

Läkemedelsrådet



Dokumentet fastställt av Läkemedelsrådet 2014-08-26

Uppdaterat 2015-11-05, 2016-09-01, 2018-02-01

Riktlinjerna giltiga t o m 2020-02-01

Regionala riktlinjer för perorala antikoagulantia vid förmaksflimmer i Region Skåne.

Bakgrund

Användandet av perorala antikoagulantia har på senare år ökat, främst p g a att allt fler patienter med förmaksflimmer nu får adekvat emboliprofylax mot stroke. Fortfarande finns dock en avsevärd underbehandling med antikoagulantia på denna indikation. Enligt Läkemedelsverket behandlas idag minst 54 % av patienterna med adekvat antikoagulation, Glädjande nog verkar behandlingsgraden vara högre i Skåne. Målet är att ca 80 % av patienterna, oavsett ålder, med förmaksflimmer ska ha antikoagulationsbehandling.

På den svenska läkemedelsmarknaden har flera nya perorala antikoagulantia tillkommit de senaste åren: dabigatran (Pradaxa®) 2011, rivaroxaban (Xarelto®) 2012 apixaban (Eliquis®) 2013 och edoxaban (Lixiana®) 2016.

I Läkemedelsverkets riktlinjer från 2017 rekommenderas NOAK före warfarin på grund av visad lägre dödlighet och minskad risk för allvarliga blödningar, inkluderande hjärnblödning. NOAK kan också övervägas till patienter med mindre välfungerande warfarinbehandling.

Aktuell patientpopulation

För värdering av embolirisken vid förmaksflimmer bör CHA₂DS₂ VASc användas.

Risikfaktor	Poäng
C =Hjärtsvikt/Nedsatt vänsterkammarfunktion	1
H =Hypertoni	1
A₂ =Ålder >= 75 år	2
D =Diabetes	1
S₂ =Tidigare stroke / TIA / perifer emboli	2
V =Kärlsjukdom (Kranskärls- eller aortasjukdom)	1
A =Ålder 65-74 år	1
Sc =Kvinnligt kön	1

Summan av poäng korrelerar väl till risk för stroke eller perifer emboli.

Indikation för antikoagulantibehandling föreligger hos

- Män: CHA₂DS₂ VASc ≥ 2 poäng.
- Kvinnor: CHA₂DS₂ VASc ≥ 3 poäng

Antikoagulantibehandling bör övervägas hos

- Män: CHA₂DS₂ VASc 1 poäng.
- Kvinnor: CHA₂DS₂ VASc 2 poäng

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

Indikation för antikoagulantibehandling saknas hos

- Män: CHA₂DS₂ VASc 0 poäng.
- Kvinnor CHA₂DS₂ VASc 1 poäng

Följer man dessa riktlinjer uppfyller ca 95 % av flimmerpatienterna kriterierna för behandling, oaktat kontraindikationer. Uppskattningsvis kvarstår drygt 80 % när hänsyn tas till kontraindikationer.

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 behandlade med warfarin.

Aktuella förskrivare

Det är viktigt att de förskrivare som möter patienter med förmaksflimmer initierar antikoagulantia-behandling, vilket därmed kan ske både i primärvård och i slutenvård. Vid behov av stöd kring antikoagulantibehandling ska beslutsstöd finnas från kardiolog eller speciellt intresserad internmedicinare. Det krävs att samtliga patienter med nya perorala antikoagulantia registreras i Auricularegistret.

Behandling med perorala antikoagulantia

Alla aktuella patienter ska informeras om möjligheten till behandling med antikoagulantia med de olika preparatens för- och nackdelar. Patienterna bör uppmanas att bära särskilda halsband med information om behandlingen.

I de nya riktlinjerna rekommenderas NOAK-preparaten; dabigatran, rivaroxaban, apixaban och edoxaban framför warfarin vid nyinsättning.

De regionala riktlinjerna tar inte ställning i valet mellan, dabigatran, rivaroxaban, apixaban och edoxaban då tillräckliga data som stöder ett sådant val inte finns i nuläget. Valet får istället styras utifrån den enskilda patientens karakteristika och preferenser utifrån nedan givna fördelar och nackdelar med respektive preparat.

För patienter som redan är välinställda på warfarin och trivs med behandlingen ska byte ej ske.

Warfarin

Warfarin har något sämre förebyggande effekt mot stroke jämfört med nya orala antikoagulantia. Risken för blödningar (framför allt hjärnblödning) är högre. Warfarin kan ge interaktionsproblem med föda och andra läkemedel. Behandlingen fordrar regelbunden monitorering. Det finns emellertid en lång klinisk erfarenhet och Sverige har påtagligt bättre behandlingsresultat, med färre rapporterade biverkningar i form av blödningar, än vad som rapporterats från andra länder, varför det vid en välinställd behandling sällan finns anledning till byte.

(Referens <http://www.socialstyrelsen.se/SiteCollectionDocuments/nr-hjartsjukvard-2013-preliminar-rekommendationsdokument.pdf>)

De fördelar med warfarin som finns är följande:

- Warfarin har väldokumenterade goda långtidseffekter.
- Warfarin ger färre magblödningar än dabigatran och rivaroxaban.
- Warfarin ger mindre dyspepsi än dabigatran.
- Warfarin är ett generiskt läkemedel med låg direktkostnad jämfört med nya antikoagulantia. Det finns en specifik antidot för att akut kunna ta bort effekten av warfarin som kan användas vid livshotande blödningar. En specifik antidot saknas för rivaroxaban och apixaban, dock finns det visst vetenskapligt belägg för att kunna behandla livshotande tillstånd med rekombinant faktor VII, protrombinkomplexkoncentrat.

Nya perorala antikoagulantia (NOAK)

Pradaxa[®] (dabigatran) är en trombinhämmare, godkänd för behandling vid icke-valvulärt förmaxflimmer.

Som normaldos rekommenderas 150 mg två gånger dagligen. För patienter över 80 år dosen 110 mg två gånger dagligen, samt till verapamilbehandlade patienter.

Fördelar som finns med dabigatran är följande (ref Socialstyrelsen):

- Dabigatran 150 mg ger en minskad risk för stroke eller systemisk embolism jämfört med warfarin.
- Dabigatran 110 mg ger minskad risk för biverkningar i form av blödning jämfört med warfarin. Båda doserna ger minskad risk för hjärnblödningar jämfört med warfarin.
- Dabigatran är ett mer lättstyrt läkemedel utan behov av täta kontakter med sjukvården för uppföljning av behandlingen. Patienten kan antas uppleva att behandlingen därför innebär mindre påverkan på livssituationen. Warfarinbehandling kräver täta kontroller av patienten och organisationen kring detta är resurskrävande.
- Dabigatran har färre kända interaktioner med föda och andra läkemedel än warfarin.
- Dabigatran har en antidot.

Patienter där dabigatran är tveksamt/olämpligt:

- njurinsufficiens (CrCl <30 ml/min)

- bristande compliance
- interaktioner (ketokonazol, itraconazol, ciklosporin, takrolimus och dronedarone)

Xarelto® (rivaroxaban) är en peroral faktor Xa-hämmare godkänd för behandling vid icke-valvulärt förmaksflimmer.

Som normaldos rekommenderas 20 mg en gång dagligen. Vid nedsatt njurfunktion (CrCl 15-49 ml/min) rekommenderas 15 mg.

De fördelar som finns med rivaroxaban är följande (ref Socialstyrelsen);

- Rivaroxaban ger minskad risk för biverkningar i form av intrakraniell blödning utan att vara signifikant sämre avseende effekten.
- Rivaroxaban är ett mer lättstyrkt läkemedel utan behov av täta kontakter med sjukvården för uppföljning av behandlingen. Patienten kan antas uppleva att behandlingen därför innebär mindre påverkan på livssituationen. Warfarinbehandling kräver täta kontroller av patienten och organisationen kring detta är resurskrävande.
- Rivaroxaban har färre kända interaktioner med föda och andra läkemedel än warfarin.
- Rivaroxaban ges som endosbehandling.

Patienter där rivaroxaban är tveksamt/olämpligt

- njurinsufficiens (CrCl <15 ml/min)
- bristande compliance
- interaktioner (azol-antimykotika såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare)

Eliquis® (apixaban) är en peroral faktor Xa-hämmare godkänd för behandling vid icke-valvulärt förmaksflimmer.

Den rekommenderade normaldosen är 5mgx2. Vid minst två av följande tre faktorer; ålder >80 år, kroppsvikt <60 kg eller vid kreatinin \geq 133 μ mol/l rekommenderas dosen 2,5 mgx2.

De fördelar som finns med apixaban är följande;

- Apixaban ger minskad risk för biverkningar i form av intrakraniell blödning utan att vara sämre avseende effekten på ischemisk stroke.
- Apixaban ger minskad risk för biverkningar i form av blödning jämfört med warfarin.
- Apixaban är ett mer lättstyrkt läkemedel utan behov av täta kontakter med sjukvården för uppföljning av behandlingen. Patienten kan antas uppleva att behandlingen därför innebär mindre påverkan på livssituationen. Warfarinbehandling kräver täta kontroller av patienten och organisationen kring detta är resurskrävande.
- Apixaban har färre kända interaktioner med föda och andra läkemedel än warfarin.

Patienter där apixaban är tveksamt/olämpligt:

- njurinsufficiens (CrCl <15 ml/min)
- bristande compliance
- interaktioner (azol-antimykotika såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare, rifampicin, fenytoin, karbamazepin och fenobarbital)

Lixiana[®] (edoxaban) är en peroral faktor Xa-hämmare godkänd för behandling vid icke-valvulärt förmaksflimmer

Den rekommenderade normaldosen är 60 mg en gång dagligen. Till patienter med en eller flera av följande kliniska faktorer: kreatininclearance (CrCL) 15-50 ml/min, låg kroppsvikt ≤60 kg eller samtidig användning av följande P-glykoprotein (P-gp)-hämmare: ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol rekommenderas 30 mg en gång dagligen

De fördelar som finns med edoxaban är följande;

- Edoxaban ger minskad risk för biverkningar i form av intrakraniell blödning utan att vara sämre avseende effekten på ischemisk stroke.
- Edoxaban ger minskad risk för biverkningar i form av blödning jämfört med warfarin.
- Edoxaban är ett mer lättstyrt läkemedel utan behov av täta kontakter med sjukvården för uppföljning av behandlingen. Patienten kan antas uppleva att behandlingen därför innebär mindre påverkan på livssituationen. Warfarinbehandling kräver täta kontroller av patienten och organisationen kring detta är resurskrävande.
- Edoxaban har färre kända interaktioner med föda och andra läkemedel än warfarin.
- Edoxaban ges som endosbehandling.

Patienter där edoxaban är tveksamt/olämpligt:

- njurinsufficiens (CrCl <15 ml/min)
- bristande compliance
- interaktioner (HIV-proteashämmare, rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbitol, Johannesört)

Behandling med acetylsalicylsyra

Behandling med acetylsalicylsyra är sämre i jämförelse med apixaban, dabigatran, rivaroxaban eller warfarin och ska inte förekomma. Kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra och klopidogrel ger viss strokepreventiv effekt, men risken för biverkningar (framför allt blödningar i mag-tarmkanalen) överväger dock nyttan med behandlingen.

Elkonvertering

Det finns klara praktiska fördelar med NOAK vid elektiv elkonvertering och behandlingen skall då pågå minst 3 veckor innan och minst 4 veckor efter. Compliance är förstas av största vikt och måste inskräpas för patienten.

Råd för praktiskt handhavande

Angående det praktiska handhavandet hänvisas till:

Kortversion av kliniska råd vid behandling med Nya perorala antikoagulantia; <http://ssth.se>

Omprovning

Vid all antikoagulantibehandling bör indikationen omprövas årligen.

Uppföljningsprogram

För förskrivning av nya perorala antikoagulantia krävs att patienterna registreras i Auricula. Det nationella kvalitetsregistret Auricula har uppföljningsmoduler för peroral antikoagulantia. Auricula erbjuder hjälp med det praktiska handhavandet av patienterna samt komplikationsregistrering. Registrering sker med hjälp av en enkel remiss, bilaga 2, till AK-mottagningen som registrerar och följer upp patienterna, vilket således innebär en stor hjälp för den enskilde läkaren. [Vid nyinsättning av perorala antikoagulantia skall förskrivande läkare skicka remiss till respektive AK-mottagning för registrering i Auricula.](#)

Remissen finns på <http://www.skane.se/sus/koagulationscentrum> och www.skane.se/lakemedelsradet

Uppföljning kommer att ske på individ- och gruppnivå avseende blödning (CNS, GI och annan allvarlig), stroke, hjärtinfarkt, annan arteriell trombos, venös trombos och död. Detta görs via Auricula-registret av AK-mottagningarna årligen.

Denna uppföljning är nödvändig för att säkerställa effekter och patientsäkerhet vid terapiskifte från warfarinbehandling till de nya antikoagulantiapreparaten.

Behandlade patienter måste individuellt följas med täta kontroller (individuellt men minst med 1-3 månaders intervall under första året) för uppföljning av komplikationer samt följsamhet till givna ordinationer.

Uppföljningen kopplas till sjukhusens AK-mottagningar enligt ovan. AK-sjuksköterska och läkare på AK-mottagningen ansvarar för registrering och journalföring av biverkningar, patientens följsamhet till behandlingen samt komplikationsregistrering. Behandlingsansvarig läkare ansvarar för receptförnyelse.

Gruppen regionala riktlinjer för perorala antikoagulantia:

Tord Juhlin, Arytmikliniken, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Peter Svensson, Hematologi-Koagulation, Skånes Universitetssjukhus

Camilla Nilsson, AK-mottagningen, Skånes Universitetssjukhus

Olle Fredholm, Medicinkliniken, Helsingborgs Lasarett

Sten Östenson, Medicinkliniken, Centralsjukhuset Kristianstad

Arne Lindgren Neurologiska kliniken, SkånesUniversitetssjukhus

Per Berglund, Östra Läkargruppen, Kristianstad

Maria Landgren, Område Läkemedel, Region Skåne

Jolanta Wågström, Område Läkemedel, Region Skåne