

Information från Läkemedelsverket

Årgång 28 • nummer 1 • februari 2017

sid 12

Antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer – behandlingsrekommendation

Förmaksflimmer är vanligt förekommande och dessutom underdiagnostiserat. Tromboemboliska komplikationer vid förmaksflimmer, varav ischemisk stroke är den dominerande, kan förebyggas med antikoagulantibehandling. Vitamin K-antagonister, i Sverige främst warfarin, har länge haft en dominerande roll, men de senaste åren har en ny grupp direktverkande orala antikoagulantia, NOAK, godkänts som profylax mot stroke och systemisk embolism vid förmaksflimmer. Med anledning av denna utveckling har nya behandlingsrekommendationer utarbetats.

sid 4

Svårbehandlade förgiftningar med Alvedon 665 mg

I takt med att förskrivningen av paracetamol med modifierad frisättning (Alvedon 665 mg) under senare år snabbt har ökat, har Giftinformationscentralen (GIC) uppmärksammat att överdosering av denna beredningsform kan ge särskilt svårbehandlade förgiftningar. GIC har därför ändrat riktlinjerna för handläggning av dessa förgiftningar. Som förskrivare bör man vara medveten om denna problematik och noga försöka anpassa förskriften mängd till patientens förväntade behov.

sid 8

Nya recepthanteringsregler för särskilda läkemedel

I syfte att minska utrymmet för manipulering av särskilda recept träder en föreskriftsändring i kraft från och med den 15 mars 2017. Då kommer apotek inte längre få lämna tillbaka itererade eller färdigexpedierade recept på särskilda läkemedel till patient eller djurägare. Pappersrecept på särskilda läkemedel måste då antingen förvaras på det apotek som utfört första expeditionen eller omvandlas till e-recept, något som redan gällt för narkotiska läkemedel klass II–III sedan mars 2015.

sid 79

Läkemedelsmonografier

Cosentyx (sekukinumab)

sid 84

TLV informerar



LÄKEMEDELVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • scientific • standardisation • transparency • vigilance • approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics

Brexit, EMA och framtiden

Nytt år, nya utmaningar, brukar det sägas lite småhurtigt på fikarasterna och i lunchrummen så här i början av ett år. Just 2017 är uttrycket kanske aktuellt än någonsin. Storbritannien kommer under året att starta förhandlingar om att lämna EU, och USA har fått en ny president som på många områden är ett oskrivet blad. För oss på Läkemedelsverket kommer en av årets frågor att handla om hur EU:s läkemedelsmyndighet, EMA, ska hantera att Storbritannien lämnar unionen vilket innebär att myndigheten som idag ligger i London måste flytta. Den stora frågan är i vilket medlemsland EMA hamnar och hur det fortsatta arbetet ska organiseras efter ett utträde. Idag står Storbritannien för cirka 20 procent av rapportörsuppgifterna inom EMA, vilket kommer att innebära att övriga medlemsländer får mer att göra efter Brexit.

Sverige och EMA

Sveriges läkemedelsmyndighet är efter Storbritanniens den läkemedelsmyndighet som idag bidrar mest till EMA:s arbete och därför är det viktigt och positivt att regeringen har beslutat att arbeta för att få EMA till Sverige. Det här är inte bara ett positivt beslut utan också ett beslut som visar på att Sverige vill vara med och ta ansvar för myndighetens framtid och fortsätta att vara en av de ledande nationerna inom EMA. Jag är övertygad om att Uppsala-Stockholmsregionen är en bra placering av EMA i Sverige. Flera viktiga universitet och utbildningsinstitutioner, en stor, viktig och växande *life science*-sektor och bra kommunikationer är bara några av argumenten för att EMA ska hamna här. Läkemedelsverkets placering i regionen är ytterligare ett. Utöver detta tror jag att det skulle vara en viktig injektion för läkemedelsforskningen och hela hälso- och sjukvården om myndigheten placerades i Sverige.

Läkemedelsverket kommer på alla sätt att bistå regeringen i arbetet med att få EMA till Sverige och jag är övertygad om att Sveriges möjligheter att få EMA är goda. Läkemedelsverket är idag en av de mest anlitade nationella myndigheterna inom EU och vi har ett mycket gott rykte ute i Europa.

Ny avgiftsförordning

I slutet av december fick vi besked från regeringen om att myndigheten skulle få en ny avgiftsförordning från och med den första januari. Det är positivt att vi nu på myndigheten får en bättre kostnadstäckning för det arbete vi utför och att vi kan fortsätta att bedriva verksamhet med bibehållen kvalitet. Det här betyder på intet sätt att vi kan lägga oss på latsidan. Som myndighet har vi ett viktigt uppdrag för den svenska folk- och djurhälsan, ett arbete som ständigt ska utvecklas och förbättras. Därför kommer Läkemedelsverket att fortsätta sitt långsiktiga arbete att effektivisera verksamheten med ett årligt effektiviseringskrav på 2–3 procent.

Nya behandlingsrekommendationer

Förmaksflimmer är ett vanligt sjukdomstillstånd samtidigt som tillståndet är underdiagnostiserat. I slutet av maj förra året anordnade Läkemedelsverket, i samråd med Socialstyrelsen, ett expertmöte om nya riktlinjer för antikoagulantia-behandling vid förmaksflimmer. De nya behandlingsrekommendationerna vid förmaksflimmer presenteras i det här numret. Vidare kan du läsa om de nya recepthanteringsreglerna för särskilda recept som träder i kraft i mars och en ny läkemedelsmonografi om Cosentyx mot plackpsoriasis. Det och mycket annat finns att hitta i årets första nummer av Information från Läkemedelsverket.



Fotograf: Helena Möhlin

Catarina Andersson Forsman
Generaldirektör
Catarina.Andersson.Forsman@mpa.se



Information från Läkemedelsverket
Box 26, 751 03 Uppsala
Telefon 018-17 46 00
Telefax 018-54 85 66
E-post: tidningsredaktionen@mpa.se

Har du ändrat adress?

Vill du ha tidningen till en ny adress ber vi dig skicka både din nya och gamla adress till oss via e-post eller brev.

Ansvarig utgivare: Catarina Andersson Forsman

Redaktion: Christina Hambn, Ulrika Jonsson,
Helén Liljeqvist och Sophia Persson Käll

Ytterligare exemplar kan rekvireras från:
Läkemedel i användning

Tryckt version: ISSN 1101-7104
Elektronisk version: ISSN 2002-2441
Tryck: Taberg Media AB, 2017

Innehåll

Nyheter och rapporter

Svårbehandlade förgiftningar med Alvedon 665 mg	4
Nya recepthanteringsregler för särskilda läkemedel	8
Utbildning om biverkningsrapportering för personal i hälso- och sjukvården	8
Antimikrobiella läkemedel för systemiskt bruk receptbeläggs	9
Ökat antal frågor om olyckor med frätande propplösare i hemmet	9
Uppdaterade kapitel i Läkemedelsboken	10
Förtydligande – Frågor till Läkemedelsverket nummer 6:2016	10
Aktuella möten och konferenser	10

Frågor till Läkemedelsverket

Frågor till Läkemedelsverket	11
------------------------------------	----

Antikoagulantia vid förmaksflimmer

– Behandlingsrekommendation	12
– Bakgrundsdokumentation	32
Epidemiologi och riskkategorisering	33
Warfarins plats i behandlingen	38
NOAK: Faktor Xa-hämmare och trombinhämmare	42
Hur påverkas lab-analyser av NOAK?	52

Koncentrationsbestämning av NOAK: när, hur och varför?	56
Akut reversering av orala antikoagulantia och bridging vid förmaksflimmer	61
Elkonvertering av förmaksflimmer	67
NOAK och stängning av vänster förmaksöra	71
NOAK i samband med ablation	75

Läkemedelsmonografier

Cosentyx (sekukinumab)	79
------------------------------	----

Tandvårds- och läkemedels- förmånsverket informerar

TLV informerar	84
----------------------	----

Biverkningsblanketter

Informationsblad om patientsäkerhet för medicintekniska produkter	87
--	----

Tidigare utgivna nummer

Tidigare utgivna nummer	88
-------------------------------	----



Nyheter och rapporter

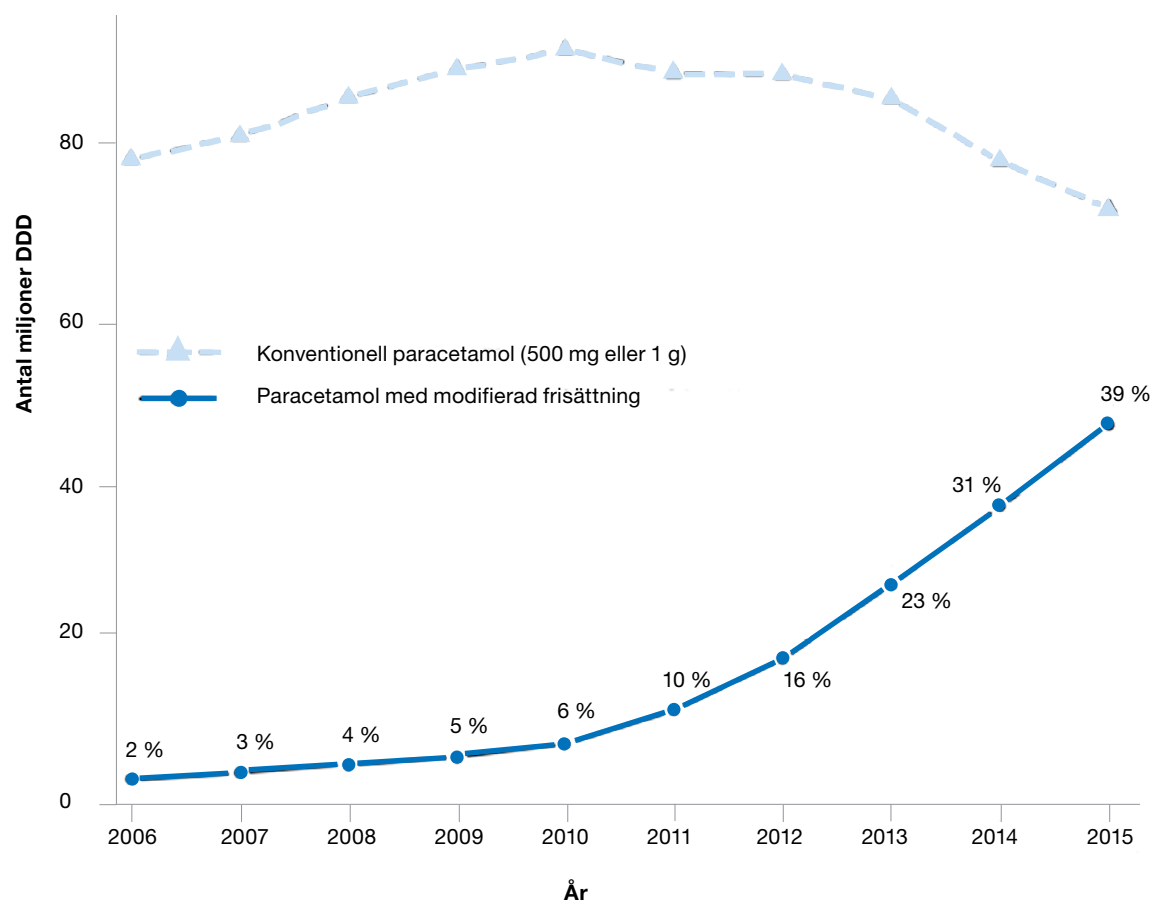
Söker du nyheter om bristsituationer, indragningar eller säkerhetsfrågor? På vår webbplats, www.lakemedelsverket.se, publicerar vi löpande information om detta, men även om större utredningar, lagändringar och mycket annat. Här följer artiklar om aktuella frågor vi vill informera om.

Svårbehandlade förgiftningar med Alvedon 665 mg

Förskrivningen av paracetamol med modifierad frisättning (Alvedon 665 mg) har ökat snabbt under senare år. Samtidigt har Giftinformationscentralen (GIC) uppmärksammat att överdosering av denna beredningsform kan ge särskilt svårbehandlade förgiftningar och har därför ändrat riktlinjerna för handläggning av dessa förgiftningar. Produktresumén har uppdaterats och Läkemedelsverket har initierat en genomgripande utredning av denna risk på Europainivå. Som förskrivare bör man vara medveten om denna problematik och noga försöka anpassa förskrivna mängd till patientens förväntade behov.

Paracetamol med modifierad frisättning (paracetamol MR) godkändes första gången i Sverige 2003. Alvedon 665 mg är för närvarande den enda produkten på den svenska marknaden innehållande paracetamol med delvis fördröjd frisättning. Avsikten med paracetamol MR är främst att genom fördröjd frisättning möjliggöra behandling av kroniska smärttillstånd med dosering tre gånger per dygn istället för fyra, som vid användning av konventionella beredningsformer.

Figur 1. Uthämtade recept på Alvedon 665 mg mätt som definierade dygnsdoser (DDD) jämfört med konventionella beredningsformer av paracetamol av jämförbar styrka.



Procentsiffran vid kurvan för paracetamol MR anger hur stor andel denna produkt utgör av den totala förskrivningen av paracetamol med jämförbar styrka. Datakälla: Socialstyrelsen, Läkemedelsregistret.

Svårvärderade förgiftningar

Behandlingsprinciperna vid överdosering av paracetamol är väletablerade sedan 70-talet. De bygger på att risken för att utveckla leverskada är kopplad till hur hög serumkoncentrationen av paracetamol är i relation till tiden för tablettintaget. Detta samband används för att vägleda om behandling med antidoten N-acetylcystein är indicerad eller inte. Om behandling med antidot är indicerad och ges i tid ger den ett mycket effektivt skydd mot leverskada.

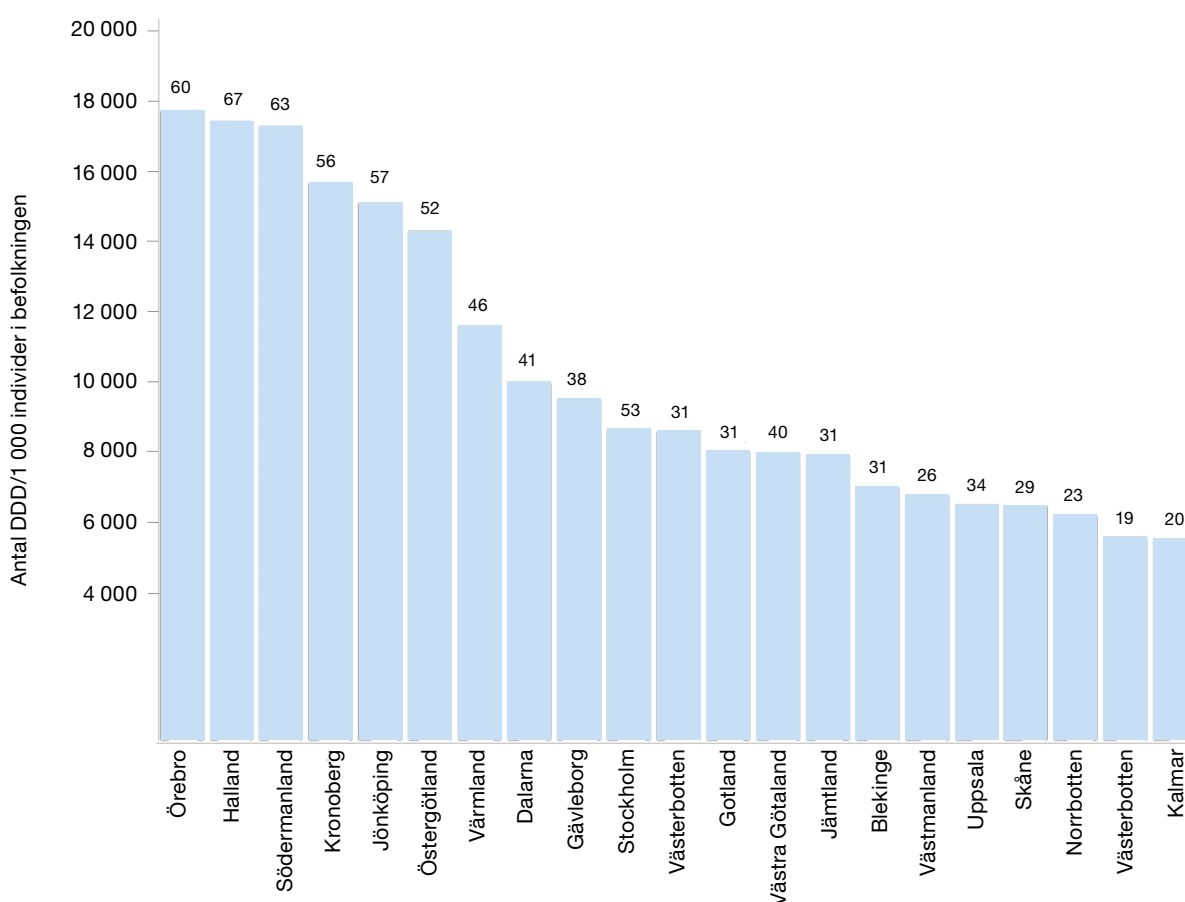
Denna väletablerade handläggning av paracetamolförgiftningar kan dock vara otillräcklig vid uttalade överdoser av paracetamol MR. Vid överdosering av denna beredningsform förekommer en svårförutsägbar fördröjning av maximal serumkoncentration och höga koncentrationer kan kvarstå under lång tid. En studie genomförd av GIC under perioden 2009–2015 visar att en enstaka serumkoncentration tagen 4–8 timmar efter intaget inte är tillräcklig för att bedöma behovet av N-acetylcystein, och att 21 % av de fall som fått tidigt insatt traditionell antidotbehandling ändå utvecklade betydande leverpåverkan (1). Läkemedelsverket initierade därför i juni 2016 en uppdatering av produktresumén för Alvedon 665 mg, med avseende på rekommendationerna för behandling av förgiftningar (2).

Omfattande användning

Användningen av Alvedon 665 mg har ökat markant under senare år och omfattade 2015 närmare 40 % av den totala förskrivningen av paracetamolprodukter med jämförbar styrka i Sverige (Figur 1). Det finns dock betydande regionala skillnader avseende hur stor andel av förskrivningen som utgörs av Alvedon 665 mg (Figur 2). Som mest svarar Alvedon 665 mg för 67 % av förskrivnen paracetamol inom en region.

Huvuddelen av förskrivningen av Alvedon 665 mg sker i primärvården (Tabell I). Detta är förväntat mot bakgrund av det stora antalet patientkontakter som sker inom primärvården, att det innefattar förskrivning till patienter inom särskilt boende och övertagande av kronisk medicinering initierad inom specialistvården. I den specialiserade vården sker den största förskrivningen inom verksamhetsområdena ortopedi, internmedicin och kirurgi. Detta är också förväntat eftersom den absoluta volymen av förskrivning bland annat är relaterad till antal patienter som handläggs inom respektive verksamhetsområde. Den andel av förskrivnen paracetamol som utgörs av Alvedon 665 mg varierar dock betydligt mellan olika verksamhetsområden.

Figur 2. Uthämtade recept på Alvedon 665 mg per region mätt som definierade dygnsdoser (DDD) under perioden januari 2015 till november 2016.



Procentsiffran ovanför staplarna anger hur stor andel av Alvedon 665 mg utgör av den totala förskrivningen av paracetamol med jämförbar styrka inom respektive region. Datakälla: Socialstyrelsen, Läkemedelsregistret.

Tabell I. Uthämtade recept på Alvedon 665 mg per verksamhetsområde under perioden januari 2015 till november 2016.

Verksamhetsområde	Antal definierade dygnsdoser (DDD) i uthämtade recept	Andel som Alvedon 665 mg utgör av den totala förskrivningen av paracetamolprodukter med jämförbar styrka
Primärvård	65 590 242	39 %
Ortopedi	8 543 122	70 %
Internmedicin	4 764 728	37 %
Kirurgi	4 252 908	57 %
Övriga	3 500 438	42 %
Geriatrisk	2 808 533	40 %
Reumatologi	2 123 694	45 %
Gynekologi och obstetrik	1 267 383	70 %
Akut	772 908	49 %
Onkologi	752 877	50 %
Smärtbehandling	634 102	62 %
Rehabilitering	551 467	50 %
Företagshälsövård (FHV)	547 509	60 %
Psykiatri	363 350	33%
Öron-näsa-hals (ÖNH)	252 750	43%
Tandvård	234 291	41%
Barnmedicin	96 999	33%

I läkemedelsregistret anges verksamhetsområden på större detaljnivå än vad som presenteras i Tabell I. De har här sammanförts i mer övergripande kategorier. Datakälla: Socialstyrelsen, Läkemedelsregistret.

Inom kategorierna ortopedi och gynekologi/obstetrik svarar Alvedon 665 mg för 70 % av förskrivningen. Som förväntat är det vanligast att patienterna inom verksamhetsområden med hög andel kroniska smärttillstånd, som till exempel inom reumatologin, hämtar ut recept på Alvedon 665 mg vid upprepade tillfällen (Figur 3). De verksamheter där man kan förvänta sig att en stor andel av patienterna har tillfälliga smärttillstånd i samband med ingrepp, till exempel inom öron-näsa-hals och tandvård, har däremot en hög andel enstaka förskrivningar.

Nya rekommendationer och utredning på Europainivå

Med anledning av de uppdaterade rekommendationerna från GIC gällande hantering av förgiftning med paracetamol MR, uppdaterades i juni 2016 den svenska produktinformationen för Alvedon 665 mg. Ett brev med denna information skickades samtidigt till alla sjukhusläkare, AT-läkare och akutmottagningar, samt publicerades på Läkemedelsverkets webbplats (3).

Enligt de nya riktlinjerna ska provtagning av S-paracetamol ske under en längre tidsperiod och rekommendationen för behandling med antidot har reviderats. Eftersom det för närvarande inte går att fastställa hur effektiva de nya riktlinjerna är bör GIC alltid kontaktas vid misstänkt förgiftning med paracetamol MR.

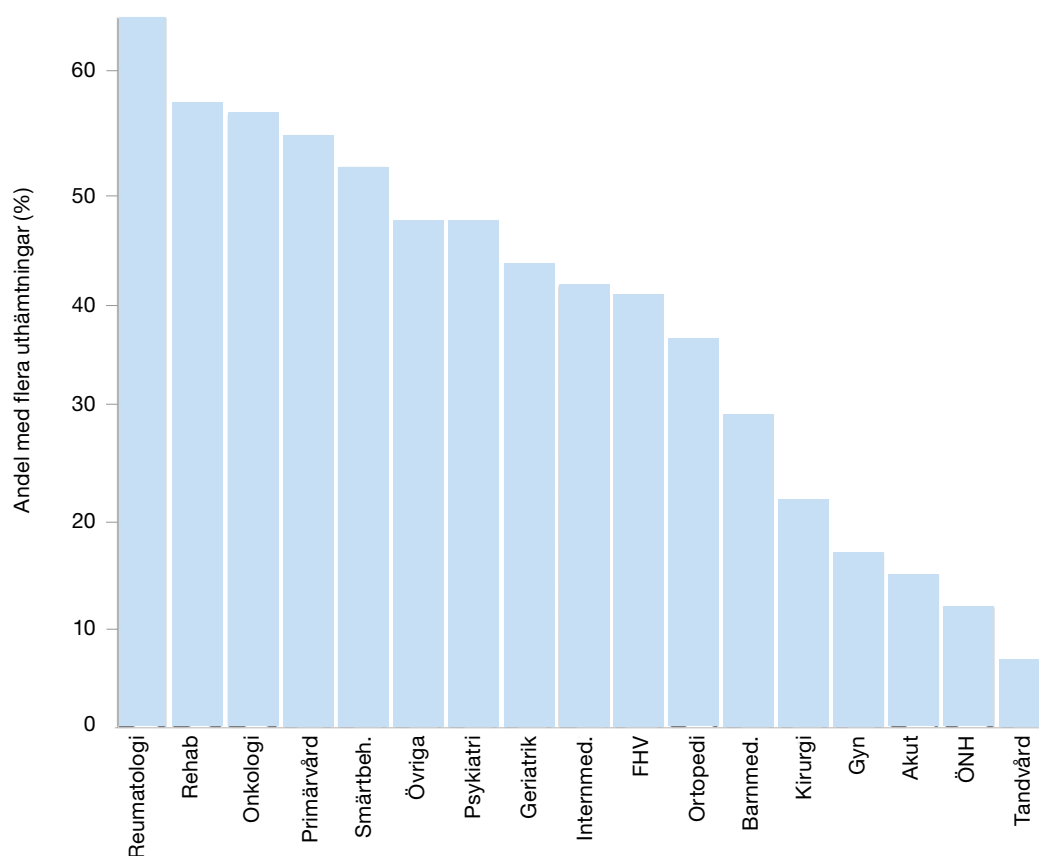
Läkemedelsverket initierade i juli 2016 även en säkerhetsutredning (Referral Art. 31) via den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), för att noggrant utvärdera svårigheten att hantera förgiftningsfall efter intag av paracetamol MR och överväga möjliga gemensamma åtgärder för EMA:s medlemsländer (4). Utredningen leds av EMA:s säkerhetskommitté, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), och omfattar alla produkter i EU innehållande paracetamol MR. Samtliga berörda företag har fått svara på frågor från PRAC och skicka in begärd information. Två medlemsstater (Belgien och Sverige) gör på basen av detta separata utredningar. Företagens svar diskuterades av PRAC i oktober 2016 och resulterade i att ytterligare frågor ställdes till företagen. För att fördjupa beslutsunderlaget anordnas också ett expertmöte av EMA där extern expertis diskuterar specifika frågor för att ge ytterligare underlag för PRAC:s slutgiltiga värdering. Principiellt kan den här typen av formell säkerhetsutredning inom Europasamarbetet mynna ut i att inga åtgärder alls vidtas, att förändringar görs i villkoren för läkemedlets godkännande (till exempel uppdaterad produktinformation eller ändrade indikationer), eller att läkemedlet/läkemedlen tillfälligt eller permanent dras tillbaka från marknaden. Proceduren bedöms kunna avslutas under andra kvartalet 2017.

Råd till sjukvården

Det är viktigt för sjukvården att uppmärksamma att förgiftningar med Alvedon 665 mg kräver förändrade behandlingsprinciper och bör handläggas i samråd med GIC. Den omfattande förskrivningen innebär att risken för dessa förgiftningar ökat de senaste åren. Flertalet paracetamol-förgiftningar är medvetna impulshandlingar i självskadesyfte. Det finns därför anledning att särskilt noga försöka anpassa förskrivna mängd till patientens förväntade behov. Alvedon 665 mg marknadsförs nu också i en mindre förpackning innehållande 48 tabletter. Patienten bör dessutom uppmanas att förvara tabletterna oåtkomligt för obehöriga och att återlämna överblivna tabletter till apoteket.

Läkemedelsstatistiken i den här artikeln har tagits fram i samverkan med Socialstyrelsen, Enheten för epidemiologi och metodstöd.

Figur 3. Andelen patienter som hämtat ut fler än ett recept på Alvedon 665 mg, relaterat till förskrivarens verksamhetsområde.



Upprepad uthämtning har definierats som att intervallet mellan uttagen var kortare än 120 dagar per förpackning. I Läkemedelsregistret anges verksamhetsområden på större detaljnivå. De har här sammanförts i mer övergripande kategorier. Datakälla: Socialstyrelsen, Läkemedelsregistret.

Referenser

1. Höjer J, Salmonson H, Sjöberg G, et. al. J. Läkartidningen 2017;114:32-34.
2. Produktresumé Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning 2017-01-12. Available from: <https://docetp.mpa.se/LMF/Alvedon%20modified-release%20tablet%20SmPC.doc>.
3. Läkemedelsverket. Meddelande till sjukvårdspersonal. Alvedon (paracetamol) 665 mg med modifierad frisättning: standardbehandlingen vid förgiftning är otillräcklig. 2016. Available from: [https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/DHPC/Alvedon_modifierad_frisattning_665_mg_\(paracetamol\)_DHPC_2016-06-29.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/DHPC/Alvedon_modifierad_frisattning_665_mg_(paracetamol)_DHPC_2016-06-29.pdf).
4. Läkemedelsverket. EMA granskar paracetamol med modifierad frisättning. 2016. Available from: <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2016/EMA-granskar-paracetamol-med-modifierad-frisattning/>.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Nya recepthanteringsregler för särskilda läkemedel

Från och med den 15 mars 2017 kommer apotek inte längre få lämna tillbaka itererade eller färdigexpedierade recept på särskilda läkemedel till patient eller djurägare. Pappersrecept på särskilda läkemedel måste därmed aningen förvaras på det apotek som utfört första expeditionen eller omvandlas till e-recept. Sedan mars 2015 finns motsvarande regler för narkotiska läkemedel klass II–III.

Denna föreskriftsändring har sin utgångspunkt i regeringens nationella läkemedelsstrategi med syfte att minska utrymmet för manipulering av särskilda recept (1). Manipulering kan innebära att någon exempelvis ändrar uppgifter på ett pappersrecept med avsikt att komma över en större mängd läkemedel än vad som förordnats (2). Denna typ av manipulation är till stor del relaterad till användningen av pappersrecept och då framför allt för narkotiska läkemedel (1). I Läkemedelsverkets och Socialstyrelsens rapport "Minskad användning av särskilda receptblanketter" (2) föreslås att itererade pappersrecept på särskilda läkemedel måste förvaras på öppenvårdsapotek för att ytterligare expediering ska kunna ske. Eftersom särskilda läkemedel har behov av särskild hantering anser Socialstyrelsen och Läkemedelsverket att det är motiverat att de nya recepthanteringsreglerna omfattar samtliga särskilda läkemedel, oavsett om förskrivning sker till människa eller djur (2).

De nya reglerna inkluderar därmed narkotiska läkemedel klass IV–V samt övriga särskilda läkemedel. För de patienter som vill ha sina recept utskrivna på papper, eller för dem som av någon anledning inte kan ha e-recept, kommer recept på särskilda läkemedel inte återlämnas efter ikraftträdandet av de nya recepthanteringsreglerna. Patienter som önskar ha sina recept elektroniskt kommer inte märka någon skillnad jämfört med tidigare.

Vad gäller för recept utskrivna före 15 mars 2017?

De nya reglerna gäller även för de recept på särskilda läkemedel som är utskrivna före den 15 mars 2017. Vid expedition efter 14 mars 2017 kan patienten eller djurägaren därmed inte få tillbaka pappersrecept på särskilda läkemedel utan dessa måste förvaras på apoteket eller omvandlas till e-recept.

Förskrivning med expeditionsintervall

Läkemedelsverket vill påminna om att förskrivare har möjlighet att ange ett expeditionsintervall på recept, det vill säga hur lång tid som ska ha förflutit innan ett recept får expedieras på nytt. Förordning (2002:687) om läkemedelsförmåner med mera styr hur ofta en patient får hämta ut läkemedel utifrån läkemedelsförmånerna. En patient kan dock vid ett och samma tillfälle hämta ut hela den förskrivna mängden läkemedel om patienten betalar för detta och det inte finns ett expeditionsintervall på receptet. I de fall det är olämpligt att en patient hämtar ut en större mängd läkemedel kan förskrivaren ange ett expeditionsintervall på receptet och därmed styra hur lång tid som ska ha förflutit innan ett recept får expedieras på nytt.

Referenser

1. Nationell läkemedelsstrategi – Handlingsplan 2014. <https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/NLS/Handlingsplan%202014%20Nationella%20%C3%A4lakemedelsstrategin.pdf>
2. Minskad användning av särskilda receptblanketter. Rapport från Läkemedelsverket och Socialstyrelsen. 2015. <https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/rapporter/Rapport%20om%20minskad%20anv%C3%A4ndning%20av%20s%C3%A4rskilda%20receptblanketter.pdf>
3. Läkemedelsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2016:34) om förordnande och utlämnande av läkemedel och teknisk sprit. https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/HSLF-FS/HSLF-FS_2016_34.pdf

Utbildning om biverkningsrapportering för personal i hälso- och sjukvården

Läkemedelsverket tog 2015 fram ett utbildningsmaterial för att öka kunskapen om biverkningsrapportering. Den webbaserade utbildningen är nu publicerad i nytt format.

Hälso- och sjukvårdspersonal fyller en viktig funktion i säkerhetsarbetet med läkemedel genom att rapportera misstänkta biverkningar. Läkemedelsverket publicerade därför 2015 ett webbaserat utbildningsmaterial som ska öka kunskapen om hur man rapporterar biverkningar. Materialet togs fram i samverkan med regionala center för biverknings-

rapportering och finns nu i nytt format på Läkemedelsverkets webbplats. Materialet är till för att användas vid utbildningar av hälso- och sjukvårdspersonal både inom grundutbildning och fortbildning.

Utbildningsmaterialet förklarar och besvarar frågor kring varför, vad, hur och vem som kan eller ska biverkningsrapportera. Det belyser även rapporteringens betydelse för läkemedels säkerheten och ger en inblick i regelverket.

Utbildningen genomförs som en självstudie och finns under Rapportera biverkningar på www.lv.se.

Antimikrobiella läkemedel för systemiskt bruk receptbeläggs

Läkemedelsverket har beslutat att receptbelägga antimikrobiella läkemedel för systemiskt bruk som idag är receptfria. Beslutet är fattat som en del i arbetet mot resistens för att behålla effekten av antimikrobiella läkemedel och gäller från och med den 1 juni.

– Genom att införa receptkrav för dessa läkemedel vill vi minska fel- och överanvändning och aktivt motverka framtida resistensutveckling, säger Anders Lignell, utredare och infektionsläkare på Läkemedelsverket.

Läkemedelsverket gör bedömningen att antimikrobiella läkemedel för systemiskt bruk, för behandling av infektioner orsakade av bakterier, virus, svamp och encelliga parasiter hos människor och djur, ska vara receptbelagda. Läkemedelsverkets beslut stöds av nationellt och internationellt arbete mot antimikrobiell resistens, bland annat WHO:s handlingsplan mot

antimikrobiell resistens vilken antogs under 2015. Det finns idag övertygande bevis för att antimikrobiell resistens drivs av användningen, såväl korrekt som felaktig.

– Antimikrobiell resistens hotar själva kärnan i den moderna medicinen. Därför är det viktigt att vi strävar efter korrekt användning av dessa läkemedel vilket receptkrav kan bidra till, avslutar Anders Lignell.

De receptfria läkemedel som berörs är endosförpackningar av Diflucan, Fluconazol Hexal och Solona vilka samtliga innehåller flukonazol, för behandling av svampinfektion i underlivet.

Även Afamcivir som innehåller famciklovir för behandling av munherpes berörs, men detta läkemedel har inte marknadsförts i Sverige.

Receptkravet gäller från och med den 1 juni 2017.

Ökat antal frågor om olyckor med frätande propplösare i hemmet

Fler ringer till Giftinformationscentralen (GIC) för råd vid olyckor med frätande propplösare i hemmet. Ofta gäller det barn, en utveckling som oroar Lovisa Östberg, apotekare, på GIC.

– Det här är en trend som är viktig att bryta. Propplösare är en mycket farlig kemisk produkt, säger Lovisa Östberg.

Propplösare används för att rensa avlopp från fett, hår, tvål och matrester. De är ofta starkt frätande och kan ge allvarliga och bestående skador i mun, matstrupe, ögon och på huden.

Varje år vårdas barn och vuxna på sjukhus till följd av frätskador orsakade av propplösare. I vissa fall blir skadorna bestående.

Antalet samtal ökar – många hänvisas att uppsöka sjukhus

Antalet samtal till Giftinformationscentralen har visat en stadigt ökande trend ända sedan 2004. Då inkom det 178 frågor om tillbud med propplösare och i 89 av dessa bedömdes risken så pass allvarlig att den drabbade behövde sjukhusvård. År 2015 var motsvarande siffror 338 respektive 195.

– Jämfört med samtal om tillbud med andra kemiska produkter är det en hög andel av dem som ringer in om

propplösare som vi uppmanar att uppsöka sjukvård. En stor andel drabbade är barn och då handlar det främst om barn som smakat på produkten. Det här kan bero på att man är oförsiktig vid användning, inte känner till riskerna eller inte tänker på att förvara produkterna oåtkomligt för barn, säger Lovisa Östberg.

Det är viktigt att allmänheten känner till att propplösare kan orsaka allvarliga frätskador. Giftinformationscentralen för, tillsammans med Kemikalieinspektionen, dialog med representanter för dem som tillverkar och säljer dessa produkter i syfte att minska antalet olyckor.

För diagram och bakgrundsdata se www.giftinformation.se, fliken Aktuellt.

Om Giftinformationscentralen

Den svenska Giftinformationscentralen (GIC) startade år 1960 vid Karolinska sjukhuset som en av de första i Europa och är den enda i landet. Sedan 2009 är GIC en del av Läkemedelsverket, lokaliserad till Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm.

GIC:s huvuduppgift är att per telefon informera om risker, symtom och behandling vid olika typer av akut förgiftning. Telefonrådgivningen är tillgänglig dygnet runt alla dagar på året för allmänhet och sjukvården.

GIC nås på telefon 010-456 67 00. Vid akuta fall via 112.

Uppdaterade kapitel i Läkemedelsboken

På www.lakemedelsboken.se publiceras uppdaterade kapitel kontinuerligt. I takt med detta blir informationen i den senaste tryckta boken från 2014 inaktuell och vi uppmanar läsarna att i första hand använda sig av webbversionen.

Under december 2016 har uppdaterade versioner av följande kapitel publicerats:

- Perifera artärsjukdomar
- Fetma

LB 2014 var den sista utgåvan som publicerades i tryckt format och vi arbetar nu med att förbättra och vidareutveckla Läkemedelsboken som webbprodukt.



Läkemedelsbokens logotyp.

Förtydligande – Frågor till Läkemedelsverket nummer 6:2016

I Frågor till Läkemedelsverket på sidan 22 i nr 6:2016 av *Information från Läkemedelsverket* återgavs en fråga om hur man skriver recept till personer som saknar eller inte kan uppge personnummer. Vi har blivit uppmärksammade på att det publicerade svaret på frågan felaktigt kan tolkas som att personer som saknar personnummer måste betala hela läkemedelskostnaden själva. Inom landstingen och på apotek finns särskilda rutiner för att hantera dessa patienters läkemedelskostnader och det är därför viktigt att ta reda på vad som gäller i varje enskilt fall.

Aktuella möten och konferenser

Nedan listar vi möten där du har möjlighet att träffa oss från Läkemedelsverket.

Möte	Datum och ort
Läkemedelsriksdagen 2017	21 mars i Stockholm
Barnveckan 2017	24–27 april i Göteborg
Apotek & Egenvård 2017	7–8 september i Stockholm



Frågor till Läkemedelsverket

Läkemedelsverket tar emot och besvarar frågor som rör våra ansvarsområden. Här tar vi upp några frågor och svar som vi tror att fler än frågeställaren kan vara intresserade av. Frågorna på denna sida har besvarats av farmaceut och vid behov kvalitetssäkrats av kliniker inom området. De besvaras framför allt med utgångspunkt från godkänd produktinformation eller andra dokument som Läkemedelsverket och EMA, den europeiska läkemedelsmyndigheten, står bakom.

Har du en fråga? Vi nås via e-post registrator@mpa.se eller telefon 018-17 46 00. Växeln är öppen helgfria vardagar 8.00–16.30. Allmänheten kan ringa direkt till Läkemedelsupplysningen på telefon 0771-46 70 10, helgfria vardagar 8.00–18.00.

Jag har skrivit ett recept med fyra uttag (tre månaders förbrukning per uttag) på ett läkemedel som ingår i högskostnadsskyddet. Patienten har nu hämtat ut allt på receptet vid ett och samma tillfälle på apoteket. Jag hade inte fyllt i något expeditionsintervall utan trodde att apoteken räknar ut när patienten tidigast får hämta ut nästa omgång av läkemedlet. Stämmer det att patienten har rätt att hämta ut alla uttag på en gång om hen betalar allting själv (utanför högskostnadsskyddet)?

Om förskrivaren inte angett ett expeditionsintervall på receptet har patienten möjlighet att hämta ut hela mängden läkemedel vid ett och samma tillfälle förutsatt att denne betalar hela summan själv.

Ett expeditionsintervall får apoteken aldrig frångå, även om det skulle vara så att patienten erbjuder sig att betala hela summan.

För att få läkemedel inom högskostnadsskyddet ska två tredjedelar av tiden ha passerat till nästa uttag (med vissa undantag), något som regleras av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Detta styr dock enbart den ekonomiska delen. Som förskrivare kan man därför inte förlita sig på denna regel om man vill förhindra att patienten hämtar ut den totala mängden läkemedel (alla uttag) som förskrivits på receptet vid ett tillfälle. Då är det expeditionsintervallet man ska använda sig av.

Varför luktar mina metformintabletter illa?

Vissa metformintabletter kan lukta illa eftersom det aktiva ämnet metformin har en fiskliknande lukt. För vissa fabrikat är lukten tydligare eftersom olika tabletdrageringar döljer lukten olika effektivt.

Jag har fått ett parallellimporterat läkemedel. Kan jag känna mig trygg med att parallellimporterade läkemedel är kontrollerade och att det är rätt läkemedel som har blivit ompaketerat?

Läkemedelsverket ansvarar för godkännande av läkemedel och läkemedelssäkerhet. Det gäller även vid parallellimport, eller parallelldistribution, som det kallas när ett företag importerar och ompaketerar läkemedel från andra europeiska länder för försäljning i Sverige. Parallellimport av läkemedel bygger på fri rörlighet av varor inom det europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES) och innebär försäljning av ett läkemedel i ett annat EES-land än det land läkemedlet ursprungligen tillverkats och frisläppts för.

Innan parallellimportören får marknadsföra ett parallellimporterat läkemedel i Sverige krävs ett tillstånd för försäljning som beviljas av Läkemedelsverket. Parallellimportören måste också ha ett partihandelstillstånd och ompackaren måste ha ett tillverkningstillstånd, som för svenska företag utfärdas av Läkemedelsverket. För parallellimport av narkotiska läkemedel finns särskilda tillståndskrav.

Läkemedelsverket utövar kontinuerligt tillsyn för att säkerställa att de läkemedel som når användarna håller rätt kvalitet.

Mer om parallellimport och vad som ingår i Läkemedelsverkets bedömning finns att läsa på vår webbplats www.lv.se.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer – behandlingsrekommendation

Huvudbudskap

- Alla patienter med förmaksflimmer och förhöjd risk för ischemisk stroke bör få behandling med OAK (orala anti-koagulantia), det vill säga NOAK (Non-vitamin K Orala AntiKoagulantia) eller warfarin. Riskvärdering med CHA₂DS₂-VASc syftar primärt till att identifiera patienter som har så låg risk för ischemisk stroke att behandling med antikoagulantia bör avstås, och beslutet ska omprövas vid regelbundna kliniska kontroller.
- Vid nyinsättning av orala antikoagulantia till patienter med förmaksflimmer rekommenderas NOAK före warfarin på grund av visad lägre dödlighet och minskad risk för allvarliga blödningar, inkluderande hjärnblödning. Undantag är patienter med mekanisk klaff, minst måttlig mitralisstenos eller allvarligt nedsatt njurfunktion, där endast warfarin ska användas.
- Trombocythämning ska inte användas som strokeskydd vid förmaksflimmer. Trombocythämmare ger ett avsevärt sämre skydd än orala antikoagulantia mot ischemisk stroke och har lika hög blödningsrisk.
- Under pågående eller planerad graviditet är NOAK och warfarin kontraindicerade eller ej rekommenderade. Under amning kan warfarin användas, medan NOAK är kontraindicerade.
- All oral antikoagulantibehandling (NOAK och warfarin) kräver regelbunden klinisk uppföljning. Denna bör inkludera genomgång av allmän hälsosituation med bedömning av riskfaktorer för stroke och blödning, kontroll av blodtryck, blodstatus och uppskattad njurfunktion, samt genomgång av övrig medicinering med risk för interaktioner, patientens följsamhet till behandlingen, eventuella biverkningar och övriga sjukdomar.
- Vid allvarlig blödning eller inför invasiv åtgärd med hög blödningsrisk, där det inte finns tid att avvakta den avklingande effekten av OAK, kan den antikoagulerande effekten reverseras. För den direkta trombinhämmaren dabigatran finns specifik antidot, och för faktor Xa-hämmarna finns viss klinisk erfarenhet och viss dokumentation avseende reversering med protrombinkomplexkoncentrat. Warfarin reverseras i akuta fall med protrombinkomplexkoncentrat och K-vitamin intravenöst.
- Vid kortvarigt uppehåll av antikoagulation i samband med kirurgi/invasiva åtgärder hos patienter med NOAK eller warfarin som strokeprofylax vid förmaksflimmer, rekommenderas inte rutinmässig överbryggande behandling med lågmolekylärt heparin (LMH).
- Inför blodiga standardingrepp i munhålan (tandextraktioner, implantatoperationer, biopsier) bör NOAK eller warfarin i normalfallet inte sättas ut. Eventuell blödning ska istället åtgärdas med lokalt hemostatikum, suturering och tranexamsyra lokalt. Mer omfattande ingrepp bör handläggas av tandläkare med kunskap och rutiner för hanterande av eventuella blödningskomplikationer.
- Inför elektiv elkonvertering eller flimmerablation ska alla patienter förbehandlas minst tre veckor med ett OAK. Detta gäller även patienter utan riskfaktorer för ischemisk stroke. För patienter med riskfaktorer för ischemisk stroke ska behandling fortgå tills vidare, även efter omslag till sinusrytm. För patienter utan riskfaktorer för stroke ska behandling fortgå minst fyra veckor efter elkonvertering och två månader efter ablation.

Inledning

Den 26–27 maj 2016 arrangerade Läkemedelsverket ett expertmöte där antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer diskuterades. Vid mötet deltog representanter för berörda medicinska specialiteter, tillsammans med experter från Läkemedelsverket. Mötet planerades i samråd med Socialstyrelsen, som i de nationella riktlinjerna för hjärtsjukvård (utgivna hösten 2015) inkluderar riktlinjer för antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer. Socialstyrelsens nationella riktlinjer riktar sig främst till beslutsfattare inom hälso- och sjukvården. Därför bedömdes det föreligga ett behov av praktiskt tillämpbara behandlingsriktlinjer för kliniker i mötet med förmaksflimmerpatienter i den kliniska vardagen.

Tromboemboliska komplikationer vid förmaksflimmer,

varav ischemisk stroke är den dominerande, kan förebyggas med antikoagulantibehandling, där vitamin K-antagonister, i Sverige främst warfarin, länge har haft en dominerande roll. De senaste åren har en ny grupp direktverkande orala antikoagulantia godkänts som profylax mot stroke och systemisk embolism vid förmaksflimmer. De nyare läkemedlen blev kända under samlingsbegreppet NOAK – Nya Orala AntiKoagulantia eller Non-vitamin K Orala AntiKoagulantia (i internationell litteratur *NOAC – Novel Oral AntiCoagulants* eller *Non-vitamin K Oral AntiCoagulants*). På senare tid har även begreppet DOAK – Direktverkande Orala AntiKoagulantia – börjat användas. I nuläget är dock NOAK ett etablerat begrepp, varför vi har valt att använda det i denna behandlingsrekommendation.

Behandlingsrekommendationen är baserad på bakgrunds-dokument, som innehåller vetenskaplig bakgrund och referenser avseende de olika delarna av området antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer, samt på produktresuméerna för de olika orala antikoagulantia.

Om förmaksflimmer

Förmaksflimmer är vanligt förekommande och dessutom underdiagnostiserat. Särskilt vanligt är det bland äldre, och hos patienter med tidigare stroke, hjärtinfarkt eller hjärtsvikt. Förmaksflimmer förekommer också oftare vid högt blodtryck, diabetes, kronisk njursjukdom, hyper- och hypotyreos, obesitas, obstruktivt sömnapné syndrom, KOL (kronisk obstruktiv lungsjukdom), rökning samt alkoholmissbruk. Paradoxalt nog förefaller det också som om fysiskt vältränade individer löper ökad risk att utveckla förmaksflimmer. På grund av den höga prevalensen av åkomman bör diagnosen förmaksflimmer alltid övervägas i dessa grupper. Hos patienter med ischemisk stroke eller TIA (Transitorisk Ischemisk Attack) ska tidigare icke-diagnostiserat förmaksflimmer noggrant efterforskas. För mer detaljerad beskrivning av epidemiologi och naturläbörlopp hänvisas till bakgrunds-dokumentet [Epidemiologi och riskkategorisering](#).

I studier förekommer ofta begreppet "icke-valvulärt förmaksflimmer". Med det avses att det varken föreligger mekanisk hjärklaff eller mitralisstenos av minst måttlig grad, det vill säga tillstånd med indikation för warfarinbehandling.

Strokerisk vid förmaksflimmer

Vid ställningstagande till antikoagulantibehandling likställs

- permanenta och icke-permanenta förmaksflimmer,
- förmaksflimmer och förmaksfladder (Rekommendationsgrad I/B),
- symtomatiska och icke-symtomatiska ("tysta") förmaksflimmer,
- situationsutlösta (till exempel efter hjärtkirurgi, vid sepsis, efter alkoholintag) och icke situationsutlösta förmaksflimmer.

Det är för närvarande oklart hur frekventa eller hur långvariga flimmerattacker som utgör en risk. Enligt en allmänt accepterad definition jämföras till vidare förmaksflimmer med duration 30 sekunder eller mer med ihållande förmaksflimmer. Vid korta stickprovsmässiga EKG-registreringar kan det vara svårt att utesluta att episoden varat mer än 30 sekunder. Vid kontinuerliga registreringar via till exempel pacemaker kan man visserligen identifiera episoder som varat mer än 30 sekunder. Dock behöver enligt *ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation (2016)* förmaksflimmer verifieras med EKG (3).

Vid förekomst av mycket korta episoder av förmaksflimmer är sannolikt riskvärdering enligt CHA₂DS₂-VASc (Tabell I) viktigare än tidsaspekten.

Behandling med antikoagulantia bör ges till alla patienter med EKG-dokumenterat förmaksflimmer och riskfaktorer för ischemisk stroke. Riskstratifieringen syftar i första hand till att identifiera patienter som har så låg risk för ischemisk stroke att man bör avstå från behandling. Denna bedömning ska omprövas vid regelbundna kliniska kontroller.

Riskfaktorer för ischemisk stroke och blödning

Risken för ischemisk stroke och systemisk embolism bör skattas med CHA₂DS₂-VASc-poäng (Rekommendationsgrad I/A), se Tabell I. De starkaste riskfaktorerna för ischemisk stroke är hög ålder och tidigare ischemisk stroke.

Risken för ischemisk stroke utan antikoagulantibehandling är nästan alltid större än risken för blödning vid antikoagulantibehandling. Den absoluta nyttan med behandling är i de flesta fall större hos äldre och sjukare än hos yngre och friskare individer.

Risken för blödning är ökad hos äldre och hos patienter med tidigare allvarlig blödning (till exempel intracerebral blödning), anemi, njursvikt eller okontrollerad hypertoni. Följande riskfaktorer för blödning bör identifieras och om möjligt korrigeras:

- hypertoni,
- läkemedel som ökar risken för blödning, såsom trombocythämmare och NSAID,
- överdriven alkoholkonsumtion,
- anemi,
- labila PK(INR)-värden eller tid i terapeutiskt område < 60 % hos patienter med warfarin.

Tabell I. CHA₂DS₂-VASc-poäng.

		Poäng
C	Hjärtsvikt	1
H	Hypertoni (> 140/90 mmHg eller hypertoni-behandling)	1
A₂	Ålder ≥ 75 år	2
D	Diabetes	1
S₂	Tidigare stroke, TIA eller systemisk embolism	2
V	Vaskulär sjukdom (perifer kärlsjukdom, hjärtinfarkt eller aortaplack)	1
A	Ålder 65–74 år	1
Sc	Kvinna	1

Kliniska riskpoängssystem som HAS-BLED (*Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol*) och ORBIT (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of atrial fibrillation*) har dålig precision för den individuella patienten och ska generellt inte användas som skäl till att avstå antikoagulantibehandling (1–3).

Indikation för antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer

CHA₂DS₂-VASc används för att bedöma om den individuella strokerisken vid förmaksflimmer är så stor att den motiverar skyddande behandling med antikoagulantia.

Indikation för antikoagulantibehandling föreligger hos (Rekommendationsgrad I/A):

- Män: CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 poäng.
- Kvinnor: CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 poäng (extrapoängen för det kvinnliga könet).

Antikoagulantibehandling bör övervägas hos (Rekommendationsgrad IIa/B):

- Män: CHA₂DS₂-VASc 1 poäng.
- Kvinnor: CHA₂DS₂-VASc 2 poäng (extrapoängen för det kvinnliga könet).

Vid beslut om behandling ska stor hänsyn tas till åldern, som är en stark riskfaktor för stroke.

Indikation för antikoagulantibehandling saknas hos (Rekommendationsgrad III/A):

- Män: CHA₂DS₂-VASc 0 poäng.
- Kvinnor: CHA₂DS₂-VASc 1 poäng (enbart kvinnligt kön).

Undantag:

Planerad konvertering eller kateterablation ska alltid för- och efterbehandlas med antikoagulantia, oavsett CHA₂DS₂-VASc poäng.

Observera att trombocythämning med till exempel acetylsalicylsyra (ASA) eller klopido­grel inte ska användas som strokeskydd vid förmaksflimmer.

Omrövning av indikationer och kontraindikationer för antikoagulantibehandling ska göras fortlöpande.

Val av strokeförebyggande behandling

Beslut om behandlingsinledning och val av orala antikoagulantia ska styras av en sammanfattande bedömning av förväntad nytta och möjliga risker för varje enskild patient. Risken för ischemisk stroke och systemisk tromboembolism ska vägas mot blödningsrisken. Vid valet av läkemedel och dos bör hänsyn tas till individuella faktorer, se Tabell II. Stor hänsyn ska tas till patientens önskemål, vilket ställer stora krav på adekvat muntlig och skriftlig information till patienten om läkemedlens effekter och biverkningar, särskilt skillnader i blödningsrisker.

”Risk för ischemisk stroke och systemisk tromboembolism ska vägas mot blödningsrisk”

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård likställer warfarin och NOAK vid pågående antikoagulantibehandling, då warfarinbehandlingen i Sverige generellt håller hög kvalitet med god genomsnittlig TTR (tid i terapeutiskt område) på cirka 70–80 %. Dock bör NOAK beaktas, särskilt vid nyinsättning, då risken för hjärnblödning med warfarin, oberoende av TTR, är högre än med NOAK. Vid nyinsättning av antikoagulantia hos de patienter som är lämpliga för NOAK, rekommenderar nya riktlinjer från *European Society of Cardiology* (ESC) 2016 NOAK före warfarin på grund av visad lägre dödlighet och minskad risk för allvarliga blödningar, inkluderande hjärnblödning (3) (Rekommendationsgrad I/A). NOAK kan också övervägas till patienter med mindre välfungerande warfarinbehandling (3) (Rekommendationsgrad IIb/A).

Vårdenheter som initierar och följer upp behandling med warfarin ska uppfylla vissa definierade kvalitetsparametrar, inklusive god TTR-kontroll (Rekommendationsgrad I/A).

Acetylsalicylsyra eller annan typ av trombocythämmande behandling rekommenderas inte som ett alternativ till antikoagulantia för skydd mot ischemisk stroke vid förmaksflimmer (Rekommendationsgrad III/A). Trombocythämmare ger ett betydligt sämre skydd än antikoagulantia mot ischemisk stroke, och medför en avsevärd blödningsrisk.

För en praktisk vägledning av faktorer som kan ha betydelse för val av läkemedel och dos vid antikoagulantibehandling, se Tabell II.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Tabell II. Antikoagulantibehandling som strokeprofylax vid förmaksflimmer: en praktisk vägledning av faktorer som kan ha betydelse för val av läkemedel och dos.

Notera att direkta jämförelser mellan olika NOAK saknas. Observera också att flera olika faktorer hos samma patient kan påverka valet av behandling.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Warfarin
Dosering	150 mg × 2 110 mg × 2 övervägs om minst ett av följande: - ålder 75–80 år - GFR 30–50 ml/min - gastrit, esofagit, gastroesofageal reflux - ökad blödningsrisk	20 mg × 1	5 mg × 2	60 mg × 1	Startdos 5–7,5 mg dagligen. Därefter med ledning av PK(INR).
Dosjustering	110 mg × 2 om: - ålder > 80 år	15 mg × 1 om: - GFR 15–50 ml/min	2,5 mg × 2 om minst två av följande: - ålder > 80 år - vikt < 60 kg - krea ≥ 133 µmol/l 2,5 mg × 2 om: - GFR 15–29 ml/min	30 mg × 1 om minst ett av följande: - GFR 15–50 ml/min - vikt ≤ 60 kg - samtidig användning av ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol	Ingen
GFR 15–30 ml/min	Kontraindicerat	Mindre bra val ^a	Mindre bra val ^b	Mindre bra val ^c	Lägre startdos, tätare PK(INR)-kontroller
GFR < 15 ml/min	Kontraindicerat	Rekommenderas inte*	Rekommenderas inte*	Rekommenderas inte*	Lägre startdos, tätare PK(INR)-kontroller
Mekanisk hjärtklaffprotes	Kontraindicerat	Rekommenderas inte*	Rekommenderas inte*	Rekommenderas inte*	Godkänd indikation
Risk för intra-kraniell blödning jämfört med warfarin	Lägre	Lägre	Lägre	Lägre	Jämförande substans
Antidot**	Finns	Saknas**	Saknas**	Saknas**	Finns
Interaktioner (med vanliga läkemedel samt föda)	Få	Få	Få	Få	Många
Provtagningsfrekvens***	Låg	Låg	Låg	Låg	Hög
Dosdispensering	Ej möjligt (p.g.a. fuktkänslighet)	Möjligt	Möjligt	Möjligt	Ej möjligt
Krossbart läkemedel	Nej	Ja	Ja	Ja	Ja
Kan tas oberoende av tidpunkt för matintag	Ja	Nej****	Ja	Ja	Ja

^a ROCKET-studien (14) exkluderade patienter med beräknad kreatininclearance (eCrCl) < 30 ml/min.

^b ARISTOTLE-studien (15) exkluderade patienter med eCrCl < 25 ml/min.

^c ENGAGE-studien (16) exkluderade patienter med eCrCl < 30 ml/min.

* Studier saknas vid dessa tillstånd, varför NOAK inte rekommenderas.

** Det saknas studier som visat högre överlevnad vid användning av antidot. För faktor Xa-hämmarna finns fallrapporter och studier som beskriver reverserande effekt med protrombinkomplexkoncentrat (PKK). Specifik antidot mot faktor Xa-hämmarna är under utveckling.

*** Med provtagning vid NOAK-behandling avses kontroll av blodstatus respektive njurfunktion (se avsnitt om uppföljning), men ej rutinmässigt koncentrationsbestämningar av NOAK. Vid warfarinbehandling krävs regelbunden kontroll av PK(INR).

**** Biotillgängligheten ökar från knappt 70 % till nästan 100 % vid samtidigt intag av föda.

Faktorer att särskilt beakta vid val av orala antikoagulantia

- **Nedsatt njurfunktion:**
Vid gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) förordas i första hand warfarin eftersom data och klinisk erfarenhet för NOAK vid denna njurfunktionsnivå är begränsade.
- **Mekanisk klaff/mitralisstenos:**
Till patient med mekanisk klaff eller mitralisstenos (minst måttlig) ska endast warfarin väljas som antikoagulantibehandling (Rekommendationsgrad I/B). NOAK är kontraindicerade eller rekommenderas inte (Rekommendationsgrad III/B för mekanisk klaff, Rekommendationsgrad III/C för mitralisstenos).
- **Graviditet och amning:**
NOAK är kontraindicerade under hela graviditeten (Rekommendationsgrad III/C) och warfarin under graviditetens första trimester och sista fyra veckor. Istället kan lågmolekylärt heparin (LMH) ges (Rekommendationsgrad I/B). Warfarin kan användas under amning, NOAK är kontraindicerade under amning.
- **Hög/låg kroppsvikt:**
Till patienter med extremt hög eller låg kroppsvikt kan det vara rimligt att välja warfarin på grund av osäkerhet om standarddosering av NOAK ger tillfredsställande effekt. Koncentrationsbestämning av NOAK kan vara av värde.

- **Antidot/reversering:**
För dabigatran och warfarin finns antidot tillgänglig vid blödning eller brådskande ingrepp där den antikoagulerande effekten behöver reverseras. Emellertid saknas studier som visat att dessa har effekt på överlevnad.

Allmänna överväganden

Tillstånd då NOAK respektive warfarin inte rekommenderas eller är kontraindicerade visas i Faktaruta 1.

Speciella patientgrupper

Anemi eller tidigare gastrointestinal blödningsproblematik

Patienter med anemi har i studier av antitrombotisk behandling en ökad risk för blödning och komplikationer, varför orsaken till anemi alltid ska klarläggas innan behandling med orala antikoagulantia påbörjas.

Gastrointestinal blödning i sjukhistorien utgör också en riskfaktor. Även här är det viktigt med diagnostik och att orsaken till blödning i möjligaste mån är undanröjd innan behandling med antikoagulantia påbörjas.

Faktaruta 1. Tillstånd då NOAK respektive warfarin inte rekommenderas eller är kontraindicerade.

Sammanfattningen är baserad på produktresuméer. Produktresuméer är levande dokument som uppdateras fortlöpande, t.ex. då ny säkerhetsinformation blir känd. Inför insättande eller byte av läkemedel, konsultera alltid aktuell version av respektive läkemedels produktresumé som nås via Läkemedelsfakta på Läkemedelsverkets webbplats, www.lv.se/LMF.

Antikoagulation med NOAK eller warfarin är kontraindicerad eller rekommenderas inte vid:

- Pågående kliniskt signifikant blödning.
- Händelser eller tillstånd med kliniskt signifikant ökad blödningsrisk, till exempel:
 - blödningsjukdom (trombocytopeni/-funktionsdefekt, hemofili, von Willebrands sjukdom),
 - hög blödningsbenägenhet gastrointestinalt, urogenitalt eller respiratoriskt (till exempel pågående/nylig ulceration, malign tumör med hög blödningsrisk, esofagusvaricer),
 - nyligen genomgången intrakraniell blödning eller hjärn-/rygggradsskada,
 - icke åtgärdad arteriovenös missbildning eller vaskulärt aneurysm, intracerebral/-spinal vaskulär missbildning,
 - nyligen genomgången kirurgiskt ingrepp i CNS (inklusive spinalpunktion), rygggrad eller ögon,
 - okontrollerad hypertoni.
- Leversjukdom med koagulopati.
- Samtidig behandling med annat antikoagulantium.
- Se avsnitt om interaktioner.

NOAK är kontraindicerade eller rekommenderas inte vid:

- Gravt nedsatt njurfunktion:
 - kontraindikation för dabigatran: GFR < 30 ml/min,
 - rekommenderas ej för apixaban, rivaroxaban och edoxaban: GFR < 15 ml/min,
 - begränsade data för rivaroxaban och edoxaban: GFR 15–30 ml/min,
 - begränsade data för apixaban: GFR 15–25 ml/min.
- Mekanisk hjärklaffprotes eller mitralisstenos (minst måttlig).
- Graviditet och amning.

Warfarin är kontraindicerat eller rekommenderas inte vid:

- Graviditet: kontraindicerat under graviditetens första trimester och sista fyra veckor, och bör undvikas under den övriga tiden. Vid graviditet hos patient med mekanisk hjärklaff, eller indikation för warfarin av andra speciella skäl, ska specialist kontaktas.
- Svårigheter att följa angiven dosregim.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion har större risk att drabbas av tromboembolisk komplikation vid förmaksflimmer, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Samtidigt har patienter med njursvikt en klart ökad risk för blödningskomplikationer. Det är således av stor vikt att regelbundet bedöma patientens njurfunktion vid behandling med anti-koagulantia, oavsett om patienten behandlas med warfarin eller NOAK.

Samtliga NOAK elimineras i varierande grad via njurarna. Därför måste hänsyn tas till njurfunktion vid behandling med och dosering av dessa, särskilt avseende dabigatran och edoxaban som till 80 % respektive 50 % elimineras renalt. Vid nedsatt njurfunktion med GFR < 30 ml/min är dabigatran kontraindicerat och data för apixaban, rivaroxaban och edoxaban är begränsade, varför warfarin här bör väljas i första hand.

”Vid dosering av NOAK bör patientens absoluta eGFR beräknas”

Metoder för bedömning av njurfunktion

Njurfunktionen skattas genom beräkning av eGFR från plasmakoncentrationen av kreatinin eller cystatin C. Olika laboratorier och läkemedelsmoduler i landet använder olika formler för beräkning av eGFR. Det bör beaktas att man i samtliga pivotala randomiserade kontrollerade studier av NOAK använde den kreatininbaserade Cockcroft-Gault (CG)-formeln för att skatta njurfunktion. Denna formel anger njurfunktionen som absolut skattat kreatininclearance (eCrCl) i ml/min. Olika metoder för estimering av njurfunktion kan ge olika värden hos samma individ och är inte automatiskt identiska eller utbytbara. Användning av andra skattningsmetoder än CG-formeln vid dosering av NOAK kan teore-

tiskt innebära en risk för överdosering, särskilt hos äldre (4). Därför rekommenderas att Cockcroft-Gault formeln används för att skatta njurfunktionen vid dosering av NOAK, främst hos äldre och personer med låg kroppsvikt, som ett komplement till andra skattningsmetoder.

Absolut eGFR vid dosering av NOAK

Vid dosering av NOAK bör patientens absoluta eGFR beräknas (ej kroppsytanormerat), i synnerhet hos patienter med kraftigt avvikande kroppsstorlek (till exempel mycket hög eller låg kroppsvikt). Vid beräkning av eGFR(kreatinin) eller eGFR(cystatin C) anger de flesta formler ett kroppsytanormerat (relativt) eGFR, med enheten ml/min/1,73 m² kroppsytan.

Patientens absoluta eGFR beräknas utifrån kroppsytanormerat eGFR med uppgift om patientens vikt och längd, enklast via en webbaserad kalkylator (till exempel www.egfr.se).

Nedsatt leverfunktion

Indikationen för antikoagulantia bör vägas mot den ökade blödningsrisken vid nedsatt leverfunktion.

NOAK

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för användning av NOAK hos patienter med nedsatt leverfunktion, eftersom patienter med aktiv leversjukdom eller transaminasvärden > 2 gånger (dabigatran, apixaban, edoxaban) respektive > 3 gånger (rivaroxaban) de övre referensvärdena exkluderats från kliniska prövningar.

För patienter med transaminasvärden > 2 gånger den övre gränsen för normalvärdet rekommenderas inte dabigatran, och apixaban och edoxaban ska användas med försiktighet.

Samtliga NOAK är kontraindicerade vid leversjukdom med koagulationsrubbning och kliniskt signifikant blödningsrisk, och vid levercirrhos med *Child-Pugh score* B–C.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Warfarin

Nedsatt leverfunktion kan ge en förstärkt effekt av warfarin. En låg startdos och noggrann monitorering rekommenderas. Warfarin är kontraindicerat vid betydande leverinsufficiens med koagulationspåverkan.

Graviditet och amning

För både warfarin och NOAK gäller att fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling. Om kvinnan planerar att bli gravid insätts i regel lågmolekylärt heparin (LMH) i stället för ett oralt antikoagulantium. Vid graviditet hos patient med mekanisk hjärklaff eller indikation för warfarin av andra speciella skäl, ska specialist kontaktas.

NOAK

På grund av risken för blödning och att NOAK kan passera placentan är NOAK kontraindicerade under graviditet. I djurstudier har dabigatran, edoxaban och rivaroxaban visat reproduktionstoxisk effekt.

Det finns inga kliniska data beträffande NOAK hos barn som ammas. Uppgifter från djur indikerar att NOAK utsondras i modersmjölk. NOAK är därför kontraindicerade under amning.

”Observera att interaktionerna skiljer sig mellan de olika NOAK”

Warfarin

Warfarin passerar placentan och kan orsaka allvarliga missbildningar, blödningar hos fostret och fosterdöd. Användning av warfarin under graviditet rekommenderas ej och är kontraindicerat under den första trimestern samt under de fyra sista veckorna av graviditeten.

Warfarin passerar över i modersmjölk, men vid terapeutiska doser förväntas ingen inverkan på barnet. Warfarin kan användas under amning.

Interaktioner

Läkemedelsinteraktioner som kan kräva dosanpassning eller byte av behandling måste noga beaktas för warfarin liksom för samtliga NOAK.

Vid antikoagulantibehandling bör patienten avrådas från samtidigt intag av växtbaserade läkemedel, naturläkemedel och kosttillskott eftersom vissa produkter, till exempel Johannesört och omega-3-fettsyror, kan interagera med orala antikoagulantia.

NOAK

Generellt gäller att antalet interaktioner är färre för NOAK än för warfarin. Observera att interaktionerna skiljer sig mellan de olika NOAK. Viktiga läkemedelsgrupper att beakta vid behandling med NOAK är antimykotika, antiepileptika, proteashämmare, vissa antibiotika (till exempel makrolider och rifampicin) och vissa antiarytmika (till exempel verapamil, amiodaron och dronedaron).

För detaljerad information om viktiga interaktioner för NOAK se Tabell II i bakgrundsdokumentet **NOAK: faktor Xa-hämmare och trombinhämmare** samt respektive läkemedels produktresumé som nås via Läkemedelsfakta på Läkemedelsverkets webbplats, www.lv.se/LMF. Vid behov av samtidig behandling med interagerande läkemedel rekommenderas kontakt med relevant specialist.

Warfarin

Warfarinbehandling medför ett flertal kända risker för interaktioner, inklusive med födoämnen som innehåller vitamin K. Dock ska inga särskilda kostråd ges, utan patienterna rekommenderas att äta regelbundet och allsidigt.

Försiktighet ska iakttas vid ändring av övrig medicinering. Vid in- eller utsättning eller dosjustering av läkemedel som kan interagera med warfarin krävs intensifierad monitorering av PK(INR).

Kombination med trombocythämmare

Kombinationsbehandling med antikoagulantia och trombocythämmare, till exempel efter perkutan koronar intervention (PCI) eller hjärtinfarkt, innebär alltid en ökad risk för blödning. Man bör därför eftersträva kortast möjliga tid för kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra och/eller klopido­grel (Rekommendationsgrad IIa/C).

Vetenskapligt underlag för kombinationsbehandling med orala antikoagulantia och trombocythämmarna tikagrelor eller prasugrel är otillräckligt och denna kombination bör därför undvikas.

Praktiska aspekter**Praktiska råd vid insättning av NOAK eller warfarin**

Blödningsanamnes är viktigt vid start av all behandling med blodförtunnande medel. Inför nyinsättning av orala antikoagulantia bör följande blodprover tas:

- Blodstatus: B-Hb, B-TPK.
- Koagulation: P-PK(INR), P-APTT.
- Njurfunktion: P/S-Kreatinin, eGFR.
- Leverfunktion: P/S-ALAT, P/S-ALP.

Patientinformation

Patienten ska få utförlig skriftlig och muntlig information om behandlingen, individuellt anpassad till sina förutsättningar. Följande bör ingå i patientinformationen:

- Syfte med behandlingen.
- Vikten av god följsamhet till behandlingen.
- Risker/vinster med respektive utan behandling.
- Åtgärder vid blödningar.
- Andra biverkningar.
- Värktabletter.
- Växtbaserade och naturläkemedel samt kosttillskott.
- Kost/alkohol.
- Operationer/invasiva ingrepp, inklusive tandingrepp.
- Uppföljning av behandlingen.
- Menstruation.
- Graviditet och amning.
- Åtgärder vid glömd dos.

”Patienten ska få utförlig och individuellt anpassad information”

Patientinformationen kan med fördel repeteras av en sjuk-sköterska som är kunnig inom antikoagulantibehandling.

Patienten ska förses med informationsbricka och kort som upplyser om behandlingen med warfarin respektive NOAK samt med uppgift om behandlande vårdenhets.

Patienter som behandlas med orala antikoagulantia (såväl NOAK som warfarin) bör tillfrågas om deltagande i nationella kvalitetsregister.

Dosering*NOAK*

Studier indikerar att NOAK i klinisk praxis inte sällan ges i för låg dos. Följ doseringsrekommendationer i produktresuméerna och undvik att underdosera NOAK, då detta kan leda till minskad skyddseffekt mot ischemisk stroke. Situationer då lägre NOAK-doser rekommenderas eller bör övervägas finns beskrivna i Tabell II.

Warfarin

Målintervall för (PK)INR ska vara 2,0–3,0 om inga särskilda skäl föreligger, som till exempel mekanisk mitralisklaff, där högre målintervall eftersträvas (vanligen 2,5–3,5). Risken för embolisk stroke ökar markant vid PK(INR) < 2, vilket innebär att ett lägre målintervall riskerar att ge sämre skyddseffekt. Äldre patienter och patienter med njursvikt eller lever-svikt ska ha samma målintervall (PK[INR] 2,0–3,0) men behöver ofta en lägre dos för att uppnå detta.

Om möjligt är långa doseringsintervall på minst 4–6 veckor att föredra vid warfarinbehandling, då det minskar risken för onödiga dosjusteringar resulterande i svängande PK-värden.

Byte mellan olika antikoagulantia*Byte från warfarin till NOAK*

Avsluta behandling med warfarin och starta behandling med NOAK när PK(INR) är < 2,0 (dabigatran och apixaban), respektive < 2,5 (rivaroxaban och edoxaban).

Byte mellan två NOAK

Detta har inte provats i studier. Om njursvikt inte föreligger (GFR ≥ 50 ml/min) kan det nya preparatet ges vid tidpunkten för nästa planerade dos. Om GFR < 50 ml/min bör ytterligare en halveringstid passera innan behandling med det nya preparatet påbörjas.

Byte från heparin/lågmolekylärt heparin (LMH) till NOAK

Dabigatran, apixaban, rivaroxaban

Ge första dosen 0–2 timmar innan nästa planerade LMH-dos skulle ha givits eller samtidigt som heparininfusion avslutas.

Edoxaban

Ge första dosen vid tidpunkten då nästa LMH-dos skulle ha givits eller fyra timmar efter avslutad heparininfusion.

Byte från NOAK till heparin/lågmolekylärt heparin (LMH)

Ge heparin/LMH vid tidpunkten för nästa planerade dos om njursvikt inte föreligger (GFR ≥ 50 ml/min). Vid GFR < 50 ml/min avvaktas ytterligare en halveringstid innan injektion. Vid GFR < 30 ml/min behöver sannolikt fler halveringstider förflyta innan injektion. Kontakta koagulationsexpertis vid osäkerhet.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Byte från NOAK till warfarin

Tidpunkten för insättning av warfarin beror på patientens uppskattade kvarvarande effekt av det tidigare preparatet, vilket beror på vilken grad av njurutsöndring den aktuella substansen har och patientens njurfunktion uppskattad med eGFR.

Samtliga NOAK vid GFR < 30 ml/min

Dabigatran är kontraindicerat. För faktor Xa-hämmarna är data begränsade vid GFR 15–30 ml/min och de rekommenderas inte vid eGFR < 15 ml/min. Risk för blödning finns. Kontakta koagulationsexpertis.

Dabigatran

- GFR > 50 ml/min: Påbörja warfarinbehandling tre dagar innan dabigatran avslutas.
- GFR 31–50 ml/min: Påbörja warfarinbehandling två dagar innan dabigatran avslutas.

Eftersom dabigatran kan höja PK(INR), återspeglar PK(INR) effekten av warfarin först två dagar efter avslutad dabigatranbehandling.

Apixaban, rivaroxaban, edoxaban

Påbörja warfarinbehandling under fortsatt samtidig behandling med apixaban respektive rivaroxaban i ordinarie dos eller edoxaban i halverad ordinarie dos. Efter två dagar påbörjas PK(INR)-mätningar (ska tas före nästa schemalagda dos av NOAK). Avsluta behandling med NOAK när PK(INR) > 2 uppnåtts.

Uppföljning av behandling med orala antikoagulantia vid förmaksflimmer

All oral antikoagulantibehandling (såväl warfarin som NOAK) kräver regelbunden uppföljning.

Riskfaktorer för stroke och blödning vid förmaksflimmer ändrar sig över tid. Detta ställer krav på regelbundna, minst årliga, ställningstaganden till den fortsatta antikoagulantibehandlingen. Regelbunden klinisk uppföljning med bedömning av riskfaktorer för stroke och blödning gäller även de patienter med förmaksflimmer som ännu inte behandlas med antikoagulantia.

Utöver de rutinmässiga PK(INR)-kontrollerna vid warfarinbehandling rekommenderas vid både warfarin- och NOAK-behandling tätare uppföljning av Hb och eGFR (till exempel efter en månad, och sedan var tredje månad), åtminstone initialt hos:

- patienter > 80 år,
- patienter med anemi före insättning,
- patienter med eGFR < 50 ml/min,
- patienter med annan kardiovaskulär sjukdom och patienter som behandlas med högre doser av diuretika och/eller RAAS-blockerande läkemedel*,
- patienter med diabetes mellitus eller annan avancerad systemsjukdom*.

*Dessa patienter löper ökad risk för snabbare progression av njurfunktionsnedsättning.

Ta ställning till och kontrollera vid årlig uppföljning av oral antikoagulantibehandling:

- Klinisk kontroll inklusive bedömning av kardiovaskulärt status med fokus på blodtryck (hypertoni är en viktig riskfaktor för både ischemisk stroke och blödning) och tecken på hjärtsvikt.
- Blodstatus.
- Aktuell njurfunktion, värderad med eGFR.
- Övrig mediciner (inklusive växtbaserade läkemedel och naturläkemedel samt kosttillskott och omega-3-fettsyror) som kan interagera med antikoagulantia.
- Förekomst av biverkningar.
- Nya tromboemboliska händelser, nyttillkomna sjukdomar samt övrig sjukhistoria.
- Bedömning av blödningsrisk/blödningskomplikationer.
- Diskutera patientens följsamhet till antikoagulantibehandlingen.
- Kontrollera att patienten bär korrekt informationsbricka.

”Riskfaktorer för stroke och blödning vid förmaksflimmer ändrar sig över tid”

När bör man överväga att sätta ut antikoagulantibehandling?

I de flesta fall är nyttan med antikoagulantibehandlingen större än risken för blödning. Mycket kort förväntad överlevnad, till exempel spridd malignitet eller nyligen inträffad stor blödning, kan vara skäl till att avstå från behandling. Att ersätta orala antikoagulantia med trombocythämmare ger vanligen liknande blödningsrisk men samtidigt ett betydligt sämre skydd mot ischemisk stroke.

Hos den sköra och åldrande individen är det dessutom viktigt att ta hänsyn till den samlade kliniska bilden med eventuellt nyttillkomna sjukdomar, tillkomst av anemi, nedsatt njurfunktion, trombocytopeni, och övrig läkemedelsbehandling. Sviktande kognitiva funktioner kan kräva hjälp med dosering. Polyfarmaci och oförutsedda interaktioner kan innebära ökad risk för både tromboembolier och allvarliga blödningskomplikationer.

I samband med insättning och uppföljning av antikoagulantia-behandling är det därför väsentligt att se över patientens hela läkemedelslista och ta ställning till fortsatt läkemedelsbehandling samt eventuellt förändrad dosering. Patienten bör alltid erhålla en uppdaterad och korrekt utskrift av läkemedelslistan vid läkarbesöket.

”Se över hela läkemedelslistan vid insättning och uppföljning av antikoagulantia-behandling”

Hantering av orala antikoagulantia vid blödning och invasiva åtgärder

I samband med blödningskomplikationer och inför planerade invasiva åtgärder hos patienter som behandlas med OAK, behövs en i journalen dokumenterad strategi för hanteringen av den antikoagulerande effekten.

Profylax mot och reversering av blödning orsakad av warfarin

Rekommendationer för hanteringen av warfarin vid blödning och invasiva åtgärder finns i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation *Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel*, publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se, och i *Information från Läkemedelsverket 2006:(17)2*. Se utdrag ur detta dokument i [Bilaga 1](#).

Profylax mot och reversering av blödning orsakad av NOAK

Bedömning av den antikoagulerande effekten av NOAK
I första hand gäller det att skapa sig en uppfattning om hur stor den aktuella antikoagulerande effekten av NOAK hos patienten är. Följande metoder kan vara en hjälp i detta.

Farmakokinetisk bedömning

Genom kunskap om följande faktorer kan man ofta bilda sig en uppfattning om hur stor den kvarvarande antikoagulerande effekten är:

- Senaste intag av NOAK (dos, tidpunkt).
- Substansens halveringstid uppskattad utifrån njurfunktionen.

Koncentrationsbestämning

Specifika funktionella analyser för koncentrationsbestämning av respektive substans (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) kan vara av värde.

Det saknas för närvarande beslutsgränser för vid vilka plasmakoncentrationer specifika åtgärder kan vidtas respektive olika ingrepp kan utföras. Kännedom finns om förväntat exponeringsintervall under behandling (se Tabell II i bakgrundsdocumentet [Koncentrationsbestämning av NOAK: när, hur och varför?](#)) samt viss kunskap om vilka övre nivåer som medför ökad blödningsrisk, men dokumenterade terapierintervall föreligger för närvarande inte.

I Faktaruta 2 finns en lista med situationer där koncentrationsbestämning av NOAK kan vara av värde.

Faktaruta 2. Situationer där koncentrationsbestämning av NOAK kan vara av värde.

1. Blödning eller trombos under pågående behandling.
2. Inför kirurgi eller annan invasiv åtgärd.
3. Vid kombinationsbehandling med potentiellt interagerande läkemedel.
4. Vid misstanke om intoxication.
5. Hos patienter med uttalat nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min).
6. Vid misstanke om malabsorption (till exempel vid sond eller tidigare gastric bypass-operation).
7. Hos patienter med extremt låg eller hög kroppsvikt.

Koagulationsprover

PK(INR) och APT-tid (APTT) har mycket begränsat värde för bedömningen av NOAK:s antikoagulerande effekt, delvis eftersom de även påverkas av andra faktorer och tillstånd som till exempel K-vitaminbrist och leversvikt.

Viskoelastiska metoder (ROTEM, TEG) kan i nuläget inte rekommenderas, eftersom de inte säkert påverkas vid terapeutiska nivåer av NOAK.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Reversering av den antikoagulerande effekten av NOAK

Följande åtgärder finns att tillgå för reversering av NOAK:s antikoagulerande effekt:

- Avvakta spontant avklingande effekt. Den korta halveringstiden för samtliga NOAK bör beaktas (se Figur 2 i bakgrundsdokumentet **NOAK: Faktor Xa-hämmare och trombinhämmare**), vilket medför att man i många fall kan avvakta avklingande effekt efter utsättning av läkemedlet.
- Aktivt kol kan ges om mindre än 2–3 timmar förflutit sedan intaget för att minska fortsatt upptag av NOAK och sålunda förkorta tiden till normalisering av koagulationen.
- Reversering av den antikoagulerande effekten kan övervägas om det inte finns tid att avvakta den avklingande effekten av NOAK:
 - Specifik antidot (idarucizumab) finns endast mot dabigatran.
 - Protrombinkomplexkoncentrat har begränsad vetenskaplig dokumentation, men viss klinisk erfarenhet och viss dokumentation föreligger för effekt på faktor Xa-hämmare.

Följande metoder är inte lämpliga för reversering av NOAK:s antikoagulerande effekt:

- Transfusion av erytrocytkoncentrat, trombocyter och plasma har ingen specifik plats vid reversering av NOAK, men ges på sedvanliga indikationer (det vill säga som ersättning vid blödningar).
- Dialys eliminerar trombinhämmaren dabigatran, men har ingen plats i klinisk praxis eftersom antidot mot dabigatran (idarucizumab) är godkänd, se ovan. Faktor Xa-hämmare (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) elimineras inte effektivt med dialys på grund av hög proteinbindningsgrad.
- Rekombinant faktor VIIa respektive *aktiverat* protrombinkomplex skulle teoretiskt kunna reversera NOAK:s antikoagulerande effekt, men rekommenderas inte på grund av otillräcklig erfarenhet.
- Desmopressin påverkar inte NOAK:s antikoagulerande effekt.
- Trombocytkoncentrat påverkar inte NOAK:s antikoagulerande effekt.

Andra metoder för att uppnå hemostas

Parallellt med åtgärderna för att minska NOAK:s antikoagulerande effekt ska blödningsorsaken utredas och behandlas, samt andra etablerade metoder för blödningskontroll övervägas:

- Lokal åtgärd: kompression, lokala hemostatika, lokala kirurgiska, endoskopiska eller endovaskulära åtgärder.
- Tranexamsyra, lokalt eller systemiskt, baserat på empirisk kunskap.

Praktisk hantering av NOAK vid blödning

Definition av allvarlig blödning

En allvarlig blödning definieras enligt *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) enligt något av följande kriterier (5):

- Fatal blödning.
- Symtomatisk blödning i kritiskt område eller organ, såsom intrakraniellt, intraspinalt, intraokulärt, retroperitonealt, intraartikulärt, perikardiellt eller intramuskulärt med kompartmentsyndrom.
- Blödning som orsakar ett snabbt Hb-fall ≥ 20 g/l eller som leder till transfusion av ≥ 2 enheter blod.

I Faktaruta 3 beskrivs åtgärder vid blödning hos patient med NOAK-behandling.

Faktaruta 3. Åtgärder vid blödning hos patient med NOAK-behandling.

Åtgärder vid allvarlig blödning:

- Sätt ut NOAK (Rekommendationsgrad I/C).
- Sätt ut trombocythämmande medel om patienten har sådan behandling.
- Lokal åtgärd: kompression, lokala hemostatika, lokala kirurgiska, endoskopiska eller endovaskulära åtgärder.
- Om patienten behandlas med dabigatran, ge specifik antidot: idarucizumab 5 g intravenöst (ges som två doser à 2,5 g, se produktresumé).
- Om patienten behandlas med apixaban/edoxaban/rivaroxaban, ge protrombinkomplexkoncentrat i bolusdos 2 000 E intravenöst. Efter tre timmar kan ytterligare 1 000 E ges beroende på kliniskt svar.
- Tranexamsyra 1,5 g intravenöst.
- Infusion av desmopressin (DDAVP) kan ges till patienter som behandlas med ASA eller NSAID.
- Infusion av trombocytkoncentrat kan övervägas i svåra fall vid samtidig behandling med trombocythämmande medel.
- Utred och behandla bakomliggande orsak.

Åtgärder vid övriga blödningar:

- Utred och behandla bakomliggande orsak.
- Ta ställning till fortsatt antikoagulantibehandling.

Återinsättning av NOAK efter blödning

Återinsättning av antikoagulation efter blödningar bör, efter optimering av faktorer som bidragit till blödningen, övervägas hos alla patienter med behov av strokeprofylax. Detta bör ske i samråd med berörda specialister (Rekommendationsgrad IIa/B).

Praktisk hantering av NOAK vid kirurgi och invasiva åtgärder

Inför kirurgiska ingrepp och invasiva procedurer som medför en blödningsrisk är det nödvändigt att ta ställning till hur den antikoagulerande effekten av NOAK ska hanteras. Ingrepp med hög blödningsrisk ställer andra krav på hanteringen av NOAK än ingrepp med låg blödningsrisk. Se Faktaruta 4.

NOAK vid elektiva ingrepp

Vid försumbar blödningsrisk och/eller om god lokal hemostas är möjlig

Åtgärden utförs tidigast vid tidpunkten för nästa planerade dos-tillfälle, det vill säga ≥ 12 timmar (dabigatran, apixaban) respektive ≥ 24 timmar (edoxaban, rivaroxaban) efter senaste dos.

Inför planerade ingrepp med blödningsrisk

NOAK ska sättas ut så att den antikoagulerande effekten har avklingat vid tidpunkten för ingreppet. Tiden mellan sista intagna dos och ingreppet är beroende av substans, njurfunktion och blödningsrisk, se Tabell III.

Faktaruta 4. Exempel på ingrepp med hög respektive låg blödningsrisk.

Exempel på ingrepp med hög blödningsrisk:

Risk för stor blodförlust eller där blödning riskerar att skada vitalt organ.

- Neurokirurgi
- Thoraxkirurgi
- Viss bukkirurgi inklusive urologiska och gynekologiska ingrepp
- Ortopedisk kirurgi
- Kärllkirurgi
- Neuroaxial nervblockad, inklusive manipulation av epiduralkateter
- Lumbalpunktion
- Central venkateter (anläggande och avlägsnande)
- Viss plastikkirurgi
- Njur- eller leverbiopsi
- Bakre ögonkirurgi

Exempel på ingrepp med låg blödningsrisk:

- Kataraktkirurgi
- Endoskopi med biopsi
- Ledpunktion
- Djup intramuskulär injektion
- Angiografi
- Mindre kirurgiska ingrepp i munnen

Tabell III. Utsättning av NOAK inför invasiva åtgärder eller kirurgi i relation till blödningsrisk och njurfunktion.

GFR	Dabigatran		Apixaban/edoxaban/rivaroxaban	
	Ingreppets blödningsrisk			
	Låg risk	Hög risk	Låg risk	Hög risk
> 80 ml/min	≥ 24 tim	≥ 48 tim	≥ 24 tim	≥ 48 tim
50–80 ml/min	≥ 36 tim	≥ 72 tim	≥ 24 tim	≥ 48 tim
30–49 ml/min	≥ 48 tim	≥ 96 tim	≥ 24 tim	≥ 48 tim
15–29 ml/min	Kontraindicerat*		≥ 36 tim	≥ 48 tim
< 15 ml/min	Kontraindicerat*		Rekommenderas inte*	

* Hos patienter som trots gravt nedsatt njurfunktion är insatta på NOAK (dabigatran GFR < 30 ml/min; apixaban, edoxaban eller rivaroxaban GFR < 15 ml/min) bör *minst* 96 timmar ha förflutit sedan föregående dos innan invasiv åtgärd kan genomföras. Rådgör med koagulationskonsult innan åtgärd.

Tabellen är modifierad från *European Heart Rhythm Associations* (EHRA) riktlinjer för NOAK vid förmaksflimmer (6).



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

NOAK vid akuta ingrepp med hög blödningsrisk

Vid tidpunkten för ingreppet ska den antikoagulerande effekten av NOAK ha avklingat eller reverserats.

Om möjligt invänta normaliserad koagulation efter utsättning av NOAK. Med ledning av information om senaste tablettintag (dos, tidpunkt), läkemedlets halveringstid och skattad njurfunktion (eGFR) kan oftast den optimala tidpunkten för ingreppet beräknas. Efter två halveringstider återfinns cirka 25 % av läkemedlet i plasma, och först efter fem halveringstider mindre än 5 %. Se även Tabell III för tidsintervall för utsättning av NOAK inför ingrepp med hög blödningsrisk.

Vid osäkerhet kan koncentrationsbestämning av NOAK, om metoder finns tillgängliga, vara av värde (se avsnitt *Koncentrationsbestämning* och Faktaruta 2).

Om ingreppet inte kan vänta, följ samma åtgärder som vid allvarlig blödning hos patient med NOAK-behandling (se avsnitt *Praktisk hantering av NOAK vid blödning* och Faktaruta 3).

NOAK-behandling och reperfusionsbehandling vid ischemisk stroke

Intravenös trombolysbehandling vid stroke medför hög blödningsrisk och är därför kontraindicerad hos terapeutiskt antikoagulerade patienter. Därför måste minst 48 timmar ha förflutit sedan senaste NOAK-dos vilket innebär att trombolys, som bör ske inom 4,5 timmar efter stroketillfället, i regel inte kan utföras. Till skillnad från vid övriga ingrepp som inte kan vänta, är reversering med protrombinkomplexkoncentrat inte aktuell inför trombolys. Då kunskapsunderlaget är ofullständigt kan reversering med den specifika dabigatran-antidoten idarucizumab inte rekommenderas.

NOAK-behandlade patienter med akut ischemisk stroke kan dock bli aktuella för trombektomi med så kallade *stent-retrievers*. Denna behandling ges vid påvisande av ocklusion/subocklusion av hjärnans främre kärl upp till sex timmar från symtomdebut. Trombektomibehandling genomförs endast vid landets universitetssjukhus.

Återinsättning av NOAK efter kirurgi/invasiva åtgärder

- Låg blödningsrisk: Vid nästa planerade dos, dock tidigast 8 timmar efter avslutat ingrepp.
- Hög blödningsrisk: Återinsätt NOAK vid god hemostas, dock tidigast 48 timmar efter avslutat ingrepp. Undantaget är elektiv höft- eller knäledsplastik, där postoperativ profylax av venös tromboembolism med rivaroxaban, dabigatran eller apixaban kan initieras tidigare.

Beakta att betydande antikoagulerande effekt av NOAK ses redan 2–3 timmar efter intag av tablett.

Överbryggande behandling vid kortvarigt uppehåll av OAK

Hos patienter med OAK (NOAK eller warfarin) som strokeprofylax vid förmaksflimmer ska överbryggande behandling med lågmolekylärt heparin (LMH), så kallad *bridging*, inte användas rutinmässigt.

Vid kirurgi med hög postoperativ risk för venös tromboembolism bör dock LMH i sedvanlig postoperativ profylaxdos ges, med start sex timmar efter avslutat ingrepp och fram till och med kvällen innan återinsättningen av NOAK, eller vid återinsättning av warfarin tills PK(INR) är terapeutiskt.

Efter höft- eller knäledsplastik kan postoperativ trombosprofylax även ges med rivaroxaban, dabigatran eller apixaban. Rivaroxaban 10 mg × 1 startas 6–10 timmar efter avslutat kirurgi. Dabigatran 110 mg × 1 ges 1–4 timmar efter kirurgi, därefter 220 mg × 1. Apixaban 2,5 mg × 2 startas 12–24 timmar efter kirurgi.

Hantering av OAK vid oral kirurgi

Inför blodiga ingrepp i munhålan (tandextraktioner, implantatoperationer, biopsier) bör OAK (warfarin eller NOAK) i normalfallet inte sättas ut (7–10). De flesta ingrepp får anses innebära låg risk för blödning och bör utföras så atraumatiskt som möjligt. Vid warfarinbehandling är rekommenderat PK(INR) vid ingreppet 2,0–3,0 (7–9). För NOAK saknas för närvarande motsvarande referensvärde.

Såret ska åtgärdas med lokalt hemostatikum, suturering och tranexamsyra lokalt (7–10). Brustablett tranexamsyra 1 g löses i 20 ml vatten. Sårområdet sköljs försiktigt i 1–2 minuter 3 gånger dagligen i 3 dagar (7–9).

Mer omfattande extraktioner och biopsi i munbotten och där man saknar möjligheter till kompression av den orala vävnaden betraktas som högrisk (7–9).

Tandläkare som utför ingrepp på patienter med ökad blödningsrisk ska ha kunskap och rutiner för hanterande av eventuella blödningskomplikationer efter utförd behandling. I annat fall rekommenderas remiss till käkkirurg eller sjukhustandläkare.

Hantering av OAK vid konvertering eller ablation**OAK vid konvertering av förmaksflimmer**

Förmaksflimmer kan brytas med konvertering, antingen elektriskt eller farmakologiskt. Oavsett metod krävs förbehandling med antikoagulantia om mer än 48 timmar har förflutit sedan arytymidebut.

Förmaksflimmer med duration > 48 timmar

Risken för tromboembolism vid elektiv konvertering utan föregående antikoagulantibehandling har i äldre icke-randomiserade studier visats vara 5–7 %. Med warfarinbehandling är risken idag 0,5–1,6 %. Det krävs minst tre veckor med terapeutiska PK(INR)-värden (2,0–3,0). På

grund av svängningar i PK(INR)-värdena blir behandlingstiden ofta betydligt längre, 80–90 dagar, och det kan vara logistiskt svårt att planera in tiden för elkonvertering.

De tre stora NOAK-studierna med apixaban, dabigatran och rivaroxaban har gjort subgruppsanalyser på konverterade patienter. Resultaten avseende tromboemboliska komplikationer har varit jämförbara med warfarin. I de två prospektiva studier som finns, randomiserades patienterna till rivaroxaban eller warfarin respektive till edoxaban eller enoxaparin + warfarin (11,12). Effekt- och säkerhetsdata var jämförbara mellan grupperna och tiden till elkonvertering var kortare i rivaroxabangruppen, i medeltal 22 dagar, jämfört med warfaringruppen (11).

Svenska data från åtta sjukhus visar låg förekomst av tromboembolism (0,53 %) bland dabigatranbehandlade patienter vid elektiv elkonvertering. Tiden till elkonvertering var 30 dagar i dabigatrangruppen jämfört med 74 dagar i warfaringruppen (17).

Efter minst tre veckors behandling med säkerställd följsamhet bedöms NOAK vara ett säkert alternativ till warfarin vid elektiv elkonvertering av förmaksflimmer. Tiden till elkonvertering blir kortare, patienterna slipper veckovisa blodprover och elkonverteringsverksamheten blir lättare att planera.

Observera att även patienter utan riskfaktorer ska förbehandlas med antikoagulantia före elkonvertering, samt få fortsatt behandling minst fyra veckor efter elkonvertering. Patienter med riskfaktorer för tromboembolism rekommenderas behandling tills vidare efter de första fyra veckorna även vid bibehållen sinusrytm.

Rutiner vid elektiv konvertering

- Minst tre veckors effektiv antikoagulantibehandling med säkerställd följsamhet, företrädesvis NOAK, före konvertering (Rekommendationsgrad I/B).
- Efter konvertering, fortsatt behandling med antikoagulantia i minst fyra veckor i avsaknad av riskfaktorer, eller kontinuerlig behandling om riskfaktorer för ischemisk stroke föreligger. Detta gäller oavsett utfallet av konverteringen (Rekommendationsgrad I/B).

Förmaksflimmer med duration < 48 timmar

Kunskapsläget avseende antikoagulantibehandling före akut elkonvertering är otillräckligt. Det finns data som talar för ökad risk för tromboembolisk komplikation redan efter 12 timmar i närvaro av riskfaktorer, men fortfarande gäller 48-timmarsregeln. Hos patienter med multipla riskfaktorer för tromboembolisk komplikation och flimmerduration < 48 timmar, kan man överväga att med symtomatisk behandling fördröja konvertering tills patienten är inställd på antikoagulantibehandling.

För samtliga patienter som genomgår konvertering ska antikoagulantia övervägas, företrädesvis NOAK, då den antikoagulerande effekten inträder redan inom några timmar.

Rutiner inför akut konvertering

- Akut konvertering är indicerat hos patienter med hemodynamisk påverkan (Rekommendationsgrad I/B). I frånvaro av hemodynamisk påverkan bör elektiv konvertering efter adekvat förbehandling med OAK övervägas istället för akut konvertering, särskilt hos patienter med hög stroke-risk.
- Vid beslut om akut konvertering kan patienter med klar debut inom 48 timmar konverteras utan förbehandling med antikoagulantia.
- Antikoagulantibehandling, företrädesvis NOAK, ska hos patienter med riskfaktor för stroke initieras vid beslut om akut elkonvertering (Rekommendationsgrad IIa/B). Vid insättning av warfarin ges initialt samtidigt LMH tills terapeutiskt PK(INR) uppnåtts.
- Antikoagulation ska fortgå tills vidare efter konverteringen oavsett dess utfall hos patienter med riskfaktorer för ischemisk stroke, och kan övervägas i fyra veckor hos patienter utan riskfaktorer för stroke (Rekommendationsgrad I/C).

”Adekvat antikoagulation före, under och efter ablation är av största vikt”

Transesofageal ekokardiografi

Elektrisk eller farmakologisk konvertering efter transesofageal ekokardiografi (TEE), där förekomsten av förmakstromber undersöks, innebär en klinisk vinst i form av tidsbesparing före konverteringen. Resultaten från befintliga studier är motstridiga och bland annat har en metaanalys från sju TEE-studier funnit att tromboemboliska händelser var signifikant vanligare i TEE-gruppen än i kontrollgruppen som förbehandlats med antikoagulantia. Metoden rekommenderas därför inte rutinmässigt utan bör reserveras för de patienter som inte svarar på farmakologisk frekvensreglering, eller som av hemodynamiska skäl inte kan invänta planerad elkonvertering.

NOAK i samband med ablation

Förmaksflimmerablation är en etablerad behandlingsform för utvalda patienter med symtomgivande förmaksflimmer. Ingreppet är tekniskt krävande och har en känd procedurrelaterad risk för tromboemboliska komplikationer (0,5–1 %). Detta kan vara relaterat till det underliggande protrombotiska tillståndet som föreligger vid förmaksflimmer, men även till specifika ablationsrelaterade faktorer såsom tromb bildning på katetrar och aktivering av koagulationskaskaden när ablation görs. Adekvat antikoagulation före, under och efter ingreppet är därför av största vikt för att förebygga tromboemboliska komplikationer. Övriga komplikationer, så som allvarliga blödningar inkluderande tamponad, förekommer hos 1–2 %. Mindre blödningar förekommer hos 2–5 %.

Patienter utan uppenbara riskfaktorer för stroke förbereds med antikoagulantia på samma sätt som inför en konvertering och fortsätter med denna behandling minst två månader efter ablation. Patienter med riskfaktorer för ischemisk stroke behandlas även fortsättningsvis efter dessa två månader med antikoagulantia oavsett utfall av ablation.

Under själva ingreppet har olika strategier med antikoagulantiaskydd använts. Tillgängliga kliniska studier stödjer användning av kontinuerlig warfarinbehandling med terapeutiskt PK(INR) 2,0–3,0 framför överbryggande behandling med heparin. Då NOAK är lättare att använda, har ett flertal studier undersökt om de lämpar sig lika bra eller bättre som skydd inför flimmerablation jämfört med warfarin. Flera studier stödjer användande av NOAK då de tycks ha lika god effekt och säkerhet som warfarin, men antalet randomiserade studier är få och fler behövs för att fastställa optimal handläggning av patienter med olika riskfaktorer för stroke. I de flesta studier har man hoppat över morgondosen på ablationsdagen. I en del NOAK-studier där behandlingen ges som tvådosförfarande, har man även hoppat över kväldsdosen dagen innan intervention.

För dabigatran och warfarin finns antidoter som reverserar den antikoagulerande effekten av medlen, men den kliniska nyttan av dessa antidoter har inte undersökts i större prospektiva studier.

Rutiner vid ablation vid förmaksflimmer

- Minst tre veckors behandling med säkerställd följsamhet med OAK före ablation.
- Hantering av antikoagulantia inför ingreppet:
- Warfarinbehandling ges utan uppehåll (Rekommendationsgrad IIa/B).
- Vid NOAK-behandling rekommenderas 24 timmars uppehåll inför ingreppet (Rekommendationsgrad IIa/C).
- Efter ablation, fortsatt behandling med OAK i minst två månader i avsaknad av riskfaktorer (Rekommendationsgrad IIa/B), men i närvaro av riskfaktorer för ischemisk stroke fortsatt kontinuerlig behandling oavsett utfall av ablation (Rekommendationsgrad IIa/C).

Vid kontraindikation för antikoagulantia – stängning av vänster förmaksöra med förmaksplugg

De flesta embolier som förorsakar stroke vid förmaksflimmer förmodas komma från vänster förmaksöra. Vid förhöjd risk att drabbas av tromboembolism och kontraindikation för antikoagulantia kan perkutan stängning av vänster förmaksöra övervägas (Rekommendationsgrad IIb/B). Perkutan stängning av vänster förmaksöra uppnås vanligen genom implantation av en förmaksplugg, som finns kommersiellt tillgänglig i två olika fabrikat, varav endast en har jämförts med warfarin i randomiserade studier.

I Sverige har metoden oftast använts för patienter med kontraindikation för antikoagulantia. Trots avsaknad av vetenskaplig dokumentation avseende nyttan av behandling för just denna patientgrupp kan det i utvalda fall vara den enda möjligheten till tromboemboliskt skydd.

Efter implantation rekommenderas antikoagulantia, om patienten inte har absolut kontraindikation, efterföljt av kontinuerlig trombocythämning, vanligtvis med ASA.

Implantation kräver god kunskap och erfarenhet av transseptal punktion och katetermanipulation i vänster förmak, samt tillgång till thoraxkirurgi. Ett framgångsrikt resultat är beroende av manuell skicklighet och en stor procedurvoly. Tillgängliga data talar för att en procedurfrekvens på cirka 20 ingrepp per år är en rimlig volym för att bibehålla en acceptabel komplikationsfrekvens. Procedurrelaterade komplikationer finns beskrivna i Tabell IV.

Det är önskvärt med bättre vetenskaplig dokumentation avseende den kliniska nyttan av instrument för slutning av vänster förmaksöra hos patienter med hög blödningsrisk eller hög tromboembolisk risk och kontraindikation för behandling med antikoagulantia. Det pågår randomiserade studier där effekt och säkerhet jämförs mellan behandling med förmaksplugg och bästa medicinska behandling hos patienter med förmaksflimmer. Eftersom vinsten med förmaksöreslutningar sannolikt beror på den lägre blödningsrisken är det viktigt att nettovinsten även jämförs med NOAK, då dessa är associerade med en lägre frekvens allvarliga

Tabell IV. Allvarliga händelser tidigt efter implantation av förmaksplugg.

Händelser*	Incidens, %
Perikardvätska (perkutan tappning eller kirurgisk intervention)	1,5–4,8
Stroke, procedurrelaterad	0–1,1
Emboli, pluggrelaterad	0,2–0,6
Allvarlig blödning, transfusionskrävande	0,4–3,5
Totalt	2,2–8,7

* Avser patienter utan kontraindikation för antikoagulantia inkluderade i randomiserade studier (PROTECT AF, PREVAIL) samt data från CAP-registret (*Continued Access Protocol Registry*).

blödningar än warfarin. Det finns metaanalyser där man jämfört behandling med NOAK med förmakspplugg (i majoriteten av studierna förekommer samma typ av förmakspplugg; se bakgrundsdokumentet **NOAK och stängning av vänster förmaksöra**). Dessa analyser har inte visat någon

skillnad i effektmått mellan NOAK och förmakspplugg hos patienter utan kontraindikation för antikoagulantia.

Samtliga resultat och komplikationer ska registreras konsekutivt, och procedurrelaterade komplikationer ska rapporteras till Läkemedelsverket.

Rekommendationernas styrka och underliggande evidens har graderats enligt ESC:s skala (13).

Rekommendationsklass	Definition
Klass I	Vetenskaplig evidens för och/eller allmän konsensus angående nyttan, lämpligheten och effektiviteten med given behandling eller procedur.
Klass II	Motsägende vetenskaplig evidens och/eller delad opinion angående nyttan/effektiviteten med given behandling eller procedur.
Klass IIa	Vetenskaplig evidens/opinion talar mer till fördel för nytta/effektivitet.
Klass IIb	Nyttan/effektiviteten är mindre väl förankrad i vetenskaplig evidens/opinion.
Klass III	Vetenskaplig evidens eller allmän konsensus att given behandling eller procedur inte är till nytta/effektiv, och i vissa fall kan vara till skada.
Evidensnivå	
Evidensnivå A	Data från flera randomiserade kliniska studier eller metaanalyser.
Evidensnivå B	Data från en randomiserad klinisk studie eller stora icke-randomiserade studier.
Evidensnivå C	Konsensus bland experter och/eller data från små studier, retrospektiva studier, registerdata.

Referenser

- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100.
- O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258–64.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–962.
- Maccallum, PK., et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013. 3(9): p. e003343.
- Schulman S, Kearon C; on behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the Scientific and Standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Scientific and Standardization Committee Communication. J Thromb Haemost*. 2005;3:692–4.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467–507.
- Wallström M, Radulovic V. Oral kirurgi av patienter med ökad blödningsrisk. *Tandläkartidningen*. 2012;104(1):70–4.
- Hammarfjord O, Lund B, Gynther G, et al. Ny generation av blodförtunnande läkemedel – så påverkar de tandvården. *Tandläkartidningen*. 2014;106(6):60–4.
- Rignell L, Mirshani S. Blödningsrisk. *Tandvårdens Läkemedel 2016-2017*. ISBN: 978-91-977155-8-4: 31–35.
- Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(5):e146–e155.
- Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:3346–55.
- Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388(10055):1995–2003.
- European Society of Cardiology. Recommendations for guidelines Production. http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/about/ESC_Guidelines_for_Guidelines_Update_2012_for_web.pdf
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; Investigators RA. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; Committees A, Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–104.
- Johansson AK, Juhlin T, Engdahl J, et al. Is one month treatment with dabigatran before cardioversion of atrial fibrillation sufficient to prevent thromboembolism? *Europace*. 2015;17:1514–7.

Bilaga 1. Utdrag, med lätt revision, ur Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation *Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel* publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se, och i *Information från Läkemedelsverket 2006:(17)2*.

Profylax mot och reversering av blödning orsakad av warfarin

Detta är ett utdrag av relevanta delar ur ovan nämnda behandlingsrekommendation. För att säkerställa ett aktuellt innehåll har även en lätt revision av texten genomförts, med stöd av experter som deltagit i arbetet med den nu aktuella behandlingsrekommendationen *Antikoagulantia-behandling vid förmaksflimmer*.

Observera att denna rekommendation inte är begränsad till patienter med förmaksflimmer utan gäller warfarinbehandling oavsett indikation.

Faktaruta 1. Alternativ för reversering av AVK-läkemedels antikoagulerande effekt. Utdrag ur Faktaruta 2 i *Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel*.

K-vitamin

Effekten av K-vitamin ses efter några timmar och blir maximal cirka 24 timmar efter tillförsel. Effekten är dosberoende och man bör vara medveten om att en onödigt hög dos kan medföra långdragna problem med titrering av AVK-dosen. Vanligen är 2 mg tillräckligt för att minska ett terapeutiskt PK(INR) (2,0–3,0) till under 1,5 på cirka 12–16 timmar. K-vitamin kan ges intravenöst och peroralt. Intravenös tillförsel ger en mer förutsägbar och därmed säkrare effekt. Injektionsvätskan kan ges peroralt.

Protrombinkomplexkoncentrat

Protrombinkomplexkoncentrat med faktor II, VII, IX och X bör användas när snabb reversering krävs och innebär inte volymbelastning. Produkterna är framställda ur stora plasma-pooler och har genomgått virusinaktivering.

Plasma

Färskfrost och färsk plasma (det senare ej tillgängligt på alla sjukhus) kan användas men är inte förstahandsalternativ vid allvarlig blödning. Effekten avtar successivt efter cirka sex timmar. Den stora volym som krävs (10–30 ml/kg kroppsvikt) för att sänka PK(INR) till önskad nivå är inte alltid möjlig att tillföra under kort tid. Vidare är förberedelse-tiden med blodgruppering/bastest samt upptining av plasma oftast oacceptabelt lång.

OctaplasLG, frystorkad virusinaktiverad plasma, är godkänt som läkemedel i Sverige. Nationell konsensus om dess plats i terapin saknas.

Rekommendationer

Alla enheter som sköter AVK-patienter bör ha K-vitamin tillgängligt. Det är viktigt att ha tillgång till den intravenösa beredningsformen av Konaktion, vilken kan ges peroralt och i låga doser.

Behandling vid allvarlig blödning

Med allvarlig blödning avses en symtomatisk blödning som drabbar vitala organ och funktioner såsom hjärnan, andningsvägarna, ryggmärgen, musklerna (kompartmentsyndrom) samt övre gastrointestinalkanalen.

Observera att vid misstanke om intrakraniell blödning under pågående warfarinbehandling är *snabb diagnostik och behandling* avgörande för prognosen.

Vanligen krävs att PK(INR) minskas till under 1,5 för att blödningen ska avstanna. För att snabbt minska PK(INR) ges till vuxna protrombinkomplexkoncentrat i en inledande dos på 10–30 enheter/kg, vanligen avrundat till hel förpackning, beroende på PK(INR) samt blödningens karaktär. Totala initialdosen torde dock sällan behöva överstiga 1 500 enheter samt 10 mg K-vitamin intravenöst. Om protrombinkomplexkoncentrat inte finns tillgängligt kan plasma (20–30 ml/kg) ges istället. För närvarande kan rekommendation för användning av rekombinant faktor VIIa-läkemedel ej ges på grund av bristande dokumentation på denna indikation.

Behandling vid mindre allvarlig blödning

I denna situation ges K-vitamin och warfarin satts tillfälligt ut. Undantagsvis, vid behov av snabbare blodstillning, kan dessutom protrombinkomplex ges. Som alternativ kan plasma övervägas.

Behandling inför kirurgi

Behandling inför akut större kirurgi som kräver god hemostas

- *Vid allvarlig pågående blödning där omedelbar kirurgi krävs:* Ge 10 mg K-vitamin intravenöst och protrombinkomplex (till vuxen ges en inledande dos på 10–30 enheter/kg, se ovan).
- *När kirurgi kan vänta 6–12 timmar:* K-vitamin ges intravenöst. Om möjligt avvakta svar på nytt PK(INR) taget efter cirka 12 timmar. Eventuellt kompletteras i anslutning till ingreppet med protrombinkomplexkoncentrat eller plasma.

Behandling inför elektiv operation

Inför elektiv operation bör som regel den AVK-ordinerande mottagningen kontaktas. Mindre operationer kan genomföras vid ett PK(INR) < 2,1. Större ingrepp kräver PK(INR) < 1,5. Dosminskning av warfarin som leder till ett PK(INR) på < 1,8 medför ökad risk för tromboemboliska komplikationer. Risken är högre hos patienter som nyligen (de senaste två till tre månaderna) haft en trombos eller emboli. Patienter med mekanisk hjärklaffprotes (särskilt i mitralposition) och patienter med förmaksflimmer associerat med mitralklaffstenos, uttalad hjärtsvikt och/eller tidigare emboli tillhör också en högriskgrupp. Tiden under vilken PK(INR) är subterapeutiskt bör begränsas.

Om möjligt bör man undvika kirurgi under tre månader efter en tromboembolisk episod. När det gått mer än sex månader efter trombosinsjuknandet är risken med ett kortvarigt uppehåll med warfarin i de flesta fall relativt låg.

Warfarinbehandling inför operation

Warfarin sätts ut tre dagar före operationen och PK(INR) kontrolleras dagen före operationen. Vid låga veckodoser, det vill säga < 10 tabletter warfarin per vecka, sätts warfarin ut fem dagar före operationen. För högt PK(INR) dagen före operation kan reverseras med K-vitamin. Lågmolekylärt heparin (LMH) ges i ortopedkirurgisk profylaxdos mot venös tromboembolism (VTE) och påbörjas kvällen före operationen. Om PK(INR) ligger på önskad nivå på operationsdagen genomförs operationen. Warfarin bör återinsättas så snart som möjligt efter operationen. LMH sätts ut då PK(INR) åter stigit till 1,8 eller högre.

Hos högriskpatienter (se ovan) ges högre dos LMH än vid rutinprofylax; individualiserad bedömning är särskilt viktig i dessa fall. Dosjustering nedåt bör dock övervägas hos patient med nedsatt njurfunktion eller trombocytopeni med trombocytantal under $30-50 \times 10^9/l$.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Tora Almquist
Med. dr, specialistläkare njurmedicin och internmedicin
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Fariba Baghaei
Med. dr, överläkare
Koagulationscentrum/Sektionen för hematologi
och koagulation
Sahlgrenska universitetssjukhuset
Bruna stråket 5, Plan 5
413 45 Göteborg

Stellan Bandh
Överläkare
Hjärtsektionen, Medicinkliniken
Västmanlands sjukhus Västerås
721 89 Västerås

Carina Blomström-Lundqvist
Professor, överläkare
Institutionen för medicinska vetenskaper,
Kardiologi – arytm
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Lars Breimer
Docent, överläkare
Laboratoriemedicinska länskliniken
Universitetssjukhuset Örebro (USÖ)
701 85 Örebro

Kerstin Claesson*
Docent, specialistläkare transplantationsmedicin
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Susan Erichsen
Med. dr, specialistläkare anestesi/intensivvård
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Mats Eriksson
Docent, överläkare
Institutionen för kirurgiska vetenskaper,
Anestesiologi och intensivvård
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Leif Friberg
Docent
Institutionen för kliniska vetenskaper
Danderyds sjukhus, Karolinska Institutet
182 88 Stockholm

Charlotte Höög
Med. dr, överläkare
Gastrocentrum K63
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Huddinge

Elias Johansson
Med. dr, ST-läkare
Neurologiska kliniken
Norrlands universitetssjukhus
901 85 Umeå

Ulrika Jonsson
Apotekare
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Tord Juhlin
Med. dr, överläkare
Kardiologiska kliniken
Skånes Universitetssjukhus
214 28 Malmö

Anna Lampa**
Medicinsk utredare
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Box 225 20
104 22 Stockholm

Bengt Ljungberg
Vetenskaplig rådgivare
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Jan Milbrink
Docent i ortopedi, överläkare
Ortopedkliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Camilla Nilsson
Leg. sjuksköterska, AK-koordinator
VO hematologi, onkologi och strålningsfysik
Skånes Universitetssjukhus
Jan Waldenströms gata 14
205 02 Malmö

Staffan Nilsson
Universitetslektor, distriktsläkare
Institutionen för Medicin och Hälsa
Linköpings universitet
581 83 Linköping
alternativt
Vårdcentralen Vikbolandet
Bygdevägen 13
610 24 Vikbolandet

Jonas Oldgren
Docent, överläkare
Uppsala Clinical Research Center
Dag Hammarskjölds väg 14 B, Uppsala Science Park
751 83 Uppsala

Lisa Rander Guldstrand
Leg. sjuksköterska, koordinator Auricula
Kardiologiska kliniken
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping

Mårten Rosenqvist
Professor, överläkare
Hjärtkliniken
Danderyds sjukhus
182 88 Stockholm

Anders Sjölander
Docent, överläkare
Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin
Umeå universitet
Sundsvalls sjukhus
901 87 Umeå

Mika Skeppholm
Med. dr, överläkare
Hemostascentrum, Hjärtkliniken
Danderyds Sjukhus AB
182 88 Stockholm

Karin Strandberg
Docent, överläkare
Laboratoriemedicin i Skåne, Klinisk kemi
SUS Malmö
205 02 Malmö

Peter Svensson
Professor, överläkare
Koagulationscentrum
Lunds universitet
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö

Mårten Söderberg
Med. dr, överläkare
Verksamhetsområde internmedicin
Södersjukhuset
118 83 Stockholm

Max Tornkvist***
Läkare
Koagulationscentrum
Lunds universitet
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö

Kari Underdal Holm
Assistent
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Håkan Wallén
Professor, överläkare
Hemostascentrum, Hjärtkliniken
Danderyds sjukhus AB
182 88 Stockholm

Mats Wallström
Odont. dr, klinikchef
Folktandvården Västra Götaland
Specialistkliniken för käkkirurgi
Odontologen
Medicinaregatan 12 C
413 90 Göteborg

Per Wester
Professor, överläkare
Umeå Strokecenter,
Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin
Umeå universitet
901 87 Umeå

*Närvarade ej vid mötet

**Närvarade vid mötet men har inte medverkat i framtagandet av behandlingsrekommendationen

***Närvarade ej vid mötet men har bidragit med bakgrundsdokument



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer – bakgrundsdocumentation

Texter publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarnas enskilda. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Epidemiologi och riskkategorisering

Leif Friberg, Mårten Rosenqvist

Warfarins plats i behandlingen

Anders Själander

NOAK: Faktor Xa-hämmare och trombinhämmare

Jonas Oldgren, Per Wester

Hur påverkas lab-analyser av NOAK?

Karin Strandberg, Fariba Baghaei

Koncentrationsbestämning av NOAK: när, hur och varför?

Mika Skeppholm

Akut reversering av orala antikoagulantia och bridging vid förmaksflimmer

Peter J Svensson, Max Tornkvist

Elkonvertering av förmaksflimmer

Tord Juhlin

NOAK och stängning av vänster förmaksöra

Carina Blomström Lundqvist

NOAK i samband med ablation

Carina Blomström Lundqvist



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Epidemiologi och riskkategorisering

Leif Friberg, Mårten Rosenqvist

Sammanfattning

Förmaksflimmer är mycket vanligare än vad man tidigare har antagit. Det beror framför allt på att man tidigare inte har räknat med tillfälliga, så kallade paroxysmala, flimmer och på att många har symtomfattiga, ”tysta” flimmer som ännu inte har upptäckts, men som ändå utgör en risk för stroke.

Skyddseffekten av strokeförebyggande antikoagulantia-behandling är mycket god, och sannolikt bättre än på den tid då de gamla placebokontrollerade studierna gjordes. Trots detta saknar fortfarande många flimmer-patienter effektivt skydd mot stroke, eller får ineffektiv behandling med acetylsalicylsyra.

Tidiga studier

När prevalensen av förmaksflimmer första gången studerades i slutet av 1950-talet gjordes detta genom registrering av EKG under tio sekunder i en population där 98,6 % av de studerade var under 70 år (1). Undersökningen visade att prevalensen var 0,4 %. Denna uppgift kom att stå som enda källa i de europeiska och amerikanska hjärtläkarsällskapens riktlinjer så sent som 2001 (2).

Med en enstaka tiosekunders EKG-registrering fångar man främst individer med permanenta förmaksflimmer. Detta sågs inte som något problem eftersom det på den tiden ännu inte ens rädde enighet om att permanent förmaksflimmer kunde ge upphov till embolisk stroke, om det inte samtidigt förelåg reumatisk klaffsjukdom (3).

Ett desto större problem var att man nästan inte hade gjort några registreringar bland äldre. I en metaanalys från 1995 av de försök som gjorts att uppskatta prevalensen av förmaksflimmer konstaterades uppgivet: *“Because there are inadequate data regarding the prevalence of AF in the very old, we arbitrarily chose a prevalence rate of 10 % for all persons older than 80 years”* (4). Metaanalysen kom fram till att prevalensen var 0,89 %. Att 10 % av personer äldre än 80 år har förmaksflimmer kom att bli en flitigt citerad uppgift och en under lång tid gällande sanning.

Baserat på försäkringsbolagsdata från Kaiser Permanente i norra Kalifornien publicerades 2002 en stor studie som angav prevalensen till 0,95 % (5). Anmärkningsvärd är den långa lista med exklusionskriterier man uppsatt för att försäkra sig om att man inte skulle räkna med några patienter som hade paroxysmala förmaksflimmer.

Förekomst av icke-permanenta förmaksflimmer

Endast 29 % av patienterna med förmaksflimmer hade permanenta flimmer enligt *EuroHeart Survey*, som var en stor undersökning av hjärtsjukvården i 35 europeiska länder 2005 (6).

En undersökning av samtliga patienter med förmaksflimmer vid Södersjukhuset i Stockholm under 2002 visade att 42 % var permanenta (7). De allra flesta förmaksflimmer är alltså icke-permanenta, antingen i form av paroxysmala förmaksflimmer som kommer och går spontant, eller i form av persisterande förmaksflimmer som behöver hjälp med återställande av hjärtrytmen, oftast i form av elkonvertering. Detta är väl förenligt med det sätt man numera betraktar sjukdomens naturalförlopp: i början korta, glest förekommande episoder som med tiden blir mer frekventa, långvariga och svårkonverterade till dess de accepteras som permanenta (8).

Förmaksflimmer i Sverige idag

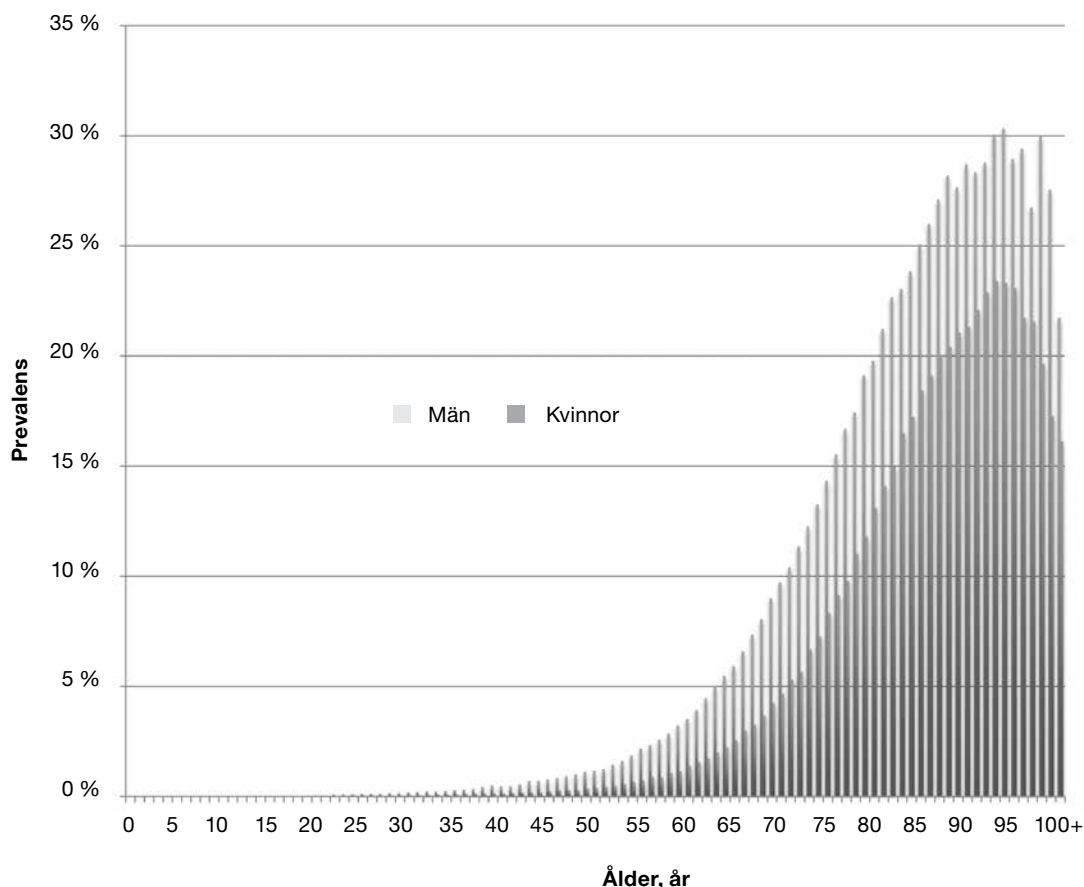
Av det svenska patientregistret, som omfattar samtliga sjukhusinläggningar och sjukhusbaserade öppenvårdskontakter i hela landet, framgår att 468 222 personer fick diagnosen förmaksflimmer under åren 2005–2014, varav 199 391 avled före inklusionstidens utgång (Figur 1). Antalet levande personer med förmaksflimmerdiagnos uppgick därmed till 268 831 vid årsskiftet. Detta motsvarar 2,7 % av hela befolkningen (3,6 % av den vuxna befolkningen över 20 år). Tillförlitligheten för flimmerdiagnoser i patientregistret är hög enligt en valideringsstudie (> 95 % kunde verifieras i efterhand) (9). Dock misstänks viss underdiagnostik förekomma i de högsta åldrarna där patienter ofta har ett stort antal andra allvarliga diagnoser.

Patientregistret innehåller inte information om diagnoser ställda i primärvården. En undersökning i Skellefteå där man även har tillgång till primärvårdsdiagnoser och en EKG-databas, angav prevalensen till 3,0 % (3,9 % av den vuxna befolkningen) (10).

Förekomst av tysta förmaksflimmer

Flertalet patienter med förmaksflimmer upplever i varierande grad besvär i form av trötthet, andfäddhet eller besvärande hjärtklappning. Det är dock inte ovanligt att förmaksflimret inte uppmärksammas av personen själv utan upptäcks av en händelse i samband med läkarbesök eller riktade screeningstudier. I en sådan studie bland 75-åringar i Halmstad undersökta med intermittent EKG-registrering i hemmet under en tvåveckorsperiod, upptäcktes att 49 % fler än vad som tidigare var känt hade förmaksflimmer (11). I STROKESTOP-studien i Region Halland och Stockholms län upptäcktes 32 % fler förmaksflimmer än vad som tidigare var känt (12). Om en tredjedel av alla förmaksflimmer är tysta, skulle det betyda att omkring 400 000 personer i Sverige har förmaksflimmer, eller drygt 5 % av den vuxna befolkningen.

Figur 1. Förekomst av sjukhusdiagnosticerat förmaksflimmer i olika åldrar.



Källa: Patientregistret 2005–2014.

Strokerisk vid icke-permanent förmaksflimmer

Numera betraktas strokerisken likvärdig vid permanenta och tillfälliga förmaksflimmer (13–15). Hur långa episoder-na med förmaksflimmer måste vara för att utgöra risk för stroke är fortfarande oklart. Pacemakerstudier, där patienter har kontinuerlig EKG-monitorering, visar att så liten arytmibörda som sex minuter under en tremånadersperiod medför en 2,5 gånger förhöjd risk att drabbas av stroke (16).

Risk för ischemisk stroke

Risken att drabbas av stroke i samband med förmaksflimmer varierar från i det närmaste obefintlig till över 20 % årligen, beroende på ålder och förekomst av andra riskfaktorer. Den i särklass tyngst vägande riskfaktorn är ålder, följt av tidigare stroke, TIA eller systemisk emboli. Flera poängbaserade system har tagits fram för att beräkna den individuella strokerisken (17–20), varav CHA₂DS₂-VASC är det mest använda och det som de svenska nationella riktlinjerna refererar till (14). Förutom ålder och tidigare tromboembolism räknas poäng för hypertoni, diabetes, hjärtsvikt, kärlsjukdom (storkärlsjukdom eller tidigare hjärtinfarkt) och kvinnligt kön.

Syftet med poängräkningen är att avgöra om den individuella strokerisken är så hög att den motiverar skyddande behandling med antikoagulantia eller inte. Vid vilken årlig risk denna gräns går är omdiskuterat, och är också beroende av den beräknade blödningsrisken vid antikoagulantibehandling.

Ett bekymmer med CHA₂DS₂-VASC är att olika valideringsstudier kommit fram till mycket olika resultat vad gäller risken storlek (Tabell I).

En analys anger att behandling med warfarin är av värde om den årliga strokerisken överstiger 1,7 %, eller 0,9 % om nya antikoagulantia används (21).

Enligt de svenska nationella riktlinjerna (21) förordas behandling från och med CHA₂DS₂-VASC 1 poäng, såvida inte den enda poängen kommer av kvinnligt kön. Kvinnor yngre än 65 år utan andra riskfaktorer har så låg risk att drabbas av stroke att någon nytta med antikoagulantibehandling inte är att vänta (22). Denna rekommendation är i överensstämmelse med riktlinjer från det europeiska hjärtläkarsällskapet *European Society of Cardiology* (ESC), men inte med de amerikanska rekommendationerna som förordar att behandling inleds först från och med två CHA₂DS₂-VASC-poäng.

Hur stor strokerisken är vid ett CHA₂DS₂-VASC-poäng beror på vilken studie som åberopas. Valideringsstudier har kommit fram till mycket olika resultat; från 0,6 till 2,01 % årlig risk (15,19,23–28). I en studie som syftade till att klargöra hur skillnaderna kunde vara så stora, påvisades metodologiska brister i flera studier. Dessa brister har medfört att strokerisken överdrivits. Någon behandlingsnytta är därför inte att förvänta vare sig hos män eller hos kvinnor med endast ett CHA₂DS₂-VASC-poäng (29).

Tabell I. Risk (%) per 100 patientår enligt olika valideringsstudier.

CHA ₂ DS ₂ - VASc-poäng	Studie									
	Ref. (19)	Ref. (23)	Ref. (24)	Ref. (24)	Ref. (15)	Ref. (15)	Ref. (25)	Ref. (26)	Ref. (27)	Ref. (28)
0	0	0	0,8	0,7	0,2	0,3	0	0	–	0,5
1	0,7	1,3	2	1,5	0,6	0,9	0,8	0,9	0,9	2
2	1,9	2,2	3,7	3	2,2	2,9	1,1	1,7	2	4,3
3	4,7	3,2	5,9	4,4	3,2	4,6	0,7	2,7	–	4,7
4	2,3	4	9,3	6,7	4,8	6,7	1,6	1,8	–	4,1
5	3,9	6,7	15,3	10,4	7,2	10	1,9	8,8	–	10,4
6	4,5	9,8	19,7	12,9	9,7	13,6	1,7	–	–	8,5
7	10,1	9,6	21,5	13,9	11,2	15,7	1,9	–	–	7,4
8	14,2	6,7	22,4	14,1	10,8	15,2	12,6	–	–	0
9	100	15,2	23,6	16,1	12,2	17,4	0	–	–	0

Effekten av antikoagulantibehandling

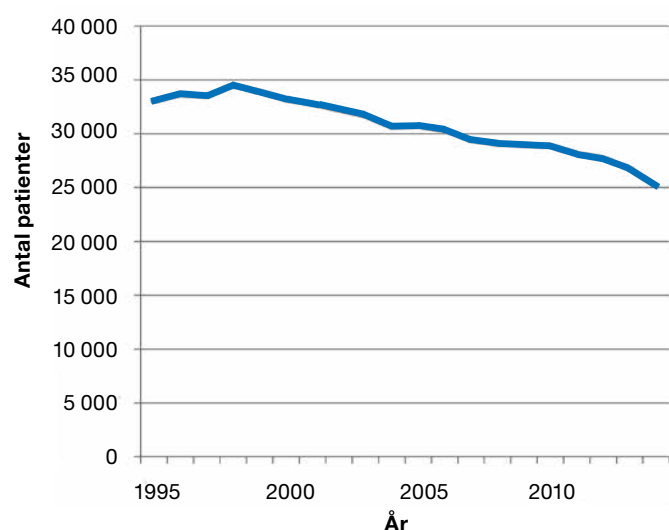
En metaanalys av fem placebokontrollerade studier utförda i slutet av 1980-talet visade att warfarin hade en 62-procentig skyddseffekt mot stroke (30). Kvaliteten på warfarinbehandlingen vid denna tid var dock mycket bristfällig. Till exempel hade den största av de ingående studierna ett målvärde för INR på 2,8–4,2 och lyckades trots detta vida intervall endast uppnå TTR (tid i terapeutiskt intervall) på 42 % (31). ACTIVE-W-studien 2008 visade att patienter med TTR < 65 % hade ökad risk för såväl ischemisk stroke som blödningar, och att någon nytta med warfarin inte gick att påvisa jämfört med kombinationen klopido-grel och acetylsalicylsyra (32). Genomsnittligt TTR vid warfarinbehandling i Sverige är idag 73,4 % (33). Det är därför troligt att den sanna skyddseffekten av warfarinbehandling är runt 80 %. Något exakt svar på frågan hur stor skyddseffekten är lär vi inte kunna få eftersom det vore oetiskt att, med den kunskap vi har idag om nyttan av behandling, randomisera till placebo.

Alltför få får skyddande behandling

Av alla patienter med idag kända förmaksflimmer har endast 54 % antikoagulantibehandling. Detta är förvisso en förbättring jämfört med 42 % för några år sedan (34). Andelen kvinnor som får behandling är fortfarande lägre än bland män. Statistik från Socialstyrelsen visar en tydlig minskning av strokeinsjuknanden (blödningsstroke och ischemisk stroke sammantaget) alltsedan slutet av 1990-talet (Figur 2). Nedgången kan ha flera orsaker, till exempel bättre behandling av högt blodtryck, och ska inte ses enbart som en effekt av att fler får blodförtunnande behandling vid förmaksflimmer.

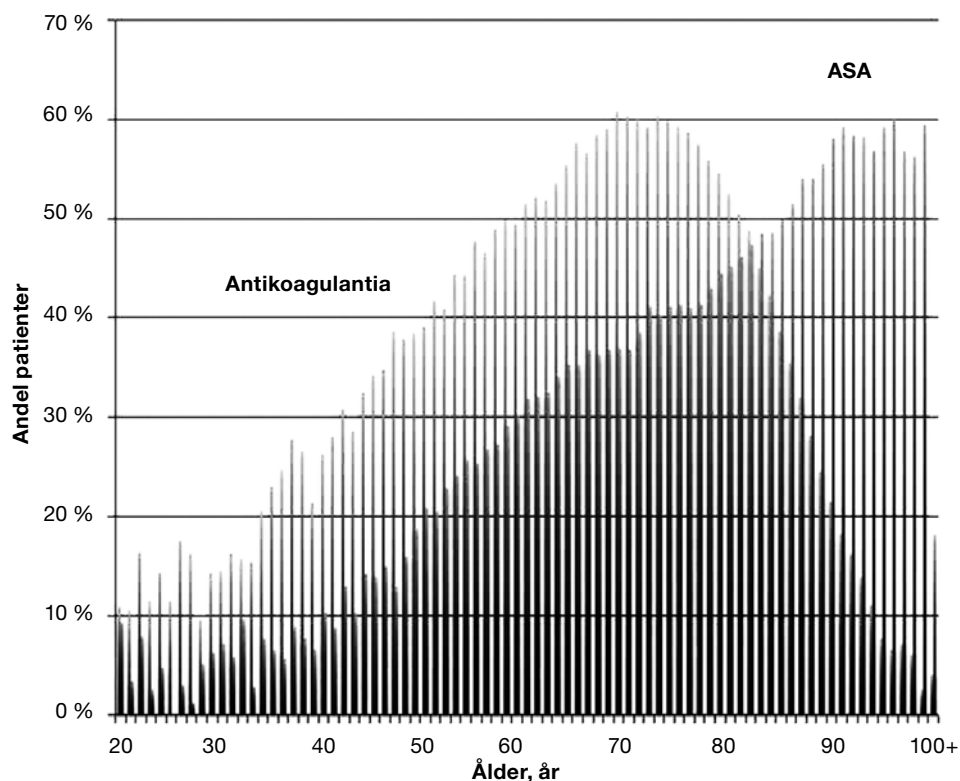
Fortfarande är andelen som behandlas med acetylsalicylsyra som strokeprofylax hög, särskilt bland de allra äldsta. Så sent som 2014 sattes fortfarande 34 % av nydebuterade förmaksflimmerpatienter in på acetylsalicylsyra som emboliprofylax (Figur 3). Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer bör acetylsalicylsyra över huvud taget inte ges som strokeprofylax vid förmaksflimmer, där åtgärden klassats som "icke-göra"(14).

Figur 2. Antal patienter per år sjukhusvårdade för stroke (blödning eller ischemisk).



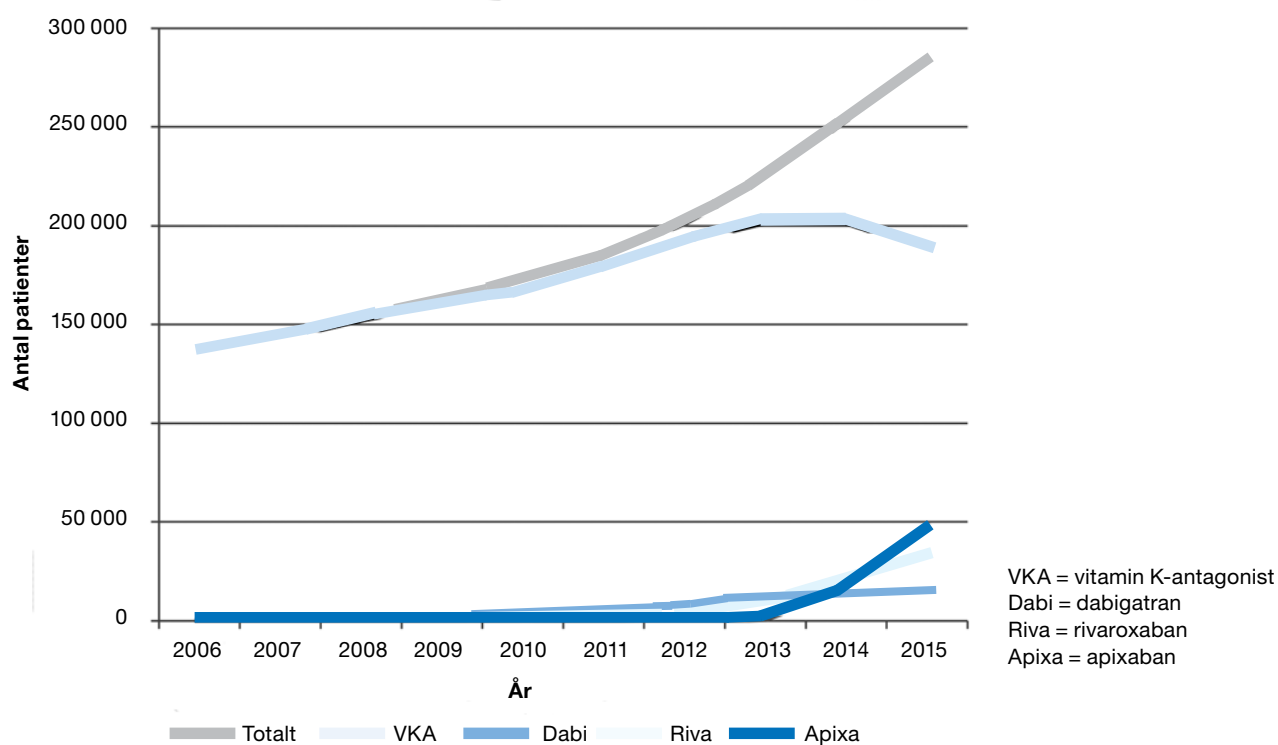
Källa: Socialstyrelsen, www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/hjalp/stroke

Figur 3. Andel patienter med förmaksflimmer med antikoagulantia (ljusgrå) respektive acetylsalicylsyra (ASA) (mörkgrå) som emboliprofylax i olika åldrar.



Källa: Patient- och Läkemedelsregistret 2011–2014.

Figur 4. Antal patienter med blodförtunnande behandling i Sverige 2006–2015.



Källa: Socialstyrelsen, www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/

Nya blodförtunnare

På senare år har nya orala antikoagulantia tillkommit (apixaban, dabigatran, edoxaban och rivaroxaban) som erbjuder minst lika effektivt skydd mot ischemisk stroke som warfarin, med fördelen av ökad bekvämlighet och en i det närmaste halverad risk för hjärnblödning jämfört med warfarin (35). Studier har också visat att följsamheten/uthålligheten med behandlingen tycks vara likvärdig eller bättre med de nya preparaten än med warfarin (36–38), som av många patienter på orättvisa grunder betraktas som rättgift. Sedan introduktionen av dessa nya blodförtunnande läkemedel ses en betydande ökning av den totala användningen av blodförtunnare i Sverige (Figur 4). Det föreligger dock stora regionala variationer inom landet. Huruvida detta beror på en bristande kunskap bland förskrivande läkare och/eller tidigare motvilja till warfarin är oklart.

Framtiden

Vilka prevalenssiffror som kommer att gälla om några år är svårt att förutspå; prevalensen tycks vara ett rörligt mål där skattningen beror på hur mycket och noga man letar. Därutöver lever vi i en tid då vi får allt fler så kallade äldre. Tillsammans gör det att vi kan vara säkra på att prevalensen och antalet flimmerpatienter kommer att fortsätta öka under överskådlig tid framöver.

Referenser

- Ostrander LD, Jr., Brandt RL, Kjelsberg MO, et al. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community. *Tecumseh, Michigan. Circulation.* 1965;31:888–98.
- Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 2001;22(20):1852–923.
- Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr., et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology.* 1978;28(10):973–7.
- Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995;155(5):469–73.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285(18):2370–5.
- Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26(22):2422–34.
- Friberg L, Hammar N, Ringh M, et al. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J.* 2006;27(16):1954–64.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369–429.
- Smith JG, Platonov PG, Hedblad B, et al. Atrial fibrillation in the Malmo Diet and Cancer study: a study of occurrence, risk factors and diagnostic validity. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(2):95–102.
- Norberg J, Bäckström S, Jansson JH, et al. Estimating the prevalence of atrial fibrillation in a general population using validated electronic health data. *Clin Epidemiol.* 2013;5:475–81. doi: 10.2147/CLEP.S53420.
- Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, et al. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation.* 2013;127(8):930–7.
- Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass screening for untreated atrial fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation.* 2015;131(25):2176–84.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012;14(10):1385–413.
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Fullständigt kunskapsunderlag – Arytmi. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. <https://www.socialstyrelsen.se/SiteCollectionDocuments/nr-hjarta-arytmi.pdf>
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012;33(12):1500–10.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366(2):120–9.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285(22):2864–70.
- Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA.* 2003;290(8):1049–56.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263–72.
- Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(3):e000250.
- Eckman MH, Singer DE, Rosand J, et al. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(1):14–21.
- Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, et al. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ.* 2012;344:e3522.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke.* 2010;41(12):2731–8.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:d124.
- Polli D, Lip GY, Antonucci E, et al. Stroke risk stratification in a “real-world” elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(1):25–30.
- Guo Y, Apostolakis S, Blann AD, et al. Validation of contemporary stroke and bleeding risk stratification scores in non-anticoagulated Chinese patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):904–9.
- Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J.* 2013;34(3):170–6.
- Apostolakis S, Zubaid M, Rashed WA, et al. Assessment of stroke risk in Middle Eastern patients with atrial fibrillation: the Gulf SAFE registry. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1644–6.
- Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of Anticoagulation Unlikely in Patients With Atrial Fibrillation and a CHA2DS2-VASc Score of 1. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(3):225–32.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):492–501.
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet.* 1989;1(8631):175–9.
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118(20):2029–37.
- UCR. Auricula årsrapport 2014. www.ucr.uu.se/auricula/index.php/arsrapporter
- SBU. Förmaksflimmer – förekomst och risk för stroke. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2013. <http://www.sbu.se/sv/publikationer/vit-rapport/formaksflimmer--forekomst-och-risk-for-stroke/>
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–62.
- Al-Khalili F, Lindstrom C, Benson L. The safety and persistence of non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients treated in a well structured atrial fibrillation clinic. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(4):779–85.
- Chatterjee S, Sardar P, Giri JS, et al. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(7):896–907.
- Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(3):329–38.

Warfarins plats i behandlingen

Anders Själander

Sammanfattning

Vid förmaksflimmer med minst två riskfaktorer för stroke föreligger en årlig risk för stroke på mellan 3,3 och 20,3 %. Med warfarin kan denna risk minskas med 64 %, med en relativ riskreduktion för mortalitet på 26 %. Svensk warfarinbehandling håller en internationellt hög klass, med en TTR (tid i terapeutiskt område) på över 75 %. Detta medför en relativt låg risk för blödningskomplikationer och tromboemboliska händelser. Detta tillsammans med en lång behandlingstradition utan kända sena biverkningar, samt en möjlighet till reversering av den antikoagulerande effekten med hjälp av vitamin K eller protrombinkomplexkoncentrat (PCC), gör att warfarin kan erbjudas till en stor andel av patienter med förmaksflimmer och risk för stroke. Försiktighet bör iaktas vid dosering av warfarin till äldre samt till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, hos vilka en lägre startdos och noggrann monitorering rekommenderas.

Inledning

Paroxysmalt, persisterande och permanent förmaksflimmer innebär en ökad risk för ischemisk stroke eller systemisk emboli. Orala antikoagulantia kan reducera den risken med två tredjedelar (1), men innebär samtidigt en ökad risk för allvarlig blödning där hjärnblödning är den mest fruktade (2,3). Risken för tromboembolisk händelse beror på antalet andra samtidiga riskfaktorer för stroke och brukar bedömas enligt CHA₂DS₂-VASc, där C = *congestive heart failure*, hjärtsvikt (1p), H = hypertoni (1p), A = *age*, ålder (≥ 75 år, 2p), D = diabetes (1p), S = stroke/TIA/tromboembolism (2p), V = vaskulär sjukdom (1p), A = *age*, ålder (65–74 år, 1p), Sc = *sex category*, kön (kvinna, 1p). Vid CHA₂DS₂-VASc 2–9p är risken för stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA) eller perifer emboli mellan 3,3 och 20,3 % per år. Vid CHA₂DS₂-VASc 1p är risken 1 % per år, medan patienter med CHA₂DS₂-VASc 0p endast har en risk på 0,3 % per år att drabbas av en tromboembolisk händelse utan antikoagulantia-behandling (4).

Flera nya orala antikoagulantia (NOAK) har på senare år introducerats som alternativ till warfarin och har i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård likställts med warfarin avseende effekt och säkerhet (5). Detta bakgrundsdokument fokuserar på warfarins plats i behandlingen,

NOAK avhandlas i separata avsnitt i behandlingsrekommendationen [Antikoagulantia-behandling vid förmaksflimmer](#) och i andra bakgrundsdokument.

Behandlingskvalitet

Behandlingskvalitet med warfarin kan mätas på flera sätt. Ett viktigt kvalitetsmått är att patienter med förmaksflimmer och indikation för strokeprofylax med oral antikoagulation verkligen får denna behandling, och att de som påbörjat sådan kvarstår på behandlingen om inte kontraindikationer föreligger. I Sverige föreligger fortfarande underbehandling med orala antikoagulantia vid förmaksflimmer, delvis på grund av rädsla för biverkningar av behandlingen (6).

”I Sverige föreligger fortfarande underbehandling med orala antikoagulantia vid förmaksflimmer”

Behandlingskvalitet under pågående warfarinbehandling kan också mätas på flera sätt. Optimalt är att räkna antalet komplikationer (blödningar, tromboemboliska händelser eller död) som patienterna drabbats av. Alternativt kan man mäta den tid patientens INR-värden har legat inom terapeutisk nivå (*time in therapeutic range*, TTR) eller hur mycket patientens INR-värden varierar över tid (INR-variabilitet) (7,8). INR-variabilitet tar inte hänsyn till om en patient är inom det terapeutiska området eller inte. Man kan ha ett stabilt INR som dock hela tiden är för lågt eller för högt, vilket ger låg variabilitet och samtidigt låg TTR. Samtidigt kan man ha ett svängande INR inom det planerade terapeutiska området, vilket ger hög TTR med samtidigt hög INR-variabilitet. En hög TTR respektive låg INR-variabilitet korrelerar båda, var för sig men än mer tillsammans, till lägre risk för såväl tromboemboliska händelser som för blödningar och död (9).



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Effekt och säkerhet med warfarin vid förmaksflimmer i Sverige

Behandlingskvaliteten med warfarin är mycket hög i Sverige mätt med TTR (10–12). Detta är sannolikt ett resultat av en lång tradition med välorganiserat omhändertagande av patienterna samt datoriserade ordinationsstöd. Omhändertagandet är gott både i primärvården och vid specialiserade antikoagulationsmottagningar, med låg risk för komplikationer (13). Som exempel kan nämnas att risken för en intrakraniell blödning hos patienter med warfarin på grund av förmaksflimmer är 0,38 % (95 % konfidensintervall (KI) 0,37–0,40) per år för alla, och 0,44 % (KI 0,39–0,49) per år för dem som nyligen startat behandlingen (12,14). Hos nystartade patienter sågs även en signifikant lägre risk för intrakraniell blödning hos dem med bättre TTR (> 70 %) på 0,34 % (KI 0,28–0,39). Således är behandlingskvaliteten med warfarin av stor betydelse, och målet att hålla TTR över 70 % rekommenderas i europeiska riktlinjer (15).

I de tre randomiserade kontrollerade studierna som jämfört NOAK med warfarin låg TTR i warfarin-armen på 64 % i RE-LY (*Randomised Evaluation of Long-term Anti-coagulation Therapy*) (16), på 55 % i ROCKET AF (*Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation*) (17), samt på 62 % i ARISTOTELE-studien (*Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*) (18). I Sverige är medel-TTR över 75 % (10–12), vilket har tagits i beaktande när Socialstyrelsen likställt NOAK med warfarin som strokeprofylax vid förmaksflimmer i Sverige (5).

”Behandlingskvaliteten med warfarin är mycket hög i Sverige mätt med TTR”

Warfarin som strokeprofylax vid förmaksflimmer

Det finns två metaanalyser som sammanfattar studier där man jämför warfarin med placebo hos patienter med förmaksflimmer (1,19). De ingående studierna har publicerats 1993 eller tidigare. På grund av den goda effekten av warfarin har senare studier inte genomförts mot placebo.

Vid förmaksflimmer och förhöjd risk att drabbas av stroke ger warfarin jämfört med placebo:

- en absolut riskreduktion på 2,7 % primärpreventivt, och på 8,4 % sekundärpreventivt för stroke,
- en relativ riskreduktion på 64 % (95 % KI 49–74) för stroke,
- en absolut ökad risk på 0,3 % samt en relativ ökad risk på 2,4 (95 % KI 1,2–4,6) för allvarlig icke-intrakraniell blödning,
- en absolut riskreduktion på 1,6 % samt en relativ riskreduktion på 26 % (95 % KI 3–43) för mortalitet.

CHA₂DS₂-VASc 0p

Warfarin ska inte användas som strokeprofylax vid förmaksflimmer utan andra riskfaktorer för stroke, det vill säga CHA₂DS₂-VASc 0p. Detta på grund av att det saknas studier för att bedöma effekten i denna patientgrupp, samt att den låga årliga risken för att få en ischemisk stroke utan behandling (0,3 %) understiger den generella risken för allvarlig blödning med behandling (2–4). Inför planerad elkonvertering eller lungvensisolering ska dock oral antikoagulation ges oavsett CHA₂DS₂-VASc-poäng.

CHA₂DS₂-VASc 1p

Denna patientgrupp har obehandlad en årlig risk för ischemisk stroke eller systemisk emboli på 1 % (4). Samtidigt har denna grupp, bestående av i övrigt friska patienter, generellt en låg risk för blödningar, varför vinsten med oral antikoagulation oftast överväger.

CHA₂DS₂-VASc ≥ 2p

Dessa patienter har hög risk för stroke, mellan 3,3 och 20,3 % per år (4), varför en stark indikation för oral antikoagulation föreligger. Undantaget är mycket sköra patienter eller patienter där för hög blödningsrisk bedöms föreligga. En nationell riktlinje är att 80 % av alla patienter med förmaksflimmer samt minst en riskfaktor för stroke ska få profylax med orala antikoagulantia (20). Med den höga behandlingskvaliteten vi har i Sverige har warfarin jämfört med NOAK motsvarande effekt och säkerhet. Viktigast är att alla patienter med förmaksflimmer och indikation för strokeprofylax med oral antikoagulation faktiskt får detta skydd.

”Indikation för strokeprofylax föreligger oftast även hos riktigt gamla patienter”

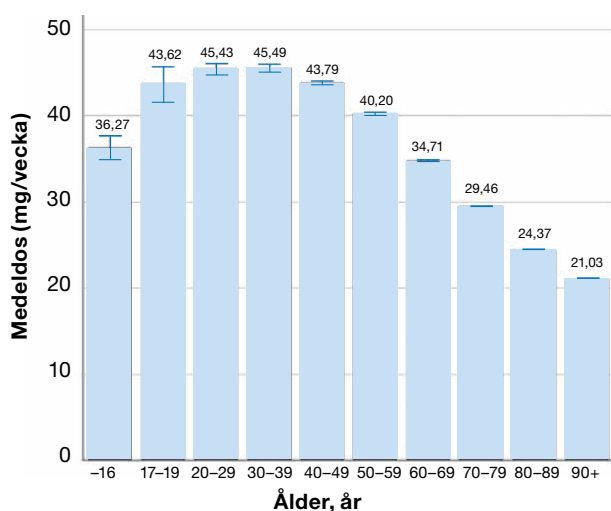
Särskilda patientgrupper

Dosering till äldre

Oavsett ålder bör samma målintervall, oftast INR 2–3, användas. Vid lägre INR ökar risken generellt för stroke, medan risken för allvarlig blödning börjar öka vid INR > 3 men framför allt vid INR > 4 (21,22). Risken för allvarlig blödning ökar med stigande ålder, men även risken för stroke ökar med åldern, varför indikation för strokeprofylax oftast ändå föreligger hos riktigt gamla patienter.

Dosen warfarin som krävs för att nå terapeutiskt INR minskar efter 40 års ålder närmast rätlinjigt med stigande ålder (Figur 1). Detta har störst betydelse vid start av behandlingen då man bör välja en lägre dos till äldre patienter, medan yngre kan kräva betydligt fler tabletter för att nå terapeutiskt INR.

Figur 1. Medeldos av warfarin för knappt 140 000 patienter med 95 % KI uppdelat på ålder.



Källa: Nationella kvalitetsregistret för förmaksflimmer och oral antikoagulation, Auricula, årsrapport 2014 (23).

Personer med nedsatt njurfunktion

Vid förmaksflimmer och nedsatt njurfunktion, eGFR < 30 ml/min, finns begränsade data för användande av NOAK som strokeprofylax. Vid eGFR < 15 ml/min är alla NOAK kontraindicerade, varför warfarin traditionellt har använts som strokeprofylax i denna patientgrupp. Enligt europeiska riktlinjer rekommenderas inte NOAK till någon med eGFR < 30 ml/min på grund av otillräckliga data (24).

I en dansk registerstudie med 132 272 patienter med förmaksflimmer hade 3 587 (2,7 %) kronisk njurinsufficiens och 901 (0,7 %) var i dialys. Warfarin minskade inte risken för tromboembolisk händelse signifikant (*hazard ratio* [HR] 0,84; 95 % KI 0,69–1,01), samtidigt som risken för blödning ökade (HR 1,36; 95 % KI 1,17–1,59) (25). Patienter med nedsatt njurfunktion brukar behöva lägre warfarindoser, har ofta sämre warfarinkontroll och har högre risk för allvarlig blödning (25). Indikationen för warfarin bör vägas mot den ökade blödningsrisken.

Personer med nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion kan ge en förstärkt effekt av warfarin, dels genom att syntesen av koagulationsfaktorer är hämmad, dels genom minskad metabolism av warfarin. En försiktig startdos samt noggrann monitorering rekommenderas. Indikationen för warfarin bör vägas mot den ökade blödningsrisken. Warfarin är kontraindicerat vid gravt nedsatt leverfunktion.

Interaktioner

Warfarin elimineras främst genom levermetabolism, där CYP2C9, CYP1A2 samt CYP3A4 är viktigast. Läkemedel som metaboliseras via samma enzym, eller som hämmar eller inducerar dessa enzymer, kan därför påverka mängden aktivt warfarin i kroppen. Styrkan av en interaktion kan vara svår att förutse och kan dessutom variera över tiden. Vid in- eller utsättning eller dosjustering av något läkemedel som kan interagera med warfarin, krävs därför en intensifierad monitorering av warfarinets effekt till dess att en stabil nivå åter uppnås.

Viktigt är att även kosttillskott, naturläkemedel och växtbaserade läkemedel, till exempel johannesört, kan interagera med warfarin och bör efterfrågas. En stor variation från dag till dag i intaget av födoämnen rika på vitamin K kan också påverka warfarinets effekt.

Referenser

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–67.
- Hylek EM. Complications of oral anticoagulant therapy: bleeding and nonbleeding, rates and risk factors. *Semin Vasc Med.* 2003;3(3):271–8.
- Själänder A, Engström G, Berntorp E, et al. Risk of haemorrhagic stroke in patients with oral anticoagulation compared with the general population. *J Int Med.* 2003;254(5):434–8.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012;33(12):1500–10.
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Vetenskapligt underlag för behandling med antikoagulantia vid förmaksflimmer. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. 2015-09-29. <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjerhjarthsjukvard>
- Glazer NL, Dublin S, Smith NL, et al. Newly detected atrial fibrillation and compliance with antithrombotic guidelines. *Arch Intern Med.* 2007;167:246–52.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236–9.
- Lind M, Fahlen M, Kosiborod M, et al. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2012;129(1):32–5.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008;1:84–91.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010;376(9745):975–83.
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al., and on the behalf of the ACTIVE W investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118:2029–37.
- Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1370–7.
- Björck F, Sandén P, Renlund H, et al. Warfarin treatment quality is consistently high in both anticoagulation clinics and primary care setting in Sweden. *Thromb Res.* 2015;136(2):216–20.
- Björck F, Renlund H, Lip GY, et al. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2016;1(2):172–80.

15. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (section III): position paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013;110(6):1087–107.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–51.
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–91.
18. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–92.
19. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):492–501.
20. Socialstyrelsen. Målnivåer för hjärtsjukvård och strokevård. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2014/2014-2-19>
21. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1996;335(8):540–6.
22. Hylek KM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):897–902.
23. UCR. Auricula årsrapport 2014. <http://www.ucr.uu.se/auricula/index.php/arsrapporter>
24. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina RD, et al. 121 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012;33:2719–47.
25. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:625–35.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

NOAK: Faktor Xa-hämmare och trombinhämmare

Jonas Oldgren, Per Wester

Sammanfattning

Non-vitamin K orala antikoagulantia (NOAK), det vill säga direkta hämmare av trombin (dabigatran) respektive faktor Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban), har i fyra stora randomiserade kontrollerade studier av patienter med förmaksflimmer jämförts med warfarin, med avseende på förmåga att förebygga stroke och systemiska embolier. Samtliga NOAK visades vara åtminstone likvärdiga eller bättre än warfarin för att förhindra stroke och systemiska embolier, undvika död och minska risken för allvarliga blödningar. NOAK jämfört med warfarin minskade betydligt risken för intrakraniella blödningar. Jämfört med warfarin har NOAK snabbare insättande effekt, kortare halveringstid, stabil dos-effektrelation, liten eller ingen födoämnesinteraktion och mycket färre läkemedelsinteraktioner, vilket möjliggör behandling i fixerad dos utan behov av regelbunden monitorering av koagulationseffekt. En snabbverkande antidot (motgift) till dabigatran finns tillgänglig och en antidot mot faktor Xa-hämmare är under utveckling. Ett flertal observationsstudier av NOAK har de senaste åren visat liknande resultat som i de randomiserade kontrollerade studierna, även vid jämförelse med välkontrollerad warfarinbehandling i Sverige. Sammanfattningsvis kan de goda resultaten och erfarenheterna med NOAK bidra till målsättningen att ge adekvat strokeskydd till patienter med förmaksflimmer och ökad risk för stroke. NOAK är dock inte rekommenderade till patienter med minst måttlig mitralisstenos eller gravt nedsatt njurfunktion, och de är kontraindicerade hos patienter med mekanisk klaffprotes.

Inledning

Redan under 1950-talet utvecklades vitamin K-antagonister (VKA) som antikoagulerande läkemedel via indirekt hämning av fyra koagulationsfaktorer. I Sverige har warfarin varit den vanligast använda VKA:n och har i en metaanalys av sex studier med cirka 2 900 patienter visat sig vara mycket effektiv som strokeprofylax vid icke-valvulärt förmaksflimmer (1).

Under de senaste åren har flera nya orala koagulationshämmare utvecklats. Fyra av dem, vilka är direkta hämmare av faktor IIa (trombin) respektive faktor Xa, har i stora randomiserade kontrollerade studier av patienter med förmaks-

flimmer jämförts med warfarin som strokeprofylax, se Tabell Ia–b på sidorna 47–48. En av faktor Xa-hämmarna har också jämförts med acetylsalicylsyra (ASA) vid förmaksflimmer. Den nya gruppen läkemedel kallas ibland för DOAK, direktverkande orala antikoagulantia, men internationellt är den vanligaste benämningen NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*, som på svenska översätts till NOAK. De nya läkemedlen skiljer sig väsentligt från warfarin genom snabbare insättande effekt, kortare halveringstid, stabil dos-effektrelation, liten eller ingen födoämnesinteraktion och mycket färre läkemedelsinteraktioner (Figur 2 på sidan 43 samt Tabell II på sidorna 49–50). Detta möjliggör behandling i fixerad dos utan behov av regelbunden monitorering av koagulationseffekt som vid warfarinbehandling. Idarucizumab, ett monoklonalt antikroppsfragment, är en godkänd antidot till dabigatran som har en snabbt insättande och god effekt. Klinisk erfarenhet av idarucizumab vid livshotande blödningstillstånd är dock begränsad. En antidot mot faktor Xa-hämmare är under utveckling, se bakgrundsdocumentet [Akut reversering av orala antikoagulantia och bridging vid förmaksflimmer](#).

Verkningsmekanismer och farmakokinetik för NOAK

I Figur 1 ses schematiska steg av koagulationssystemet där faktor Xa och trombin (faktor IIa) är centrala. Faktor Xa, tillsammans med faktor Va, omvandlar protrombin (faktor II) till trombin (faktor IIa), som i sin tur aktiverar omvandling av fibrinogen till fibrin.

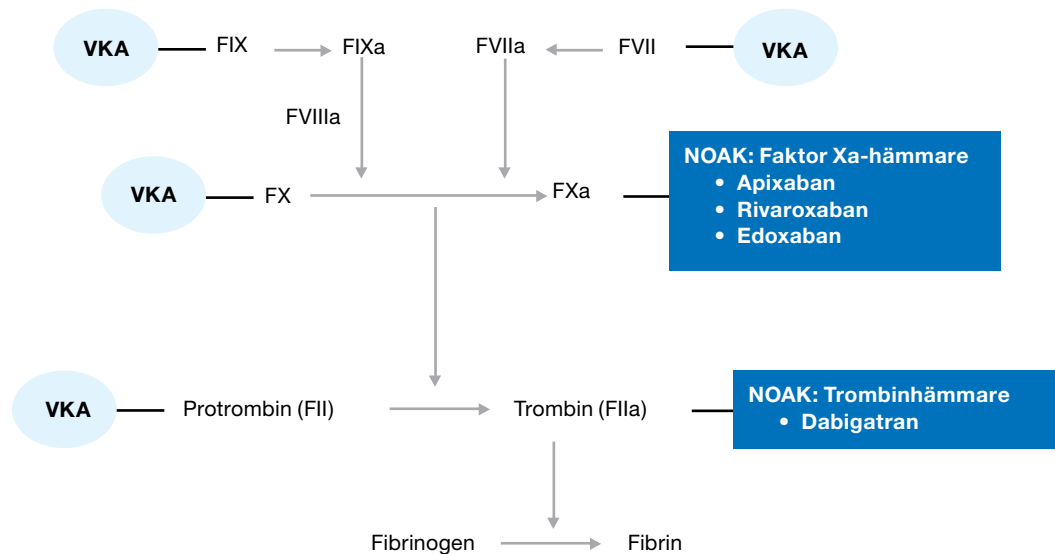
Vitamin K-antagonister (VKA, warfarin) har ett brett anslag och hämmar protrombin (faktor II) samt faktorerna VII, IX och X. Dabigatran är en direkt trombinhämmare medan apexaban, edoxaban och rivaroxaban är direkta hämmare av faktor Xa.

Absorption, metabolism och utsöndring av de olika NOAK är presenterad i Figur 2. Faktor Xa-hämmarna intas som aktiva substanser medan dabigatran intas som en *prodrug* som blir aktiv efter tarmabsorption och hydrolysering i levern. Faktor Xa-hämmarna har hög biotillgänglighet (50–100 %) medan motsvarande nivå för dabigatran endast är 3–7 %. Faktor Xa-hämmarna apexaban och rivaroxaban utsöndras till största delen via levern, medan utsöndring av dabigatran till största delen sker via njurarna. Edoxaban utsöndras 50/50 via lever och njurar.

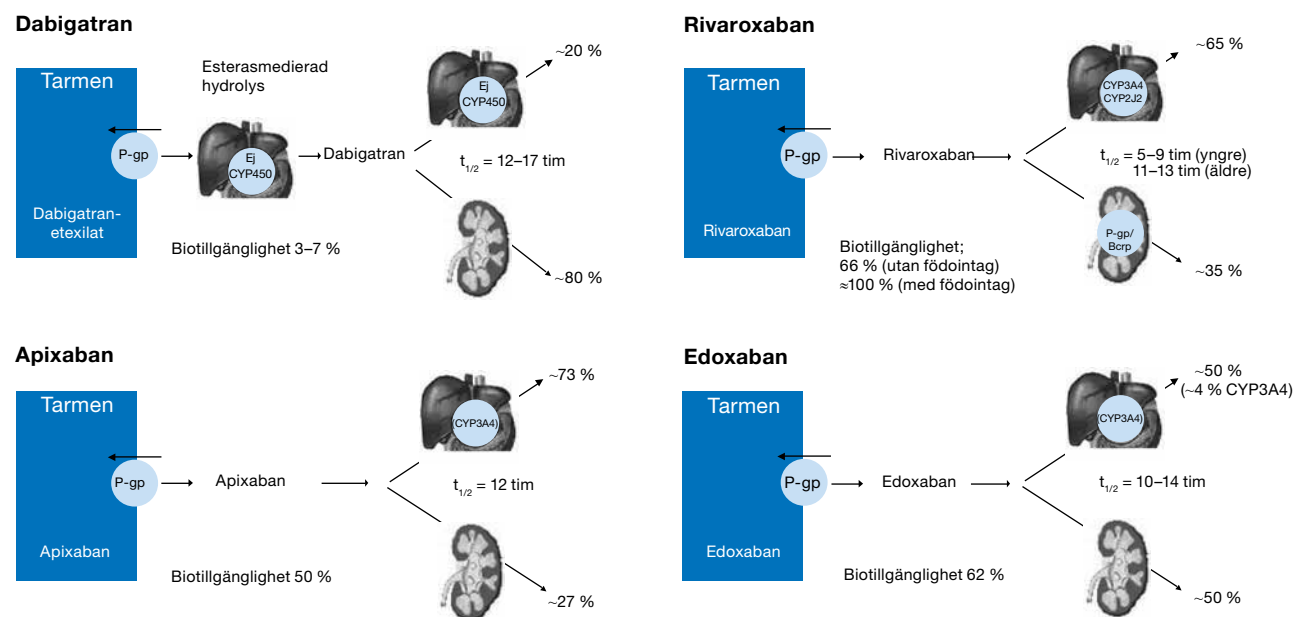


Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Figur 1. Verkningsmekanismer för vitamin K-antagonist (VKA, warfarin) och NOAK (faktor Xa-hämmarna apixaban, edoxaban och rivaroxaban samt trombinhämmaren dabigatran).



Figur 2. Absorption, metabolism och utsöndring av NOAK.



Källa: Heidbuchel H, et al; *Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Europace 2015; 17 (10): 1467-1507. doi: 10.1093/europace/euv309. Translated by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

Interaktioner

Jämfört med VKA (warfarin) är NOAK behäftade med mycket färre interaktioner både vad gäller läkemedel och födointag. Samtliga NOAK har dock vissa läkemedelsinteraktioner som måste beaktas (Tabell II, sidorna 49-50). Huvudsakliga mekanismer bakom NOAK:s interaktioner med andra läkemedel baseras på en kompetitiv re-sekretion via en P-glykoprotein (P-gp)-transportör efter tarmabsorption, samt på inducering eller hämning av CYP3A4-beroende utsöndring via levern. I Tabell II finns en praktisk guide över läkemedelsinteraktioner, baserat på förändrade plasmakoncentrationer av NOAK vid samtidigt intag av andra läkemedel.

Sammanfattning av resultat av randomiserade studier med NOAK jämfört med warfarin (eller ASA)

För översikt av randomiserade studier, se även Tabell Ia-b på sidorna 47-48.

Dabigatran

RE-LY (3,4) (*randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy*) var en randomiserad fas 3-studie som utvärderade effekten av två blindade doser dabigatran (Pradaxa), 110 mg eller 150 mg 2 gånger dagligen, öppet jämfört med warfarin (INR-mål 2,0–3,0) för prevention av stroke eller systemiska embolier. Studien inkluderade totalt 18 113 patienter med förmaksflimmer, med en medianuppföljningstid på 2,1 år (3).

Studien visade att dabigatran i dosen 150 mg 2 gånger dagligen signifikant minskade risken för stroke eller systemiska embolier jämfört med warfarin (1,1 % vs 1,7 % per år, $p < 0,0001$), utan att öka risken för allvarliga blödningar (3,3 % vs 3,6 % per år, $p = 0,31$). Dabigatran 150 mg \times 2 minskade risken för både ischemisk stroke (0,9 % vs 1,2 % per år) och hemorragisk stroke (0,10 % vs 0,38 % per år).

Den lägre dosen dabigatran, 110 mg 2 gånger dagligen, var jämförbar med warfarin avseende det primära utfallsmåttet stroke eller systemiska embolier (1,5 % vs 1,7 % per år, $p < 0,001$ för analys av *non-inferiority* [inte sämre än]), men visade signifikant minskad risk för allvarliga blödningar (2,87 % vs 3,57 % per år, $p = 0,003$). Risken för ischemisk stroke var likvärdig mellan substanserna, men dabigatran 110 mg \times 2 minskade risken för hemorragisk stroke jämfört med warfarin (0,12 % vs 0,38 % per år, $p < 0,001$).

Den årliga risken för intrakraniella blödningar var signifikant lägre med dabigatran än med warfarin (dabigatran 150 mg \times 2 0,30 %; dabigatran 110 mg \times 2 0,23 %; warfarin 0,76 %). Gastrointestinala blödningar var däremot vanligare i gruppen som fick dabigatran 150 mg \times 2 än bland dem som fick warfarin (1,56 % vs 1,08 % per år).

Sammanfattningsvis visade resultaten från RE-LY att dabigatran 150 mg 2 gånger dagligen minskade risken för stroke eller systemiska embolier utan att öka risken för allvarliga blödningar jämfört med warfarin, medan dabigatran 110 mg 2 gånger dagligen minskade risken för allvarliga blödningar utan att öka risken för stroke eller systemiska embolier.

Rivaroxaban

ROCKET-AF (5) (*rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation*) var en randomiserad dubbelblindad fas 3-studie som utvärderade effekten av rivaroxaban (Xarelto) 20 mg en gång dagligen (reducerat till 15 mg vid kreatininclearance < 50 ml/min) jämfört med warfarin (INR-mål 2,0–3,0) för prevention av stroke eller systemiska embolier. Studien inkluderade totalt 14 264 patienter med förmaksflimmer, med en medianuppföljningstid på 1,9 år (5).

Studien visade att rivaroxaban var jämförbart med warfarin avseende det primära utfallsmåttet stroke eller systemiska embolier (2,1 % vs 2,4 % per år, $p < 0,001$ för *non-inferiority*), liksom förekomsten av allvarliga blödningar (3,6 % vs 3,4 % per år, $p = 0,58$). Risken för ischemisk stroke var likvärdig mellan substanserna, men rivaroxaban minskade risken för hemorragisk stroke jämfört med warfarin (0,3 % vs 0,4 % per år, $p = 0,024$). Risken för intrakraniella blödningar var också lägre med rivaroxaban än med warfarin (0,5 % vs 0,7 % per år, $p = 0,02$). Gastrointestinala blödningar var däremot vanligare i gruppen som fick rivaroxaban än bland dem som fick warfarin (3,2 % vs 2,2 % per år, $p < 0,0001$).

Sammanfattningsvis visade resultaten från ROCKET-AF att rivaroxaban en gång dagligen var likvärdigt med warfarin avseende prevention av stroke eller systemiska embolier samt avseende allvarliga blödningar.

Apixaban

ARISTOTLE (6) (*apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation*) var en dubbelblindad fas 3-studie som utvärderade effekten av apixaban (Eliquis) 5 mg 2 gånger dagligen (reducerat till 2,5 mg vid två av följande; ålder ≥ 80 år, vikt ≤ 60 kg eller serumkreatinin ≥ 133 μ mol/l) jämfört med warfarin (INR-mål 2,0–3,0) för prevention av stroke eller systemiska embolier. Studien inkluderade totalt 18 201 patienter med förmaksflimmer, med en medianuppföljningstid på 1,8 år (6).

Studien visade att apixaban två gånger dagligen signifikant minskade risken för stroke eller systemiska embolier jämfört med warfarin (1,3 % vs 1,6 % per år, $p = 0,01$) samtidigt som risken för allvarliga blödningar också var signifikant lägre (2,1 % vs 3,1 % per år, $p < 0,001$). Apixaban minskade risken för hemorragisk stroke jämfört med warfarin (0,2 % vs 0,5 % per år) och substanserna var jämförbara avseende ischemisk stroke (1,0 % vs 1,1 % per år, $p = 0,42$). Risken för intrakraniella blödningar var betydligt lägre med apixabanbehandling än med warfarin (0,3 % vs 0,8 % per år, $p < 0,001$). Gastrointestinala blödningar var lika mellan grupperna (0,8 % vs 0,9 % per år, $p = 0,37$).

Sammanfattningsvis visade resultaten från ARISTOTLE att apixaban två gånger dagligen minskade risken för stroke eller systemiska embolier, samtidigt som risken för allvarliga blödningar minskade jämfört med warfarin.

AVERROES (7) (*apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment*) var en dubbelblindad fas 3-studie som utvärderade effekten av apixaban 5 mg 2 gånger dagligen (reducerat till 2,5 mg vid två av följande; ålder ≥ 80 år, vikt ≤ 60 kg eller serumkreatinin ≥ 133 μ mol/l) jämfört med acetylsalicylsyra (ASA) 81–324 mg dagligen för prevention av stroke eller systemiska embolier. Studien inkluderade totalt 5 599 patienter med förmaksflimmer som bedömdes som olämpliga för behandling med vitamin K-antagonister. Medianuppföljningstid var 1,1 år. Studien avbröts i förtid på inrådan av säkerhetskommittén, på grund av den uppenbara nyttan med apixaban. Apixaban två gånger dagligen visade signifikant minskad risk för stroke eller systemiska embolier jämfört med ASA (1,6 % vs 3,7 % per år, $p < 0,001$), samtidigt som risken för allvarliga blödningar var jämförbar med ASA (1,4 % vs 1,2 % per år, $p = 0,57$). Apixaban minskade risken för ischemisk stroke jämfört med ASA (1,1 % vs 3,0 % per år) och substanserna var jämförbara avseende hemorragisk stroke (0,2 % vs 0,3 % per år, $p = 0,45$). Risken för intrakraniella blödningar var jämförbar i behandlingsgrupperna (0,4 % vs 0,4 % per år, $p = 0,69$), liksom risken för gastrointestinala blödningar (0,6 % vs 0,4 % per år, $p = 0,22$).

Sammanfattningsvis visade resultaten från AVERROES att apixaban två gånger dagligen minskade risken för stroke eller systemiska embolier utan att öka risken för stora

blödningar jämfört med ASA. Resultaten från bland annat AVERROES ligger till grund för att Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2015 har tydliggjort att ASA inte är lämpligt som strokeprofylax vid förmaksflimmer (22).

Edoxaban

ENGAGE AF-TIMI 48 (8) (*effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation*) var en randomiserad dubbelblindad fas 3-studie som utvärderade effekten av edoxaban i två olika doser, 60 mg respektive 30 mg 1 gång dagligen, jämfört med warfarin (INR-mål 2,0–3,0) för prevention av stroke eller systemiska embolier. Studien inkluderade totalt 21 105 patienter med förmaksflimmer, med en median-uppföljningstid på 2,8 år (8). Båda doserna halverades, till 30 respektive 15 mg 1 gång dagligen, vid kreatininclearance 30–50 ml/min, vikt ≤ 60 kg eller vid samtidig behandling med potenta hämmare av P-glykoprotein, till exempel verapamil.

Studien visade att edoxaban, både i 60 mg- och 30 mg-dosen, var jämförbar med warfarin avseende det primära utfallsmåttet stroke eller systemiska embolier (1,2 % respektive 1,6 % vs 1,5 % per år, $p \leq 0,005$ för *non-inferiority* vid båda doserna).

Den årliga risken för allvarliga blödningar var signifikant lägre med båda edoxaban-doserna jämfört med warfarin (2,8 % respektive 1,6 % vs 3,4 %, $p < 0,001$ för båda doserna). Båda doserna minskade påtagligt risken för hemorragisk stroke (0,3 % respektive 0,2 % vs 0,5 % per år, $p < 0,001$ för båda doserna). Risken för ischemisk stroke var likvärdig mellan edoxaban 60 mg och warfarin (1,3 % vs 1,3 % per år, $p = 0,97$), men ökad i gruppen som behandlades med edoxaban 30 mg (1,8 % vs 1,3 % per år, $p < 0,001$). Den årliga risken för intrakraniella blödningar var betydligt lägre med edoxabanbehandling än med warfarin (edoxaban 60 mg 0,4 %; edoxaban 30 mg 0,3 %; warfarin 0,9 %). Gastrointestinala blödningar var vanligare i gruppen som behandlades med edoxaban 60 mg, men lägre i gruppen med edoxaban 30 mg jämfört med warfarin (1,5 % vs 1,2 % per år, $p = 0,03$, respektive 0,8 % vs 1,2 % per år, $p < 0,001$).

Analys av ENGAGE AF-studien baserade på njurfunktion har dock visat att den strokeförebyggande effekten enbart gällde för patienter med njurfunktionsnedsättning ($GFR < 80$ ml/min), och därför avråds behandling av patienter med mycket god njurfunktion ($GFR > 95$ ml/min).

Sammanfattningsvis visade resultaten från ENGAGE AF-studien att edoxaban en gång dagligen i båda doserna var likvärdigt med warfarin avseende risken för stroke eller systemiska embolier, samtidigt som risken för allvarliga blödningar var lägre. Endast den högre dosen av edoxaban på 60 mg, med dosreduktion till 30 mg hos särskilda patientgrupper, är godkänd som strokeförebyggande behandling i Sverige.

Metaanalys och *real world data*

De randomiserade studierna har visat att NOAK erbjuder ett minst lika bra skydd som warfarin mot stroke och systemiska embolier samt minst lika bra säkerhet avseende allvarliga blödningar generellt och betydligt lägre förekomst av intrakraniella blödningar jämfört med warfarin (Tabell Ia–b). En metaanalys av samtliga fyra NOAK-studierna, dock med enbart de högre doserna av dabigatran (150 mg) och edoxaban (60 mg), visade att risken för stroke eller systemisk embolism minskade med nästan 20 % (relativ risk [RR] 0,81; 95 % KI 0,73–0,91; $p < 0,0001$), total mortalitet minskade med 10 % (RR 0,90; 95 % KI 0,85–0,95; $p = 0,0003$) och risken för intrakraniell blödning minskade till mindre än hälften (RR 0,48; 95 % KI 0,39–0,59; $p < 0,0001$), medan gastrointestinala blödningar ökade med 25 % (RR 1,25; 95 % KI 1,01–1,55; $p = 0,04$) jämfört med warfarin (9).

”Studier visar att NOAK erbjuder ett minst lika bra tromboemboliskt skydd som warfarin”

Resultaten för NOAK avseende stroke och systemisk embolism, och även avseende intrakraniella blödningar, tycks bestå oavsett jämförelsegruppens effekt av warfarin-behandlingen uppmätt som tid inom terapeutiskt INR-intervall (10–12), vilket är av särskild betydelse i Sverige där warfarinbehandling genomförs med mycket hög tid inom terapeutiskt intervall i internationell jämförelse.

Under de senaste åren har flera så kallade *real world data* (RWD)-analyser publicerats avseende effekt och/eller säkerhet av NOAK hos patienter som behandlats i rutinsjukvården. Många av dem har vetenskapliga brister såsom avsaknad av kontrollgrupp (VKA) eller att studierna genomförts på små patienturval, vid selekterade centra, med kort uppföljningstid och ibland med undermåliga statistiska analyser. Den hittills enda riktigt stora och helt oberoende RWD-analysen är en studie av totalt 134 414 patienter med förmaksflimmer i Medicare-registret, utförd av det amerikanska läkemedelsverket FDA (13). I studien jämfördes > 72 000 patienter som påbörjat dabigatranbehandling, främst 150 mg × 2 som är den godkända dosen för njurfriska i USA, med en lika stor *propensity-matchad* kohort av patienter som påbörjat behandling med warfarin som strokeprofylax. Händelsefrekvensen var generellt något högre än i RE-LY-studien (3,4). Den relativa effekten och säkerheten med dabigatran jämfört med warfarin var dock helt överensstämmande med RE-LY-studien, med undantag av att den numeriska men icke-signifikanta ökningen av hjärtinfarkter med dabigatran i RE-LY-studien inte noterades i analysen som FDA genomfört.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Medelåldern i studierna på NOAK vid förmaksflimmer var 70–73 år, det vill säga lägre än hos förmaksflimmerpatienter i svensk rutinsjukvård. Med reservation för selekterat patienturval sågs, i subgruppsanalyser av ålderns betydelse i NOAK-studierna, generellt god effekt och acceptabel säkerhet även hos äldre patienter. Äldre patienter har ofta nedsatt njurfunktion med ökad risk för läkemedelsinteraktioner. Enligt Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU:s) rapport nr 229 2014 (14) får många äldre individer med förmaksflimmer ingen antitrombotisk behandling alternativt trombocythämmare. SBU:s slutsats är att hög ålder i sig inte utgör någon kontraindikation, även om individuella bedömningar fordras.

”NOAK elimineras delvis via njurarna och bedömning av njurfunktion är därmed viktig”

Nedsatt njurfunktion

Alla NOAK elimineras delvis via njurarna. Bedömning av njurfunktion, genom att uppskatta patientens njurclearance, är därmed viktigt (Figur 2, Tabell II). I de stora randomiserade NOAK/VKA-studierna hade 15–21 % av patienterna nedsatt njurfunktion, det vill säga kreatininclearance 30–50 ml/min estimerat med *Cockcroft-Gault*-metoden. För de tre faktor X-hämmarna reducerades standarddosen för patienter med nedsatt njurfunktion eller med en kombination av ålder, vikt och njurfunktion. Resultaten avseende effekt (stroke) och säkerhet (allvarlig blödning) var bibehållna med NOAK jämfört med warfarin även hos patienterna med njurfunktionsnedsättning (15). Särskilt kan noteras att risken för allvarlig blödning var lägre med apixaban jämfört med warfarin hos patienter med kreatininclearance 30–50 ml/min.

NOAK, särskilt apixaban, verkar således vara ett rimligt alternativ för behandling även hos förmaksflimmerpatienter med mild eller måttlig kronisk njursjukdom. Samtliga NOAK-studier har gemensamt att de exkluderat patienter med mekaniska klaffproteser eller med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min för samtliga NOAK-preparat utom apixaban, som hade en nedre gräns på 25 ml/min), varför endast warfarin rekommenderas till dessa patientgrupper. Hos patienter som behandlas med NOAK och som har nedsatt njurfunktion rekommenderas minst halvårsvisa kontroller av estimerat kreatininclearance för ställningstagande till dosjustering.

Nedsatt leverfunktion

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eftersom patienter med känd leversjukdom eller förhöjda laboratorievärden (S-ASAT eller S-ALAT) har exkluderats från NOAK/VKA-studierna. Samtliga NOAK är kontraindicerade vid leversjukdom med koagulationsrubbnings.

Sekundär strokeprevention

I de stora NOAK/VKA-studierna hade cirka 20 % av patienterna tidigare haft transitorisk ischemisk attack (TIA) eller ischemisk stroke. I denna grupp verkar NOAK (apixaban, dabigatran och rivaroxaban) ge något bättre resultat än warfarin som sekundär strokeprofylax (*odds ratio* [OR] för stroke/systemisk embolism 0,85; 95 % KI 0,74–0,99), främst på grund av färre intrakraniella blödningar och hemorragisk stroke (OR 0,44; 95 % KI 0,032–0,62) (16–19). Detaljerade uppgifter för edoxaban som sekundärprofylax har ännu inte publicerats.

Stabil och akut kranskärslssjukdom

Kombinationen av förmaksflimmer och kranskärslssjukdom är en vanlig klinisk situation och innebär ofta indikation både för orala antikoagulantia och trombocythämmare, särskilt efter en akut hjärtinfarkt eller perkutan koronar intervention (PCI) med stentimplantation. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt avseende optimal kombinationsbehandling, särskilt avseende behandlingens längd. Det finns ännu inga resultat av pågående randomiserade studier som jämför VKA och NOAK hos patienter med förmaksflimmer som genomgår PCI för akut eller stabil kranskärslssjukdom. Tillgängliga observationsdata baseras främst på kombinationer av ASA, klopidoogrel och oral antikoagulation med VKA eller NOAK. Ännu mer begränsat är det vetenskapliga underlaget för oral antikoagulation tillsammans med nyare trombocythämmare som prasugrel och tikagrelor, där den senare är den mest frekvent använda trombocythämmaren tillsammans med ASA efter hjärtinfarkt.

Sammanfattningsvis bör så kallad trippelbehandling, det vill säga kombinationsbehandling med oral antikoagulation och dubbel trombocythämning (i det senare fallet endast ASA + klopidoogrel), hållas så kort som möjligt vilket innebär 1–6 månader efter akut kranskärslssjukdom och en månad efter elektiv stentinläggning. Därefter ges oral antikoagulation tillsammans med enkel trombocythämning i upp till 12 månader. Tolv månader efter akut kranskärslssjukdom och/eller stentinläggning rekommenderas oral antikoagulation i monoterapi (2,20,21).

Val av NOAK

De tre NOAK – apixaban, dabigatran och rivaroxaban – som initialt godkändes i Sverige har i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård (22) jämförts med warfarin som strokeprofylax vid förmaksflimmer. NOAK bör enligt riktlinjerna speciellt beaktas vid nyinsättning av antikoagulationsbehandling, baserat på bland annat likvärdig eller bättre strokeskyddande effekt, den lägre risken för hjärnblödningar, att regelbunden monitorering inte krävs samt låg kostnad per vunnet levnadsår jämfört med warfarin.

Det saknas direkta jämförande studier mellan de fyra NOAK. I valet av NOAK bör man väga in patientens preferenser, exempelvis avseende dosering en gång (rivaroxaban och edoxaban) eller två gånger (apixaban och dabigatran) dagligen. Man kan också ta hänsyn till de mindre skillnader som påvisats för respektive NOAK i jämförelse med warfarin för att på bästa sätt anpassa val av antikoagulerande läkemedel på individnivå, se [Tabell II](#) i behandlingsrekommendationen.

Tabell Ia-b. Randomiserade studier av NOAK jämfört med warfarin vid förmaksflimmer.Tabellerna bygger på uppgifter från Camm AJ, et al; 2012 *focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation*, 2012 (23).**Tabell Ia.**

	Dabigatran (RE-LY) (ref. 3,4)	Rivaroxaban (ROCKET-AF) (ref. 5)	Apixaban (ARISTOTLE) (ref. 6)	Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48) (ref. 8)
Dos	150 mg eller 110 mg x 2	20 mg x 1	5 mg x 2	60 mg eller 30 mg x 1
Dosreducering i vissa patient- grupper		15 mg x 1 om kreatininclearance 30–49 ml/min	2,5 mg x 2 om minst två av följande: ålder ≥ 80 år, kroppsvikt ≤ 60 kg eller serumkreatininnivå ≥ 133 µmol/l	60 mg reducerat till 30 mg x 1 och 30 mg reducerat till 15 mg x 1 om något av följande: kreatininclearance 30–50 ml/min, kroppsvikt ≤ 60 kg, samtidig behandling med verapamil, kinidin eller dronedaron
Studiedesign	Randomiserad, öppen	Randomiserad, dubbelblind	Randomiserad, dubbelblind	Randomiserad, dubbelblind
Antal patienter	18 113	14 264	18 201	21 105
Uppföljningsperiod, år	2	1,9	1,8	2,8
Randomiserade grupper	Dosjusterat warfarin vs blindade doser av dabigatran (150 mg x 2 eller 110 mg x 2)	Dosjusterat warfarin vs rivaroxaban 20 mg x 1	Dosjusterat warfarin vs apixaban 5 mg x 2	Dosjusterat warfarin vs edoxaban (60 mg x 1 eller 30 mg x 1)
Ålder, år	Medel 71,5; SD 8,7	Median 73; IQR 65–78	Median 70; IQR 63–76	Median 72; IQR 64–78
Manligt kön %	63,6	60,3	64,5	61,9
CHADS ₂ (medel)	2,1	3,5	2,1	2,8

CHADS₂ = congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75, diabetes, prior stroke/transient ischaemic attack [2 points]; IQR = interquartile range (25:e–75:e percentilen); SD = standardavvikelse

Tabell Ib.

	Dabigatran (RE-LY)			Rivaroxaban (ROCKET-AF)		Apixaban (ARISTOTLE)		Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)		
	Warfarin	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 110 mg	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin	Apixaban	Warfarin	Edoxaban 60 mg	Edoxaban 30 mg
Stroke/ systemisk embolism	n = 6 022	n = 6 076	n = 6 015	n = 7 133	n = 7 131	n = 9 081	n = 9 120	n = 7 036	n = 7 035	n = 7 034
	Händelse- frekvens, %/år	Händelse- frekvens, %/år*	Händelse- frekvens, %/år*	Händelse- frekvens, %/år	Händelse- frekvens, %/år**	Händelse- frekvens, %/år	Händelse- frekvens, %/år**	Händelse- frekvens, %/år	Händelse- frekvens, %/år**	Händelse- frekvens, %/år**
	1,72	1,12 (0,65; 0,52–0,81; p < 0,001 för non-inferiority och superiority)	1,54 (0,89; 0,73–1,09; p < 0,001 för non-inferiority)	2,42	2,12 (0,88; 0,75–1,03; p < 0,001 för non-inferiority, p = 0,12 för su- periority)	1,60	1,27 (0,79; 0,66–0,95; p < 0,001 för non-inferiority, p = 0,01 för su- periority)	1,80	1,57 (0,87; 0,73–1,04; p < 0,001 för non-inferiority, p = 0,08 för su- periority)	2,04 (1,13; 0,96–1,34; p = 0,005 för non-inferiority, p = 0,10 för su- periority)
Ischemisk stroke	1,22	0,93 (0,76; 0,59–0,97; p = 0,03)	1,34 (1,10; 0,88–1,37; p = 0,42)	1,42	1,34 (0,94; 0,75–1,17; p = 0,581)	1,05	0,97 (0,92; 0,74–1,13; p = 0,42)	1,25	1,25 (1,00; 0,83–1,19; p = 0,97)	1,77 (1,41; 1,19–1,67; p < 0,001)
Hemorragisk stroke	0,38	0,10 (0,26; 0,14–0,49; p < 0,001)	0,12 (0,31; 0,17–0,56; p < 0,001)	0,44	0,26 (0,59; 0,37–0,93; p = 0,024)	0,47	0,24 (0,51; 0,35–0,75; p < 0,001)	0,47	0,26 (0,54; 0,38–0,77; p < 0,001)	0,16 (0,33; 0,22–0,50; p < 0,001)
Allvarlig blödning	3,61	3,40 (0,94; 0,82–1,08; p = 0,41)	2,92 (0,80; 0,70–0,93; p = 0,003)	3,45	3,60 (1,04; 0,90–2,30; p = 0,58)	3,09	2,13 (0,69; 0,60–0,80; p < 0,001)	3,43	2,75 (0,80; 0,71–0,91; p < 0,001)	1,61 (0,47; 0,41–0,55; p < 0,001)
Intrakraniell blödning	0,77	0,32 (0,42; 0,29–0,61; p < 0,001)	0,23 (0,29; 0,19–0,45; p < 0,001)	0,74	0,49 (0,67; 0,47–0,93; p = 0,02)	0,80	0,33 (0,42; 0,30–0,58; p < 0,001)	0,85	0,39 (0,47; 0,34–0,63; p < 0,001)	0,26 (0,30; 0,21–0,43; p < 0,001)
Gastrointesti- nal allvarlig blödning	1,09	1,60 (1,48; 1,19–1,86; p < 0,001)	1,13 (1,04; 0,82–1,33; p = 0,74)	1,24	2,00 (1,61; 1,30–1,99; p < 0,001)	0,86	0,76 (0,89; 0,70–1,15; p = 0,37)	1,23	1,51 (1,23; 1,02–1,50; p = 0,03)	0,82 (0,67; 0,53–0,83; p < 0,001)
Hjärtinfarkt	0,64	0,81 (1,27; 0,94–1,71; p = 0,12)	0,82 (1,29; 0,96–1,75; p = 0,09)	1,12	0,91 (0,81; 0,63–1,06; p = 0,12)	0,61	0,53 (0,88; 0,66–1,17; p = 0,37)	0,75	0,70 (0,94; 0,74–1,19; p = 0,60)	0,89 (1,19; 0,95–1,49; p = 0,13)
Dödsfall, alla orsaker	4,13	3,64 (0,88; 0,77–1,00; p = 0,051)	3,75 (0,91; 0,80–1,03; p = 0,13)	2,21	1,87 (0,85; 0,70–1,02; p = 0,07)	3,94	3,52 (0,89; 0,80–0,99; p = 0,047)	4,35	3,99 (0,92; 0,83–1,01; p = 0,08)	3,80 (0,87; 0,79–0,96; p = 0,006)

* Riskkvot vs warfarin

** Hazardkvot vs warfarin

Riskkvoter och hazardkvoter jämfört med warfarinbehandling återges med 95 % konfidensintervall och p-värden.

Tabell II. Praktisk guide angående läkemedelsinteraktioner.

Påverkan av läkemedelsinteraktioner och andra kliniska faktorer på plasmanivåer (AUC) av NOAK och rekommendationer om dosjustering. Graden av plasmanivåpåverkan anges som procentuell ökning (+) eller minskning (–) av AUC. **orange** = kontraindicerat/ ej rekommenderat; **gråblå** = reducerad dos (från 150 till 110 mg x 2 för dabigatran; från 20 till 15 mg x 1 för rivaroxaban; från 5 till 2,5 mg x 2 för apixaban; från 30 till 60 mg för edoxaban); **ljusgrå** = överväg reducerad dos om ≥ 2 "ljusgrå läkemedel"; = data saknas.

	Interaktion via	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Antiaritmika					
Amiodaron	Måttlig P-gp-konkurrens	+ 12–60 %	Liten påverkan (använd med försiktighet om CrCl < 50 ml/min)	Inga PK-data	+ 40 %
Digoxin	P-gp-konkurrens	Ingen påverkan	Ingen påverkan	Inga data ännu	Ingen påverkan
Diltiazem	P-gp-konkurrens och svag hämning av CYP3A4	Ingen påverkan	Liten påverkan ^a (använd med försiktighet om CrCl 15–50 ml/min)	+ 40 %	Inga data ännu
Dronedaron	P-gp-konkurrens och hämning av CYP3A4	+ 70–100 % (dosering i USA: 2 x 75 mg om CrCl är 30–50 ml/min)	Måttlig påverkan ^a men inga PK- eller PD-data: iaktta försiktighet och försök undvika	Inga PK- eller PD-data: iaktta försiktighet	+ 85 % (reducera NOAK-dos med 50 %)
Kinidin (licens)	P-gp-konkurrens	+ 53 %	Ökningens omfattning ej känd	Inga data ännu	+ 77 % (ingen dosreduktion krävs enligt produktresumé)
Verapamil	P-gp-konkurrens (och svag hämning av CYP3A4)	+ 12–180 % (reducera NOAK-dos och ta samtidigt)	Liten påverkan*** (använd med försiktighet om CrCl 15–50 ml/min)	Inga PK-data	+ 53 % (ingen dosreduktion krävs enligt produktresumé)
Andra kardiovaskulära läkemedel					
Atorvastatin	P-gp-konkurrens och hämning av CYP3A4	+ 18 %	Ingen påverkan	Inga data ännu	Ingen påverkan
Antibiotika					
Erytromycin Klaritromycin	Måttlig P-gp-konkurrens och hämning av CYP3A4	+ 15–20 %	+ 30–54 %	Inga data ännu	+ 90 % (reducera NOAK-dos med 50 %)
Rifampicin***	Inducering av P-gp/BCRP och CYP3A4/CYP2J2	– 66 %	Upp till – 50 %	– 54 %	Undvik om möjligt: minskning med 35 % men med kompensatorisk ökning av aktiva metaboliter
Antivirala läkemedel					
Proteashämmare, HIV (t.ex. ritonavir)	Konkurrens eller hämning av P-gp och BCRP, hämning av CYP3A4	Inga data ännu	Upp till + 153 %	Stark ökning	Inga data ännu
Antimykotika					
Flukonazol	Måttlig hämning av CYP3A4	Inga data ännu	+ 42 % (om systemiskt administrerat)	Inga data ännu	Inga data ännu
Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol	Potent P-gp- och BCRP-konkurrens, hämning av CYP3A4	+ 140–150 % (dosering i USA: 2 x 75 mg om CrCl är 30–50 ml/min)	Upp till + 160 %	+ 100 %	+ 87–95 % (reducera NOAK-dos med 50 %)

Tabell II, forts. Praktisk guide angående läkemedelsinteraktioner.

	Interaktion via	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Immunosuppressiva läkemedel					
Ciklosporin Takrolimus	P-gp-konkurrens	Inte rekommenderat	Ökningens omfattning ej känd	Inga data ännu	+ 73 %
Antiflogistika					
Naproxen	P-gp-konkurrens	Inga data ännu	Inga data ännu	+ 55 %	Ingen påverkan (men farmako-dynamisk påverkan i form av ökad blödningstid)
Antacida					
H2-antagonister PPI Al-Mg-hydroxid	GI-absorption	– 12–30 %	Ingen påverkan	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Andra läkemedel					
Karbamazepin*** Fenobarbital*** Fenytoin*** Johannesört***	Inducering av P-gp/BCRP och CYP3A4/CYP2J2	– 66 %	Upp till – 50 %	– 54 %	– 35 %
Andra faktorer					
Ålder ≥ 80 år	Ökad plasmakoncentration			a	b
Ålder ≥ 75 år	Ökad plasmakoncentration				b
Vikt ≤ 60 kg	Ökad plasmakoncentration			a	
Njurfunktion	Ökad plasmakoncentration		Se Tabell II i behandlingsrekommendationen		
Annan ökad blödnings-risk		Farmakodynamiska interaktioner (trombocytaggregationshämmare; NSAID; systemisk behandling med steroider; andra antikoagulantia); GI-blödning i anamnesen; nyligen genomgången operation av vitalt organ (t.ex. hjärna, öga); trombocytopeni (t.ex. i samband med kemoterapi); HAS-BLED ≥ 3			

*** Vissa interaktioner leder till reducerade plasmanivåer för NOAK. Detta kan också utgöra en kontraindikation för samtidig användning, vilket markeras med **brunt**. Produktresumén för edoxaban anger att samtidig administrering är möjlig i dessa fall, trots en minskning av plasmanivån (**grönt**). Eftersom detta inte är undersökt i prospektiva studier, bör dock sådan samtidig användning ske med försiktighet, och om möjligt undvikas.

^a Enligt produktresumén dosreduktion från 5 mg x 2 till 2,5 mg x 2 om två av tre följande kriterier uppfylls: ålder ≥ 80 år; vikt ≤ 60 kg; S-kreatinin ≥ 133 µmol/l.

^b Ålder har ingen signifikant påverkan efter justering för vikt och njurfunktion.

BCRP = bröstcancerresistensprotein; CrCl = kreatininclearance; GI = gastrointestinal; PD = farmakodynamik; PK = farmakokinetik; P-gp = Plasma-glykoprotein; PPI = protonpumpshämmare

Källa: Heidbuchel H, et al; *Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Europace 2015;17(10):1467–1507. doi: 10.1093/europace/euv309. Translated by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

Referenser

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–67.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2015;17(10):1467–507.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; Committee R-Ls, Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–51.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1875–6.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; Investigators RA. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–91.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; Committees A, Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–92.
7. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; Committee AS, Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806–17.
8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093–104.
9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–62.
10. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al; Connolly SJ, investigators R-L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010;376(9745):975–83.
11. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, 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(22):2166–76.
12. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al; Investigators RA. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000521.
13. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for non-valvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131(2):157–64.
14. SBU. Nytt och risk med läkemedel för äldre: perorala antikoagulantia och trombocythämmare. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2014. SBU-rapport nr 229. ISBN 978-91-85413-70-6. <http://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/nytt-och-risk-med-lakemedel-for-aldre-perorala-antikoagulantia-och-trombocythammare/>
15. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2821–30.
16. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al; group R-Ls. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(12):1157–63.
17. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al; Committees A, Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):503–11.
18. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al; Investigators RASC. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11(4):315–22.
19. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2012;43(12):3298–304.
20. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267–315.
21. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016;18(11):1609–78.
22. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. Artikelnummer 2015-10-4. ISBN 978-91-7555-339-9. <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjer-hjartsjukvard>
23. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al; Guidelines ESCCfP. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719–47.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Hur påverkas lab-analyser av NOAK?

Karin Strandberg, Fariba Baghaei

Sammanfattning

Användningen av NOAK förväntas öka i landet. I vissa situationer kan mätning av antikoagulerande effekt behövas, men rutinmässig monitorering av behandlingseffekt rekommenderas inte. Med en ökande förskrivning kommer frågeställningar kring behandlingseffekt att förekomma allt oftare och kräva beslut om åtgärder av behandlare och en anpassning av analysortimentet på våra sjukhuslaboratorier. Njurfunktionen behöver också följas regelbundet vid NOAK-behandling. Flera koagulationsanalyser påverkas av pågående behandling, bland annat flera av dem som ingår i en trombofiliutredning, såsom test för förekomst av lupusantikoagulans. Mycket höga PK(INR)-värden och APT-tider analyserat på sjukhuslaboratorier kan inge misstanke om förhöjda koncentrationer av dabigatran och rivaroxaban, medan dessa analyser påverkas i mindre utsträckning av apixaban. Vid bedömning av NOAK:s antikoagulerande effekt har dessa analyser begränsat värde vid terapeutiska nivåer av läkemedlen. Patientnära koagulationsinstrument påverkas också av NOAK, men i varierande utsträckning, och sådana instrument kan i dagsläget inte användas för att monitorera läkemedelseffekt. Koagulationsanalyser som kalibrerats med respektive läkemedel, såsom trombintid i analysen P-Dabigatran och anti-faktor Xa-aktivitet i analyserna P-Rivaroxaban och P-Apixaban, kan användas för att indirekt koncentrationsbestämma NOAK och besvaras som en masskoncentration i µg/l. Uppgift om när prov tagits i förhållande till given dos behövs för att resultatet ska kunna tolkas korrekt, om frågeställningen exempelvis är terapivikt. Tillgängligheten för dessa analyser är än så länge liten i landet, men analyserna är möjliga att sätta upp med de koagulationsinstrument som används i sjukhuslaboratoriernas dygnet runt-verksamhet.

Inledning

Användningen av non-vitamin K orala antikoagulantia (NOAK) ökar snabbt. Med det ökar också behovet av riktlinjer för när mätning av antikoagulationsgraden kan behövas göras och hur denna i sin tur är relaterad till komplikationsrisk. NOAK ges i fast dos och behandlingseffekten monitoreras inte rutinmässigt. Vid komplikationer såsom blödning eller tromboemboliska komplikationer (terapivikt), eller för att bedöma blödningsrisk till exempel inför kirurgi eller trombolysbehandling, kan effekten behöva mätas (1–3). De laboratorieanalyser som är av värde i dessa situationer skiljer sig delvis från etablerade analyser för att mäta komplikationer till antivitamin-K (AVK)-behandling. Det finns specifika test för respektive NOAK som kan användas, och idag används, bland annat vid följsamhetsfrågeställning, och som kan behöva ingå i analysortimentet på våra akutsjukhus.

Det finns också screeningmetoder för plasmakoagulation, såsom PK(INR) och APT-tid (APTT), vilka kan användas för screening av höga läkemedelsdoser i en akutsituation (4,5). Dessutom påverkas flera andra koagulationsanalyser av pågående NOAK-behandling, till exempel de som ingår i en trombofiliutredning, men också patientnära koagulationsanalyser (6,7).

De nya orala antikoagulantia är direkta hämmare av enskilda koagulationsfaktorer, antingen trombin (faktor IIa; dabigatranetexilat) eller faktor Xa (FXa; rivaroxaban, apixaban och edoxaban). Detta i motsats till warfarin (AVK-behandling) som hämmar flera koagulationsfaktorer, vilket ger en påverkan på PK(INR) och APTT (8–10). En väsentlig skillnad jämfört med AVK-behandling är att en korrekt tolkning av resultaten från specifika NOAK-test förutsätter kunskap om provtagningstidpunkt i förhållande till tidpunkt för senaste given dos. De interindividuella exponeringsintervallen är också bredare för NOAK, vilket kan vara ett problem när resultat ska tolkas i sitt kliniska sammanhang.

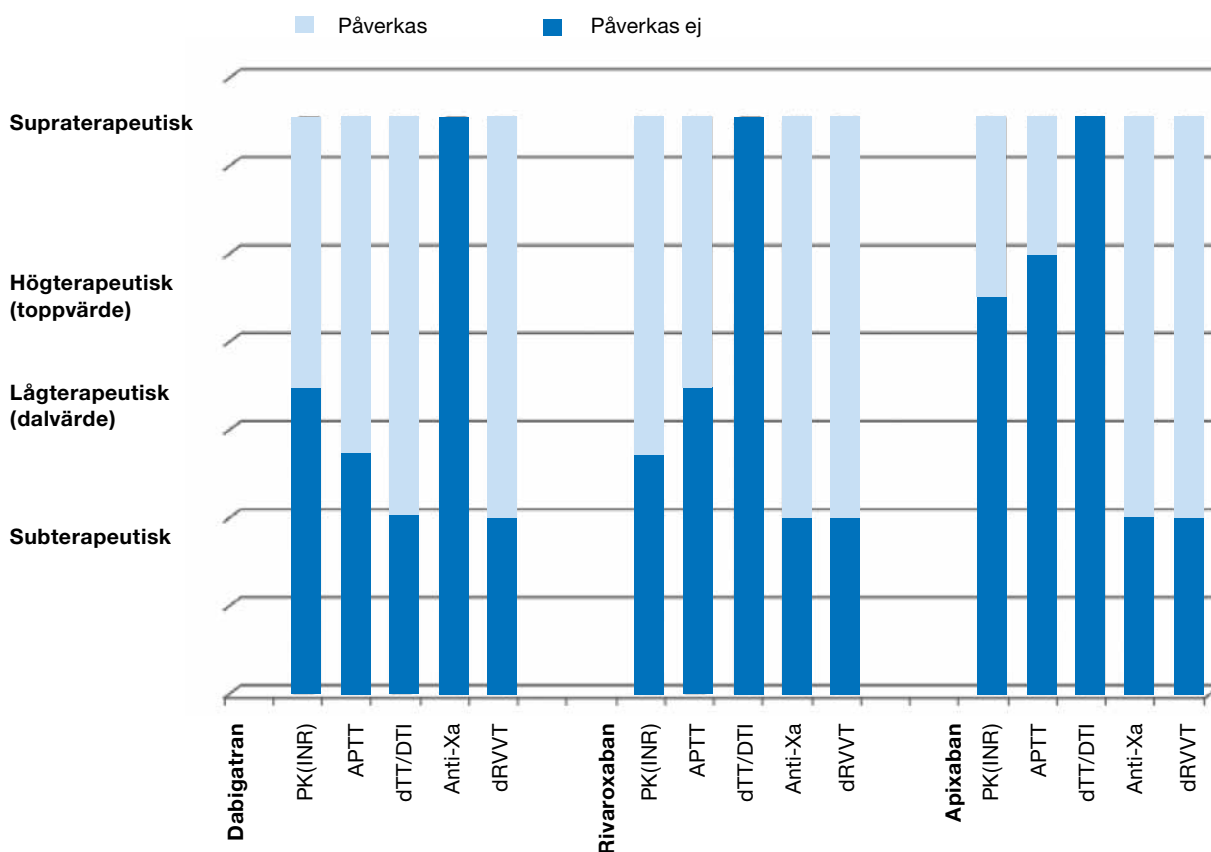
Alla NOAK metaboliseras i olika grad via njurarna och har korta halveringstider om patientens njurfunktion är normal. Det medför att försiktighet behöver vidtas vid nedsatt njurfunktion. Analyser för att bedöma njurfunktionen (GFR) kan därför också behöva utföras med viss regelbundenhet.

”Specifika test för respektive NOAK kan behöva ingå i analysortimentet på våra akutsjukhus”

Användning av koagulationsanalyser PK(INR) och APT-tid

De etablerade globala plasmakoagulationsanalyserna PK(INR) och APT-tid (APTT) används sedan länge på akutsjukhusens laboratorier för att monitorera effekt av AVK- respektive heparinbehandling. De ger en övergripande bild av hur påverkad plasmakoagulationen är vid behandlingen och är enkla test att utföra, såväl på automatiserade koagulationsinstrument som på patientnära utrustning. Det finns också etablerade nationella program för extern kvalitetssäkring som administreras via Equalis och som de flesta laboratorier deltar i. Detta medför att det är möjligt att jämföra analysresultat, till exempel mellan olika sjukhus. PK(INR) används främst för monitorering av AVK-behandling. APTT används också i blödningsutredning för att påvisa koagulationsfaktorbrist som ger en förlängd APTT. Vid förekomst av antikroppar som binder fosfolipidbindande protein (så kallad lupusantikoagulans), liksom vid heparinbehandling, förlängs också ofta APTT.

Figur 1. Klinisk användning av olika laborietest för att bedöma effekten av NOAK (dabigatran, rivaroxaban, apixaban).



Källa: Tabellen bygger på uppgifter från EJ Favaloro et al, 2015 (1).

PK(INR) och APTT-tid vid NOAK-behandling

Både PK(INR) och APTT påverkas av NOAK i tillsatsförsök, men det är oftast inget linjärt dos-effektsamband (11–13). Påverkan på PK(INR) och APTT är inte enbart beroende av läkemedelsdos, utan också av vilken kombination av reagens och instrument som respektive laboratorium använder för till exempel APTT. Det är beroende av när prov tagits i förhållande till given dos och det föreligger stor interindividuell variation. I akuta situationer kan PK(INR) och APTT användas för att få en grov indikation på om koncentrationen av dabigatran och rivaroxaban i plasma är hög, men i det enskilda fallet kan variationer förekomma. Den största begränsningen med PK(INR) och APTT som metoder i detta sammanhang är att de inte är specifika för påverkan av AVK- eller NOAK-läkemedlen, utan även påverkas av till exempel K-vitaminbrist och leversvikt. Vid normal APTT kan låga koncentrationer av dabigatran och rivaroxaban föreligga. Både vid terapeutiska och höga koncentrationer av apixaban kan PK(INR) och APTT vara normala (1). För att utesluta överdosering i akuta situationer kan PK(INR) och APTT användas som screeningtest. Högsta NOAK-koncentrationen förväntas uppträda 1,5–3 timmar efter läkemedelsintag (för terapeutiska koncentrationer), och ett högt PK(INR) eller APTT omedelbart före given dos kan tala för överdosering/ackumulering. Värdet av dessa analyser är begränsat i andra kliniska situationer.

Jämförelser med övriga analyser för mätning av NOAK-effekt

Laboratorieaspekter

Det finns möjlighet att koncentrationsbestämma NOAK direkt med masspektrometri (LC-MS/MS), en läkemedelsanalys som också är referensmetod (14–16). Det är emellertid oftast läkemedlens koagulationspåverkan man vill bedöma och masspektrometri är för närvarande inte tillgänglig på mer än ett ställe i landet, nämligen vid Karolinska Universitetssjukhuset, och inte på jourtid. Därför förväntas istället de specifika koagulationstest, som beskrivs nedan, rekommenderas i första hand framöver, eftersom de dessutom avspeglar antikoagulationsgraden (jämför med hur koagulationstestet PK(INR) används vid warfarinbehandling). De är även möjliga att sätta upp på sjukhuslaboratoriernas befintliga koagulationsutrustning.

Flera rekommendationer om val av metoder finns publicerade, även med förslag till val av reagens i vissa fall (17–19). Standardisering för att utjämna skillnader mellan metoder saknas, men internationella program för kvalitetssäkring finns, vilket gör det möjligt att jämföra nivåer mellan laboratorier. Graden av överensstämmelse/korrelation mellan koncentrationsbestämning med masspektrometri och indirekt bestämning med de specifika koagulationstesten som beskrivs nedan är god. Vid mycket låga koncentrationer av läkemedlen ger masspektrometri oftast en mindre interindividuell variation. (För dal- och toppvärden för NOAK vid

steady-state, se referens 20). Situationer där mätning är aktuell beskrivs i bakgrundsdokumentet **Koncentrationsbestämning av NOAK: när, hur och varför?**

Trombintid för effekt av dabigatran

Trombintid (TT) kan användas i blödningsutredning och finns framför allt tillgänglig vid landets specialkoagulationslaboratorier. Om metoden kalibrerats med dabigatran kan den användas för att ge ett kvantitativt mått på dabigatran-koncentrationen. Analysen P-Dabigatran mätt med trombintid besvaras som en masskoncentration i µg/l. Det finns specifika, kommersiella och automatiserade metoder tillgängliga, till exempel anpassade så kallade dTT-metoder, för att mäta dabigatrannivån och sambandet är linjärt i jämförelse med läkemedelsanalys utom vid låga terapeutiska koncentrationer (21,22). Gemensamt för dTT-metoderna är att de inte påverkas av rivaroxaban eller apixaban, men heparinbehandling kan påverka resultatet (se Figur 1). Det finns även andra metoder baserade på kromogena substrat; anti-IIa/DTI-metoder eller ecarin-metoder. De senare är inte känsliga för heparin, till exempel *ecarin chromogen* och *ecarin clot assay* (4), men standardisering för mätning specifikt av dabigatran saknas. Användningen av dessa metoder är också mer begränsad (1).

”En del koagulationsanalyser, till exempel flera som ingår i en trombofiliutredning, kan påverkas av samtliga NOAK”

Anti-faktor Xa-aktivitet för effekt av rivaroxaban och apixaban

Anti-faktor Xa-aktivitet används framför allt för bestämning av heparins eller lågmolekylärt heparins (LMH) faktor Xa-hämmande effekt. Det finns kommersiellt tillgängliga kalibratorer för rivaroxaban och apixaban, men ännu inte för edoxaban. Med dessa kan metoden ge ett kvantitativt mått på koncentrationen av läkemedlet. Anti-Xa-aktiviteten uppvisar ett linjärt samband med plasmakoncentrationen av rivaroxaban eller apixaban. Analyserna P-Rivaroxaban och P-Apixaban mätt med anti-Xa-aktivitet kan besvaras som en masskoncentration i µg/l, till skillnad från vid heparinbehandling då svaret anges som anti-Xa-aktivitet i kIE/l. Om

man använder en anti-Xa-metod som är kalibrerad för heparin/LMH kan man förvänta sig ett mycket högt resultat om patienten står på terapeutisk behandling med en peroral Xa-hämmare, ofta högt över terapeutiskt område för heparin/LMH. Anti-faktor Xa-aktiviteten påverkas inte av dabigatran. För edoxaban är publikationerna färre, men specifika anti-Xa-test är troligtvis användbara (23). Det innebär att en specifik kalibrator behövs, vilken väntas bli kommersiellt tillgänglig under 2017.

Andra koagulationsanalyser som påverkas vid NOAK-behandling

Specialkoagulationsanalyser

Andra koagulationsanalyser, till exempel flera av dem som ingår i en trombofiliutredning, kan påverkas av samtliga NOAK (1,6,7,24,25). Generellt kan man säga att av de analyser som ingår i en koagulationsutredning är det de så kallade immunologiska, det vill säga de som är baserade på att en antikropp binder ett antigen (till exempel D-dimer och fritt protein S eller enzymatiska metoder såsom de flesta protein C-metoder), som påverkas minst. Metoder för antitrombinbestämning påverkas i olika grad om reagenset är trombin- eller FXa-baserat och är beroende av vilket NOAK patienten står på, det vill säga om läkemedlet är en trombin- eller Xa-hämmare. Står patienten exempelvis på rivaroxaban och laboratoriet använder ett Xa-baserat antitrombin-reagens, så kan antitrombin-resultaten för patienten bli falskt förhöjda. Detta kan ha betydelse vid diagnostiken av ärftlig anti-trombinbrist, men också när koagulationsanalyser följs inom intensivvården. Även metoder för lupusantikoagulans (dRVVT) påverkas i sin tur olika mycket beroende på vilket reagens man använder. Detta innebär att man kan få falskt positivt resultat för förekomst av lupusantikoagulans om patienten står på NOAK-behandling. Detta gäller framför allt Xa-hämmarna men även dabigatran. dRVVT har därför föreslagits som screeningmetod för att detektera förekomst av NOAK, eftersom alla NOAK påverkar och ger en förlängd koagulationstid i detta test (5). Det laboratorium som utför specialkoagulationsutredningar behöver därför veta om patienten står på NOAK-behandling för att kunna tolka resultaten. För att helt undvika problem vid tolkning av resultat av sådana utredningar, rekommenderas att prov tas före insättandet av behandling eller efter avslutad behandling. Vid AVK-behandling behöver man vänta med provtagning 4–6 veckor efter avslutad behandling. Med NOAK behöver man sannolikt vänta kortare tid, men erfarenheten är begränsad.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Patientnära koagulationsanalyser

Det finns också rapporter om hur patientnära metodik påverkas under pågående NOAK-behandling (26). Coaguchek-instrument kan exempelvis vara användbara för att påvisa rivaroxabaneffekt, men inte för dabigatran- eller terapeutiska apixabankoncentrationer. Flera andra patientnära instrument baserade på mätning av protrombintid (Quick-metodik) finns, men antalet publikationer om NOAK-påverkan är begränsat. Effekten av terapeutiska och supratherapeutiska koncentrationer av dabigatran, rivaroxaban och apixaban har emellertid också studerats på de patientnära koagulationsinstrumenten ACT (*activated clotting time*, "helblods-APTT"), ROTEM (*rotational thromboelastometry*) och TEG (*thromboelastography*, viskoelastisk koagulationsmätning), samt på en grupp instrument för att mäta trombocyt-funktion eller effekt av trombocyttaggregationshämmande behandling: PFA 200, Multiplate och LTA (de båda senare baserade på aggregometri [27–29]). Sammanfattningsvis kan man säga att supratherapeutiska koncentrationer av NOAK förväntas påverka de metoder som är baserade på mätning av en koagulationstid, till exempel ACT och CT (*clotting time*) i parametrarna INTEM och EXTEM på ROTEM eller R på TEG. När det gäller mer terapeutiska nivåer kan man inte förvänta sig att säkert se någon effekt på de patientnära metoderna. Framför allt är det inte möjligt att monitorera läkemedelseffekten med dessa instrument. Det finns andra patientnära koagulationsinstrument, till exempel metoder för mätning av trombocytfunktion, som inte påverkas av NOAK. Nya patientnära metoder för NOAK-mätning är under utveckling, till exempel sådana där test kan göras på urin (30).

Referenser

1. Favaloro EJ, Lippi G. Laboratory testing in the era of direct or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A practical guide to measuring their activity and avoiding diagnostic errors. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41:208–27.
2. Dalen M, Hjemdahl P, Holmström M, et al. Blödning och kirurgi vid behandling med nya perorala antikoagulantia. *Läkartidningen.* 2014;111:1064–8.
3. Ten Cate H. New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! *Thromb J.* 2013;11:8.
4. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(5):761–72.
5. Lippi G, Favaloro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(2):185–97.
6. Tripodi A. The laboratory and the direct oral anticoagulants. *Blood.* 2013;121:4032–25.
7. Baglin T. The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl. 1):122–8.
8. Dale BJ, Ginsberg JS, Johnston M, et al. Comparison of the effects of apixaban and rivaroxaban on prothrombin and activated partial thromboplastin times using various reagents. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1810–5.
9. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost.* 2013;110:283–94.
10. Brinkman HJM. Global assays and the management of oral anticoagulation. *Thromb J.* 2015;13:9.
11. Lindahl TL, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):371–8.
12. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):133–9.
13. Hillarp A, Gustafsson KM, Faxälv L, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor apixaban on routine coagulation assays and anti-Xa assays. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1545–53.
14. Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(11):1875–81.
15. Douxfils J, Tamigniau A, Chatelain B, et al. Comparison of calibrated anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2013;110:723–31.
16. Schmitz EMH, Boonen K, van den Heuvel DJA, et al. Determination of dabigatran, rivaroxaban and apixaban by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and coagulation assays for therapy monitoring of novel direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1636–46.
17. Harenberg J, Du S, Weiss C, et al. Report of the Subcommittee on control of anticoagulation on determination of the anticoagulant effects of apixaban: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12:801–4.
18. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et al. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2013;11:756–60.
19. Garcia D, Barrett YC, Ramacciotti E, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2013;11:245–52.
20. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:241–7.
21. Skeppholm M, Hjemdahl P, Antovic JP, et al. On the monitoring of dabigatran treatment in "real life" patients with atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2014;134:783–9.
22. Reilly P, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:321–8.
23. Douxfils J, Chatelain B, Chatelain C, et al. Edoxaban: Impact on routine and specific coagulation assays. A Practical laboratory guide. *Thromb Haemost.* 2016;115:368–81.
24. Mani H. Interpretation of coagulation test results under direct oral anticoagulants. *Int J Lab Hem.* 2014;36:261–8.
25. Tripodi A, Padovan L, Testa S, et al. How the direct oral anticoagulant apixaban affects hemostatic parameters. Results of a multicenter multiplatform study. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:265–73.
26. Ebner M, Peter A, Spencer C, et al. Point-of-Care testing of coagulation in patients treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke.* 2015;46:2741–7.
27. Eller T, Busse J, Dittrich M, et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(6):835–44.
28. Dinkelaar J, Patiwaal S, Harenberg J, et al. Global coagulation tests: their applicability for measuring direct factor Xa- and thrombin inhibition and reversal of anticoagulation by prothrombin complex concentrate. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:1615–23.
29. Dale BJ, Chan NC, Eikelboom JW. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. *Br J Haematol.* 2016;172:315–36.
30. Harenberg J, Du S, Wehling M, et al. Measurement of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in samples of plasma, serum and urine, under real life conditions. An international study. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(2):275–83.

Koncentrationsbestämning av NOAK: när, hur och varför?

Mika Skeppholm

Sammanfattning

Non-vitamin K orala antikoagulantia (NOAK) lanseras som läkemedel med fast dosering och utan behov av monitorering. En klar korrelation föreligger dock mellan läkemedlens plasmakoncentration och antikoagulerande effekt, och precis som för warfarin påverkas detta av en rad kliniska faktorer: primärt ålder, njurfunktion och kroppsvikt.

Det finns nu data som talar för att det föreligger så kallade terapeutiska koncentrationsintervall och att det därmed finns utrymme för dosoptimering även för NOAK. Hos selekterade patienter förefaller en dosreduktion kunna ge minskat antal blödningar med bibehållet skydd mot tromboemboli.

Vid ett antal specifika situationer kan också möjligheten att bestämma läkemedelskoncentration underlätta det kliniska beslutsfattandet. Exempel på sådana situationer är blödningar eller tromboemboliska händelser under pågående behandling, då behov av reversering respektive utvidgad antitrombotisk behandling eller invasiva åtgärder föreligger, liksom vid operationer eller intoxicationer där behandling med antidot kan bli aktuellt (gäller hittills dabigatran).

Vid nyinsättning av orala antikoagulantia dominerar nu NOAK, och därmed kommer svårbemästrade situationer relaterade till denna behandling att bli allt vanligare. I takt med att allt fler behandlas med NOAK blir det också vanligare att patientgrupper som inte fullt ut studerats i de kliniska prövningarna erhåller de nya läkemedlen. Koncentrationsbestämning kan minska risken för över- respektive underbehandling av sådana patienter, med låg eller hög kroppsvikt, hög ålder, nedsatt njurfunktion eller samtidig behandling med potentiellt interagerande läkemedel.

I Sverige finns idag för respektive NOAK tillgång till både direkt koncentrationsbestämning via masspektrometri (LC-MS/MS) med god reproducerbarhet, samt validerade kommersiella funktionella metoder för skattning av läkemedelskoncentration. Dessa kan användas för att optimera NOAK-behandling i rutinvård och vid komplicerade kliniska situationer beskrivna ovan. Detta kan i sin tur möjliggöra att fler patienter kan ta del av en effektiv och säker behandling.

Inledning

Det föreligger två skilda aspekter av möjligheten till koncentrationsbestämning av non-vitamin K orala antikoagulantia (NOAK), vilka beskrivs nedan.

Behandlingsoptimering genom dosjustering baserad på läkemedelskoncentration

Till skillnad från vid warfarinbehandling föreligger för NOAK en klar korrelation mellan koncentration av läkemedlet i plasma och den antikoagulerande effekten. Plasmakoncentrationen av substansen påverkas i sin tur av flera kliniska parametrar, framför allt ålder, njurfunktion och kroppsvikt. De nya direktverkande läkemedlen är lanserade som varande utan monitoreringsbehov. Dock har därefter både publicerade och opublicerade data (så kallade *data on file* från respektive läkemedelsföretag) påvisat att utrymme för behandlingsoptimering verkar föreligga, primärt genom att en reduktion av blödningsfrekvensen kan uppnås (1). I en studie avseende dabigatranbehandling till patienter med mekanisk hjärtklaff ingick även dositrering baserat på ett nedre gränsvärde i plasmakoncentration som en del av studiedesignen (2).

Simuleringar baserade på farmakokinetiska modeller, byggda på läkemedelskoncentrationer uppmätta hos 9 522 deltagare i RE-LY-studien (fas 3-studie jämförande warfarin och dabigatran hos patienter med förmaksflimmer [3]), påvisar att dabigatran i dosen 75 mg \times 2 till patienter med eGFR mellan ≥ 15 och < 30 ml/min ger likvärdig läkemedels-exponering som dosen 150 mg \times 2 hos njurfriska (4). En amerikansk registerstudie från 2015 (5) inkluderande 134 414 patienter, kunde påvisa att den vid förmaksflimmer icke studerade dosen dabigatran 75 mg \times 2 (i USA godkänd som emboliprofylax till patienter med eGFR 15–30 ml/min) gav likvärdigt skyddande effekt som warfarin samt orsakade färre hjärnblödningar. Detta resultat är likvärdigt med det för den lägre dosen dabigatran 110 mg \times 2, studerad i RE-LY (3), trots att majoriteten av patienterna i registerstudien inte hade nedsatt njurfunktion i enlighet med den avsedda indikationen. Dessa fynd indikerar att utrymme finns för dosoptimering. Önskemål om monitoreringsmöjligheter och flera dosalternativ har framförts (6). Majoriteten av publicerade data rörande koncentrationsbestämning relaterat till effekt och säkerhet avser dabigatran, men baserat på farmakodynamik och farmakokinetik är det sannolikt att samma resonemang gäller för samtliga NOAK.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Koncentrationsbestämning för vägledning i vissa specifika kliniska situationer

Ytterligare en aspekt av koncentrationsbestämning är behov av vägledning i vissa specifika kliniska situationer (7). Vid insjuknande i ischemisk stroke eller akut koronart syndrom föreligger ett behov av att kunna evaluera grad av pågående anti-coagulation, för värdering av blödningsrisken vid invasiva åtgärder eller av indikation för trombolytisk respektive tillägg av trombocythämmande läkemedel. Det föreligger också behov av att kunna följa effekten av reversering vid akut blödning, liksom vid operationer som kräver justering av antikoagulantia-behandlingen. Detta har aktualiserats genom en nu registrerad antidot mot dabigatran (8) och pågående utveckling av antidoter mot Xa-hämmarna. En metaanalys inkluderande fyra pivotala studier (9) fastslår att NOAK gav färre hjärnblödningar, men samma frekvens av stora blödningar och ökad risk för gastrointestinalblödning jämfört med warfarin. Baserat på tidigare erfarenheter gällande warfarin, som för patienter som deltar i en randomiserad prövning har visats ge en årlig frekvens av stora blödningar på cirka 3 % jämfört med 7 % för patienter i rutinsjukvård (10), kommer blödningspanoramat sannolikt att bli betydande även med NOAK.

Läkemedelsinteraktioner eller intoxikationer är ytterligare situationer där värdering av läkemedelseffekt är önskvärd. En icke oviktig situation är strokepatienter med sväljsvårigheter och behov av intag av krossade läkemedel, där exempelvis en japansk studie visat signifikant lägre nivåer av rivaroxaban då läkemedlet administrerats på detta sätt (11). Vid nyinsättning av orala antikoagulantia dominerar nu NOAK och därmed kommer svårbehandlade situationer relaterade till NOAK-behandlade patienter att bli allt vanligare. Se Faktaruta 1.

Metodik

Direkt bestämning av faktisk läkemedelskoncentration i plasma

Guldstandard för bestämning av faktisk läkemedelskoncentration i plasma är masspektrometrisk metodik, *liquid chromatography-tandem mass spectrometry* (LC-MS/MS). LC-MS/MS är också den enda metoden som har möjlighet att täcka in hela intervallet av koncentrationer, inkluderande även mycket låga nivåer. Denna metod, med möjlighet till akutsvar inom tre timmar, finns i Sverige tillgänglig för dabigatran, apixaban samt rivaroxaban via Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset (se även bakgrundsdokumentet [Hur påverkas labanalyser av NOAK?](#)).

Faktaruta 1. Situationer när koncentrationsbestämning kan vara av värde.

1. Blödning eller trombos under pågående behandling.
2. Inför kirurgi eller annan invasiv åtgärd.
3. Vid kombinationsbehandling med potentiellt interagerande läkemedel.
4. Vid misstanke om intoxikation.
5. Hos patienter med uttalat nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min).
6. Vid misstanke om malabsorption (till exempel sond, tidigare *gastric bypass*-operation).
7. Hos patienter med extremt låg eller hög kroppsvikt.

Indirekt bestämning av läkemedelskoncentration via funktionell aktivitetsmätning

För samtliga på svenska marknaden nu existerande NOAK finns kommersiellt tillgängliga metoder som är möjliga att sätta upp på lokala sjukhuslaboratorier (se bakgrundsdokumentet [Hur påverkas lab-analyser av NOAK?](#)).

- *Hemoclot* är en modifierad metod för bestämning av koagelbildning och som svarar ut i mikrogram/l. Metoden är validerad mot LC-MS/MS i ett svenskt material med förmaksflimmerpatienter behandlade med dabigatran enligt klinisk praxis (12).
- AntiXa-analys är en funktionell fotometrisk metod kalibrerad för apixaban respektive rivaroxaban som svarar ut i mikrogram/l. Metoderna är validerade mot LC-MS/MS i ett svenskt material med förmaksflimmerpatienter behandlade med respektive Xa-hämmare enligt klinisk praxis (13,14).

Förväntat exponeringsintervall – dosjustering

Det föreligger en uttalad interindividuell variabilitet i exponering (plasmakoncentration) för samtliga NOAK (15–17). För dabigatran förklaras detta till en del av en genetisk variant som ger lägre koncentrationer, och kopplat till detta en lägre frekvens av blödningskomplikationer (18). Variabilitet och typiska exponeringsintervall för patienter i Sverige har studerats och finns publicerade (12–14). När det gäller dabigatran har man i en analys från RE-LY-studien kunnat påvisa ett tydligt samband mellan faktisk läkemedelskoncentration mätt med LC-MS/MS och utfall i form av tromboembolisk händelse respektive allvarlig blödning (19). En senare studie med en konstruerad modell baserad på dalvärdeskoncentrationer av dabigatran uppmätta i RE-LY beskriver ett terapeutiskt intervall mellan 30–130 ng/ml för patienter med olika risk för tromboemboli respektive blödning (20). Man framhåller att dosjustering baserat på plasmakoncentrationsbestämning kan vara av värde (20). Notabelt är att cirka 20 % av patienterna inkluderade i RE-LY-studien och randomiserade till fast dosering av dabigatran, befann sig utanför detta intervall och därmed hade en icke optimal behandling. Ytterligare en analys baserad på data från RE-LY (21) visar på en behandlingsvinst vid dosjustering nedåt enligt kliniska parametrar (dosen 110 mg × 2 vid ålder ≥ 80 år eller vid kombinationsbehandling med verapamil), vilket är i linje med resultaten från den amerikanska registerstudien nämnd ovan (5). Även resultat från en randomiserad prövning avseende den senast godkända faktor Xa-hämmaren edoxaban påvisar samband mellan plasmakoncentration och patientkaraktäristika, dosval respektive utfallsmått i form av tromboembolisk händelse och blödning (22). Liknande uppgifter ska föreligga på så kallad *data on file* för övriga NOAK (7). För både dabigatran (19) och edoxaban (22) är det visat att det starkaste linjära sambandet mellan koncentration och utfall gäller blödning, och dalvärdeskoncentrationer av dabigatran över den 90:e percentilen (motsvarande cirka 200 ng/ml) är tydligt associerade med ökad blödningsrisk (16).

Utöver ovanstående bör man även beakta att det är ett välkänt faktum att de patienter som behandlas i rutinsjukvård ofta är äldre och mer multisjuka än patienter inkluderade i kliniska prövningar (23). Detta stärker indikationen för att vid något tillfälle ha möjlighet att kontrollera att patienten ligger inom förväntat exponeringsintervall för respektive läkemedel. God intraindividuell överensstämmelse verkar också föreligga vid upprepad mätning av dal- eller toppvärdeskoncentrationer av dabigatran (24).

”Koncentrationsbestämning av NOAK är av stort värde för en säker behandling”

Koncentrationsbestämning i vissa specifika kliniska situationer

Behov av kirurgi/invasiva åtgärder

Cirka en fjärdedel av patienterna i en population med pågående oral antikoagulantabehandling behöver genomgå minst ett operativt ingrepp under en tvåårs-period, och i RE-LY-studien framkom att risken för perioperativ blödning var högre bland patienter behandlade med den högre dabigatrandosen jämfört med warfarin om behandlingen avbröts < 72 timmar före ingreppet (25). I dagsläget finns inga evaluerade eller etablerade gränsvärden gällande läkemedelskoncentration, eller indirekta funktionella analyser som påvisar när kirurgisk hemostas säkert föreligger. I stället används olika utsättningsalgoritmer baserade på teoretiska beräkningar utifrån farmakokinetiska data. I en aktuell kanadensisk studie undersöktes dabigatrankoncentration i plasma preoperativt samt blödningskomplikationer inom 30 dagar postoperativt hos patienter där man seponerat dabigatranbehandlingen enligt en etablerad utsättningsalgoritm. Man fann där att majoriteten av patienterna inte hade kvarvarande antikoagulation vid operationstillfället vilket resulterade i en låg blödningsfrekvens, men för patienter med hög blödningsrisk är handläggningen fortfarande oklar (26). En skattning av kvarvarande läkemedel eller läkemedelseffekt kan därför särskilt övervägas om det, baserat på kliniska uppgifter som ko-morbiditet och interagerande läkemedel, finns misstanke om fördröjd läkemedelseliminering (7). Baserat på kunskap om förväntade exponeringsintervall under behandling kan mätning av läkemedelskoncentration (mätt direkt eller indirekt) i kombination med uppgift om tid för senaste läkemedelsintag ge vägledning avseende beslut om optimal tidpunkt för operation. Detta gäller även för värdering av indikation för reversering liksom för att fastställa eventuellt behov av upprepad administrering av antidot (8).

Behov av utvidgad antitrombotisk behandling inklusive trombolys

Vid insjuknande i aterotrombotisk händelse under pågående behandling kan det finnas behov av tilläggsbehandling i form av trombocythämmande läkemedel. I analogi med ovanstående kan det särskilt hos äldre skörare patienter finnas ett behov av att mäta läkemedelskoncentration innan kombinationsbehandling påbörjas. Under pågående NOAK-behandling avråds från trombolys, om inte pålitlig bestämning med specifika test kan konstatera att läkemedlet inte längre kan påvisas (7).

Nedsatt njurfunktion

Cirka 32–47 % av variationen i dalvärdeskoncentration av dabigatran kan förklaras genom beräkning av njurfunktionen (oavsett formel) (27), varför detta i många fall kan ge god vägledning men inte alltid ger tillräcklig information om patientens exponeringsgrad. Apixaban och rivaroxaban i de lägre doserna 2,5 mg × 2 respektive 15 mg × 1 är i Europa godkända för användning ned till eGFR 15 ml/min, trots att de endast är prövade ned till eGFR 25 ml/min (apixaban) respektive 30 ml/min (rivaroxaban). Vid behandling av dessa icke-studerade patientgrupper bör en bestämning av läkemedelskoncentration göras efter insättning och därefter vid behov om njurfunktionen ytterligare försämras.

Interagerande läkemedel

Förhoppningen har varit att NOAK i mindre utsträckning än warfarin ska ge kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner. Dock finns underlag för en del interaktioner av betydelse. Apixaban och rivaroxaban metaboliseras delvis via cytochrom P450-systemet, av enzymet CYP3A4, vilket är behäftat med flera läkemedelsinteraktioner. För alla NOAK gäller vidare att kompetitiv hämning av P-glykoprotein (P-gp)-beroende återutsöndring över tarmväggen är en mycket viktig interaktionsmekanism, liksom för framför allt dabigatran P-gp-beroende renal utsöndring. Detta är av särskild betydelse då många frekvens- respektive rytmreglerande läkemedel som används vid behandling av förmaksflimmer (verapamil, diltiazem, dronedaron och amiodaron) hämmar just P-gp, vilket alltså kan ge stegrade plasmanivåer av NOAK. Europeiska Hjärtasällskapet (*European Society of Cardiology*, ESC) har sammanställt en guide över i dagsläget kända, kliniskt relevanta interaktioner och förslag på åtgärd i form av dosreduktion i vissa fall (7) (se Tabell II i bakgrundsdocumentet **NOAK: faktor Xa-hämmare och trombinhämmare**). Dock, vilket också framgår i dokumentet, täcks inte alla kliniska situationer av detta. Vid en kombination av flera patientrelaterade variabler som påverkar koncentrationen av aktuellt NOAK (ålder, njurfunktion, vikt) i kombination med samtidigt potentiellt interagerande läkemedel, är bestämning av läkemedelskoncentration av stort värde för att uppnå en säker antikoagulantabehandling.

Konklusion

Samtliga NOAK har i kliniska prövningar i jämförelse med warfarin visat sig ge en säker och effektiv behandling som tromboemboliprofylax vid förmaksflimmer. Hos majoriteten av patienterna som motsvarar den studerade populationen krävs i normalfallet ingen monitorering. Evidens finns dock för tydliga dos-exponeringsnivåer-utfallssamband. En dabigatrankoncentration mätt som dalvärde i plasma överstigande den 90:e percentilen (Tabell I) är associerad med en ökad blödningsrisk och sannolikt föreligger liknande samband även för övrig NOAK. Då allt fler äldre multisjuka patienter med polyfarmaci behandlas finns därför en potentiell vinst med att kunna koncentrationsbestämma NOAK och därmed ge även dessa patienter en säker behandling.

Därtill finns ett flertal specifika kliniska situationer, såsom tromboemboli eller blödning under pågående behandling, behov av kirurgi, reversering eller kombinationsbehandling med andra antitrombotiska läkemedel, då bestämning av läkemedelskoncentration/-effekt är av värde för att optimera behandlingen. I Sverige finns idag för respektive NOAK tillgång till såväl direkt koncentrationsbestämning (LC-MS/MS) som till validerade kommersiella funktionella metoder för skattning av läkemedelskoncentration, vilka kan användas i ovanstående situationer.

Tabell I. Rapporterade förväntade exponeringsintervall.

NOAK	Exponeringsintervall Angivna i SmPC*		Exponeringsintervall Svenska data**
	Dalvärde ng/ml	Toppvärde ng/ml	Dalvärde ng/ml
Dabigatran 110 mg × 2 Median (10:e–90:e percentilen)	65 (28–155)	133 (52–275)	
Dabigatran 150 mg × 2 Median (10:e–90:e percentilen)	93 (40–215)	184 (74–383)	62 (31–127) n = 73
Apixaban 2,5 mg × 2 Median (5:e–95:e percentilen)	79 (34–16)	123 (69–221)	
Apixaban 5 mg × 2 Median (5:e–95:e percentilen)	103 (41–230)	171 (91–321)	77*** (47–121) n = 60
Rivaroxaban 20 mg × 1 Median (5:e–95:e percentilen)	32 (6–239)	215 (22–535)	34*** (13–62) n = 61

* SmPC = *summary of product characteristics*, produktresumé, referens 15–17. Enbart för rivaroxaban gäller data patienter med akut djup ven-trombos.

** Referens 12–14.

*** Median (10:e–90:e percentilen).

Dalvärde = prov taget cirka 12 timmar efter senaste dos för dabigatran och apixaban respektive 24 timmar för rivaroxaban.

Toppvärde = prov taget cirka 2–4 timmar efter senaste dos.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Referenser

- Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR. Dabigatran, bleeding, and the regulators. *BMJ*. 2014;349:g4517.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bruckmann M, et al; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206–14.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
- Lehr T, Haertter S, Liesenfeld KH, et al. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol*. 2012;52:1373–8.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157–64.
- Stöllerberger C, Finsterer J. Knowing plasma concentrations improves management of the effects of dabigatran. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:847–8.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467–507.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511–20.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–62.
- Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al; Document reviewers; Collet JP, Rubboli A, Poli D, Camm J. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace*. 2011;13:723–46.
- Okata T, Toyoda K, Okamoto A, et al. Anticoagulation intensity of rivaroxaban for stroke patients at a special low dosage in Japan. *PLoS One*. 2014;9:e113641.
- Skeppholm M, Hjemdahl P, Antovic JP, et al. On the monitoring of dabigatran treatment in “real life” patients with atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2014;134:783–9.
- Skeppholm M, Al-Aieshy F, Berndtsson M, et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor apixaban treatment in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2015;136:148–53.
- Al-Aieshy F, Malmström RE, Antovic J, et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor exposure of rivaroxaban at trough and peak in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(6):671–9.
- European Medicine Agency. Produktresumé Xarelto. Besökt 2016-04-23. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC-0b01ac058001d124
- European Medicine Agency. Produktresumé Pradaxa. Besökt 2016-04-23. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC-0b01ac058001d124
- European Medicine Agency. Produktresumé Eliquis. Besökt 2016-04-23. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC-0b01ac058001d124
- Paré G, Eriksson N, Lehr T, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127:1404–12.
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:321–8.
- Chin PK, Wright DF, Patterson DM, et al. A proposal for dose-adjustment of dabigatran etexilate in atrial fibrillation guided by thrombin time. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:599–609.
- Lip GY, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost*. 2014;111:933–42.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015;385:2288–95.
- Tinetti ME. The gap between clinical trials and the real world: extrapolating treatment effects from younger to older adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174:397–8.
- Šinigoj P, Malmström RE, Vene N, et al. Dabigatran concentration: Variability and potential bleeding prediction in “real-life” patients with atrial fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117:323–9.
- Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126:343–8.
- Douketis JD, Wang G, Chan N, et al. Effect of standardized perioperative dabigatran interruption on the residual anticoagulation effect at the time of surgery or procedure. *J Thromb Haemost*. 2016;14:89–97.
- Chin PK, Wright DF, Zhang M, et al. Correlation between trough plasma dabigatran concentrations and estimates of glomerular filtration rate based on creatinine and cystatin C. *Drugs R D*. 2014;14:113–23.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Akut reversering av orala antikoagulantia och bridging vid förmaksflimmer

Peter J Svensson, Max Tornkvist

Sammanfattning

Drygt 250 000 svenska patienter är under behandling med orala antikoagulantia (warfarin, apixaban, dabigatran, edoxaban och rivaroxaban), huvudsakligen som förebyggande mot ischemisk stroke hos patienter med förmaksflimmer. Behov av att reversera den antikoagulerande effekten kan uppskattas uppstå hos 2–4 % av alla patienter per år. Specifika antidoter mot warfarin och dabigatran finns tillgängliga. För apixaban, edoxaban och rivaroxaban finns ingen kommersiell, specifik antidot tillgänglig idag. Protrombinkomplexkoncentrat har visats ha effekt på laboratorieparametrar vid behandling med apixaban och rivaroxaban, men kliniska utfallsparametrar i välgjorda studier saknas.

I Sverige sker drygt 65 000 planerade in- och utsättningar av orala antikoagulantia per år inför elektiva invasiva åtgärder eller planerade operationer. I samband med planerade utsättningar har hepariner givits som överbryggande behandling för att förebygga tromboembolism, så kallad *bridging*.

Det vetenskapliga underlaget för bridging vid elektiva utsättningar är bristfälligt och moderna studier har inte visat på någon nyttoeffekt i form av skydd mot tromboembolism vid förmaksflimmer, dock ses en ökad risk för blödningar.

Inledning

Drygt 250 000 svenska patienter är under behandling med orala antikoagulantia (warfarin samt de fyra NOAK [non vitamin K orala antikoagulantia] apixaban, dabigatran, edoxaban och rivaroxaban), huvudsakligen som förebyggande mot ischemisk stroke hos patienter med förmaksflimmer (1,2). Drygt 2–4 % av dessa (5 000–10 000 patienter) kommer under ett år att drabbas av en allvarlig komplikation i form av en blödning (2 % [1–3]) eller vara i behov av ett akut kirurgiskt ingrepp eller annan akut invasiv intervention/åtgärd (2 % [4]) som kan kräva att den antikoagulerande effekten reverseras. I kliniska prövningar (5) sker ut- och insättning av orala antikoagulantia i samband med invasiva ingrepp hos drygt 25 % av patienterna per år, vilket stämmer bra med svenska erfarenheter (1). Det innebär att det sker drygt 65 000 planerade in- och utsättningar av orala antikoagulantia per år i Sverige.

Detta bakgrundsdokument belyser kunskapsläget för antidoter mot warfarin, apixaban, dabigatran, edoxaban och rivaroxaban, samt kunskapsläget för det begrepp som benämns *bridging* i samband med temporära uppehåll med orala antikoagulantia inför invasiva ingrepp.

Antidot

Antidot (motgift) är en substans som kan häva effekten av till exempel ett läkemedel. När det gäller orala antikoagulantia kan man skönja två typer av antidoter, specifika och ospecifika.

Warfarin

Patienter som behandlas med warfarin har en ökad blödningsrisk under invasiva procedurer och kirurgi (6). Riktlinjer rekommenderar uppehåll med warfarin i 3–5 dagar före en sådan åtgärd (6). Då patienter är i behov av en akut invasiv åtgärd/kirurgi eller får en allvarlig blödning på grund av warfarin behöver den antikoagulerande effekten snabbt reverseras. Vitamin K kan oftast inom 24 timmar reversera effekten av warfarin (7,8). Vid akut reversering av warfarin behöver man således ersätta de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna (faktor II, VII, IX och X) (8,9). Plasma kan vara ett alternativ men används i mycket begränsad omfattning i Sverige på denna indikation (8,9). Protrombinkomplexkoncentrat (PCC) innehåller alla vitamin K-beroende faktorer i balanserad mängd och kan kategoriseras i tre- eller fyrfaktor-PCC beroende på om de innehåller kliniskt relevanta mängder av aktiverad faktor VII (10). De PCC-bere- ningar som finns i Sverige är alla fyrfaktor-PCC (4-F-PCC). Effekten av 4-F-PCC är belyst i en systematisk översikt där doserna har varit 25–50 E/kg och då i de flesta fall har normaliserat PK(INR) från > 2,3 till 1,0–1,9 (10). I fyrfaktor- gruppen var PK(INR) < 1,5 efter en timme i 12 av 13 studier.

I en sammanställning av 17 studier, gjorda under tioårs- perioden 2005-12-31 till 2015-12-31, som visar effekt och säkerhet av behandling med 4-F-PCC vid reversering av warfarin (se Tabell I [11–27]) uppmättes PK(INR) ≤ 1,5 hos 62,2 % av patienterna (95 % KI 59,5–64,9) efter reversering med 4-F-PCC. Flera studier hade ett målvärde som var lägre än 1,5 som ändpunkt, vilket kan betyda att en högre andel uppnådde PK(INR) ≤ 1,5 än vad detta resultat visar. I Ta- bell I redovisas utfallsmåttet hemostaskontroll efter givet 4-F-PCC. Hos totalt 2 972 patienter ägde 47 tromboembo- liska (venösa och arteriella) händelser rum (1,58 % [95 % KI 1,13–2,03]). Flera studier rapporterade alla tromboembolis- ka händelser under uppföljningstiden (0–90 dagar, me- delvärde 31 dagar) och inte bara de som ansågs vara direkt orsakade av PCC-behandlingen. Andel dödsfall under upp- följningstiden uppmättes till ett medelvärde av 20,2 % (719 av 3 557) (95 % KI 18,88–21,52). Vid separat analys av de patienter som behandlats för intrakraniell hjärnblödning (ICH) uppgick dödligheten till 33,3 % (451 av 1 352), medan dödligheten hos patienter som erhållit PCC av annan anledning än ICH uppgick till 12,9 % (268 av 2 085).

Dabigatran

Sommaren 2015 publicerades artikeln *Idarucizumab för dabigatran reversal* i NEJM (28). Sedan december 2015 finns idarucizumab för klinisk användning på marknaden i Sverige. Idarucizumab är ett monoklonalt antikroppsfragment som binder dabigatran med hög affinitet, 300 gånger så hög som till trombin. Idarucizumab binder både fritt och trombinbundet dabigatran och inaktiverar följaktligen dabigatrans antikoagulant aktivitet.

Artikeln i NEJM (28) presenterar kliniska data från en interimsanalys som bland annat har legat till grund för godkännandet av produkten i Europa och Sverige. I studien gavs 2,5 g idarucizumab intravenöst vid två tillfällen med 15 minuters intervall. Syftet var att uppnå en näst intill total reversering av dabigatrans antikoagulant effekt. Nittio patienter erhöll idarucizumab, 51 patienter på grund av allvarlig blödning (grupp A) och 39 patienter på grund av behov av ett akut invasivt ingrepp (grupp B). Sextioåtta patienter med förlängd trombintid och 81 patienter med förlängd ecarintid reverserades till normalitet. Idarucizumab normaliserade testresultat hos 88–98 % av patienterna inom minuter.

Hos 35 patienter i grupp A som kunde utvärderas förblev hemostasen återställd även efter 11,4 timmar. I grupp B registrerades normal hemostas hos 33, och mild respektive moderat störd hemostas hos 2 av 36 patienter som genomgått en invasiv procedur. En trombotisk händelse registrerades inom 72 timmar (totalt fem tromboemboliska händelser inom 90 dagar).

Apixaban, edoxaban och rivaroxaban

För de orala faktor Xa-hämmarna apixaban, edoxaban och rivaroxaban finns idag ingen specifik antidot tillgänglig. En specifik antidot, andexanet alfa (andexanet) (29), som är designad att specifikt neutralisera både direkta och indirekta faktor Xa-hämmare, finns för närvarande i klinisk prövning. Andexanet är en rekombinant modifierad human faktor Xa-molekyl som är inaktiv och saknar enzymatisk aktivitet, men som med hög affinitet binder och inaktiverar faktor Xa-hämmare och därmed reducerar effekten av dessa (29). I en nyligen publicerad studie reverserade andexanet effekten av apixaban och rivaroxaban hos friska frivilliga inom minuter efter administrering och med varaktighet under den intravenösa infusionen (29). Andexanet är ännu inte registrerat i Europa men kan komma att bli det inom något år.

I väntan på en specifik antidot mot orala faktor Xa-hämmare finns visst vetenskapligt stöd för att 4-F-PCC kan ha en viss reverserande effekt. Ett flertal mindre studier på friska frivilliga har visat effekt av PCC på surrogatmått såsom olika sätt att mäta koagulationstider (30–38). Några kliniska utfallsmått, till exempel effekt på blödning, finns inte i dessa studier.

Effekter av antidot på orala antikoagulantia

I litteraturen finns det stöd från både surrogatmått, normalisering av INR och kliniska utfallsmått, för att 4-F-PCC fungerar som en specifik antidot mot warfarin.

En klinisk studie på akut blödning samt akuta interventioner hos patienter behandlade med dabigatran indikerar att den specifika antidoten både fungerar på surrogatmått såsom laboratorieparametrar och på kliniska utfallsmått (se Bilaga 1 till detta bakgrundsdocument på www.lv.se/antikoagulantia-formaksflimmer).

För de orala faktor Xa-hämmarna (apixaban, edoxaban och rivaroxaban) finns idag ingen kommersiellt tillgänglig specifik antidot. Ett flertal mindre studier indikerar att 4-F-PCC fungerar och har effekt på surrogatmått såsom laboratorieparametrar, men några kliniska utfallsmått i dessa studier finns inte. Det finns fallrapporter som indikerar effekt på blödning. För mer information se [Bilaga 1](#).

”Handläggningen av patienter som ska genomgå en invasiv procedur är ett komplext kliniskt problem”

Bridging

Bridging är den engelska termen för kortare uppehåll med ett oralt antikoagulant i samband med till exempel ett elektivt kirurgiskt ingrepp. Med bridging menas ofta att man med ett annat antikoagulant, oftast en heparinsubstans, överbryggar de dagar patienten är utan sitt orala antikoagulant.

Warfarin

Handläggningen av patienter som ska genomgå en invasiv procedur är ett komplext kliniskt problem. Upphåll i antikoagulantibehandlingen inför en invasiv procedur ökar risken för tromboembolism. Å andra sidan innebär bridging med ett kortverkande antikoagulant en risk för perioperativ blödning. I *American College of Chest Physicians* riktlinjer från 2012 rekommenderas en individuell bedömning av patientens risk för trombos respektive blödning (6,7). Graderingen av denna rekommendation är svag (2C), vilket visar att det vetenskapliga underlaget för bridging är svagt vid förmaksflimmer (6).

I en systematisk översikt och metaanalys från 2012 sammanfattades det generella kunskapsläget om perioperativ bridging med heparin hos warfarinbehandlade patienter under perioden 2001–2010 (39). Den slutliga översikten inkluderade 34 studier varav en var randomiserad. Tromboemboliska händelser förekom hos 73 av 7 118 patienter som fått bridging (0,9 % [95 % KI 0,0–3,4]) och hos 32 av 5 160 patienter som inte fått bridging (0,6 % [95 % KI 0,0–1,2]). Bridging var associerat med en ökad risk för allvarlig (*major*) blödning. Det förekom hos 211 av 6 404 patienter (4,2 % [95 % KI 0,0–11,3]) som fått bridging, jämfört med 18 av 2 104 patienter (0,9 % [95 % KI 0,2–1,6]) som inte fått bridging. Det var ingen skillnad i tromboemboliska händelser (*odds ratio* [OR] 0,30 [95 % KI 0,04–2,09]), men en ökad risk för blödning (OR 2,28 [95 % KI 1,27–4,08]) observerades för full dos jämfört med intermediär/lågdos lägmolekylärt heparin (LMH) hos patienter som fått bridging.

I en registerstudie (ORBIT-AF) var det justerade 30-dagars-utfallet för blödning vanligare hos patienter som fått bridging jämfört med patienter som inte fått bridging (5,0 % vs 1,3 %; $p < 0,001$) (40). Kardiovaskulära händelser var vanligare hos patienter som fått bridging än hos patienter som inte fått bridging (4,6 % vs 2,5 %; $p < 0,02$).

2015 presenterades den enda hittills genomförda dubbel-blinda, placebokontrollerade studien om bridging (41). Totalt inkluderade studien 1 884 patienter med förmaksflimmer och warfarinbehandling som var i behov av ett kirurgiskt eller invasivt ingrepp, varav 950 randomiserades till gruppen med bridging (100 E dalteparin per kg) och 934 till placebogruppen. CHADS₂ var 2,4 respektive 2,3 poäng i grupperna. Patienterna följdes upp i 30 dagar. Primärt utfallsmått var arteriell trombos (stroke, systemisk embolism eller transitorisk ischemisk attack [TIA]) eller allvarlig blödning. Incidensen av arteriell tromboembolism var 0,3 % i gruppen som fick bridging och 0,4 % i placebogruppen (medelvärde av skillnaden mellan grupperna: 0,1 %-enhet; 95 % KI -0,6–0,8 %). Incidensen av allvarlig blödning var 3,2 % i gruppen som fick bridging och 1,3 % i placebogruppen (relativ risk 0,41 [95 % KI 0,20–0,78]).

Fyndet i den aktuella randomiserade studien (41) är samstämmiga med den metaanalys från 2012 (39) som innehåller data från över 12 000 patienter. Man såg ingen skillnad i tromboembolism (OR 0,80 [95 % KI 0,42–1,54]). Däremot sågs en ökad risk för allvarlig blödning med heparinprofylax (OR 3,60 [95 % KI 1,52–8,50]).

NOAK

Subgruppsanalyser från ROCKET-, RE-LY- och ARISTOTLE-studierna (42–44) visar resultat vid temporära uppehåll med antikoagulantia samt vid perioperativa situationer.

I ROCKET-studien (42) rapporterades utfall i samband med temporära behandlingssuppehåll med rivaroxaban eller warfarin oavsett orsak till avbrottet. Riskperioden definierades från uppehållets start till och med dag 30. Hos 14 236 studie-deltagare förekom 4 692 (33 %) temporära behandlingssuppehåll. Den vanligaste orsaken till ett temporärt uppehåll var en invasiv eller kirurgisk procedur, 39,7 % av fallen. I endast 6 % ($n = 483$) av fallen med temporära uppehåll gavs bridgingterapi.

Stroke och systemisk embolism förekom i samma grad hos rivaroxabanbehandlade patienter som hos warfarinbehandlade (0,30 % vs 0,41 % vid 30 dagar; *hazard ratio* [HR] 0,74 [KI 0,36–1,50]; $p = 0,40$). Risken för allvarlig blödning skilde sig inte åt mellan rivaroxaban- och warfaringrupperna (0,99 % vs 0,79 % vid 30 dagar; HR 1,26 [KI 0,80–2,00]; $p = 0,32$).

Från RE-LY-studien analyserades potentiella vinster och risker med bridging i samband med elektiv kirurgi eller invasiva procedurer (43). Utfallsvariabler var stroke eller systemisk embolism och allvarlig blödning hos patienter med bridging (hepariner) eller utan bridging. Bridging med hepariner användes oftare i den warfarinbehandlade gruppen än i den dabigatranbehandlade gruppen (27,5 % vs 15,4 %; $p < 0,001$). I dabigatrangruppen hade patienter som fick bridging mer allvarliga blödningar jämfört med dem som inte fick bridging (6,5 % vs 1,8 %; $p < 0,001$). Ingen skillnad i tromboembolism sågs mellan grupperna (1,2 % vs 0,6 %; $p = 0,16$).

På samma sätt sågs i warfaringruppen att patienter som fått bridging hade mer allvarliga blödningar jämfört med patienter som inte fått bridging (6,8 % vs 1,6 %; $p < 0,001$). Tromboembolism förelåg i ökad frekvens hos patienter som fått bridging jämfört med patienter som inte fått sådan behandling (1,8 % vs 0,3 %; $p = 0,007$).

I ARISTOTLE-studien analyserades när antikoagulantia-behandling stoppades inför invasiva ingrepp och om bridging med hepariner gavs (44). Viktiga kliniska händelser följdes upp till 30 dagar efter det att procedurerna registrerades. Av 10 674 procedurer blev 9 260 inkluderade i analysen. 11,7 % av patienterna erhöll bridging med hepariner, lika många i båda behandlingsarmarna. Stroke och systemisk embolism förekom efter 16 av 4 624 (0,35 %) procedurer hos apixaban-behandlade patienter och efter 26 av 4 530 (0,57 %) procedurer hos warfarinbehandlade patienter (OR 0,601 [95 % KI 0,322–1,120]). Allvarlig blödning förekom efter 74 av 4 560 (1,62 %) procedurer hos apixabanbehandlade patienter och efter 86 av 4 454 (1,93 %) procedurer hos warfarinbehandlade patienter (OR 0,846 [95 % KI 0,614–1,166]).

Sammanfattningen av resultaten för de tre NOAK-studierna ger ett resultat som liknar det för warfarin, både i metaanalysen och i den randomiserade studien: att det hos patienter med antikoagulantia som förebyggande behandling mot stroke vid förmaksflimmer i elektiva situationer är säkert att göra kortvariga uppehåll utan så kallad bridgingterapi med hepariner.



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Tabell I. Reversering av warfarin med 4F-PCC.

Författare	Typ av studie	Antal patienter och typ av studiepopulation	Reverseringsmedel	Dos	Uppföljning	Resultat			
						Lab	Dödsfall	TE	Övriga kliniska utfall
Altörjey et al. 2014 (11)	Prospektiv, observation, multicenter	61 patienter S (n = 48) B (n = 13)	4F-PCC <i>Prothromplex Total</i>	25, 35 eller 50 IU/kg (1 350–4 200 IU)	15 dagar	100 % INR < 1,3 inom 30 min	0 %	n = 2	"Utmärkt behandlings- effektivitet"
Demeyere et al. 2010 (12)	Prospektiv, randomiserad	18 patienter S (n = 18)	4F-PCC <i>Cofact</i>	800–1 400 IU	0	35 % INR < 1,5 15 min efter operation	0 %	n = 0	0 % "abnormal post- operativ blödning"
Desmettre et al. 2012 (13)	Prospektiv, observation multicenter	256 patienter ICH (n = 82) B (n = 92) S (n = 31) O (n = 51)	4F-PCC <i>Kaskadil Octaplex</i>	21,4–25 IU/kg	0	65 % INR < 1,5	28 %	n = 0	–
Desmettre et al. 2012 (14)	Prospektiv, observation multicenter	825 patienter ICH (n = 300) S (n = 139) B (n = 386)	4F-PCC <i>Octaplex</i>	25,3 ± 9,8 IU/kg	15 dagar	78,5 % INR < 1,5	24,6 %	n = 4	Blödning kontrollerad hos 79,1 %
Goldstein et al. 2015 (15)	Prospektiv, randomiserad, multicenter	86 patienter S (n = 86)	4F-PCC <i>Beriplex Kcentra Confidex</i>	25, 35 eller 50 IU/kg	45 dagar	55 % INR < 1,3 efter 30 min	3 %	n = 6	90 % "effektiv hemostas"
Hickey et al. 2013 (16)	Retrospektiv kohort	165 patienter ICH (n = 35) S (n = 37) B (n = 75) O (n = 18)	4F-PCC <i>Octaplex</i>	1 000–1 500 IU	7 dagar	Median 5,7 h till "normaliserad INR"	9,1 %	n = 1	–
Jones et al. 2015 (17)	Retrospektiv, observation, multicenter	64 patienter ICH (n = 40) B (n = 11) O (n = 13)	4F-PCC <i>Kcentra</i>	25–50 IU/kg	–	90,6 % INR ≤ 1,4 inom 24 h	28 %	n = 3	–
Karaca et al. 2014 (18)	Prospektiv kohort	20 patienter B (n = 20)	4F-PCC <i>Cofact</i>	25–50 IU/kg	–	Medel- INR 1,53 efter 2 h	0 %	n = 1	0 % med aktiv blödning efter administration av PCC

TE = tromboemboliska händelser; S = behov av akut operation eller annat invasivt ingrepp; B = icke intrakraniell större blödning; O = övrigt (t.ex. mindre blödning eller högt INR); ICH = intrakraniell blödning; AEs = ogynnsam händelse av tromboembolisk typ

Tabell I, forts. Reversering av warfarin med 4F-PCC.

Författare	Typ av studie	Antal patienter och typ av studiepopulation	Reverseringsmedel	Dos	Uppföljning	Resultat			
						Lab	Dödsfall	TE	Övriga kliniska utfall
Kerebel et al. 2013 (19)	Prospektiv, randomiserad, blindad, multicenter	30 patienter ICH (n = 30)	4F-PCC Octaplex	40 IU/kg	30 dagar	100 % INR ≤ 1,5 efter 10 min	20 %	n = 2	68 % "utmärkt klinisk respons"
Kerebel et al. 2013 (19)	Prospektiv, randomiserad, blindad, multicenter	29 patienter ICH (n = 29)	4F-PCC Octaplex	25 IU/kg	30 dagar	100 % INR ≤ 1,5 efter 10 min	13,8 %	n = 2	68 % "utmärkt klinisk respons"
Khorsand et al. 2012 (20)	Prospektiv, observation, kohort	139 patienter B (n = 139)	4F-PCC Cofact	"Varierad dos" Median 1 560 IU	14 dagar	94,7 % INR ≤ 2,0	26 %	n = 2	88 % "lyckat kliniskt utfall"
Khorsand et al. 2012 (20)	Prospektiv, observation, kohort	101 patienter B (n = 101)	4F-PCC Cofact	"Fixerad dos" 1 040 IU	14 dagar	91,7 % INR ≤ 2,0	14 %	n = 2	96 % "lyckat kliniskt utfall"
Majeed et al. 2011 (21)	Prospektiv kohort	160 patienter S (n = 44) B (n = 57) ICH (n = 59)	4F-PCC Prothromplex Beriplex Octaplex	Medel 24 IU/kg	7 dagar	57 % INR < 1,5	11 %	n = 6	91 % "god hemostatisk effekt"
Parry-Jones et al. 2015 (22)	Retrospektiv, observation, multinationell	585 patienter ICH (n = 585)	PCC (3F och 4F)	–	30 dagar	–	37,3 %	–	–
Riess et al. 2007 (23)	Prospektiv, multicenter	60 patienter S (n = 57) B (n = 3)	4F-PCC Octaplex	Median 41,1 IU/kg	3 veckor	93 % INR < 1,4 inom 1 h	5 %	n = 0	–
Sarode et al. 2013 (24)	Prospektiv, randomiserad, blindad, multicenter	98 patienter B (n = 98)	4F-PCC	25, 35 eller 50 IU/kg	30 dagar	62,2 % INR ≤ 1,3 inom 30 min	6 %	n = 2	72,4 % "effektiv hemostas"
Tazarourte et al. 2014 (25)	Prospektiv, multicenter	822 patienter ICH (n = 262) B (n = 371) O (n = 189)	4F-PCC Kaskadil Konakad Octaplex	≥ 20 IU/kg	7 dagar	–	10 %	n = 10	11 % fick upprepad blödning
Voils et al. 2015 (26)	Retrospektiv, singelcenter	56 patienter ICH (n = 34) B (n = 18)	4F-PCC Kcentra	25, 35 eller 50 IU/kg	–	84 % INR ≤ 1,5 inom 30 min	9 %	n = 4	4F-PCC associerat med lägre mortalitet än 3F-PCC
Yanamadala et al. 2014 (27)	Prospektiv, singelcenter	5 patienter ICH (n = 5)	4F-PCC Kcentra	1 500–2 500 IU	–	100 % INR ≤ 1,5	–	–	–

TE = tromboemboliska händelser; S = behov av akut operation eller annat invasivt ingrepp; B = icke intrakraniell större blödning; O = övrigt (t.ex. mindre blödning eller högt INR); ICH = intrakraniell blödning; AEs = ogynnsam händelse av tromboembolisk typ

Referenser

1. UCR. Auricula årsrapport 2014. Hämtad från: <http://www.ucr.uu.se/auricula/index.php/arsrapporter>
2. SBU. Förmaksflimmer – förekomst och risk för stroke. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2013. Hämtad från: <http://www.sbu.se/sv/publikationer/vit-rapport/formaksflimmer---forekomst-och-risk-for-stroke/>
3. Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1370–7.
4. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, et al. Urgent surgery or procedures in patients taking dabigatran or warfarin: Analysis of perioperative outcomes from the RE-LY trial. *Thromb Res.* 2016;139:77–81. doi: 10.1016/j.thromres.2016.01.004.
5. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation.* 2012;126(3):343–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464.
6. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *American College of Chest Physicians. Chest.* 2012;141(2 Suppl):e326S–50S. doi: 10.1378/chest.11-2298. Erratum in: *Chest.* 2012;141(4):1129.
7. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *American College of Chest Physicians. Chest.* 2012;141(2 Suppl):e152S–84S. doi: 10.1378/chest.11-2295. Review.
8. Läkemedelsverket. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel – Bakgrundsdocumentation. Information från Läkemedelsverket. 2006;(17):2:16–39.
9. Läkemedelsverket. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel. Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2006;(17):2:11–15.
10. Voils SA, Baird B. Systematic review: 3-factor versus 4-factor prothrombin complex concentrate for warfarin reversal: does it matter? *Thromb Res.* 2012;130(6):833–40. doi: 10.1016/j.thromres.2012.10.001.
11. Altorjay A, Szabo E, Boda Z, et al. An international, multicenter, prospective study of a prothrombin complex concentrate, Prothromplex Total(R), in anticoagulant reversal. *Thromb Res.* 2015;135(3):485–91.
12. Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, et al. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sang.* 2010;99(3):251–60.
13. Desmettre T, Dehours E, Samama CM, et al. Reversal of Vitamin K Antagonist (VKA) effect in patients with severe bleeding: a French multicenter observational study (Optiplex) assessing the use of Prothrombin Complex Concentrate (PCC) in current clinical practice. *Crit Care.* 2012;16(5):R185.
14. Desmettre T, Dubart AE, Capellier G, et al. Emergency reversal of anticoagulation: the real use of prothrombin complex concentrates: a prospective multicenter two year French study from 2006 to 2008. *Thromb Res.* 2012;130(3):e178–83.
15. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr., et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2077–87.
16. Hickey M, Gatien M, Taljaard M, et al. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. *Circulation.* 2013;128(4):360–4.
17. Jones GM, Erdman MJ, Smetana KS, et al. 3-factor versus 4-factor prothrombin complex concentrate for warfarin reversal in severe bleeding: a multicenter, retrospective, propensity-matched pilot study. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(1):19–26.
18. Karaca MA, Erbil B, Ozmen MM. Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates vs fresh frozen plasma in gastrointestinal hemorrhage due to warfarin usage in the ED. *Am J Emerg Med.* 2014;32(6):660–4.
19. Kerebel D, Joly LM, Honnart D, et al. A French multicenter randomised trial comparing two dose-regimens of prothrombin complex concentrates in urgent anticoagulation reversal. *Crit Care.* 2013;17(1):R4.
20. Khorsand N, Veeger NJ, van Hest RM, et al. An observational, prospective, two-cohort comparison of a fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies. *Haematologica.* 2012;97(10):1501–6.
21. Majeed A, Eelde A, Agren A, et al. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res.* 2012;129(2):146–51.
22. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2015;78(1):54–62.
23. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2007;121(1):9–16.
24. Sarode R, Milling TJ Jr., Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013;128(11):1234–43.
25. Tazarourte K, Riou B, Tremey B, et al. Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study). *Crit Care.* 2014;18(2):R81.
26. Voils SA, Holder MC, Premraj S, et al. Comparative effectiveness of 3-versus 4-factor prothrombin complex concentrate for emergent warfarin reversal. *Thrombosis Research.* 2015;136(3):595–8.
27. Yanamadala V, Walcott BP, Fecci PE, et al. Reversal of warfarin associated coagulopathy with 4-factor prothrombin complex concentrate in traumatic brain injury and intracranial hemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2014;21(11):1881–4.
28. Pollack CV Jr., Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511–20.
29. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2413–24. doi: 10.1056/NEJMoa1510991.
30. Arellano-Rodrigo E, Lopez-Vilchez I, Galan AM, et al. Coagulation factor concentrates fail to restore alterations in fibrin formation caused by rivaroxaban or dabigatran in studies with flowing blood from treated healthy volunteers. *Transfus Med Rev.* 2015;29(4):242–9.
31. Barco S, Whitney Cheung Y, Coppens M, et al. In vivo reversal of the anticoagulant effect of rivaroxaban with four-factor prothrombin complex concentrate. *Br J Haematol.* 2016;172(2):255–61.
32. Brown KS, Wickremasingha P, Parasrampuria DA, et al. The impact of a three-factor prothrombin complex concentrate on the anticoagulatory effects of the factor Xa inhibitor edoxaban. *Thromb Res.* 2015;136(4):825–31.
33. Cheung YW, Barco S, Hutten BA, et al. In vivo increase in thrombin generation by four-factor prothrombin complex concentrate in apixaban-treated healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2015;13(10):1799–805.
34. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124(14):1573–9.
35. Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015;386(9994):680–90.
36. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1428–36.
37. Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2012;108(2):217–24.
38. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation.* 2015;131(1):82–90.
39. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation.* 2012;126(13):1630–9.
40. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Circulation.* 2015;131(5):488–94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011777.
41. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;373(9):823–33. doi: 10.1056/NEJMoa1501035.
42. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al; ROCKET AF Investigators. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation.* 2014;129(18):1850–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005754.
43. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost.* 2015;113(3):625–32. doi: 10.1160/TH14-04-0305.
44. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood.* 2014;124(25):3692–8. doi: 10.1182/blood-2014-08-595496.

Elkonvertering av förmaksflimmer

Tord Juhlin

Sammanfattning

Förmaksflimmer kan brytas med konvertering, antingen elektriskt eller farmakologiskt. Oavsett metod krävs antikoagulantibehandling inför konvertering om mer än 48 timmar har förflutit sedan debuten av förmaksflimret. Det finns data som talar för ökad risk med akut konvertering hos patienter med riskfaktorer för stroke om mer än 12 timmar gått sedan flimret debuterade, men fortfarande gäller 48-timmarsregeln.

Risken för tromboembolism vid elektiv konvertering har utan antikoagulantibehandling visats vara 5–7 %. Med warfarinbehandling kan risken reduceras till 0,5–1,6 %. Det krävs minst tre veckor med terapeutiska INR-värden innan konvertering för att uppnå denna riskreduktion. På grund av svängningar i INR-värdena blir behandlingstiden ofta lång och det kan vara logistiskt svårt att planera in tiden för elkonvertering.

Sedan NOAK introducerades har intresset varit stort för att använda dessa vid elektiv konvertering. Alla tre stora NOAK-studier har gjort subanalyser på konverterade patienter, där resultaten beträffande tromboembolism varit jämförbara med warfarin, men tiden till elkonvertering varit kortare för NOAK.

Två prospektiva, randomiserade studier finns. I en jämförelse mellan rivaroxaban och warfarin var effekt- och säkerhetsdata jämförbara mellan grupperna och tiden till elkonvertering var kortare i rivaroxaban-gruppen. Edoxaban jämfördes med enoxaparin-warfarin och inte heller där förelåg några signifikanta skillnader mellan grupperna.

Svenska data från åtta sjukhus visar på låg förekomst av tromboembolism, 0,53 %, bland dabigatranbehandlade patienter vid elektiv elkonvertering. Tiden till elkonvertering var avsevärt kortare i dabigatrangruppen än i warfaringruppen, 32 respektive 74 dagar.

NOAK bedöms vara ett säkert alternativ till warfarin vid elektiv elkonvertering av förmaksflimmer. Tiden till elkonvertering blir avsevärt kortare, patienterna slipper veckovisa blodprover och elkonverteringsverksamheten blir lättare att planera.

Inledning

Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret inte bryts spontant inom sju dagar utan kräver elektrisk eller farmakologisk konvertering. Vanligen anges 48 timmar som den gräns inom vilket förmaksflimret kan brytas utan föregående antikoagulantibehandling. Gränsen har dock ifrågasatts under senare tid då data från Finland har väckt viss oro; i ett stort retrospektivt material med > 7 000 akuta elkonverteringar utan föregående antikoagulantibehandling angavs risken för stroke till cirka 0,7 % (1).

Hos kvinnor och hos patienter med samtidig hjärtsvikt eller diabetes var dock risken klart förhöjd; hos patienter med en kombination av dessa riskfaktorer var risken > 5 %. Liknande data har publicerats från en dansk registerstudie (2). Vid en senare subgruppsanalys av samma material (3) visade det sig också att patienter med flimmerduration > 12 timmar hade 1,1 % risk för stroke jämfört med patienter med duration < 12 timmar, som hade 0,3 % risk.

Dessa observationer föranleder förstås viss försiktighet när det gäller akut elkonvertering. I vissa fall, särskilt hos patienter med flimmerduration > 12 timmar och riskfaktorer för stroke, är det därför rimligt att om möjligt fördröja elkonverteringen och istället förbehandla med antikoagulantia.

Sambandet mellan stroke och konvertering av förmaksflimmer har varit känt i mer än 50 år. Detta bygger på fall-kontrollstudier som visade minskning av stroke om warfarin användes vid elkonvertering. Tillsammans med antagandet att det tar veckor för en nybildad tromb att fästa mot förmaksväggen och inte lossna i samband med förmakskontraktion, medförde detta en rekommendation att adekvat antikoagulation behöver ges minst tre veckor innan en konvertering genomförs (4). Dessutom, eftersom det kan ta flera veckor för förmakskontraktionen att återkomma fullständigt, rekommenderas antikoagulantibehandling minst fyra veckor efter genomförd konvertering (5). Utan antikoagulantibehandling har risken för tromboembolism visats vara 5–7 % (6–8). Warfarinbehandling har setts reducera risken för tromboemboliska händelser till mellan 0,5 och 1,6 % (9). Detta har dock aldrig validerats i kontrollerade kliniska studier.

”Sedan NOAK introducerades har intresset varit stort för att använda dessa vid elektiv konvertering”

Vid behandling med warfarin ska patientens INR-värden således vara på terapeutisk nivå (INR 2–3) under 3–4 veckor. Själva behandlingstiden brukar dock bli betydligt längre på grund av svängningar i INR-värden och logistiska problem med att beräkna lämplig tidpunkt för elkonvertering. En svensk studie visade att den genomsnittliga tiden till elkonvertering efter insättande av warfarin var cirka 80 dagar (10).

Vid behandling med NOAK anges också behandlingstiden till 3–4 veckor. En fördel med NOAK-behandling är att väntetiden till elkonvertering blir kortare och att tidpunkten för behandling kan planeras bättre. Därmed finns också en möjlighet att patienten kan behålla sinusrytm längre, eftersom lång flimmerduration anges som negativt för bibehållen sinusrytm efter konvertering. Man måste dock noggrant

höra efter om patienten verkligen har tagit sina mediciner. Ibland är dagbok ett bra komplement.

Oavsett val av antikoagulantia ska behandlingstiden efter elkonvertering vara minst fyra veckor.

Studier – konvertering med NOAK

Tre *post-hoc*-analyser finns på patienter som konverterats med NOAK. Dessa bygger på material från RE-LY-studien (*Randomised Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy*) (11), ROCKET AF-studien (*Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation*) (12) och ARISTOTLE-studien (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) (13).

RE-LY

Patienter från RE-LY-studien som konverterats studerades i en *post hoc*-analys (11). Det genomfördes totalt 1 983 konverteringar på 1 270 patienter. Av dessa genomfördes 647 konverteringar på patienter behandlade med dabigatran 110 mg × 2, 672 på patienter med dabigatran 150 mg × 2 och 664 på patienter med warfarin.

Transesofageal ekokardiografi var inte obligatoriskt men rekommenderades och utfördes på 25,5 %, 24,1 % respektive 13,3 % av behandlingsgrupperna. 1,8 %, 1,2 % respektive 1,1 % av patienterna hade tromber i vänster förmak. Beslut om konvertering och eventuell transesofageal ekokardiografi togs av den behandlande läkaren.

Majoriteten av konverteringarna genomfördes som elkonverteringar: 85,6 %, 81,9 % respektive 83,3 %. Vid utskrivningen hade 87,5 %, 88,7 % respektive 89,6 % sinusrytm.

Förekomsten av stroke och perifer embolism inom 30 dagar efter konvertering var låg, fem patienter (0,77 %) i gruppen behandlad med dabigatran 110 mg × 2, två patienter (0,30 %) med dabigatran 150 mg × 2 och fyra patienter (0,60 %) i warfaringruppen. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna. Förekomsten av embolism var densamma mellan grupperna oberoende av om transesofageal ekokardiografi utförts eller inte.

Författarna menar att dabigatran är ett rimligt alternativ till warfarin för patienter som behöver elkonvertering.

ROCKET AF

I en *post hoc*-analys studerades patienter som ingick i ROCKET AF-studien (12) och som under pågående studie konverterades med el eller farmakologisk behandling, eller som behandlades med förmaksablation. Patienter som planerades för återställande av sinusrytm exkluderades från studien. Efter studiestarten var dock konvertering eller ablation tillåten om patientens symtom krävde det.

Under en medianuppföljningstid på 2,1 år genomfördes 181 elkonverteringar på 143 personer, 194 farmakologiska konverteringar på 142 personer och 85 förmaksablationer på 79 personer. Av dessa genomfördes 160 på rivaroxaban-behandlade, 1,46 per 100 patientår, och 161 på warfarin-behandlade, 1,44 per 100 patientår.

Trettio dagar efter elkonvertering, farmakologisk konvertering eller ablation sågs tre fall av stroke eller perifer embolism i rivaroxabangruppen (1,88 %) och tre fall i warfaringruppen (1,86 %). Död, av alla orsaker, förekom hos tre patienter i rivaroxabangruppen (1,88 %) och hos sex patienter i warfaringruppen (3,73 %).

Allvarlig blödning och kliniskt relevant blödning sågs hos 30 patienter i rivaroxabangruppen (18,75 %) jämfört med 21 patienter i warfaringruppen (13,04 %).

Data mellan grupperna uppges vara utan skillnader. Inga statistiska skillnader eller spridningsmått finns dock angivna.

”Adekvat antikoagulation behöver ges under minst tre veckor innan en planerad konvertering genomförs”

ARISTOTLE

Patienter som genomgick elkonvertering i ARISTOTLE studerades i en *post hoc*-analys (13). I studien genomfördes 743 konverteringar på 540 patienter. Av dessa behandlades 265 patienter med apixaban och 275 med warfarin. Medeltiden från studiestart till första konverteringen var 251 ± 248 dagar i apixabangruppen, och 243 ± 231 dagar i warfaringruppen. Sjuttiofem procent av konverteringarna skedde under det första året.

Data från transesofageal ekokardiografiundersökning fanns tillgängliga för totalt 171 patienter: för 86 patienter och 97 konverteringar i apixabangruppen samt för 85 patienter och 106 konverteringar i warfaringruppen. Tromb i vänster förmak sågs inte hos någon patient.

Inom 30 dagar efter konverteringen sågs ingen stroke eller perifer emboli i någon av grupperna. En patient i vardera behandlingsgruppen drabbades av hjärtinfarkt, och större blödning sågs också hos en patient behandlad med apixaban och hos en med warfarin. Två apixaban-behandlade och två warfarin-behandlade patienter dog inom 30 dagar efter konverteringen.

X-Vert

Den första randomiserade studien med NOAK insatta inför elektiv elkonvertering är X-Vert (14). Patienter med förmaksflimmer med > 48 timmars, eller okänd, duration och som var planerade för elektiv konvertering randomiserades 2:1 till rivaroxaban eller warfarin.

Den lokala prövaren kunde själv bestämma om patienten skulle ingå i gruppen *early cardioversion* med konvertering inom 1–5 dagar, eller i *delayed cardioversion* med konvertering efter 3–8 veckor. I den tidiga gruppen gavs rivaroxaban senast fyra timmar innan konverteringen.

I studien inkluderades 1 504 patienter. Av dessa randomiserades 1 002 till rivaroxaban och 502 till warfarin. Som primärt utfallsmått valdes ett kombinerat mått med stroke, TIA, perifer embolism, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död.

I gruppen *early cardioversion* inkluderades 872 patienter (58 %), av vilka 64,7 % genomgick transesofageal ekokardiografi. I gruppen *delayed cardioversion* ingick 632 patienter (42 %).

Konvertering inom måltiden genomfördes på 1 167 patienter (77,6 %): 97,6 % elkonvertering och 2,4 % farmakologisk konvertering. I gruppen *delayed cardioversion* konverterades 77,0 % av patienterna i rivaroxabangruppen inom måltiden och 36,3 % av patienterna i warfaringruppen. Tiden till konvertering var signifikant kortare i rivaroxabangruppen: 22 (21–26) dagar jämfört med 30 (23–42) dagar.

Två patienter i vardera gruppen drabbades av stroke, för rivaroxaban 0,20 % och för warfarin 0,41 %. En patient i warfaringruppen fick en perifer emboli, en patient i vardera gruppen hjärtinfarkt. Fyra dog till följd av kardiovaskulära orsaker i rivaroxabangruppen, och två i warfaringruppen.

I gruppen *early cardioversion* sågs det primära utfallsmåttet hos 4/567 (0,71 %) i rivaroxabangruppen och hos 3/227 (1,08 %) i warfaringruppen. Motsvarande siffror för *delayed cardioversion* var 1/411 (0,24 %) och 2/215 (0,93 %).

Större blödning sågs hos sex patienter i rivaroxabangruppen (0,61 %) och hos fyra i warfaringruppen (0,80 %). Två patienter (0,2 %) i rivaroxabangruppen och en (0,2 %) i warfaringruppen drabbades av intracerebral blödning. Dödlig blödning rapporterades hos en (0,1 %) rivaroxabanbehandlad patient och två (0,4 %) warfarinbehandlade patienter. I gruppen *early cardioversion* sågs tre (0,5 %) blödningar i rivaroxabangruppen och tre (1,1 %) i warfaringruppen.

X-VerT är således den första prospektiva studien med NOAK på patienter med förmaksflimmer och elektiv konvertering. Författarna konkluderar att rivaroxaban ter sig som ett effektivt och säkert alternativ till warfarin och gör det möjligt med kortare tid från behandlingsstart till konvertering.

Studier med edoxaban

ENSURE-AF

Edoxaban introducerades i Sverige 2016. Konverterade patienter har studerats prospektivt och randomiserat i ENSURE-AF som publicerades 2016 (15). Patienter med flimmerduration längre än 48 timmar men som längst 12 månader och som planerades för elkonvertering, randomiserades 1:1 till edoxaban eller enoxaparin-warfarin. Av inkluderade patienter behandlades 1 095 med edoxaban och 1 104 med enoxaparin-warfarin. Edoxabangruppen behandlades med 60 mg. Dosen reducerades till 30 mg om kreatininclearance var reducerat till 15–50 ml/min, om vikten var lägre än 60 kg eller om samtidig behandling med P-glykoprotein-hämmare förelåg. Medelåldern var 64 år, CHA₂DS₂-VASC 2,6 och av patienterna var 2 av 3 män.

Patienterna randomiserades inom fyra strata: transesofageal ekokardiografi (TEE)/ej TEE, tidigare antikoagulantia-behandling eller ej, 60 mg/30 mg edoxaban samt efter region. Behandlingen var inte blindad för patienterna, studieansvariga eller statistiker, men för endpointkommittén.

Patienterna i warfaringruppen behandlades med enoxaparin tills INR var 2,0 eller högre. I TEE-gruppen gjordes elkonverteringen inom tre dagar efter randomiseringen och samma dag som TEE genomfördes. Edoxabanbehandlingen påbörjades minst två timmar innan konverteringen. I icke-TEE-

gruppen genomfördes konverteringen tidigast 21 dagar efter randomiseringen. Som primärt utfallsmått valdes ett kombinerat mått med stroke, perifer embolism, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död.

Antalet patienter som genomgick TEE i edoxabangruppen var 589 och i enoxaparin-warfaringruppen 594. Tid i terapeutiskt område (TTR) i warfaringruppen var 70,8 %. Mediantiden till konverteringen var densamma i de två grupperna: 2,0 dagar i TEE-gruppen och 23 dagar för dem som inte genomgick TEE.

Det primära utfallsmåttet inträffade hos 5 (< 1 %) patienter i edoxabangruppen och 11 (1 %) i enoxaparin-warfaringruppen. Två stroke skedde bland dem som behandlades med edoxaban och tre bland dem som behandlades med enoxaparin-warfarin. Resultaten var desamma bland alla de olika grupperna.

Författarna konkluderar att edoxaban är ett säkert och effektivt alternativ till enoxaparin-warfarin.

Svenska studier

En svensk studie (16) undersökte retrospektivt 631 patienter från åtta sjukhus, som behandlats med dabigatran inför elektiv elkonvertering. Behandlingsföljksamhet monitorerades enligt lokala rutiner med checklistor eller muntligt besked. Om någon tablett hade missats förlängdes tiden fram till elkonverteringen. Elkonvertering genomfördes enligt varje sjukhus kliniska rutin. Transesofageal ekokardiografi användes sällan. Alla patienter behandlades med dabigatran minst fyra veckor efter elkonverteringen. Huruvida behandlingen efter de fyra veckorna sedan skulle fortsätta avgjordes av patientens CHA₂DS₂-VASC-poäng.

I studien ingick 631 patienter. Medelåldern var 64 ± 11 år och 31,7 % var kvinnor. Den genomsnittliga CHA₂DS₂-VASC-poängen var 2,0 ± 1,5. Av de 631 patienterna behandlades 61 redan med dabigatran då beslutet om elkonvertering togs. Således var 570 patienter OAK (oral antikoagulantia)-naiva och sattes in på dabigatran med målsättningen att elkonverteras inom 3–4 veckor. Nittiofyra procent behandlades med dabigatran 150 mg × 2.

De 570 dabigatran-naiva patienterna genomgick 705 elkonverteringar, varav 121 patienter genomgick mer än en elkonvertering. Mediantiden till den första elkonverteringen var 32 ± 15 dagar. Nittioen procent erhöll sinusrytm vid elkonverteringen.

Ett sjukhus registrerade under samma period de patienter som elkonverterades med warfarin. Där genomgick 166 patienter 172 elkonverteringar. Mediantiden till den första konverteringen var 74 (27–169) dagar. Medelåldern var 71 år och den genomsnittliga CHA₂DS₂-VASC-poängen var 2,5.

Av de 570 OAK-naiva patienterna utvecklade tre patienter tromboembolism inom 30 dagar efter elkonverteringen, vilket ger incidensen 0,53 %. I warfaringruppen förekom en TIA vilket ger en incidens på 0,60 %.

En patient i dabigatrangruppen drabbades av gastrointestinal blödning som krävde blodtransfusion. Patienten diagnosticerades senare med tarmcancer och efter kirurgisk behandling kunde dabigatran återinsättas. I warfarin-gruppen uppstod en cerebral blödning.

Minimitiden från behandlingsstart till elkonvertering var 21 dagar men mediantiden blev 32 ± 15 dagar i dabigatran-gruppen. Författarna rekommenderade därför minst fyra veckors behandling med dabigatran innan elkonvertering.

”NOAK bedöms vara ett säkert alternativ till warfarin vid elektiv elkonvertering av förmaksflimmer”

Transesofageal ekokardiografi

Elkonvertering på basen av transesofageal ekokardiografi (TEE) innebär en klinisk vinst i form av tidsbesparing innan elkonverteringen, men resultaten från befintliga studier är motstridiga. En metaanalys av sju TEE-studier fann att tromboemboliska händelser var signifikant vanligare i TEE-gruppen än i kontrollgruppen, som hade behandlats med antikoagulantia innan elkonvertering: 1,34 % jämfört med 0,33 %, $p = 0,04$ (16). En multicenterstudie randomiserade 1 222 patienter med mer än två dygns förmaksflimmer till TEE-styrd elkonvertering med heparin- och warfarinbehandling innan elkonverteringen samt warfarin fyra veckor efter, alternativt till warfarinbehandling tre veckor innan elkonverteringen samt fyra veckor efter. Efter sex månader fanns det ingen skillnad mellan grupperna när det gällde tromboemboliska händelser: 2 % jämfört med 0,8 %, $p = 0,11$ (18).

Metoden rekommenderas därför inte rutinmässigt utan bör reserveras för de patienter som inte svarar på farmakologisk frekvensreglering eller som av hemodynamiska skäl har behov av snabb elkonvertering.

Slutsats

NOAK bedöms vara ett säkert alternativ till warfarin vid elektiv elkonvertering av förmaksflimmer. Med NOAK blir tiden till elkonvertering avsevärt kortare, patienterna slipper veckovisa blodprover och elkonverteringsverksamheten blir lättare att planera.

Referenser

1. Airaksinen KE, Grönberg T, Nuotio I, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(13):1187–92.
2. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, et al. Thromboembolic risk in 16 274 patients undergoing direct current cardioversion with and without anticoagulation therapy. *Europace*. 2015;17:18–23.
3. Nuotio I, Hartikainen JE, Grönberg T, et al. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA*. 2014;312(6):647–9.
4. Laupacis A, Albers G, Dalen J, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*. 1995;108:352S–9S.
5. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, et al. Pulsed doppler evaluation of mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:617–23.
6. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1969;23:208–16.
7. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:851–5.
8. Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in cardioversion using enoxaparin (ACE) trial. *Circulation*. 2004;109:997–1003.
9. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344:1411–20.
10. Ryman J, Frick M, Frykman V, et al. Duration of warfarin sodium therapy prior to electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Intern Med*. 2003;253(1):76–80.
11. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123(2):131–6.
12. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes following cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1998–2006.
13. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1082–7.
14. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:3346–55.
15. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388:1995–2003.
16. Johansson AK, Juhlin T, Engdahl J, et al. Is one month treatment with dabigatran before cardioversion of atrial fibrillation sufficient to prevent thromboembolism? *Europace*. 2015;17:1514–7.
17. Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD. Limitations of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials. *Am Heart J*. 1995;129:71–5.
18. Klein AL, Grimm RA, Jasper SE, et al. Efficacy of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation at 6 months: a randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2006;151:380–9.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

NOAK och stängning av vänster förmaksöra

Carina Blomström Lundqvist

Sammanfattning

Majoriteten av de embolier som förorsakar stroke vid förmaksflimmer anses komma från vänster förmaksöra och ger ofta större hjärnskador än andra embolier. Kateterburna instrument som kan täppa till eller snara av vänster förmaksöra har utvecklats för de förmaksflimmerpatienter som inte kan behandlas med antikoagulantia. Fördelen är en lägre risk för blödning som dock ska vägas mot en högre embolirisk och procedurrelaterade komplikationer. Stängning av vänster förmaksöra med förmaksplugg har oftast erbjudits patienter med kontraindikation för antikoagulantia, en grupp som endast i begränsad omfattning värderats i randomiserade studier. Endast en typ av förmaksplugg har hittills jämförts med warfarin i randomiserade studier, men inga med nya antikoagulantia. Implantation av förmaksplugg kräver god kunskap och erfarenhet av transseptal teknik och katetermanipulation i vänster förmak, samt tillgång till thoraxkirurgi. Ett framgångsrikt resultat är beroende av manuell skicklighet och en hög volym procedurer.

Bakgrund

Vid förmaksflimmer och $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ finns en absolut indikation för behandling med antikoagulantia (1,2). Den totala nyttan med antikoagulantibehandling, baserad på den absoluta minskningen av strokerisken, överväger oftast den totala risken på grund av den absoluta ökningen av blödningsrisken (3). Detta stöds även av bland annat en dansk registerstudie som visade att de nya orala antikoagulantia (NOAK) dabigatran, rivaroxaban och apixaban var överlägsna warfarin, med en positiv nettoeffekt, oavsett blödningsrisk vid $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-Vasc} \geq 2$ (4). Behandling med acetylsalicylsyra (ASA) ger sämre skydd med ökad risk för stroke och lika stor blödningsrisk som antikoagulantia hos förmaksflimmerpatienter (1,5,6).

Majoriteten av de embolier som förorsakar stroke vid förmaksflimmer anses komma från vänster förmaksöra och ger ofta större hjärnskador än andra embolier. Kateterburna instrument som kan täppa till vänster förmaksöra (förmaksplugg) har utvecklats för förmaksflimmerpatienter som inte lämpar sig för behandling med antikoagulantia på grund av för hög blödningsrisk. Kommersiellt tillgängliga CE-märkta instrument är *Watchman* (Boston Scientific) och *Amplatzer Cardiac Plug* (St. Jude Medical). Randomiserade studier och godkännande av *The Food and Drug Administration* (FDA) i USA finns för Watchman men saknas för Amplatzer. *LARIAT* (Sentre-HEART), som genom en lassoliknande funktion kan ligera vänster förmaksöra epikardiellt, är CE-märkt, men randomiserade studier och godkännande av FDA saknas.

Studier med patienter utan kontraindikation för warfarin

För en översikt av inkluderade studier med patienter utan kontraindikation för antikoagulantia se Bilaga 1a till detta bakgrundsdocument på www.lv.se/antikoagulantia-formaksflimmer.

Den första prospektiva randomiserade studien (PROTECT-AF) (7–10) som jämfört förmaksplugg (Watchman) med warfarin inkluderade 707 förmaksflimmerpatienter med CHADS₂-medelpoäng på 2,2. Studien exkluderade dem med kontraindikation för warfarin (se Bilaga 2 till detta bakgrundsdocument på www.lv.se/antikoagulantia-formaksflimmer) och man gav efter förmaksöreslutningen warfarin + ASA i 45 dagar, varefter klopidoogrel ersatte warfarin i cirka 6 månader efterföljt av behandling med enbart ASA. Watchman var inte sämre än warfarin avseende det kombinerade effektmåttet stroke, perifer emboli och kardiovaskulär död (2,3 % vs 3,8 %; *hazard ratio* [HR] 0,61; 95 % KI 0,38–0,97; $p = 0,04$) vid medel 3,8 års uppföljning (8), samt påverkade inte livskvalitet negativt (10). Endast 14 % av de screenade patienterna randomiserades. PREVAIL-studien inkluderade patienter med högre risk för stroke (Bilaga 2). Watchman uppnådde inte likvärdig effekt avseende det kombinerade primära effektmåttet (stroke, perifer emboli och kardiovaskulär död) jämfört med warfarin (4,3 % vs 4,2 %; relativ risk [RR] 1,07; 95 % CrI, 0,57–1,89; icke-signifikant [NS]) (11). Antalet procedurrelaterade komplikationer (tamponad, stroke, instrumentembolisering) var lägre än i PROTECT-AF-studien (4,2 % vs 8,7 %; $p = 0,004$).

”Majoriteten av de embolier som förorsakar stroke vid förmaksflimmer anses komma från vänster förmaksöra”

I en *post hoc*-analys av PROTECT-AF och tillhörande register var nettovinsten (total årlig frekvens av stroke, allvarlig blödning och död i interventionsgruppen minus den i warfaringruppen) med Watchman högre i registret (4,97 %; 95 % KI 3,07–7,15) än i studien (1,73 %; 95 % KI 0,54–4,39). Nettovinsten var ännu högre hos dem med genomgången ischemisk stroke; 8,68 % i registret (KI 2,82–14,92) jämfört med 4,30 % i studien (KI –2,07–11,25) (12).

I en metaanalys av PROTECT-AF-studien, PREVAIL-studien och deras register hade Watchman-gruppen signifikant färre blödningsstroke (0,15 % vs 0,96 % per år; HR 0,22; $p = 0,004$), färre fall av kardiovaskulär/oförklarlig död (1,1 % vs 2,3 % per år; HR 0,48; $p = 0,006$) och icke-procedurrelaterade blödningar (6,0 % vs 11,3 % per år; HR 0,51; $p = 0,006$) jämfört med warfaringruppen (13). Det var dock ingen

skillnad i totala antalet stroke/perifera embolier (1,75 % vs 1,87 %; HR 1,02; $p = 0,94$), total mortalitet (HR 0,73; 95 % KI 0,52–1,00; $p = 0,07$) eller totala antalet allvarliga blödningar (HR 1,00; 95 % KI 0,69–1,40; $p = 0,95$). Ökningen av ischemisk stroke i Watchman-gruppen neutraliserades av en minskning i hemorragisk stroke.

Både effekt och komplikationsfrekvens är viktigt att kartlägga när en metod kommer i kliniskt bruk. Frekvensen procedurrelaterade komplikationer vid förmaksöreslutningar var i en nationell sjukhusdatabas i USA, inkluderande 268 procedurer (14), högre (24,3 %) än i andra studier (3,4 % öppen hjärtkirurgi, 4,1 % allvarlig blödning, 3,3 % stroke/TIA). Det fanns en signifikant reciprok relation mellan den årliga volymen ingrepp och komplikationsfrekvens inklusive mortalitet, med 3 % vid ≥ 18 interventioner per år jämfört med 28–46 % vid lägre volymer ($p < 0,001$) (14).

Jämförelser mellan förmaksöreslutningar och NOAK är angelägna men randomiserade studier saknas. I en metaanalys av sex randomiserade studier och 27 observationsstudier (3 821 patienter) var total strokefrekvens per år 1,6 % med förmaksöreslutning (majoriteten med Watchman), 2,0 % med NOAK och 3,2 % med warfarin (15). Förmaksöreslutning var sämre än NOAK med avseende på strokeprevention (*odds ratio* [OR] 0,86), men hade lägre blödningsfrekvens vid uppföljning i de randomiserade studierna. I observationsstudierna var både den årliga frekvensen tromboembolier (1,8 % vs 2,4 %) och allvarliga blödningar (2,2 % vs 2,5 %) lägre med förmaksöreslutning än med NOAK. I en metaanalys av 16 studier (16–18) med hypotetiska kontrollgrupper (1 759 patienter behandlade med vänster förmaksöreslutning) var strokerisken lägre i interventionsgruppen (enbart för Watchman, inte för PLAATO* eller Amplatzer) än den beräknade risken för dem utan behandling (RR 0,34; 95 % KI 0,25–0,46), för dem med ASA (RR 0,34; 95 % KI 0,25–0,46) och för dem med warfarin (RR 0,64; 95 % KI 0,46–0,91). Stroke var dock vanligare i gruppen som fick förmaksöreslutning än i både dabigatrangruppen (RR 1,69; 95 % KI 1,10–2,59) och apixabangruppen (RR 1,59; 95 % KI 1,04–2,42), men lägre än i rivaroxabangruppen (RR 0,53; 95 % KI 0,38–0,73) (6,19,20). Procedurrelaterad komplikationsfrekvens var 7 % och implantationsmisslyckanden 6 %. I en metaanalys av sju randomiserade studier (21) (73 978 patienter) skiljde sig inte stroke-/mortalitetsfrekvens mellan warfarin och vänster förmaksöreslutning med Watchman, som dock

hade fler komplikationer (OR 1,85; 95 % KI 1,14–3,01; $p = 0,012$). NOAK var mer fördelaktigt än warfarin avseende stroke/perifera embolier, total mortalitet och säkerhet.

I en stor metaanalys (22) av 14 studier (246 005 förmaksflimmerpatienter) var frekvensen hemorragiska stroke lägre i både NOAK- och Watchman-gruppen jämfört med warfarin-gruppen (OR 0,46 [0,30–0,82] och OR 0,21 [0,05–0,99]). NOAK minskade den sammanlagda strokefrekvensen (ischemisk och hemorragisk stroke) signifikant (OR 0,78 [0,58–0,96]) liksom allvarliga blödningar (OR 0,78 [0,65–0,91]), jämfört med warfarin. För Watchman sågs ingen skillnad i den sammanlagda strokefrekvensen (OR 0,67; 95 % KI 0,29–1,52) eller allvarliga blödningar (OR 0,62; 95 % KI 0,29–1,39) jämfört med warfarin-gruppen. Inte heller i frekvensen allvarliga blödningar jämfört med NOAK (OR 1,25; 95 % KI 0,55–2,76). Om endast randomiserade studier inkluderades var det fortfarande ingen skillnad i effektmått mellan Watchman och NOAK, medan total mortalitet (OR 0,89 [0,80–0,97]) och frekvensen hemorragiska stroke (OR 0,45 [0,28–0,75]) blev signifikant lägre för NOAK jämfört med warfarin (22).

Antikoagulantia eller dubbla trombocythämmare rekommenderas de första månaderna efter stängning av förmaksörat för att förhindra tromboemboliska komplikationer, följt av livslång behandling med ASA (23). Då NOAK användes istället för warfarin hos 18 av 45 patienter fanns inga tecken på trombotisering efter 45 dagar eller efter 417 dagar (24).

Slutsatser

Interventionsrelaterade allvarliga händelser tidigt efter implantation har minskat med tiden (Tabell I). Frekvensen lyckade implantationer har ökat från 91 % till 95 %. Långtidseffekterna av behandlingen är osäkra men verkar kvarstå vid fyra års uppföljning.

Då effektmåtten alla stroke och mortalitet för Watchman rapporterats vara lägre eller lika med NOAK samtidigt som blödningsfrekvensen inte skiljer sig, är det angeläget att jämföra behandlingarna i större patientpopulationer.

Implantation av förmaksplugg kräver god kunskap och erfarenhet av transseptal teknik och katetermanipulationer i vänster förmak, samt tillgång till thoraxkirurgi. Ett framgångsrikt resultat är beroende av manuell skicklighet och en hög volym procedurer (25).

*PLAATO var den första förmakspluggen som prövats men är inte längre kommersiellt tillgänglig

Tabell I. Interventionsrelaterade allvarliga händelser tidigt efter implantation av förmaksplugg.

Händelser*	%
Perikardvätska (perkutan tappning eller kirurgisk intervention)	1,5–4,8
Stroke, procedurrelaterad	0–1,1
Emboli, pluggrelaterad	0,2–0,6
Allvarlig blödning, transfusionskrävande	0,4–3,5
Totalt	2,2–8,7

*Avser patienter utan kontraindikation för antikoagulantia inkluderade i randomiserade studier (PROTECT AF, PREVAIL) samt data från CAP-registret (*Continued Access Protocol Registry*).

Vid förmaksflimmer med förhöjd strokerisk men utan kontraindikation för antikoagulantia ger perkutan stängning av vänster förmaksöra med Watchman:

- En minskad absolut risk (1,5 % per år) för kombinerat effektmått stroke, perifer emboli, kardiovaskulär död, och en minskad absolut risk för total mortalitet (1,6 % per år) jämfört med warfarin enligt PROTECT AF-studien (8), men resultaten kan inte verifieras i PRE-VAIL-studien (11) eller i stora metaanalyser (22) (begränsat vetenskapligt underlag).
- Ingen signifikant skillnad i absolut risk för alla stroke eller för det primära kombinerade säkerhetseffektmåttet procedurrelaterade händelser (perikardväska, stroke, device-relaterad emboli och större blödning) jämfört med warfarin (begränsat vetenskapligt underlag).
- Ingen signifikant skillnad eller högre risk för alla stroke och/eller total mortalitet jämfört med NOAK i metaanalyser (15,16,22).
- Ingen signifikant skillnad (22) eller lägre risk (15) för allvarlig blödning jämfört med NOAK i metaanalyser.

Ytterligare studier behövs för att fastställa om Watchman ger lägre total mortalitet och lägre frekvens av alla stroke jämfört med NOAK hos patienter med förmaksflimmer utan kontraindikation för antikoagulantia.

Randomiserade studier avseende effekt och säkerhet av Amplatzer jämfört med antikoagulantia saknas och antalet metaanalyser är begränsat. Vidare saknas kontrollgrupper eller grupper med alternativ behandling, varför befintliga jämförande analyser är bristfälliga. Information om läkemedelsintag inklusive trombocythämmare och komplikationer i större multicenterstudier och metaanalyser är bristfällig.

Vänster förmaksöreslutning med Amplatzer (125 patienter) jämfördes efter matchning med 113 patienter (Neurokirurgiskt register) som överlevt intrakraniell blödning (15). CHA₂DS₂-VASc- och HAS-BLED-poäng var båda högre i Amplatzer-gruppen (4,8 vs 3,9; p = 0,0001, och 3,5 vs 3,2; p = 0,036). Kontrollgruppen hade högre risk för kombinerat effektmått stroke, TIA, perifer emboli, död och allvarlig blödning, jämfört med interventionsgruppen (HR 2,012; 95 % KI 1,113–3,638). I andra observationsstudier (15,26,27) har ett hundratal patienter med CHADS₂-poäng 2,3–3 och CHA₂DS₂-VASc-poäng 4,3–4,4 inkluderats, men kontrollgrupper har saknats (Bilaga 2). I den största studien med 1 047 konsekutiva patienter från 22 centra inträffade 4,97 % procedurrelaterade allvarliga komplikationer (28). Vid uppföljning efter i medel 13 månader var den totala mortaliteten under ett år 4,2 %, den årliga frekvensen stroke 0,9 % och TIA 0,9 %. Den årliga frekvensen perifer tromboembolier var 2,3 % och allvarliga blödningar 2,1 %. Efter implantation av Amplatzer används dubbel trombocythämning med klopido-grel 75 mg × 1 och ASA 80–325 mg × 1 i 1–3 månader, följt av livslång behandling med ASA.

LARIAT används för ligering av vänster förmaksöra genom en lassoliknande funktion epikardiellt. Randomiserade studier och godkännande av FDA saknas. I ett multicenterregister med 712 patienter med förmaksflimmer ligerades förmaksöron framgångsrikt med LARIAT i 98 % av fallen, utan läckage eller allvarliga komplikationer (29). Vid uppföljning rapporterades en procedurrelaterad död, tamponader där 1,44 % krävde kirurgi och 2,01 % inte, samt behandlingskrävande perikardit hos 4,78 %. En senare studie med perkutan ligering av vänster förmaksöra med LARIAT hos 58 patienter med förmaksflimmer, var utan procedurrelaterade komplikationer och utan stroke, embolier eller död efter ett års uppföljning (30).

Studier med patienter med kontraindikation för warfarin

För en översikt av inkluderade studier med patienter med kontraindikation för antikoagulantia se Bilaga 1b till detta bakgrundsdocument på www.lv.se/antikoagulantia-formaksflimmer.

Randomiserade studier där slutning av vänster förmaksöra med Watchman eller Amplatzer jämförs med ingen behandling, antikoagulantia i reducerad dos eller NOAK på patienter med förmaksflimmer, förhöjd strokerisk och absolut kontraindikation för orala antikoagulantia (OAK) saknas, och effekt och säkerhet är enbart studerat i prospektiva kohortstudier (Bilaga 2).

I en prospektiv, icke-randomiserad multicenterstudie (ASAP-studien) med vänster förmaksöreslutning (Watchman) hos förmaksflimmerpatienter med CHA₂DS₂-VASc medel 4,4 ± 1,7 och kontraindikation för warfarin (93 % med tidigare blödningar) (23), inträffade procedurrelaterade händelser hos 8,7 %/år samt stroke eller perifer embolier hos 2,3 %/år under 14,4 ± 8,6 månaders uppföljning. Sex månaders behandling med klopido-grel eller tiklopidin följdes av livslång behandling med ASA. Vid 5 års uppföljning var den årliga frekvensen ischemisk stroke/perifer emboli 1,8 % (95 % KI 0,9–3,3), vilket var 75 % lägre än det förväntade värdet på 7,3 % om patienterna enbart fått ASA (31). Den årliga frekvensen hemorragisk stroke var 0,54 % (95 % KI 0,1–1,6) och för stroke, total mortalitet och allvarlig blödning låg den på 2,4 %, 4,6 %, och 1,8 %, vilket är 75 % färre händelser än förväntat i en liknande hypotetisk population. I en annan studie hade förmaksflimmerpatienter med hög risk för stroke, HAS-BLED-poäng 4,2 ± 1,3 samt kontraindikation för OAK behandlats med förmaksöreslutning (Amplatzer eller Watchman) (32). Av de inkluderade patienterna hade 1 % fått TIA, 2 % ischemisk stroke och 12 % blödning efter 1,1 år, där 3 jämfört med 6 månaders dubbel trombocythämning gav signifikant lägre frekvens blödning med oförändrade trombotiska händelser.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Förmaksöreslutning hos 167 förmaksflimmerpatienter med hög risk för stroke och kontraindikation för orala antikoagulantia (33) resulterade i 5,38 % intraoperativa komplikationer. Vid 24 månaders uppföljning hade 10,8 % avlidit, 5,7 % drabbats av större blödning och 4,4 % av stroke, vilket var mindre frekvent än väntat utifrån CHA₂DS₂-VASc och HAS-BLED.

Efter förmaksöreslutning med Amplatzer hos 134 förmaksflimmerpatienter med kontraindikation för orala antikoagulantia (34) var komplikationsfrekvensen 2,2 %. Efter 680 dagar var den årliga frekvensen ischemisk stroke 0,8 %, tromboembolier 2,5 % och större blödningar 1,3 %.

Slutsatser

Perkutan slutning av vänster förmaksöra med Watchman hos patienter med förmaksflimmer, förhöjd risk att drabbas av stroke och kontraindikation för warfarin och NOAK, kan övervägas då tillståndet har en stor svårighetsgrad och alternativ behandling saknas. Åtgärden kan minska risken för tromboemboliska komplikationer men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för aktuell patientgrupp.

I andra hand kan alternativa instrument (Amplatzer, PLAATO) eller LARIAT-instrument användas för stängning eller eliminering av vänster förmaksöra, men i avsaknad av randomiserade studier betecknas dylik behandling som experimentell.

1. Risk för livshotande procedurrelaterade komplikationer finns men är låg (cirka 5 %). Tekniken kan användas under förutsättning att den utförs av personal med erfarenhet av dylika ingrepp, att beredskap finns för att möta komplikationer och att resultaten utvärderas kontinuerligt. Alternativa behandlingar för att minska risken för tromboembolism bör diskuteras med patienten.
2. Patienturvalet bör göras av kardiolog med erfarenhet av förmaksflimmer och dess interventioner. Perkutan slutning av vänster förmaksöra är en tekniskt utmanande procedur som endast bör utföras av läkare med god erfarenhet av transseptal teknik och katetermanipulationer i vänster förmak. Den bör endast utföras på enheter med tillgång till hjärtkirurgi.

3. Samtliga resultat och komplikationer ska registreras för konsekutiva patienter och följas upp kliniskt. Procedurrelaterade komplikationer ska rapporteras som biverkningar till Läkemedelsverket. Då instrumenten är olika i sin utformning måste effekt och säkerhet utvärderas för varje enskilt instrument. Vid rapportering ska rekommenderade definitioner för effektvariabler och procedurer användas (35). Ytterligare studier behövs för att fastställa om Watchman ger lägre total mortalitet och lägre frekvens av alla stroke jämfört med NOAK hos patienter med förmaksflimmer utan kontraindikation för antikoagulantia.
4. Vad gäller säkerhet måste beredskap för samtliga potentiella komplikationer finnas. Pluggembolisering rapporteras hos mindre än 1 %, men kan inträffa akut och efter flera veckor och kräva öppen hjärtkirurgi.

Hälsoekonomisk bedömning

I registerdata med 110 patienter med hög risk för stroke och höga HAS-BLED-poäng med i medel 24,1 månaders uppföljning, nådde slutning av vänster förmaksöra kostnadseffektivitet efter 4,9 år (jämfört med dabigatran 110 mg) respektive 8,4 år (jämfört med warfarin). Den 10-åriga riskreduktionen för total mortalitet låg på 7,0 % jämfört med warfarin och på 22,5 % jämfört med ingen behandling (36). Watchman var kostnadseffektivt jämfört med warfarin efter 7 år (\$ 42 994/kvalitetsjusterade levnadsår [QALY]) och jämfört med NOAK efter 16 år (\$ 48 446/QALY) hos patienter med måttligt hög risk för stroke eller blödning (37). En kostnadseffektivitetsstudie med patienter från ASAP-studien (Watchman på grund av kontraindikation för warfarin), ACTIVE A-studien (ASA och klopidogrel) och AVERROES-studien (apixaban/ASA) (37) visade att slutning av vänster förmaksöra med Watchman gav fler QALY än ASA och apixaban efter 2 respektive 4 år, samt var mer kostnadseffektiv jämfört med ASA och apixaban efter 8 år och förblev så 20 år framåt.

För referenser till detta bakgrundsdocument, se sidan 77.



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

NOAK i samband med ablation

Carina Blomström Lundqvist

Sammanfattning

Förmaksflimmerablation är en etablerad behandlingsform för utvalda patienter med symptomgivande förmaksflimmer. Ingreppet är tekniskt krävande och har en känd procedurrelaterad risk för tromboemboliska komplikationer. Risken kan vara relaterad till det underliggande protrombotiska tillståndet som finns vid förmaksflimmer men även till specifika ablationsrelaterade faktorer såsom trombbildning på katetrar, aktivering av koagulationskaskaden när ablation ges och dylikt. Adekvat antikoagulation före, under och efter ingreppet är därför av största vikt för att förebygga tromboemboliska komplikationer. Patienter utan riskfaktorer för stroke förbereds med antikoagulantia på samma sätt som inför en konvertering, och de med livslång antikoagulantibehandling fortsätter även efter ingreppet med denna behandling oavsett utfallet. Under själva ingreppet har olika strategier med antikoagulantiaskydd använts. Tillgängliga kliniska studier stödjer användning av kontinuerligt warfarin med terapeutiskt PK(INR) framför så kallad *bridging* med heparin. Flera studier stödjer ett användande av NOAK då de tycks ha lika bra effekt och säkerhet som warfarin, men randomiserade studier är få och fler studier krävs för att fastställa optimal handläggning av patienter med olika riskfaktorer för stroke.

Bakgrund

Förmaksflimmerablation är en etablerad behandlingsform för utvalda patienter med symptomgivande förmaksflimmer (43). Ingreppet är tekniskt krävande och har en känd procedurrelaterad risk för tromboemboliska komplikationer såsom stroke, men medför också en risk för tysta cerebrovaskulära händelser vars kliniska betydelse fortfarande är oklar (44), samt risk för blödningar. En världsomfattande undersökning avseende procedurrelaterade komplikationer visade att risken för allvarlig komplikation var cirka 4,5 %, inkluderande större blödningar (2,8 %) och tromboembolisk händelse (0,94 %) (45).

Den ökade tromboemboliska risken under flimmerablationen kan vara relaterad till det underliggande protrombotiska tillståndet som finns vid förmaksflimmer, men även till specifika ablationsrelaterade faktorer såsom trombbildning på katetrar eller i transseptala skidor, aktivering av koagulationskaskaden när ablation ges och remodellering med stillastående förmak. Adekvat antikoagulation under ingreppet är därför av största vikt för att förebygga tromboemboliska komplikationer.

Patienter utan riskfaktorer för stroke förbereds med antikoagulantia på samma sätt som inför en konvertering, det vill säga minst tre veckors behandling före och vanligen åtta veckor efter ablation. Patienter med kronisk antikoagulantia-

behandling ska fortsätta med detta skydd även efter ingreppet oavsett utfallet av flimmerablationen eftersom ablation ännu inte visats skydda mot framtida insjuknande i stroke.

Under själva ingreppet har olika strategier med antikoagulantiaskydd använts. Tillgängliga observationsstudier och randomiserade kliniska studier stödjer användning av kontinuerligt warfarin med terapeutiskt PK(INR) inom 2,0–3,0 framför så kallad *bridging* med ofraktionerat eller lågmolekylärt heparin (LMH) (46,47). I en randomiserad studie omfattande 1 584 patienter som genomgick flimmerablation, resulterade warfarin med *bridging* i mer frekventa blödningar (22 % vs 4,1 %; $p = 0,001$) och tromboembolier (4,9 % vs 0,25 %; $p = 0,001$) jämfört med oavbruten warfarinbehandling (47).

Vitamin K-antagonister (VKA) har välkända nackdelar av vilka de viktigaste i sammanhanget är ett smalt terapeutiskt fönster, behov av dosjusteringar med upprepade INR-mätningar samt lång halveringstid (48). NOAK är mer användarvänliga genom en snabbt insättande effekt, inga krav på täta kontroller och färre läkemedelsinteraktioner, vilket sammantaget förenklar förberedelsen inför och uppföljningen efter en flimmerablation.

Då NOAK är lättare att använda än VKA och i flera randomiserade studier på stora patientpopulationer med förmaksflimmer visats vara minst lika effektiva med lägre risk för livshotande blödningar jämfört med warfarin (6,19,20), har ett flertal observationsstudier och metaanalyser undersökt om NOAK lämpar sig lika bra eller bättre som skydd inför flimmerablation jämfört med warfarin (se Bilaga 2 till detta bakgrundsdocument på www.lv.se/antikoagulantia-formaksflimmer).

”Förmaksflimmerablation är tekniskt krävande och har en känd risk för tromboemboliska komplikationer”

Procedurrelaterade komplikationer Tromboembolier

Ett antal små observationsstudier och metaanalyser talar för att dabigatran, rivaroxaban och apixaban har en likartad säkerhets- och effektprofil som kontinuerligt warfarin i samband med flimmerablation. Endast ett fåtal studier har dock studerat apixaban och ännu färre edoxaban som skydd inför flimmerablation (Bilaga 2). I en större observationsstudie (49) och i en senare metaanalys (50) var frekvensen tromboembolier högre med dabigatran jämfört med warfarin (0,7 % vs 0,2 % i båda), vilket även visats för tysta cerebrala embolier diagnostiserade med MR (80). I en annan metaanalys var frekvensen lägre med rivaroxaban jämfört med

warfarin (0,2 % vs 0,4 %) (51). I andra små observationsstudier och metaanalyser har skillnader i tromboemboliska komplikationer inte påvisats mellan olika antikoagulantia (Bilaga 2). Inte heller i två randomiserade studier vilka jämförde kontinuerligt warfarin med rivaroxaban (52) respektive apixaban (53) sågs någon skillnad i frekvens tromboembolier. I de flesta studier är dock patientmaterialet litet och inte statistiskt tillräckligt stort för att kunna dra säkra slutsatser avseende så sällan förekommande komplikationer som tromboembolism.

I en större metaanalys inkluderande 27 776 patienter som behandlats med warfarin eller NOAK (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) inför flimmerablation var den poolade frekvensen tromboembolier 0,61 % (54). Rivaroxabanbehandling och kontinuerlig warfarinbehandling var de enda som var signifikant bättre jämfört med avbruten warfarinbehandling med bridging, men ingen av de tre NOAK skiljde sig sinsemellan eller jämfört med kontinuerligt warfarin avseende frekvensen tromboembolier. Således finns två stora metaanalyser som konfirmerar att rivaroxaban ger gott skydd mot cerebrovaskulära händelser under flimmerablation. Endast 23 stroke/TIA hos 7 400 patienter (total prevalens 0,32 %) noterades (45) vilket är lägre än vad som tidigare rapporterats, eventuellt beroende på ökad erfarenhet, förbättrad teknik eller på underrapportering. Det fanns en klar trend mot färre cerebrovaskulära händelser med rivaroxaban jämfört med VKA.

Blödningar

Nya orala antikoagulantia har i allmänhet visat sig ha liknande eller lägre blödningsfrekvens än VKA i stora populationer (6,19,20), vilket även visar sig i anslutning till flimmerablationer. Svårare blödningar förekommer hos 2,8 % av patienter som genomgår flimmerablation (45). I en större metaanalys inkluderande 27 776 patienter som behandlats med warfarin eller NOAK inför flimmerablation var den poolade frekvensen allvarliga blödningar 1,63 %, och den var lägre med kontinuerligt warfarin jämfört med avbruten warfarinbehandling med bridging (54). Lika låg blödningsfrekvens rapporterades från en annan metaanalys av studier som jämfört rivaroxaban med kontinuerligt warfarin (51), vilket är i linje med observationer från den randomiserade rivaroxabanstudien, där alla blödningar värderades centralt (52). Låg frekvens allvarliga blödningar noterades även med kontinuerligt apixaban (55).

För mindre blödningar, såsom efter punktionsstick, var den poolade frekvensen 9,5 %, och lägre med NOAK och kontinuerligt warfarin jämfört med avbruten warfarinbehandling med bridging (54). Andra metaanalyser och observationsstudier rapporterar också lägre frekvens småblödningar med NOAK (3,7 % vs 4,4 %) (56) såsom dabigatran och rivaroxaban (50,57,58) jämfört med kontinuerligt warfarin.

I de flesta av NOAK-studierna gjordes uppehåll med 2 (till 3) doser för dabigatran och apixaban, som ges två gånger dagligen, samt med 1 (till 2) doser för rivaroxaban och edoxaban innan ingreppet. I en del studier användes oavbruten rivaroxaban- eller apixabanbehandling, i ett fåtal gjordes längre uppehåll än ett dygn (Bilaga 2).

Slutsatser

- Patienter måste skyddas från tromboemboliska händelser i anslutning till flimmerablation men den optimala antikoagulationsstrategin är inte fastställd.
- Baserat på publicerade vetenskapliga studier rekommenderar de senaste internationella riktlinjerna användning av kontinuerligt warfarin (59) då ovan nämnda randomiserade studie visat bättre effekt och säkerhet av kontinuerligt warfarin jämfört med avbruten warfarinbehandling med bridging (47).

Rekommendationer – antikoagulantia i samband med ablation

Ablation rekommenderas inte för patienter som inte kan behandlas med antikoagulantia före, under och efter ingreppet.

Antikoagulantia inför ablation

- Alla patienter som ska genomgå förmaksflimmerablation bör förbehandlas med NOAK eller VKA (terapeutisk PK(INR) 2,0–3,0) i tre veckor före proceduren.
- Transesofageal ekokardiografi (TEE) för att screena för tromber i vänster förmak bör göras dagen före ingreppet.
- För NOAK bör man överväga uppehåll med två doser för dabigatran/apixaban respektive en dos för rivaroxaban/edoxaban.

Antikoagulantia under ablation

- Oavbruten NOAK-behandling kan övervägas hos vissa patienter som genomgår ablation. Erfarenhet av oavbruten behandling med apixaban och rivaroxaban finns utan rapporterade anmärkningar.
- För VKA bör ablation utföras utan avbrott i VKA-behandlingen.
- Hos patienter med VKA och PK(INR) på 2,0–3,0 ska metoden med uppehåll i VKA-behandlingen och överbryggande behandling med ett lågmolekylärt heparin inte användas.
- Under ablationsproceduren bör ofraktionerat heparin användas.

Antikoagulantia efter ablation

- NOAK ges samma dag efter ablationen i en eller två doser anpassat efter ablationstidpunkt och typ av NOAK.
- Antikoagulantia behålls efter proceduren under minst två månader och permanent för patienter med riskfaktorer för tromboemboli.

Referenser

1. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500–10.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, Endorsed by the European Stroke Organisation. *Eur Heart J*. 2016.
3. Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106:739–49.
4. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, et al. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: A modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107:584–9.
5. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, et al. 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.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
7. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534–42.
8. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1988–98.
9. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013;127:720–9.
10. Alli O, Doshi S, Kar S, et al. Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) trial of patients at risk for stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1790–8.
11. Holmes Jr DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1–12.
12. Gangireddy SR, Halperin JL, Fuster V, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: an assessment of net clinical benefit. *Eur Heart J*. 2012;33:2700–8.
13. Holmes Jr DR, Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2614–23.
14. Badheka AO, Chothani A, Mehta K, et al. Utilization and adverse outcomes of percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation in the United States: influence of hospital volume. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:42–8.
15. Li X, Wen SN, Li SN, et al. Over 1-year efficacy and safety of left atrial appendage occlusion versus novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Heart Rhythm*. 2016;13:1203–1214.
16. Bode WD, Patel N and Gehi AK. Left atrial appendage occlusion for prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;43:79–89.
17. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342.
18. Olesen JB, Lip GYH, Hansen PR, et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1460–7.
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; Committee tR-LS and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; Committee tRAS. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
21. Briceno DF, Villablanca P, Cyrille N, et al. Left atrial appendage occlusion device and novel oral anticoagulants versus warfarin for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:1057–64.
22. Koifman E, Lipinski MJ, Escarcega RO, et al. Comparison of Watchman device with new oral anti-coagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;205:17–22.
23. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP Study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2551–6.
24. Bösch LI, Afshari F, Schöne D, et al. Initial experience with novel oral anticoagulants during the first 45 days after left atrial appendage closure with the Watchman Device. *Clin Cardiol*. 2015;38:720–4.
25. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011;123:417–24.
26. Kebernik J, Jose J, Abdel-Wahab M, et al. Safety and efficacy of left atrial appendage closure with the Amplatzer Cardiac Plug in very high stroke and bleeding risk patients with non-valvular atrial fibrillation. *Cardiol Ther*. 2015;4:167–77.
27. Nietlispach F, Gloeckler S, Krause R, et al. Amplatzer left atrial appendage occlusion: Single center 10-year experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82:283–9.
28. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11:1170–9.
29. Lakkireddy D, Afzal MR, Lee RJ, et al. Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: Results from a US multicenter evaluation. *Heart Rhythm*. 2016;13:1030–6.
30. Bartus K, Gafoor S, Tschopp D, et al. Left atrial appendage ligation with the next generation LARIAT suture delivery device: Early clinical experience. *Int J Cardiol*. 2016;215:244–7.
31. Sharma D, Reddy VY, Sandri M, et al. Left atrial appendage closure in patients with contraindications to oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2190–2.
32. Seeger J, Bothner C, Dahme T, et al. Efficacy and safety of percutaneous left atrial appendage closure to prevent thromboembolic events in atrial fibrillation patients with high stroke and bleeding risk. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:225–9.
33. López Minguez JR, Nogales Asensio JM, Gragera JE, et al. Two-year clinical outcome from the Iberian registry patients after left atrial appendage closure. *Heart*. 2015;101:877–83.
34. Santoro G, Meucci F, Stolicova M, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11:1188–94.
35. Tzikas A, Holmes Jr DR, Gafoor S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints and data collection requirements for clinical studies. *Europace*. 2016 Aug 18. pii: euw141. [Epub ahead of print]
36. Panikker S, Lord J, Jarman JWE, et al. Outcomes and costs of left atrial appendage closure from randomized controlled trial and real-world experience relative to oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2016. [Epub ahead of print]
37. Reddy VY, Akehurst RL, Armstrong SO, et al. Cost effectiveness of left atrial appendage closure with the Watchman device for atrial fibrillation patients with absolute contraindications to warfarin. *Europace*. 2016;18:979–86.
38. Boersma LVA, Schmidt B, Betts TR, et al; EWOLUTION Investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*. 2016;37:2465–74.
39. Gloeckler S, Shakir S, Doblies J, et al. Early results of first versus second generation Amplatzer occluders for left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:656–65.
40. Budts W, Laenens D, Van Calenbergh F, et al. Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer Cardiac Plug could improve survival and prevent thrombo-embolic and major bleeding events in atrial fibrillation patients with increased bleeding risk. *Acta Cardiol*. 2016;71:135–43.
41. Urena M, Rodés-Cabau J, Freixa X, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:96–102.
42. Wiebe J, Bertog S, Franke J, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure with the amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83:796–802.

43. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2012;14:528–606.
44. Gaita F, Caponi D, Pianelli M, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122:1667–73.
45. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:32–8.
46. Santangeli P, Di Biase L, Horton R, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:302–11.
47. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129:2638–44.
48. Odén A, Fahlén M and Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res*. 2004;117:493–9.
49. Steinberg BA, Hasselblad V, Atwater BD, et al. Dabigatran for periprocedural anticoagulation following radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a meta-analysis of observational studies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;37:213–21.
50. Sardar P, Nairooz R, Chatterjee S, et al. Meta-analysis of risk of stroke or transient ischemic attack with dabigatran for atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol*. 2014;113:1173–7.
51. Vamos M, Cappato R, Marchlinski FE, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with vitamin K antagonists for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2016. [Epub ahead of print]
52. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36:1805–11.
53. Kuwahara T, Abe M, Yamaki M, et al. Apixaban versus warfarin for the prevention of periprocedural cerebral thromboembolism in atrial fibrillation ablation: multicenter prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:549–54.
54. Li PJ, Xiao J, Yang Q, et al. Network meta-analysis of efficacy and safety of competitive oral anticoagulants in patients undergoing radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;46:213–24.
55. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, et al. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2015;12:1162–8.
56. Wu S, Yang YM, Zhu J, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants compared with uninterrupted vitamin K antagonists in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117:926–34.
57. Lu D, Zhang Q, Liu Q, et al. Bleeding risks with novel oral anticoagulants during catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;44:105–11.
58. Dillier R, Ammar S, Hessling G, et al. Safety of continuous periprocedural rivaroxaban for patients undergoing left atrial catheter ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:576–82.
59. Sticherling C, Marin F, Birnie D, et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2015;17:1197–214.
60. Eitel C, Koch J, Sommer P, et al. Novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:1587–93.
61. Kim JS, She F, Jongnarangsin K, et al. Dabigatran vs warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:483–9.
62. Bassiouny M, Saliba W, Rickard J, et al. Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6:460–6.
63. Bin Abdulhak AA, Khan AR, Tleyjeh IM, et al. Safety and efficacy of interrupted dabigatran for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2013;15:1412–20.
64. Hohnloser SH and Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace*. 2013;15:1407–11.
65. Aryal MR, Ukaigwe A, Pandit A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;114:577–82.
66. Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. Peri-procedural interrupted oral anticoagulation for atrial fibrillation ablation: comparison of aspirin, warfarin, dabigatran, and rivaroxaban. *Europace*. 2014;16:1443–9.
67. Providência R, Marijon E, Albenque JP, et al. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16:1137–44.
68. Snipelisky D, Ray JC, Ung R, et al. A comparison of bleeding complications between warfarin, dabigatran, and rivaroxaban in patients undergoing cryoballoon ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;41:231–6.
69. Stepanyan G, Badhwar N, Lee RJ, et al. Safety of new oral anticoagulants for patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;40:33–8.
70. Arshad A, Johnson CK, Mittal S, et al. Comparative safety of periaction anticoagulation strategies for atrial fibrillation: data from a large multicenter study. *Pacing Clin Electrophysiol: PACE*. 2014;37:665–73.
71. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:982–8.
72. Armbruster HL, Lindsley JP, Moranville MP, et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *Ann Pharmacother*. 2015;49:278–84.
73. Nagao T, Inden Y, Shimano M, et al. Feasibility and safety of uninterrupted dabigatran therapy in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. *Intern Med*. 2015;54:1167–73.
74. Nagao T, Inden Y, Shimano M, et al. Efficacy and safety of apixaban in the patients undergoing the ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:155–63.
75. Phan K, Wang N, Pison L, et al. Rivaroxaban versus warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;185:209–13.
76. Phan K, Wang N, Pison L, et al. Meta-analysis of dabigatran vs warfarin in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015;189:199–203.
77. Rillig A, Lin T, Plesman J, et al. Apixaban, rivaroxaban, and dabigatran in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:147–53.
78. Shin DG, Kim TH, Uhm JS, et al. Early experience of novel oral anticoagulants in catheter ablation for atrial fibrillation: efficacy and safety comparison to warfarin. *Yonsei Med J*. 2016;57:342–9.
79. Nairooz R, Ayoub K, Sardar P, et al. Uninterrupted new oral anticoagulants compared with uninterrupted vitamin K antagonists in ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016;32:814–23.
80. Vallakati A, Sharma A, Madmani M, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation ablation: an updated meta-analysis. *Cardiol Ther*. 2016;5:85–100.
81. Okishige K, Nakamura T, Aoyagi H, et al. Comparative study of hemorrhagic and ischemic complications among anticoagulants in patients undergoing cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2016. doi: 10.1016/j.jcc.2016.04.009. [Epub ahead of print]

Humanläkemedel

En läkemedelsmonografi är Läkemedelsverkets bedömning av effekt och säkerhet samt en övergripande värdering av läkemedlets plats i terapin. Till skillnad från produktresuméer och bipacksedlar, som måste finnas för varje godkänt läkemedel, skrivs inte monografier för alla läkemedel, men för de flesta nya substanser eller nya indikationer. Monografierna finns även att läsa på Läkemedelsverkets webbplats, www.lv.se/monografier.

Cosentyx (sekukinumab)

ATC-kod: L04AC10

Läkemedelsform, styrka: Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna samt lösning i förfylld spruta, 150 mg

Innehavare av godkännande för försäljning: Novartis Europharm Limited

Datum för godkännande: 15 januari 2015

Godkännandeprocédur: Central procedur

Indikation, dosering

Cosentyx är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling. Rekommenderad dos är 300 mg sekukinumab, givet som subkutan injektion med initial dosering vecka 0, 1, 2 och 3, följt av månatlig underhållsdosering från vecka 4. Dosen 300 mg ges som två subkutana injektioner om 150 mg.

Hos patienter som inte visat något svar vid upp till 16 veckors behandling, bör behandlingsavbrott övervägas. Vissa patienter som inledningsvis svarar partiellt kan förbättras efter 16 veckor med fortsatt behandling.

Se produktresumén för fullständig information. Cosentyx är även godkänt för psoriasisartrit och ankyloserande spondylit.

Bakgrund

Sekukinumab är en monoklonal antikropp som är selektiv för interleukin-17A (IL-17A), ett cytokin som är involverat i normala inflammatoriska och immunologiska processer och även spelar en roll i patogenesen vid plackpsoriasis. Sekukinumab är det första läkemedlet med denna verkningsmekanism för behandling av plackpsoriasis. Flera andra monoklonala antikroppar finns godkända för behandling av plackpsoriasis och dessa är antagonister till antingen TNF-alfa (tumörnekrosfaktor) eller IL-12/IL-23.

Verksam beståndsdel och läkemedelsform

Sekukinumab är en human, monoklonal antikropp tillhörande IgG1/κ-klassen och den framställs med rekombinant teknik i äggceller från kinesisk hamster. Produkten är en lösning för subkutan injektion och tillhandahålls i förfylld injektionspenna samt förfylld spruta innehållande 150 mg sekukinumab i 1 ml. Varje dos om 300 mg behöver därför ges som två subkutana injektioner.

Verkningsmekanism och farmakodynamik

Högre nivåer av fritt IL-17A har uppmätts i psoriasislesioner jämfört med hud utan lesioner hos psoriasispatienter samt jämfört med nivåerna i huden hos individer utan psoriasis. Sekukinumab binder till och neutraliserar humant IL-17A. Antikroppen är selektiv för IL-17A, har lägre korsreaktivitet för IL-17AF och IL-17F och korsreagerar inte med andra cytokiner i IL-17-familjen. Behandling med sekukinumab medför förändringar i ett antal histologiska parametrar i psoriasispåverkad hud, såsom förtjockning av epidermis, samt påverkar nivåer av olika biomarkörer som kopplas till psoriasis.

Preklinik

Sekukinumab binder till IL-17A hos både cynomolgusapor och människa och därför har prekliniska studier främst utförts i cynomolgusapor, alternativt i studier på mus med en motsvarande antikropp riktad mot gnagare. Sekukinumab tolererades väl i de toxikologiska studierna. De främsta fynden i prekliniska studier var måttliga minskningar i antalet lymfocyter samt neutrofiler, sannolikt kopplat till den farmakologiska aktiviteten hos sekukinumab. Inga tecken på teratogenicitet, embryotoxicitet eller påverkan på fertilitet observerades i reproduktions-toxikologiska studier. I enlighet med prekliniska riktlinjer för biologiska läkemedel har inga genotoxicitets- eller cancerstudier utförts med sekukinumab.

Farmakokinetik

Sekukinumab är ett protein och elimineras genom intracellulär katabolism. Halveringstiden hos patienter med psoriasis har uppskattats till i medeltal 27 dagar (spridning 18–46 dagar) efter intravenös tillförsel. Förlängd eliminering vid nedsatt njur- eller leverfunktion förväntas inte och farmakokinetiken i dessa grupper har därför inte studerats. Farmakokinetiska interaktionsstudier har inte utförts men risken för läkemedelsinteraktioner anses låg.

Effekt

Sekukinumabs effekt och säkerhet har utvärderats i fyra randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade fas III-studier på patienter med måttlig till svår plackpsoriasis (ERASURE [1], FIXTURE [1], FEATURE [2] och JUNCTURE [3]).

I en ytterligare studie jämfördes kronisk behandling med behandling endast vid behov (SCULPTURE [4]).

I studien CLEAR, bedömd efter godkännandet, jämfördes Cosentyx med Stelara (ustekinumab).

Placebokontrollerade studier

Cosentyx i doserna 150 mg och 300 mg har jämförts mot placebo i alla studierna och i en av studierna ingick också TNF-alfa-antagonisten etanercept (Enbrel) som aktiv kontroll. I alla dessa studier har en 12-veckors induktionsbehandling med frekvent dosering följts av underhållsbehandling med dosering var 4:e vecka.

Av de 2 403 patienter som deltog i de placebokontrollerade studierna var 79 % behandlingsnaiva för biologiska läkemedel, 45 % hade sviktat på icke-biologisk behandling och 8 % hade sviktat på biologisk behandling (främst TNF-hämmare). Omkring 60 % av patienterna hade måttlig psoriasis baserat på IGA (se nedan) och resten hade svår psoriasis. Cirka 15 till 25 % av patienterna i fas III-studierna hade psoriasisartrit vid studiestart. Mer än 90 % av de inkluderade patienterna var under 65 år och mycket få var över 75 år (cirka 1 %). Omkring 70 % av patienterna var män och majoriteten (cirka 70 %) var kaukasier. Nästan 40 % av patienterna vägde 90 kg eller mer och BMI (body mass index) var i medeltal cirka 30 kg/m².

I **Studie 1** (ERASURE) randomiserades 738 patienter till Cosentyx 150 mg eller 300 mg eller till placebo, vecka 0, 1, 2 och 3, följt av samma dos varje månad från och med vecka 4.

I **Studie 2** (FIXTURE) randomiserades 1 306 patienter till Cosentyx i samma dosregimer som i Studie 1, till etanercept eller till placebo. Patienterna som randomiserades till etanercept behandlades i enlighet med dess godkända dosering vid psoriasis (50 mg två gånger per vecka i 12 veckor, följt av 50 mg varje vecka).

I båda studierna fick de patienter som randomiserats till placebo och som inte hade svarat vecka 12, gå över till behandling med Cosentyx 150 mg eller 300 mg. Alla patienter följdes i upp till 52 veckor efter den första dosen.

I **Studie 3** (FEATURE) jämfördes Cosentyx (administrerat med förfylld spruta) med placebo efter 12 veckors behandling hos 177 patienter.

I **Studie 4** (JUNCTURE) jämfördes Cosentyx (administrerat med förfylld injektionspenna) med placebo efter 12 veckors behandling hos 182 patienter.

I Studie 3 och 4 var syftet att bedöma säkerhet, tolerabilitet och användbarhet vid självadministrering av Cosentyx med förfylld spruta respektive förfylld injektionspenna. Doseringsregimerna i de här studierna var desamma som i Studie 1 och 2.

För att inkluderas i studierna skulle patienterna ha måttlig till svår psoriasis definierat som PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) på minst 12, en global skattning av psoriasis, IGA mod 2011, (*Investigator's Global Assessment*, en 5-gradig global skattningsskala; herefter benämnd enbart IGA) på minst 3, samt minst 10 % av totala kroppsytan påverkad av psoriasis. Patienterna skulle även vara aktuella för ljusbehandling eller systemisk behandling.

De primära effektmåten i Studie 1–4 var andel patienter som uppnådde PASI 75 (75 % minskning av PASI) och utfallet ”läkt” (IGA = 0) eller ”nästan läkt” (IGA = 1) på IGA-skalan, jämfört med placebo vecka 12. Sekundära effektmått var bland annat PASI 90 vecka 12, bibehållen PASI 75 respektive IGA (0/1) vecka 52 hos de som svarat på behandlingen vid vecka 12, PASI 50 och PASI 100 över tid samt effekt på livskvalitet mätt med DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) och andra skalor.

Resultat för de primära och främsta sekundära effektmåten från induktionsfasen (utvärdering vecka 12) presenteras i Tabell I. I alla studier var båda doserna av Cosentyx signifikant bättre än placebo avseende de primära effektmåten PASI 75 och IGA (0/1), liksom för de flesta sekundära effektmåten. Cosentyx var även signifikant bättre jämfört med etanercept. I samtliga studier gav dosen 300 mg bättre utfall jämfört med 150 mg, särskilt i form av de variabler som betecknar ”läkt” eller ”nästan läkt” hud, såsom PASI 90, PASI 100 och IGA (0/1). Därför rekommenderas dosen 300 mg.

Resultat från underhållsfaserna av Studie 1 och 2 visade att behandlingssvaret kvarstod hos en stor andel av patienterna. Ett år efter påbörjad behandling var behandlingssvaret avseende PASI 75 77 %, PASI 90 62 % och IGA 0/1 63 % för dosen 300 mg. PASI 100 som innebär total utläkning uppnåddes hos 37 % av patienterna vid samma tidpunkt.

Hos patienter med hög kroppsvikt (> 90 kg) var andelen som svarade på behandlingen något lägre (10–15 %-enheter för PASI 75 och IGA 0/1, 20–30 %-enheter för PASI 90 och PASI 100) jämfört med patienter med lägre vikt, men skillnaden anses inte motivera dosjustering baserat på kroppsvikt.



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på www.lv.se/monografier

Tabell I. Resultat för primära utfallsmått samt de huvudsakliga sekundära effektmått utvärderade vid vecka 12 (Studie 1–4; ERASURE, FIXTURE, FEATURE och JUNCTURE).

	Cosentyx 150 mg	Cosentyx 300 mg	Placebo	Etaner- cept		Cosentyx 150 mg	Cosentyx 300 mg	Placebo	Etaner- cept
PASI 90, % som uppnådde respons					IGA 0/1, % som uppnådde respons				
Studie 1	39,1*	59,2*	1,2	–	Studie 1	51,2*	65,3*	2,4	–
Studie 2	41,9*	54,2*	1,5	20,7	Studie 2	51,1*	62,5*	2,8	27,2
Studie 3	45,8*	60,3*	0,0	–	Studie 3	52,5*	69,0*	0,0	–
Studie 4	40,0*	55,0*	0,0	–	Studie 4	53,3*	73,3*	0,0	–
Poolad	41,1*	56,6*#	1,2	20,7	Poolad	51,4*	65,0*#	2,2	27,2
PASI 100, % som uppnådde respons					IGA, % som uppnådde IGA 0				
Studie 1	12,8*	28,6*	0,8	–	Studie 1	16,4	32,2	0,8	–
Studie 2	14,4*	24,1*	0,0	4,3	Studie 2	15,3	28,2	0,3	5,3
Studie 3	8,5	43,1*	0,0	–	Studie 3	10,2	44,8	0,0	–
Studie 4	16,7*	26,7*	0,0	–	Studie 4	18,3	30,0	0,0	–
Poolad	13,5*	27,6*#	0,3	4,3	Poolad	15,5	31,2	0,4	5,3
PASI 75, % som uppnådde respons					DLQI 0/1, % som uppnådde respons				
Studie 1	71,6*	81,6*	4,5	–	Studie 1	46,1*	58,8*	10,3	–
Studie 2	67,0*	77,1*	4,9	44,0	Studie 2	50,6*	56,7*	6,6	34,5
Studie 3	69,5*	75,9*	0,0	–	Studie 3	54,4*	54,7*	7,4	–
Studie 4	71,7*	86,7*	3,3	–	Studie 4	59,3*	74,6*	15,3	–
Poolad	69,2*	79,4*#	4,2	44,0	Poolad	50,1*	58,8*	8,7	34,5

DLQI = *Dermatology Life Quality Index*; IGA = *Investigator's Global Assessment*; PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*

För IGA gjordes analysen enligt LOCF (*Last Observation Carried Forward*). För alla andra variabler användes *non-responder imputation* för hantering av bortfall i dataanalysen, det vill säga patienter som föll bort ur studien klassades som att inte ha svarat på behandlingen. Inga statistiska jämförelser gjordes för IGA 0.

Den poolade analysen baserades på 12-veckorsdata från de fyra pivotala placebokontrollerade studierna (Studie 1–4).

* Statistiskt signifikant ($p < 0,05$ eller lägre) i jämförelse mot placebo och etanercept (enbart Studie 2).

Visar en statistiskt signifikant skillnad för dosen 300 mg jämfört med 150 mg för poolade data.

Studie av underhållsregimer (SCULPTURE)

I studien SCULPTURE randomiserades 966 patienter till Cosentyx i dosen 150 mg eller 300 mg vecka 0, 1, 2, 3, 4, 8 och 12. Vid vecka 12 randomiserades de patienter som svarat på behandlingen (uppnått PASI 75) till att antingen få kontinuerlig underhållsbehandling med samma dos varje månad eller att återuppta behandlingen med samma dos vid återfall (definierat som förlust av ≥ 20 % av det maximala PASI-svaret under studien jämfört med *baseline* samt förlust av PASI 75), upp till vecka 48. Patienter som randomiserades till återupptagen behandling vid återfall uppnådde ett sämre behandlingssvar jämfört med kontinuerlig behandling. I gruppen som svarat på den rekommenderade dosen 300 mg under induktionsfasen och randomiserades till att återuppta behandling vid återfall hade 50 % fått återfall efter cirka 24 veckor. Baserat på dessa resultat rekommenderas en fast månatlig underhållsregim.

Studie med aktiv kontroll (CLEAR)

I studien CLEAR jämfördes Cosentyx i dosen 300 mg med Stelara (ustekinumab, en antikropp riktad mot IL-12 och IL-23) hos 676 psoriasispatienter. Efter fyra veckor hade fler patienter behandlade med Cosentyx uppnått PASI 75 jämfört med ustekinumab (50 % jämfört med 21 %). Effekten utvärderades primärt vid vecka 16 och då hade 79 % uppnått PASI 90 med sekukinumab och 58 % med ustekinumab. Vid samma tidpunkt hade 44 % uppnått PASI 100 med sekukinumab jämfört med 28 % med ustekinumab (5).

Säkerhet

Säkerhetsdatabasen baseras huvudsakligen på de kliniska studierna beskrivna ovan. Dessa inkluderade totalt nästan 4 000 patienter som behandlats med sekukinumab 150 mg eller 300 mg, placebo eller etanercept i upp till 52 veckor.

De vanligaste biverkningarna var infektioner som förekom i högre frekvens med Cosentyx jämfört med placebo (29 % jämfört med 19 % under de första 12 veckorna), framför allt milda eller måttliga övre luftvägsinfektioner såsom nasofaryngit och rinit.

Eftersom IL-17 är involverat i försvaret mot mukokutana infektioner är en ökad infektionsrisk att förvänta baserat på verkningmekanismen. Icke allvarliga, mukokutana candidainfektioner rapporterades oftare för sekukinumab jämfört med placebo i de kliniska studierna (3,55 per 100 patientår för sekukinumab 300 mg, jämfört med 1,00 per 100 patientår för placebo). Dessa var främst oral eller vulvovaginal candidos som var mild eller måttlig, svarade på standardbehandling och inte ledde till behandlingsavbrott. Något högre frekvens av diarré, konjunktivit och extern otit har också observerats för Cosentyx jämfört med placebo.

Neutropeni uppträdde oftare med sekukinumab jämfört med placebo, men de flesta fallen var milda och reversibla. Neutropeni grad 3 rapporterades hos 0,5 % av patienter behandlade med sekukinumab. Dessa biverkningar var inte dosberoende och utan tidsmässigt samband med infektioner i de flesta fall. Hos ett fåtal rapporterades icke allvarliga infektioner, som svarade på standardbehandling och som inte föranledde behandlingsavbrott med Cosentyx. Sällsynta fall av neutropeni grad 4 har rapporterats, dock inga fall av neutropen feber.

Under den placebokontrollerade perioden uppstod allvarliga infektioner hos 0,14 % av patienterna behandlade med Cosentyx och hos 0,3 % av patienterna behandlade med placebo. Under hela behandlingsperioden (totalt 3 430 patienter behandlade med Cosentyx varav flertalet upp till 52 veckor) rapporterades allvarliga infektioner hos 1,2 % av patienterna behandlade med Cosentyx. Baserat på den ökade infektionsrisken ska observans iakttas om Cosentyx används av patienter med en kronisk infektion eller anamnes på återkommande infektion. Patienter ska uppmanas att uppsöka läkare vid tecken eller symtom som tyder på en infektion. Om en allvarlig infektion utvecklas, ska patienten övervakas noga och Cosentyx ska inte administreras förrän infektionen har avklarat.

Patienter med latent tuberkulos kunde inkluderas i de kliniska studierna om de fick adekvat tuberkulosbehandling. Totalt ingick 105 patienter med latent tuberkulos och de behandlades med sekukinumab under cirka ett år. Ingen ökad mottaglighet för tuberkulos eller reaktivering av infektionen rapporterades. Cosentyx ska dock inte ges till patienter med aktiv tuberkulos och behandling mot tuberkulos ska övervägas innan Cosentyx ges till patienter med latent tuberkulos.

Skov av Crohns sjukdom, i vissa fall allvarliga, har observerats hos patienter behandlade med Cosentyx. I en tidig studie vid Crohns sjukdom var förvärrad sjukdom, infektioner samt avbruten behandling oftare förekommande i gruppen som behandlades med Cosentyx jämfört med placebogrupper. Om Cosentyx förskrivs till patienter med Crohns sjukdom ska dessa patienter följas noga.

Sällsynta fall av urtikaria eller anafylaktiska reaktioner förekom hos patienter som fått Cosentyx i de kliniska studierna. Om en anafylaktisk eller annan allvarlig allergisk reaktion uppstår, ska administreringen av Cosentyx omedelbart avbrytas och lämplig behandling påbörjas.

Andelen patienter som utvecklade antikroppar mot sekukinumab vid upp till 52 veckors behandling var låg (< 1 %). I omkring hälften av fallen var dessa antikroppar neutraliserande, men associerades inte med minskad effekt eller skillnader i farmakokinetik.

Säkerhetsprofilen tycks likartad vid långtidsanvändning under mer än ett år men data är fortfarande begränsade. Potentiella risker avseende maligniteter och andra långtids-effekter, till exempel kardiovaskulära risker, följs i uppföljningsstudier samt i ett register.

Det saknas erfarenhet av behandling med Cosentyx under graviditet. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal/fetal utveckling, nedkomst eller postnatal utveckling. Som en försiktighetsåtgärd bör dock användning av Cosentyx under graviditet undvikas och kvinnor i fertil ålder rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 20 veckor efter avslutad behandling.

Läkemedelsverkets värdering

Sekukinumab är en antikropp riktad mot interleukin-17A och det första läkemedlet med denna verkningmekanism för behandling av plackpsoriasis. En betydande andel patienter når PASI 90 eller PASI 100, vilket innebär att psoriasisplacken helt eller nästan helt läker ut. Sekukinumab har visat bättre effekt jämfört med etanercept samt ustekinumab. Säkerhetsprofilen är acceptabel med ökad förekomst av infektioner (framför allt milda eller måttliga övre luftvägsinfektioner) som vanligaste biverkan. Säkerhetsdata från långtidsanvändning är dock fortfarande begränsade.

Cosentyx är ett värdefullt tillskott vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis. Cosentyx kan därför övervägas som ett av förstahandsalternativen vid behandling av måttlig till svår plackpsoriasis då systemisk behandling är motiverad.



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på www.lv.se/monografier

Underlag för godkännandet

Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet. Godkännande kan baseras på såväl publicerade som opublicerade data. Avseende studier med publicerade resultat har de utredande myndigheterna vanligen tillgång till en mer omfattande dokumentation än den publikt tillgängliga.

Följande kliniska studier var pivotala vid godkännandet:
 ERASURE (*Efficacy of Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimens in Psoriasis*), Study 1
 FIXTURE (*Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs. Etanercept Using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis*), Study 2
 FEATURE (*First study of SEcukinumAb in pre-filled syringes in subjects with chronic plaque-type psoriasis: REsponse at 12 weeks*), Study 3
 JUNCTURE (*Judging the Efficacy of SecUkinumab in Patients With Psoriasis using Autoinjector: a Clinical Trial Evaluating Treatment REsults*), Study 4
 SCULPTURE (*Study Comparing secukinumab Use in Long-term Psoriasis maintenance therapy: fixed regimens vs. reTreatment Upon start of Relapse*)

Litteratur

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) www.ema.europa.eu.

Nedanstående publicerade referenser har inte granskats av Läkemedelsverket:

1. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis - results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):326-38.
2. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol*. 2015 Feb;172(2):484-93.
3. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jun;29(6):1082-90.
4. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jul;73(1):27-36.
5. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep;73(3):400-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013.



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på www.lv.se/monografier

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, är den myndighet som beslutar vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska subventioneras av samhället. Besluten fattas av en nämnd som finns inom myndigheten. Nämnden består av en ordförande och tio ledamöter. Ledamöterna har tillsammans en bred medicinsk, såväl praktisk som vetenskaplig, och hälsoekonomisk kompetens. Två av ledamöterna har erfarenhet från brukargrupper.

Uppdaterade subventionsbegränsningar för hepatit C-läkemedel

Landstingen har ansökt om prissänkning för samtliga nya läkemedel mot hepatit C som ingår i läkemedelsförmånerna. TLV har tillsammans med landstingen och företagen genomfört trepartsöverläggningar. I samband med dessa överläggningar har landstingen och företagen i vissa fall tecknat sidoöverenskommelser som lett till att TLV har uppdaterat subventionsbegränsningarna för majoriteten av läkemedlen. Detta innebär att Epclusa och Zepatier har fått en utökad subvention, Daklinza och Harvoni har fått en snävare subvention och att subventionen för Exviera, Olysio, Sovaldi och Viekirax är oförändrad från den 1 januari 2017. Samtliga hepatit C-läkemedel har fortfarande begränsad subvention och liksom tidigare bedömer TLV att de svårast sjuka patienterna ska prioriteras för behandling.

Uptravi ingår i högkostnadsskyddet med begränsning

Uptravi (selexipag) ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention för behandling av vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH) med WHO-funktionsklass III. TLV bedömer att Ventavis (iloprost) utgör ett relevant jämförelsealternativ för patienter i WHO-funktionsklass III. För patienter i funktionsklass II bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ är ingen tilläggsbehandling. Uptravi har i en fas III-studie visat på en bättre effekt än placebo, bland annat med avseende på ett kombinationsmått avseende försämring av sjukdomstillstånd och dödlighet tillsammans samt sjukhusinläggningar. Uptravi visade bättre effekt än placebo gällande fysisk kapacitet mätt i sex minuters gångsträcka. Ingen skillnad i dödlighet sågs mellan Uptravi och placebo. TLV bedömer att Uptravi är kostnadsneutralt till likvärdig effekt jämfört med Ventavis endast för patienter i WHO-funktionsklass III. Avseende patienter i WHO-funktionsklass II bedömer TLV att kostnaden inte står i rimlig proportion till den nytta som Uptravi tillför.

Beslutet gäller från den 25 november 2016.

Exjade filmdragerade tabletter ingår i högkostnadsskyddet

Exjade (deferasirox) är ett sällskäpemedel som används för att behandla kroniskt järnöverskott hos patienter med vissa varianter av talassemi samt typer av blodbrist som kräver blodtransfusion. En annan beredningsform av Exjade, tabletter som löses i vätska, finns sedan tidigare inom högkostnadsskyddet i styrkorna 125, 250 och 500 mg. Den nya beredningsformen filmdragerade tabletter ger högre koncentrationer läkemedel i kroppen än de lösliga tabletterna och de motsvarande styrkorna är därmed lägre: 90, 180 och 360 mg. TLV bedömer att de lösliga tabletterna är det mest relevanta jämförelsealternativet till den nya beredningsformen filmdragerade tabletter. EMA har bedömt effekt- och säkerhetsprofilen likvärdig mellan de båda beredningsformerna. Priset per dag för behandling med filmdragerade tabletter ligger i nivå med priset per dag för behandling med lösliga tabletter. Mot denna bakgrund har TLV beslutat att Exjade ska subventioneras.

Beslutet gäller från den 25 november 2016.

Betametason AB Unimedic, i form av lagerberedning, ingår i högkostnadsskyddet

Betametason AB Unimedic oral lösning är förpackad i dospåsar à 10 ml. Betametason är en kortikosteroid. Kortikosteroider används vid tillstånd då deras antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekt (som hämmar eller hindrar immunförsvarets aktivitet) är önskvärd, framförallt för intensiv behandling under kortare tid, exempelvis allergiska reaktioner. Sammantaget bedömer TLV användningsområdet som icke bagatellartat. Vid jämförelse mellan kostnaden för extempore-beredningen av Betametason AB Unimedic och kostnaden för lagerberedningen bedömer TLV lagerberedningen som kostnadsbesparande.

Mot denna bakgrund har TLV beslutat att Betametason AB Unimedic ska subventioneras från den 28 oktober 2016.

För dessa sidor ansvarar TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Helena Roslund, Box 22520, 104 22 Stockholm

Kontakt vid frågor: registrator@tlv.se

Aerivio Spiromax ingår i högkostnadsskyddet

Aerivio Spiromax (salmeterol/flutikasonpropionat) används vid behandling av svår astma och KOL. Aerivio Spiromax innehåller en fast kombination av den luftrörsvidgande substansen salmeterol och den inflammationsdämpande substansen flutikasonpropionat. Inom läkemedelsförmånerna finns idag flera kombinationsläkemedel i form av inhalationspulver som innehåller långverkande beta-2-receptoragonister (LABA) och kortikosteroider i hög dos. Samtliga av dessa kombinationsläkemedel bedöms som medicinsk jämförbara. Läkemedelskostnaden för Aerivio Spiromax är densamma som för det kombinationsläkemedel inom gruppen inhalationspulver i högdos som har lägst dygnskostnad. Mot denna bakgrund har TLV beslutat att Aerivio Spiromax ska vara subventionerat.

Beslutet gäller från den 25 november 2016.

Galafold ingår i högkostnadsskyddet

Galafold (migalastat) används vid långvarig behandling av vuxna och ungdomar från 16 års ålder som har Fabrys sjukdom och som har en genmutation som svarar på behandling med Galafold. Effekt och säkerhet av Galafold har studerats i två fas III-studier. Studierna visar att Galafold har en jämförbar effekt med dagens enzymsättningsbehandling som ges intravenöst till de patienter som har en behandlingsbar genmutation. TLV har valt att jämföra kostnad och effekt av Galafold med dagens tillgängliga enzymsättningsbehandling Fabrazyme och Replagal. Jämfört med dessa läkemedel har Galafold en lägre behandlingskostnad. Mot denna bakgrund har TLV beslutat att Galafold ska subventioneras.

Beslutet gäller från den 27 oktober 2016.

Symbicort inhalationsspray ingår i högkostnadsskyddet

Symbicort inhalationsspray 160/4,5 (budesonid/formoterol) används vid behandling av kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Symbicort inhalationsspray lämpar sig för patienter med nedsatt inandningsförmåga såsom patienter med svår KOL som inte kan tillgodogöra sig sammansättningen från en pulverinhalator. För att frisätta läkemedel från pulverinhalatorer som till exempel Symbicort Turbuhaler krävs det ett tillräckligt kraftigt inhalationsflöde och det kan därför vara svårt för svårt sjuka patienter att få sin fulla dos med en pulverinhalator.

Symbicort inhalationsspray har samma pris som det relevanta jämförelsealternativet för inhalationssprayer i medeldos. Mot denna bakgrund beslutar TLV att Symbicort inhalationsspray 160/4,5 mikrogram ska vara subventionerat.

Beslutet gäller från den 28 oktober 2016.

Raxone ingår i högkostnadsskyddet med begränsning och villkor

Raxone (idebenon) är ett särsläkemedel som används vid behandling av Lebers hereditära optikusneuropati (LHON). LHON är en ärftlig sjukdom som leder till att synen snabbt blir allvarligt försämrad. Majoriteten av patienterna drabbas av en permanent förlust av synen på båda ögonen. LHON debuterar i 20- till 30-årsåldern. I Sverige finns uppskattningsvis cirka 200 patienter, och fem till sju personer per år insjuknar i LHON. Företaget som marknadsför Raxone har tillsammans med landstingen och TLV haft trepartsöverläggningar. Dessa har resulterat i att landstingen och företaget har tecknat en sidoöverenskommelse för Raxone. Sidoöverenskommelsen innebär att företaget och landstingen delar på de osäkerheter som rör effekten av behandlingen med Raxone samt antal patienter som kan förväntas få behandlingen. Vid en sammanvägd bedömning där innehållet i sidoöverenskommelsen utgör en del av beslutsunderlaget, bedömer TLV att kostnaden för behandling med Raxone står i rimlig proportion till nyttan. Mot denna bakgrund beslutar TLV att Raxone ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet för behandling av nedsatt syn hos ungdomar och vuxna med Lebers hereditära optikusneuropati (LHON). Företaget ska senast den 30 april 2018 redovisa uppgifter över antalet patienter med LHON som behandlats med Raxone.

Beslutet gäller från den 28 oktober 2016.

Sativex ingår inte i högkostnadsskyddet

Sativex (Cannabis Sativa) är en munhålespray och används för att lindra symtom hos vuxna patienter med måttlig till allvarlig spasticitet orsakad av multipel skleros som inte svarat tillfredsställande på annan medicinering mot spasticitet och som uppvisar en kliniskt märkbar förbättring av spasticitetssymtom under en inledande försöksbehandling. TLV anser att osäkerheterna i de kliniska och hälsoekonomiska resultaten är mycket stora och att kostnaden är för hög i relation till den nytta behandlingen ger och till svårighetsgraden. Mot denna bakgrund bedömer TLV att företaget inte har visat att kostnaden för behandling med Sativex är rimlig. TLV beslutar därför att Sativex inte ska ingå i högkostnadsskyddet.

Lenzetto ingår i högkostnadsskyddet

Lenzetto transdermal spray 1,53 mg/spray (estradiol) används för hormonell substitutionsbehandling mot östrogenbristsymtom hos postmenopausala kvinnor.

Estradiol inom läkemedelsförmånerna förekommer som tabletter, depotplåster, gel, vaginaltabletter och vaginalinlägg. TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ för Lenzetto är de övriga transdermala östrogenprodukterna inom

För dessa sidor ansvarar TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Helena Roslund, Box 22520, 104 22 Stockholm

Kontakt vid frågor: registrator@tlv.se

förmånerna, det vill säga Estradot och Divigel i relevanta styrkor (Estradot, transdermalt plåster i styrkorna 25 mikrogram/24 timmar, 37,5 mikrogram/24 timmar och 50 mikrogram/24 timmar samt Divigel, transdermal gel i styrkan 0,5 mg per dag). Lenzetto har ett lägre pris än jämförelsealternativen. Mot denna bakgrund beslutar TLV att Lenzetto transdermal spray 1,53 mg/spray i storleksförpackningarna 56 sprayningar och 168 (3 x 56) sprayningar ska vara subventionerat.

Beslutet gäller från den 25 november 2016.

Läkemedel som lämnat läkemedelsförmånerna på företagets begäran

Den 1 januari 2017

Sobril utträdde ur förmånerna på företagets begäran, i följande styrkor och förpackningar: 10 mg (25 och 100 st), 15 mg (25 st), 5 mg (25 och 100 st). Utbytbar alternativ i form av Oxascand finns inom förmånerna.

Rivastigmin STADA 1,5 mg, 3 mg, 4,5 och 6 mg 120 st utträdde ur förmånerna. Det är de enda förpackningarna av rivastigmin som innehåller 120 tabletter. Utbytbara alternativ finns kvar i förmånerna, men då i andra storlekar: 28, 30, 56 eller 112 tabletter.

Meropenem STADA pulver till injektions-/infusionsvätska lösning 500 mg och 1 g, storlek 10 st utträdde ur förmånerna. Meropenem av annat fabrikat finns i förmånerna men de är dock inte direkt utbytbara via periodens vara-systemet.

Den 1 februari 2017

Cerezyme, Vpriv och Vfend lämnade läkemedelsförmånerna på företagets begäran.

Utträdena av originalläkemedlen Cerezyme pulver till infusionslösning 200 och 400 IE och Vpriv pulver till infusionslösning 400 E sker efter det att TLV omprövat subventionen för de båda läkemedlen. Omprövningen resulterade i att TLV, för dessa båda läkemedel, accepterar en betydligt högre kostnad för den effekt och nytta behandlingen ger, jämfört med behandlingar mot vanligare men lika svåra sjukdomar. Trots det var priserna för Cerezyme och Vpriv fortfarande för höga och därför sänkte TLV priserna.

De nya priserna som beslutades i samband med att omprövningen avslutades den 19 december trädde alltså inte i kraft den 1 februari. Produkterna lämnade istället läkemedelsförmånerna vid detta datum.

Vfend, mot svampinfektion, filmdragerade tabletter 200 mg och 50 mg, storlek 56 st lämnade läkemedelsförmånerna efter företagets begäran. Däremot finns generika och paralleller kvar inom förmånerna. Om receptet är utfärdat innan utträdesdatumet får apoteket byta till ett utbytbar alternativ som fortfarande ingår i förmånerna. På recept som utfärdas efter utträdesdatum måste något av de alternativ som fortfarande ingår i förmånerna förskrivas för att receptet ska kunna expedieras med förmån och för att utbyte på apotek ska kunna ske.

Besök denna sida på TLV:s webbplats för att ta del av månadsvisa sammanställningar över utträden www.tlv.se under Beslut/Beslut läkemedel/Begärda utträden ur läkemedelsförmånerna.

Observera att företag som begärt utträde kan ansöka om subvention för sitt läkemedel på nytt. Därför kan informationen vara inaktuell efter en tid.

Prenumerera på nyheter om tandvård och läkemedel via e-post och RSS

Du kan prenumerera på nyheter om tandvård och läkemedel från TLV.

Gå in på www.tlv.se/nyhetsmejl. I en meny till vänster kan du välja att få beslut eller nyhetsbrev till din e-postadress, eller att prenumerera på nyheter via RSS. Det kostar dig ingenting och du kan självklart avsluta prenumerationen när du vill. Du kan också följa TLV på Twitter, @TLV_nyheter.

För dessa sidor ansvarar TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Helena Roslund, Box 22520, 104 22 Stockholm

Kontakt vid frågor: registrator@tlv.se

Hjälp oss att utveckla patientsäkerheten

*- för de medicintekniska och
in vitro-diagnostiska produkterna!*

Rapportera negativa händelser och tillbud med medicintekniska och in vitro-diagnostiska produkter som upptäcks i din verksamhets avvikelshantering.

- Vårdgivaren är skyldig att anmäla olyckor och tillbud.
- Verksamhetschefen ska utse en anmälningsansvarig.
- Använd blankett SOSFS 2013:6 Bilaga 2 (2013-05) www.jvo.se
- Tillverkaren är ansvarig för att utreda de medicintekniska och de in vitro-diagnostiska produkterna som varit inblandade i en olycka eller ett tillbud.
- Vårdgivaren ska, vid behov, biträda tillverkaren och Läkemedelsverket.

Rapport ska göras

vid funktionsfel eller försämring av en medicinteknisk eller in vitro-diagnostisk produkts prestanda som har lett till, eller skulle kunna leda till, död, skada eller sjukdom.

Rapport ska skickas till

- Tillverkaren
- Läkemedelsverket
- Inspektionen för vård och omsorg (beträffande s.k. egentillverkade produkter).

Olika orsaker till negativa händelser och tillbud kan vara t.ex.

- Inkorrekt eller felaktig märkning
- Fel i bruksanvisning eller felaktig användning
- Testkit innehållande fel komponent
- Produktfel
- Interferens ej angiven i bruksanvisning
- Felaktiga men trovärdiga analysresultat.

OBS!

Vid osäkerhet till orsak anmäl ändå och se till att alltid tillvarata alla materiel som varit involverade i olyckor och tillbud så att de kan ställas till utredarnas förfogande.

Läs mer i Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2008:1) om användning av medicintekniska produkter i hälso- och sjukvården <http://www.socialstyrelsen.se/sosfs/2008-1>

I SAMARBETE MELLAN:



Tidigare nummer

6: 2016

Tema:

Läkemedelsbehandling av depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna

Monografier:

Oktenidindihydroklorid/Fenoxietanol FGK (oktenidindihydroklorid/Fenoxietanol)
Zavicefta (ceftazidim/avibaktam)

Information från Läkemedelsverket 2016;27(6)

Supplement: 2016

Tema:

Dosering av antibiotika till hund

Information från Läkemedelsverket 2016;27(supplement)

5: 2016

Tema:

Läkemedelsinformation

Monografier:

Briviact (brivaracetam)
Episalvan (extrakt från björkbark motsvarande 0,5–1,0 g björkbark)
Soolantra (ivermektin)
Zurampic (lesinurad)
Betahistin 2care4 (betahistindihydroklorid)
Vertisan (betahistindihydroklorid)

Information från Läkemedelsverket 2016;27(5)

4: 2016

Tema:

Neuroleptika vid vissa barnpsykiatriska tillstånd hos barn och ungdomar

Monografier:

Entresto (sakubitril/valsartan)
Gardasil 9 (vaccin mot humant papillomvirus [typ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58] [rekombinant, adsorberat])

Information från Läkemedelsverket 2016;27(4)

3: 2016

Tema:

Läkemedelsbehandling av gikt

Monografier:

Cresemba (isavuconazol)
Intuniv (guanfacinhydroklorid)
Invicorp (aviptadil och fentolaminmesilat)
Praxbind (idarucizumab)
Kalydeco (ivakaftor)
Orkambi (lumakaftor/ivakaftor)

Information från Läkemedelsverket 2016;27(3)

2: 2016

Tema:

Läkemedel vid adhd

Monografier:

Mysimba (naltrexon/bupropion)
Nucala (mepolizumab)
Saxenda (liraglutid)
Zontivity (vorapaxar)

Information från Läkemedelsverket 2016;27(2)