

Nytta och risk med läkemedel för äldre: perorala antikoagulantia och trombocythämmare

En systematisk litteraturöversikt

November 2014

(preliminär version webbpublicerad 2014-11-26)



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder.

SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU ger ut flera rapportserier. I ”SBU Utvärderar” har SBU:s expertgrupper själva gjort den systematiska utvärderingen. Serien omfattar både etablerade metoder (gula rapporter) och nya metoder (Alert). ”SBU Kommenterar” sammanfattar och kommenterar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU svarar också på frågor direkt från beslutsfattare i vården via SBU:s Upplysningstjänst.

Välkommen att läsa mer om SBU:s rapporter och verksamhet på www.sbu.se.

Denna utvärdering publicerades år 2014. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat.

Denna rapport (nr 229) kan beställas från Strömberg distribution
Telefon: 08-779 96 85 • Fax: 08-779 96 10 • E-post: sbu@strd.se

Grafisk produktion av Yra AB

Tryckt av Elanders Sverige AB, Mölnlycke, 2014

Rapportnr: 229 • ISBN 978-91-85413-70-6 • ISSN 1400-1403

Citera denna rapport: SBU. Nyttan och risken med läkemedel för äldre: perorala antikoagulantia och trombocythämmare. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014. SBU-rapport nr 229. ISBN 978-91-85413-70-6.

Nytta och risk med läkemedel för äldre: perorala antikoagulantia och trombocythämmare

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

Sakkunniga

Johan Fastbom
(ordförande)
Carina Blomström
Lundqvist
Sten Landahl
Christer Norman
Lars Sandman (etiker)

SBU

Kickan Håkanson
(projektadministratör)
Jan Liliemark
(biträdande projektledare)
Hanna Olofsson
(informationsspecialist)
Sigurd Vitols
(projektledare)

Externa granskare

Paul Hjemdahl
Veronica Murray
Jan-Håkan Jansson

Innehåll

SBU:s sammanfattning och slutsatser	11
1. Inledning	29
Syfte	30
Målgrupper	31
2. Bakgrund	33
Begrepp och definitioner	33
Översikt av de studerade läkemedlen och deras mekanismer	34
Perorala antikoagulantia	34
Trombocyttaggregationshämmande läkemedel	35
Nuvarande praxis – behandling med perorala antikoagulantia och trombocythämmare	36
1. Djup ventrombos/lungemboli	36
2. Strokeprofylax vid förmaksflimmer och mekanisk hjärtklaffprotes	36
3. Transitorisk ischemisk attack (TIA) och ischemisk stroke	37
4. Stabil kranskärlssjukdom	37
5. Akuta koronara syndrom	37
6. Perifera artärsjukdomar	38
3. Metodbeskrivning	39
Övergripande frågeställningar	39
Inklusionskriterier	39
Exklusionskriterier, avgränsningar	40
Exkluderade populationer	40
Exkluderande interventioner	40
Studiedesign	41
Studiestorlek	41
Litteratursökning	41
Granskning och kvalitetsbedömning av litteraturen	41

Fas 1: Gallring av artiklar mot inklusions- och exklusionskriterier	41
Fas 2: Kvalitetsgranskning av relevanta artiklar	42
Fas 3: Tabellering av relevanta data från studier	42
Bedömning av studiekvalitet	42
Det vetenskapliga underlagets styrka	43
Etiska och sociala aspekter	45
4. Resultatsammanställning	47
4.1 Djup ventrombos och lungemboli – resultat av granskningen	48
Beskrivning av ingående studier	48
<i>Förebygga djup ventrombos och lungemboli med lågdos-acetylsalicylsyra (ASA)</i>	48
<i>Behandling för att förhindra återfall av symtomatisk venös tromboembolism</i>	51
<i>Förlängd antikoagulantibehandling med vitamin K-antagonister eller nya orala antikoagulantia för att förhindra återfall i tromboembolisk sjukdom</i>	52
<i>Dabigatran efter knä- eller höftledsplastik</i>	58
<i>Dabigatran för behandling av djup ventrombos</i>	59
<i>Rivaroxaban jämfört med enoxaparin-warfarin efter lungemboli</i>	61
Konklusioner	64
4.2 Strokeprofylax vid förmaksflimmer och hjärtklaffprotes – resultat av granskningen	84
Strokeprofylax vid förmaksflimmer	84
<i>Etablerade läkemedel</i>	84
<i>Nya orala antikoagulantia (NOAK)</i>	89
<i>Nya trombocythämmare</i>	100
Strokeprofylax vid hjärtklaffproteser	102
<i>En äldre metaanalys</i>	102
<i>Dabigatran jämfört med warfarin</i>	103
<i>Antikoagulantia och trombocythämmare vid klaffbiopoteser</i>	103
<i>Warfarin och mekanisk hjärtklaff</i>	106
Konklusioner	107

4.3 Profylax mot återinsjuknande i ischemisk stroke –	126
resultat av granskningen	
Dipyridamol plus ASA jämfört med ASA monoterapi	126
<i>ASA med eller utan heparin jämfört med ingen ASA</i>	127
ASA plus dipyridamol jämfört med placebo	132
En fyrramad studie med ASA, dipyridamol,	135
kombinationen av dessa eller placebo	
<i>ASA plus dipyridamol jämfört med klopidogrel</i>	136
<i>ASA plus klopidogrel jämfört med ASA monoterapi</i>	138
Konklusioner	139
4.4 Stabil kranskärslsjukdom – resultat av granskningen	154
Cilostazol som tillägg till ASA plus klopidogrel	154
<i>ASA (160 mg) jämfört med warfarin (1 eller 3 mg)</i>	155
<i>kombinerat med ASA (80 mg)</i>	
Blödningsrisk hos PCI-planerade med klopidogrel	157
kombinerat med ASA jämfört med bara ASA	
Konklusion	158
4.5 Akuta koronara syndrom – resultat av granskningen	166
ASA jämfört med placebo efter infarkt	166
Klopidogrel plus ASA jämfört med enbart ASA	168
vid akut koronarsyndrom utan ST-höjning	
Klopidogrel plus ASA jämfört med enbart ASA	168
efter misstänkt akut hjärtinfarkt	
Olika doser klopidogrel jämfört med olika doser ASA	170
vid akut koronarsyndrom	
PCI-behandlade	171
Jämförelse av klopidogrelbehandlingens längd	172
som tillägg till ASA efter PCI och stentimplantat	
Tikagrelor jämfört med klopidogrel vid akut	173
koronarsyndrom	
<i>Subgruppsanalyser av PLATO-studien</i>	174
Prasugrel jämfört med klopidogrel vid	177
akut koronarsyndrom och PCI	
Orala antikoagulantia	179
<i>Rivaroxaban i låg dos som tillägg till ASA</i>	179
<i>plus klopidogrel eller tiklopidin</i>	
<i>Dabigatran som tillägg till ASA plus klopidogrel</i>	180

<i>Apixaban som tillägg till standard-trombocyt-hämmare (ASA plus P2Y12 receptorantagonist – oftast klopidogrel) hos patienter med hög risk för akut koronarsyndrom</i>	181
Konklusioner	183
4.6 Perifera artärsjukdomar – resultat av granskningen	204
Orala antikoagulantia eller lågdos-ASA efter infrainguinal bypasskirurgi	204
Konklusion	205
4.7 Kardiovaskulär prevention – resultat av granskningen	208
Metaanalys med individuella patientdata från förebyggande studier med lågdos-ASA hos personer med och utan tidigare hjärt- och kärlsjukdom	208
ASA eller placebo till friska kvinnor	211
Behandling med ASA, warfarin eller en kombination av dessa, av personer med ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom	213
ASA plus klopidogrel jämfört med bara ASA hos personer med kärlsjukdom eller riskfaktorer	214
ASA eller icke-ASA vid typ II-diabetes	215
Konklusioner	217
4.8 Biverkningar – resultat av granskningen	228
Risk för intrakraniell blödning hos antikoagulantibehandlade	228
Risk för gastrointestinal blödning hos kumarinanvändare	229
Blödningar med VKA vid djup ventrombos eller förmaksflimmer	230
Warfarin och förmaksflimmer	232
Sjukhusvård pga blödning och tromboembolism hos antikoagulantibehandlade i relation till INR-värde	233
Gastrointestinal blödning hos ASA-behandlade	235
Gastrointestinal eller intrakraniell blödning hos ASA-behandlade	235
Konklusioner	236

5. Etiska och sociala aspekter	245
Sammanfattning	247
6. Användning av antikoagulantia och trombocythämmare i Sverige	249
Nationella siffror baserade på läkemedelsregistret	249
Underbehandling av förmaksflimmer	252
7. Diskussion	253
8. Konsekvensanalys	257
9. Kunskapsluckor	259
10. Referenser	261
11. Ordförklaringar och förkortningar	269
12. Projektgruppen, externa granskare, bindningar och jäv	277
Projektgrupp	277
Kansli	277
Externa granskare	278
Bindningar och jäv	278

Bilagor

Rapportens bilagor är publicerade på www.sbu.se

Bilaga 1. Sökstrategier

Bilaga 2. Exkluderade studier

Bilaga 3. Checklista

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU:s sammanfattning och slutsatser

I denna systematiska kunskapsöversikt har vi undersökt hur starkt det vetenskapliga stödet är för att personer som är 65 år och äldre har nytta av behandling med perorala antikoagulantia och trombocythämmare (läkemedel som hämmar blodets levringsförmåga) eller om riskerna överväger. Med *nytta* avses förhindrande av kardiovaskulära händelser och med *risk* avses här blödningar.

Vi har gått igenom de läkemedel som var godkända i Sverige år 2013 och på deras respektive indikationer, men vi redovisar även nya ännu icke godkända läkemedel vars effekter har studerats i kliniska studier.

Slutsatser

- ▶ Det finns inga vetenskapligt underbyggda skäl att enbart på grund av hög ålder avstå från att behandla patienter med blodförtunnande läkemedel (perorala antikoagulantia eller trombocythämmare). Balansen mellan nytta och risk är överlag minst lika bra hos äldre personer som hos yngre. Detta gäller för de flesta av de studerade indikationerna såsom förmaksflimmer, stroke och hjärtinfarkt.
- ▶ Studier på det här området omfattar sällan uttalat sjuka äldre personer med många samtidiga läkemedelsbehandlingar. Den ansvarige läkaren måste därför alltid bedöma den enskilda individens risk för blödning och ta hänsyn till annan läkemedelsbehandling som kan störa och påverka risker, i synnerhet vid behandling med warfarin eller nya blodförtunnande medel.

Kunskapsluckor

För flera indikationer saknas studier och analyser för personer som är 65 år och äldre.

Bakgrund och syfte

Vår befolkning blir allt äldre, medellivslängden ökar och vi får fler äldre personer som är vitala och har en god livskvalitet. Dödligheten har minskat i framför allt hjärt- och kärlsjukdomar och stroke. Äldre personer behandlas i allt större utsträckning mot högt blodtryck, hyperlipidemi och diabetes för att förebygga hjärt- och kärlsjukdomar. Under den senaste 20-årsperioden har andelen äldre personer som behandlats med läkemedel och antalet läkemedel per person ökat kraftigt. Den största ökningen ses bland hjärt- och kärl-läkemedel, protonpumpshämmare och antidepressiva läkemedel. Eftersom effekterna av läkemedel hos äldre är bristfälligt studerade så väljs behandling av äldre i hög utsträckning på basen av den behandlingseffekt och de biverkningar som ses hos yngre och medelålders personer och i viss mån av minimering av risker med behandlingen.

Perorala antikoagulantia och trombocythämmare har en stor användning vid ett flertal diagnoser såsom förmaksflimmer, hjärtklaffsjukdom, kranskärlssjukdom, djup ventrombos/lungemboli, trombosprofylax vid kirurgi och sekundärprofylax efter stroke. Det är sjukdomar som i stor utsträckning drabbar äldre personer. Vissa läkemedel, såsom warfarin, har ett relativt snävt terapeutiskt intervall, dvs skillnaden mellan optimal dos för effekt och biverkningar är liten. Läkemedlen är viktiga och många används högt upp i åldrarna trots osäkert kunskapsunderlag om nytta och risk för personer som är 65 år och äldre. Det finns också en underanvändning av dessa viktiga läkemedel hos äldre som kan bero på en överdriven rädsla för biverkningar.

I denna systematiska kunskapsöversikt har vi gått igenom det vetenskapliga stödet för en positiv nytta–riskbalans för perorala antikoagulantia och trombocythämmare för personer 65 år och äldre.

Uppdraget

Regeringen gav i uppdrag till Socialstyrelsen och SBU att tillsammans starta en verksamhet som fortlöpande ska stödja huvudmännen med kunskaper rörande vård och omsorg om de mest sjuka äldre.

Metod

Vid granskningen och sammanställningen av den vetenskapliga litteraturen har samma metodik använts som i övriga SBU-projekt. Med utgångspunkt från projektets frågeställningar gjordes systematiska sökningar i bibliografiska databaser. Studierna relevans- och kvalitetsgranskades av experterna i projektgruppen. För evidensgraderingen användes Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE). Eftersom inte tillräckligt många studier fanns för att göra en sammanlagning (metaanalys) av effekt och/eller biverkningar, evidensgraderades varje utfallsmått för sig i varje studie. Se Faktaruta 1 för definitioner av studiekvalitet, evidensstyrka och slutsatser. Observera att det vetenskapliga underlaget ”startar” på olika ”poäng” för randomiserade kontrollerade studier (⊕⊕⊕⊕ starkt vetenskapligt underlag), och observationsstudier (⊕⊕○○ begränsat vetenskapligt underlag).

Faktaruta 1 Studiekvalitet, evidensstyrka och slutsatser.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrka är ett mått på hur tillförlitligt resultatet är. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, precision i data och risk för publikationsbias.

Faktarutan fortsätter på nästa sida

Faktaruta 4.1 fortsättning

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕⊕).
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕○).
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Begränsat vetenskapligt underlag** (⊕⊕○○).
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag** (⊕○○○).
När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Evidensgraderade resultat

Djup ventrombos och lungemboli

- Profylax med acetylsalicylsyra (ASA) 160 mg x 1 medför en cirka 30-procentig relativ riskminskning för djupa ventromboser och/eller lungembolier hos äldre personer upp till 84 års ålder som ska genomgå höftledskirurgi (⊕⊕⊕⊕), men effekten motverkas av en riskökning för blödningar (⊕⊕⊕⊕) som i absoluta tal närmast upphäver nyttan.

- Förlängd (1 år) apixabanbehandling av äldre personer över 65 år som avslutat 3–12 månaders antikoagulantibehandling efter djup ventrombos (DVT) eller lungemboli (med eller utan DVT), har en cirka 50-procentig relativ skyddseffekt (8-procentig absolut riskreduktion per år) för återfall i tromboembolisk sjukdom (⊕⊕⊕○). Över 75 års ålder kan dock en positiv nytta–riskbalans inte anses säkerställd pga en betydande icke-signifikant riskökning för blödningar, speciellt i samband med nedsatt njurfunktion.

Tabell 1 Evidensgraderade resultat för nytta–riskbalans vid behandling av djup ventrombos och lungemboli hos äldre.

Experiment	Kontroll	Indikation	Effekt	Blödningsrisk	Nytta–riskbalans
ASA	Placebo	Tromboembolisk profylax efter höftkirurgi	Bättre ⊕⊕⊕⊕	Ökad ⊕⊕⊕⊕	Neutral
Apixaban	Placebo	Förlängd behandling efter djup ventrombos/ lungemboli	Bättre ⊕⊕⊕○	För att risk för blödning inte är ökad hos äldre ⊕○○○	Positiv <75 års ålder. Oklar ≥75 års ålder

ASA = Acetylsalicylsyra

Strokeprofylax vid förmaksflimmer

- Nytta–riskbalansen för vitamin K-antagonister som strokeprofylax vid förmaksflimmer förefaller inte ändras med åldern medan en viss minskning av nyttan kan ses för trombocythämmare. Eftersom den absoluta risken för stroke ökar med åldern kan slutsatsen dras att den absoluta nyttan av warfarin eller annan vitamin K-antagonist ökar med åldern. Positiv nytta–riskbalans är visad upp till cirka 90 års ålder (⊕⊕⊕⊕).
- Nytta–riskbalansen för vitamin K-antagonister är bättre än för ASA som strokeprofylax vid förmaksflimmer oavsett ålder (⊕⊕⊕⊕).

- Apixaban visar, jämfört med ASA, en närmare 50-procentig riskreduktion för stroke och systemisk embolism hos personer som är 75 år och äldre med förmaksflimmer som bedömts som olämpliga för warfarinbehandling (⊕⊕⊕⊕). Nyttå–riskbalansen bedöms som positiv för äldre personer eftersom blödningsrisken inte skiljer sig åt (⊕⊕⊕○). En studie som jämförde warfarin med ASA hos äldre personer visade på liknande sätt en klar klinisk nytta–nettoeffekt av warfarin jämfört med ASA.
- Apixaban jämfört med warfarin har en positiv nytta–riskbalans i att förhindra stroke och systemisk embolism hos personer som är 75 år och äldre med förmaksflimmer. Den bättre effekten (⊕⊕○○) med apixaban avtar vid bättre kontroll av warfarinbehandlingen medan den lägre risken för blödning verkar kvarstå (⊕⊕⊕○). Nyttå–riskbalansen bedöms som positiv.
- Rivaroxaban är inte sämre än warfarin med ett lågt medel-TTR (tid inom terapeutiskt område) i att förhindra stroke och systemisk embolism hos äldre personer (>75 år) med förmaksflimmer (⊕⊕⊕○). Blödningskomplikationerna mellan rivaroxaban och warfarin skiljer sig inte åt för olika åldersgrupper (⊕⊕⊕○). Nyttå–riskbalansen bedöms som neutral.
- Dabigatran i den högre dosen (150 mg) har bättre effekt jämfört med warfarin med ett lågt medel-TTR i att förhindra stroke och systemisk embolism hos personer som är 75 år och äldre (⊕⊕○○) men blödningsrisken ökar med åldern för dabigatran relativt warfarin (⊕⊕⊕⊕). Den ökade blödningsrisken kan bero på äldre personers nedsatta njurfunktion och ackumulation av dabigatran, vars eliminering är beroende av njurfunktionen. Nyttå–riskbalansen bedöms som neutral eller negativ. Effekten av dabigatran i den lägre dosen (110 mg*) är inte sämre jämfört med warfarin (⊕⊕○○) och blödningsrisken är inte ökad (⊕⊕○○). Nyttå–riskbalansen bedöms som neutral.
- Klopidoqrel kombinerat med ASA är effektivare än ASA ensamt i att förhindra allvarlig kardiovaskulär händelse hos äldre personer med

* Rekommenderad dos enligt produktresumé till personer 80 år och över.

förmaksflimmer som bedömts som olämpliga för warfarin (⊕⊕○○). Blödningensrisken för klopidogrel, som tillägg till ASA, är kraftigt förhöjd i hela populationen (⊕⊕⊕○) och nytta–riskbalansen för äldre blir därför neutral eller negativ.

Tabell 2 Evidensgraderade resultat för nytta–riskbalans av strokeprofylax vid förmaksflimmer hos äldre personer.

Experiment	Kontroll	Indikation	Effekt	Blödningens- risk	Nytta– riskbalans
Vitamin K-antagonist	Placebo	Förmaksflimmer	Bättre ⊕⊕⊕⊕	Ökad ⊕⊕⊕○	Positiv (upp till 90 års ålder)
ASA	Placebo	Förmaksflimmer	Bättre ⊕⊕⊕⊕	Ingen riskökning ⊕⊕⊕○	Positiv (men sämre än för warfarin)
Vitamin K-antagonist	ASA	Förmaksflimmer	Bättre ⊕⊕⊕⊕	Ökad med warfarin ⊕⊕⊕⊕	Positiv
Apixaban	ASA	Förmaksflimmer (patienter olämpliga för warfarin)	Bättre ⊕⊕⊕⊕	Ingen riskökning ⊕⊕⊕○	Positiv
Apixaban	Warfarin	Förmaksflimmer	Bättre ⊕⊕○○ (Vid lågt TTR)	Minskad risk med apixaban ⊕⊕⊕○	Positiv
Rivaroxaban	Warfarin	Förmaksflimmer	För ingen skillnad ⊕⊕⊕○ (Vid lågt TTR)	För ingen skillnad ⊕⊕⊕○	Neutral
Dabigatran (150 mg)	Warfarin	Förmaksflimmer	Bättre ⊕⊕○○ (Vid lågt TTR)	Ökad blödningensrisk ⊕⊕⊕⊕	Neutral eller negativ
Dabigatran (110 mg)	Warfarin	Förmaksflimmer	För ingen skillnad (⊕⊕○○) (Vid lågt TTR)	För ingen skillnad (⊕⊕○○)	Neutral

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 fortsättning

Experiment	Kontroll	Indikation	Effekt	Blödningsrisk	Nytta-riskbalans
Klopidogrel + ASA	ASA	Förmaksflimmer (patienter olämpliga för warfarin)	Kombination bättre ⊕⊕○○	Ökad blödningsrisk ⊕⊕⊕○	Neutral eller negativ (blödningsrisk ökad i hela studiepopulationen)

ASA = Acetylsalicylsyra; TTR = Tid inom terapeutiskt område

Profylax mot återinsjuknande i ischemisk stroke¹

- ASA ensamt (⊕⊕⊕○) liksom kombinationen ASA plus dipyridamol (⊕⊕⊕⊕) reducerar risken för ny stroke eller död i alla åldersgrupper (också över 80 år) hos personer med tidigare stroke eller TIA. Nyttariskbalansen bedöms som positiv.
- Klopidogrel har en tilläggs effekt till enbart ASA på risken för återinsjuknande i stroke hos äldre (⊕⊕⊕○) men blödningsrisken hos äldre är inte säkerställd (⊕○○○). Nyttariskbalansen bedöms som oklar.

Tabell 3 Evidensgraderade resultat för nytta-riskbalans av profylax mot återinsjuknande i ischemisk stroke hos äldre.

Experiment	Kontroll	Indikation	Effekt	Blödningsrisk	Nytta-riskbalans
ASA	Placebo	Profylax återinsjuknande ischemisk stroke	Bättre ⊕⊕⊕○	Ökad ⊕⊕⊕○	Positiv
ASA + dipyridamol	Placebo	Som ovan	Bättre ⊕⊕⊕⊕	Blödningar ej särredovisade ²	Positiv

¹ Vid flertalet av dessa studier har patienter med förmaksflimmer inte exkluderats.

² Utfallsmåttet var totalt antal döda + slaganfall.

Klopidogrel + ASA	ASA	Som ovan	Bättre ⊕⊕⊕○	För avsaknad av ökad blödningsrisk ⊕○○○	Oklar hos äldre pga oklar blödningsrisk
----------------------	-----	----------	----------------	--	--

ASA = Acetylsalicylsyra

Akuta koronara syndrom

- ASA (160 mg) inom 24 timmar reducerar risken (⊕⊕⊕○) för vaskulär mortalitet inom fem veckor hos äldre (60–69 år och över 70 år) med misstänkt hjärtinfarkt, utan att blödningsrisken med säkerhet ökar (⊕○○○). Nyttå–riskbalansen bedöms som positiv.
- Den sammanlagda risken för hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död, minskar vid tillägg av klopidogrel till ASA hos äldre med akut koronarsyndrom utan ST-höjning (⊕⊕⊕⊕). Blödningsrisken med tillägg av klopidogrel är ökad i hela populationen men åldersdata saknas (⊕⊕⊕○). Nyttå–riskbalansen bedöms som oklar.
- Tikagrelor har bättre effekt än klopidogrel som tillägg till ASA på risk för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke hos äldre med akut koronarsyndrom (⊕⊕⊕○) men risken för allvarlig, icke-bypass-kirurgirelaterad blödning, är ökad i hela populationen (⊕⊕○○). Nyttå–riskbalansen bedöms som oklar.
- Prasugrel har bättre effekt än klopidogrel som tillägg till ASA på kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke hos äldre med akut koronarsyndrom planerade för ballongvidgning av kranskärl (PCI) (⊕⊕○○). Prasugrel ökar däremot risken för allvarlig blödning i hela populationen (⊕⊕○○). Nyttå–riskbalansen bedöms som oklar.
- Rivaroxaban i låg dos som tillägg till ASA, i kombination med klopidogrel eller tiklopidin, minskar risken för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke hos äldre med akut koronarsyndrom (⊕⊕○○), men risken för blödning ökar kraftigt för personer över 65 år (⊕⊕⊕⊕). Nyttå–riskbalansen bedöms som oklar eller negativ.

Tabell 4 Evidensgraderade resultat för nytta–riskbalans vid akuta koronara syndrom hos äldre.

Experiment	Kontroll	Indikation	Effekt	Blödningsrisk	Nytta–riskbalans
ASA	Placebo	Misstänkt hjärtinfarkt	Bättre ⊕⊕⊕○	För avsaknad av ökad blödningsrisk ⊕○○○	Positiv
Klopidogrel + ASA	ASA	Akut koronar-syndrom	Bättre ⊕⊕⊕⊕	Ökad blödningsrisk ⊕⊕⊕○	Oklar pga ökad blödningsrisk i hela studiepopulationen
Tikagrelor + ASA	Klopidogrel + ASA	Akut koronar-syndrom	Bättre ⊕⊕⊕○	Ökad blödningsrisk med tikagrelor ⊕⊕○○	Oklar pga ökad blödningsrisk i hela studiepopulationen
Prasugrel + ASA	Klopidogrel + ASA	Akut koronar-syndrom	Bättre ⊕⊕○○	Ökad blödningsrisk med prasugrel ⊕⊕○○	Oklar pga ökad blödningsrisk i hela studiepopulationen
Rivaroxaban + ASA + klopidogrel eller tiklopidin	ASA + klopidogrel eller tiklopidin	Akut koronar-syndrom	Bättre ⊕⊕○○	Ökad blödningsrisk med rivaroxaban ⊕⊕⊕⊕	Oklar eller negativ pga ökad blödningsrisk äldre

ASA = Acetylsalicylsyra

Perifera artärsjukdomar

- Det finns inte någon skillnad i effekt (⊕⊕○○) att förhindra transplan-tatocklusion mellan högintensiv vitamin K-antagonist-behandling och ASA-behandling hos äldre som genomgått infrainguinal bypasskirurgi. Risken för allvarlig blödning med högintensiv vitamin K-antagonist-behandling jämfört med ASA-behandling är dock närmast fördubblad (⊕⊕⊕○). Nytta–riskbalansen bedöms som negativ.

Tabell 5 Evidensgraderade resultat för nytta–riskbalans av vitamin K-antagonist-behandling jämfört med ASA-behandling för att förhindra transplantat-occlusion och risk för blödning hos äldre som genomgått infrainguinal bypasskirurgi.

Experiment	Kontroll	Indikation	Effekt	Blödningsrisk	Nytta–riskbalans
Vitamin K-antagonister (INR 3–4,5)	ASA (80 mg)	Profylax transplantat-occlusion	För ingen skillnad ⊕⊕○○	Ökad med vitamin K-antagonister ⊕⊕⊕○	Negativ

ASA = Acetylsalicylsyra; INR = International normalised ratio

Kardiovaskulär prevention

- Primärprevention med ASA minskar den sammanlagda risken (⊕⊕⊕○) för hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död också hos friska äldre (65–74 år) men den marginella effekten tas ut av en ökad risk för blödning hos äldre (⊕⊕⊕○). Nytta–riskbalansen bedöms som neutral.
- Sekundärprevention med ASA minskar den sammanlagda risken för hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död också hos äldre (65–74 år) (⊕⊕⊕○) och den sammanlagda nytta–riskbalansen är positiv eftersom risken för allvarlig blödning (⊕⊕⊕○) i hela populationen är förhållandevis låg.

Tabell 6 Evidensgraderade resultat för nytta–riskbalans av kardiovaskulär prevention hos äldre.

Experiment	Kontroll	Indikation	Effekt	Blödningsrisk	Nytta–riskbalans
ASA	Placebo	Primärprevention kardiovaskulär sjukdom	Bättre ⊕⊕⊕○	Ökad ⊕⊕⊕○	Neutral, ökad blödningsrisk tar ut positiv effekt
ASA	Placebo	Sekundärprevention kardiovaskulär sjukdom	Bättre ⊕⊕⊕○	Ökad ⊕⊕⊕○	Positiv, saknas ålderdata blödningar äldre, men absolut riskökning blödningar marginell i hela studiepopulationen

ASA = Acetylsalicylsyra

Biverkningar

- Vitamin K-antagonister har inte en åldersbetingad ökning av risken för blödning även om bakgrundrisken för blödning ökar med åldern (⊕⊕○○).
- Lågdos-ASA har inte en åldersbetingad ökning av risken för blödning även om bakgrundrisken för blödning ökar med åldern (⊕⊕○○).

Etisk sammanfattning

Det finns risk för underbehandling av äldre personer bara på grund av ålder. Orsaker till det kan vara rädsla för oönskade effekter av behandling och attitydfrågor hos hälso- och sjukvårdspersonal. Oberoende av ålder bör alla patienter ha rätt till adekvat behandling med antikoagulantia. Personer med svåra sjukdomar inklusive svår kognitiv svikt bör få antikoagulantibehandling om insjuknande i stroke eller annan embolisk sjukdom riskerar att påtagligt försämra deras livskvalitet.

Sammanfattande diskussion

Syftet med rapporten var att undersöka vilken evidens som finns för att personer som är 65 år och äldre har nytta av behandling med perorala antikoagulantia och trombocythämmare vid de olika indikationer som läkemedlen är godkända för i Sverige.

Vi fann, som väntat, få studier som bara hade studerat de som var 65 år och äldre. Vi fick därför förlita oss på studier som i subgruppsanalyser undersökte effekt och blödningsrisk på äldre. Detta är inte, i och för sig, en nackdel eftersom effekter och biverkningar hos de allra äldsta jämförs med yngre under samma betingelser. Vi ställdes därför inför följande fråga upprepade gånger: Gäller studiens huvudresultat i hela populationen också de äldre som analyserats med subgruppsanalyser? I sådana analyser finns alltid risken att subgruppsanalyser för åldersgrupp kan bli icke-signifikanta trots att hela populationens resultat visar ett signifikant resultat. Detta kan bero på att den analyserade subgruppen blir för liten till antalet individer och den statistiska styrkan blir därmed för låg. Om man delar upp en population i tillräckligt många ålderssubgrupper, skulle samtliga subgruppsanalyser kunna bli statistiskt icke-signifikanta. Det är därför viktigt att fokusera på storleksordningen av nytta och risk i de olika åldersgrupperna även om signifikans inte föreligger beroende på att patientantalet är för litet. När huvudresultatet i studien inte visar statistisk signifikant skillnad och när man i subgruppsanalyser finner ett intressant resultat, finns risk för övertolkning. Det är i sådana situationer viktigt att subgruppsanalyserna i studien är specificerade i förväg och att den statistiska analysen hanterat problemet med multipla analyser på ett korrekt sätt. Vi hade dock ofta en omvänd situation, där utfallet i hela studiepopulationen var statistiskt signifikant och vi skulle bedöma resultat som ”ungefär lika” i subgruppen (de äldre) som för hela studiepopulationen.

I flera studier jämfördes antitrombotiska effekter och risk för blödningar mellan warfarin och nya orala antikoagulantia (NOAK) och vi fick evidensgradera relativt små skillnader som visades i subgruppsanalyser för äldre. När analyserna visade att skillnader i huvudstudiens resultat (hela studiepopulationen) påverkades av kvaliteten i kontrollen av warfarinbehandlingen, dvs skillnaderna minskade när kvaliteten i warfarin-

kontrollerna var hög (hög procentsiffra för INR-värde inom terapeutiskt intervall) såsom i Sverige, sänkte vi det vetenskapliga underlagets styrka (enligt GRADE) pga överförbarhetsproblem. I detta sammanhang ska man också komma ihåg att eventuella kliniska effektskillnader mellan NOAK och warfarin sannolikt blir större i kliniska prövningar, där man har bättre kontroll på försökspersonernas behandlingsföljsamhet, än i rutinsjukvården där behandlingsföljsamheten sannolikt blir lägre för NOAK och därmed risk för sämre antitrombotisk effekt. För warfarin kan ju behandlingsföljsamheten däremot säkerställas med INR-kontroller såväl i kliniska studier som i rutinsjukvård.

Den intressanta huvudslutsatsen som kan dras från vår systematiska kunskapsöversikt, är att läkemedelseffekter för antikoagulantia och trombocythämmare med få undantag, inte är sämre för de äldsta. Den relativa effekten är ungefär samma som för hela populationen vilket medför att den absoluta effekten också är större eftersom risken för en tromboembolisk händelse är högre hos äldre.

På biverkningssidan kan man dra samma slutsatser. Den relativa riskökningen för allvarlig blödning med läkemedlen hos äldre förefaller vara ungefär lika stor som för hela den studerade populationen. Det betyder att även om den absoluta risken för blödning är högre hos de äldsta, så kommer inte den absoluta riskökningen för allvarlig blödning att ta bort den positiva effekten. Att de studerade läkemedlen inte har några betydande riskökningar för blödning hos de äldsta stöds också av databaser och registerstudier som visat liknande risker för äldre och det speglar också mer behandlingen i den kliniska vardagen.

Viktigt att notera är emellertid att de äldsta patienterna som inkluderats i studierna, sannolikt är mer vitala, mindre multisjuka och mer sällan har avancerad polyfarmaci jämfört med patienter i sjukvården som ofta inte skulle ha kunnat inkluderas i studierna. Den ansvariga läkaren måste alltid bedöma den äldre patientens totala bakgrundsrisk inför påbörjande av behandling med antikoagulantia och trombocythämmare. Detta trots att vår rapport stöder att läkemedelseffekterna inte är sämre än för yngre patienter, liksom att den relativa riskökningen för allvarlig blödning inte är högre än för de yngre patienterna. Vid bedömningen av

sådan bakgrundsrisk bör etablerade riskfaktorer för blödning, som t ex obehandlat högt blodtryck, njurfunktion och tidigare allvarlig blödning, beaktas liksom den organisation som sköter patientens vård och förväntad behandlingsföljsamhet. Eventuella interaktioner med andra läkemedel bör också beaktas. Till exempel har warfarin väldokumenterade metabola interaktioner med ett flertal andra läkemedel. Detta bör beaktas vid både insättning och utsättning av andra läkemedel vid samtidig warfarin-behandling. För NOAK finns också ett flertal läkemedelsinteraktioner dokumenterade på metabol- och/eller transportnivå. Men här kan man inte bedöma en påverkan på effekten av NOAK på samma sätt som med ett INR-test för warfarin.

Konsekvensanalys för sjukvården

Ålder i sig är inte en kontraindikation för behandling med perorala anti-koagulantia och trombocythämmare. Patientens totala bakgrundsrisk för blödning måste, liksom för yngre patienter, vägas mot förväntad behandlingsnytta.

Kunskapsluckor

I kliniska läkemedelsprövningar bör effekter och biverkningar hos äldre personer noggrannare registreras och analyseras än vad som görs idag. Äldre personer bör i större utsträckning inkluderas i studier. Även sjuka patienter med flera olika läkemedelsbehandlingar bör studeras systematiskt. Eftersom äldre patienter ofta inkluderas i studierna bör resultaten för denna åldersgrupp tydliggöras.

1. Inledning

Sveriges befolkning blir allt äldre och medellivslängden stiger. Idag är omkring 490 000 personer över 80 år, ett antal som kommer att öka till 750 000 om drygt 20 år.

Dödligheten har framför allt minskat i hjärt- och kärlsjukdomar och stroke. Antalet personer med kronisk sjukdom ökar och det är huvudsakligen de stora folksjukdomarna hjärt- och kärlsjukdomar, tumörsjukdomar, demens, diabetes och rörelseorganens sjukdomar som står för ökningen. Äldre personer behandlas i allt större utsträckning med förebyggande behandling vid t ex hypertoni, hyperlipidemi och tromboembolisk sjukdom.

Vi får således fler personer i hög ålder med flera olika sjukdomar vilket leder till behandling med allt fler läkemedel. Under den senaste 20-årsperioden har andelen äldre som behandlas med läkemedel och antalet läkemedel per person ökat kraftigt. Den största ökningen ser vi bland hjärt- och kärlläkemedel, protonpumpshämmare och antidepressiva läkemedel.

Under de senaste decennierna har ett stort antal nya läkemedel introducerats tillsammans med nya riktlinjer och vårdprogram vilka också rekommenderat behandling av äldre patienter. I mycket liten utsträckning är dessa behandlingar studerade på personer över 75 års ålder och i ännu mindre utsträckning i kombination med flera samtidiga sjukdomar.

Behandlingseffekter är mycket lite studerade på äldre patienter [1,2]. I stället har man oftast fokuserat på riskerna med läkemedelsbehandling hos äldre. Läkemedelsrelaterade problem såsom biverkningar, ökar med stigande ålder, dels pga polyfarmaci och dels pga att äldre personer ofta behandlas med fel läkemedel i fel dos och ibland på felaktig indikation. Dessutom har det visat sig att uppföljning av läkemedelsbehandling upp-

visat brister bland äldre. Cirka 30 procent av dem som söker sjukvård beräknas ha biverkningar och ungefär hälften av biverkningarna bedöms kunna undvikas och vara möjliga att förebygga [3].

Eftersom effekterna av läkemedel hos äldre är bristfälligt studerade så väljs behandling av äldre i hög utsträckning på basen av den behandlingseffekt och de biverkningar som ses hos yngre och medelålders personer samt i viss mån av minimering av risker med behandlingen. År 2010 publicerade Socialstyrelsen Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre [4]. Indikatorerna indelas i läkemedelsspecifika och diagnosspecifika och riktas in på möjligheten att minimera riskerna med läkemedelsbehandling till äldre. Det är av stor vikt att i högre utsträckning än idag försöka värdera effekten av läkemedel i förhållande till risken som den äldre patienten löper av behandlingen. Det kan ske i den enskilda behandlingssituationen med utgångspunkt från symtomlindring och livskvalitet hos patienten. Samtidigt är det viktigt att ha ett vetenskapligt underlag för behandlingseffekter och val av behandling.

Regeringen gav i uppdrag till Socialstyrelsen och SBU att tillsammans ”starta en verksamhet som fortlöpande ska stödja huvudmännen med kunskaper rörande vård och omsorg om de mest sjuka äldre”. I delprojektet Indikatorer och kunskapsstöd, ska SBU bistå Socialstyrelsen med att fortlöpande bedöma graden av evidens för olika utfallsmått på läkemedelsbehandling hos äldre. Det ska ske genom att kontinuerligt ompröva, revidera och komplettera indikatorerna för äldres läkemedelsterapi.

Syfte

I detta projekt har vi avsett att studera perorala antikoagulantia och trombocythämmare som förskrivs i hög utsträckning till personer som är 65 år eller äldre och som kan orsaka läkemedelsrelaterade problem. Vi har utvärderat det vetenskapliga stödet för nyttan av läkemedelsbehandlingen i relation till riskerna i denna åldersgrupp. Vi har i vissa fall undersökt hur högt upp i åldrarna det finns vetenskapligt underlag för en positiv nytta–riskbalans.

Målgrupper

Avsikten med rapporten är att ge stöd till huvudmännen i hälso- och sjukvården samt inom äldreomsorgen. Rapporten riktas till läkare och vårdpersonal i slutenvård, specialistmottagningar, primärvård samt till kommunal vård och omsorg. Kunskaperna i denna rapport kommer att läggas i den nya kunskapsguiden (www.kunskapsguiden.se).

2. Bakgrund

Perorala antikoagulantia och trombocythämmare har en stor användning vid ett flertal diagnoser såsom, förmaksflimmer, hjärtklaffsjukdom, kranskärslssjukdom, djup ventrombos/lungemboli, trombosprofylax vid kirurgi, sekundärprofylax efter stroke och stentning vid kranskärslssjukdom och perifer artärsjukdom. Vissa läkemedel, såsom warfarin, har relativt snävt terapeutiskt intervall, dvs skillnaden mellan optimal dos för effekt och allvarliga biverkningar är liten. Läkemedlen är viktiga och många används högt upp i åldrarna trots osäkert kunskapsunderlag om nytta och risk för personer som är 65 år eller äldre.

Begrepp och definitioner

I denna rapport presenterar vi det vetenskapliga stödet för nyttan av perorala antikoagulantia och trombocythämmare i förhållande till risken hos personer 65 år och äldre. Vi har undersökt det vetenskapliga underlaget för en positiv nytta–riskbalans för personer i denna åldersgrupp. Målet med rapporten har inte varit att ge en systematisk översikt över hela behandlingsfältet. Vi har t ex sökt information om nytta–riskbalans relaterad till ålder för strokeprofylax med warfarin och nya antikoagulantia vid förmaksflimmer. Vid förmaksflimmer och samtidig kranskärslssjukdom (och eventuellt ballongvidgning, så kallat PCI) kan dubbel- eller trippelbehandling bli aktuell med tillägg av olika trombocythämmare, beroende på risk. Om studier med subgruppsanalyser avseende ålder vid sådana behandlingssituationer har funnits, har dessa inkluderats. Vi har inte tagit med studier där dubbel- eller trippelbehandling varit indicerad ur ett generellt perspektiv.

Regeringens uppdrag till SBU att bistå Socialstyrelsen med kunskapsunderlag handlar om de mest sjuka äldre. Det finns dock ingen enhetlig och allmänt accepterad beskrivning av vad som karaktäriserar denna grupp men Socialstyrelsen har föreslagit följande definitioner:

- personer som är över 65 år
- personer som har någon form av äldreomsorg
- personer som beskrivs som sköra och multisjuka
- personer som har en allvarlig sjukdom.

De flesta studier som inkluderar äldre särskiljer inte dessa personer. Vi har då använt kliniska studier som innefattar äldre och har subgruppsanalyser på personer över 65 år eller äldre. Dessa personer kan dock inte uppfylla kriterierna ”de mest sjuka äldre”. Många av patienterna i de aktuella studierna kan ändå, mot bakgrund av indikationerna för anti-koagulantbehandling, betraktas som sköra och med risk för allvarlig funktionsnedsättning.

Översikt av de studerade läkemedlen och deras mekanismer

Den systematiska översikten som gjorts omfattar de perorala antikoagulantia och trombocythämmare som fanns godkända för marknadsföring i Sverige år 2013. Det var följande läkemedel: warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, acetylsalicylsyra (ASA), dipyridamol, tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor och cilostazol. Läkemedlen kan delas in i följande verkningsmekanismer:

Perorala antikoagulantia

- Warfarin är det klassiska kumarinderivatet som hämmar bildningen av reducerat vitamin K och därmed bildningen av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer i levern. Stora kliniska studier med andra vitamin K-antagonister (VKA), som företrädesvis används i andra länder, finns också med i det vetenskapliga underlaget.
- Dabigatran räknas till nya perorala antikoagulantia (NOAK). Huvudsaklig verkningsmekanism är direkt trombinhämmning. Trombin är ett viktigt enzym i koagulationsprocessen som bl a omvandlar fibrinogen till fibrin som utgör ”nätverket” i blodkoaglet.
- Rivaroxaban är också ett NOAK med huvudsaklig verkningsmekanism genom direkt hämning av koagulationsfaktor Xa.

- Apixaban är ytterligare ett NOAK, som också har sin huvudsakliga verkningsmekanism genom direkt hämning av koagulationsfaktor Xa.
- Edoxaban är en Faktor Xa-hämmare som ännu inte är godkänd för marknadsföring i Sverige. Eftersom publicerade studier finns tillgängliga presenteras de här.

Trombocytaggregationshämmande läkemedel

- ASA är det klassiska trombocythämmande läkemedlet. Den huvudsakliga verkningsmekanismen syns vara acetylering och därmed irreversibel inaktivering av enzymet cyklooxygenas, som medverkar vid bildningen av tromboxan A₂ i trombocyter.
- Dipyridamol är också ett välkänt trombocythämmande läkemedel. Mekanismen bakom trombocythämningen förmodas bl a vara hämrat adenosinupptag till trombocyterna.
- Tiklopidin som upptäcktes för mer än 30 år sedan samt de nyare klopido­gre­l och prasugrel, hör till den kemiska klassen tienopyridiner. Deras aktiva metaboliter hämmar selektivt och irreversibelt bindningen av ADP (adenosindifosfat) till dess trombocyt-P2Y₁₂-receptor och efterföljande ADP-medierad aktivering av glykoprotein IIb/IIIa-komplexet, och hämmar därigenom trombocytaggregationen.
- Tikagrelor, som kemiskt är en nukleosidanalogue, är också en ADP-receptorantagonist. I motsats till tienopyridinerna, binder den inte irreversibelt till P2Y₁₂-receptorn utan hämmar ADP-bindningen allosteriskt och reversibelt.
- Cilostazol är en fosfodiesterashämmare med trombocythämmande och kärlvidgande effekter. Medlet har bara fönstertittarsjuka som godkänd indikation i Sverige men har i kliniska prövningar undersökts vid en lång rad olika kardiovaskulära sjukdomar.

Nuvarande praxis – behandling med perorala antikoagulantia och trombocythämmare

1. Djup ventrombos/lungemboli

Djup ventrombos (DVT) diagnostiseras årligen hos 15 000–20 000 personer i Sverige och lungemboli hos cirka 4 000. Risken för venös tromboembolism ökar kraftigt med åldern. Exempel på förvärvade riskfaktorer är kirurgiska ingrepp (speciellt större ortopedkirurgiska åtgärder och cancerkirurgi), trauma, stroke (framför allt i den paretiska extremiteten), hjärtsvikt (med eller utan föregående hjärtinfarkt), annan immobilisering, cancer, nefrotiskt syndrom, graviditet och läkemedel (östrogener). Exempel på medfödda riskfaktorer är kärllmissbildningar och olika koagulationsrubbnings (faktor V Leiden m fl).

Primärprofylax, som huvudsakligen ges med lågmolekylära hepariner, ges postoperativt vid kirurgi och vid immobilisering (cancer, tidigare trombos). Vid stroke är profylax mot djup ventrombos i dag inte allmänt accepterad pga risk för intrakraniell blödning. Vid hjärtinfarkt ges i dag så pass omfattande trombocythämmarbehandling att ytterligare profylax inte anses motiverad. Kortare (4–6 veckor) sekundärprofylax ges vid utbredd tromboflebit. Akut behandling av tromboembolism inleds vanligen med heparin/lågmolekylärt heparin samtidigt med vitamin K-antagonister [5]. Trombolys kan också komma i fråga initialt.

Sekundärprofylax med vitamin K-antagonister som ges under en längre tid är omdiskuterad bl a beroende på blödningsrisk.

2. Strokeprofylax vid förmaksflimmer och mekanisk hjärtklaffprotes

Vid förmaksflimmer är tromboembolirisken cirka 1–10 procent per år. Hos äldre med förmaksflimmer och multisjuklighet ökar risken till mer än 10 procent för cerebrala embolier [6]. Perorala antikoagulantia är basbehandling för att minska risken för embolier och stroke.

Mekanisk hjärtklaffprotes innebär vanligen livslång behandling med warfarin eller annan vitamin K-antagonist.

3. Transitorisk ischemisk attack (TIA) och ischemisk stroke

Trombocythämmare är indicerade efter TIA och ischemisk stroke där man bedömt att hjärtat inte varit en primär embolikälla. Vanligen ges en laddningsdos ASA 320–500 mg följt av lågdos-ASA 75–160 mg/dygn. Dipyridamol som tillägg till ASA eller monoterapi med en ADP-hämmare, såsom klopidogrel, är alternativ vid denna indikation.

4. Stabil kranskärslssjukdom

Trombocythämmare (ASA 75 mg/dag) är basbehandling. Vid ASA-allergi ges ADP-hämmare såsom klopidogrel.

5. Akuta koronara syndrom

Akuta koronara syndrom omfattar ST-höjningsinfarkt (STEMI), icke-ST-höjningsinfarkt (NSTEMI) samt instabil angina pectoris (kärilkramp). Dubbel trombocythämning med ASA + ADP-hämmare ges omedelbart med laddningsdos för att snabbt kunna uppnå god effekt. Efter PCI (ballongvidgning) med stent behövs dubbel trombocythämning under en begränsad tid (1 månad till 1 år) för att skydda mot reocklusion av stenten, varefter patienten får fortsätta med enbart ASA. Läkemedelsstent kan kräva förlängd behandlingstid med två trombocythämmare. Under PCI-ingreppet och de närmaste dagarna därefter ges oftast även antikoagulantia i form av lågmolekylärt heparin eller fondaparinux. NSTEMI och instabil angina behandlas i princip som STEMI initialt med ASA kombinerat med ADP-hämmare och antikoagulation med lågmolekylärt heparin eller fondaparinux (trippelbehandling) [7]. Vid samtidigt förmaxflimmer och/eller påvisad kardiogen embolikälla i form av mural tromb ges antingen dubbel- eller trippelbehandling med ASA, klopidogrel och warfarin, eller klopidogrel + warfarin under begränsad tid, beroende på olika riskfaktorer (se ovan).

6. Perifera artärsjukdomar

Vid symtomgivande perifer kärlsjukdom bör man överväga behandling med lågdos-ASA 75–160 mg/dygn. Denna behandling kan också eventuellt minska risken för reokklusion efter kirurgisk rekonstruktion. Dessutom motiveras behandlingen ofta av en samtidig generell kärlsjukdom. ADP-hämmare som klopidogrel är ett alternativ. Antikoagulantibehandling har inte något vetenskapligt stöd. Vid claudicatio (fönstertittarsjuka) kan cilostazol öka gångsträcken marginellt.

3. Metodbeskrivning

En systematisk översikt innebär att man identifierar, samlar in och väger samman forskningsresultat från flera olika studier. Processen kännetecknas av systematik och öppenhet för att säkerställa tillförlitliga resultat och slutsatser. I detta kapitel förklarar vi hur vi har gått tillväga när resultat och slutsatser tagits fram. Vi har använt den metodik som beskrivs i SBU:s metodbok för urval av studier, bedömning av studiernas kvalitet, sammanvägning av resultat och bedömning av det vetenskapliga underlagets styrka [8].

I projektgruppen har ingått sex sakkunniga, alla med bred kompetens inom läkemedelsområdet och med klinisk erfarenhet.

Övergripande frågeställningar

- Finns det vetenskapligt underlag för att personer som är 65 år och äldre har en positiv nytta–riskbalans för perorala antikoagulantia inklusive trombocythämmare vid de olika indikationer som läkemedlen är godkända för i Sverige? Finns det i så fall en övre åldersgräns där nyttan inte längre överväger riskerna?

Inklusionskriterier

Följande inklusionskriterier fastställdes för urval av studier:

Population Personer 65 år eller äldre, med indikation för perorala antikoagulantia och/eller trombocythämmare. Studierna skulle innefatta bara personer 65 år eller äldre, eller ha subgruppsanalyser på effekter och/eller biverkningar för personer 65 år eller äldre.

Intervention Behandling med perorala antikoagulantia inklusive trombocythämmare för alla i Sverige godkända indika-

tioner. Endast läkemedel godkända i Sverige år 2013 inkluderades (warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, ASA, dipyridamol, tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, cilostazol). Studier, med andra vitamin K-antagonister än warfarin i kumaringruppen, inkluderades också. Behandlingstiden skulle vara mer än en vecka. Inga krav ställdes på uppföljningstid.

Kontroll Endast studier med relevant kontrollgrupp (aktiv kontroll, placebo, obehandlad kontroll) inkluderades.

Utfallsmått Kliniskt relevanta utfallsmått såsom mortalitet, morbiditet och biverkningar (framför allt allvarliga blödningar) inkluderades liksom blödningskomplikationer vid kirurgi.

Studiedesign Randomiserade läkemedelsprövningar och observationella studier (kohort, fall–kontroll).

Enbart artiklar författade på engelska eller skandinaviska språk inkluderades.

Exklusionskriterier, avgränsningar

Exkluderade populationer

Hela studiepopulationen utanför Europa, Nordamerika, Australien, Nya Zeeland eller Japan. I den mån vi hittade randomiserade kontrollerade studier med minst 2 000 personer inkluderades dessa oberoende av världsdel.

Exkluderande interventioner

Överbrygging med andra antikoagulantia i samband med operation och tandingrepp exkluderades liksom experimentell antimetastatisk behandling vid cancer med warfarin.

Studiedesign

Tvärsnittsstudier inkluderades inte.

Stupestorlek

Krav ställdes på minst 100 personer per studie.

Litteratursökning

Med utgångspunkt från projektets frågeställningar gjordes systematiska sökningar i bibliografiska databaser i nära samarbete med SBU:s informationsspecialist och experterna i projektgruppen. Sökningarna gjordes i PubMed (NLM), EMBASE (Elsevier), Cochrane Library (Wiley) och CINAHL (EBSCO). Ytterligare studier söktes via de vetenskapliga artiklarnas referenslistor samt i översiktsartiklar. De flesta databassökningarna gjordes i januari år 2013. En kompletterande sökning gjordes i juni år 2013.

Granskning och kvalitetsbedömning av litteraturen

Granskning och kvalitetsbedömning gjordes i tre faser.

Fas 1: Gallring av artiklar mot inklusions- och exklusionskriterier

Artikelsammanfattningarna (abstrakten) som togs fram vid databassökningarna, fördelades i projektgruppen på experterna som var indelade i läspar. Abstrakten bedömdes i läsparen, oberoende av varandra, och de artiklar som identifierades som möjligen relevanta av en expert, eller av båda, beställdes i fulltext. Studierna bedömdes med stöd av relevansmallar (Bilaga 3). De studier som bedömdes vara relevanta, dvs uppfyllde projektets inklusionskriterier, gick sedan vidare till kvalitetsgranskning. De artiklar som bedömdes vara icke-relevanta exkluderades och dessa redovisas i Bilaga 2.

Läsning och urval av abstrakt från en kompletterande sökning i juni år 2013 (1 590 abstrakt) har gjorts av en expert från SBU:s kansli. Dessa fulltextartiklar fördelades därefter till de olika sakkunnigparen.

Fas 2: Kvalitetsgranskning av relevanta artiklar

Kvalitetsgranskningen syftar till att bedöma risken för om studiernas resultat kan påverkas av systematiska fel, så kallade bias. De relevanta artiklarna granskades i samma läspar som gjort abstraktgallringen och oberoende av varandra. Man använde speciella granskningsformulär för att klassificera om artiklarna höll låg, måttlig eller hög studiekvalitet. Om granskarna var oeniga eller osäkra i bedömningen av en viss artikel togs denna upp till diskussion och bedömning i hela projektgruppen. De artiklar som bedömdes ha låg studiekvalitet (se nedan) uteslöts från den fortsatta granskningsprocessen. De sakkunniga bedömde inte artiklar där de själva varit medförfattare eller på annat sätt varit jäviga.

Fas 3: Tabellering av relevanta data från studier

Väsentliga uppgifter från de studier som bedömdes ha hög eller medelhög kvalitet sammanställdes i tabeller. Syftet med tabellerna är att läsarna på ett enkelt sätt ska kunna få en överblick över de inkluderade studierna och hur de har bedömts. Tabellerna är skrivna på engelska för att underlätta för forskare och praktiker i andra länder att tillgodogöra sig en del av SBU:s grundläggande arbete.

Bedömning av studiekvalitet

Att en studie är relevant till sitt innehåll innebär inte att den med automatik kan användas som underlag för slutsatser. Studiernas kvalitet måste först bedömas (såsom risk för systematiska fel och eventuella jäv) innan de kan inkluderas som underlag för slutsatser. Studierna kan vara behäftade med metodproblem som rör randomiseringsförfarande, eventuell blindning eller stort bortfall. Andra problem kan vara slarvig och ofullständig redovisning av tillvägagångssätt och selekterad resultatredovisning. För att sortera bort sådana studier har samtliga inkluderade

studier granskats och bedömts med hjälp av en checklista (Bilaga 3) baserad på SBU:s formulär för studiekvalitet.

En kvalitetsgranskning görs också i sammanvägningen av enskilda utfallsmått i den slutliga bedömningen med hjälp av GRADE [9].

Det vetenskapliga underlagets styrka

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss frågeställning på ett tillförlitligt sätt. Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss frågeställning på ett tillförlitligt sätt. Ju starkare evidensen är, desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom en överblickbar framtid. De vetenskapliga resultatens styrka bedömdes med hjälp av det evidensgraderingssystem som GRADE workinggroup har arbetat fram (Faktaruta 3.2) [9]. Varje utfallsmått bedömdes med avseende på fem olika typer av problem som ökar osäkerheten:

1. Att resultaten i de enskilda studierna riskerar att vara systematiskt snedvridda till förmån för en av de alternativa interventionerna (risk of bias – studiekvalitet).
2. Att resultaten från de olika studierna inte är entydiga utan varierar istället (överensstämmelse – inconsistency).
3. Att studierna dåligt motsvarar det som våra slutsatser avser att omfatta (indirectness of evidence – överförbart).
4. Att antalet observationer är så pass få att skattningen av effekternas storlek är mycket osäker (imprecision).
5. Att publiceringen av forskningsresultaten är tendensiös och tenderar att missgynna någon av de alternativa interventionerna (publication bias).

Faktaruta 3.1 Studiekvalitet, evidensstyrka och slutsatser.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrka är ett mått på hur tillförlitligt resultatet är. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, precision i data och risk för publikationsbias.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕⊕).
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕○).
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Begränsat vetenskapligt underlag** (⊕⊕○○).
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag** (⊕○○○).
När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Faktabruta 3.2 Kategorisering av evidensstyrka enligt GRADE.

Evidens	Symbol	Studiedesign
Stark	⊕⊕⊕⊕	RCT
Måttligt stark	⊕⊕⊕○	
Begränsad	⊕⊕○○	Observationsstudie
Otillräcklig	⊕○○○	
Sänk gradering om		
Brister i studiekvalitet		(maximalt -2)
Bristande överensstämmelse mellan studierna		(maximalt -2)
Brister i överförbarhet/relevans		(maximalt -2)
Bristande precision (maximalt -2)		
Hög sannolikhet för publikationsbias		(maximalt -1)
Höj gradering om (gäller observationsstudier)		
Stora effekter och inga sannolika confounders		(maximalt +2)
Tydligt dos-respons-samband		(maximalt +1)
Confounders borde leda till bättre behandlingsresultat i kontrollgruppen		(maximalt +1)
Slutligen sammanvägs alla faktorer i en rimlighetsbedömning.		

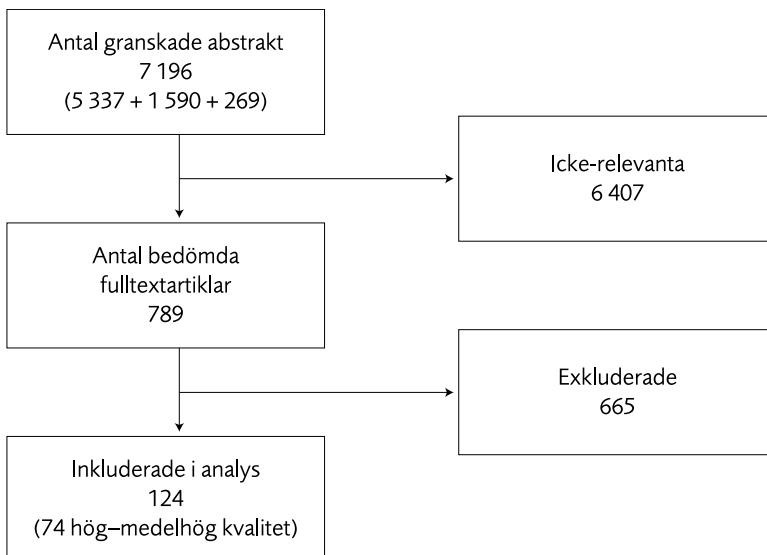
Observera att randomiserade kliniska studier börjar på fyra poäng (⊕⊕⊕⊕), dvs stark evidens, medan observationsstudier börjar på endast två poäng (⊕⊕○○), dvs begränsad evidens.

Etiska och sociala aspekter

Kapitel 5 om etiska och sociala aspekter följer inte formatet för en systematisk litteraturoversikt.

4. Resultatsammanställning

Vi hittade bara enstaka stora randomiserade kontrollerade studier för varje indikationsområde där ålder analyserades. I de fall det fanns flera stora randomiserade kontrollerade studier gick resultaten från dessa dock inte att väga samman i en metaanalys pga skillnader i t ex patientpopulation, läkemedelsdoser, behandlingssituation och behandlingsduration. Ett undantag var för de två indikationsområdena strokeprofylax vid förmaksflimmer och kardiovaskulär prevention där vi fann stora metaanalyser över individuella patientdata från de flesta randomiserade kontrollerade studierna. De publikationer vi hittade står därför ofta ensamma för att besvara en viss frågeställning vilket försämrar möjligheten att hitta god evidens för interventionerna. Det finns dock ofta gott stöd för användning i olika åldersgrupper även om specifika åldersdata saknas. Detta redovisas inte i rapporten.



Figur 4.1 Flödesschema över litteratursökning.

4.1 Djup ventrombos och lungemboli – resultat av granskningen

Endast 11 studier uppfyllde inklusionskriterierna på effekten av antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel för att förebygga eller förhindra återfall av tromboembolisk sjukdom. Att vi hittade så få relevanta studier berodde framför allt på bristen på åldersanalyser av effekt och säkerhet.

I Tabell 4.1.12 redovisas de studier som ligger till grund för resultat och slutsatser i detta kapitel.

Beskrivning av ingående studier

Förebygga djup ventrombos och lungemboli med lågdos-acetylsalicylsyra (ASA)

I studien av Glynn och medarbetare redovisades resultaten från Women's Health Study (WHS) där cirka 40 000 friska kvinnor, varav 10 procent var över 65 år, erhöll långtidsbehandling med lågdos-ASA i tveksam dosering (100 mg varannan dag) eller placebo [10]. I den så kallade PEP-studien (pulmonary embolism prevention study) ingick över 13 000 patienter som fick tromboemboliprofylax i samband med höftkirurgi [11]. Eftersom dessa två studier berörde olika målgrupper gick det inte att lägga samman resultaten. Effekterna var små och av tveksam klinisk relevans. Statistisk signifikans uppnåddes endast i PEP-studien [11]. I WHS-studien saknades statistisk signifikant effekt men en betydande effekt kunde inte uteslutas eftersom konfidensintervallet var brett och överförbarheten till en generell population var svag. Blödningsrisken var också tydligt ökad i ASA-gruppen. I PEP-studien fanns däremot en måttlig till stark evidens för effekt på samtliga utfallsmått (djup ventrombos och lungemboli, lungemboli och dödlig lungemboli). En absolut riskreduktion med ASA var för djup ventrombos och lungemboli 0,9 procent (9 färre/1 000) jämfört med placebo och en absolut riskökning var för icke-transfusionskrävande hematemes/melena 0,9 procent (9 fler/1 000). Transfusionskrävande hematemes/melena var inte signifikant fler i ASA-gruppen. Jämfört med placebo var dock alla postoperativa trans-

fusionskrävande blödningar signifikant fler med en absolut riskökning på 0,6 procent (6 fler/1 000).

Tabell 4.1.1 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet av ASA 100 mg varannan dag jämfört med placebo hos friska kvinnor över 65 års ålder.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
ASA 100 mg varannan dag eller placebo	Risk för venös trombo-embolism	39 876 friska kvinnor 10,3% >65 år (1 RCT) ^a	<i>Hela popula-tionen</i> HR 0,95 (KI 0,79–1,13) >65 år HR 0,67 (KI 0,45–1,01)	Otillräckligt ⊕○○○ För att effekt saknas hos kvinnor >65 år	Precision (–2) ^b Överförbarhet (–1) ^c
Som ovan	Risk för blödningar	Som ovan	<i>Hela popula-tionen</i> Blödning- stroke HR 1,24 (KI 0,82–1,87). Alla övriga blödningar hade statistiskt signifikanta ökningar med HR 1,06–1,4	Otillräckligt ⊕○○○	Blödningdata för äldre saknas

^a WHS-studien [10].

^b Konfidensintervallet kan inte utesluta en betydande effekt (–2).

^c Överförbarheten till en generell population är svag, endast kvinnor (–1).

ASA = Acetylsalicylsyra; **HR** = Hazard ratio, riskkvot; **KI** = Konfidensintervall

Tabell 4.1.2 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet av ASA 160 mg x 1, jämfört med placebo, hos patienter med en medelålder på 79 år i samband med höftledskirurgi.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
ASA 160 mg x 1 eller placebo	Risk för venös trombo-embolism	13 356 Medelålder 79 år (1 RCT) ^a	<i>Djup ventrombos + lungembolism</i> HR 0,64 (KI 0,50–0,81) <i>Lungembolism</i> HR 0,57 (KI 0,40–0,82) <i>Fatal lung-embolism</i> HR 0,42 (KI 0,24–0,73)	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För effekt	
Som ovan	Risk för blödning	Som ovan	Icke transfusionskrävande hematemes/melena 2,7% respektive 1,8% (p=0,0005). Alla post-operativa transfusionskrävande blödningar ökade 6/1 000 (p=0,04)	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För ökad blödningsrisk	

^a PEP-studien [11].

ASA = Acetylsalicylsyra; **HR** = Hazard ratio, riskkvot; **KI** = Konfidensintervall

En prospektiv observationsstudie med 917 patienter över 65 år jämförde effekten av ASA, dextran 40 och lågmolekylärt heparin (enoxaparin) på förekomsten av tromboemboliska händelser på sjukhus i samband med höftledskirurgi pga fraktur [12]. Man hittade inga signifikanta effektskillnader på förekomsten av djup ventrombos, lungemboli, eller dödlig lungemboli. Det förekom dock endast 27 händelser i studien.

Tabell 4.1.3 Bedömning av evidensstyrka för effekt av ASA, dextran eller enoxaparin för att minska risken för tromboemboliska händelser hos patienter över 65 år i samband med operation av höftfraktur.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Veten-skapligt underlag	Kommentar
ASA (n=125), dextran (n=554), enoxaparin (n=238)	Risk för venös trombo-embolism >65 års ålder	917 (1 observa-tionsstudie) ^a	Inga signifi-kanta skillnader i tromboembo-liska händelser. Sammanlagt bara 27 händelser	Otillräckligt ⊕○○○ För avsaknad av skillnad i effekt	Precision (-2) ^b Studiekvalitet (-1) ^c

^a Jeong och medarbetare [12].

^b Bara 27 händelser.

^c Medelhög kvalitet.

ASA = Acetylsalicylsyra

Behandling för att förhindra återfall av symtomatisk venös tromboembolism

För behandling av symtomatisk venös tromboembolism hittade vi bara en studie med åldersanalyser av effekt och säkerhet. Studien jämförde den nya faktor Xa-hämmaren edoxaban (den är ännu inte godkänd för marknadsföring) med warfarin på sammanlagt 8 240 patienter med akut djup ventrombos eller lungembolism [13]. Patienterna randomiserades till 60 mg edoxaban eller warfarin (International Normalised Ratio (INR) målvärde 2–3) och behandlades under 3–12 månaders tid beroende på risk och preferens. Medeltid inom terapeutiskt intervall (TTR) var för warfarinbehandlade 63 procent. Återfall i venös tromboembolism var 3,2 procent för edoxabanbehandlade och 3,5 procent för warfarinbehandlade och för personer 75 år och äldre var motsvarande siffror 2,5 procent och 5 procent med liknande hazard ratio (HR). Allvarlig blödning inträffade hos 8,5 procent respektive 10,3 procent för alla åldrar och för personer 75 år och äldre var motsvarande siffror 12,5 procent och 15,1 procent (med HR ungefär som för hela studien).

Tabell 4.1.4 Bedömning av evidensstyrka för skillnad i effekt och säkerhet för edoxaban jämfört med warfarin för att förhindra återfall av symptomatisk venös tromboembolism efter akut insjuknande hos äldre.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Edoxaban 60 mg x 1 eller warfarin (INR 2–3)	Venös tromboembolism	8 240 >75 år: 1 104 (1 RCT) ^a	Edoxaban 3,2% Warfarin 3,5% HR 0,89 (KI 0,70–1,13) ≥75 år 2,5% och 5% (HR-data saknas)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För att edoxaban inte är sämre än warfarin hos äldre	Överförbarhet (–1) ^b
Som ovan	Allvarlig blödning	Som ovan	8,5% respektive 10,3% HR 0,81 (KI 0,71–0,94) ≥75 år 12,5% och 15,1%	Begränsat ⊕⊕○○ För att risken för blödning med edoxaban inte är större hos äldre	Överförbarhet (–1) ^b Precision (–1) ^c

^a Hokusai-VTE investigators [13].

^b En studie och bättre warankontroll i Sverige.

^c Brett konfidensintervall.

ASA = Acetylsalicylsyra; **HR** = Hazard ratio, riskkvot; **KI** = Konfidensintervall; **INR** = International normalised ratio

Förlängd antikoagulantibehandling med vitamin K-antagonister eller nya orala antikoagulantia för att förhindra återfall i tromboembolisk sjukdom

I en studie från Italien undersöktes effekten av fortsatt behandling med antikoagulantia (warfarin eller apekumarol, INR 2,0–3,0) på risken för återfall i tromboembolisk sjukdom [14]. Med hjälp av ultraljudsundersökning fann man tecken på kvarstående djup ventrombos efter tre månaders behandling hos 180 patienter, varav 68 var 65 år och äldre. De randomiserades till ytterligare nio månaders behandling eller ingen behandling alls. Man såg inga signifikanta skillnader i risk för återfall mellan behandlingsgrupperna vare sig i hela populationen eller hos de äldre. I äldre-gruppen förekom endast 20 händelser. Endast ett återfall förekom i gruppen utan ultraljudsverifierad kvarstående djup ventrombos.

Tabell 4.1.5 Bedömning av evidensstyrka för effekt av fortsatt behandling med antikoagulantia för att minska risken för återfall i tromboembolisk sjukdom hos patienter med kvarstående djup ventrombos efter tre månaders behandling.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Warfarin eller apেকumarol (INR 2,0–3,0)	Risk för återfall i venös tromboembolism >65 år	180 68 >65 år (1 RCT) ^a	Inga signifi-kanta skillnader i tromboembo-liska händelser	Otillräckligt ⊕○○○ För att utesluta effekt hos äldre	Precision (-2) ^b Studiekvalitet (-1) ^c

^a Siragusa och medarbetare [14].

^b Bara 20 händelser i äldregruppen.

^c Medelhög kvalitet.

INR = International normalised ratio

Ridker och medarbetare undersökte effekten av fortsatt behandling med lågintensiv warfarin (INR 1,5–2,0) för att förebygga återfall av tromboembolisk sjukdom [15]. Man randomiserade 508 patienter som stått på warfarin i genomsnitt 6,5 månader efter idiopatisk djup ventrombos. De fick antingen fortsatt behandling eller placebo. I vardera armen var 63 till 64 patienter över 65 år (uppskattat värde). Primärt utfallsmått var ett kompositmått bestående av tromboemboliska händelser, allvarlig blödning eller död oavsett orsak. Median behandlingstid var 2,1 år. Man fann en effekt i hela studiepopulationen, 22 och 41 händelser (HR 0,52; KI 0,31–0,87) och studien stoppades i förtid efter en genomsnittlig behandlingstid på 2,1 år. Åldersdata rapporterades bara för antalet tromboemboliska händelser, 14 och 22 (HR 0,36; KI 0,19–0,67) för hela populationen och för åldersgruppen 65–89 år var antalet händelser 5 och 9 (HR 0,57; KI 0,19–1,70). Det förekom endast 14 händelser i gruppen med äldre patienter. En förlängd lågintensiv warfarinbehandling, efter behandling för djup ventrombos, visade en klinisk nytto–nettoeffekt, dock inte signifikant för äldre patienter pga för få händelser.

Tabell 4.1.6 Bedömning av evidensstyrka för effekt av warfarin för att minska risk för återfall i tromboemboliska händelser för personer över 65 år som behandlats för djup ventrombos och som randomiserats till fortsatt behandling med warfarin eller placebo.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Warfarin (INR 1,5–2,0) eller placebo	Komposit-mått återfall i venös tromboembolism, allvarlig blödning eller död oavsett orsak	508 >65 år saknas (1 RCT) ^a	Hela studie-populationen Primärt utfallsmått warfarin och placebo 22 respektive 41 händelser HR 0,52 (KI 0,31–0,87) Venösa tromboemboliska händelser enbart 14 och 22 HR 0,36 (KI 0,19–0,67). 65–89 år 5 och 9 HR 0,57 (KI 0,19–1,70)	Otillräckligt ⊕○○○ För bättre effekt av warfarin hos äldre	Precision (–2) ^b Överförbarhet (–1) ^c
Som ovan	Allvarlig blödning	Som ovan	Hela populationen Placebo 2, warfarin 5 (p=0,25)	Otillräckligt ⊕○○○ För ökad blödningsrisk hos äldre	Åldersdata på blödningar saknas

^a Ridker och medarbetare [15].

^b Bara 14 händelser i äldregruppen.

^c En mindre studie.

HR = Hazard ratio; **KI** = Konfidensintervall

I en liknande behandlingssituation jämförde Kearon och medarbetare effekten av lågintensiv warfarinbehandling (INR 1,5–2,0) med konventionell warfarinbehandling (INR 2,0–3,0) för att förebygga återfall av tromboembolisk sjukdom [16]. Patienterna hade stått på konventionell warfarinbehandling i minst tre månader efter tromboembolisk sjukdom. Av totalt 738 patienter var 260 över 65 år. Det fanns samma skyddseffekt hos både yngre och äldre (HR 2,7) och den var statistiskt signifikant i hela populationen. Det förekom endast 11 händelser i den äldre gruppen.

Tabell 4.1.7 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet av warfarin med INR 1,5–1,9 eller INR 2–3, för att minska risken för återfall i tromboemboliska händelser för personer ≥ 65 år som behandlats för djup ventrombos i minst tre månader och som randomiserats till fortsatt behandling.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Warfarin INR 1,5–1,9 jämfört med INR 2–3	Risk för återfall i venös tromboembolism ≥ 65 år	738 260 > 65 år (1 RCT) ^a	<i>Hela populationen</i> INR 1,5–1,9: 16/369 (1,9/100 personår) INR 2–3: 6/369 (0,7/100 personår). HR 2,8 (KI 1,1–7,0)	Otillräckligt ⊕○○○ För avsaknad av skillnad i effekt hos äldre	Precision (–2) ^b Överförbarhet (–1) ^c
			≥ 65 år INR 1,5–2: n=8 (2,6/100 personår). INR 2–3: n=3 (1,0/100 person- år). HR 2,7 (KI 0,7–10,0)		

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.1.7 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Som ovan	Allvarliga blödningar	Som ovan	<i>Allvarliga blödningar, hela populationen</i> 9 respektive 8 blödningar i låg och normal- intensiv HR 1,2 (KI 0,4–3,0) <i>≥65 år</i> HR 1,7 (KI 0,5–6,0)	Otillräckligt ⊕○○○ För avsaknad av skillnad i risk för blöd- ningar hos äldre	Precision (–2) ^b Överförbarhet (–1) ^c

^a Kearon och medarbetare [16].

^b Stora konfidensintervall i åldregruppen.

^c En mindre studie.

HR = hazard ratio; **KI** = Konfidensintervall; **INR** = International normalised ratio

Effekten av förlängd antikoagulantibehandling studerades också av Agnelli och medarbetare [17]. Man randomiserade 2 486 patienter som hade behandlats 3–12 månader efter en tromboembolisk sjukdom. Av dessa var 819 patienter över 65 år. Patienterna fick antingen apixaban 2,5 mg x 2, apixaban 5 mg x 2 eller placebo under 12 månader. För det primära utfallsmåttet återfall i tromboembolisk sjukdom eller död oavsett orsak, var punkttestimaten RR=0,33 respektive 0,36 för 2,5 mg respektive 5 mg. I åldersgruppen 65–75 år låg punkttestimaten för RR på cirka 0,5 och 0,25. I åldersgruppen över 75 år var punkttestimaten ungefär 0,45 och 0,30 (från figur i originalpublikationen) och de var statistiskt signifikanta för alla grupper utom för apixaban 2,5 mg för patienter 65–75 år och 75 år och äldre. Vad gäller säkerheten var antalet fall med allvarlig blödning mycket lågt i alla grupper; 4 (0,5 %) i placebo-gruppen, 2 (0,2 %) och 1 (0,1 %) i 2,5 mg- respektive 5 mg-gruppen. Åldersuppdelade data för allvarlig blödning och kliniskt relevanta icke-allvarliga blödningar visade dock icke-signifikanta betydande riskökningar med apixaban. Det var speciellt för personer över 75 år med punkttestimat på RR ungefär 4–6 och konfidensintervall upp till 12. Speciellt gällde

detta vid kraftigt nedsatt njurfunktion och hög ålder där antalet inkluderade patienter var lågt och där säkerheten inte var visad.

Tabell 4.1.8 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet av apixaban 2,5 mg, 5 mg jämfört med placebo, för att minska risken för återfall i tromboemboliska händelser för personer över 65 år som behandlats för djup ventrombos.

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Apixaban 2,5 mg eller 5 mg x 2 eller placebo x 2	Risk för återfall eller död oavsett orsak	2 486 65–75 år: 490 >75 år: 329 (1 RCT) ^a	<i>Hela popula- tionen</i> Apixaban 2,5 mg 3,8% Apixaban 5 mg 4,2% Placebo 11,6% RR vs placebo 0,33 (KI 0,22–0,48) och 0,36 (KI 0,25–0,53)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För effekt hos äldre	Överförbarhet (–1) ^b
			<i>65 till <75 år</i> Apixaban 2,5 mg 2,3% Apixaban 5 mg 2,6% Placebo 15% RR vs placebo cirka 0,5 och 0,25 (KI överlappande 1,0 för 2,5 mg)		
			<i>≥75 år</i> Apixaban 2,5 mg 5,4% Apixaban 5 mg 3,7% Placebo 12,8% RR vs placebo cirka 0,45 och 0,30 (KI överlappande 1,0 för 2,5 mg)		

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.1.8 fortsättning

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Som ovan	Allvarliga blödningar eller kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	Som ovan	<i>Allvarlig blödning hela populationen</i> Apixaban 2,5 mg, 2 st (0,2%) Apixaban 5 mg, 1 st (0,1%) Placebo 4 st (0,5%) <i>Allvarlig blödning eller kliniskt relevant icke-allvarlig blödning</i> För >75 år apixaban jämfört med placebo RR 4–6 (NS) med KI >12	Otillräckligt ⊕○○○ För att risken för blödning med apixaban inte ökar med åldern	Överförbarhet (-1) ^b Precision (-2) ^c

^a Agnelli och medarbetare [17].

^b En studie.

^c Breda konfidensintervall i äldregruppen.

KI = Konfidensintervall; **NS** = Icke-signifikant; **RR** = Relativ risk

Dabigatran efter knä- eller höftledsplastik

I en studie inkluderades alla patienter över 75 år eller de som hade njurinsufficiens (kreatininclearance 30–50 ml/min) ur två pivotala randomiserade registreringsstudier som jämförde dabigatran 150 mg/dag med enoxaparin 40 mg/dag hos patienter som genomgått knä- eller höftledsplastik [18]. Av totalt 5 539 patienter uppfyllde 632 dessa kriterier. Det var dock inte möjligt att få en exakt uppfattning om hur många patienter som tillhörde respektive grupp eller båda grupperna samtidigt. Några signifikanta skillnader fanns inte vare sig för effekt eller säkerhetsutfall, även om man med dabigatran såg en trend till färre fall av tromboembolisk sjukdom eller död och allvarliga blödningar. Totalt förekom endast 25 händelser i hela substudien.

Tabell 4.1.9 Bedömning av evidensstyrka för effekt på minskad risk för tromboemboliska händelser samt säkerhet med dabigatran jämfört med enoxaparin för personer över 75 år eller personer med njurinsufficiens som genomgått knä- eller höftledsplastik.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Enoxaparin eller dabigatran 150 mg x 1	Risk för venös trombo-embolism eller död	632 >75 år (Post-hoc-analys av RCT) ^a	Dabigatran 10/213 (4,7%) Enoxaparin 12/208 (5,8%) OR 0,81 (0,36–1,84)	Otillräckligt ⊕○○○ För avsaknad av skillnad i effekt	Precision (–2) ^b Kvalitet (–1) ^c
Som ovan	Allvarliga blödningar	Som ovan	Allvarliga blödningar Dabigatran 4/271 (1,5%) Enoxaparin 2/292 (2,7%) OR 0,54 (0,16–1,77)	Otillräckligt ⊕○○○ För avsaknad i risk för blödning	Precision (–2) ^b Kvalitet (–1) ^c

^a Dahl och medarbetare [18].

^b Stora konfidensintervall i äldregruppen och relativ risk punkttestimat 3–4.

^c Medelhög kvalitet.

OR = Oddsquotient

Dabigatran för behandling av djup ventrombos

I RE-COVER-studien randomiserades 2 539 patienter med djup ventrombos eller lungemboli till behandling med dabigatran 150 mg x 2 eller warfarin INR 2–3 i 6 månader [19]. I studien ingick 790 patienter över 65 år. Studien skulle studera effekt och säkerhet för dabigatran jämfört med standardbehandling med en så kallad non-inferiority-design. Den mycket generösa marginalen för non-inferiority (upp till 2,75 i HR och 3,6 % i absolut riskreduktion) motiverades utifrån futility-argument (dvs eliminera risken för att dabigatran är utan effekt jämfört med ingen behandling) men inte utifrån vad som kan anses som kliniskt relevanta skillnader för alternativen. TTR var i hela studien knappt 60 procent, vilket gör att överförbarheten av effektdata till svenska förhållanden är låg. Den stora osäkerheten om effekt och problem med överförbarhet gör

att denna enda studie utgör ett otillräckligt underlag för slutsatser om effekt av dabigatran i denna kliniska situation. Säkerhetsdata för patienter över 65 år redovisades inte separat.

Tabell 4.1.10 Bedömning av evidensstyrka för att dabigatran inte är sämre än warfarin för att förhindra återfall i tromboemboliska händelser för personer över 65 år med djup ventrombos eller lungemboli.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Dabigatran 150 mg x 2 eller warfarin (INR 2–3)	Djup ven-trombos eller lung-emboli	2 539 790 över 65 år (1 RCT) ^a	<i>Hela popula-tionen</i> Dabigatran 2,4% Warfarin 2,1% HR 1,10 (KI 0,65–1,84) >65 år Dabigatran 2,2% Warfarin 2,2% >75 år Dabigatran 1,6% Warfarin 1,9%	Otillräckligt ⊕○○○ För att dabigatran inte är sämre än warfarin	Precision (-2) ^b Överförbarhet (-1) ^c
Som ovan	Allvarlig blödning	Som ovan	<i>Hela popula-tionen</i> Dabigatran 1,6% Warfarin 1,9% HR 0,82 (KI 0,45–1,48)	Otillräckligt ⊕○○○ För att dabigatran inte är sämre än warfarin	Blödningsdata för äldre saknas

^a RE-COVER-studien [19].

^b Brett konfidensintervall.

^c TTR 60 procent.

HR = Hazard ratio; **KI** = Konfidensintervall

Rivaroxaban jämfört med enoxaparin-warfarin efter lungemboli

I Einstein-Pe Investigators-studien randomiserades 4 832 patienter med lungemboli öppet till behandling med rivaroxaban, initialt 15 mg x 2 i 3 veckor, därefter 20 mg x 2 eller enoxaparin (under inställning av warfarin) och warfarin med målet INR 2–3 [20]. I studien ingick 1 892 patienter över 65 år. Studien skulle studera effekt och säkerhet för rivaroxaban jämfört med standardbehandling med en så kallad non-inferiority-design. Den mycket generösa marginalen för non-inferiority (upp till HR 2,0) motiverades inte vilket gör studien problematisk. Effekttutfallet (totalt 94 händelser varav 42 hos patienter >65 år) hade också ett brett konfidensintervall, även för hela populationen. TTR i hela studien låg på knappt 63 procent vilket gjorde att överförbarheten av effektdata till svenska förhållanden var låg. Kvalitetsbrister i studien i kombination med den stora osäkerheten om effekt och problem med överförbarhet gör att den utgör ett otillräckligt underlag för slutsatser om effekt av rivaroxaban i denna kliniska situation. Avsaknaden av tillförlitliga effektdata gör också att det inte heller går att ta ställning till säkerhetsdata från denna studie eftersom säkerhetsskillnaderna kan bero på att doseringen i endera behandlingsarmen kan ha varit suboptimal. Vad gäller blödningar fanns en signifikant skillnad till fördel för rivaroxaban för allvarliga blödningar i hela populationen (utan data för äldre) men för det primära säkerhetsutfallsmåttet allvarliga plus kliniskt signifikanta blödningar fanns ingen signifikant skillnad.

Tabell 4.1.11 Bedömning av evidensstyrka för att rivaroxaban inte är sämre än enoxaparin/warfarin för att förhindra återfall i tromboemboliska händelser för personer över 65 år med lungemboli.

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Rivaroxaban 15–20 mg x 2 eller enoxaparin/warfarin (INR 2–3)	Tromboemboliska händelser	4 832 varav 1 892 över 65 år (1 RCT) ^a	<i>Hela populationen</i> Rivaroxaban (2,1%), enoxaparin/warfarin (1,8%). HR 1,12 (KI 0,75–1,68)	Otillräckligt ⊕○○○ För att rivaroxaban inte är sämre än enoxaparin/warfarin hos äldre	Precision (–2) ^b Kvalitet (–1) ^c Överförbarhet (–1) ^d
			<i><65 år</i> Rivaroxaban 2% enoxaparin/warfarin 1,6%		
			<i>65–75 år</i> Rivaroxaban 1,9%, enoxaparin/warfarin 1,5%		
			<i>>75 år</i> Rivaroxaban 2,5%, enoxaparin/warfarin 3,2%		
			HR i åldersgrupperna ungefär samma som för hela populationen		
Som ovan	Blödningar (större samt kliniskt relevanta)	Som ovan	<i>Hela populationen</i> Rivaroxaban 10,3% Enoxaparin/warfarin 11,4%, HR 0,90 (KI 0,76–1,07)	Begränsat ⊕⊕○○ För att rivaroxaban inte är sämre än enoxaparin/warfarin hos äldre	Kvalitet (–1) ^c Överförbarhet (–1) ^d

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.1.11 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
			<i><65 år</i> Rivaroxaban 9,1%, enoxaparin/ warfarin 9,2%		
			<i>65–75 år</i> Rivaroxaban 11,5%, enoxaparin/ warfarin 13,3%		
			<i>>75 år</i> Rivaroxaban 13,2% enoxaparin/ warfarin 16,7%		
			HR ungefär som för hela popula- tionen		

^a Einstein-Pe Investigators-studien [20].

^b Brett konfidensintervall.

^c Oblindad studie, non-inferiority-gräns inte motiverad.

^d TTR 63%.

HR = Hazard ratio; **KI** = Konfidensintervall

Konklusioner

Det finns vetenskapligt stöd för att profylax med ASA 160 mg x 1 medför en cirka 30-procentig relativ riskminskning för djupa ventromboser och/eller lungembolier hos äldre personer (medelålder 79 år) som ska genomgå

höftledskirurgi. Effekt är visad upp till 84 års ålder. Denna effekt motverkas av en riskökning för blödningar som i absoluta tal närmast upphäver nyttan. Nyttariskbalansen blir således neutral.

Det finns vetenskapligt stöd för att förlängd apixabanbehandling av äldre personer som behandlats 3–12 månader efter tromboembolisk sjukdom, har en cirka 50-procentig relativ skyddseffekt för återfall i tromboembolisk sjukdom. Över 75 års ålder kan dock en positiv nyttariskbalans inte anses säkerställd pga en betydande icke-signifikant riskökning för blödningar, speciellt i samband med nedsatt njurfunktion.

Table 4.1.12 Deep vein thrombosis and pulmonary embolism.

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results n (%)	Study quality Comments
Rodgers et al 2000 [11] New Zealand (PEP)	RCT	13 356 Mean age 79 years Hip fracture surgery	Aspirin 160 mg/day	<p>Primary efficacy endpoint Symptomatic deep vein thrombosis + pulmonary embolism</p> <p>Secondary efficacy endpoint Pulmonary embolism, fatal pulmonary embolism</p> <p>Primary safety endpoint Fatal bleeds: Aspirin 13 (0.2%), placebo 15 (0.2%) Haematemesis or melaena with transfusion: Aspirin 23, placebo 17 (p=0.3, 1 excess/1 000) Without transfusion: Aspirin 182 (2.7%), placebo 122 (1.8%) (p=0.0005, 9 excess/1 000) Any postoperative bleeding requiring transfusion: Aspirin 197 (2.9%), placebo 157 (2.4%) 3 excess/1 000, HR 24% (CI 1–53)</p> <p>Follow-up 5 weeks</p> <p>Loss to follow-up Aspirin 0.9% (n=62), placebo 0.9% (n=57)</p>	<p>Primary efficacy endpoint, whole population Aspirin 105 (1.6%) Placebo 165 (2.5%) HR 0.64 (CI 0.50–0.81) Absolute risk reduction: 0.9%, 9 fewer/1 000</p> <p>Subgroup analysis <75 years, 75–84 years, and >85 years Similar point estimates as overall, only significant for 75–84 years</p> <p>Pulmonary embolism, whole population Aspirin 46 (0.7%) Placebo 81 (1.2%) HR 0.57 (CI 0.40–0.82)</p> <p>Fatal pulmonary embolism Aspirin 18 (0.3%) Placebo 43 (0.6%) HR 0.42 (CI 0.24–0.73)</p>	High

The table continues on the next page

Table 4.1.12 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results n (%)	Study quality Comments
Agnelli et al 2013 [17] Italy Multinational	RCT	2 486 65–75 years n=490. >75 years n=329 Deep vein throm- bosis or pulmonary embolism, 6–12 months anticoagu- lation	Apixaban 2.5 mg and 5 mg twice daily vs placebo twice daily	Primary efficacy endpoint Symptomatic recurrent deep vein thrombosis or death (from any cause) Secondary efficacy endpoint Symptomatic recurrent deep vein thrombosis or death related to thromboembolism Primary safety endpoint Primary: Major bleeding. Secondary: Composite of major or clini- cally relevant non-major bleeding Loss to follow-up Apixaban 2.5 mg: 1.5% Apixaban 5 mg: 2.5% Placebo 2.3%	Primary efficacy endpoint, whole population Apixaban 2.5 mg: 32/840 (3.8%) Apixaban 5 mg: 34/813 (4.2%) Placebo: 96/829 (11.6%) 2.5 mg vs placebo RR 0.33 (CI 0.22–0.48). 5 mg vs placebo RR 0.36 (CI 0.25–0.53) Subgroup analysis 65 to <75 years Apixaban 2.5 mg: 13/565 (2.3%) Apixaban 5 mg: 4/154 (2.6%) Placebo: 26/172 (15%) RR vs placebo (from figure): Approx 0.5 and 0.25 for 2.5 mg and 5 mg respectively (wide CI overlapping 1.0 for 2.5 mg) ≥75 years Apixaban 2.5 mg: 6/111 (5.4%) Apixaban 5 mg: 4/109 (3.7%) Placebo: 14/109 (12.8%) RR vs placebo (from figure): Approx 0.45 and 0.30 for 2.5 mg and 5 mg respectively (wide CI overlapping 1.0 for 2.5 mg) Primary safety endpoint (major bleeding), whole population Apixaban 2.5: 2 (0.2%) Apixaban 5: 1 (0.1%) Placebo: 4 (0.5%) <i>Results continue on the next page</i>	High

The table continues on the next page

Table 4.1.12 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results n (%)	Study quality Comments
<i>Continued</i>						
Agnelli et al 2013 [17] Italy Multinational					<p>Major or clinically relevant non-major bleeding, total population Apixaban 2.5 mg: 27/840 (3.2%) Apixaban 5 mg: 35/813 (4.3%) Placebo: 22/829 (2.7%) Apixaban 2.5 mg vs placebo: RR 1.20 (CI 0.69–2.10) Apixaban 5 mg vs placebo: RR 1.62 (CI 0.96–2.73) Apixaban 2.5 mg vs apixaban 5 mg: RR 0.74 (CI 0.46–1.22)</p> <p>Subgroup analysis 65 to <75 years Apixaban 2.5 mg: 9/164 (5.5%) Apixaban 5 mg: 9/154 (5.9%) Placebo: 8/171 (4.7%) RR vs placebo (from figure suppl appendix): approx 1.15 and 1.3 for 2.5 mg and 5 mg respectively (CI approx 0.7 to >3 for both)</p> <p>≥75 years Apixaban 2.5 mg: 7/111 (6.3%) Apixaban 5 mg: 5/108 (4.6%) Placebo: 1/109 (0.92%) RR vs placebo (from figure suppl appendix): approx 6 and 4.5 for 2.5 mg and 5 mg respectively (CI approx 0.8 to >11 for both)</p>	

The table continues on the next page

Table 4.1.12 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results n (%)	Study quality Comments
Jeong et al 2007 [12] USA	Prospective consecutive cohorts	917 All >65 years Hip fracture Thrombosis profylaxis	Aspirin (n=125) vs dextran (n=554) vs enoxaparin (n=238)	Endpoints Symptomatic deep vein thrombosis, pulmonary embolism, fatal pulmonary embolism, adverse events Follow-up During hospital stay Loss to follow-up NA	Deep vein thrombosis Aspirin 0 Dextran 9 (1.6%) Enoxaparin 5 (2.0%) Pulmonary embolism Aspirin 0 Dextran 9 (1.6%) Enoxaparin 5 (2.0%) Fatal pulmonary embolism Aspirin 0 Dextran 3 (0.5%) Enoxaparin 1 (0.4%) Gastrointestinal bleeding Aspirin 0 Dextran 14 (2.4%) Enoxaparin 2 (0.4%) NS	Moderate
Ridker et al 2003 [15] USA	RCT	508 >65 years n=approx 125 Ideopathic venous thromboembolism	Warfarin INR 1.5–2.0 vs placebo after 6.5 months of full anticoagulation. Median duration 2.1 years	Primary efficacy endpoint Composit of recurrent venous thrombo- embolism, major hemorrhage or death from any cause Secondary efficacy endpoint Stroke, minor bleeding, cancer, myocardial infarction Follow-up (=treatment duration) Median 2.1 years Loss to follow-up 120/508 (23.6%) Placebo 56/253 (22.1%) Warfarin 64/255 (25.1%)	Composit endpoint, whole population (events) 22 vs 41 HR 0.52 (CI 0.31–0.87) Venous thromboembolism events (only) 14 vs 22 HR 0.36 (CI 0.19–0.67) 65–89 years (events) 5 vs 9 HR 0.57 (CI 0.19–1.70) Major bleeding, whole population (events) Placebo 2 Warfarin 5 (p=0.25)	High

The table continues on the next page

Table 4.1.12 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results n (%)	Study quality Comments
Kearon et al 2003 [16] Canada	RCT	738 >65 years n=260 Unprovoked venous thromboembolism ≥3 months on warfarin	Warfarin INR 1.5–2.0 vs INR 2.0–3.0	Primary efficacy endpoint Recurrent symptomatic (confirmed) venous thromboembolism Primary safety endpoint Major bleeding Follow-up Average 2.4 years Loss to follow-up 1 (1%)	Primary efficacy endpoint, whole population INR 1.5–1.9: 16/369 (1.9/100 person-years) INR 2–3: 6/369 (0.7/100 person-years) HR 2.8 (CI 1.1–7.0) Subgroup analysis ≥65 years INR 1.5–1.9: n=8 (2.6/100 person-years) INR 2–3: n=3 (1.0/100 person-years) HR 2.7 (CI 0.7–10.0) Primary safety endpoint Major bleeding, total population INR 1.5–1.9: n=9 (1.1/100 person-years) INR 2–3: n=8 (0.9/100 person-years) HR 1.2 (CI 0.4–3.0) Subgroup analysis ≥65 years INR 1.5–1.9: n=6 (2.0/100 person-years) INR 2–3: n=4 (1.3/100 person-years) HR 1.7 (CI 0.5–6.0)	Moderate
Glynn et al 2007 [10] USA (WHS)	RCT	39 876 >65 years n=4 097 (10%) Healthy women	Aspirin 100 mg every other day or placebo	Primary efficacy endpoint Venous thromboembolism Primary safety endpoint Hemorrhagic stroke, ulcers, other bleeds Follow-up Median 10.2 years Loss to follow-up Aspirin 118/19.147 (0.6%) Placebo 116/19.133 (0.6%)	Primary efficacy endpoint, whole population Aspirin 235 1.18/1 000 years Placebo 247 1.25/1 000 years HR 0.95 (CI 0.79–1.13) Subgroup analysis >65 years Aspirin 40 2.01/1 000 years Placebo 59 2.99/1 000 years HR 0.67 (CI 0.45–1.01) <i>Results continue on the next page</i>	High

The table continues on the next page

Table 4.1.12 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results n (%)	Study quality Comments
<i>Continued</i>					Primary safety endpoint Bleeding, total population The frequency of potential adverse effects related to bleeding and ulcers was elevated among women who received active aspirin, with relative hazards ranging from 1.06 to 1.40	
Glynn et al 2007 [10] USA (WHS)						
Dahl et al 2012 [18] Norway	Post-hoc analysis of RCTs	5 539 >75 years and or renal insufficient n=632 Age >75 years dabigatran n=273 and enoxaparin n=293 Joint replacement patients	Dabigatran 150 mg x 1 or enoxaparin 40 mg x 4	Primary efficacy endpoint Major venous thromboembolism (proximal deep vein thrombosis, symptomatic, pulmonary embolism or death) Primary safety endpoint Major bleeding Follow-up <35 days Loss to follow-up: Dabigatran n=1 Enoxaparin n=1	Primary efficacy endpoint Dabigatran 10/213 (4.7) Enoxaparin 12/208 (5.8) OR 0.81 (CI 0.36–1.84) Primary safety endpoint Major bleeding Dabigatran 4/271 (1.5) Enoxaparin 2/292 (2.7) OR 0.54 (CI 0.16–1.77)	Moderate
Siragusa et al 2008 [14,21] Italy	RCT	180 >65 years n=68 Residual deep vein thrombosis after 3 months on oral anticoagulants (180 patients with residual deep vein thrombosis out of 258)	9 months extended oral anticoagulants vs none	Primary efficacy endpoint Recurrent symptomatic venous thromboembolism Primary safety endpoint Major bleeding Loss to follow-up None	Primary efficacy endpoint, whole population 12 months, oral anticoagulants 17/88 (19.3%) No anticoagulants 25/92 (27.2%) HR 1.58 (CI 0.85–2.93) Subgroup analysis >65 years Oral anticoagulants 9/32 (28.1%) No anticoagulants 11/36 (30.6%) NS Primary safety endpoint Major bleeding, total population Oral anticoagulants 2/88 No anticoagulants 1/92 NS p=0.53	Moderate

The table continues on the next page

Table 4.1.12 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results n (%)	Study quality Comments
Büller et al 2013 [13] Netherlands (Hokusai-VTE investi- gators)	RCT	4 921 with deep venous thrombosis. 3 319 with pulmonary embolism. Mean age 56 years, 13% ≥75 years Patients with acute venous thromboem- bolism	Initial heparin, then edoxaban 60 mg x 1 (30 mg x1 creatinine clearance 30–50 ml/min or body weight <60 kg) or warfarin with target INR 2–3 (therapeutic range 63% of the time). Study drug 3–12 months	Primary efficacy endpoint Symtomatic recurrent venous throm- boembolism defined as a composite of deep vein thrombosis or non-fatal or fatal pulmonary embolism Primary safety endpoint Composite of major or clinically relevant non-major bleeding Loss to follow-up Edoxaban n=6 Warfarin n=4	Primary efficacy endpoint, whole population Edoxaban 3.2% Warfarin 3.5% HR 0.89 (CI 0.70–1.13) Subgroup analysis ≥75 years 2.5% and 5% with HR point estimate approx 0.6 with wider interval (from figure suppl appendix), p-value for interaction 0.058 Primary safety endpoint, whole population Edoxaban 8.5% Warfarin 10.3% HR 0.81 (CI 0.71–0.94) Subgroup analysis ≥75 years 12.5% and 15.1% with HR similar to whole group and wider crossing 1.0 (from figure)	High
Büller et al 2012 [20] International	RCT	4 832 Mean age 57.7 65–75 years n=1 049 >75 years n=843 Pulmonary embolism	Rivaroxaban 15–20 mg x 2 during 3–12 months or enoxaparin followed by warfarin INR 2–3 for 3–12 months TTR 62.7%	Primary efficacy endpoint Composite of pulmonary embolism and deep vein thrombosis Primary safety endpoint Composite of major and other clinically relevant bleedings Loss to follow-up Rivaroxaban 0.3% Enoxaparin/warfarin 0.4%	Primary efficacy endpoint, whole population Rivaroxaban 50 (2.1%) Enoxaparin/warfarin 44 (1.8%) HR 1.12 (CI 0.75–1.68) Subgroup analysis <65 years Rivaroxaban 29 (2.0%) Enoxaparin/warfarin 23 (1.6%) 65–75 years Rivaroxaban 10 (1.9%) Enoxaparin/warfarin 8 (1.5%) Similar HRs and wide CIs as for whole population	Moderate Unblinded, no rational for non- inferior margin, no per protocol analysis, company sponsored

Results continue on the next page

The table continues on the next page

Table 4.1.12 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results n (%)	Study quality Comments
<i>Continued</i>					>75 years Rivaroxaban 11 (2.5%) Enoxaparin/warfarin 13 (3.2%) HR <1	
Büller et al 2012 [20] International					Primary safety endpoint Major bleeding, whole population Rivaroxaban 26 (1.1%) Enoxaparin/warfarin 52 (22%) HR 0.49 (CI 0.31–0.79)	
					Major bleeding and clinically relevant bleeding, whole group Rivaroxaban 249 (10.3%) Enoxaparin 274 (11.4%) HR 0.90 (CI 0.76–1.07)	
					Subgroup analysis <65 years Rivaroxaban 132 (9.1%) Enoxaparin/warfarin 136 (9.2%)	
					65–75 years Rivaroxaban 59 (11.5%) Enoxaparin/warfarin 71 (13.3%)	
					>75 years Rivaroxaban 58 (13.2%) Enoxaparin/warfarin 67 (16.7%) HR similar to overall, point estimate lower for >75 years	

The table continues on the next page

Table 4.1.12 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results n (%)	Study quality Comments
Schulman et al 2009 [19] International	RCT	2 539 65–75 years n=500 >75 years n=290 Acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism	Dabigatran 150 mg x 2 or warfarin INR 2–3 TTR 59.9%	Primary efficacy endpoint Symptomatic venous thromboembolism or death associated with symptomatic venous thromboembolism Primary safety endpoint Major bleeding (clinically overt or required ≥2 units of red cells or fatal) Loss to follow-up Dabigatran 9 (0.7%) Warfarin 6 (0.5%)	Primary efficacy endpoint, whole population Dabigatran 30 (2.4%) Warfarin 27 (2.1%) HR 1.10 (CI 0.65–1.84) 65–75 years Dabigatran 2.2%) Warfarin (2.2%) HR with very wide CI >75 years Dabigatran 1.5%) Warfarin 1.9%) HR with very wide CI Primary safety endpoint, whole population Dabigatran 20 (1.6%) Warfarin 24 (1.9%) HR 0.82 (CI 0.45–1.48) No safety data on elderly	High

CI = Confidence interval; HR = Hazard ratio; INR = International normalised ratio;
n = Number; NS = Not significant; OR = Odds ratio; RR = Relative risk;
TTR = Time in therapeutic range

4.2 Strokeprofylax vid förmaksflimmer och hjärtklaffprotes – resultat av granskningen

Strokeprofylax vid förmaksflimmer

Hos äldre personer med förmaksflimmer och med flera andra sjukdomar ökar risken till mer än 10 procent per år för cerebrala embolier. Perorala antikoagulantia är en basbehandling för att minska risken för embolier.

Enligt en SBU-rapport från år 2013 finns en betydande underdiagnostik av förmaksflimmer [22]. Det verkliga antalet personer i Sverige med förmaksflimmer beräknas till cirka 300 000 eller 4 procent av befolkningen. Enligt rapporten behandlas endast 42 procent med förmaksflimmer med koagulationshämmande läkemedel. Underbehandlingen verkar vara särskilt allvarlig för kvinnor samt för personer över 80 år. Samtidigt kan en viss överbehandling finnas för lågriskpatienter. En hög andel behandlas också med acetylsalicylsyra (ASA). En genomgång av diagnoser i Stockholms läns landsting visade en betydande överbehandling av lågriskpatienter med förmaksflimmer med warfarin och en överbehandling av högriskpatienter med ASA i stället för warfarin [23].

Få studier redovisar effekter hos de äldsta. Vi hittade dock en metaanalys, inriktad på ålder, av individuella patientdata från de flesta strokeprofylaxstudier vid förmaksflimmer med vitamin K-antagonister (VKA), de flesta warfarin eller trombocythämmare [24]. Studierna jämförde med aktiv kontroll eller placebo.

I Tabell 4.2.9 redovisas de studier som ligger till grund för resultat och slutsatser i detta kapitel.

Etablerade läkemedel

Vi valde att använda metaanalysen av van Walraven och medarbetare som vetenskapligt underlag för effekter och biverkningar av VKA eller trombocythämmare som strokeprofylax vid förmaksflimmer [24]. Författarna hade tillgång till databasen Atrial Fibrillation Investigators database med individuella patientdata från nästan alla randomiserade

kliniska prövningar (12 stycken) av strokeprevention med äldre läkemedel vid förmaksflimmer (AFASAK1, BAATAF, CAFA, SPAF1, SPINAF, EAFT, PATAF, SPAF2, AFASAK2, SPAF3, NASPEAF, BAFTA). Tidigare stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA) som kvalificerande diagnos varierade mellan 0 till 100 procent av patienterna (<15 % i de flesta studier, medel 21,4 % i totalmaterialet). Andelen patienter med diabetes varierade mellan cirka 8 och 23 procent (medel 14,9 % i totalmaterialet) och andelen patienter med hjärtsvikt varierade mellan 0 och cirka 44 procent (medel 20 % i totalmaterialet). Man använde Cox regressionsmodeller med ålder som kontinuerlig variabel och kontrollerade för randomiseringsår, cerebrovaskulär sjukdom, diabetes, hypertoni och hjärtsvikt. Utfallsmåtten i analysen var ischemisk stroke, allvarlig blödning (intrakraniell blödning eller systemisk blödning som kräver inläggning, blodtransfusion eller kirurgi). Kompositmättet var kardiovaskulära händelser såsom ischemisk stroke, hjärtinfarkt, embolier eller vaskulär död. Analysen inkluderade sammanlagt 8 932 patienter och 17 685 års uppföljning. Patienterna randomiserades i studierna till full dos VKA (de flesta warfarin, några 4-hydroxykumarin) med INR-mål 2–3 i de flesta studier eller trombocythämmare (ASA 75–325 mg, och i en studie triflusal) eller placebo.

Åldern ökade, som förväntat, risken för ischemisk stroke (HR per 10-års intervall 1,45; 95 % KI 1,26–1,66), allvarlig blödning (1,61; 1,47–1,77), och kardiovaskulära händelser (1,43; 1,33–1,53). VKA och trombocythämmare minskade risken signifikant för ischemisk stroke jämfört med placebo (VKA 0,36; 0,29–0,45; trombocythämmare 0,81; 0,72–0,90). VKA och trombocythämmare minskade också risken för kardiovaskulära händelser jämfört med placebo (VKA 0,59; 0,52–0,66; trombocythämmare 0,81; 0,75–0,88). VKA ökade risken för allvarlig blödning (1,56; 1,03–2,37). Den relativa nyttan (effekt/allvarlig blödningskvot) av VKA jämfört med placebo eller trombocythämmare varierade inte med åldern för något utfallsmått. Den relativa riskreduktionen för trombocythämmare jämfört med placebo för ischemisk stroke avtog däremot något med åldern ($p=0,01$).

Risken för allvarlig blödning (systemisk eller intrakraniell) ökade i hela den studerade populationen i placeboarmen från cirka 1 procent per år

under 65 års ålder till 2 procent per år över 90 års ålder. Motsvarande siffror för de som behandlades med VKA var cirka 1,5 och 3 procent per år och med trombocythämmare 1 och 2,5 procent per år. Kardiovaskulära händelser såsom ischemisk stroke, hjärtinfarkt, systemisk embolism och vaskulär död, ökade i placeboarmarna från cirka 7,5 procent per år under 65 år till cirka 16 procent per år över 90 år. För VKA-behandlade var motsvarande siffror cirka 3 och 7 procent per år vilket betyder en absolut nettovinst (frekvens vaskulära händelser – allvarliga blödningar) för under 65 år på cirka 3 procent per år och för över 90 år på cirka 6 procent per år. För de som behandlades med trombocythämmare var frekvensen kardiovaskulära händelser under 65 år cirka 5 procent per år och över 90 år cirka 10,5 procent. Det betyder en absolut nettovinst på cirka 1,5 procent för under 65 år och cirka 3 procent för över 90 år.

En mindre observationsstudie inkluderade endast 269 patienter över 80 år [25]. Den visade att orala antikoagulantia som strokeprofylax vid förmaksflimmer minskade både kardiovaskulär död som total död, jämfört ingen behandling alls. Det stödjer ovanstående fynd.

Nytta–riskkvoten för orala antikoagulantia förefaller därför inte ändras med åldern medan en viss minskning kan ses för trombocythämmare på personer med förmaksflimmer. Eftersom den absoluta risken för stroke ökar med åldern stödjer studien slutsatsen att den absoluta nyttan av orala antikoagulantia ökar med åldern. På basen av van Walraven och medarbetares studie bedöms underlaget för dessa slutsatser vara starkt [24].

Tabell 4.2.1 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet av orala antikoagulantia eller trombocythämmare jämfört med placebo som stroke-profylax vid förmaksflimmer vid olika åldrar.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
VKA eller placebo	Risk för ishemisk stroke	8 932 19,6% ≥80 år (12 RCT) ^a	50 år HR 0,22 (KI 0,11–0,41) 90 år HR 0,53 (KI 0,35–0,81)	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För minskad risk	
Som ovan	Risk för kardio-vaskulära händelser	Som ovan	55 år HR 0,5 (KI cirka 0,30–0,90) 85 år HR cirka 0,55 (KI cirka 0,40–0,90)	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För minskad risk	
Som ovan	Risk för allvarlig blödning	Som ovan	Hela populationen HR 1,56 (KI 1,03–2,37). Ingen signifikant interaktion med ålder	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För ökad risk	Precision (–1) ^b
Trombocyt-hämmare eller placebo	Risk för ischemisk stroke	Som ovan	50 år HR 0,40 (KI 0,22–0,72) 77 år HR 1,0 (KI cirka 0,8–1,10)	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För minskad risk	
Som ovan	Risk för kardio-vaskulära händelser	Som ovan	55 år HR cirka 0,75 (KI cirka 0,50–0,95) 85 år HR cirka 0,90 (KI 0,85–1,10)	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För minskad risk	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2.1 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
<i>Fortsättning</i> Trombocyt- hämmare eller placebo	Risk för allvarlig blödning	Som ovan	HR 1,03 (KI 0,71–1,49) för hela populationen. Ingen signi- fikant inter- aktion med ålder	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För avsaknad av riskökning	Precision (-1) ^b
VKA eller trombocyt- hämmare	Risk för ischemisk stroke	Som ovan	50 år HR cirka 0,50 (KI cirka 0,25–1,20) 85 år HR cirka 0,50 (KI cirka 0,30–0,60) Ingen inter- aktion med ålder	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För att VKA är bättre i alla åldrar	
Som ovan	Risk för kardio- vaskulära händelser	Som ovan	50 år HR cirka 0,80 (KI cirka 0,40–1,60) 85 år HR cirka 0,75 (KI cirka 0,60–0,85)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För att VKA är bättre i alla åldrar	Precision (-1) ^b

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2.1 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Fortsättning VKA eller trombocyt- hämmare	Risk för allvarlig blödning	Som ovan	50 år HR cirka 2 (KI cirka 1,0→2,50)	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För ökad risk med VKA	
			75 år HR cirka 1,50 (KI cirka 1,20–2,25)		
			90 år HR cirka 1,40 (KI mycket brett)		

^a van Walraven och medarbetare [24].

^b Stort konfidensintervall.

HR = Hazard ratio; **KI** = Konfidensintervall; **VKA** = Vitamin K-antagonister

Nya orala antikoagulantia (NOAK)

Apixaban jämfört med ASA

I AVERROES-studien jämfördes apixaban (2,5–5 mg x 2) med ASA 81–324 mg/dag [26]. I studien ingick 5 599 patienter som beskrevs som ”intoleranta eller olämpliga” för behandling med warfarin (tidigare stroke/TIA hos 14 %). De primära utfallsmåtten stroke/systemisk embolism var för apixaban 1,6 procent och för ASA 3,7 procent per år (HR 0,45; KI 0,32–0,62) och en absolut riskreduktion på 2,1 procent per år. Subgruppsanalyser visade i stort sett samma resultat för åldersgrupperna under 65 år, 65 till 75 år och över 75 år. Allvarliga blödningar inträffade hos 1,4 procent av de som hade behandlats med apixaban och hos 1,2 procent av de som hade behandlats med ASA per år (absolut riskökning 0,2 procent). Resultatet blev en klar klinisk nytto–nettoeffekt i hela studiepopulationen.

En post-hoc-analys av blödningsrisk i AVERROES-studien gjordes av Flaker och medarbetare [27]. Risken för allvarlig blödning skiljde sig inte

signifikant mellan apixaban och ASA. Detta gällde också åldersgrupperna under 75 år och över 75 år. Det vetenskapliga underlaget som bedömdes vara starkt för positiv effekt hos äldre, fick stöd av ett smalt konfidensintervall för hela studien. Det fanns ett begränsat vetenskapligt underlag för avsaknad av skillnad i risk för blödning pga dålig precision.

Tabell 4.2.2 Bedömning av evidensstyrka för effekt på risk för stroke och systemisk embolism samt säkerhet av apixaban jämfört med ASA för äldre personer med förmaksflimmer.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Apixaban (2,5–5 mg x 2) jämfört med ASA 81–324 mg/dygn	Risk för stroke/systemisk embolism	5 599 Medelålder 70±10 år CHADS-score medel 2,0±1,1 Score 0 eller 1: 37% Score 2: 37% Score ≥3: 27% Dödlighet 4,4%/år i ASA-gruppen (RCT) ^a	<i>Hela populationen</i> Apixaban 1,6%/år ASA 3,7%/år HR 0,45 (KI 0,32–0,62) <65 år, 65 till <75 år och ≥75 år ungefär liknande HR	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För minskad risk med apixaban jämfört med ASA	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2.2 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
<i>Fortsättning</i> Apixaban (2,5–5 mg x 2) jämfört med ASA 81–324 mg/dygn	Allvarliga blödningar	5 599 (RCT och post-hoc- analys) ^{ab}	<i>Hela popula- tionen</i> Frekvens allvarliga blödningar: apixaban 1,4%/ år ASA 1,2%/år HR 1,15 (KI 0,86–1,54) Relativa risker <75 år och ≥75 år ungefär samma som totalpopula- tionen (från figur)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För ingen skillnad i risk	Precision (–1) ^c

^a AVERROES-studien [26].

^b Flaker och medarbetare [27].

^c Brett konfidensintervall.

ASA = Acetylsalicylsyra; **HR** = Hazard ratio; **KI** = Konfidensintervall

Eftersom jämförelsen mellan apixaban och ASA gjordes med inklusionskriteriet ”olämplig eller intolerant” för warfarinbehandling, vilket är ett relativt oprecist kriterium, finns anledning att jämföra med den så kallade BAFTA-studien [28]. Studien finns också med i underlaget för van Walravens metaanalys. I den oblindade BAFTA-studien ingick 973 patienter med förmaksflimmer (alla över 75 år, medelålder 81,5 år, CHADS-score 1–2, 72 %, 3–6, 28 %, årlig mortalitet 8 %). Patienterna randomiserades till warfarin (INR 2–3) eller ASA 75 mg per dag. Allmänläkare remitterade de som bedömdes lämpliga (även på ”etiska grunder”) för warfarin eller ASA till ett randomiseringscenter. Primärt utfallsmått var stroke (ischemisk eller blödning, även fatala), intrakraniell blödning eller arteriell embolism (lungembolism är inte med). Efter en medeluppföljningstid på 2,7 år var den årliga förekomsten av det primära utfallsmåttet 1,8 procent i warfaringruppen och 3,8 procent i ASA-gruppen (RR 0,48;

KI 0,28–0,80) och absolut årlig riskreduktion 2 procent. Allvarlig blödning inträffade hos 1,4 procent per år i warfaringruppen och 1,6 procent i ASA-gruppen (RR 0,87; KI 0,43–1,73). Det medförde en absolut riskminskning på 0,2 procent per år för warfarin och en klar klinisk nettoeffekt.

Apixaban jämfört med warfarin

I ARISTOTLE-studien jämfördes apixaban 5 mg x 2 med warfarin (INR 2–3) [29]. I studien ingick 18 201 patienter med förmaksflimmer och åtminstone en ytterligare riskfaktor för stroke. Förekomsten av stroke (ischemisk eller hemorragisk) eller systemisk embolism var signifikant lägre för apixaban än för warfarin (HR 0,79). Risken för allvarlig blödning var också signifikant lägre i apixabangruppen i hela studien. En subgruppsanalys på personer 65–75 år och över 75 år, visade att den relativa risken för det primära utfallsmåttet och allvarlig blödning, var ungefär lika som för hela den studerade populationen. I Europa fanns emellertid ingen säkerställd skillnad i effekt eller blödning [29]. Medel-TTR (medeltid inom terapeutiskt intervall) var 62 procent i ARISTOTLE-studien med stora geografiska variationer (från 43 % i Indien till 80 % i Sverige) och i den högsta kvartilen för TTR är skillnaden i effekt osäker medan en liten minskning i risk för allvarlig blödning med apixaban jämfört med warfarin kvarstod [30]. Överförbarheten av resultaten till svenska förhållanden är således begränsade.

Tabell 4.2.3 Bedömning av evidensstyrka för effekt på risk för stroke och systemisk embolism samt säkerhet för apixaban jämfört med warfarin för äldre personer med förmaksflimmer.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Apixaban (5 mg x 2) jämfört med warfarin (INR 2–3)	Risk för stroke och systemisk embolism	18 201 Medelålder 70 år, 31% ≥75 år CHADS- score medel 2,1±1,1 Score 1: 34% Score 2: 35,8% Score ≥3: 30,2% Dödlighet 3,94% per år i warfarin-gruppen (RCT och post-hoc-analys med jämförelse av effekt för olika TTR-värden) ^{ab}	Hela populationen Apixaban 1,27%/år Warfarin 1,60%/år HR 0,79 (KI 0,66–0,95) Vid predicerat TTR >60% försvinner skillnaden i effekt för primärt utfallsmått Vid 65–75 år och ≥75 år var HR ungefär samma obeaktat TTR-nivå	Begränsat ⊕⊕○○ För minskad risk med apixaban	Överförbarhet (–2) ^c TTR medel 62% (median 66%) i hela studien. Lägst hade Indien, median TTR 43% och högst hade Sverige median TTR 80%
Apixaban (5 mg x 2) jämfört med warfarin (INR 2–3)	Allvarliga blödningar	Som ovan	Hela populationen Apixaban 2,13%/år Warfarin 3,09%/år HR 0,69 (KI 0,60–0,80)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För minskad risk med apixaban	TTR-data se ovan (–1) ^c

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2.3 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
<i>Fortsättning</i>					
Apixaban (5 mg x 2) jämfört med warfarin (INR 2–3)			Relativa risker vid 65 till <75 år och ≥75 år var ungefär samma som totalpopula- tionen. Allvarlig blödning, fortfa- rande signifikant skillnad till fördel för apixaban vid TTR 71,3–85,3 HR 0,74 (KI 0,55–0,94)		

^a ARISTOTLE-studien [29].

^b Wallentin och medarbetare [30].

^c Bättre behandlingskontroll (TTR-värden) i Sverige.

HR = Hazard ratio; **KI** = Konfidensintervall; **TTR** = Time in therapeutic range, dvs tid inom terapeutiskt intervall

Rivaroxaban jämfört med warfarin

I ROCKET AF-studien ingick 14 262 patienter med förmaksflimmer med medelrisk eller hög risk för stroke [31]. De hade tidigare haft stroke/TIA eller systemisk embolism eller åtminstone två av följande riskfaktorer: hjärtsvikt eller vänsterkammars-*ejektionsfraktion* ≤35 procent, hypertoni, ≥75 års ålder, diabetes, dvs CHADS-score ≥2. Patienterna randomiserades till rivaroxaban 20 mg x 1 (15 mg x 1 vid kreatininclearance 30–49 ml/min) eller warfarin med INR målnivå 2–3. Ingen signifikant skillnad rapporterades i förekomsten av det primära effektmåttet (ischemisk eller hemorragisk stroke eller systemisk embolism) mellan de två behandlingsgrupperna. Liknande frånvaro av signifikant skillnad rapporterades för åldersgrupperna yngre än 75 år (3,6 procent för rivaroxabangruppen och 3,8 procent för warfarin-gruppen) och 75 år och äldre (4,06 procent för rivaroxabangruppen och 5 procent för warfarin-gruppen). Ingen signifikant skillnad sågs i antalet blödningar mellan behandlingsgrupperna i hela studiepopulationen (14,9 % per år

i rivaroxabangruppen och 14,5 % per år i warfaringruppen). Det fanns en signifikant lägre risk för intrakraniell blödning i rivaroxabangruppen (0,5 % vs 0,7 %, $p=0,02$) och dödlig blödning (0,2 % vs 0,5 %, $p=0,003$) jämfört med i warfaringruppen i hela studiepopulationen. Blödningar för åldersgrupperna yngre än 65 år, 65 till 75 år och över 75 år visade ingen interaktion med ålder, dvs inget stöd för att resultatet skulle skilja sig från hela den studerade populationen. Åldersdata för intrakraniell eller dödlig blödning saknades. Varken effekt eller risk för allvarlig blödning visade alltså någon interaktion med ålder. Medel-TTR i studien var endast 55 procent och det fanns en uttalad geografisk variation (från 44 % i Indien till 75 % i Sverige) [29]. Olika centras TTR-värde i förhållande till effekt rapporterades. TTR 0–50,6 procent hade HR (rivaroxaban jämfört med warfarin) för primär effektvariabel 0,70 (KI 0,48–1,03) och TTR 65,7–100,0 procent hade HR 0,74 (KI 0,49–1,12).

Tabell 4.2.4 Bedömning av evidensstyrka för effekt på risk för stroke och systemisk embolism samt säkerhet av rivaroxaban jämfört med warfarin (INR 2–3, medel-TTR 55 %) för äldre personer med förmaksflimmer.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Rivaroxaban 15–20 mg x 1 jämfört med warfarin (INR 2–3)	Risk för stroke/systemisk embolism	14 262 Medianålder 73 år, 25% ≥ 78 år CHADS-score medel 3,48 Score 2: 13% Score 3: 42,9% Score 4: 29,3% Score 5: 13% Score 6: cirka 2% Dödlighet 2,21% per år i warfarin-gruppen. TTR medel 55% ^a	<i>Hela populationen</i> Rivaroxaban 2,1%/år Warfarin 2,4%/år HR 0,88 (KI 0,74–1,03) <75 år och ≥ 75 år, liknande HR, ingen interaktion med ålder	Måttligt starkt $\oplus\oplus\oplus\circ$ För att rivaroxaban inte är sämre än warfarin Måttligt starkt $\oplus\oplus\oplus\circ$ För att warfarin inte är sämre än rivaroxaban	Överförbarhet (-1) ^b för rivaroxaban Precision (-1) ^b för warfarin TTR medel 55% i hela studien. TTR 44% i Indien, 75% i Sverige

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2.4 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
<i>Fortsättning</i>	Allvarliga blödningar	Som ovan	Blödningar, hela populationen	Måttligt starkt	Precision (-1) ^c
Rivaroxaban 15–20 mg x 1 jämfört med warfarin (INR 2–3)	+ kliniskt relevanta icke-allvarliga blödningar		Rivaroxaban 14,9%/år Warfarin 14,5%/år HR 1,03 (KI 0,96–1,11) <65 år, 65–75 år, och >75 år ingen interaktion med ålder	⊕⊕⊕○ För ingen skillnad	TTR-data se ovan

^a ROCKET AF-studien [31].

^b Måttligt stöd för att rivaroxaban inte har sämre effekt än warfarin (-1 överförbarhet, bättre kontroll i Sverige) och måttligt stöd för att warfarin inte har sämre effekt än rivaroxaban (dålig precision).

^c Precision blödningar.

HR = Hazard ratio; **KI** = Konfidensintervall; **TTR** = Time in therapeutic range, dvs tid inom terapeutiskt intervall

Dabigatran jämfört med warfarin

I RE-LY-studien ingick 18 113 patienter med förmaksflimmer (medelålder 71 år, tidigare TIA/stroke 20 %) och ytterligare en riskfaktor för stroke [32]. De randomiserades till dabigatran 110 eller 150 mg x 2 eller warfarin med målvärde INR 2–3. Median uppföljningstid var 2 år och medel-TTR 64 procent. Risken för stroke/systemisk embolism var lika för 110 mg x 2 (1,53 % per år) och warfarin (1,69 % per år) men lägre för dabigatran 150 mg x 2 (1,11 % per år) jämfört med warfarin (RR 0,66; 95 % KI 0,53–0,82). Risken för allvarlig blödning var med dabigatran 110 mg x 2 något lägre än för warfarin och ungefär lika vid doseringen 150 mg x 2. Någon åldersanalys av effekt och blödningar fanns inte i originalpublikationen. En noggrann post-hoc-analys av effekt och allvarlig blödning i relation till ålder i RE-LY-studien gjordes av Eikelboom och medarbetare [33]. Blödningsrisken uppdelat på åldersgrupperna under 65 år, 65 till 74 år och över 75 år visade att risken med dabigatran 150 mg x 2 ökade jämfört med warfarin vid högre ålder. Den signifikant minskade risken för stroke eller systemisk embolism för dabigatran 150 mg x 2 jämfört med warfarin i hela studien var ungefär lika för åldersgrupperna yngre än 75 år och 75 år och äldre. I Europa hade man ingen effektfördel av dabigatran men blödningar rapporterades inte avseende geografisk variation [28]. Medel-TTR var 64 procent med en uttalad geografisk variation (från 44 % i Taiwan till 77 % i Sverige). I en publicerad analys av TTR versus utfall visade dabigatran inte någon fördel avseende effekt eller säkerhet i jämförelse med den översta kvartilen för TTR (>72,6 %) i warfaringruppen [34].

Tabell 4.2.5 Bedömning av evidensstyrka för effekt på risk för tromboemboliska händelser samt säkerhet av dabigatran (110 mg x 2, 150 mg x 2) jämfört med warfarin med målvärde INR 2–3 för äldre.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Dabigatran (110 eller 150 mg x 2) jämfört med warfarin (INR 2–3)	Risk för stroke/systemisk embolism	18 113 Medel	Hela populationen	Begränsat ⊕⊕○○	Precision (–1) ^c
		71 år±8	Warfarin 1,69%/år	För att dabigatran	Överför-barhet (–1) ^d
		CHADS ₂ - score Medel 2,1±1,1	Dabigatran 110 mg x 2: 1,53%/år	110 mg x 2 inte är	
		Score 0 eller 1: 32%	RR 0,91 (KI 0,74–1,11) och	sämre än	TTR Medel
		Score 2: 35%	dabigatran 150 mg x 2: 1,11%/år	warfarin	64%
		Score 3–6: 33%			
		Dödlighet warfarin-gruppen 4,13% per år	RR 0,66 (KI 0,53–0,82)	Begränsat ⊕⊕○○	Precision (–1) ^c
		(RE-LY och post-hoc-analys av RE-LY) ^{ab}	Vid högre TTR-nivå försvinner skillnaden i effekt för primärt utfallsmått	För att dabigatran 150 mg x 2 är	Överför-barhet (–1) ^d
			<75 år	bättre än	TTR medel
			Warfarin 1,43%/år	warfarin	64%
			Dabigatran 110 mg x 2		
			1,32%/år		
			RR 0,93 (KI 0,70–1,22) och dabigatran 150 mg x 2		
			0,90%/år		
			RR 0,63 (KI 0,46–0,86)		
			obeaktat TTR-nivå		
			<i>Resultaten fortsätter på nästa sida</i>		

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2.5 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
<i>Fortsättning</i>			≥75 år Warfarin 2,14%/år Dabigatran 110 mg x 2 1,89%/år RR 0,88 (KI 0,66–1,17) och dabigatran 150 mg x 2 1,43%/år RR 0,67 (KI 0,49–0,90) obeaktat TTR-nivå		
Dabigatran (110 eller 150 mg x 2) jämfört med warfarin (INR 2–3)	Allvarliga blödningar	18 113 Medel 71 år±8 CHADS- score Medel 2,1±1,1 Score 0 eller 1: 32% Score 2: 35% Score 3–6: 33% Dödlighet warfarin- gruppen 4,13% per år	Hela popula- tionen Warfarin 3,36%/år Dabigatran 110 mg x 2 2,71%/år RR 0,80 (KI 0,69–0,93) och dabigatran 150 mg x 2 3,11%/år RR 0,93 (KI 0,81–1,07)	Begränsat ⊕⊕○○ För att hög ålder inte ökar risk för blödning med dabigatran 110 mg x 2 jämfört med warfarin	Precision (–) ^c Överför- barhet (–) ^d
	(RE-LY och post-hoc- analys av RE-LY) ^{ab}		<75 år Dabigatran 110 mg och 150 mg jämfört med warfarin RR 0,62 (KI 0,50–0,70) och RR 1,12 (KI 0,89–1,41) <i>Resultatet fortsätter på nästa sida</i>	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För att hög ålder ökar risk för blödning med dabigatran 150 mg x 2 jämfört med warfarin	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2.5 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Fortsättning			≥75 år		
Dabigatran			Dabigatran		
(110 eller 150 mg x 2)			110 mg och 150 mg jämfört		
jämfört med warfarin			med warfarin		
(INR 2–3)			RR 1,01 (KI 0,83–1,23) och RR 1,18 (KI 0,98–1,42)		

^a RE-LY-studien [32].

^b Eikelboom och medarbetare (post-hoc-analys) [33].

^c Brett konfidensintervall.

^d Överförbarhet, bättre Warankontroll i Sverige.

KI = Konfidensintervall; **RR** = Relativ risk; **TTR** = Time in therapeutic range, dvs tid inom terapeutiskt intervall

Nya trombocythämmare

Klopidogrel plus ASA jämfört med ASA monoterapi

I ACTIVE-studien med 7 554 personer med förmaksflimmer (13 % tidigare stroke/TIA) beskrevs deltagarna som ”olämpliga” för warfarin [35]. Studien jämförde ASA 75–100 mg/dag, plus klopidogrel 75 mg x 1, med ASA monoterapi. Den relativa risken med klopidogrel plus ASA blev signifikant lägre för allvarliga vaskulära händelser (RR 0,89; KI 0,81–0,98). För bara stroke var motsvarande siffror 2,4 procent per år och 3,3 procent per år (RR 0,78; KI 0,62–0,83). Allvarliga blödningar förekom hos 2,0 procent per år i gruppen klopidogrel plus ASA och 1,3 procent per år i gruppen enbart ASA (RR 1,57; $p < 0,001$). Tillägg av klopidogrel till ASA minskade alltså risken för allvarliga vaskulära händelser men ökade påtagligt risken för allvarlig blödning. Subgruppsanalys visade interaktion med ålder. Endast för åldersgruppen 65–74 år var klopidogrel plus ASA signifikant bättre än enbart ASA. För åldersgruppen 75 år och äldre hamnar punkttestimatet för RR nästan rakt på 1,0 med KI cirka 0,8–1,2 trots att flest patienter fanns i denna åldersgrupp ($n=3\ 138$). För

stroke var dock resultatet för det primära utfallsmåttet signifikant även för åldersgruppen 75 år och äldre. Någon subgruppsanalys på ålder och blödningsrisk redovisades inte. Sammanfattningsvis visades begränsat underlag för effekt hos äldre och det saknades underlag för blödning hos äldre. Risken för blödning i hela studiepopulationen var dock signifikant högre för kombinationen klopidogrel plus ASA. Nyttå-riskbalansen för äldre är därför svår att bedöma.

Tabell 4.2.6 Bedömning av evidensstyrka för effekt på risk för allvarliga vaskulära händelser samt säkerhet av ASA och klopidogrel jämfört med bara ASA för äldre personer med förmaksflimmer som var "olämpliga för warfarin".

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
ASA 75–100 mg x 1 + klopidogrel 75 mg x 1 jämfört med bara ASA	Allvarliga vaskulära händelser (stroke, hjärtinfarkt, icke-centrala nervsystemet embolism, eller död från vaskulära händelser)	7 554 Medel 71 år, 41% ≥75år CHAD-score Medel 2,0±1,1 Score 0: 2,8% Score 1: 36% Score 2: 33,5% Score 3: 16,5% >3, 11,1% Dödlighet i ASA-gruppen 6,6% per år (RCT) ^a	<i>Hela populationen</i> Klopidogrel + ASA 6,8%/år ASA bara 7,6%/år RR 0,89 (KI 0,81–0,98) Interaktion med ålder, bara 65–74 år, signifikant effekt. Klopidogrel + ASA 5,03%/år enbart ASA 7,38%/år Punktestimat RR cirka 0,6 (KI cirka 0,55–0,85) ≥75 år 10,6% och 10,4% per år. RR 1 (KI 0,8–1,2) <i>Resultatet fortsätter på nästa sida</i>	Begränsat ⊕⊕○○ För bättre effekt hos äldre (65–74 år) med klopi- dogrel + ASA	Precision (–1) ^b Överförbarhet (–1) ^c

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2.6 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
			För stroke och åldersgrupperna 65–74 år och ≥75 år, liknande RR som för hela studiepopulationen		
Som ovan	Allvarlig blödning	Som ovan	Hela studiepopulationen Klopidogrel 2,0%/år Placebo 1,3%/år RR 1,57 (KI 1,29–1,92 p<0,001)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För ökad blödningsrisk äldre	Överförbarhet (-1) ^d

^a ACTIVE-studien [35].

^b Precision totalmaterial och äldre.

^c Statistisk interaktion med ålder.

^d Subgruppsanalys på ålder för blödningar saknas, men ökad i hela studiepopulationen.

KI = Konfidensintervall; RR = Relativ risk

Strokeprofylax vid hjärtklaffproteser

På indikationen antitrombotisk behandling vid mekanisk eller biologisk hjärtklaffprotes hittade vi bara enstaka studier som hade åldersdata.

En äldre metaanalys

En äldre metaanalys med 13 088 patienter, motsvarande 53 647 patientår, sammanställde risker för tromboemboliska komplikationer eller blödningar med antitrombotisk behandling [36]. Patienterna hade mekanisk hjärtklaffprotes och i sammanställningen ingick 46 studier publicerade åren 1970–1992. Univariat och multivariat Poisson regressionsteknik användes i den statistiska bearbetningen. Incidensen av tromboembolisk komplikation visade sig vara följande: 4 per 100 patientår utan profylax, 2,2 per 100 patientår med trombocythämmare och 1 per 100 patientår

med VKA-behandling. Risken var ungefär dubblerad vid mitralklaffsjukdom jämfört med aortaklaffsjukdom. Incidensen för allvarlig blödning var vid VKA-behandling 1,4 per 100 patientår och ökade vid tillägg av trombocythämmare. I studierna ingick äldre personer, men det fanns ingen analys på ålder.

Dabigatran jämfört med warfarin

Vi hittade endast en studie med nya orala antikoagulantia (NOAK) och studien avbröts i förtid [37]. I en fas-2-dosvalideringsstudie studerades patienter (medelålder 56 år) som erhållit mekanisk aorta- eller mitralklaff under de senaste sju dagarna respektive minst tre månader tidigare. Patienterna randomiserades till antingen dabigatran i hög dosering (150, 220, eller 300 mg 2 gånger dagligen) eller warfarin (INR 2–3 eller 2,5–3,5). Dabigatranbehandlingen monitorerades noggrant med bl a läkemedelsanalyser i plasma för att säkerställa att ingen patient skulle ha <50 ng/mL dabigatran som dalvärde. Det visade sig vara svårt att få upp koncentrationen tillräckligt hos alla patienter trots dosökningar. Studien avslutades i förtid efter inklusion av 252 patienter pga signifikant fler tromboembolier och blödningar hos patienter i dabigatrangruppen jämfört med warfaringruppen. Ischemisk eller ospecificerad stroke förekom hos fem procent i dabigatrangruppen jämfört hos inga patienter i warfaringruppen. Större blödningar förekom hos fyra procent respektive två procent. Dabigatran är således olämpligt för denna indikation. Studier med åldersanalyser saknades.

Antikoagulantia och trombocythämmare vid klaffbioprotiser

I en retrospektiv observationell kohortstudie ingick 1 151 personer (medelålder 76 år) som genomgått aortaklaffkirurgi och erhållit klaffbioprotiser (klaff av human eller animal vävnad) mellan åren 1993 och 2000 [38]. Kirurgerna delade in patienterna postoperativt och efter egen bedömning i grupper. Gruppen AK+ hade 624 patienter som ansågs behöva heparin + warfarin och gruppen AK– hade 527 patienter som inte ansågs behöva antikoagulantia. I den senare gruppen fick 78 procent trombocythämmare. Postoperativa cerebrovaskulära händelser och blödningar upp till 90 dagar postoperativt analyserades. Cerebrovaskulära

händelser var för gruppen AK+ 2,4 procent och för gruppen AK- 1,9 procent. Blödningskomplikationer var 1,1 procent respektive 0,8 procent. Univariat analys visade för warfarinbehandlade en icke-signifikant riskökning för stroke i hela gruppen och ingen signifikant ökning med åldern. Inga signifikanta skillnader i blödningar rapporterades mellan behandlingarna för hela gruppen eller efter ålder. Studien hade lågt bevisvärde.

Brennan och medarbetare undersökte i en observationsstudie nytta och risk med korttids-antikoagulantia på patienter som hade fått aortaklaff-bioprotoser inopererade [39]. Kohorten omfattade 25 656 patienter och alla var 65 år eller äldre (medelålder 77 år). Tre månaders incidenser för död, emboliska händelser och allvarliga blödningar registrerades. Fyrtio procent skrevs ut med bara ASA, 12 procent med bara warfarin och 23 procent med warfarin plus ASA. Dödligheten efter tre månader var cirka tre procent i ASA-gruppen, en procent fick emboliska händelser och en procent fick blödningar. Gruppen patienter som bara fick warfarin hade ungefär samma risk för död, emboliska händelser och blödningar. Gruppen patienter som fick ASA plus warfarin hade lägre risk för död (RR 0,80; KI 0,66–0,96), emboliska händelser (RR 0,52; KI 0,35–0,76) och ökad blödningsrisk (RR 2,80; KI 2,18–3,60) jämfört med bara ASA. De relativa riskerna var ungefär lika för alla tre utfallsmåtten för åldrarna under 75 år och 75 år och äldre. Emboliska händelser föreföll vara lågfrekventa efter aortaklaff-bioprotessinläggning. ASA plus warfarin minskade risk för död och emboliska händelser jämfört med ASA ensamt, men ökade risken för allvarlig blödning. Detta gällde också över 75 års ålder.

Tabell 4.2.7 Bedömning av evidensstyrka för effekt på risk för tromboemboliska händelser och blödningar av ASA ensamt jämfört med ASA plus warfarin hos äldre patienter som fått aortaklaffbioprotiser inopererade.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Warfarin ensamt eller kombinerat med ASA	Tromboembolism, mortalitet, blödningar	1 151 Medelålder 76 år 25 656 Alla >65 år, medel 77 år (2 observationsstudier) ^{ab}	<i>Studien av Sundt och medarbetare</i> Cerebrovaskulära händelser i gruppen AK+: 2,4% och kontroll 1,9%. Blödningar i gruppen AK+: 1,1% och kontroll 0,8%. Ingen interaktion med ålder <i>Studien av Brennan och medarbetare</i> 3 månaders incidens (ASA): mortalitet 3%, emboliska händelser 1%, blödningar 1%. Warfarin + ASA jämfört med enbart ASA: mortalitet RR 0,80 (KI 0,66–0,96). Ingen interaktion med ålder	Otillräckligt ⊕○○○ För bättre effekt av warfarin som tillägg till ASA hos äldre	Kvalitet (-1)
Som ovan	Blödningar	25 656 (Observationsstudie) ^b	Warfarin + ASA jämfört med enbart ASA blödningsrisk RR 2,80 (KI 2,18–3,60). Ingen interaktion med ålder	Måttligt ⊕⊕○○ För ökad blödningsrisk med kombinationen	Stor effekt (+1)

^a Sundt och medarbetare [38].

^b Brennan och medarbetare [39].

ASA = Acetylsalicylsyra; **KI** = Konfidensintervall; **RR** = Relativ risk

Evidensstyrkan är således otillräcklig när det gäller effekt av warfarin plus ASA jämfört med bara ASA på risk för tromboembolism hos äldre personer som fått aortaklaffbioproses inopererad medan risken för blödningar är ökad med måttlig evidensstyrka.

Warfarin och mekanisk hjärtklaff

I en annan retrospektiv observationell studie följdes 681 patienter över 70 år (medel 73 år) som erhållit bicuspidala mekaniska hjärtklaffar [40]. Patienterna hade behandlats med warfarin i medeltal i 4,38 år. Tromboembolism och dödlighet var utfallsmåtten, liksom livskvalitet. INR-målvärdena var för aortaklaff 2–3, (1,8–2,5 senare) och för mitralisklaff 2,5–3,5. En mycket låg variabilitet rapporterades för INR-värdena. Den postoperativa dödligheten på sjukhus var 12,3 procent. Överlevnaden var cirka 85 procent efter 1 år, 78 procent efter 5 år, 74 procent efter 10 år och 72 procent efter 15 år. Inga tromboemboliska händelser sågs hos cirka 99 procent efter 5 år och hos 98 procent efter 10 och 15 år. Livskvaliteten var signifikant bättre än i befolkningen. Blödningsskomplikationer inträffade hos 1,2 procent. Äldre personer med inopererad mekanisk hjärtklaffprotes som behandlades med VKA hade en övöantat låg frekvens komplikationer. Studien hade lågt bevisvärde.

Tabell 4.2.8 Bedömning av evidensstyrka för effekt av antikoagulantia på risk för tromboemboliska händelser och blödningar hos äldre patienter som fått bicuspidala mekaniska hjärtklaffar.

Intervention	Utfallsmått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Antikoagulantia	Tromboembolism, mortalitet, blödningar, livskvalitet	681 Alla >70 år (Observationsstudie) ^a	1 års överlevnad warfarin 85% ± 1,4%	Otillräckligt ⊕○○○	Kvalitet (-1)

^a Viccio och medarbetare [40].

Konklusioner

Nytta–riskbalansen för VKA som strokeprofylax vid förmaksflimmer förefaller inte ändras med åldern medan en viss minskning kan ses för trombocythämmare på personer med förmaksflimmer. Eftersom den absoluta risken för stroke ökar med åldern kan slutsatsen dras att den absoluta nyttan av orala antikoagulantia ökar med åldern. Positiv nytta–riskbalans är visad upp till cirka 90 års ålder.

Nytta–riskbalansen för VKA är bättre än för ASA som strokeprofylax vid förmaksflimmer oavsett ålder.

Apixaban visar, jämfört med ASA, en närmare 50-procentig riskreduktion för stroke och systemisk embolism hos personer 75 år och äldre med förmaksflimmer som bedömts som olämpliga för warfarinbehandling. Nytta–riskbalansen bedöms som positiv för äldre personer eftersom blödningsrisken inte skiljer sig åt. BAFTA-studien som jämförde warfarin med ASA hos äldre personer visade på liknande sätt en klar klinisk nytto–nettoeffekt av warfarin jämfört med ASA [28].

Apixaban jämfört med warfarin har en positiv nytta–riskbalans i att förhindra stroke och systemisk embolism hos personer 75 år och äldre med förmaksflimmer. Den bättre effekten med apixaban avtar vid bättre kontroll av warfarinbehandlingen medan den lägre risken för blödning verkar kvarstå. Nytta–riskbalansen bedöms som positiv.

Rivaroxaban är inte sämre än warfarin med ett lågt medel-TTR i att förhindra stroke och systemisk embolism hos äldre personer (>75 år) med förmaksflimmer. Blödningskomplikationerna skiljer sig inte åt mellan rivaroxaban och warfarin för olika åldersgrupper. Nytta–riskbalansen bedöms därför som neutral.

Dabigatran i den högre dosen (150 mg) har bättre effekt jämfört med warfarin med ett lågt medel-TTR i att förhindra stroke och systemisk embolism hos personer 75 år och äldre men blödningsrisken ökar med åldern för dabigatran relativt warfarin. Den ökade blödningsrisken kan bero på äldre personers nedsatta njurfunktion och ackumulation av dabigatran vars eliminering är beroende av njurfunktionen. Nyttå-riskbalansen bedöms som neutral eller negativ. För den lägre dosen (110 mg) bedöms nytta-riskbalansen som neutral jämför med warfarin.

Klopidogrel kombinerat med ASA är effektivare än ASA ensamt i att förhindra allvarlig kardiovaskulär händelse hos äldre personer med förmaksflimmer som bedömts som olämpliga för warfarin. Blödningsrisken för klopidogrel, som tillägg till ASA, är kraftigt förhöjd i hela populationen och nytta-riskbalansen för äldre blir därför neutral eller negativ.

Table 4.2.9 Studies on stroke prevention in atrial fibrillation and heart valve prostheses.

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Connolly et al 2011 [26] USA (AVERROES trial)	RCT	5 599 Mean age 70 years, 59% men 31% <65 years 35% 65 to <75 years 34% ≥75 years Patients with atrial fibrillation who have failed or are unsuitable for warfarin. 14% prior stroke/TIA. 40% previous vitamin K antagonist Hospital followed by out-patient care	Randomised trial between apixaban 5 mg x 2 and aspirin 81–324 mg daily	Primary efficacy endpoint Stroke or systemic embolism Primary safety endpoint Major bleeding Follow-up Mean 1.1 years	Primary efficacy endpoint annual rate, whole population Apixaban 51 (1.6%), aspirin 113 (3.7%). HR 0.45 (CI 0.32–0.62) Annual death rate Apixaban 3.5%, aspirin 4.4%. HR 0.79 (CI 0.62–1.02) Subgroup analysis stroke or systemic embolism <65 years, apixaban 7 (0.7%/year), aspirin 19 (2.0%/year) 65 to <75 years apixaban 24 (2.0%/ year), aspirin 28 (2.7%/year) ≥75 years apixaban 20 (2.0%/year), aspirin 66 (6.1%/year). HRs similar as patients overall except for 65–<75 years where CI crosses 1.0 Primary safety endpoint Major bleeding annual rate Apixaban 1.4%, aspirin 1.2%, HR 1.13 (CI 0.74–1.75) Subgroup analysis <65 years apixaban 7 (0.7%/year), aspirin 5 (0.5%/year) 65 to <75 years apixaban 11 (0.9%/ year), aspirin 10 (1%/year) ≥75 years apixaban 26 (2.6%/year), aspirin 24 (2.2%/year). HR very similar to overall with point estimates close to 1.0	High

The table continues on the next page

Table 4.2.9 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Connolly et al 2009 [35] Canada, USA, Germany (ACTIVE)	RCT	7 554 Mean age 71 years ±10 24% <65 years 34% 65–74 years 42% ≥75 years Patients with atrial fibrillation and "unsuitable" (bleeding risk, unable to comply with monitoring) for vitamin K antagonist treatment	Randomisation to treatment with aspirin (75–100 mg/d) or aspirin plus clopi- dogrel 75 mg	Primary efficacy endpoint Any major vascular event Stroke, myocardial infarction, non- central nervous system systematic embolism, death from vascular causes Primary safety endpoint Major bleeding Follow-up Median 3.6 years Loss to follow-up 43 patients (<1%)	Primary efficacy endpoint, whole group Major vascular events occurred in 6.8% per year in those receiving clopidogrel and 7.6% per year in those receiving only aspirin. RR with clopidogrel 0.89 (95% CI 0.81–0.98), p=0.01 mainly due to a reduction in stroke (p<0.001) Subgroup analyses <65 years, 65–74 years and ≥75 years show a better effect of clopidogrel with age on total cardiovascular mortality (p<0.001) between 65–74 years than for the total group (clopidogrel 5.03%/ year aspirin only 7.38%/year). Point estimate RR about 0.6 (CI about 0.55–0.85) Primary safety endpoint Major bleeding incidence was 2.0% per year in the clopidogrel group and 1.3% in the placebo group RR 1.57 (CI 1.29–1.92 p<0.001). No bleeding data on elderly	High
Flaker et al 2012 [27] USA	RCT. Analysis of bleeding events in the AVERROES trial [26]	5 599 Mean age 70 years, 59% men Patients with atrial fibrillation who have failed or are unsuitable for warfarin. 14% prior stroke/TIA	Randomised trial between apixaban 5 mg x 2 and aspirin 81–324 mg daily	Primary safety endpoint First major bleeding or clinically relevant non-major bleeding. Follow-up Mean 1.1 year	Major bleeding, whole population Aspirin 116 (3.77%/year), apixaban 136 (4.46%/year). HR with apixaban 1.15 (CI 0.86–1.54) Subgroup analysis <75 years aspirin 59 (2.95%/year), apixaban 72 (3.44%/year). ≥75 years aspirin 57 (5.28%/year), apixaban 64 (6.68%/ year). HR similar to overall	High

The table continues on the next page

Table 4.2.9 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Granger et al 2011 [29] USA (ARISTOTLE)	RCT	18 201 Mean age in inter- vention group and control group: 70 years 32% <65 years 39% 65 to <75 years 31% ≥75 years Patients with atrial fibrillation and at least 1 additional risk factor for stroke Primary care	Apixaban 5 mg x 2 Warfarin, target INR 2–3. TTR 62%	Primary efficacy endpoint Ischemic or hemorrhagic stroke or systemic embolism Primary safety endpoint Major bleeding Follow-up 1.8 years Loss to follow-up Intervention group n=35 Control group n=34	Primary efficacy endpoint, whole population Apixaban 212 (1.27%/year) warfarin 265 (1.60%/year), HR 0.79 (CI 0.66–0.95) Subgroup analysis <65 years: apixaban 51 (1.0%/year), warfarin 44 (0.9%/year). 65–74 years: apixaban 82 (1.3%/year), warfarin 112 (1.7%/year) ≥75 years: apixaban 79 (1.6%/year), warfarin 109 (2.2%/year) HR point estimates approx 0.75 and similar to overall for ages 65 to <75 years and ≥75 years. For <65 years point estimate favours warfarin Primary safety endpoint Major bleeding whole group Apixaban 327 (2.13%/year), warfarin 462 (3.09%/year). HR 0.69 (CI 0.60–0.80) Subgroup analysis <65 years: apixaban 56 (1.2%/year), warfarin 72 (1.5%/year). 65 to <75 years: apixaban 120 (2.0%/ year), warfarin 166 (2.8%/year). ≥75 years: apixaban 151 (3.3%/year), warfarin 224 (5.2%/year) <75 years HR point estimate 0.80. 65–74 years HR approx 0.75. ≥75 years HR approx 0.60	High

The table continues on the next page

Table 4.2.9 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Mant et al 2007 [28] United Kingdom (BAFTA)	RCT	973 Age ≥75 years. Mean age 81.5 years Patients with atrial fibrillation Primary care	Warfarin, target INR 2–3. Aspirin 75 mg/d. TTR 67%	Primary safety endpoint Fatal or disabling stroke, intracranial hemorrhage, clinically significant arterial embolism Follow-up Median 2.7 years Loss to follow-up Intervention group n=4 Control group n=4	24 and 48 primary events in warfarin and aspirin group respectively. Yearly risk 1.8% vs 3.8% RR 0.48 (0.28–0.80)	Moderate– high
van Walraven et al 2009 [24] Canada	Analysis of the Atrial Investigators data- base. Patient-level data from RCT:s of stroke prevention in atrial fibrillation. Cox regression models with age as continuous variable controlled for sex, year of randomi- sation, history of cardiovascular disease, diabetes, hypertension, and congestive heart disease	8 932 12 included RCTs with either of the following treatments: full dose oral anticoa- gulation, antiplatelets, placebo or control Out-patient care	Either of the follow- ing treatments: full dose oral anticoagu- lation, antiplatelets, placebo or control	Endpoints Ischemic stroke, serious bleeding (intracranial or systemic requiring hospitalisation, transfusion, or surgery), and cardiovascular events (ischemic stroke, myocardial infarction, systemic embolism, or vascular death) Follow-up 17 685 patient years	Age increased risk of ischemic stroke HR 1.45 (CI 1.26–1.66), serious bleed HR 1.61 (CI 1.47–1.77), and cardiovascular events HR 1.43 (CI 1.33–1.53) Compared with placebo, oral anticoa- gulation and antiplatelets reduced risk of ischemic stroke (oral anticoa- gulation HR 0.36; CI 0.29–0.45; antiplatelets HR 0.81; CI 0.72–0.90) and cardiovascular outcomes (oral anticoagulation HR 0.59; CI 0.52–0.66; antiplatelets HR 0.81; CI 0.75–0.88) Compared with placebo, oral anticoa- gulation increased risk of serious bleeding HR 1.56 (CI 1.03–2.37) Relative benefit of oral anticoagulation vs placebo did not vary by age for any outcome. Relative benefit of anti- platelets compared with placebo for preventing ischemic stroke decreased significantly with age (p=0.01)	High

The table continues on the next page

Table 4.2.9 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Sundt et al 2005 [38] USA	Observational retrospective cohort study	1 151 Mean age 76.3 years and SD 8.1 years, male 62% Patients undergoing bioprosthetic aortic valve replacement between 1993 and 2000. 641 with associated coronary aortic bypass Follow-up as out-patients	Early postoperative anticoagulation, heparin + warfarin (AC+) 624 patients by surgeons preference and 527 (AC-). In the AC- group, 78% received antiplatelet therapy. AC+ group median 76 years, AC- group median 78 years	Postoperative cerebrovascular events within 90 days, bleeding complications, and mortality Loss to follow-up NA	Cerebrovascular events AC+ 2.4%, AC- 1.9% Bleeding complications 1.1% vs 0.8% Univariable analysis postoperative period Stroke: warfarin HR 1.51 (CI 0.66–3.26) and age (10 year intervals) HR 1.48 (CI 0.81–2.71) Bleeds: warfarin HR 1.49 (CI 0.43–5.11) and age HR 0.72 (CI 0.43–1.19)	Moderate Treatment by surgeons preference. Selection bias? Imprecise data, few events due to short follow-up
Vicchio et al 2007 [40] Italy	Observational retrospective cohort study. Control group: Italian general population matched for age and sex. Data collected from out-patient chart review	681 Mean age 73 years and SD 3.3 years >70 years underwent bileaflet prostheses implantation isolated procedure (77%) or concomitant with other procedures (23%)	Implant of bileaflet + anticoagulants with centralised management	Endpoints "Related risks" with anticoagulants, mortality, thromboembolism Follow-up Mean 4.38 years, SD 2.85 years. Maximal follow-up 15 years Loss to follow-up NA	Survival 85.2%, SD 0.014% at 1 year, 77.9% SD 0.017% at 5 years, 74.2% SD 0.02% at 10 years, and 71.8% SD 0.031% at 15 years Mean INR for aortic replacement 2.1 SD 0.14 and mitral 2.8 SD 0.3 Freedom from bleeding was 98.7% SD 0.005 at 5 years and 98.3% SD 0.007 at 10 and 15 years Freedom from thromboembolism was 99.1% SD 0.004% at 5 years and 98.3 SD 0.007 at 10 and 15 years Mean SF -36 scores significantly higher than the general population p<0.001)	Moderate Merely descriptive

The table continues on the next page

Table 4.2.9 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Patel et al 2011 [31] USA (ROCKET AF clinical trial)	RCT	14 262 Median age 73 years, IQ range 65–78 57% <75 years 43% Patients with atrial fibrillation with modest to high risk for stroke (history of stroke/TIA, systemic embolism, or at least 2 of the following: heart failure or left ventricular ejection fraction <35%, hyper- tension, ≥ 75 years of age, diabetes mellitus (CHADS score >2) Out-patients. TTR for all patients mean 55%	Randomisation to rivaroxaban 20 mg x 1 (15 mg x 1 creatinine clearance 30–49 ml/ min) or warfarin INR target 2–3	Primary efficacy endpoint Composite of stroke (ischemic or hemorrhagic) and systemic embolism Primary safety endpoint Composite of major and non-major clinically relevant bleedings Loss to follow-up n=32	Primary efficacy endpoint, whole study population Rivaroxaban 269 (2.1%/year), warfarin 306 (2.4%/year). HR 0.88 (CI 0.74–1.03) Subgroup analysis, from suppl appendix: "overall efficacy" age <75 years: rivaroxaban 144, (3.6%) warfarin 152 (3.79%). HR 0.95 (CI 0.76–1.19). ≥75 years: rivaroxaban 125 (4.06%), warfarin 154 (5%). HR 0.8 (CI 0.63–1.02). No interaction with age Primary safety endpoint Bleedings, whole study population Rivaroxaban 1 475 (14.9%/year), warfarin 1 449 (14.5%/year). HR 1.03 (CI 0.96–1.11). Any major bleeding 3.6 and 3.4 per 100 patient years Intracranial hemorrhage Rivaroxaban 55 (0.5%/year), warfarin 84 (0.7%/year). HR 0.67 (CI 0.47–0.93) Fatal bleeding Rivaroxaban 27 (0.2%/year), warfarin 55 (0.5%/year). HR 0.50 (CI 0.31–0.79) Subgroup analysis, Bleedings <65 years: rivaroxaban 241 (14.64%), warfarin 260 (15.83%). HR 0.93 (CI 0.78–1.11). 65–75 years: rivaroxaban 541 (19.48%), warfarin 556 (19.99%). HR 0.98 (CI 0.87–1.10). >75 years: rivaroxaban 693 (25.78%), warfarin 633 (23.43%). HR 1.12 (CI 1.00–1.25). No interaction with age	High

The table continues on the next page

Table 4.2.9 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Eikelboom et al 2011 [33] Canada	Post-hoc analysis of RE-LY [32] RCT Analysis of bleeding events in relation to age	18 113 Mean age 71 years, 64% male Patients with atrial fibrillation + 1 additional risk factor for stroke. Previous stroke/TIA 20%	Randomisation to dabigatran 110 or 150 mg x 2 or warfarin (target INR 2–3) Mean TTR 64%	RE-LY: Primary efficacy endpoint Stroke or systemic embolism Primary safety endpoint Major bleeding Follow-up Median 2 years	Whole study population Dabigatran 110 mg x 2 compared with warfarin was associated with a similar risk of stroke and a lower risk 2.87% per year vs 3.57% per year, RR 0.80 (CI 0.70–0.93) of major bleeding Dabigatran 150 mg x 2 was associated with a lower risk of stroke and similar risk 3.31% per year vs 3.57% per year (p=0.32) of major bleeding Subgroup analysis age and bleed- ing % per year dabigatran 110 mg, dabigatran 150 mg, warfarin Overall: 2.87, 3.31, 3.57 <65 years: 0.82, 0.89, 2.43 65–74: 2.29, 2.6, 3.25 ≥75 years: 4.43, 5.1, 4.37 Dabigatran 110 mg x 2 <65 years, 65–74 years and ≥75 years, HR approx 0.40, 0.70 and 1.0 respectively. 150 mg x 2: HR approx 0.40, 0.75 and 1.25 Risk (% per year) major bleeding <75 years Dabigatran 110 mg 1.89, 150 mg 2.12, warfarin 3.04. Dabigatran 110 mg and 150 mg vs warfarin: RR 0.62 (CI 0.50–0.70) and 1.12 (0.89–1.41) Age ≥75 years: dabigatran 110 mg 4.43, 150 mg 5.10, warfarin 4.37. Dabigatran 110 mg and 150 mg vs warfarin: RR 1.01 (CI 0.83–1.23) and 1.18 (0.98–1.42)	

Results continue on the next page

The table continues on the next page

Table 4.2.9 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
<i>Continued</i>					Subgroup analysis also provided for primary efficacy variable, stroke/systemic embolism (% per year) Age <75 years: dabigatran 110 mg 1.32%, warfarin 1.43%, RR 0.93 (CI 0.70–1.22). Dabigatran 150 mg, 0.90% RR 0.63 (CI 0.46–0.86) Age ≥75 years: dabigatran 110 mg, 1.89%, warfarin 2.14%, RR 0.88 (CI, 0.66–1.17). Dabigatran 150 mg, 1.43%, RR 0.67 (CI, 0.49–0.90)	
Eikelboom et al 2011 [33] Canada						
Brennan et al 2012 [39] USA	Observational cohort study	25 656 Mean age 77 years (all >65 years) Aortic bioprosthetic valve	3 arms: aspirin only, warfarin only, aspirin + warfarin <i>Follow-up</i> 3 months	Endpoints Death, readmission for embolic or bleeding events	Aspirin Death 3%, embolism 1%, bleeding 1% Warfarin + aspirin Death RR 0.80 (CI 0.66–0.96) Embolism RR 0.52 (CI 0.35–0.76) Bleeding RR 2.8 (CI 2.18–3.60) Warfarin Death RR 1.01 (CI 0.80–1.27) Embolism RR 0.95 (CI 0.61–1.47) Bleeding RR 1.23 (CI 0.85–1.79) Age <75 years and ≥75 years similar RR	High

CI = Confidence interval; HR = Hazard ratio; INR = International normalised ratio;
IQ = Interquartile range; n = Number; NA = Not applicable; RR = Relative risk;
SD = Standard deviation; TTR = Time in therapeutic range

4.3 Profylax mot återinsjuknande i ischemisk stroke – resultat av granskningen

För denna indikation hittade vi flera stora randomiserade kontrollerade studier med åldersanalyser. Den senaste var en stor kinesisk studie som publicerades år 2013 [41]. Noterbart är de stora variationerna i ASA-dosering mot återinsjuknande i ischemisk stroke i de olika studierna. Antitrombotic Trialists' Collaboration publicerade en metaanalys av 287 studier över trombocythämmares sekundärpreventiva effekter för högriskindivider [42]. Man fann att ASA-doser på 75–150 mg dagligen hade minst lika bra effekt som högre doser. Effekterna av doser lägre än 75 mg dagligen var mindre säkra.

I Tabell 4.3.9 redovisas de studier som ligger till grund för resultat och slutsatser i detta kapitel. Det bör noteras att personer med förmaksflimmer inte var exkluderade i de äldre studierna. Dessa personer ska, enligt dagens riktlinjer, i normalfallet ha sekundärprofylax med antikoagulantia.

Dipyridamol plus ASA jämfört med ASA monoterapi

I den obblindade ESPRIT-studien ingick 2 763 patienter [43]. De randomiserades inom sex månader efter TIA eller minor stroke till ASA 30–325 mg dagligen (mediandos 75 mg) + dipyridamol 200 mg x 2 eller bara ASA. Hälften av patienterna hade en ASA-dos på <75 mg/dag, vilket enligt Antitrombotic Trialists' Collaborations metaanalys inte skulle ge någon signifikant skyddseffekt mot kardiovaskulära händelser [42]. Primärt effektmått var ett kompositmått bestående av vaskulär död, icke-dödlig stroke, icke-dödlig hjärtinfarkt eller allvarliga blödningskomplikationer. Under uppföljningstiden (medel 3,5 år) inträffade det primära effektmåttet hos 13 procent i ASA- plus dipyridamolgruppen och hos 16 procent i ASA-gruppen (HR 0,80; KI 0,66–0,98). Det gav en absolut riskreduktion på 3 procent. En klinisk nytto–nettoeffekt kan hävdas eftersom det primära utfallsmåttet innehöll allvarliga blödningar. En subgruppsanalys på ålder 65 år och yngre och över 65 år visade liknande resultat på det primära effektmåttet. Betydligt fler avbröt studien i dipyridamolgruppen pga huvudvärk. Allvarliga blödningar inträffade i gruppen ASA + dipyridamol hos 2,6 procent och för ASA enbart hos 3,9 procent (HR 0,67; KI 0,44–1,03). Åldersdata för blödningar saknades dock.

Tabell 4.3.1 Bedömning av evidensstyrka för effekt av ASA + dipyridamol jämfört med ASA enbart på risk på kompositmättet vaskulär död, icke-dödlig stroke, hjärtinfarkt eller allvarlig blödning samt allvarlig blödning bara hos äldre personer efter TIA eller minor stroke.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
ASA 30–325 mg x 1 + dipyridamol 200 mg x 2 jämfört med ASA mono-terapi	Risk för allvarliga vaskulära händelser inklusive blödning	2 763 Medelålder 63 år (RCT) ^a	ASA + dipyridamol 13% ASA monoterapi 16%, HR 0,80 (KI 0,66–0,98) Subgrupps-analys ≤65 år och >65 år liknande resultat	Otillräckligt ⊕○○○ För effekt av tillägg av dipyridamol	Precision (–1) ^b Kvalitet (–1) ^c Överförbarhet (–1) ^d
Som ovan	Allvarlig blödning	Som ovan	ASA + dipyridamol 2,6% ASA monoterapi 3,9%, HR 0,67 (KI 0,44–1,03) Åldersdata på blödningar saknas	Otillräckligt ⊕○○○	Åldersdata saknas

^a ESPRIT-studien [43].

^b Brett konfidensintervall, nära 1,0.

^c Oblindad, märklig ASA-dosering.

^d 1 studie.

ASA = Acetylsalicylsyra; **HR** = Hazard ratio; **KI** = Konfidensintervall

ASA med eller utan heparin jämfört med ingen ASA

I den stora öppna International Stroke Trial (IST)-studien ingick 19 435 patienter med misstänkt akut ischemisk stroke [44]. Patienterna randomiserades inom 48 timmar efter symtomdebut till en sexarmad studie: subkutant heparin (5 000 IE eller 12 500 IE subkutant x 2), ASA (300 mg x 1), ASA + heparin eller varken ASA eller heparin. Primärt utfalls-mått var mortalitet inom 14 dagar och mortalitet eller fortsatt vårdbehov

efter 6 månader. Det fanns ingen signifikant skillnad i mortalitet mellan ASA eller ingen ASA efter 14 dagar (ASA 9,0 procent, ingen ASA 9,4 procent) eller efter 6 månader (ASA 21,5 procent, ingen ASA 22,5 procent). I ASA-resultaten fanns också med inverkan av heparin, eftersom hälften av patienterna som fick ASA och hälften av de som inte fick ASA hade heparin i någon dosering. ASA-patienterna hade signifikant färre iskemiska stroke (2,8 % vs 3,9 % $2p < 0,001$) efter 14 dagar (hemorragiska stroke 0,9 % och 0,8 %, icke-signifikant). Fraktionen totalt döda plus stroke (ischemiska och hemorragiska) i ASA-gruppen var 11,3 procent och i gruppen som inte fick ASA 12,4 procent ($2p < 0,05$), vilket blir en signifikant klinisk netto-nyttoeffekt (absolut riskreduktion 1,1 %). ASA-gruppen hade färre döda eller vårdkrävande (sekundärt utfallsmått) efter 6 månader (61,2 % vs 63,5 %, $2p < 0,01$ efter korrigering för baslinjedata).

Utfallsmåttet döda eller vårdkrävande efter 6 månader visade liknande resultat för åldrarna yngre än 75 år eller 75 år och äldre. För detta utfallsmått var kvaliteten på studien tveksam och åldersdata dessutom mycket sparsamma. Studien gav därför endast begränsat stöd för effekten av ASA. Resultatet var också svårtolkat pga studieupplägget där heparin fanns med som samtidig medicinering. Heparinbehandling medförde färre iskemiska stroke (2,9 % jämfört med 3,8 %) men detta motverkades av en nästan lika stor ökning i hemorragiska stroke (1,2 % jämfört med 0,4 %). Heparinbehandling medförde en dosberoende ökning av allvarliga blödningar. Vad gäller allvarliga (transfunderade eller fatala) extrakraniella blödningar i hela studiepopulationen hade ASA-gruppen 1,1 procent och gruppen som inte fick ASA 0,6 procent ($2p < 0,001$). Specifika blödningsdata för äldre saknades men de flesta var över 70 år i studien.

Tabell 4.3.2 Bedömning av evidensstyrka för effekt (mortalitet inom 14 dagar eller döda eller vårdkrävande efter 6 månader) av ASA som påbörjats inom två dygn efter misstänkt stroke hos äldre, jämfört med ingen behandling.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Veten-skapligt underlag	Kommentar
ASA 300 mg x 1 jämfört med ingen ASA, med eller utan heparin 5000 IE x 2 eller 12500 IE x 2 subkutant i 14 dagar. Vissa patienter fick lågdos-ASA efter utskrivning från sjukhus	<i>Primärt</i> Mortalitet inom 14 dagar	19 435 60 % ≥70 år (RCT) ^a	Mortalitet 14 dagar ASA 9,0%, ingen ASA 9,4% (NS)	Otillräckligt ⊕○○○ För avsaknad av skillnad i mortalitet	Precision (-2) ^b Kvalitet (-1) ^c
	<i>Sekundärt</i> Döda eller vårdkrävande efter 6 månader		Ischemiska stroke ASA 2,8%, ingen ASA 3,9% (2p<0,001) Hemorragiska stroke ASA 0,9%, ingen ASA 0,8% (NS) Totalt döda plus stroke (ischemiska och hemorragiska) ASA 11,3% och ingen ASA 12,4%	Begränsat ⊕⊕○○ För bättre effekt av ASA på antalet döda eller vårdkrävande efter 6 månader	
Som ovan	Allvarlig blödning (inom 14 dagar)	Som ovan	Hela studie-populationen ASA 1,1%, ingen ASA 0,6% (2p<0,001)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För skillnad i blödningsrisk	Kvalitet (-1) ^c

^a IST-studien [44].

^b Precision.

^c Oblindad, sekundärt utfallsmått, heparinbehandling i grupperna ASA och ingen ASA gör resultatet svårtolkat.

ASA = Acetylsalicylsyra; **IE** = Internationella enheter; **NS** = Icke-signifikant

I den helkinesiska CAST-studien randomiserades 21 106 patienter inom 48 timmar efter misstänkt akut ischemisk stroke till 160 mg ASA per dag eller placebo i fyra veckor [45]. Primärt utfallsmått var också här död, oavsett orsak, under den fyra veckor långa behandlingsperioden samt död eller vårdkrävande vid utskrivning (inom 4 veckor). Dödligheten var signifikant lägre hos de som behandlats med ASA jämfört med de i placebogruppen (3,3 % respektive 3,9 %, absolut riskreduktion 0,6 %). Förekomsten av ischemiska stroke var också signifikant lägre (1,6 % respektive 2,1 %). Antalet hemorragiska stroke var icke-signifikant högre för ASA-behandlade (1,1 % respektive 0,9 %). Behandling med ASA ledde till signifikant färre antal döda och totalt antal icke-dödliga strokehändelser (5,3 % respektive 5,9 %). Frekvensen döda, eller vårdkrävande vid utskrivning från sjukhus, inom fyra veckor var för ASA-gruppen 30,5 procent och för placebogruppen 31,6 procent, (11,4 färre per 1 000, icke-signifikant). För åldersgrupperna 60–70 år och över 70 var oddskvoten ungefär som för hela studiepopulationen. Allvarliga (transfunderade eller fatala) extrakraniella blödningar rapporterades signifikant fler för ASA-behandlade (0,8 % respektive 0,6 %) under fyra veckorsperioden. Inga åldersdata om blödningar rapporteras dock.

Tabell 4.3.3 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet av ASA som inlets inom två dygn efter misstänkt stroke hos äldre jämfört med placebo.

Intervention	Utfallsmått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Vetenskapligt underlag	Kommentar
ASA 160 mg/dag eller placebo	Primärt	21 106	Mortalitet 4 veckor	Måttligt starkt	Precision (-1) ^b
	Mortalitet inom 4 veckor	Medelålder 63 år, 40% 60–69 år, 28% ≥70 år	ASA 3,3%, placebo 3,9% (2p=0,04)	⊕⊕⊕⊖	För bättre effekt av ASA på totalt antal döda och
	Sekundärt	(RCT) ^a	Totala stroke	ASA 3,2%, placebo 3,4% (NS)	totalt antal döda och
	Döda, eller vårdkrävande vid utskrivning, inom 4 veckor		Ischemiska stroke	ASA 1,6%, placebo 2,1% (2p=0,01)	totalt antal icke-dödliga stroke

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.3.3 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
			<i>Hemorragiska stroke</i> ASA 1,1%, placebo 0,9% (NS)		
			Totalt antal döda och totalt antal icke-dödliga stroke (ischemiska och hemorragiska) ASA 5,3% och placebo 5,9% (2p=0,03). För det senare utfalls-måttet var liknande oddskvot för ålders-grupperna 60–70 år, över 70 år som för hela studiepopu-lationen		
			ASA-gruppen hade färre antal döda, eller vårdkrävande vid utskrivning (medel 30,5% och 31,6%, 2p=0,080)		
Som ovan	Allvarlig blödning (inom 14 dagar)	Som ovan	Hela studiepopu-lationen (extrakra-niella blödningar) ASA 0,8%, placebo 0,6% (2p=0,02)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För ökad blödnings-risk äldre	Överförbarhet (-1) ^c

^a CAST-studien [45].

^b Precision, oddskvot med breda konfidensintervall från figur i artikeln.

^c Åldersdata saknas men en ökad blödningsrisk fanns i hela studiepopulationen.

ASA = Acetylsalicylsyra; **NS** = Icke-signifikant

Chen och medarbetare gjorde därefter en sammanslagen metaanalys av IST- och CAST-studierna över händelser som hade inträffat på sjukhus (2 veckor IST, 4 veckor CAST) [46]. Man hade tillgång till individuella patientdata från båda studierna för analys. ASA-behandling ledde till signifikant färre nya strokes (ASA 1,6 %, ingen ASA/placebo 2,3 %, $2p < 0,000001$). Behandlingen ledde dock till en icke-signifikant riskökning för fler hemorragiska (nya eller transformering av ischemiska till hemorragiska) strokes (1,0 % respektive 0,8 %). Frekvensen allvarliga (transfunderade eller fatala) icke-cerebrala blödningar för alla åldrar var för ASA 1,0 procent och ingen ASA/placebo 0,6 procent. För åldersgrupperna 65–74 år och över 75 år var oddskvoten för nya strokes för ASA-gruppen i samma storleksordning som för alla åldrar (oddskvot 0,7). För utfallsmåttet död eller ny stroke var siffrorna för ASA 8,2 procent och ingen ASA eller placebo 9,1 procent, ($2p = 0,001$), dvs 0,9 procent absolut riskminskning. För åldersgrupperna 65–74 år och över 75 år var oddskvoten för död eller nya strokes för ASA-gruppen i samma storleksordning som för hela studiepopulationen (oddskvot 0,89) vilket motsvarar absoluta riskreduktioner på 1,1 procent och 1,5 procent.

För åldersgruppen 65–74 år var siffrorna för hemorragisk stroke för ASA 0,8 procent och för ingen ASA 0,9 procent och för allvarlig icke-cerebral blödning var siffrorna 1,1 procent och 0,6 procent. Motsvarande siffror för åldersgruppen över 75 år var för hemorragisk stroke 0,9 procent och 0,8 procent och för icke-cerebral blödning 1,6 procent och 0,7 procent. Även om de äldsta (över 75 år) har en betydande riskökning för allvarliga icke-cerebrala blödningar visar det komposita utfallsmåttet död eller ny stroke en klinisk netto–nettoeffekt i denna åldersgrupp.

ASA plus dipyridamol jämfört med placebo

I slutet på 1980-talet var man fortfarande osäker på sekundärpreventiva effekter vid stroke på kombinationen ASA och dipyridamol. I European stroke prevention study randomiserades därför 2 500 patienter med tidigare cerebrala ischemiska händelser (TIA, RIND, stroke) till kombinationen dipyridamol 75 mg + ASA 330 mg (en kapsel) tre gånger per dygn eller placebo [47]. Under två års uppföljning var incidensen av det primära effektmåttet (stroke eller död oavsett orsak) 15,2 procent i dipy-

ridamol- och ASA-gruppen och 22,6 procent i dipyridamolgruppen (relativ riskreduktion (RRR) 33,5 %, $p < 0,001$) vilket gav en absolut riskreduktion på 7,4 procent. En detaljerad subgruppsanalys i studien visade för män, 65 år och yngre, relativa riskreduktioner för TIA och stroke på 29,8 procent respektive 40,9 procent (absoluta riskreduktioner 4 respektive 8 %). För män äldre än 65 år var motsvarande relativa riskreduktioner för TIA och stroke 60,1 procent och 29,8 procent (absoluta riskreduktioner 5 respektive 11 %). För kvinnor, 65 år och yngre, var relativa riskreduktioner för TIA och stroke -4,2 procent (bara 7 händelser i varje arm) och 40,1 procent (absolut riskreduktion stroke 5 %). För kvinnor äldre än 65 år var motsvarande siffror 55,3 procent och 30,8 procent (absoluta riskreduktioner 8 respektive 5 %). Publikationen redovisade inte frekvensen allvarliga blödningar separat. Fatale blödningar ingick i det komposita primära utfallsmåttet som inkluderade död oavsett orsak.

Sivenius och medarbetare gjorde därefter två efteranalyser [48,49] av ESPS-studien [47] avseende effekt hos äldre. I den första analysen var relativ riskreduktion för det primära effektmåttet (stroke eller död oavsett orsak) i hela studiematerialet (alla centra) för personer 65 år eller yngre 37,6 procent ($p < 0,001$) med absolut risk för ASA + dipyridamol 10,6 procent och placebo 17 procent (absolut riskreduktion cirka 6 %) och 28,5 procent ($p = 0,005$) för äldre än 65 år med absoluta risker 21,3 procent respektive 29,7 procent (absolut riskreduktion cirka 9 %) [48]. För effektmåttet stroke var den relativa riskreduktionen 41,5 procent ($p < 0,001$) för 65 år och yngre och över 65 år 34,3 procent ($p < 0,014$). Man gjorde också en subgruppsanalys beroende på tidigare cerebral ischemisk händelse och ålder (ej ITT). För TIA-patienterna var den relativa riskreduktionen för ny stroke vid 65 år och yngre 49,5 procent ($p = 0,134$) och över 65 år 86,9 procent ($p < 0,001$). För strokepatienterna 65 år och yngre var den relativa riskreduktionen 38,1 procent ($p = 0,017$) och 45,4 procent ($p = 0,05$) över 65 år. För män, 65 år och yngre, var riskreduktionen för stroke 46,7 procent ($p = 0,004$) och över 65 år 49,8 procent ($p = 0,005$). Motsvarande för kvinnor, 65 år och yngre, var 40,6 procent ($p = 0,26$) och 40,5 procent ($p = 0,28$), dvs få fall med nya strokes. Riskreduktionen var således påtaglig och lika stor eller större bland de äldre patienterna.

I den andra efteranalysen gjordes en subgruppsanalys av de 1 306 finska deltagarna i Kuopio-centret i ESPS-studien. Av deltagarna hade 40 procent haft en TIA och 60 procent en post-stroke och analysen gjordes med fokus på effekter i olika åldersgrupper [49]. För hela Kuopio-gruppen var risken för död eller stroke i gruppen som fick ASA plus dipyridamol 13,2 procent och i placebogruppen 21,4 procent. Siffror för olika åldersgrupper och statistisk signifikans visas i Tabell 4.3.4. Även här var riskreduktionen (relativ men också absolut) störst i den äldsta åldersgruppen.

Tabell 4.3.4 Risk och relativa riskreduktioner uppdelat på ålder, för utfalls-mättet död och stroke i Kuopio-materialet i ESPS-studien.

	≤50år	≤60 år	>60 år	>70 år	>80 år	Alla patienter
ASA + dipyridamol Döda + strokes/ totalantal (%)	2+7/90 (10,0)	8+16/287 (8,4)	28+34/365 (17,0)	12+15/156 (17,3)	1+3/20 (20,0)	36+50/652 (13,2)
Placebo Döda + strokes/ totalantal (%)	2+10/75 (16,0)	8+35/254 (16,9)	34+63/400 (24,3)	18+28/149 (30,9)	6+6/20 (60)	42+98/654 (21,4)
Relativ risk- reduktion % (95 % KI)	37,5 (32,2– 42,8)	50,3 (47,4– 53,2)	30,0 (27,1– 32,0)	43,9 (39,1– 48,7)	66,7 (52,6– 80,8)	38,4 (36,3– 40,5)
P-värde	0,22	0,004	0,023	0,018	0,032	<0,001

Tabell 4.3.5 Bedömning av evidensstyrka för effekt på risk för stroke och död oavsett orsak av dipyridamol 75 mg x 3 + ASA 330 mg x 3 jämfört med placebo hos äldre efter cerebrala ischemiska händelser.

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Dipyridamol 75 mg kombi- nerat med ASA 330 mg 3 ggr per dygn eller placebo	Stroke eller död oavsett orsak	2 500 Medelålder 63 år, 45% >65 år (1 RCT samt 2 efter- analyser) ^{abc}	För hela studie- populationen RRR 37,6%, p<0,001, för ≤65 års ålder och 28,5%, p=0,005, för >65 års ålder. >80 år (Kuopio center) RRR 66,7 (KI 52,6–80,8)	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För bättre effekt av ASA + dipyridamol jämfört med placebo hos äldre	

^a ESPS-studien [47].

^b Sivenius och medarbetare [48].

^c Sivenius och medarbetare [49].

ASA = Acetylsalicylsyra; **KI** = Konfidensintervall; **RRR** = Relativ riskreduktion

En fyrramad studie med ASA, dipyridamol, kombinationen av dessa eller placebo

I en fyrramad studie randomiserades 6 602 patienter inom 3 månader efter TIA eller stroke till ASA 25 mg x 2, dipyridamol 200 mg x 2, en kombination av dessa eller placebo [50]. Primära utfallsmått var stroke, död, eller stroke och död. Enligt huvudpublikationen minskade ASA strokerisken jämfört med placebo med 18 procent (p=0,013), dipyridamol med 16 procent (p=0,039) och ASA plus dipyridamol med 37 procent (p<0,001) i hela studiepopulationen. Motsvarande riskreduktion för stroke eller död med ASA var 13 procent (p=0,016), för dipyridamol 15 procent (p=0,015) och för ASA plus dipyridamol 24 procent (p<0,001). Sivenius och medarbetare gjorde en efteranalys av studieresultatet baserat på ålder [51]. Bara ASA plus dipyridamol visade signifikanta resultat för båda utfallsmåtten stroke respektive stroke eller död, för alla åldersgrupper; yngre än 65 år, 65–74 år och 75 år och äldre. I huvudpublikationen rapporterades blödningar vara vanligare i ASA-gruppen innehållande följande studiearmar: ASA monoterapi 8,2 procent (allvarliga/fatala 39,3 %), dipyridamol plus ASA 8,7 procent (allvarliga/fatala 41,7 %),

dipyridamol monoterapi 4,7 procent (allvarliga/fatala 31,2 %) och placebo 4,5 procent (allvarliga/fatala 29,7 %). Ingen subgruppsanalys på ålder och blödningar rapporterades. Vetenskaplig oredlighet uppdagades i denna studie för ett studiecentrum som fick exkluderas.

Tabell 4.3.6 Bedömning av evidensstyrka för effekt på risk för stroke och stroke eller död med ASA 25 mg x 2, dipyridamol 200 mg x 2, kombinationen eller placebo hos äldre inom tre månader efter TIA eller stroke.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentar
4 grupper: ASA 25 mg x 2, dipyridamol 200 mg x 2, kombinationen av dessa eller placebo	Stroke, stroke eller död	6 602 Medelålder 67 år 34% 65–74 år 27% ≥75 år (Subgruppsanalys av ESPS2) ^a	Jämfört med placebo bara signifikant minskad risk för ASA + dipyridamol för stroke och stroke/död för åldrar <65 år, 65–74 år, ≥75 år (OR cirka 0,61–0,69; KI cirka 0,36–0,92)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För bättre effekt av ASA plus dipyridamol jämfört med placebo hos äldre	Precision (–1) ^b

^a Sivenius och medarbetare [51].

^b Konfidensintervall nära 1.

ASA = Acetylsalicylsyra; **KI** = Konfidensintervall; **OR** = Oddsquot

ASA plus dipyridamol jämfört med klopidogrel

I en post-hoc-analys av PROFESS-studien analyserades 1 360 patienter med tidigare mild ischemisk stroke [52]. De randomiserades inom 72 timmar från debut av symtom till antingen ASA 25 mg x 2 plus dipyridamol 200 mg x 2 eller klopidogrel 75 mg x 1. Den relativt lågt valda ASA-dosen bör noteras, som enligt Antitrombotic Trialists' Collaborations metaanalys inte var klart effektiv [42]. Det primära effektmåttet efter 30 dagar, funktionell förmåga enligt Rankin scale, skiljde sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna. Inte heller risken för

stroke, vaskulär händelse eller död skiljde sig åt mellan grupperna. En subgruppsanalys för patienter 70 år och yngre och äldre än 70 år (god functional outcome, mRS score 0, 1) visade ingen interaktion med ålder. Allvarlig blödning rapporterades hos 6 av 672 patienter (0,9 procent) i gruppen ASA plus dipyridamol och hos 4 av 688 patienter (0,6 procent) i klopidogrelgruppen (OR 1,61; KI 0,45–5,77). Inga blödningsdata uppdelat på ålder rapporterades.

Tabell 4.3.7 Bedömning av evidensstyrka för effekt på funktionell förmåga av ASA 25 mg x 2 + dipyridamol 200 mg x 2 + jämfört med klopidogrel 75 mg x 1 hos äldre inom 72 timmar efter TIA eller stroke.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentar
ASA 25 mg x 2 + dipyridamol jämfört med klopidogrel 75 mg x 1	Funktionell förmåga efter 30 dagar (Rankin scale)	1 360/20 322 Medelålder 67 år (RCT, subgruppsanalys) ^a	<i>Funktionell förmåga</i> ASA + dipyridamol jämfört med klopidogrel OR 0,97 (KI 0,79–1,19). <i>Risk för recidiv 90 dagar</i> ASA + dipyridamol jämfört med klopidogrel OR 0,56 (KI 0,26–1,18) <i>Vaskulära händelser</i> OR 0,71 (KI 0,36–1,37) <i>Risk för död</i> OR 0,91 (KI 0,24–3,56) En subgruppsanalys för ålder, enligt Rankin scale, visade ingen interaktion med ålder	Otillräckligt ⊕○○○ För avsaknad av ASA-effekt	Precision (–2) ^b Överförbarhet (–1) ^c

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.3.7 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Som ovan	Allvarlig blödning	Som ovan	<i>Allvarlig blödning</i> OR 1,61 (KI 0,45–5,77) Ingen åldersanalys	Otillräckligt ⊕○○○	Överför- barhet (–1) ^c Precision (–2) ^b

^a Bath och medarbetare [52].

^b Breda konfidensintervall.

^c Mindre studie (ingen åldersanalys blödningar).

ASA = Acetylsalicylsyra; **KI** = Konfidensintervall; **OR** = Oddsquot

ASA plus klopidogrel jämfört med ASA monoterapi

I studien av Wang och medarbetare jämfördes ASA plus klopidogrel med enbart ASA på 5 170 kinesiska patienter efter minor stroke eller TIA [41]. Behandlingen påbörjades inom 24 timmar efter sjukdomstillfället och följdes i 90 dagar. ASA plus klopidogrel var signifikant bättre än ASA ensamt i att minska risken för stroke (ischemiska eller hemorragiska). Liknande effektskillnad sågs hos åldersgrupperna yngre än 65 år och 65 år och äldre. Det fanns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att klopidogrel hade en tilläggseffekt till enbart ASA på risken för återinsjuknande i stroke. Allvarlig blödning rapporterades för ASA plus klopidogrel hos sju patienter (0,3 %) och för ASA monoterapi hos åtta patienter (0,3 %).

Tabell 4.3.8 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet på risk för stroke (ischemisk eller hemorragisk) och allvarliga blödningar av ASA 75 mg/dag plus klopidogrel 300 mg/dag jämfört med enbart ASA hos äldre.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Inom 24 timmar öppen behandling med ASA 75–300 mg/dag därefter randomisering till ASA 75 mg/dag + klopidogrel 300 mg/dag eller bara ASA	Stroke (ischemisk eller hemorragisk)	5 170 Medel-ålder 62 år (RCT) ^a	ASA + klopidogrel 8,2%, ASA 11,7% HR 0,68 (KI 0,57–0,81) Subgruppsanalys <65 år HR 0,67 (KI 0,52–0,85), ≥65 år HR 0,70 (KI 0,54–0,90)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕⊖ För klopidogrel plus ASA bättre än ASA ensamt hos äldre	Överförbarhet (1) ^b
Som ovan	Moderat eller allvarlig blödning	Som ovan	ASA + klopidogrel 7 patienter (0,3%) och ASA 8 patienter (0,3%)	Otillräckligt ⊕⊖⊖⊖ För avsaknad av ökad blödningsrisk med tillägg av klopidogrel	Överförbarhet (–2) ^b Precision (1) ^c

^a CHANCE-studien [41].

^b Helkinesisk studiepopulation, blödningsdata för äldre saknas.

^c Blödningsdata 90 dagar, totalt bara 15 utfall.

ASA = Acetylsalicylsyra; HR = Hazard ratio; KI = Konfidensintervall

Konklusioner

Det finns vetenskapligt underlag för att ASA ensamt liksom kombinationen ASA plus dipyridamol reducerar risken för ny stroke eller död i alla åldersgrupper (också över 80 år) hos personer med tidigare stroke eller TIA. Nyttå–riskbalansen bedöms som positiv.

Det finns vetenskapligt underlag för att klopidogrel har en tilläggseffekt till enbart ASA på risken för återinsjuknande i stroke hos äldre men blödningsrisken hos äldre är inte säkerställd. Nyttå–riskbalansen bedöms som oklar.

Table. 4.3.9 Studies on secondary prevention of stroke.

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Sandercock 1997 [44] United Kingdom (IST)	RCT	19 435 23% 60–69 years 35% 70–79 years 26% >80 years Acute ischemic stroke. Treated within 48 hours In-patient	The patients were randomised to aspirin (300 mg x 1) with or without heparin (5 000 IU or 12 500 IU x 2 subcutaneously) and no aspirin with and without heparin for 14 days. At discharge the clinicians were considered to give all patients long term treatment with aspirin	Primary efficacy endpoint Death from any cause within 14 days and death or dependency after 6 months Secondary endpoints Stroke, major bleeding requiring transfusion or causing death Primary safety endpoint Hemorrhage (within 14 days) Follow-up 6 months	Primary efficacy endpoint, whole study population Only aspirin data presented. No significant differences in deaths or dependency after 14 days or 6 months. At 6 months, death or dependent were mean 61.2% and 63.5%, (2p<0.01) after adjustment for baseline factors) Strokes (ischemic) within 14 days aspirin 2.8%, no aspirin 3.9%, 2p<0.001 Subgroup analysis shows no interaction for age (<75 years and >75 years) regarding risk for death or dependency at 6 months Primary safety endpoint, whole study population Extracranial transfused or fatal hemorrhage, aspirin 1.1%, no aspirin 0.6%, (2p=0.001)	High– moderate Unblinded, large study

The table continues on the next page

Table 4.3.9 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Sivenius et al 1999 [51] Finland	Subgroup analysis of the Second European Stroke Prevention Trial (ESPS2). Subgroup analysis age groups <65, 65–74 and >75	6 602 Mean age 67 years, males 58%. 39% <65 years, 34% 65–74 years, 27% >75 years Post-stroke or TIA (<3months from cerebrovascular events) Out-patient	Randomisation to aspirin 25 mg x 2, dipyridamole 200 mg x 2, both, or placebo	Primary efficacy endpoint Stroke, death or stroke and death together, and vascular events. Stroke: all categories (Definition Vascular event: 1 of the following: vascular death, non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal other vascular event) Primary safety endpoint Bleeding episodes Follow-up 731 days Loss to follow-up 42 patients (0.64%)	Primary efficacy endpoint, subgroup analysis on age Significant effects for aspirin + dipyridamole compared with placebo <65 years Stroke: OR 0.61 (0.41–0.92), stroke + death: OR 0.64 (0.45–0.92) 65–74 years Stroke: OR 0.52 (0.36–0.74), stroke + death: OR 0.69 (0.51–0.92) ≤75 years Stroke: OR 0.62 (0.43–0.89), stroke + death: OR 0.69 (0.52–0.91) No influence of age on the efficacy of antiplatelet therapy on any endpoint. Relative effects similar in all age groups Primary safety endpoint 8% reported bleeding episodes in aspirin containing regimens and 4.5% for placebo and dipyridamole. About 40% of bleeds were moderate/severe/fatal	High
Sivenius et al 1993 [48] Finland	Subgroup analysis of the ESPS trial [47]	2 500 Mean age 63 years, 61% >60 years males 59%. Subgroup analysis <65 years of age and >65 years Post-stroke or TIA (<3months from cerebrovascular event) Out-patients	Randomisation to dipyridamole 75 mg plus aspirin 330 mg x 3 or placebo x 3	Primary endpoint Sum of stroke or death from any cause Loss to follow-up n=7	Primary endpoint, whole study group Dipyridamole plus aspirin compared with placebo. 33.5% reduction of all endpoints (p<0.001) Subgroup analysis According to the ESPS study effect "similar regardless of age" Overall risk reduction largest in patients with TIA >65 years of age 87% reduction in risk of stroke (p<0.001). RR 40–50% for men or women in both age groups	Moderate Confidence intervals not given. ITT analysis and explanatory analysis mixed

The table continues on the next page

Table 4.3.9 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Sivenius et al 1995 [49] Finland	An additional subgroup analysis of the European Stroke Prevention Trial (ESPS). ITT and survival curves	Subgroup analysis of ESPS trial. 1 306 Finnish patients in the Kuopio centre (40% TIA, 60% post-stroke) 2 500 Post-stroke or TIA (<3 months from cerebrovascular event) Out-patients	Randomisation to combination of dipyridamole 75 mg plus aspirin 330 mg x 3 or placebo x 3	Primary endpoint Sum of stroke or death from any cause	Primary endpoint, whole study population ESPS study Dipyridamole plus aspirin 33.5% reduction of all endpoints (p<0.001) and according to ESPS study effect "similar regardless of age" Subgroup analysis (Kuopio center) ≤50 years Aspirin + dipyridamole 10.0%, placebo 16.0%, RRR (relative risk reduction) 37.5% (CI 32.2–42.8) ≤60 years Aspirin + dipyridamole 8.4%, placebo 16.9%, RRR 50.3% (CI 47.4–53.2) >60 years Aspirin + dipyridamole 17.0%, placebo 24.3%, RRR 30.0% (CI 27.1–32.9) >70 years Aspirin + dipyridamole 17.3%, placebo 30.9.0%, RRR 43.9% (CI 39.1–48.7) >80 years Aspirin + dipyridamole 20.0%, placebo 60.0%, RRR 66,7 (CI 52.6–80.8)	High

The table continues on the next page

Table 4.3.9 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
European Stroke Prevention Study [47] Belgium (ESPS Group)	RCT	2 500 Mean age 63 years, 61% >60 years 59% men Suffering from previous cerebrovascular disorders (TIA: 33%, reversible ischemic neurological deficit, completed strokes: 60%) Out-patients	Randomisation to dipyridamole 75 mg plus aspirin 330 mg x 3 or placebo x 3	Primary endpoint Stroke or death from any cause Follow-up 2 years Loss to follow-up n=7	Primary endpoint, whole study group Dipyridamole plus aspirin 15.2%, placebo 22.6% (RRR 33.5 p<0.001) Stroke only Dipyridamole plus aspirin 9.1%, placebo 14.7% (RRR 38.1% p<0.001) Subgroup analysis Men <65 years risk reductions for TIA and stroke of 29.8% and 40.9%. For men >65 years of age the corresponding risk reductions for TIA and stroke were 60.1% and 29.8%. For women <65 years risk reductions for TIA and stroke were -4.2% (only 7 cases in each arm) and 40.1%. For women >65 years the corresponding figures are 55.3% and 30.8%	High
Bath et al 2010 [52] United Kingdom	RCT, post-hoc subgroup analysis	1 360 out of 20 322 patients in the PRoFESS trial Mean age 67 years Mild ischemic stroke randomised within 72 hours. Mean time from stroke to recruitment 58 hours	Randomised trial between aspirin 25 mg x 2 + dipyridamole 200 mg x 2 vs clopidogrel 75 mg x 1 Treatment started within 3 days in 63% and within 4 days in 92%	Primary efficacy endpoint Functional outcome at 30 days (modified Rankin Scale, mRS) Secondary efficacy endpoint Recurrence, myocardial infarction, composite vascular events, death Primary safety endpoint Major bleeding Follow-up 30 days and 90 days Loss to follow-up 30 days n=22 and n=28	Primary efficacy endpoint, whole study population Aspirin + dipyridamole 415 (64%), clopidogrel 438 (64%) OR 0.97 (CI 0.79–1.19) Subgroup analysis, primary efficacy endpoint ≤70 years: aspirin + dipyridamole 283 (68%), clopidogrel 296 (67%), OR approx 1.05 (CI 0.74–1.45) >70 years: aspirin + dipyridamole 132 (58%), clopidogrel 148 (63%) OR approx 0.8 (CI 0.50–1.2) No interaction with age Risk of recurrence at 90 days aspirin/dipyridamole OR 0.56 (CI 0.26–1.18) and vascular events OR 0.71 (CI 0.36–1.37) Rates of death OR 0.91 (CI 0.24–3.56) Primary safety endpoint, major bleeding OR 1.61 (CI 0.45–5.77)	High

The table continues on the next page

Table 4.3.9 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Group ES 2006 [43] Europe, Australia, Asia (ESPRIT)	RCT	2 763 Mean age 63 years 16% >75 years Patients enrolled within 6 months of TIA or minor stroke of presumed arterial origin	Randomised un- blinded trial between aspirin 30–325 mg daily (median dose 75 mg) + dipyridamole 200 mg x 2 and aspirin only	Primary efficacy endpoint Composite of death from vascular causes, non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, or major bleeding complication Primary safety endpoint Major bleeding Follow-up Mean 3.5 years (standard deviation 2.0) Loss to follow-up n=57 and n=49	Primary outcome events Aspirin + dipyridamole 173 (13%), aspirin 216 (16%). HR 0.80 (CI 0.66–0.98). Aspirin + dipyridamole group discontinued trial medication more often than aspirin only mainly due to headache (470 vs 184) Subgroup analysis ≤65 years and >65 years Similar point estimates as overall, no major differences between subgroups or other predefined subgroups (p-value for interaction ≤0.18) Primary safety endpoint, major bleeding complications Aspirin + dipyridamole 35 (2.6%), aspirin 53 (3.9%). HR 0.67 (CI 0.44–1.03) No data on elderly provided	High– moderate Open treatment but auditing of events was blinded

The table continues on the next page

Table 4.3.9 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Chen 1997 [45] China (CAST)	RCT	21 106 Mean age 63 years, 40% 60–69 years, 28% >70 years Only Chinese population Acute ischemic stroke Hospital	Aspirin 160 mg/day vs placebo. 4 weeks	Efficacy endpoints Death from any cause during 4 weeks treatment. Death or dependence at discharge Strokes Primary safety endpoint Transfused or fatal extracranial hemorrhage Follow-up 4 weeks Loss to follow-up 3%	Primary efficacy endpoint, whole study population Aspirin 343 (3.3%), placebo 398 (3.9%), (2p=0.04) Recurrent ischemic stroke Aspirin 167 (1.6%), placebo 215 (2.1%) (2p=0.01) Hemorrhagic strokes Aspirin 115 (1.1%), placebo 93 (0.9%), (2p>0.1) Death or non-fatal stroke Aspirin 545 (5.3%), placebo 614 (5.9%), (2p=0.03) Age 60–70 years and >70 similar OR as overall Primary safety endpoint Transfused or fatal extracranial bleeding aspirin 86 (0.8%), placebo 58 (0.6%), (2p=0.02) No safety data on elderly	Moderate

The table continues on the next page

Table 4.3.9 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Wang et al 2013 [41] China CHANCE	RCT	5 170 Age median 63 years, 41% ≥65 years Only Chinese population Minor ischemic stroke or high risk TIA	Within 24 hours open label aspirin 75–300 mg/day followed by aspirin 75 mg/day or aspirin 75 mg + 300 mg clopidogrel/day	Primary efficacy endpoint Stroke (ischemic or hemorrhagic) Secondary efficacy combined endpoint Stroke, myocardial infarction or death from cardiovascular causes Primary safety endpoint Moderate or severe hemorrhage Follow-up 90 days Loss to follow-up Aspirin + clopidogrel n=20, aspirin n=16	Primary efficacy endpoint, whole study population Aspirin + clopidogrel 212 (11.7%), aspirin 303 (8.2%). HR 0.68 (CI 0.57–0.81) Subgroup analysis Stroke <65 years HR 0.67 (CI 0.52–0.85), ≥65 years HR 0.70 (CI 0.54–0.90) Hemorrhagic stroke aspirin + clopidogrel 8 (0.3%) and aspirin 8 (0.35%) Secondary efficacy endpoint Stroke, myocardial infarction or death from cardiovascular causes: aspirin + clopidogrel 216 (8.4%), aspirin 307 (11.9%). HR 0.69 (CI 0.58–0.82) Subgroup analysis secondary combined outcome <65 years, aspirin + clopidogrel 113 (7.6%), aspirin 166 (10.8). HR 0.68 (CI 0.53–0.86) ≥65 years aspirin + clopidogrel 103 (9.5%), aspirin 141 (13.4%). HR 0.69 (CI 0.54–0.90) Primary safety endpoint, moderate or severe bleeds Aspirin + clopidogrel 7 (0.3%), aspirin 8 (0.3%) NS No bleeding data provided on elderly	High

CI = Confidence interval; HR = Hazard ratio; ITT = Intention to treat; n = Number;
NS = Not significant; OR = Odds ratio; RR = Relative risk

4.4 Stabil kranskärslsjukdom – resultat av granskningen

Mycket få studier av läkemedelseffekter på stabil koronarsjukdom har redovisat resultat för äldre patienter. I t ex den stora SAPAT-studien finns inga subgruppsdata på äldre [53]. Studien visade att acetylsalicylsyra (ASA) 75 mg vid stabil angina pectoris reducerade risken för kardiovaskulär händelse (34 % reduktion av risken för de primära utfallsmåtten hjärtinfarkt och plötslig död och ingen signifikant skillnad i förekomst av allvarliga blödningar). Ingen av de nedan redovisade studierna visade några signifikanta effekter med avseende på risk för kardiovaskulär sjukdom, vare sig i hela studiepopulationen eller i subgruppen äldre. Däremot fanns signifikanta skillnader hos äldre på biverkningssidan såsom att risken för blödningar av klopidogrel ökar med stigande ålder [54] och att risken för blödningar och förhöjda levervärden är lägre med klopidogrel jämfört med tiklodipin [55].

I Tabell 4.4.4 redovisas de studier som ligger till grund för resultat och slutsatser i detta kapitel.

Cilostazol som tillägg till ASA plus klopidogrel

En öppen studie undersökte tilläggseffekten av trombocythämmaren och kärlvidgaren cilostazol hos 960 patienter med angina pectoris [56]. Patienterna behandlades med läkemedelsstent, ASA och klopidogrel. Inga signifikanta effekter på utfallsmåtten hjärtdöd, icke-dödlig hjärtinfarkt eller ischemisk stroke observerades vare sig i hela studiepopulationen eller i subgruppen med personer över 65 år.

Tabell 4.4.1 Bedömning av evidensstyrka för effekt på risk för hjärtdöd, hjärtinfarkt och ischemisk stroke av cilostazol som tillägg till ASA och klopidogrel hos äldre med stabil angina pectoris som fått läkemedelsstent.

Intervention	Utfallsmått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Cilostazol 100 mg x 2 eller placebo (tillägg till ASA + klopidogrel)	Hjärtöd, icke-dödlig hjärtinfarkt, ischemisk stroke	960 Medelålder 64 år (RCT) ^a	Cilostazol 8,5%, placebo 9,2% OR 0,92 (KI 0,59–1,46) Ingen signifikant skillnad >65 år	Otillräckligt ⊕○○○ För avsaknad av tilläggs-effekt hos äldre	Överförbarhet (-1) ^b Precision (-1) ^c Kvalitet (-1) ^d

^a Suh och medarbetare [56].

^b Sydkorea.

^c Brett konfidensintervall.

^d Öppen studie.

ASA = Acetylsalicylsyra; **KI** = Konfidensintervall; **OR** = Oddsquotient

ASA (160 mg) jämfört med warfarin (1 eller 3 mg) kombinerat med ASA (80 mg)

I studien CARS Investigators ingick 8 803 patienter som hade haft hjärtinfarkt [57]. Man studerade effekten av ASA 160 mg/dygn och jämförde med warfarin (1 eller 3 mg per dag) kombinerat med ASA 80 mg/dygn. Tillägg av warfarin i låg dos till ASA, bidrog inte till att ytterligare minska risken för reinfarkt, ischemisk stroke eller död i hjärt- och kärlhändelse. Någon signifikant effekt av lågdos-warfarin plus ASA sågs heller inte hos de patienter som var 70 år och äldre. Risken för allvarlig spontanblödning ökade med tillägg av warfarin.

Tabell 4.4.2 Bedömning av evidensstyrka för effekt på risk för hjärtdöd, hjärtinfarkt och ischemisk stroke av ASA 160 mg/dygn jämfört med warfarin 1 eller 3 mg/dygn kombinerat med ASA 80 mg hos äldre som fått läkemedelsstent.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Veten-skapligt underlag	Kommentar
ASA 160 mg/dygn, eller warfarin 1 eller 3 mg/dygn + ASA 80 mg	Reinfarkt, icke-fatal ischemisk stroke, eller kardiovaskulär död	8 803 1 589 ≥ 70 år (RCT) ^a	1 år 160 mg ASA 8,6% (KI 7,6–9,6). 1 mg warfarin + 80 mg ASA 8,8% (KI 7,6–10). 3 mg warfarin + 80 mg ASA 8,4% (KI 7,4–9,4)	Otillräckligt ⊕○○○ För avsaknad av skillnad i effekt	Precision (-1) ^b Kvalitet (-1) ^c Överförbarhet (-1) ^d
			Subgrupp ≥ 70 år 160 mg ASA jämfört med 3 mg warfarin + 80 mg ASA, RR 0,95 (KI 0,81–1,12) (p=0,57)		
Som ovan	Spontan allvarlig blödning	Som ovan	1 år 160 mg ASA 0,74% (KI 0,43–1,1) och 3 mg warfarin + 80 mg ASA 1,4% (KI 0,94–1,8) (p=0,014)	Begränsat ⊕⊕⊕○ För ökad risk hos äldre med warfarin	Överförbarhet (-1) ^e

^a CARS Investigators [57].

^b Breda konfidensintervall.

^c Olika doser ASA i behandlingsarmarna.

^d Ovanlig dosering warfarin.

^e Äldredata saknas men ökad risk i hela studiepopulationen.

ASA = Acetylsalicylsyra; **KI** = Konfidensintervall; **RR** = Relativ risk

Blödningsrisk hos PCI-planerade med klopidogrel kombinerat med ASA jämfört med bara ASA

I en efteranalys av data från CREDO-studien ingick 1 816 patienter med symptomgivande koronarsjukdom [54]. Patienterna var kandidater till, eller planerade för, PCI. I efteranalysen undersöktes blödningsrisken vid behandling med klopidogrel respektive placebo som tillägg till ASA, före och efter ingreppet. Förekomsten av gastrointestinala blödningar var högre hos de som behandlades med klopidogrel. Vidare var ålder en prediktor för blödning.

Blödningsrisken med klopidogrel jämfördes med tiklopidin som tillägg till ASA hos PCI-behandlade i CLEAN-studien [55]. I studien ingick 1 003 patienter med stabil angina pectoris eller tidigare hjärtinfarkt, som var föremål för PCI. Klopidogrel hade en bättre säkerhetsprofil jämfört med tiklopidin, med avseende på bl a kliniskt signifikant blödning och förhöjda levervärden [55]. Detta observerades även i åldrarna 65 till 75 år och 75 år och äldre.

Tabell 4.4.3 Bedömning av evidensstyrka för effekt på risk för allvarlig blödning av klopidogrel jämfört med tiklopidin hos äldre med tidigare hjärtinfarkt eller stabil angina som nyligen genomgått PCI.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Klopidogrel 75 x 1 mg eller tiklopidin 100 mg x 2	Allvarliga blödningar	931 242 \geq 75 år (RCT) ^a	Klopidogrel jämfört med tiklopidin HR 0,259 (KI 0,187–0,359) Subgrupp 65–75 år HR 0,253 (KI 0,153–0,416) Subgrupp \geq 75 år HR 0,330 (KI 0,171–0,636)	Begränsat $\oplus\oplus\circ\circ$ För lägre risk för blödning med klopidogrel	Kvalitet (-1) ^b Överförbarhet (-1) ^c

^a CLEAN-studien [55]

^b Medelhög kvalitet

^c Ensam, liten studie

HR = Hazard ratio; KI = Konfidensintervall

Konklusion

Det finns vetenskapligt stöd för att äldre personer (65–75 år och \geq 75 år) med symptomgivande koronarsjukdom och som genomgår PCI, har mindre risk för blödningar vid tillägg av klopidogrel i stället för av tiklopidin till ASA.

Table 4.4.4 Studies on stable coronary disease.

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Aronow et al 2009 [54] USA	RCT Post-hoc analysis of CREDO trial	1 816 Patients with symptomatic coronary disease referred for planned percutaneous coronary intervention or likely to require percutaneous coronary intervention Hospital and out-patient care	Patients were randomised to "pretreatment" clopidogrel (300 mg loading dose) or placebo 3–24 hours pre-procedure. Both groups were after the percutaneous coronary intervention treated with clopidogrel 75 mg x 1 + aspirin 325 mg x 1 for 28 days. Between days 29 and 365 the clopidogrel group continued with clopidogrel 75 mg x 1 and aspirin 81–325 mg/day (dual antiplatelet drugs) and the other group aspirin + placebo (aspirin only)	Primary safety endpoint Bleeding events, major or minor Follow-up 1 year	Primary safety endpoint Any bleeding from discharge to 1 year Aspirin 8.1% and clopidogrel + aspirin 8.9% (p=0.60). The majority of bleeds were procedural Gastrointestinal bleeds Clopidogrel + aspirin 1.4%, aspirin 0.3% (p=0.011) Multivariable predictor of bleed Age (per 10 years) HR 1.26 (CI 1.07–1.48)	High

The table continues on the next page

Table 4.4.4 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Fuster et al 1997 [57] USA (CARS)	RCT	8 803 Age 21–85 years 18% ≥70 years Patients had had myocardial infarction	160 mg aspirin. 3 mg warfarin with 80 mg aspirin. 1 mg warfarin with 80 mg aspirin	Primary efficacy endpoint First occurrence of reinfarction, non-fatal ischaemic stroke or cardiovascular death Primary safety outcome Major hemorrhage Follow-up Median 14, maximum 33 months Loss to follow-up Aspirin n=27 Warfarin 1 mg + aspirin n=13 Warfarin 3 mg + aspirin n=29	Primary efficacy endpoint, whole study population 1-year life-table estimates: aspirin 160 mg 8.6% (95% CI 7.6–9.6), 1 mg warfarin + 80 mg aspirin 8.8% (CI 7.6–10.0), 3 mg warfarin + 80 mg aspirin 8.4% (CI 7.4–9.4) 160 mg aspirin compared with 3 mg warfarin + 80 mg aspirin RR 0.95 (CI 0.81–1.12) (p=0.57) Subgroup analysis for age <70 years and ≥70 years, aspirin 160 mg compared with 3 mg warfarin + 80 mg aspirin. Similar point estimates and CI's as for overall study population Primary safety outcome 1-year life-table estimates: 160 mg aspirin 0.74% (CI 0.43–1.1) and 3 mg warfarin + 80 mg aspirin 1.4% (CI 0.94–1.8) (p=0.014) No bleeding data for subgroup ≥70 years The combination of low fixed doses of warfarin and low dose aspirin (80 mg), does not provide clinical benefit beyond that of aspirin alone (160 mg) Results for subgroup ≥70 years inconclusive	Moderate Suboptimal warfarin dosing

The table continues on the next page

Table 4.4.4 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Isshiki et al 2012 [55] Japan (CLEAN)	RCT	931 Mean age: clopi- dogrel 68.2 years, ticlopidine 68.2 years 26% ≥75 years. Only Japanese patients Patients with stable angina or previous myocardial infarction undergoing percut- aneous coronary intervention	Clopidogrel 300 mg loading dose followed by a 75 mg maintenance dose or ticlopidine 100 mg twice daily in addition to aspirin 81–100 mg once daily	Primary safety endpoint Clinically significant bleeding, blood disorders, elevated liver function values and study drug discontinuation Follow-up 12 weeks Loss to follow-up Clopidogrel n=36 Ticlopidine n=36	Primary safety outcome, whole study population Lower in the clopidogrel group, p<0.0001, HR 0.259 (95% CI 0.187– 0.359) Subgroup analysis 65–75 years: HR 0.253 (CI 0.153–0.416) ≥75 years: HR 0.330 (CI 0.171–0.636) Clopidogrel had a better safety profile than ticlopidine. Also signi- ficantly better for 65–75 years and ≥75 years	Moderate
Suh et al 2011 [56] South Korea	RCT	960 Mean age 65 years. Only Korean patients Patients with angina pectoris who received drug eluting stent All patients received aspirin and clopidogrel	Cilostazol 200 mg loading dose and then 100 mg x 2	Primary efficacy endpoint Cardiac death, nonfatal myocardial infarction, ischemic stroke, target lesion revascularisation Primary safety endpoint Bleeding events Follow-up 6 months	Primary efficacy endpoint, whole study population Cilostazol 8.5%, placebo 9.2%, OR 0.92 (CI 0.59–1.46) Subgroup analysis <65 years: HR 0.64 (CI 0.32–1.29) ≥65 years: HR 1.34 (0.69–2.58) Primary safety endpoint Major bleeding cilostazol 2, placebo 1 No data on elderly	Low– moderate Open label study with blinded evaluation

CI = Confidence Interval; **CREDO** = Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation;
HR = Hazard Ratio; n = Number; OR = Odds Ratio

4.5 Akuta koronara syndrom – resultat av granskningen

Ett flertal studier av läkemedelsbehandling vid akuta koronara syndrom analyserade specifikt effekterna på äldre. De omfattade såväl trombocyt-hämmare som orala antikoagulantia. Några studier visade statistiskt signifikanta effekter på kardiiovaskulära utfallsmått i denna åldersgrupp: behandling med acetylsalicylsyra (ASA) vid misstänkt hjärtinfarkt [58], prasugrel jämfört med klopidogrel vid akut koronarsyndrom hos patienter med diabetes [59], tikagrelor jämfört med klopidogrel vid akut koronarsyndrom [60] samt behandling med orala antikoagulantia vid och efter akut hjärtinfarkt [61]. Därtill har några studier visat effekt-estimat i subgrupper med äldre, som är jämförbara med effekten i hela studiepopulationen, men som inte når statistisk signifikans. Det gäller bl a för klopidogrel som tillägg till ASA [62] och rivaroxaban vid akut koronarsyndrom [63].

I Tabell 4.5.5 redovisas de studier som ligger till grund för resultat och slutsatser i detta kapitel.

ASA jämfört med placebo efter infarkt

Flera av de äldre studierna är genomförda på relativt unga patienter och saknar subgruppsanalyser på äldre. Det gäller t ex för Lewis och medarbetares studie [64]. ISIS-2 studien från 1988 innehåller dock subgruppsdata för äldre [58]. I studien ingick totalt 17 187 patienter med misstänkt hjärtinfarkt, varav cirka 20 procent var 70 år och äldre. De randomiserades till behandling med placebo, ASA 160 mg x 1, streptokinas i engångsinfusion eller båda, inom 24 timmar efter symtomdebut. Förekomsten av vaskulär död inom fem veckor minskade med 23 procent hos dem som behandlades med ASA jämfört med placebo, utan någon ökning i förekomsten av cerebrala eller transfusionskrävande blödningar. Subgruppsanalyser för åldrarna 60–69 år och 70 år och äldre, visade för båda åldersgrupperna en signifikant riskreduktion motsvarande den i hela studiepopulationen avseende primärt utfallsmått. Åldersgrupperade blödningsdata saknades men frekvensen allvarlig blödning var låg i hela studiepopulationen och ökade inte med ASA.

Tabell 4.5.1 Bedömning av evidensstyrka för effekt på risk för vaskulär mortalitet och allvarliga blödningar av ASA 160 mg/dygn jämfört med placebo hos äldre inom 24 timmar efter misstänkt hjärtinfarkt.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
ASA 160 mg x 1 eller placebo	Vaskulär mortalitet inom 5 veckor	17 187 6 056 mellan 60 och 69 år 3 411 ≥70 år (RCT) ^a	<i>Hela studie-populationen</i> ASA 9,4%, placebo 11,8%, oddsreduktion 23% (KI 15–30%) <i>Subgruppsanalys ålder</i> <60, 60–69 och >70 år visar liknande oddskvoter. KI når 1,0 för <60 år	Måttligt starkt ⊕⊕⊕⊖ För effekt av ASA hos äldre	Kvalitet (–1) ^b
Som ovan	Allvarliga blödningar	Som ovan	<i>Hela studie-populationen</i> Ingen signifikant riskökning för cerebrala blödningar eller andra allvarliga blödningar (0,4% respektive 0,4%)	Otillräckligt ⊕⊖⊖⊖ Avsaknad av ökad blödningsrisk hos äldre	Kvalitet (–1) ^b Precision (–1) ^c Överförbarhet (–1) ^d

^a ISIS-2 [58].

^b Oklar randomiseringsprocess.

^c Få händelser, saknas åldersdata.

^d Åldersdata saknas.

ASA = Acetylsalicylsyra; **KI** = Konfidensintervall

Klopidogrel plus ASA jämfört med enbart ASA vid akut koronarsyndrom utan ST-höjning

I CURE-studien deltog 12 562 patienter med akut koronarsyndrom utan ST-höjning, inom 24 timmar efter symtomdebut [7]. Man studerade effekten av klopidogrel (300 mg laddningsdos, därefter 75 mg x 1) jämfört med placebo som tillägg till ASA (75–325 mg x 1). Man fann att tillägg av klopidogrel reducerade risken för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke. Risken för blödningar var samtidigt högre vid behandling med klopidogrel (allvarlig blödning 3,7 % vs 2,7 % för placebo). Signifikant bättre effekt på kardiovaskulära utfallsmått sågs i subgruppen 65 år och äldre. Däremot saknades blödningsdata för denna åldersgrupp. Mehta och medarbetare undersökte på samma studiepopulation 2 658 patienter som genomgick PCI (ballongvidgning) och fann att klopidogrel minskade risken för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller ”urgent target vessel revascularization” [65]. Det var dock inte någon skillnad mot placebo i förekomsten av allvarliga blödningar. I subgruppen 65 år och äldre sågs inga signifikanta skillnader jämfört med placebo. Data om blödningar saknades för denna åldersgrupp.

Klopidogrel plus ASA jämfört med enbart ASA efter misstänkt akut hjärtinfarkt

Effekten av klopidogrel (75 mg x 1) som tillägg till ASA (162 mg x 1) undersöktes i den kinesiska COMMIT-studien hos 45 852 patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt [62]. Tillägget av klopidogrel visade sig signifikant minska risken för död, reinfarkt eller stroke och utan att öka risken för blödningar. I subgruppen 70 år och äldre var riskreduktionen ungefär densamma som i hela studiepopulationen, men inte statistiskt signifikant. Inte heller i denna åldersgrupp sågs någon signifikant ökad risk för blödningar.

Tabell 4.5.2 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet med tillägg av klopidogrel eller placebo till ASA hos äldre med akut koronarsyndrom utan ST-höjning eller misstänkt akut hjärtinfarkt.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Klopidogrel 75 mg x 1 eller placebo som tillägg till ASA 75–325 mg x 1, (CURE) eller 162 mg/dygn (COMMIT)	Kardio-vaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke. Genom-snittlig upp-följning i CURE var 9 månader och i COMMIT 28 dagar	CURE: 12 562 6 208 ≥65år	CURE Hela studie-populationen Klopidogrel 9,3% och placebo 11,4%, RR 0,80 (KI 0,72–0,90)	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För tilläggs-effekt av klopidogrel till ASA hos äldre	Metaanalys lämpar sig inte (väsentligt skilda upp-följnings-tider)
		COMMIT: 45 852 11 934 ≥70 år	Subgrupps-analys ålder ≤65 och ≥65 år, punktestimat liknande hela populationen avseende effekt		
		(2 RCT) ^a	COMMIT Hela studie-populationen Klopidogrel 9,2% och placebo 10,1%, OR 0,91 (KI 0,86–0,97)		
			Subgrupps-analys ålder ≥70 år punktestimat som för hela studiepopula-tionen		
Som ovan	Allvarlig blödning	Som ovan	CURE Hela studie-populationen Allvarlig blödning klopidogrel 3,7% och placebo 2,7%, RR 1,38 (KI 1,13–1,67) Data saknas för ≥65 år	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För ökad blödnings-risk med tillägg av klopidogrel hos äldre	Överförbarhet (–1) ^b

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.5.2 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
			<i>COMMIT</i> Ingen signifikant ökad risk för blödningar med klopidogrel, vare sig i hela popula- tionen eller i subgruppen ≥ 70 år		

^a CURE-studien [7], COMMIT-studien (helkinesisk population) [62].

^b Åldersdata för säkerhet saknas men risk med klopidogrel ökad i hela populationen.

ASA = Acetylsalicylsyra; **KI** = Konfidensintervall; **RR** = Relativ risk

Olika doser klopidogrel jämfört med olika doser ASA vid akut koronarsyndrom

Olika doser av klopidogrel respektive ASA jämfördes första veckan efter symtom i den så kallade CURRENT-OASIS 7-studien hos 25 086 patienter med akut koronarsyndrom planerade för PCI [66]. Man fann ingen skillnad mellan dubbeldos av klopidogrel (600 mg laddningsdos, därefter 150 mg x 1) och standarddos av klopidogrel (300 mg laddningsdos, därefter 75 mg x 1) samt mellan hög dos ASA (300–325 mg x 1) och låg dos ASA (75–100 mg x 1) vad gällde att förebygga kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke i hela studien. Några signifikanta skillnader sågs heller inte i subgruppen 65 år och äldre.

PCI-behandlade

I en separat studie av de 17 263 patienter som genomgick PCI, fann man att en dubbeldos klopidogrel var bättre (HR 0,86; KI 0,74–0,99) än en standarddos klopidogrel, men att det också var förenat med större risk för blödningar [67]. För subgruppen 65 år och äldre var effekten av dubbeldos jämfört med standarddos ungefär densamma som i hela studiepopulationen, men skillnaden var inte statistiskt signifikant. Data om blödningar saknades för denna åldersgrupp.

Tabell 4.5.3 Bedömning av evidensstyrka för avsaknad av förbättrad effekt och säkerhet av dubbeldos klopidogrel eller ASA jämfört med normaldos hos äldre med akut koronarsyndrom remitterade till PCI.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Dubblerad dos klopidogrel eller ASA första veckan jämfört med normaldos	Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke	25 086 9 321 ≥65 år (1 RCT) ^a 17 263 6 272 >65 år (PCI-subgrupp) ^b	Hela studiepopulationen Dubbeldos jämfört med normaldos klopidogrel 4,2% och 4,4%, HR 0,94 (KI 0,83–1,06). ASA 4,2% och 4,4%, HR 0,97 (KI 0,86–1,09) Subgruppsanalys ålder Liknande resultat ≥65 år PCI-subgrupp Klopidogrel dubbeldos jämfört med normaldos HR 0,86 (KI 0,74–0,99) Subgruppsanalys ålder Liknande resultat ≥65 år	Begränsat ⊕⊕○○ För avsaknad av effekt av dubbeldos hos äldre Begränsat ⊕⊕○○ För bättre effekt hos äldre PCI-subgrupp	Precision (-1) ^d Överförbarhet (-1) ^f Precision (-1) ^e Överförbarhet (-1) ^f

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.5.3 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
<i>Fortsättning</i>	Allvarlig blödning	Som ovan	<i>Hela studie- populationen</i>	Begränsat ⊕⊕○○	Precision (-1) ^g
Dubblerad dos klopi- odgrel eller ASA första veckan jämfört med normaldos			Klopidogrel, högre risk med dubbeldos HR 1,24 (KI 1,05–1,46)	För högre risk dubbel- dos hos äldre	Överförbarhet (-1) ^c Inga åldersdata
			<i>PCI-subgrupp</i> HR 1,41 (KI 1,09–1,83)		
			Ingen skillnad mellan högdos- och lågdos- ASA		
			Ingen åldersanalys		

^a CURRENT OASIS 7, NEJM [66].

^b CURRENT OASIS 7, Lancet [67].

^c Inga åldersdata för blödningar.

^d Avser att effekten inte är bättre av dubblerad dos.

^e Avser bättre effekt i subpopulation som genomgick PCI.

^f På grund av kort behandlingstid (1 vecka).

^g Brett konfidensintervall.

ASA = Acetylsalicylsyra; **HR** = Hazard ratio; **KI** = Konfidensintervall; **PCI** = Ballongvidgning

Jämförelse av klopidogrelbehandlingens längd som tillägg till ASA efter PCI och stentimplantat

I studien av Valgimigli och medarbetare ingick 2 013 patienter som genomgått PCI och stentimplantat efter akut koronarsyndrom eller stabil kranskärlsjukdom [68]. I studien jämfördes 6 och 24 månaders behandling med klopidogrel som tillägg till ASA. Man fann ingen skillnad i effekt (död oavsett orsak, icke-dödlig hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse), men däremot en större risk för blödning vid den längre behandlingstiden. För subgruppen 65 år och äldre sågs, liksom i hela studiepopulationen, ingen skillnad i effekt. Data om blödningar saknades för denna grupp.

Tabell 4.5.4 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet av tillägg av klopido­grel (6 eller 24 månader) till ASA hos äldre med akut koronarsyndrom eller stabil kranskär­lssjukdom som genomgått PCI och erhållit stentimplantat.

Intervention	Utfalls­mätt	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten­skapligt underlag	Kommentar
Klopido­grel- tillägg till ASA 6 månader jämfört med 24 månader	Död oavsett orsak, icke-dödlig hjärt- infarkt eller cerebro- vaskulär händelse	2 013 Medel- ålder 67,8 år (1 RCT) ^a	6 månader 10,0%, 24 månader 10,1%, HR 0,98 (KI 0,74–1,29) Ingen signifikant effekt ≥65 år	Otillräckligt ⊕○○○ För av- saknad av effekt	Precision (–2) ^b Kvalitet (–1) ^c
Som ovan	Allvarlig blödning	Som ovan	Allvarlig blödning 6 månader 0,6%, 24 månader 1,6%, HR 0,38 (KI 0,15–0,97) Inga data för subgrupp ≥65 år	Otillräckligt ⊕○○○ För högre blödnings- risk	Precision (–1) ^b Kvalitet (–1) ^c Överför- barhet (–1) ^d

^a Valgimigli och medarbetare [68].

^b Breda konfidensintervall.

^c Oblindad.

^d Inga åldersdata.

ASA = Acetylsalicylsyra; HR = Hazard ratio; KI = Konfidensintervall

Tikagrelor jämfört med klopido­grel vid akut koronarsyndrom

I PLATO-studien jämfördes tikagrelor med klopido­grel som tillägg till ASA på 18 624 patienter med akut koronarsyndrom med eller utan ST-höjning [60]. Tikagrelor var bättre i att förhindra kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke och totalmortaliteten i tikagrelorgruppen var också signifikant lägre. Inga skillnader mellan läkemedlen sågs i förekomsten av allvarliga blödningar i hela studiepopulationen men blödningar som inte var relaterade till bypasskirurgi var vanligare i tikagrelorgruppen. En bättre effekt av tikagrelor sågs också i subgruppen 65 år och äldre. Det förelåg inga skillnader i risk för blödning med

tikagrelor jämfört med klopidogrel mellan olika åldersgrupper i hela PLATO-studiepopulationen. Flera subgruppsanalyser av PLATO-studien publicerades senare.

Subgruppsanalyser av PLATO-studien

Cannon och medarbetare analyserade separat 13 408 patienter som planerades för en invasiv strategi [69]. Förekomsten av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke var också här signifikant lägre för tikagrelor-behandlade än för klopidogrelbehandlade (HR 0,84; KI 0,75–0,94). För personer 65 år och äldre var motsvarande punktestimat ungefär samma (HR 0,87; KI 0,75–1,02). I ytterligare två subgruppsanalyser jämfördes också äldre patienter med yngre och med likartade resultat [70,71].

I en ytterligare efteranalys undersöktes förekomsten av blödningar [72]. Man konstaterade att behandling med tikagrelor, som ger en mer höggradig ADP-receptorblockad än klopidogrel, var förenad med en högre frekvens blödningar (inte relaterade till bypasskirurgi) i hela studiepopulationen, än behandling med klopidogrel. I subgruppen 75 år och äldre sågs samma relativa ökning av risken men skillnaden var inte statistiskt signifikant [72].

Tabell 4.5.5 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet av tikagrelor jämfört med klopidogrel hos äldre med akut koronarsyndrom.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Tikagrelor jämfört med klopidogrel	Kardio-vaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke	18 624 15% >75 år (1 RCT ^a , 3 separata subgrupps-analyser ^{bcd})	Hela studie-populationen Tikagrelor 9,8% Klopidogrel 11,7% HR 0,84 (KI 0,77–0,92) Subgrupps-analys ålder Likvärdiga effekter för <65 år och ≥65år. <75 år hade signifikant skillnad till fördel för tikagrelor men inte ≥75 år Planerade för invasiv strategi Tikagrelor 9,0% Klopidogrel 10,7% HR 0,84 (KI 0,75–0,94) ≥65 år HR 0,87 (KI 0,75–1,02)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För bättre effekt av tikagrelor hos äldre med akuta koronara syndrom	Precision (–1) ^e

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.5.5 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
<i>Fortsättning</i> Tikagrelor jämfört med klopidogrel	Allvarlig blödning	Som ovan	Allvarlig blödning, hela studiepopulationen Tikagrelor 11,6% och klopidogrel 11.2%, (p=0,43) Subgruppsanalys ålder, allvarlig blödning ≥65 år HR 1,07 (KI 0,95–1,22), ≥75 år HR 1,04 (KI 0,84–1,29) Allvarliga icke-bypass-kirurgirelaterade blödningar, hela studiepopulationen Tikagrelor 4,5% och klopidogrel 3,8%, HR 1,188 (KI 1,020–1,384)	Begränsat ⊕⊕○○ För högre risk för icke-bypass-kirurgirelaterade blödningar hos äldre med tikagrelor	Precision (–2) ^e

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.5.5 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
<i>Fortsättning</i>					
Tikagrelor jämfört med klopidogrel			<i>Subgruppsanalys, allvarliga icke-bypass- kirurgi-relaterade blödningar</i> <75 år, tikagrelor 3,8% och klopi- dogrel 3,2%, HR 1,217 (KI 1,018– 1,457). >75 år, tikagrelor 8,3% och klopi- dogrel 6,9%, HR 1,161 (0,858–1,551)		

^a PLATO-studien [60]

^b Cannon och medarbetare [69]

^c Husted och medarbetare [71]

^d Becker och medarbetare [72]

^e Breda konfidensintervall

HR = Hazard ratio; KI = Konfidensintervall

Prasugrel jämfört med klopidogrel vid akut koronarsyndrom och PCI

Wiviott och medarbetare har i tre arbeten [59,73,74], baserade på TRITON-TIMI 38-studien [73], jämfört effekten av prasugrel och klopidogrel som tillägg till lågdos-ASA hos patienter med akut koronarsyndrom planerade för PCI. I originalstudien, omfattande hela studiepopulationen om 13 608 patienter, var prasugrel mer effektivt än klopidogrel i att minska kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt samt icke-dödlig stroke (primär endpoint) [73]. För åldrarna 65–74 år och 75 år och äldre fanns en klar trend med HR-punktestimat som närmar sig 1 jämfört med yngre än 65 år. Prasugrel var associerat med fler allvarliga blödningar, också dödliga, jämfört med klopidogrel. Subgruppen 75 år och äldre bedömdes därför inte ha någon signifikant nettoeffekt av prasugrel.

Hos de 12 844 patienter i TRITON-studien som fick stent var prasugrel också sigifikant bättre än klopidogrel i att reducera risken för kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt samt icke-dödlig stroke. Dessutom minskade prasugrel mer effektivt risken för stenttrombos. För subgruppen över 75 år var skillnaden i samma storleksordning [74].

I en annan separat analys av TRITON-studien, rapporterades 3 146 patienter med diabetes uppvisa en större nettoeffekt av prasugrel (större reduktion av primär endpoint jämfört med klopidogrel, utan att risken för blödningar var högre) [59]. Även i subgruppen personer över 75 år var prasugrel bättre än klopidogrel. Data för blödningar redovisades dock inte för denna grupp.

Tabell 4.5.6 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet av tillägg av prasugrel jämfört med klopidogrel till ASA hos äldre med akut koronarsyndrom planerade för PCI.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Laddningsdoser, därefter prasugrel 60 mg x 1 eller klopidogrel 75 mg x 1 adderat till lågdos-ASA	Kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt samt icke-dödlig stroke	13 608 13% >75 år (1 RCT, subgruppsanalyser) ^{abc}	<i>Hela studiepopulationen</i> Prasugrel 9,9%, klopidogrel 12,1%, HR 0,81 (KI 0,73–0,90). Lägre punktestimat för >75 år	Begränsat ⊕⊕○○ För bättre effekt av prasugrel	Precision (–2) ^d
			Separata analyser för subpopulationerna som fick stent (n=12 844) där prasugrel var bättre (>75 år icke-signifikant) och diabetes (n=3 146) där prasugrel också var bättre (signifikant också för >75 år)		

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.5.6 fortsättning

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
<i>Fortsättning</i>	Allvarlig blödning	Som ovan	<i>Hela studie-populationen</i>	Begränsat ⊕⊕○○	Precision (-1) ^d
Laddningsdoser, därefter prasugrel 60 mg x 1 eller klopidogrel 75 mg x 1 adderat till lågdos-ASA			Prasugrel 2,4%, klopidogrel 1,8%, HR 1,32 (KI 1,03–1,68)	För ökad blödningsrisk äldre	Överförbarhet (-1) ^e
			Ingen analys av blödningsrisk >75 år		

^a TRITON-TIMI 38 [73].

^b Wiviott och medarbetare [74].

^c Wiviott och medarbetare [59].

^d Oprecisa data.

^e Blödningsdata för äldre saknas i stort.

HR = Hazard ratio; KI = Konfidensintervall

Orala antikoagulantia

Rivaroxaban i låg dos som tillägg till ASA plus klopidogrel eller tiklopidin

Ett par studier undersökte effekten av orala antikoagulantia vid akut koronarsyndrom och hjärtinfarkt [63,75]. Den ena studien visade att rivaroxaban i dosen 2,5 eller 5 mg två gånger per dag, var bättre än placebo, som tillägg till ASA och klopidogrel eller tiklopidin, i att reducera risken (absolut riskreduktion 1,8 %) för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke hos patienter med akut koronarsyndrom [63]. För subgruppen 65 år och äldre var HR samma som för hela studiepopulationen (0,84), men nådde inte statistisk signifikans (95 % KI 0,70–1,01). Risken för blödningar var större (absolut riskökning 1,5 %) hos de som fick rivaroxaban. Resultaten för gruppen 65 år och äldre visade likartad ökad blödningsrisk.

Tabell 4.5.7 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet av rivaroxaban jämfört med placebo som tillägg till ASA plus klopidogrel eller tiklopidin hos äldre med akut koronarsyndrom planerade för PCI.

Intervention	Utfallsmått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Rivaroxaban 2,5 mg, 5 mg eller placebo, som tillägg till ASA och klopidogrel eller tiklopidin	Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt samt stroke	15 526 37% ≥65 år (1 RCT) ^a	<i>Hela studiepopulationen</i> Rivaroxaban 8,9% och placebo 10,7%, HR 0,84 (KI 0,74–0,96) <i>Subgruppsanalys ålder ≥65 år</i> HR 0,84 (KI 0,70–1,01)	Begränsat ⊕⊕○○ För bättre effekt av rivaroxaban	Precision (–2) ^b
Som ovan	Allvarlig blödning	Som ovan	<i>Hela studiepopulationen</i> Rivaroxaban 2,1%, placebo 0,6% (p<0,001), HR 3,96, (KI 2,46–6,38) <i>Subgruppsanalys ålder ≥65 år</i> HR 5,03 (KI 2,17–11,62)	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För ökad blödningsrisk med rivaroxaban	

^a Mega och medarbetare [63].

^b Brett konfidensintervall.

HR = hazard ratio; KI = konfidensintervall

Dabigatran som tillägg till ASA plus klopidogrel

Den andra studien visade att dabigatran, som tillägg till ASA och klopidogrel hos patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt, medförde ökad blödningsbenägenhet i högre doser [75]. Blödningsrisken var större hos patienter över 75 år. Det fanns ett starkt stöd för en dosberoende blödningsrisk med dabigatran i hela populationen och ett måttligt stöd för en specifikt högre blödningsrisk hos de äldsta.

Tabell 4.5.8 Bedömning av evidensstyrka för risk för allvarlig blödning av dabigatran jämfört med placebo som tillägg till ASA plus klopido­grel hos äldre med nyligen genomgången hjärtinfarkt.

Intervention	Utfalls­mätt	Antal deltagare (studier)	Säkerhet	Veten­skapligt underlag	Kommentar
Dabigatran 50 mg, 75 mg, 110 mg, 150 mg x 2 eller placebo	Allvarlig blödning eller annan kliniskt relevant blödning	1 861 44% ≥65 år (1 RCT) ^a	<i>Riskökning jämfört med placebo</i> 50 mg: HR 1,77 (KI 0,70–4,50) 150 mg: HR 4,27 (KI 1,86–9,81) Interaktionstest (logistisk regression, p>0,035) signifikant ökad risk ≥75 år för 110 och 150 mg	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För ökad blödnings­risk hos äldre	Precision (–1) ^b

^a Oldgren och medarbetare [75].

^b Få fall.

HR = Hazard ratio; KI = Konfidensintervall

Apixaban som tillägg till standard-trombocythämmare (ASA plus P2Y12 receptorantagonist – oftast klopido­grel) hos patienter med hög risk för akut koronarsyndrom

I den så kallade APPRAISE-2-studien undersöktes tillägg av apixaban (inom 7 dagar) till standard-trombocythämmande terapi hos 7 392 patienter med akut koronarsyndrom och två ytterligare riskfaktorer för återfall av ischemiska händelser [76]. Studien avbröts i förtid pga ökad risk för blödningar utan någon balanserande effekt vad avser reduktion av ischemiska händelser. En betydande riskökning för blödning fanns hos patienterna som var 75 år och äldre.

Tabell 4.5.9 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet av apixaban jämfört med placebo som tillägg till standard-trombocythämmande terapi hos äldre högriskpersoner med akut koronarsyndrom.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Apixaban 5 mg x 2 eller placebo som tillägg till standard-trombocythämmare	Kardio-vasculär död, hjärtinfarkt eller ischemisk stroke	7 392 59% ≥65 år (1 RCT) ^a	<i>Hela studie-populationen</i> Apixaban 7,5%, placebo 7,9%, HR 0,95 (KI 0,80–1,11) <i>Subgrupps-analys ålder</i> 65–74 år och ≥75 år. Liknande HR men bre- dare konfidens-intervall	Måttligt starkt ⊕⊕⊕⊖ För att apixaban inte ger tilläggs-effekt utöver placebo till äldre	Precision (–1) ^b
Som ovan	Allvarlig blödning	Som ovan	<i>Hela studie-populationen</i> Apixaban 1,3%, placebo 0,5%, HR 2,59 (KI 1,50–4,46) <i>Subgrupps-analys ålder</i> 65–74 år, HR 2,0 (KI 0,94–4,28). ≥75 år, HR 11,58 (KI 1,49–89,73) (12 fall av 1 466 individer)	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För kraftigt ökad blödnings-risk med apixaban hos äldre	

^a APPRAISE-2-studien [76]

^b Brett konfidensintervall

HR = Hazard ratio; **KI** = Konfidensintervall

Konklusioner

ASA (160 mg) inom 24 timmar reducerar risken för vaskulär mortalitet inom fem veckor hos äldre (60–69 år och över 70 år) med misstänkt hjärtinfarkt, utan säkerställd ökad blödningsrisk. Nyttariskbalansen bedöms därför som positiv.

Det finns vetenskapligt underlag för att den sammanlagda risken för hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död, minskar vid tillägg av klopidogrel till ASA hos äldre med akut koronarsyndrom utan ST-höjning. Blödningsrisken med tillägg av klopidogrel är ökad i hela populationen men åldersdata saknas. Nyttariskbalansen bedöms därför som oklar.

Dubblad dos klopidogrel eller hög dos ASA förefaller inte ge bättre effekt än standarddos av respektive preparat hos äldre med akut koronarsyndrom planerade för PCI. Risken för allvarlig blödning ökade däremot med dubblad dos klopidogrel i hela populationen.

Det finns vetenskapligt underlag för bättre effekt på risk för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke av tikagrelor jämfört med klopidogrel som tillägg till ASA hos äldre med akut koronarsyndrom, men risken för allvarlig, icke-bypasskirurgirelaterad blödning är ökad i hela populationen. Nyttariskbalansen bedöms därför som oklar.

Det finns vetenskapligt underlag för bättre effekt av prasugrel än klopidogrel som tillägg till ASA för att minska risken för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke hos äldre med akut koronarsyndrom planerade för PCI. Prasugrel ökar däremot risken för allvarlig blödning i hela populationen. Nyttariskbalansen bedöms därför som oklar.

Det finns vetenskapligt underlag för att rivaroxaban i låg dos, som tillägg till ASA i kombination med klopidogrel eller tiklopidin, minskar risken för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke hos äldre med akut koronarsyndrom men risken för blödning ökar kraftigt för personer över 65 år. Nyttariskbalansen bedöms som oklar eller negativ.

Table 4.5.10 Studies on acute coronary syndromes.

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group 1988 [58] Multicenter (ISIS-2)	RCT	17 187 Ages only given in subgroup analysis table. Aspirin/ placebo arm ages: <60 years 45% 60–69 years 35% >70 years 20% Patients with suspected myocardial infarction In-hospital followed by out-patient care	Randomisation to placebo: Aspirin 160 mg x 1 (1 month), streptokinase 1.5 million units single infusion 1 hour, or both up to 24 hours (median 5 hours) after onset of suspected myocardial infarction	Primary efficacy endpoint 5 weeks vascular mortality Primary safety endpoint Bleeding Loss to follow-up Aspirin n=95 Placebo n=111	Primary efficacy endpoint, whole population Vascular deaths: aspirin 9.4%, placebo 11.8%, odds reduction 23%, p=0.00001, CI 15–30% Subgroup analysis Ages <60, 60–69, and >70 years showed similar OR although CI reaches 1.0 for age group <60 years Safety endpoint, whole population Aspirin was not associated with any significant increase in cerebral hemorrhage or bleeds requiring transfusion Serious bleeds 0.4% in both groups No bleeding data on elderly	Moderate Unclear random- isation process
Yusuf et al 2001 [7] Canada (CURE)	RCT	12 562 Mean age 64.2 years 49% >65 years Patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation In-hospital followed by out-patient	Within 24 hours after onset of symptoms randomisation to clopidogrel (300 mg loading dose) 75 mg x 1 or placebo in addition to aspirin 75–325 mg x 1	Primary efficacy endpoint Composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke Primary safety endpoint Bleeding, life-threatening, major (requiring blood transfusions) and minor Follow-up 3–12 months, mean 9 months Loss to follow-up Clopidogrel n=6 Placebo n=7	Primary efficacy endpoint, whole population Clopidogrel 9.3% and placebo 11.4%, RR 0.80 (CI 0.72–0.90) Subgroup analysis ≤65 and >65 years point estimates similar to overall effect with clopi- dogrel significantly better Primary safety endpoint, major bleeding Clopidogrel 3.7% and placebo 2.7%, RR 1.38 (CI 1.13–1.67) No data on bleeding for subgroup >65 years	High

The table continues on the next page

Table 4.5.10 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Mehta et al 2001 [65] Canada (PCI-CURE)	RCT Subgroup analysis of CURE trial	2 658 patients under- going PCI/12 562 patients in the CURE trial. Mean age 61.6 years, 39% ≥65 years Patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation undergoing PCI	Within 24 hours after onset of symptoms randomisation to clopidogrel (300 mg loading dose) 75 mg x 1 or placebo in addition to aspirin 75–325 mg x 1. Pretreatment duration (before PCI) with study drug for 6 days (median) and after PCI for a mean of 8 months	Primary efficacy endpoint Cardiovascular death, myocardial infarction, or urgent target vessel revas- cularization within 30 days of PCI Follow-up From PCI to 30 days Primary safety endpoint Bleeding	Primary efficacy endpoint, whole population undergoing PCI Clopidogrel 4.5%, placebo 6.4%, RR 0.70 (CI 0.50–0.97) Subgroup analysis >65 years only low quality data available after 8 months. Point estimates similar to overall effect but not significant Primary safety endpoint, whole population No difference in major bleeding No data on bleeding for subgroup >65 years	High– moderate Open label thienopyri- dines before and/or after PCI
Chen et al 2005 [62] United Kingdom, China (COMMIT collabo- rative group)	RCT	45 852 Intervention group: 32.1% 60–69 years; 26,0% ≥70 years Control group: 32.6% 60–69 years; 26,0% ≥70 years Patients admitted to 1 250 hospitals within 24 hours of suspected acute myocardial infarction onset	Clopidogrel 75 mg daily (n=22 961) or placebo (n=22 891), in addition to aspirin 162 mg daily until discharge or up to 4 weeks in hospital (mean 15 days in survivors)	Primary efficacy endpoints 1. The composite of death, reinfarction, or stroke 2. Death from any cause during the scheduled treatment period Primary safety endpoint All fatal, transfused or cerebral bleeds together Follow-up 28 days Loss to follow-up Intervention group n=2 Control group n=0	Primary efficacy endpoint, whole population Clopidogrel 9.2% and placebo 10.1%, OR 0.91 (CI 0.86–0.97) Subgroup analysis Point estimates similar to overall effect but not significant in subgroup ≥70 years Primary safety endpoint, whole group and subgroup analysis No significant excess risk with clopi- dogrel, either overall (134 (0.58%) vs 125 (0.55%); p=0.59), or in patients ≥70 years	High

The table continues on the next page

Table 4.5.10 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Metha et al 2010 [66] Canada (CURRENT-OASIS 7 Investigators)	RCT	25 086 Mean age: 61.2–61.4 years, 37% >65 years Patients with acute coronary syndrome referred for an invasive strategy	Clopidogrel 600 mg loading dose day 1, followed by 150 mg daily for 6 days and 75 mg daily there- after compared with 300 mg loading dose and 75 mg daily thereafter Aspirin 300 to 325 mg/day, compared with 75 to 100 mg/ day	Primary efficacy endpoint Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke at 30 days Primary safety endpoint Major bleeding Follow-up 30 days Loss to follow-up 0.1%	Primary efficacy endpoint, whole population Clopidogrel, no significant difference between a 7-day double-dose (4.2%) regimen and a standard dose (4.4%) regimen, HR 0.94 (CI 0.83–1.06), or between higher dose aspirin (4.2%) and lower dose aspirin (4.4%), HR 0.97 (CI 0.86–1.09) Subgroup analysis No significant differences in subgroup ≥65 years Primary safety outcome, whole population Clopidogrel major bleeding 2.5% vs 2.0%, HR 1.24 (CI 1.05–1.46). Aspirin major bleeding 2.3% vs 2.3%, HR 0.99 (CI 0.84–1.17). Higher incidence of minor bleeding and major gastrointestinal bleeding in high vs low dose aspirin No data for subgroup ≥65 years	High

The table continues on the next page

Table 4.5.10 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Mehta et al 2010 [67] Canada (CURRENT-OASIS 7)	RCT subgroup analysis	17 263 who under- went PCI out of 25 086. Mean age: 61.2–61.3 years, 36% >65 years Persons with acute coronary syndromes who underwent PCI	Clopidogrel 600 mg loading dose day 1, followed by 150 mg daily for 6 days and 75 mg daily there- after; 300 mg loading dose and 75 mg daily thereafter Aspirin 300 to 325 mg/day; 75 to 100 mg/day	Primary efficacy endpoint Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke at 30 days Primary safety endpoint Major bleeding Follow-up 30 days Loss to follow-up 0.1%	Primary efficacy endpoint, whole population Compared with the standard dose, double-dose clopidogrel reduced the rate (330 events (3.9%) vs 392 events (4.5%); adjusted HR 0.86, CI 0.74–0.99, p=0.039). No significant difference between high dose and low dose aspirin Subgroup analysis Point estimates similar to overall effect but not significant in subgroup ≥65 years Primary safety endpoint, whole group Major bleeding more common with double dose than with standard dose clopidogrel (139 (1.6%) vs 99 (1.1%); HR 1.41, CI 1.09–1.83, p=0.009). No significant difference between high dose and low dose aspirin No data for subgroup >65 years	High
Valgimigli et al 2012 [68] Italy (PRODIGY)	RCT	2 013 Mean age 67.8 years Patients with acute coronary syndrome or stable coronary artery disease, after PCI with stent implantation	After 30 days treatment with aspirin and clopi- dogrel, patients were randomised to clopidogrel for 6 or 24 months	Primary efficacy endpoint Death of any cause, non-fatal myocardial infarction, cerebrovascular accident Primary safety endpoint Major bleeding	Primary efficacy endpoint, whole group 6 months therapy 10.0%, 24 months 10.1%, HR 0.98 (CI 0.74–1.29) Subgroup analysis No significant difference in subgroup >65 years Primary safety endpoint, major bleeding 6 months 0.6%, 24 months 1.6%, HR 0.38 (CI 0.15–0.97) Subgroup analysis No age analysis	Moderate Treatment was not blinded but the evaluators were

The table continues on the next page

Table 4.5.10 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Wallentin et al 2009 [60] Sweden (PLATO)	RCT	18 624 Median age 62 years, 15% ≥75 years Patients admitted to hospital with an acute coronary syndrome, with or without ST-segment elevation	Ticagrelor/placebo (180 mg loading dose followed by 90 mg twice a day) Clopidogrel/placebo (300–600 mg loading dose followed by 75 mg per day) for 6–12 months	Primary efficacy endpoint Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke Primary safety endpoint Major bleeding Follow-up 6–12 months Loss to follow-up n=5	Primary efficacy endpoint, whole population Ticagrelor 9.8%, clopidogrel 11.7%, HR 0.84 (CI 0.77–0.92) Subgroup analysis >65 years: similar to overall effect and significant in >65 years, HR 0.83 (CI 0.74–0.94), but not significant in subgroup ≥75 years Primary safety endpoint, major bleeding whole population No significant difference in the rates of major bleeding was found between the ticagrelor and clopi- dogrel groups 11.6% and 11.2%, respectively, HR 1.04 (CI 0.95–1.13) but ticagrelor was associated with a higher rate of major bleeding not related to coronary artery bypass grafting 4.5% vs 3.8%, HR 1.19 (CI 1.02–1.38) Subgroup analysis No significant difference in the rates of major bleeding among different age subgroups (≥65 years, HR 1.07, CI 0.95–1.22, ≥75 years, HR 1.04, CI 0.84–1.29)	High

The table continues on the next page

Table 4.5.10 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Cannon et al 2010 [69] USA (PLATO)	RCT Subgroup analysis of PLATO trial	Subgroup analysis of 13 408/18 624 patients with a planned invasive strategy at randomi- sation in PLATO trial. Median age 61 years, 12.5% ticagrelor group and 13.9% clopidogrel group, ≥75 years	Ticagrelor/placebo (180 mg loading dose followed by 90 mg twice a day) Clopidogrel/placebo (300–600 mg loading dose followed by 75 mg per day for 6–12 months)	Primary efficacy endpoint Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke Primary safety endpoint Major bleeding Follow-up 6–12 months	Primary efficacy endpoint, whole population with a planned invasive strategy Ticagrelor 9%, clopidogrel 10.7%, HR 0.84 (CI 0.75–0.94) Subgroup analysis ≥65 years 12.6% and 14.4%, HR 0.87 (CI 0.75–1.02) Primary safety endpoint, total major bleeding Ticagrelor 11.6%, clopidogrel 11.5%, HR 0.99 (CI 0.89–1.10) Subgroup analysis No bleeding data on elderly	High
Becker et al 2011 [72] Netherlands (PLATO)	RCT Analysis of PLATO trial, major bleeding	18 624 Median age 62 years. ≥75 years 15% ticag- relor group and 16% clopidogrel group Patients with acute ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome Hospital and out-patient	Ticagrelor/placebo (180 mg loading dose followed by 90 mg twice a day) Clopidogrel/ placebo (300–600 mg loading dose followed by 75 mg per day for 6–12 months)	Primary endpoint Total major bleeding Secondary endpoint Major and minor bleeding combined. Median 277 days	Primary endpoint, whole population Major bleeding: 11.6% and 11.2% for ticagrelor and clopidogrel respec- tively, HR 1.04 (CI 0.95–1.13) Major non-coronay bypass grafting bleeding: 4.5% and 3.8% for ticag- relor and clopidogrel respectively, HR 1.188 (CI 1.020–1.384) Subgroup analysis Only non-coronay bypass grafting related major bleeding was reported for elderly <75 years (n=15 574), ticagrelor 3.8% and clopidogrel 3.2%, HR 1.217 (CI 1.018–1.4569) >75 years (n=2 846), ticagrelor 8.3% and clopidogrel 6.9%, HR 1.161 (CI 0.858–1.551)	High Some patients on clopidogrel at entry

The table continues on the next page

Table 4.5.10 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Steg et al 2010 [70] France (PLATO)	RCT Subgroup analysis of PLATO trial	Subgroup analysis of 7 544 patients in PLATO trial with ST-segment elevation or left bundle branch block intended for PCI Median age 59 years Elevation acute coronary syndrome	Ticagrelor/placebo (180 mg loading dose followed by 90 mg twice a day) Clopidogrel/ placebo (300–600 mg loading dose followed by 75 mg per day for 6–12 months)	Primary efficacy endpoint Composite of cardiovascular death, myocardial infarction or stroke Primary safety endpoint PLATO defined major bleeding Follow-up 360 days	Primary efficacy endpoint, whole population with STEMI or left bundle branch block intended for PCI Ticagrelor 10.8%, clopidogrel 9.4%, HR 0.87 (CI 0.75–1.01; p=0.07). No interaction between treatment effect of overall trial and presence or absence of ST-segment elevation left bundle branch block (p=0.29) Subgroup analysis Similar relative efficacy composite endpoint <65 years and ≥65 years, HR 0.86 (CI 0.70–1.05). Risk of stroke higher with ticagrelor 1.7% vs 1.0%, HR 1.63 (CI 1.07–2.48) Primary safety endpoint, whole population Ticagrelor did not affect major bleeding (HR 0.98; p=0.76)	High
Husted et al 2012 [71] Denmark (PLATO)	RCT	Subgroup analysis of PLATO trial Subgroup analysis of patients <75 years (n=15 744) and ≥75 years (n=2 878) in PLATO trial	Ticagrelor/placebo (180 mg loading dose followed by 90 mg twice a day) Clopidogrel/placebo (300–600 mg loading dose followed by 75 mg per day for 6–12 months)	Primary efficacy endpoint Composite of time to first occurrence of myocardial infarction, stroke, or death from vascular causes Primary safety endpoint Time to PLATO-defined and adjudi- cated first major bleeding event Follow-up 6–12 months	Primary efficacy endpoint Point estimates similar in both groups but not significant in subgroup ≥75 years Primary safety endpoint No increase in PLATO-defined overall major bleeding with ticagrelor versus clopidogrel was observed in patients aged ≥75 years, HR 1.02 (95% CI 0.82–1.27) or patients aged <75 years, HR 1.04 (95% CI 0.94–1.15)	Moderate

The table continues on the next page

Table 4.5.10 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Wiviott et al 2007 [73] USA Multicenter (TRITON)	RCT	13 608 Median age 61 years. >75 years 13% Patients with acute coronary syndrome scheduled for PCI (74% unstable angina or NSTEMI, 26% STEMI) Median age: 61 years >75 years 13%	Prasugrel 60 mg loading dose, 10 mg maintenance dose Clopidogrel 300 mg loading dose, 75 mg maintenance dose	Primary efficacy endpoint Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, non-fatal stroke Primary safety endpoint Major bleeding. Net clinical benefit was defined as the composite of all cause death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke and non-fatal major bleeding not related to coronary bypass grafting Follow-up 6–15 months Loss to follow-up n=14 (0.1%)	Primary efficacy endpoint, whole population Prasugrel 9.9%, clopidogrel 12.1%, HR 0.81 (CI 0.73–0.90) Subgroup analysis Trend for less efficacy in subgroup >75 years Primary safety endpoint, major bleeding whole population Prasugrel 2.4%, clopidogrel 1.8%, HR 1.32 (CI 1.03–1.68) Subgroup analysis No data for subgroup >75 years Patients >75 years had no net clinical benefit from prasugrel	High
Wiviott et al 2008 [59] USA	RCT Subgroup analysis of TRITON-TIMI 38 trial	12 844 Patients receiving at least 1 coronary stent out of 13 608 patients with acute coronary syndrome. Ages in stent cohort median approx 60 years (with 25–75 percentile about 50–70 years). Age >75, 12–14%	Randomised study between prasugrel 60 mg and clopi- dogrel 300 mg in subjects with a range of acute coronary syndromes including moderate or high risk unstable angina, NSTEMI and STEMI suitable for PCI	Primary efficacy endpoint Composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke Primary safety endpoint Non-CABG major bleeding Follow-up 450 days	Primary efficacy endpoint, whole population receiving at least one coronary stent Prasugrel 10% and clopidogrel 12%, HR 0.81 (CI 0.72–0.90). Stent thrombosis was reduced with prasugrel 1.13% vs 2.35%, HR 0.48 (CI 0.36–0.64) Subgroup analysis For individuals <75 years stent thrombosis occurred with prasugrel 1.0% and 2.2% with clopidogrel (RR 54%) and for >75 years 1.8% and 3.4% respectively (RR 44%, NS) Primary safety endpoint, whole population No difference in major bleeds, 2% vs 2%	High

The table continues on the next page

Table 4.5.10 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Wiviott et al 2008 [74] USA	RCT Subgroup analysis of TRITON-TIMI 38 trial	3 146 patients with diabetes (6% on insulin) out of 13 608 patients with acute coronary syndrome Median age patients with diabetes 63 years, (without 60 years). Patients with diabetes >75 years 15%, without 13%	Subgroup analysis of randomised study between prasugrel 60 mg and clopi- dogrel 300 mg in subjects with a range of acute coronary syndromes including moderate or high risk unstable angina, NSTEMI and STEMI suitable for PCI	Primary efficacy endpoint Composite of cardiovascular death, myocardial infarction or stroke Primary safety endpoint Non-CABG major bleeding Follow-up 450 days	Primary efficacy endpoint, whole population with diabetes Clopidogrel 17% and prasugrel 12.2%, HR 0.70 (CI 0.58–0.85) Subgroup analysis Ages <65 years (RR 34%) and >75 years (RR 36%) significantly better for prasugrel whereas ages Primary safety endpoint, whole population No difference in bleeds 2.6% versus 2.5%; p=0.81	High Figure 2 gives subgroup analysis of ages
Oldgren et al 2011 [75] Sweden	RCT	1 861 Patients (99.2% on dual antiplatelet treatment with aspirin and clopi- dogrel) were enrolled at mean 7.5 days after a myocardial infarction	Randomised to 2 daily treatments with dabigatran 50 mg, 75 mg, 110 mg, 150 mg or placebo	Primary endpoint The composite of major or clinically relevant minor bleeding during the 6-months treatment period	There was, compared with placebo, a dose-dependent increase of bleeding with dabigatran, HR 1.77 (95% CI 0.70–4.50) for 50 mg; HR 2.17 (0.88–5.31) for 75 mg; HR 3.92 (1.72–8.95) for 110 mg; HR 4.27 (1.86–9.81) for 150 mg Age >75 years associated with higher bleeding incidences in the 110 and 150 mg dose groups	High
Mega et al 2012 [63] USA Multicenter	RCT	15 526 Mean age 62 years, 36% >65 years Patients with a recent acute coronary syndrome Hospital and primary care	Rivaroxaban 2.5 mg or 5.0 mg or placebo in addition to aspirin and clopidogrel/ ticlopidin	Primary efficacy endpoint Death from cardiovascular causes, myocardial infarction or stroke Follow-up 13 months Loss to follow-up Intervention group 0.2%, 0.3% Control group 0.3%	Primary efficacy endpoint Rivaroxaban 8.9% vs placebo 10.7%, HR 0.84 (CI 0.74–0.96). HR for primary efficacy endpoint, subgroup ≥65 years, HR 0.84 (CI 0.70–1.01) Major bleeding 2.1% vs 0.6%, HR 3.96 (CI 2.46–6.38). From suppl appendix Major bleeding both doses vs placebo <65 years, HR 3.45 (CI 1.93–6.19), ≥65 years, HR 5.03 (CI 2.17–11.62)	High No data for safety in subgroup >65 years

The table continues on the next page

Table 4.5.10 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Stenstrand et al 2005 [61] Sweden	Prospective cohort study. The Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA) on patients admitted to coronary care units	6 182 Patients discharged with atrial fibrillation and myocardial infarction between 1995 and 2002	Oral anticoagulation treatment and platelet inhibitors after discharge	Primary efficacy endpoint 1 year mortality data and fraction on oral anticoagulation Loss to follow-up NA	Only 30% on oral anticoagulation after discharge. Unadjusted mortality at 1 year was 31 in platelet inhibitor group and 22 in the oral anticoagulation group. After adjustment for confounders, oral anticoagulation treatment was associated with a reduction in 1 year mortality, RR 0.73 (CI 0.62–0.86). Age <75 years (proportion 33.6%) RR 0.61 (CI 0.40–0.93). Age >75 years (proportion 66.4%), RR 0.71 (CI 0.53–0.96)	Moderate
Alexander et al 2011 [76] United Kingdom (APPRAISE-2)	RCT	7 392 Median age 67 years, ≥65 years 59% Patients with acute coronary syndrome and 2 additional risk factors for recurrent ischemic events	Apixaban 5 mg x 2 or placebo in addition to standard antiplatelet drugs (aspirin + clopidogrel in most cases) within 7 days (median 6 days) from onset of symptoms	Primary efficacy endpoint Cardiovascular death, myocardial infarction or ischemic stroke Primary safety endpoint Major bleeding according to Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) definition Follow-up Median 241 days Loss to follow-up n=50 (0.7%)	Primary efficacy endpoint, whole study population Apixaban 7.5%, placebo 7.9%, HR 0.95 (CI 0.80–1.11) Subgroup analysis 65–74 years and ≥75 years similar HR's and broader confidence intervals, interaction test for ages p=0.28 Primary safety endpoint, whole study population Major bleeding: apixaban 1.3%, placebo 0.5%, HR 2.59 (CI 1.50–4.46) Subgroup analysis 65–74 years: HR 2 (CI 0.94–4.28) ≥75 years HR 11.58 (CI 1.49–89.73) (few cases, 12/1 466)	High Study terminated prematurely

CABG = Coronary artery bypass grafting; **CI** = Confidence interval; **HR** = Hazard ratio; **n** = Number; **NS** = Not significant; **NSTEMI** = Non-ST-Elevation myocardial infarction; **OR** = Odds ratio; **PCI** = Percutaneous coronary intervention; **STEMI** = ST-Elevation myocardial infarction

4.6 Perifera artärsjukdomar – resultat av granskningen

För behandling med orala antikoagulantia eller trombocythämmare vid perifera kärlsjukdomar hittade vi ingen studie som analyserade ålders-effekter. Vi hittade däremot en studie med hög medelålder (69 år) som inkluderades, även om någon undre gräns för ålder inte gick att hitta i studien (se Tabell 4.6.2).

Orala antikoagulantia eller lågdos-ASA efter infrainguinal bypasskirurgi

I den holländska BOA-studien randomiserades 2 690 patienter som genomgått infrainguinal bypasskirurgi till högintensiv behandling med vitamin K-antagonister (VKA), (INR målvärde 3–4,5) eller ASA 80 mg [77]. Det primära effektutfallsmåttet var transplantatocklusion som inte visade någon statistiskt signifikant skillnad mellan VKA och lågdos-ASA. Kompositutfallsmåttet vaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, eller amputation visade inte heller någon statistiskt signifikant skillnad. Subgruppsanalyser gav ett visst stöd för att VKA hade bättre effekt än ASA för ventransplantat och omvänt fanns ett visst stöd för att ASA hade bättre effekt än VKA för icke-ventransplantat. Risken för allvarlig blödning med VKA, jämfört med lågdos-ASA, fördubblades signifikant i hela populationen.

Tabell 4.6.1 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet av orala antikoagulantia jämfört med ASA hos äldre med perifer artärsjukdom efter infrainguinal bypasskirurgi.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Vetenskapligt underlag	Kommentar
VKA med INR målvärde 3,0–4,5 (TTR 50%) eller ASA 80 mg x 1	Transplantat-ocklusion	2 690 Medelålder 69 år (BOA-studien) ^a	<i>Hela studiepopulationen</i> VKA 308 (23%), ASA 322 (24%), HR 0,95 (KI 0,82–1,11)	Begränsat ⊕⊕○○ För ingen skillnad mellan VKA och ASA hos äldre	Överförbarhet (-1) ^b Precision (-1) ^c
Som ovan	Allvarlig blödning	Som ovan	<i>Hela studiepopulationen</i> Orala antikoagulantia 108 (8.1%), ASA 56 (4.2%), HR 1,96 (KI 1,42–2,71)	Måttligt ⊕⊕⊕○ För ökad blödningsrisk med VKA jämfört med ASA hos äldre	Överförbarhet (-1) ^b

^a BOA-studien [77].

^b Överförbarhet, ingen åldersanalys.

^c Brett konfidensintervall.

ASA = Acetylsalicylsyra; **HR** = Hazard ratio; **INR** = International normalised ratio;

VKA = Vitamin K-antagonist

Konklusion

Det finns vetenskapligt underlag för ingen skillnad i effekt att förhindra transplantatocklusion mellan högintensiv VKA-behandling och ASA-behandling hos äldre som genomgått infrainguinal bypasskirurgi. Risken för allvarlig blödning med högintensiv VKA-behandling jämfört med ASA-behandling är dock närmast fördubblad. Nyttå-riskbalansen är därför negativ.

Table 4.6.2. Studies on peripheral artery disease.

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study 2000 [77] The Netherlands	RCT	2 690 Mean age 69 ±10 years Patients undergoing infrainguinal bypass surgery Hospital and out-patients	Oral anticoagulants (phenprocoumon or acenocoumarol, target INR 3.0–4.5) or aspirin 80 mg x 1 within 5 days after surgery TTR 50%	Primary efficacy endpoint Graft occlusion Secondary efficacy endpoint Composite of vascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or amputation Primary safety endpoint Major hemorrhage (excluding postoperative bleeding episodes) Follow-up Mean 21 months	Primary efficacy endpoint Oral anticoagulants 308 (23%), aspirin 322 (24%), HR 0.95 (CI 0.82–1.11) Secondary efficacy endpoint Oral anticoagulants 248 (19%), aspirin 275 (21%), HR 0.89 (CI 0.75–1.06) Subgroup analysis occlusion Vein grafts: oral anticoagulants vs aspirin, HR 0.69 (CI 0.54–0.88) Non-venous grafts: oral anti-coagulants vs aspirin, HR 1.26 (CI 1.03–1.55) Primary safety endpoint Hemorrhage: oral anticoagulants 108 (8.1%), aspirin 56 (4.2%), HR 1.96 (CI 1.42–2.71)	High

CI = Confidence interval; HR = Hazard ratio; n = Number; OR = Odds ratio;
TTR = Time in therapeutic range

4.7 Kardiovaskulär prevention – resultat av granskningen

Vi har hittat flera studier med noggranna åldersanalyser av effekt och säkerhet där trombocythämmare används för att förebygga hjärt- och kärlhändelser.

I Tabell 4.7.7 redovisas de studier som ligger till grund för resultat och slutsatser i detta kapitel.

Metaanalys med individuella patientdata från förebyggande studier med lågdos-ASA hos personer med och utan tidigare hjärt- och kärlsjukdom

Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration publicerade år 2009 en metaanalys med individuella patientdata [78]. Analysen byggde på data från 23 studier. Sex studier med totalt 95 000 individer, undersökte möjligheten att förebygga hjärt- och kärlsjukdom med lågdos-ASA (1 studie med ASA 500 mg-dos) hos tidigare hjärt- och kärldata. Sexton studier med totalt 17 000 individer studerade möjligheten att förebygga nya händelser hos personer med hjärt- och kärlsjukdom. Hos tidigare friska personer med låg risk för hjärt- och kärlsjukdom resulterade ASA i en liten, men signifikant, minskning av antalet allvarliga hjärt- och kärlhändelser jämfört med placebo (ASA 0,51 % per år, kontroll 0,57 % per år, RR 0,88). Samstämmiga resultat sågs för åldersgrupperna yngre än 65 år respektive 65 år och äldre. Blödningar (icke-dödliga mag-tarmblödningar eller andra extrakraniella blödningar) var i hela åldersgruppen för ASA 0,10 procent per år, och för kontroller 0,07 procent per år (RR 1,54; KI 1,30–1,82). Risken för blödningar var tydligt åldersberoende med 0,07 procent för ASA och 0,05 procent för kontroller per år för yngre än 65 år. För personer 65 år och äldre var risken större; 0,25 procent för ASA och 0,17 procent för kontroller per år (RR 1,55; KI 1,08–2,21). Den absoluta riskminskningen för allvarlig hjärt- och kärlhändelse vägs därför i det närmaste helt upp av riskökningen för allvarlig blödning hos äldre tidigare hjärtfriska personer.

Tabell 4.7.1 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet för lågdos-ASA jämfört med placebo/kontroll för att förebygga hjärt- och kärlsjukdom hos tidigare hjärtfriska äldre.

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Lågdos-ASA (olika doser i olika studier) eller placebo/kontroll	Allvarlig vaskulär händelse	95 000 (6 RCT) ^a	<p>Hela studiepopulationen ASA 0,51% per år, kontroll 0,57% per år, RR 0,88 (KI 0,82–0,94)</p> <p>Subgruppsanalys ålder <65 år: 0,35% och 0,40% per år, RR 0,87 (KI 0,78–0,98) ≥65 år: 1,37% och 1,53% per år, RR 0,88 (KI 0,77–1,01)</p> <p>5 års incidens för män: 50–59 år: ASA 3,4%, kontroll 3,9%</p> <p>65–74 år: ASA 8,0%, kontroll 9,2%</p> <p>Kvinnor 50–59 år: 0,9% och 1,1%</p> <p>65–74 år: 3,9% och 4,5%</p>	Måttligt starkt ⊕⊕⊕⊖ För bättre effekt av ASA hos äldre	Precision (–1) ^b

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.7.1 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Som ovan	Allvarlig blödning; icke-fatala gastro-intestinala eller andra extra-kraniella blödningar	Som ovan	Hela studie- populationen ASA 0,10% per år, kontroll 0,07% per år, RR 1,54 (KI 1,30–1,82) Subgrupps- analys ålder <65 år: 0,07% och 0,05% per år, RR 1,53 (KI 1,16–2,03) ≥65 år: 0,25% och 0,17% per år, RR 1,55 (KI 1,08–2,21)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För ökad risk för blödning i hela populationen och hos äldre	Precision (-1) ^c

^a Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration [78].

^{bc} Öprecisa data äldre.

ASA = Acetylsalicylsyra; **KI** = Konfidensintervall; **RR** = Relativ risk

Hos personer med tidigare hjärt- och kärlhändelser var den relativa ASA-effekten något större (RR 0,80) men framför allt blev den absoluta effekten större eftersom det var personer med högre risk. Den relativa risken för allvarlig blödning var också något större än hos tidigare hjärtfriska personer. Omräknat till femårsrisker bibehölls den relativa nyttan av ASA i primär- och sekundärpreventiva studier uppdelat på åldersgrupperna 50–64 år och 65–74 år. Samtliga risker var något lägre för kvinnor.

Tabell 4.7.2 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet för lågdos-ASA för att förebygga återinsjuknande i hjärt- och kärlsjukdom hos äldre.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Lågdos-ASA (olika doser i olika studier) eller placebo/kontroll	Allvarlig vaskulär händelse	17 000 (6 RCT) ^a	<i>Hela studie-populationen</i> ASA 6,69% per år, kontroll 8,19% per år, RR 0,80 (KI 0,75–0,87) 5 års incidens för män: 50–59 år, 29,7% och 36,7% <i>Subgrupps-analys ålder</i> 65–74 år: 45, 2% och 55,8,% Kvinnor 50–59 år: 21,0% och 25,9% samt 65–74 år: 38,7% och 47,7%	Måttligt starkt ⊕⊕⊕⊖ För bättre effekt av ASA	Precision (–1) ^b
Som ovan	Allvarlig blödning: icke-fatala gastro-intestinala eller andra extra-kraniella blödningar	Som ovan	<i>Hela studie-populationen</i> RR 2,69 (KI 1,25–5,76). Absolut riskskillnad 0,08% per år	Måttligt starkt ⊕⊕⊕⊖ För ökad blödnings-risk äldre	Saknas data för äldre (–1) ^c

^a Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration [78].

^b Oprecisa data äldre.

^c Saknas blödningsdata äldre.

ASA = Acetylsalicylsyra; **KI** = Konfidensintervall; **RR** = Relativ risk

ASA eller placebo till friska kvinnor

I en kontrollerad studie randomiserades 39 876 friska kvinnor till ASA 100 mg varannan dag eller till placebo [79]. Kvinnorna hade låg risk för hjärt- och kärlihändelser. Denna studie ingick i metaanalysen Antithrom-

botic Trialists (ATT) Collaboration [78]. För hela studiepopulationen föll inte ASA ut signifikant bättre med avseende på den sammantagna risken för hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död men däremot för kvinnor 65 år och äldre. Risken för blödning ökade i hela studiepopulationen.

Tabell 4.7.3 Bedömning av evidensstyrka för effekt av lågdos-ASA som primärprevention mot kardiovaskulär sjukdom hos äldre kvinnor.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Veten-skapligt underlag	Kommentar
ASA 100 mg x 1 eller placebo	Allvarlig vaskulär händelse	39 876 4 097 >65 år Friska kvinnor (1 RCT) ^a	<i>Hela studie-populationen</i> ASA 477 (2,4%), placebo 522 (2,6%), RR 0,91 (KI 0,80–1,03) <i>Subgrupps-analys ålder >65 år:</i> ASA 131, placebo 175, RR 0,74 (KI 0,59–0,92)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För bättre effekt hos äldre kvinnor	Precision (-1) ^b
Som ovan	Gastro-intestinala blödningar	Som ovan	<i>Hela studie-populationen</i> ASA 910 (4,6%), placebo 751 (3,8%), RR 1,22 (KI 1,10–1,34) <i>Transfusions-krävande gastrointestinal blödning</i> ASA 127 (0,6%), placebo 91 (0,5%), RR 1,40 (KI 1,07–1,83), p<0,02	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För ökad blödnings-risk hos äldre kvinnor	(-1) ^c

^a Ridker och medarbetare [79].

^b Öprecisa data, brett konfidensintervall.

^c Saknas data för äldre.

ASA = Acetylsalicylsyra; **KI** = Konfidensintervall; **RR** = Relativ risk

Behandling med ASA, warfarin eller en kombination av dessa, av personer med ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom

Meade och medarbetare gjorde en subgruppsanalys [80] av Medical Research Council's General Practice Framework [81] för att undersöka vilken grupp individer som hade bäst nytta–riskbalans vid primärprevention av koronarsjukdom. Totalt randomiserades 5 499 män med ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom till a) ASA 75 mg, b) warfarin (INR målvärde 1,5), c) både ASA och warfarin eller d) placebo. I hela studiepopulationen sågs ingen signifikant skillnad i hjärt- och kärlsjukdom mellan ASA och placebo. I subgruppsanalysen på ålder fanns en signifikant överrisk för hjärt- och kärlsjukdom med ASA jämfört med placebo för åldersgruppen 65–69 år, RR 1,29; $p=0,018$. Data om blödningsrisker redovisades inte.

Tabell 4.7.4 Bedömning av evidensstyrka för frånvaro av effekt av lågdos-ASA som primärprevention mot kardiovaskulär sjukdom hos äldre män med förhöjd risk för koronarsjukdom.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentar
ASA 75 mg x 1, warfarin (INR målvärde 1,5), båda eller placebo	Icke-dödlig hjärtinfarkt eller död i koronarsjukdom	5 499 (Subgruppsanalys av RCT) ^{ab}	<i>Hela studiepopulationen</i> ASA jämfört med placebo: absolut riskreduktion 2,3 (KI 0,1–4,5) per 1 000 patientår	Otillräckligt ⊕○○○ För skillnad i effekt	Precision (–2) ^c Kvalitet (–1) ^d
			<i>Subgruppsanalys ålder</i> 65–69 år: RR 1,29; $p=0,018$		

^a Meade och medarbetare [80].

^b Medical Research Council's General Practice Framework [81].

^c Öprecisa data.

^d Kvalitet, stor andel behandlingsavbrott.

ASA = Acetylsalicylsyra; **KI** = Konfidensintervall; **RR** = Relativ risk

ASA plus klopidogrel jämfört med bara ASA hos personer med kärlsjukdom eller riskfaktorer

I en randomiserad studie ingick 15 603 personer med manifest kärlsjukdom (koronar, cerebrovaskulär eller perifer) eller med riskfaktorer [82]. I studien jämfördes klopidogrel 75 mg plus ASA (75–162 mg per dag) med ASA ensamt. Det fanns ingen skillnad i utfallsmåttet hjärtinfarkt, stroke eller hjärt- och kärlsjukdomsrelaterad död. Resultaten för personer yngre än 75 år och äldre än 75 år var samstämmiga. I en efteranalys av Berger och medarbetare ökade risken för måttlig eller allvarlig blödning i klopidogrelgruppen samt för de som var äldre än 75 år [83]. Det fanns begränsad evidens för att klopidogrel inte hade någon kliniskt relevant effekt på den sammanlagda risken för hjärtinfarkt, stroke och hjärt- och kärlsjukdomsrelaterad död hos äldre med ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom. Klopidogrel medförde högre blödningsrisk hos äldre.

Tabell 4.7.5 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet för klopidogrel 75 mg x 1 plus ASA för att förebygga hjärt- och kärlsjukdom jämfört med ASA ensamt hos äldre med kärlsjukdom eller riskfaktorer för kärlsjukdom.

Intervention	Utfallsmått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Klopidogrel 75 mg x 1 + ASA 75–162 mg x 1 jämfört med bara ASA	Allvarlig vaskulär händelse (hjärtinfarkt, stroke eller hjärt- och kärlsjukdomsrelaterad död)	15 603 (1 RCT, 1 efteranalys) ^{ab}	<i>Hela studiepopulationen</i> Klopidogrel plus ASA: 6,8%, ASA 7,3%, RR 0,93 (KI, 0,83–1,05) <i>Subgruppsanalys ålder</i> För <75 år och >75 år liknande punkt-estimat HR och KI överlappande 1,0	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○ För ingen skillnad i effekt hos äldre	Precision (–1) ^c

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.7.5 fortsättning

Intervention	Utfalls- mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/ säkerhet	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Som ovan	Allvarlig blödning	Som ovan	<i>Allvarlig blödning</i> <i>Hela studie- populationen</i> Klopidogrel plus ASA 1,7%, ASA 1,3% (p=0,087) <i>Subgruppsanalys ålder</i> >75 år (allvarlig eller moderat blödning): HR 2,40 (KI 1,97–2,91)	Starkt ⊕⊕⊕⊕ För ökad risk för blödning med klopidogrel + ASA jämfört med bara ASA hos äldre	

^a Bhatt och medarbetare [82].

^b Berger och medarbetare [83].

^c Brett konfidensintervall.

ASA = Acetylsalicylsyra; **HR** = Hazard ratio; **KI** = Konfidensintervall

ASA eller icke-ASA vid typ II-diabetes

I en randomiserad öppen studie med 2 539 patienter med typ II-diabetes, undersöktes effekten av ASA jämfört med ingen ASA under en median-uppföljningstid på 4,37 år [84]. I båda grupperna var det tillåtet att sätta in trombocythämmare eller antikoagulantia vid behov. Ingen signifikant effekt av ASA på aterosklerotiska händelser sågs i hela gruppen, däremot var ASA gränssignifikant bättre än icke-ASA-gruppen för personer över 65 år. För de som var 65 år och äldre (1 176 personer), var dock händelserna signifikant färre i ASA-gruppen jämfört med icke-ASA-gruppen (HR 0,68; KI 0,46–0,99). I hela studiepopulationen var antalet allvarliga blödningar lågt och åldersrelaterade data om blödningskomplikationer saknades.

Tabell 4.7.6 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet av ASA för att förebygga hjärt- och kärlsjukdom hos äldre med typ II-diabetes.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
ASA (81 eller 100 mg) jämfört med ingen ASA	Allvarlig vaskulär händelse (hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död, plötslig död)	2 539 1 363 >65 år (1 RCT) ^a	<i>Hela studie-populationen</i> ASA 68/1 262 (5,4%), ingen ASA 86/1 277 (6,7%). HR 0,80 (KI 0,58–1,10) <i>Subgrupps-analys ålder</i> <65 år: ASA 23/543 (4,2%), ingen ASA 27/633 (4,3%). HR 1,0 (KI 0,57–1,70) >65 år: ASA 45/719 (6,3%), ingen ASA 59/644 (9,2%). HR 0,68 (KI 0,46–0,99)	Otillräckligt ⊕○○○ För ingen skillnad	Precision (-2) ^b Överför-barhet (-1) ^c
Som ovan	Allvarlig blödning	Som ovan	<i>Hela studie-populationen</i> Kombinerad hemorragisk stroke + allvarlig gastro-intestinal blödning (ASA 10 st, ingen ASA 7 st)	Otillräckligt ⊕○○○ För ingen skillnad i blödnings-risk	Få händelser Åldersanalys av blödningar saknas

^a Ogawa och medarbetare [84].

^b Brett konfidensintervall.

^c En mindre studie.

ASA = Acetylsalicylsyra; **HR** = Hazard ratio; **KI** = Konfidensintervall

Konklusioner

Det finns vetenskapligt underlag för att primärprevention med ASA minskar den sammanlagda risken för hjärtinfarkt, stroke och hjärt- och kärlöd också hos friska äldre personer (65–74 år) men den marginella effekten tas ut av en ökad risk för blödning hos äldre. Nyttå–riskbalansen är därför neutral.

Det finns vetenskapligt underlag för att ASA 100 mg varannan dag minskar risken för hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död hos friska kvinnor över 65 år. Blödningsrisken var marginellt ökad i hela populationen. Nyttå–riskbalansen är därför positiv eller neutral.

Det finns vetenskapligt underlag för att sekundärprevention med ASA minskar den sammanlagda risken för hjärtinfarkt, stroke och hjärt- och kärlöd också hos äldre (65–74 år). Den sammanlagda nyttå–riskbalansen är positiv eftersom risken för allvarlig blödning i hela populationen är förhållandevis låg.

Table 4.7.7 Cardiovascular prevention.

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Ogawa et al 2008 [84] Japan	RCT	2 539 1 363 (54%) >65 years Diabetes, primary prevention – atheros- clerosis	Aspirin (81 or 100 mg daily) vs non-aspirin Open label	Primary efficacy endpoint Any atherosclerotic event (composite; sudden death, vascular death, acute coronary syndrome, stroke, TIA, vascular disease) Primary safety endpoint Hemorrhagic events Follow-up Median 4.37 years Loss to follow-up 193/2 539 (7.6%)	Primary efficacy endpoint, whole study population Atherosclerotic events: aspirin 68/1 262 (5.4%), non-aspirin 86/1 277 (6.7%), HR 0.80 (CI 0.58–1.10) Subgroup analysis <65 years: aspirin 23/543 (4.2%), non-aspirin 27/633 (4.3%), HR 1.0 (CI 0.57–1.70) >65 years: aspirin 45/719 (6.3%), non-aspirin 59/644 (9.2%), HR 0.68 (CI 0.46–0.99) Primary safety endpoint Bleeds: gastrointestinal (12 aspirin, 4 non-aspirin)	Moderate
Ridker et al 2005 [79] USA	RCT	39 876 4 097 (10.2%) >65 years Healthy women	Aspirin (100 mg every other day) or placebo	Primary efficacy endpoint Major cardiovascular events (acute myocardial infarction, stroke, cardio- vascular death) 7Bleedings including gastrointestinal Follow-up Average 10.1 years Loss to follow-up Aspirin 118/19 147 (0.6%) Placebo 116/19 133 (0.6%) See Glynn et al 2007 [10]	Primary efficacy endpoint, whole study population Major cardiovascular events, total population: aspirin 477 (2.4%), placebo 522 (2.6%), RR 0.91 (CI 0.80–1.03) Subgroup analysis >65 years: aspirin 131, placebo 175, RR 0.74 (CI 0.59–0.92), p<0.008 Primary safety endpoint Gastrointestinal bleeding, whole study population: aspirin 910 (4.6%), placebo 751 (3.8%) RR 1.22 (CI 1.10-1.34). Requiring transfusion: aspirin 127 (0.6%), placebo 91 (0.5%), RR 1.40 (CI 1.07–1.83), p<0.02	High

The table continues on the next page

Table 4.7.7 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Meade et al 2000 [80] United Kingdom Subgroup analysis of Thrombosis prevention trial [81] United Kingdom	RCT	5 499 2 381 (43%) >65 years Only men 45–70 years with increased risk of coronary heart disease	Aspirin 75 mg daily or warfarin (INR 1.5) or aspirin + warfarin, or placebo	Primary efficacy endpoint Coronary death plus acute myocardial infarction Secondary efficacy endpoint Stroke Follow-up 32 342 patient years	Primary efficacy endpoint, whole study population Coronary heart disease (no events/ person-years): aspirin 154 (9.5/1 000), placebo 190 (11.8/1 000). Absolute risk reduction 2.3 (CI 0.1–4.5) Subgroup analysis 65–69 years: aspirin 44 (16.9/1 000), placebo 37 (14.6/1 000 years). RR 1.29 p (for interaction) = 0.018 Secondary efficacy endpoint, whole study population Stroke: aspirin 47 (2.9/1 000 person- years), placebo 48 (3.0/1 000). Absolute risk reduction: 0.1 (CI –1.1–1.3) Subgroup analysis 65–69 years: aspirin 4 (3.1/1 000), placebo 5 (4.5/1 000) Increased event risk at older age	Moderate Very high withdrawal rate

The table continues on the next page

Table 4.7.7 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Bhatt et al 2006 [82] United States Subgroup analysis by Berger et al 2010 [83] USA	RCT	15 603 Cardiovascular disease or risk factors	Clopidogrel 75 mg plus aspirin 75–162 mg/day or placebo plus aspirin	Primary efficacy endpoint Composite of acute myocardial infarction, stroke or cardiovascular death Primary safety endpoint Bleedings (severe and moderate) Moderate or severe bleeding Follow-up Median 28 months Loss to follow-up 0.5% and 0.6%	Primary efficacy endpoint, whole study population Acute myocardial infarction/stroke/ death: Clopidogrel + aspirin 6.8%, aspirin only 7.3%, RR 0.93 (95% CI 0.83–1.05) Subgroup analysis <75 years and >75 years similar HR point estimates with CI's overlapping 1.0 Primary safety endpoint [83] Severe bleeding 1.7% versus 1.3% (p=0.087), moderate bleed 2.1% versus 1.3% (p<0.001) Subgroup analysis Severe or moderate bleed in >75 years: HR 2.40 (CI 1.97–2.91) (p<0.0001)	High Moderate

The table continues on the next page

Table 4.7.7 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
Antithrombotic Trialists Collaboration 2009 [78] International (ATT)	Meta-analysis; 6 primary preventive and 10 secondary preventive RCT's	95 000 Primary prevention (no history of occlusive disease) 17 000 Secondary prevention (previous myocardial infarction 6 trials, stroke/TIA 10 trials)	Aspirin vs no aspirin. Aspirin doses primary prevention: 75–500 mg (British Doctors Study), 325 mg alternate days (US Physicians), 75 mg (Thrombosis Prevention Trial and HOT study), 100 mg (Primary prevention Project), 100 mg alternate days (Women's Health Study)	Primary efficacy endpoint Serious vascular event: acute myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death (for secondary prevention trials also death from unknown cause) Follow-up Primary prevention: 660 000 person-years Secondary prevention: 43 000 person-years	Primary prevention Primary efficacy endpoint, whole study group Any serious vascular event aspirin 0.51% per year control 0.57% per year, RR 0.88 (CI 0.82–94) Subgroup analysis <65 years: 0.35% and 0.40% per year, RR 0.87 (CI 0.78–0.98) ≥65 years: 1.37% and 1.53% per year, RR 0.88 (CI 0.77–1.01) Primary safety endpoint, whole population Bleeds (non-fatal gastrointestinal or other extracranial bleed): aspirin 0.10% per year, control 0.07% per year, RR 1.54 (CI 1.30–1.82.) Non-fatal gastrointestinal or other extracranial bleed (5 year primary prevention data): aspirin 0.9%–1.2%, control 0.5%–0.7% Subgroup analysis <65 years: 0.07% and 0.05% per year, RR 1.53 (CI 1.16–2.03) ≥65 years: 0.25% and 0.17% per year, RR 1.55 (CI 1.08–2.21)	

Results continue on the next page

The table continues on the next page

Table 4.7.7 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up Loss to follow-up	Results	Study quality Comments
<i>Continued</i>						High
Antithrombotic Trialists Collaboration 2009 [78] International (ATT)					<p>Secondary prevention Primary efficacy endpoint, whole study group Any serious vascular event. Aspirin 6.69% per year, control 8.19% per year, RR 0.8 (CI 0.75–0.87)</p> <p>Primary safety endpoint Extracranial bleeds, RR 2.69 (CI 1.25–5.76), absolute risk not given (incompletely reported outcome)</p> <p>Additional data efficacy endpoint Extrapolations from yearly risk to 5 year absolute risk vascular death + non-fatal myocardial infarction/stroke</p> <p>Primary prevention Male entry age 50–59 years: aspirin 3.4%, control 3.9% 65–74 years: aspirin 8.0%, control 9.2% Female entry age 50–59 years 0.9% vs 1.1% 65–74 years 3.9% vs 4.5%</p> <p>Secondary prevention Male entry age 50–59 years 29.7% vs 36.7% 65–74 years 45.2% vs 55.8% Female entry age 50–59 years 21.0% vs 25.9% 65–74 years 38.7% vs 47.7%</p>	

CI = Confidence interval; HR = Hazard ratio; INR = International normalised ratio; n = Number; OR = Odds ratio; RR = Relative risk

4.8 Biverkningar – resultat av granskningen

Vi har valt att i detta kapitel särredovisa publikationer som fokuserar på biverkningar (huvudsakligen blödningar) och där behandling med antitrombotiska läkemedel skett vid flera olika indikationer som slagits samman. Studierna i detta kapitel är därför enbart observationsstudier.

I Tabell 4.8.8 presenteras de studier som ligger till grund för resultat och slutsatser i detta kapitel.

Risk för intrakraniell blödning hos antikoagulantibehandlade

I Behr och medarbetares fall–kontrollstudie ingick en kohort på 13,4 miljoner individer som var försäkrade i Tyskland [85]. Man studerade risken för intrakraniell blödning under en uppföljningsperiod på i genomsnitt 798 dagar. De som lades in på sjukhus pga intrakraniell blödning definierades som fall och för varje fall matchades 10 kontroller. Phenprocoumon är en vitamin K-antagonist (VKA), ett kumarinderivat som liknar warfarin, med målvärde INR 2–3, och det har dominerat i Tyskland för olika indikationer. Behandling med phenprocouon ökade risken för intrakraniell blödning med RR 3,42 för en 68 år gammal person. Justerade RR var 4,2 vid 55–65 år, 3,16 vid 65–75 år och 2,43 vid äldre än 85 år. Man fann således snarast en minskande relativ riskökning för intrakraniell blödning med stigande ålder bland behandlade patienter men bakgrundsriskerna steg dock betydligt för äldre. I hela populationen var incidensen intrakraniell blödning per 100 000 personår för män och kvinnor yngre än 55 år 6,82 och 4,67. Motsvarande siffror för personer 85 år och äldre var 236,3 och 189,7. Detta ger en absolut bakgrundsriskökning för 85 år och äldre jämfört med personer yngre än 55 år på i storleksordningen 230 och 185 per 100 000 personår och en relativ riskökning på cirka 35–40 gånger.

Risk för gastrointestinal blödning hos kumarinanvändare

Johnsen och medarbetare jämförde i en databasstudie förekomsten av övre gastrointestinal blödning som ledde till sjukhusvård bland patienter som behandlades med kumarinpreparat (warfarin eller phenprocoumon) med den allmänna populationens risk i en region i Danmark totalt omfattande cirka 490 000 invånare [86]. Man samkörde förskrivningsregister med sjukhusens diagnosregister vid utskrivning. Samma databaser och metodik användes i Sörensen och medarbetares studie [87]. I hela populationen kunde man beräkna en bakgrundsincidens för övre gastrointestinal blödning per 100 000 personår på 64,7 för män och 42,0 för kvinnor (53,7 för alla). För personer 16–59 år, 60–69 år och 70 år och över var motsvarande incidenser 23,5, 90,9 och 277,9 dvs en kraftig ökning med åldern (absolut riskökning cirka 250 fall per 100 000 personår och relativ riskökning cirka 10 gånger högre, yngsta gruppen jämfört med äldsta). För 4 204 män och kvinnor som behandlades med kumarinpreparat var standardiserad incidens rate ratio (SIR) för övre gastrointestinal blödning 2,0 och 4,6. (2,8; KI 1,6–4,5 för alla). För 16–59 år gamla var SIR 7,7 (KI 2,1–19,7), för 60–69 år var SIR 2,9 (KI 0,6–8,5) och för 70 år och äldre 2,1 (KI 1,0–4,0), dvs snarast en relativ minskning med stigande ålder även för detta utfall [86].

Tabell 4.8.1 Bedömning av evidensstyrka på risk för sjukhusvård pga intrakraniell blödning och gastrointestinal blödning med oral antikoagulantia-behandling av äldre.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
VKA	Intrakraniell blödning. Gastro-intestinal blödning	2 observations-studier (1 fall-kontrollstudie, 1 kohortstudie) ^{ab}	Intrakraniell blödning 68 år: RR 3,82 (KI 3,08–3,79) >85 år: RR 2,43 (KI 1,81–3,27) Gastro-intestinal blödning 16–59 år: SIR 7,7 (KI 2,1–19,7) 60–69 år: SIR 2,9 (KI 0,6–8,5) ≥70 år: SIR 2,1 (KI 1,0–4,0)	Begränsat ⊕⊕○○ För att orala antikoagu-lantia inte har en ålders-beroende relativ risk-ökning för blödning	

^a Behr och medarbetare [85].

^b Johnsen och medarbetare [86].

KI = Konfidensintervall; **RR** = Relativ risk; **SIR** = Standardised incidens rate;

VKA = Vitamin K-antagonist

Blödningar med VKA vid djup ventrombos eller förmaksflimmer

En prospektiv observationsstudie av Poli och medarbetare studerade blödningrisken hos 4 093 patienter som var 80 år eller äldre med förmaksflimmer eller ventrombos [88]. Patienterna inledde behandling med VKA och följdes sammanlagt 9 603 patientår. TTR (medeltid inom terapeutiskt intervall) var 62 procent. Allvarlig blödning inträffade med en frekvens på 1,87/100 patientår. Man fann ett tveksamt samband med ålder medan tidigare blödning, aktiv cancer och fall var associerade med blödningskomplikation. I en univariatanalys var nedsatt njurfunktion med serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl en signifikant riskfaktor för blödning. Denna riskfaktor var dock inte signifikant vid en multivariat analys.

Någon obehandlad kontrollgrupp fanns inte med i studieupplägget. Samma författare gjorde en noggrann efterföljande analys av njurfunktionen i studiematerialet [89]. Man definierade avancerad njursvikt som beräknad njurfiltrationshastighet <30 ml/min/1,73 m² kroppsytta som kalkylerades med tre olika formler (Cockcroft-Gault, MDRD (modification of diet in renal disease) och CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration)) baserat på serumkreatinin. Blödningsrisken var signifikant högre för beräknad filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m² jämfört med ≥ 30 ml/min/1,73 m² beräknad med alla tre formlerna (RR för de tre formlerna 1,86, 2,11, 2,10 med respektive KI 1,1–3,1, 1,3–3,5 och 1,2–3,7). Någon obehandlad kontrollgrupp fanns således inte med, men slutsatsen som kunde dras från studien var att avancerad njursvikt ökade blödningsrisken hos äldre som behandlas med VKA.

Tabell 4.8.2 Bedömning av evidensstyrka för säkerhet av oral antikoagulantabehandling av äldre med förmaksflimmer eller ventrombos.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Säkerhet	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Warfarin	Allvarlig blödning	4 093 80–102 år (Prospektiv observationsstudie) ^a	<i>Allvarlig blödning</i> 1.87/100 patientår ≥ 85 år RR 1,12 (KI 1,0–1,65) jämfört med <85 år. Vid multivariat analys var blödningsrisken med åldern inte längre signifikant ≥ 85 år HR 1,02 (KI 0,71–1,47). Fatal blödning 0,27 per 100 patientår	Otillräckligt ⊕○○○ För ökad blödningsrisk med VKA med ålder	Kvalitet (–1) ^b Precision (–1)

^a Poli och medarbetare [88].

^b Ingen kontrollgrupp (ingen påvisad VKA-effekt).

HR = Hazard ratio; **KI** = Konfidensintervall; **VKA** = Vitamin K-antagonist

Warfarin och förmaksflimmer

I en ytterligare observationsstudie av Poli och medarbetare ingick 783 patienter med förmaksflimmer som behandlades med warfarin. Man studerade förekomsten av stroke och blödning i förhållande till kvaliteten på warfarinbehandling mätt med TTR [90]. Det var ingen skillnad i TTR-nivåer under respektive över 80 år, men förekomsten av blödning hos patienter under 80 år var 0,9 per 100 patientår och hos de över 80 år var den 2,5 per 100 patientår.

Tabell 4.8.3 Bedömning av evidensstyrka för säkerhet av oral antiagulantbehandling av äldre med förmaksflimmer.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studie)	Säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Warfarin	Allvarlig blödning	783 (Prospektiv observationsstudie) ^a	För patienter <80 år var risken 0,9 per 100 patientår. För patienter >80 år var risken 2,5 per 100 patientår	Otillräckligt ⊕○○○ För ökad blöd-ningsrisk med warfarin med ålder	Kvalitet (-1) Ålders-beroende ökning av blöd-ningsrisk (ingen påvisad warfarin-effekt)

^a Poli och medarbetare [90].

Sjukhusvård pga blödning och tromboembolism hos antikoagulantibehandlade i relation till INR-värde

van Walraven och medarbetare använde en populationsbaserad databas (geografiskt område med 187 000 seniorer) för att i en retrospektiv observationsstudie under ett år studera incidensen av blödning och tromboembolism som ledde till sjukhusvård [91]. Data avseende sjukhusvård för tromboemboliska händelser eller blödningar för antikoagulantibehandlade eller kontrollpersoner kopplades till databaser för förskrivning och till bestämningar av INR-värden. Studien omfattade sammanlagt mer än 183 000 patientår, varav sammanlagt 6 400 års antikoagulantibehandling (10 200 personer). Alla i studien var över 65 år. INR-värden kunde bestämmas för 51,5 procent av exponeringstiden (14,2% >3 i INR-värde, 26,7% >2 i INR-värde). Kontrollpersonerna hade en blödningsfrekvens på 1,8 procent och en tromboembolifrekvens på 1,5 procent per år. Motsvarande siffror för antikoagulantibehandlade för blödningar var 4 procent och tromboemboliska händelser 3,5 procent. Incidensdata för blödningar och tromboemboliska händelser i relation till INR-nivåer ges i Tabell 4.8.4.

Höga INR-värden förklarade 25,6% (KI 19,4–31,7) av alla blödningar i behandlingskohorten och låga INR-värden förklarade 11,1% (KI 0,7–1,6) av alla tromboemboliska händelser.

Tabell 4.8.4 Incidens blödningar och tromboemboliska händelser hos personer >65 år i relation till INR-nivåer.

INR-nivå	Incidens blödningar (antal per 100 patientår och 95 % KI)	INR-nivå	Incidens trombo- emboliska händelser (antal per 100 patientår och 95 % KI)
INR 0–1,9	3,5 (2,4–4,9)	INR 0–1,4	14,1 (8,0–21,9)
INR 2–3	3,9 (3,1–4,8)	INR 1,5–1,9	4,0 (2,7–5,6)
INR 3,1–4,9	11,5 (8,6–14,9)	INR 2–3	2,6 (1,9–3,4)
INR >5	131,5 (69,8–169,6)	INR >3	6,1 (4,1–8,6)

INR = International normalised ratio; **KI** = Konfidensintervall

Tabell 4.8.5 Bedömning av evidensstyrka för effekt och säkerhet av VKA-behandling av äldre i relation till INR-nivå.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Warfarin	Trombo-emboliska eller hemorragiska händelser	Geografiskt område 188 700 seniorer, 10 020 personer oral antikoagulantia-exponerade, alla >65 år (Retrospektiv observationsstudie) ^a	Kontroller hade hemorragiska händelser på 1,8% (KI 1,7%–1,8) och tromboemboliska händelser på 1,5% (KI 1,4%–1,6%) per år Kohorten oral antikoagulantia hade hemorragiska händelser på 4% (KI 3,6%–4,6%) och tromboemboliska händelser på 3,5% (KI 3,0%–3,9%). RR 2,3 (KI 2,0–2,6) och RR 2,3 (KI 2,0–2,6) med god relation till INR-nivåer för respektive utfallsmått (Tabell 4.8.4)	Begränsat ⊕⊕○○ För att extrema INR-värden försämrar hälsoutfallet hos äldre antikoagulantibehandlade	

^a van Walraven och medarbetare [91].

KI = Konfidensintervall; **RR** = Relativ risk

Gastrointestinal blödning hos ASA-behandlade

I en databasstudie av Sörensen och medarbetare jämfördes förekomsten av övre gastrointestinal blödning som ledde till sjukhusvård bland patienter som behandlades med lågdos-ASA med den allmänna populationens risk i en region i Danmark, totalt omfattande cirka 490 000 invånare [87]. Man samkörde förskrivningsregister med sjukhusens diagnosregister vid utskrivning. I hela populationen kunde man beräkna en bakgrundsincidens för övre gastrointestinal blödning per 100 000 personår på 69,2 för män och 48,3 för kvinnor. För män och kvinnor 16–59 år gamla var motsvarande incidenser 32,6 och 15,4. För män och kvinnor som var 70 år och äldre ökade incidensen kraftigt till 356,6 och 247,4 vilket ger absoluta incidensökningar mellan dessa åldersgrupper, för män och kvinnor, på cirka 300 och 200 per 100 000 personår. I relativa siffror motsvarar detta cirka sex- och femfaldiga ökning. Man identifierade från registersamkörningen 27 964 personer som behandlades med lågdos-ASA. För dessa var SIR bland alla män och kvinnor 2,8 respektive 2,3 (alla 2,6; KI 2,2–2,9) med likartade resultat för män och kvinnor 60–69 år (3,6; KI 2,3–5,3 och 2,5; KI 1,0–5,2) och 70 år och över (2,6; KI 2,1–3,2 och 2,3; KI 1,8–2,9). Alltså ingen ökad risk med ökande ålder.

Gastrointestinal eller intrakraniell blödning hos ASA-behandlade

De Berardis och medarbetare fann i en stor populationsbaserad fall-kontrollstudie att medicinering med ASA ≥ 300 mg/dygn ledde till en incidence rate ratio (IRR) på 1,55 (KI 1,48–1,63) för intagning på sjukhus med gastrointestinal eller intrakraniell blödning hos samtliga exponerade [92]. Motsvarande IRR för åldersintervallet 70–79 år var 1,49 (KI 1,38–1,60) och för över 80 år 1,52 (KI 1,39–1,66), dvs ingen ökning med ålder.

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att ASA inte har en åldersberoende ökning av blödningsrisken.

Tabell 4.8.6 Bedömning av evidensstyrka för säkerhet av behandling med lågdos-ASA av äldre.

Intervention	Utfalls-mått	Antal deltagare (studier)	Effekt/säkerhet	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Lågdos-ASA 300 mg per dygn	Allvarlig blödning	372 850 ^a 27 694 ^b (2 observationella studier) ^{ab}	IRR för ASA ^a : kvinnor 2,3, män 2,8 >70 år: kvinnor 2,3, män 2,6 Intagning på sjukhus med gastrointestinal blödning ^b Alla exponerade: IRR 1,55 (KI 1,48–1,63), 70–79 år: IRR 1,49 (1,38–1,60) >80 år: IRR 1,52 (1,39–1,66)	Begränsat ⊕⊕○○ För att lågdos-ASA inte har en åldersberoende ökning av blödningsrisken	

^a Sörensen och medarbetare [87].

^b De Berardis och medarbetare [92].

ASA = Acetylsalicylsyra; **KI** = Konfidensintervall; **IRR** = Incidence rate ratio

Konklusioner

Det finns vetenskapligt underlag för att behandling med vitamin K-antagonister inte har en åldersbetingad ökning av risken för blödning även om bakgrundrisken för blödning ökar med åldern.

Det finns vetenskapligt underlag för att behandling med lågdos-ASA inte har en åldersbetingad ökning av risken för blödning även om bakgrundrisken för blödning ökar med åldern.

Table 4.8.8. Observational side effect studies on bleedings.

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up	Results	Study quality Comments
Behr et al 2010 [85] Germany	Nested case-control study in a cohort of 13.4 millions. Case patients hospitalised for intracranial hemorrhage. 10 controls matched for each intracranial hemorrhage event	8 138 cases of intracranial hemorrhage and 81 373 controls. Mean age cases and controls 68 years (male/female 51/49)	Phenprocoumon exposure	Case patients hospitalised for intracranial hemorrhage Follow-up 798 days	Incidence of intracranial hemorrhage, whole population Men 6.8/100 000 person-years for <55 years to 236/100 000 person-years for >85 years. For women 4.7/100 000 person-years and 190/100 000 person-years respectively. Current oral anticoagulation treatment was associated with a RR 3.42 (CI 3.08–3.79) for intracranial hemorrhage for a person 68 years of age Adjusted RR: <55 years: 4.20 (CI 2.44–7.21) 55 to <65 years: 3.16 (CI 2.41–4.15) 65 to <75 years: 3.51 (CI 3.00–4.10) 75 to <85 years 2.52 (CI 2.20–2.88) >85 years 2.43 (CI 1.81–3.27)	Moderate–high Oral anticoagulation not warfarin
Poli et al 2011 [88] Italy	Prospective observational cohort study. Risk of bleeding on warfarin treatment after venous thromboembolism or atrial fibrillation	4 093 patients naïve to VKA. Age 80–102 years, median 84 years Out-patients	Follow-up of patients who started warfarin treatment for atrial fibrillation or venous thromboembolism	First major bleeding Follow-up Mean 2.35 years	TTR was 62% (interquartile 49% to 75%). Major bleedings 1.87/100 patient years and higher in men than women RR 1.4 (CI 1.12–1.72). >85 years RR 1.12 (CI 1.0–1.65). Fatal bleeding 0.27 per 100 patient-years. According to Cox regression analysis history of bleeding, active cancer, and history of falls independently associated with with bleeding	Moderate, no untreated control group
Poli et al 2009 [90] Italy	Observational study	783 Mean age 75 years (327 >80 years) Patients with atrial fibrillation on warfarin treatment Target INR 2–3	Rate of bleeding in relation to TTR and age	Quality in warfarin treatment (TTR), TIA, stroke, major bleeding Follow-up 2.7 years	TTR 71% (no difference over/under 80 years) Major bleeding <80 years: 0.9 per 100 patient year >80 years: 2.5 per 100 patient year	Moderate

The table continues on the next page

Table 4.8.8 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up	Results	Study quality Comments
van Walraven et al 2007 [91] Canada	Observational retrospective cohort study using population based databases of eastern Ontario between September 1, 2009 and September 1, 2010. Prescription database included. Events compared for patients with INR ratios of >3 and <2 and for controls	Study area included 188 700 seniors. Totally 183 000 patient years of observation, 6 400 years of oral anticoagulation exposure (totally 10 020 people). All patients >65 years of age	Oral anticoagulation	Incidence hemorrhagic and thromboembolic hospitalisations for oral anticoagulation and control patients	Control patients had hemorrhagic and thromboembolic event rates of 1.8% (CI 1.7–1.8) and 1.5% (CI 1.4–1.6) per year. The oral anticoagulation cohort had 4% (CI 3.6–4.6) and 3.5% (CI 3.0–3.9) respectively. RR 2.3 (CI 2.0–2.6) and 2.3 (CI 2.0–2.6) respectively). People exposed to oral anticoagulation spent 14.2% and 26.7% of the time, respectively, with excessively high and low anticoagulation intensity. Excessively high intensity explained 25.6% (CI 19.4–31.7) and 2% (CI 1.5–2.5) of all serious hemorrhages in the oral anticoagulation cohort and the entire population. Excessively low anticoagulation intensity explained 11.1% (CI 4.4–17.7) and 1.1% (CI 0.7–1.6) of all thromboemboli respectively	High
Sorensen et al 2000 [87] Denmark	Cohort study, record linkage between prescription database and hospital discharge registry North Jutland County 1991–1995	Gastrointestinal bleeding rate in 27 694 users of low dose aspirin compared with the rate in the general population	Low dose aspirin users	Upper gastrointestinal bleeding leading to hospital admission. Total 42 054 person-years for current use	Incidence rates background whole population upper gastrointestinal bleeds per 100 000 person-years: Men: 69.2, women 48.3 16–59 years: men 32.6, women 15.4 60–69 years: men 124.1, women 71.4 ≥70 years: men 356.6, women 247.4 Standardised incidence rate ratios aspirin users: Whole cohort 2.6 (CI 2.2–2.9). Men 2.8 (CI 2.3–3.3), women 2.3 (CI 1.8–2.9) 16–59 years: men 3.1 (CI 1.3–6.4), women 1.5 (CI 0.0–8.5) 60–69 years: men 3.6 (CI 2.3–5.3), women 2.5 (CI 1.0–5.2) >70 years: men 2.6 (CI 2.1–3.2), women 2.3 (CI 1.8–2.9)	Moderate

The table continues on the next page

Table 4.8.8 continued

Author Year Reference Country (Study)	Study design	Patients Diagnosis Type of care	Intervention	Outcome measures Follow-up	Results	Study quality Comments
De Berardis et al 2012 [92] Italy	Population based cohort. Case-control	372 850 (79 670 >70 years)	Aspirin \geq 300 mg/day	Hospitalisation for major gastro- intestinal or intracranial bleeding 5.7 years (1.6 million person-years) Median 5.7 years	Total population Incidence/100 years aspirin: 0.558 Control group: 0.36 IRR 1.55 (CI 1.48–1.63) 70–79 years Aspirin: 0.687 Control group: 0.461 IRR 1.49 (CI 1.38–1.60) >80 years Aspirin: 1.060 Control group: 0.693 IRR 1.52 (CI 1.39–1.66)	
Johnsen et al 2001 [86] Denmark	Cohort study, record linkage between prescription database and hospital discharge registry North Jutland County 1991–1995	4 202 users 1 117 (27%) 60–69 years 1 762 (42%) >70 years Warfarin and coumarin (phenpro- coumon) users	Warfarin and phenprocoumon exposure	Upper gastrointestinal bleeding	Incidence rates (background) whole population upper gastrointestinal bleeds per 100 000 person-years: men 64.7, women 42.0 (53.7 all) 16–59 years, 60–69 years, \geq 70 years: the incidence rates were 23.5, 90.9 and 277.9 Standardised incidence rate ratios: 16–59 years: 7.7 (CI 2.5–17.9) 60–69 years: 5.6 (CI 2.4–11.1) \geq 70 years: 3.3 (CI 2.0–5.0)	Moderate

CI = Confidence interval; HR = Hazard ratio; INR = International normalised ratio;
IRR = Incidence rate ratio; RR = Relative risk; TTR = Time in therapeutic range

5. Etiska och sociala aspekter

Med stigande ålder blir vi alltmer sårbara. Vi får minskande reserver i kroppens olika organsystem. Samtidiga sjukdomstillstånd ökar ytterligare sårbarheten. Denna komplexitet med ökad risk för sviktande organ och samsjuklighet gör det extra viktigt att bedöma både effekter av och risker med insatt läkemedelsbehandling. Förutom effekter på sjuklighet och dödlighet blir effekten på livskvalitet relativt sett viktigare ju äldre vi blir. Livsförlängande behandling för människor i hög ålder kan inte anses vara mindre angeläget än för människor i yngre ålder, förutsatt en i övrigt god livskvalitet.

Eftersom studier på patienter i högre åldrar är ovanliga, är det svårt att bedöma effekter av och risker med läkemedelsbehandlingar på dessa patienter. Ålder och samsjuklighet används tyvärr ofta som exklusionskriterier i läkemedelsstudier. Eftersom äldre patienter i högre utsträckning än yngre är föremål för behandling med läkemedel är det ett etiskt ansvar för dem som utformar, godkänner och utför läkemedelsstudier att rätta till detta missförhållande. Vi har i vår granskning ofta funnit att även om patienter i högre åldrar har inkluderats i studierna har man inte utnyttjat möjligheten att subgruppsanalysera dem. Brister i studiedesign och analyser är starkt bidragande orsaker till att äldre patienter riskerar att underbehandlas i den kliniska vardagen.

Det sägs ibland att en människa har rätt till en rimlig livslängd och att behandling över en viss ålder bör övervägas noga. I Sverige har vi tagit ställning emot denna princip. Människovärdesprincipen säger istället att alla individer är lika mycket värda och att det inte är acceptabelt att diskriminera någon utifrån t ex ålder. När det gäller medicinska överväganden är det därför inte den kronologiska åldern utan den biologiska eller funktionella åldern som ska avgöra om och hur en behandling ska ske.

Vid behandling av äldre personer hamnar den ansvariga läkaren ibland i ett etiskt dilemma i situationen att välja mellan mer eller mindre

effektiva respektive riskabla behandlingsalternativ, eller att avstå från behandling. Det är rimligt att alla patienter, oavsett ålder, erbjuds den mest ändamålsenliga behandlingen. Exempel på att så inte alltid är fallet finner vi vid valet mellan warfarin och acetylsalicylsyra (ASA) som profylax mot tromboembolism, där äldre personer ofta, kanske pga rädsla för biverkningar av warfarin, erbjuds ASA-behandling på ett inte alltid motiverat sätt. Detta är ett exempel på så kallad riskaversion, dvs en övervärdering av den risk som behandlingen medför jämfört med den risk som sjukdomen medför om inte behandlingen är optimal. Visserligen är principen att inte skada högst relevant, men det finns ingen anledning att utgå från att det ur patientens synvinkel är värre att skadas av en läkemedelsbiverkan än att drabbas av sjukdom pga av underbehandling. Däremot kan det intuitivt uppfattas av ansvarig läkare som att det är värre att orsaka en skada genom en aktiv handling än en passiv. Här måste dock patientens intresse sättas i första rummet.

Särskild hänsyn måste tas till svårt sjuka människor där det ibland inte är vare sig medicinskt eller etiskt försvarbart att fortsätta med behandling som inte är enbart lindrande. Detta gäller framför allt patienter i palliativt skede.

Demens, svår cancersjukdom och svår hjärtsvikt är exempel på tillstånd där det kan vara extra svårt att ta ställning till behandling. Här är det naturligtvis motiverat att behandla om det åstadkommer en höjning av livskvaliteten. Preventiv behandling med t ex antikoagulantia är betydligt svårare att ta ställning till. Frågan är om risken för stroke vid utebliven antikoagulantibehandling är ett tillräckligt motiv för behandling av en patient med uttalad kognitiv nedsättning. Först när livskvaliteten är så nedsatt att en påspädning av patientens sjukdom eller att ny sjukdom inte ytterligare skulle sänka livskvaliteten, kan det vara indicerat att sätta ut den preventiva behandlingen.

En fråga som ibland aktualiseras är om en insatt behandling ska fortsätta om patienten inte kan sköta sin behandling själv, särskilt vid demens. Det går naturligtvis inte att ge ett generellt svar på det, men om fortsatt behandling kräver omfattande förändringar i patientens livssituation

måste konsekvenser och risker, kontra nytta av fortsatt behandling, vägas samman.

All behandling ska ske i samråd med patienten. Att den äldre patienten ofta har många sjukdomar och läkemedel försvårar denna samrådsprocess. Det är ändå av största vikt att en diskussion om behandling alternativt icke-behandling förs med patienten. Med stigande ålder blir det också allt vanligare att både autonomi och beslutsförmåga av olika anledningar kan påverkas pga mental och somatisk sjukdom. Vem ska då bestämma och välja behandling, och på vilka grunder ska valen göras? I vilken grad är det rimligt att anhöriga eller vårdpersonal tar det ansvaret? Ju fler sjukdomar som ska behandlas desto svårare blir det att ta ställning till varje ny behandling vilket i praktiken flyttar ansvaret från anhöriga till behandlande läkare.

Sammanfattning

Det finns risk för en strukturell behandlingsdiskriminering av äldre patienter, vilket kan medföra en oacceptabel underbehandling av äldre bara pga ålder. Attitydfrågor hos hälso- och sjukvårdspersonal skulle kunna förklara denna diskriminering. Oberoende av ålder bör alla patienter ha rätt till en adekvat behandling med antikoagulantia. Patienter med svåra sjukdomar inklusive svår kognitiv svikt bör få antikoagulantibehandling om insjuknande i stroke eller annan embolisk sjukdom riskerar att påtagligt försämra deras livskvalitet.

6. Användning av antikoagulantia och trombocythämmare i Sverige

Nationella siffror baserade på läkemedelsregistret

Analyser baserade på läkemedelsregistret för åren 2006–2012, visar att antikoagulantia inklusive trombocythämmare används av drygt var tredje person (36 %) som är 65 år och äldre i Sverige och andelen är oförändrad jämfört med år 2006. Däremot har användningen av olika typer av antikoagulantia förändrats under denna tidsperiod (Tabell 6.1). Användningen av warfarin har ökat med drygt en tredjedel och acetylsalicylsyra (ASA) har minskat något. Andra trombocytaggregationshämmande medel används i ringa omfattning. Klopido­grel har ökat i användning, dock från en låg nivå jämfört med ASA. Bland de nyare preparaten har tikagrelor börjat synas i statistiken sedan år 2012, men användningen är än så länge mycket låg. Bland de nya antikoagulantia noteras en mycket låg användning av dabigatran och rivaroxaban år 2012.

Tabell 6.1. Användning av olika typer av antikoagulantia hos personer 65 år och äldre under åren 2006–2012 och andel personer som använde aktuellt läkemedel den 31 december för respektive år.

ATC-kod	Namn	Användning %			
		2006	2008	2010	2012
B01AA	<i>Vitamin K-antagonister</i>				
B01AA03	Warfarin	4,8	5,3	5,7	6,6
B01AB	<i>Heparin­gruppen</i>				
B01AB01	Heparin	0,0	0,0	0,0	0,0
B01AB04	Dalteparin	0,1	0,2	0,2	0,3

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.1 fortsättning

ATC-kod	Namn	Användning %			
		2006	2008	2010	2012
B01AB05	Enoxaparin	0,0	0,0	0,1	0,0
B01AB10	Tinzaparin	0,0	0,1	0,1	0,1
B01AC	<i>Trombocytaggregationshämmande medel</i>				
B01AC04	Klopidogrel	1,5	1,5	1,6	2,3
B01AC05	Tiklopidin	0,0	0,0	0,0	0,0
B01AC06	Acetylsalicylsyra	30,0	29,9	29,2	26,7
B01AC07	Dipyridamol	1,0	1,0	1,2	0,8
B01AC22	Prasugrel	0,0	0,0	0,0	0,0
B01AC24	Tikagrelor	0,0	0,0	0,0	0,2
B01AC30	Cilostazol	0,6	0,6	0,5	0,3
B01AE	<i>Direkt trombinhämmande medel</i>				
B01AE07	Dabigatran	0,0	0,0	0,0	0,2
B01AF	<i>Direktverkande faktor Xa-hämmare</i>				
B01AF01	Rivaroxaban	0,0	0,0	0,0	0,1

Källa: läkemedelsregistret

ATC-kod = Anatomisk, terapeutisk och kemisk klassificering

För flertalet antikoagulantia är användningen högre hos äldre-äldre (≥ 80 år) än yngre-äldre (65–79 år) och för både warfarin och ASA är den drygt 50 procent högre. För tikagrelor och dabigatran är förhållandet det motsatta, men den låga användningen av dessa läkemedel gör att det är svårt att dra några slutsatser av detta fynd (Tabell 6.2).

Tabell 6.2 Användning av olika typer av antikoagulantia hos personer i åldrarna 65–79 år respektive 80 år och äldre. Andel personer som använde aktuellt läkemedel den 31 december 2012.

ATC-kod	Namn	Användning, %	
		65–74	≥80
B01AA	<i>Vitamin K-antagonister</i>		
B01AA03	Warfarin	5,4	8,3
B01AB	<i>Heparingruppen</i>		
B01AB01	Heparin	0,0	0,0
B01AB04	Dalteparin	0,2	0,3
B01AB05	Enoxaparin	0,0	0,0
B01AB10	Tinzaparin	0,1	0,2
B01AC	<i>Trombocyttaggregationshämmande medel</i>		
B01AC04	Klopidogrel	2,1	2,9
B01AC06	Acetylsalicylsyra	23,5	35,4
B01AC07	Dipyridamol	0,6	1,0
B01AC22	Prasugrel	0,0	0,0
B01AC24	Tikagrelor	0,2	0,1
B01AC30	Cilostazol	0,2	0,5
B01AE	<i>Direkt trombinhämmande medel</i>		
B01AE07	Dabigatran	0,2	0,1
B01AF	<i>Direktverkande faktor Xa-hämmare</i>		
B01AF01	Rivaroxaban	0,0	0,1

Källa: läkemedelsregistret

ATC-kod = Anatomisk, terapeutisk och kemisk klassificering

Underbehandling av förmaksflimmer

Om man ställer användningen av warfarin i relation till förekomsten av känt förmaksflimmer hos äldre i Sverige, som rapporterats vara 9,7, 13,4 och 9,0 procent i åldrarna 70–79, 80–89 respektive ≥ 90 år, så tyder det på en underbehandling. Detta har också nyligen visats i en studie där man samkörde läkemedelsregistret med patientregistret [22]. Hos personer i åldrarna 65–79 år hade ungefär hälften med förmaksflimmer hämtat ut recept på warfarin inom tre månader före eller efter den första vårdkontakten och vid 85 års ålder var andelen ungefär 30 procent och vid 90 års ålder under 20 procent. Den ovan nämnda ökningen av användningen av warfarin sedan år 2006, kan dock innebära att andelen äldre med förmaksflimmer som får adekvat behandling har stigit.

7. Diskussion

Syftet med rapporten var att undersöka om det fanns bra evidens för att personer som är 65 år och äldre har nytta av behandling med perorala antikoagulantia och/eller trombocythämmare vid de olika indikationer som läkemedlen är godkända för i Sverige.

I vår sökstrategi inkluderade vi bl a orden *elderly* eller *aged* och med dessa ord indexerades alla kliniska studier som i den studerade populationen inkluderar äldre även om de yngsta bara är 18 år gamla. Vi fann som väntat, få studier som endast hade studerat personer över 65 års ålder och vi fick förlita oss på de studier som i subgruppsanalyser hade undersökt effekt och blödningsrisk på äldre. Å andra sidan är ju jämförelser av behandlingsresultat i olika åldersgrupper inom olika studier vanligen mer informativa, om de är tillräckligt omfattande för att dra slutsatser, eftersom de åldersgrupper som ska jämföras då är studerade under identiska betingelser. I det initiala urvalet av relevanta abstrakt, tog vi därför med alla kliniska studier med de aktuella läkemedlen, även om inget om effekter eller biverkningar på äldre nämndes. Målet var att i fulltextartiklarna hitta subgruppsanalyser på ålder.

Såsom framgår av flödesschemat av ingående studier (Figur 4.1) var 6 407 av 7 196 artikelsammanfattningar inte relevanta för frågeställningarna. Antalet fulltextartiklar som lästes var 789 och av dessa hade 124 analyser av åldersdata. Efter kvalitetsgranskningen med hjälp av SBU:s granskningsformulär, hade endast 74 studier hög–medelhög kvalitet. Ett speciellt problem var att designen för huvudstudien kunde ha god kvalitet, men hanteringen och den statistiska analysen av åldersdata måste också vara korrekt.

Resultat från subgruppsanalyser måste alltid tolkas med viss försiktighet. Ett skolexempel på övertolkning är när man i en studie inte finner en signifikant skillnad i det primära utfallsmåttet, men finner ett positivt resultat i ett icke-prespecificerat utfallsmått. Risken att ett sådant resul-

tat bara beror på slumpen är inte obetydlig varför det är mycket viktigt att sådana subgruppsanalyser är specificerade i förväg. Vi hade emellertid oftast den omvända situationen i de granskade subgruppsanalyserna. Frågan var om studiens huvudresultat gällde i hela populationen, dvs också i de äldre åldersgrupperna som analyserats med subgruppsanalyser. I sådana analyser finns alltid risk att subgruppsanalyser för åldersgrupp kan bli icke-signifikant, trots att hela populationens resultat visar ett signifikant resultat. Detta kan bero på att den analyserade subgruppen blir för liten till antalet inkluderade individer och den statistiska analysen "underpowered". Om man delar upp en population i tillräckligt många ålderssubgrupper skulle samtliga subgruppsanalyser kunna bli icke-signifikanta. Man skulle således kunna dra slutsatsen att resultatet bara har ett signifikant resultat om man inte känner till den aktuella personens ålder. Det är därför viktigt att fokusera på storleksordningen av nytta och risk i de olika åldrarna, även om signifikans inte föreligger i en viss intressant subgrupp beroende på att materialet är för litet. Vi har huvudsakligen bedömt om ett robust statistiskt interaktionstest utförts av författarna, för att kunna utesluta att subgruppsresultatet skulle skilja sig från populationens huvudresultat pga andra faktorer än slumpen.

Den intressanta huvudkonklusion som kan dras från vår systematiska litteraturoversikt, är att läkemedelseffekter för antikoagulantia och trombocythämmare inte är sämre för de äldsta. Den relativa effekten är ungefär samma som för hela populationen, vilket medför att den absoluta effekten också är större eftersom bakgrundsrisken för en tromboembolisk händelse är mycket högre hos äldre.

På biverkningssidan kan man dra samma slutsatser. Den relativa riskökningen för allvarlig blödning med läkemedlen förefaller vara ungefär lika stor som för hela den studerade populationen. Det betyder, att även om den absoluta risken för blödning är högre hos de äldsta, så kommer inte den absoluta riskökningen för allvarlig blödning att ta ut den positiva effekten. Detta ses t ex klart i den noggranna metaanalysen av van Walraven och medarbetare över individuella patientdata från de flesta strokepreventiva studier med warfarin vid förmaksflimmer. Nyttan med warfarin består hos de allra äldsta vilket är en viktig kunskap för sjukvården. Det finns egentligen ingen rimlig hypotes ur en farmakologisk

mekanistisk synvinkel varför den relativa effekten av antikoagulantia eller trombocythämmare skulle avta med åldern, medan biverkningarna däremot skulle kunna öka pga åldersbetingade förändringar i känslighet för och omsättning av läkemedel samt polyfarmaci. För andra läkemedelsgrupper skulle man kunna sätta upp sådana hypoteser som ter sig rimliga, t ex för psykofarmaka. Men även här finns det ingen egentlig dokumentation om effekter och biverkningar på de allra äldsta. Vi kommer i efterföljande projekt att systematiskt gå igenom flera andra läkemedelsgrupper och granska hur bra evidensen är för nytta och risker hos äldre.

Viktigt att notera är emellertid att de mycket gamla patienter som inkluderats i studier sannolikt är mer vitala, mindre multisjuka och mer sällan ha avancerad polyfarmaci jämfört med patienter i sjukvården som ofta inte skulle ha kunnat inkluderas i studierna. Den ansvariga läkaren måste därför alltid bedöma den äldre patientens totala bakgrundsrisik inför påbörjande av behandling med antikoagulantia och trombocythämmare. Detta trots att vår rapport stöder att läkemedelseffekterna inte är sämre än för yngre patienter, liksom att den relativa riskökningen för allvarlig blödning inte är högre än för yngre patienter. Vi bedömandet av sådan bakgrundsrisik bör etablerade riskfaktorer för blödning, såsom obehandlat högt blodtryck, njurfunktion och tidigare allvarlig blödning, beaktas liksom den organisation som sköter patientens vård och förväntad behandlingsföljsamhet. Eventuella interaktioner med andra läkemedel bör också beaktas. Till exempel har warfarin väldokumenterade metabola interaktioner med ett flertal andra läkemedel. Det bör beaktas vid både insättning och utsättning av andra läkemedel vid samtidig warfarinbehandling. För nya orala antikoagulantia (NOAK) finns också ett flertal läkemedelsinteraktioner dokumenterade, på metabol nivå och/eller transportnivå. Men här kan man inte säkerställa en påverkan på effekten av NOAK på samma sätt som ett INR-test med warfarin.

På senare år har satsningar gjorts av sjukvård, myndigheter och regering för att förbättra läkemedelsbehandlingen för äldre personer både i eget boende och i särskilt boende. Ett exempel på detta är projektet nationella läkemedelsstrategin (NLS), där förbättring av äldres läkemedelsbehandling är ett av huvudmålen. Stort fokus har i förbättringsarbetet lagts på äldres polyfarmaci, onödig behandling och risk för biverkningar.

Lika viktigt skulle i detta sammanhang vara att också påtala risken för underbehandling av äldre, eftersom det inom sjukvården kan finnas en uppfattningar om att äldre inte ska behandlas pga risk för allvarliga biverkningar. Vår rapport visar och stöder att äldre inte ska undandras effektiv antitrombotisk behandling.

8. Konsekvensanalys

Ålder i sig är inte en kontraindikation för behandling med perorala anti-koagulantia och trombocythämmare. Den totala nyttan med blodförtunnande läkemedel (perorala antikoagulantia eller trombocythämmare) är vetenskapligt väl dokumenterad, även hos äldre, för de flesta av de studerade indikationerna som förmaksflimmer, stroke och hjärtinfarkt. Ett större fokus i förbättringsarbetet med äldres läkemedel bör därför läggas på att motverka en fortsatt underbehandling av äldre eftersom det inom sjukvården kan finnas uppfattningar om att äldre inte ska behandlas med blodförtunnande läkemedel. Patientens totala bakgrundsrisk för blödning måste, liksom hos yngre patienter, vägas mot förväntad behandlingsnytta.

9. Kunskapsluckor

I kliniska läkemedelsprövningar bör effekter och biverkningar hos äldre noggrannare registreras och analyseras än vad som görs i dag. Äldre patienter bör i större utsträckning inkluderas i studier. Även sjuka äldre patienter med flera olika läkemedelsbehandlingar bör studeras systematiskt. Då äldre patienter ofta inkluderas i studierna bör resultaten från denna åldersgrupp tydliggöras.

10. Referenser

1. Nair, BR. Evidence based medicine for older people: available, accessible, acceptable, adaptable? *Australasian Journal of Ageing* 2002;21:58-60.
2. SBU. Evidensbaserad äldrevård – en inventering av det vetenskapliga underlaget. SBU-rapport nr 163. ISBN 91-87890-83-6 2003.
3. SBU. Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). SBU-rapport nr 193. ISBN 978-91-85413-27-0 2009.
4. Socialstyrelsen. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. Socialstyrelsen 2010-6-29 2010.
5. Liew A, Douketis J. Initial and long-term treatment of deep venous thrombosis: recent clinical trials and their impact on patient management. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14:385-96.
6. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events Trial I. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
8. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården. En handbok. www.sbu.se/sv/Evidensbaserad-varld/Utvardering-av-metoder-i-hal-so-och-sjukvarden--En-handbok/.
9. Guyatt G, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;338:924-6.
10. Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Buring JE. Effect of low-dose aspirin on the occurrence of venous thromboembolism: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:525-33.
11. Rodgers A, MacMahon S, Collins R, Prentice C. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355:1295-302.
12. Jeong GK, Gruson KI, Egol KA, Aaronoff GB, Karp AH, Zuckerman JD, Koval KJ. Thromboprophylaxis after hip fracture: evaluation of 3 pharmacologic agents. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2007;36:135-40.
13. The Hokusai-VTE Investigators. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S et al. Edoxaban

- versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
14. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the duration of anticoagulation based on compression ultraSonography (DACUS) study. *Blood* 2008;112:511-5.
 15. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Medicine* 2003;348:1425-34.
 16. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-39.
 17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
 18. Dahl OE, Kurth AA, Rosencher N, Noack H, Clemens A, Eriksson BI. Thromboprophylaxis in patients older than 75 years or with moderate renal impairment undergoing knee or hip replacement surgery [corrected]. *Int Orthop* 2012;36:741-8.
 19. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
 20. The EINSTEIN-PE Investigators. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
 21. Siragusa S, Malato A, Saccullo G, Iorio A, Di Ianni M, Caracciolo C et al. Residual vein thrombosis for assessing duration of anticoagulation after unprovoked deep vein thrombosis of the lower limbs: the extended DACUS study. *Am J Hematol* 2011;86:914-7.
 22. SBU. Förmaksflimmer - förekomst och risk för stroke 2013. Rapporttyp: Vit. <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Vit/Formaksflimmer-forekomst-och-risk-for-stroke/>.
 23. Forslund T, Wettermark B, Wandell P, von Euler M, Hasselstrom J, Hjemdahl P. Risk scoring and thromboprophylactic treatment of patients with atrial fibrillation with and without access to primary healthcare data: experience from the Stockholm health care system. *Int J Cardiol* 2013;170:208-14.
 24. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke* 2009;40:1410-6.
 25. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Ibanez CL, Anguita M et al. Outcomes and safety of antithrombotic

- treatment in patients aged 80 years or older with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;107:1489-93.
26. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
 27. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Kaatz S, Budaj A et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke* 2012;43:3291-7.
 28. Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
 29. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
 30. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for Stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127:2166-76.
 31. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
 32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
 33. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-72.
 34. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83.
 35. ACTIVE Investigators. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
 36. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding com-

- plications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89:635-41.
37. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.
 38. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, McGregor CG et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1024-31.
 39. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS et al. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:971-7.
 40. Vicchio M, Della Corte A, De Feo M, Santarpino G, De Santo LS, Romano G et al. Quality of life after implantation of bileaflet prostheses in elderly patients: an anticoagulation work group experience. *Ann Thorac Surg* 2007;84:459-65.
 41. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.
 42. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
 43. Group ES, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
 44. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1569-81.
 45. Chen ZM. CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-49.
 46. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240-9.
 47. European Stroke Prevention Study. ESPS Group. *Stroke* 1990;21:1122-30.
 48. Sivenius J, Riekkinen PJ, Laakso M, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study (ESPS): antithrombotic therapy is also effective in the elderly. *Acta Neurol Scand* 1993;87:111-4.

49. Sivenius J, Riekkinen PJ, Sr., Laakso M. Antiplatelet treatment in elderly people with transient ischaemic attacks or ischaemic strokes. *BMJ* 1995;310:25-6.
50. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
51. Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A et al. Second European Stroke Prevention Study: antiplatelet therapy is effective regardless of age. ESPS2 Working Group. *Acta Neurol Scand* 1999;99:54-60.
52. Bath PM, Cotton D, Martin RH, Palesch Y, Yusuf S, Sacco R et al. Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke: PROFESS subgroup analysis. *Stroke* 2010;41:732-8.
53. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340:1421-5.
54. Aronow HD, Steinhubl SR, Brennan DM, Berger PB, Topol EJ; CREDO Investigators. Bleeding risk associated with 1 year of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: Insights from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J* 2009;157:369-74.
55. Isshiki T, Kimura T, Ueno T, Nakamura M, Igarashi K, Yokoi H et al. Clopidogrel trial in patients with elective percutaneous coronary intervention for stable angina and old myocardial infarction (CLEAN). *Int Heart J* 2012;53:91-101.
56. Suh JW, Lee SP, Park KW, Lee HY, Kang HJ, Koo BK et al. Multicenter randomized trial evaluating the efficacy of cilostazol on ischemic vascular complications after drug-eluting stent implantation for coronary heart disease: results of the CILON-T (influence of CILostazol-based triple antiplatelet therapy ON ischemic complication after drug-eluting stenT implantation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:280-9.
57. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. *Lancet* 1997;350:389-96.
58. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.
59. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous

- coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1353-63.
60. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
 61. Stenestrånd U, Lindback J, Wallentin L, Registry R-H. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome: a prospective cohort study from the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Circulation* 2005;112:3225-31.
 62. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
 63. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
 64. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309:396-403.
 65. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
 66. CURRENT-OASIS 7 Investigators. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42.
 67. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-43.
 68. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015-26.
 69. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283-93.
 70. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP

- et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131-41.
71. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a sub-study from the prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:680-8.
 72. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;32:2933-44.
 73. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
 74. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-36.
 75. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-9.
 76. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
 77. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346-51.
 78. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
 79. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
 80. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: Subgroup results from a randomised controlled trial. *Br Med J* 2000;321:13-17.
 81. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at

- increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998;351:233-41.
82. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
 83. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M et al. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010;121:2575-83.
 84. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.
 85. Behr S, Andersohn F, Garbe E. Risk of intracerebral hemorrhage associated with phenprocoumon exposure: a nested case-control study in a large population-based German database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:722-30.
 86. Johnsen SP, Sorensen HT, Mellemkjoer L, Blot WJ, Nielsen GL, McLaughlin JK, Olsen JH. Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2001;86:563-68.
 87. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, Nielsen GL, Steffensen FH, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218-24.
 88. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G, Italian Federation of Anticoagulation C. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation* 2011;124:824-9.
 89. Poli D, Antonucci E, Zanazzi M, Grifoni E, Testa S, Ageno W, Palareti G. Impact of glomerular filtration estimate on bleeding risk in very old patients treated with vitamin K antagonists. Results of EPICA study on the behalf of FCSA (Italian Federation of Anticoagulation Clinics). *Thromb Haemost* 2012;107:1100-6.
 90. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:999-1002.
 91. van Walraven C, Oake N, Wells PS, Forster AJ. Burden of potentially avoidable anticoagulant-associated hemorrhagic and thromboembolic events in the elderly. *Chest* 2007;131:1508-15.
 92. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G, Nicolucci A. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012;307:2286-94.

11. Ordförklaringar och förkortningar

Adenosin	En liten organisk molekyl som är uppbyggd av kvävebasen adenin och sockergruppen ribos
ADP-receptor	Adenosindifosfatreceptor
Allosterisk	Beroende på form, konformation
Angina pectoris	Kärlkramp
Antikoagulantia	Läkemedel som hämmar blodets koagulering
Arteriell	Från artär
Acetylsalicylsyra (ASA)	Läkemedel med trombocythämmande, smärtstillande, febernedsättande och antiinflammatoriska effekter (beroende på dos)
Ateroskleros	Åderförkalkning
Bicuspidal	Två segel eller flikar
Blindning	Maskering, åtgärder för att hemlighålla t ex läkemedelsbehandlingen i en undersökning tills den är avslutad och resultaten ska bearbetas
Cerebral	Från cerebrum, dvs hjärna
Cohrane Collaboration	Internationellt nätverk som utför systematiska översikter och metaanalyser av publicerad forskning
Confounder	Förväxlingsfaktor

Cox-regressionsmodell	Statistisk metod för att utvärdera effekt av riskfaktor på tid till händelse
Dalvärde	Lägsta koncentration i blodplasma (dal)
Drop-out	Prövningsdeltagare som upphör att medverka i projektet, genom att t ex sluta ta prövningsläkemedlet och inte återkomma för uppföljning vid avtalad tid
Effekttestimat	Statistiskt skattad effekt
Ejektionsfraktion	Grad av utkastning, dvs hur stor del av hjärtats diastoliska volym som pumpas ut vid varje hjärtslag
Eliminering	Läkemedel kan elimineras från kroppen genom nedbrytning i lever och/eller njurutsöndring
Emboli	I blodkärl vandrande propp
Evidens	Bevis för att ett visst förhållande gäller, vetenskaplig evidens
Extrakaraniell	Utanför skallen
Fatal blödning	Dödlig blödning
Fibrinogen	Lösligt förstadium till koagulationsfaktorn fibrin som är viktig för blodets levring
Fondaparinux	Syntetiskt framställd substans som hämmar viktig koagulationsfaktor och därmed trombbildning
Hazard ratio (HR)	Statistiskt mått som över tid mäter hur ofta en händelse inträffar i en grupp jämfört med en annan grupp
Hematemes	Blodig kräkning

Hemorragisk	Blödning
Heparin	Polysackarid av glykosaminoglykantyp som hindrar blod från att koagulera genom att öka aktiviteten hos antitrombin III, ett protein som hämmar trombin som krävs för koagulering
Hyperlipidemi	Hög nivå blodfetter
Idiopatisk	Oklar orsak till sjukdom
Incidens	Statistisk term för insjuknandefrekvens, dvs antalet händelser under en viss tid
Infrainguinal	Under (infra) ljumske
International Normalised Ratio (INR)	Kvot mellan koagulationstid för patientprov och normal koagulationstid, ett mått på VKA-behandlingens effekt
Intrakraniell	Inuti skallen
Incidence rate ratio (IRR)	Jämför t ex insjuknandeincidens hos exponerade jämfört med icke-exponerade
Irreversibel	Synonym till oomvändbar, obotlig
Ischemisk	Av brist på blod
Intention to treat (ITT)	ITT-analys, alla randomiserade patienter i en studie analyseras
Kohort	Grupp av personer som har vissa definierade egenskaper gemensamt

Kohortstudie	En eller flera grupper av individer följs över en tidsperiod då såväl exponering som utfall mäts
Kompositmått	Samlat utfallsmått bestående av flera utfallsmått
Konfidensintervall (KI)	Ett talintervall som med viss angiven sannolikhet innefattar det sanna värdet för t ex ett medeltal eller en oddskvot. Konfidensintervallet innehåller alla tänkbara värden som inte kan förkastas på grundval av föreliggande data. Vanligen anges övre och nedre gränsen för ett konfidensintervall som har 95 procents sannolikhet
Koronar	Från kranskärl
Koronarsyndrom	Yttringar av kranskärlssjukdom
Kvartil	Fjärdedel
Melena	Svart avföring pga blödning
Metaanalys	Statistisk sammanvägning av resultat från flera studier
Metabol	Från ämnesomsättning
Mitralklaff	Klaff mellan hjärtats vänstra förmak och vänster kammare
Multivariat	Statistisk analys av flera variabler samtidigt
Mural tromb	Blodpropp fäst vid hjärtväggen
Nefrotiskt syndrom	Njursjukdom
Njurinsufficiens	Njurfunktionsnedsättning

New oral anti-coagulants (NOAK)	Nya orala antikoagulantia (blodförtunnande läkemedel)
Non-inferiority design	Studerar om en ny behandling inte är sämre än den kontroll man jämför med
NSTEMI	Non-ST-segment elevation myocardial infarction, dvs icke-ST-höjningsinfarkt
Oddsquot (OR)	En uppfattning om hur starkt sambandet är mellan exponering och sjukdom, en kvot mellan odds, dvs sjuka och friska för exponerade och icke-exponerade
Percutaneous Coronary Intervention (PCI)	Ballongvidgning av kranskärl
Perifer artärsjukdom	Artärsjukdom långt ut i kroppens ben och armar
Peroral	Via munnen
Per-protokoll-analys	Statistisk analys i en klinisk studie av de som följt protokollet
Pivotal	Central
Poisson regressionsteknik	Statistisk regressionsanalys baserad på logaritmiskt värde
Polyfarmaci	Behandling med flera läkemedel samtidigt
Post-hoc-analys	Efteranalys
Prospektiv	Framåtblickande. Mätdata samlas in framåt i tiden

Protonpumps-hämmare	Läkemedelsgrupp som kraftigt hämmar saltsyrasekret-nivån i magen
Regressions-analys	En form av statistisk analys av samvariation mellan en oberoende och en beroende variabel
Reocklusion	Återblockering av blodflöde
Reversible Ischemic Neurological Deficit (RIND)	Neurologiskt bortfallssymtom som varar >24 timmar och <3 veckor
Relativ risk (RR)	En riskkvot, kvoten mellan en risk (t ex för sjukdom) bland exponerade individer och risker för oexponerade
Sekundär-preventiv	Behandling för att förhindra återfall i sjukdom
Sekundär-profylax	Behandling för att förhindra återfall i sjukdom
Signifikant	Ett statistiskt mått på om en observation beror på slump eller inte
Standardised incidens rate ratio (SIR)	Standardiserad incidensrat, ett riskmått
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction – ST-höjningsinfarkt
Stent	Metallnät som placeras i ett sjukt kärl för att hålla det utvidgat och tillåta blodpassage

Stentning	Placering av metallnät i ett sjukt kärl för att hålla det utvidgat och tillåta blodpassage
Stroke	Slaganfall
Subgrupp	En fraktion av en stor grupp med vissa karaktäristika såsom t ex ålder
Subkutan	Under huden
Systematisk översikt	En översikt som avser en tydligt formulerad fråga och som använder systematiska och explicita metoder för att identifiera, välja ut och kritiskt bedöma relevanta studier och som samlar in och analyserar data från dessa. Metaanalyser används ibland för att väga samman resultat
Systemisk blödning	Stor blödning som påverkar hela cirkulationen
Systemisk embolism	Blodproppar som vandrar till olika inre organ såsom hjärna, lungor, mjälte, tarm m fl
Tranistorisk ischemisk attack (TIA)	Attack (övergående neurologiska symtom pga nedsatt blodflöde till del av hjärnan) och som varar <24 timmar
Transfunderad blödning	Stor blödning som behandlats med blodtransfusion
Tromboflebit	Inflammation i ven (oftast ytlig)
Trombosprofylax	Profylax mot blodpropp

Time in therapeutic range (TTR)	Tid inom terapeutisk intervall (för INR-testet)
Trombocyt-hämmare	Förhindrar att blodplättarna, trombocyterna, klumpar ihop sig. På så sätt förebygger medicinerna att blodproppar bildas
Tvärsnittsstudie	Exponering och utfall mäts vid viss tidpunkt eller visst tillfälle
Univariat	Ekvation, funktion beroende av bara en variabel
Vitamin K-antagonist (VKA)	En grupp av läkemedel (kumariner) som använts i över 50 år. I Sverige används huvudsakligen warfarin

12. Projektgruppen, externa granskare, bindningar och jäv

Projektgrupp

Johan Fastbom (ordförande)

Professor i geriatrisk farmakologi, Karolinska Institutet, Solna

Carina Blomström Lundqvist

Professor, Institutionen för medicinska vetenskaper, specialist kardiologi och invärtesmedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Sten Landahl

Professor i geriatrik, Göteborgs Universitet, Göteborg

Christer Norman

Distriktsläkare, Salems Vårdcentral, Stockholm

Lars Sandman (avsnitt om etiska och sociala aspekter)

Professor i vårdetik, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet, Linköping

Kansli

Sigurd Vitols (projektledare)

SBU, Stockholm

Jan Liliemark (biträdande projektledare)

SBU, Stockholm

Kickan Håkanson (projektadministratör)

SBU, Stockholm

Hanna Olofsson (informationsspecialist)

SBU, Stockholm

Externa granskare

SBU anlitar externa granskare till sina rapporter. De har kommit med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidragit till att förbättra rapporten. I slutversionen av rapporten har SBU dock inte kunnat tillgodose alla ändrings- eller tilläggsförslag från de externa granskarna, bl a därför att de inte alltid varit samstämmiga. De externa granskarna står därför inte nödvändigtvis bakom samtliga slutsatser eller andra texter i rapporten.

De externa granskarna var:

Paul Hjemdahl

Professor, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet, Solna

Jan-Håkan Jansson

Professor, Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet, Umeå

Veronica Murray

Senior lab manager, Institutionen för kliniska vetenskaper, Danderyds sjukhus, Karolinska Institutet, Solna

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med krav på saklighet och opartiskhet. I arbetet med att relevans- och kvalitetsgranska studier bedömde de sakkunniga experterna inte artiklar där de själva var medförfattare eller på annat sätt jäviga.