

Byte från warfarin till direktverkande orala antikoagulantia

Konrad Nylund,

ST-läkare

• konrad.nylund@region-orebrolan.se

Zainab Al-Hadrawi,

ST-läkare

Anna Björkenheim,

med dr, överläkare; samtliga VO hjärt-lungmedicin och klinisk fysiologi, Universitetssjukhuset Örebro

Förmaksflimmer är en folksjukdom som drabbar närmare en halv miljon människor i Sverige [1]. Orala antikoagulantia är centrala i behandlingen och har visat sig mycket effektiva för att förebygga stroke [2]. Historiskt har vitamin K-antagonister, i Sverige vanligen warfarin, varit förstahandsvalet [2], men under de senaste 15 åren har direktverkande orala antikoagulantia (DOAK), omfattande en direkt trombinhämmare (dabigatran) och tre direkta faktor Xa-hämmare (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), introducerats. DOAK har visat sig vara minst lika effektiva som warfarin för att förebygga stroke och har en lägre risk för blödningar, särskilt intrakraniella blödningar. De har snabbt insättande effekt, kort halveringstid och en stabil dos-effektrelation, vilket minskar behovet av monitorering och reducerar interaktioner med mat och andra läkemedel [3-7]. Dessutom är kostnaden för DOAK per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår låg [8]. Dock är warfarin fortfarande det enda antikoagulantium som är godkänt för patienter med mekanisk hjärtklaffprotes, signifikant mitralisstenos, antifosfolipidsyndrom eller gravt nedsatt njurfunktion (estimerad glomerulär filtrationshastighet, eGFR, <15 ml/min) [9, 10].

DOAK har i flera år rekommenderats som förstahandsbehandling för att förebygga stroke hos patienter med förmaksflimmer, och för snart 10 år sedan passerade DOAK warfarin som den mest förskrivna gruppen av antikoagulantia (Figur 1). Trots det starka vetenskapliga underlaget och övriga fördelar med DOAK har många patienter fortsatt att förskrivas warfarin, och stora regionala skillnader ses (Figur 2).

METOD

I maj 2021 beslutades inom Region Örebro län att initiera ett ordnat byte från warfarin till DOAK för patienter med indikation för antikoagulantia och utan kontraindikationer. VO hjärt-lungmedicin och klinisk fysiologi fick i uppdrag att granska alla patienter med warfarinbehandling för indikationen förmaksflimmer i Örebro. Patienter med mekanisk klaffprotes exkluderades och patienter lämpliga för byte till DOAK identifierades. Dessa mottog ett informationsbrev och kallelse till ett läkarbesök vid hjärtmottagningen vid Universitetssjukhuset Örebro för information, individuell bedömning och eventuellt byte till DOAK. Inför besöket kontrollerades längd, vikt och blodprov, och vid besöket togs EKG och rutinstatus. Om patienten samtyckte till preparatbyte beaktades ålder, njurfunktion och vikt, behov av dosdispensering, läkemedelsinteraktioner samt patientens preferenser om doseringstillfällen vid valet av preparat. Apixaban rekommenderades som förstahandsval hos patienter ≥ 80 år och vid njursvikt. Byte till dabigatran och rivaroxaban rekommenderades inte hos patienter

med gastrointestinala besvär och/eller tidigare gastrointestinal blödning. Behandling med DOAK påbörjades vid PK(INR) <2 [11]. Därefter återremitterades patienten till primärvården för fortsatt behandling och uppföljning. Hemoglobin, kreatinin och eGFR kontrollerades 1-2 månader efter bytet. En uppföljande journalgranskning genomfördes fram till den 31 december 2023 (eller till patientens död) inom både primär- och slutenvården för att utvärdera följsamheten till behandlingen samt förekomsten av ischemiska händelser (cerebral infarkt: I63 och TIA: G45) och blödningar (intrakraniella blödningar: I60, I61, S06.3-S06.6; gastrointestinala blödningar: K92.0-K92.2) enligt ICD-10-klassifikationen.

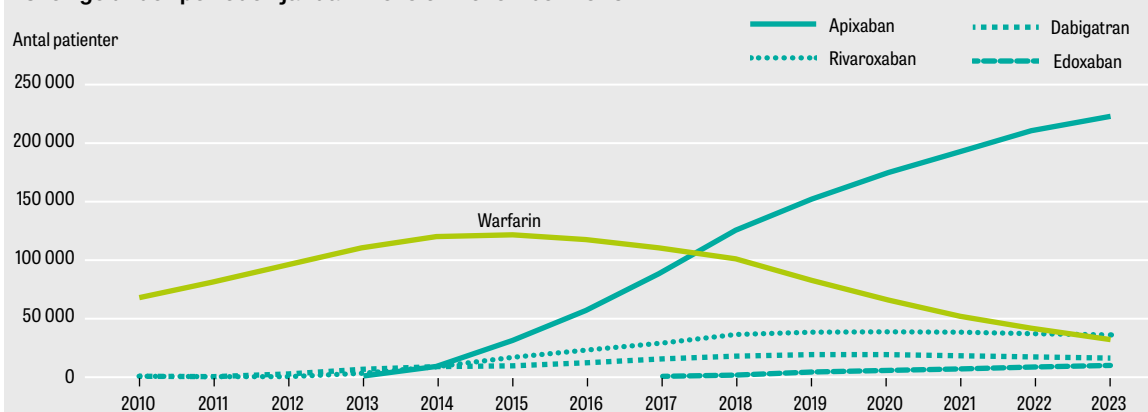
RESULTAT

823 patienter med warfarinbehandling för indikationen förmaksflimmer identifierades. Medelåldern var 79 år (± 8) och majoriteten var män (63 procent). Tiden från första EKG-dokumenterade förmaksflimmer var i genomsnitt 14 år. En majoritet av patienterna hade permanent förmaksflimmer (73 procent), medan 21 procent hade paroxysmalt och 6 procent persisterande förmaksflimmer. Samsjukligheten var betydande: 74 procent hade hypertoni, 36 procent hjärtsvikt, 31 procent kärlsjukdom och 26 procent diabetes. 19 procent hade haft ischemisk stroke och/eller TIA, varav 68 procent innan warfarin initierats. Vidare hade 13 procent njursvikt och 3 procent demens. 90 patienter (11 procent) hade haft en tidigare intrakraniell och/eller gastrointestinal blödning. 15 patienter behandlades med trombocythämmare och 12 patienter hade instrument för egenkontroll av PK(INR). Strokerisken enligt CHA₂DS₂-VASc var i median 4 (1-9) och blödningsrisken enligt HAS-BLED 2 poäng (0-6). Tid i terapeutiskt intervall var 81 procent.

HUVUDBUDSKAP

- De flesta patienter med förmaksflimmer har riskfaktorer som motiverar långtidsbehandling med orala antikoagulantia för att förebygga stroke.
- Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) är minst lika effektiva som warfarin för detta ändamål, har en lägre blödningsrisk och rekommenderas som förstahandsval.
- Byte från warfarin till DOAK, i första hand apixaban, rekommenderas för de flesta patienter.
- Strukturerat byte och uppföljning kan enkelt genomföras på både patient- och regionnivå och kan medföra både kvalitetsförbättringar och besparingar för sjukvården.

FIGUR 1. Antal patienter som förskrivits oral antikoagulationsbehandling i Sverige under perioden januari 2010 till november 2023.



► Data hämtade från Läkemedelsregistret och Patientregistret, inkluderande patienter som sedan 1998 haft minst ett besök med diagnosen I48 (förmaksflimmer och förmaksfladder) enligt ICD-10, inom ramen för slutenvård eller specialiserad öppenvård. Bearbetning av dataunderlag från nationella register har utförts av Reveal AB.

732 (89 procent) patienter bedömdes vara lämpliga för byte till DOAK. De främsta orsakerna till att patienterna inte ansågs lämpliga var njursvikt (eGFR <30 ml/min) (85 procent), palliativt status (7 procent) och signifikant mitralisstenos (3 procent). I 5 procent av fallen bedömdes patienterna olämpliga av patientansvarig läkare utan specifik orsak. 648 (89 procent) av de patienter som bedömts lämpliga för byte genomgick byte till följande DOAK: apixaban (87 procent), dabigatran (7 procent), rivaroxaban (4 procent) och edoxaban (2 procent). 154 patienter (24 procent) erhöll en reducerad dos enligt Fass. Trombocythämmare sattes ut hos 8 av patienterna, oavsett om de bytte till DOAK eller inte, men behandlingen fortsatte för patienter med hög risk för förnyade akuta koronara händelser. 7 av 12 patienter med egenkontroll av PK(INR) bytte till DOAK.

Anledningar till att preparatbyte inte genomfördes hos lämpliga patienter var ovilja hos patienten att byta till DOAK (61 procent), att orala antikoagulantia satts ut helt innan byte genomförts (11 procent), patientens uppfattning att DOAK var för dyrt (7 procent), att patientens grundsjukdom nått palliativt stadium (5 procent) samt tidigare biverkningar av DOAK (1 procent). 12 patienter avled innan mottagningsbesöket kunde genomföras.

Efter bytet återgick 11 (2 procent) patienter till warfarinbehandling, huvudsakligen på grund av biverkningar av DOAK (73 procent). Övriga orsaker inkluderade ischemisk händelse under pågående DOAK-behandling (9 procent), försämrad njurfunktion (9 procent) och inopererad mekanisk klaffprotes efter genomfört byte (9 procent).

Gruppen bedömd som olämplig för byte till DOAK uppvisade större samsjuklighet än gruppen som ansågs lämplig, med högre förekomst av hypertoni (84 procent mot 72 procent, $P = 0,02$), hjärtsvikt (60 procent mot 33 procent, $P < 0,001$), njursvikt (85 procent mot 4 procent, $P < 0,001$) och intrakraniell blödning (8 procent mot 2 procent, $P = 0,005$) samt högre CHA₂DS₂-VASC- och HAS-BLED-poäng (båda $P < 0,001$). Inga signifikanta skillnader observerades avseende ålder, kön,

tid från diagnos eller typ av förmaksflimmer. Under uppföljningen drabbades 6 patienter (0,7 procent) av intrakraniell blödning, 18 (2 procent) av gastrointestinal blödning och 22 (3 procent) av ischemisk händelse. Inga signifikanta skillnader observerades mellan gruppen som bytte till DOAK och den som fortsatte med warfarin. Andelen patienter med orala antikoagulantia som behandlades med DOAK ökade från 85 procent till 95 procent under uppföljningstiden (Figur 3).

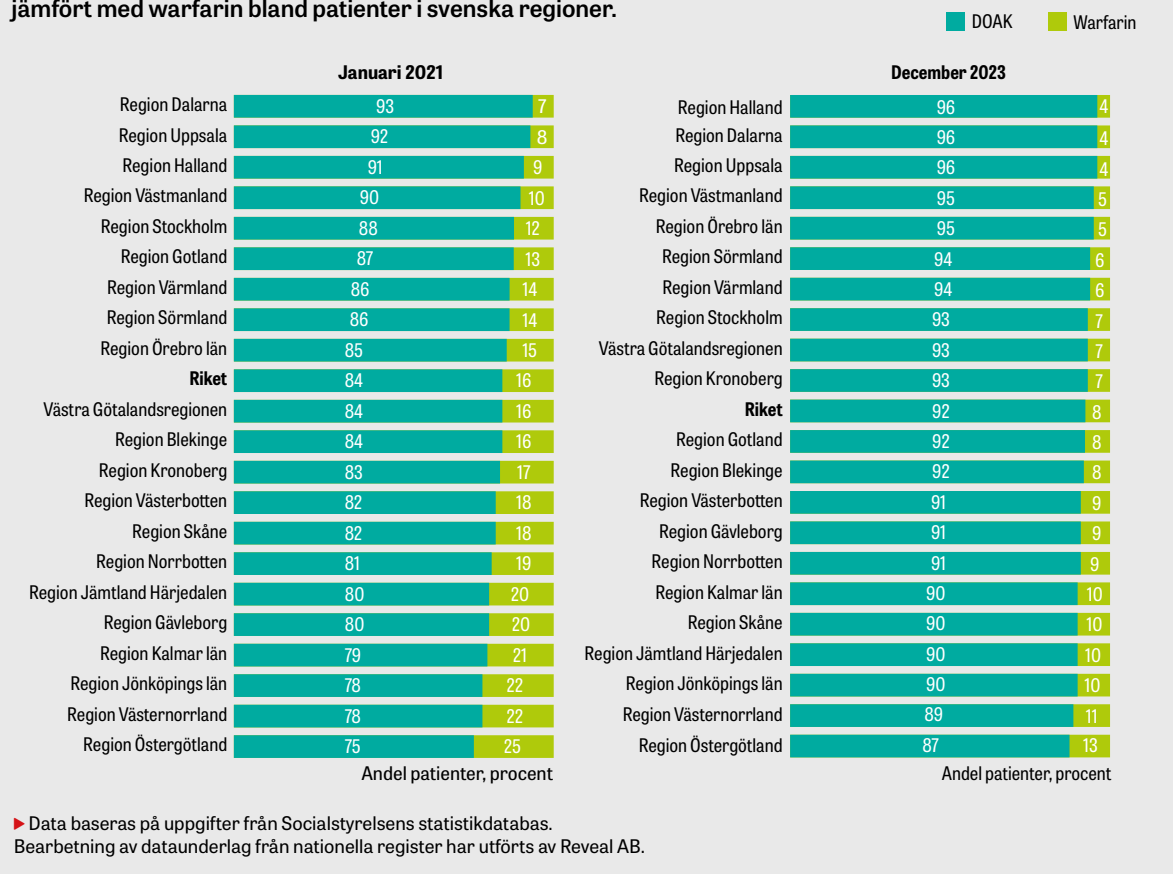
»Vårt projekt visar att majoriteten av patienterna som behandlades med warfarin på grund av förmaksflimmer var lämpliga för byte till DOAK och att bytet kunde genomföras på ett säkert och enkelt sätt.«

DISKUSSION

Vårt projekt visar att majoriteten av patienterna som behandlades med warfarin på grund av förmaksflimmer var lämpliga för byte till DOAK och att bytet kunde genomföras på ett säkert och enkelt sätt. Utöver likvärdig eller högre strokeskyddande effekt och lägre blödningsrisk [3-6] förenklar DOAK behandlingen för både patienter och vårdgivare. Preparatbyte kräver dock en individuell läkarbedömning för att optimera behandlingen och adressera modifierbara riskfaktorer för stroke och blödning.

Njursvikt var den vanligaste orsaken till att patienter ansågs olämpliga för byte, då samtliga DOAK i varierande grad eliminerar via njurarna [3-6]. Faktor Xa-hämmarna är godkända för användning i reducerad dos ned till GFR 15 ml/min, medan dabigatran är kontraindicerat vid GFR <30 ml/min [12]. Absolut GFR bör beräknas när eGFR är <30 ml/min för apixaban och <45 ml/min för övriga preparat, för ställningstagande till dosjustering eller byte till apixaban eller warfarin vid försämring av GFR.

FIGUR 2. Fördelning av behandling med direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) jämfört med warfarin bland patienter i svenska regioner.



I den nyligen publicerade öppna Frail-AF-studien undersöktes om byte från warfarin till valfritt DOAK (n = 662) var överlägset fortsatt behandling med warfarin (n = 662) hos äldre (≥75 år) och sköra (≥3 poäng på Groningen frailty indicator) patienter med förmaksflimmer. Resultaten indikerade att övergången från warfarin till DOAK (rivaroxaban 54 procent, apixaban 19 procent, edoxaban 18 procent, dabigatran 9 procent) var associerad med en signifikant ökning av det sammansatta utfallet av större eller kliniskt relevanta mindre blödningar, främst på grund av en ökning av gastrointestinala blödningar. Inga skillnader i ischemiska händelser, död eller andra större blödningar observerades. Valet av DOAK-preparat var varken individualiserat eller randomiserat, och information om tid inom terapeutiskt intervall samt om dosjusteringar för DOAK redovisades inte. Studien avslutades i förtid då de förväntade fördelarna inte observerades i en fördefinierad interimanalys [13].

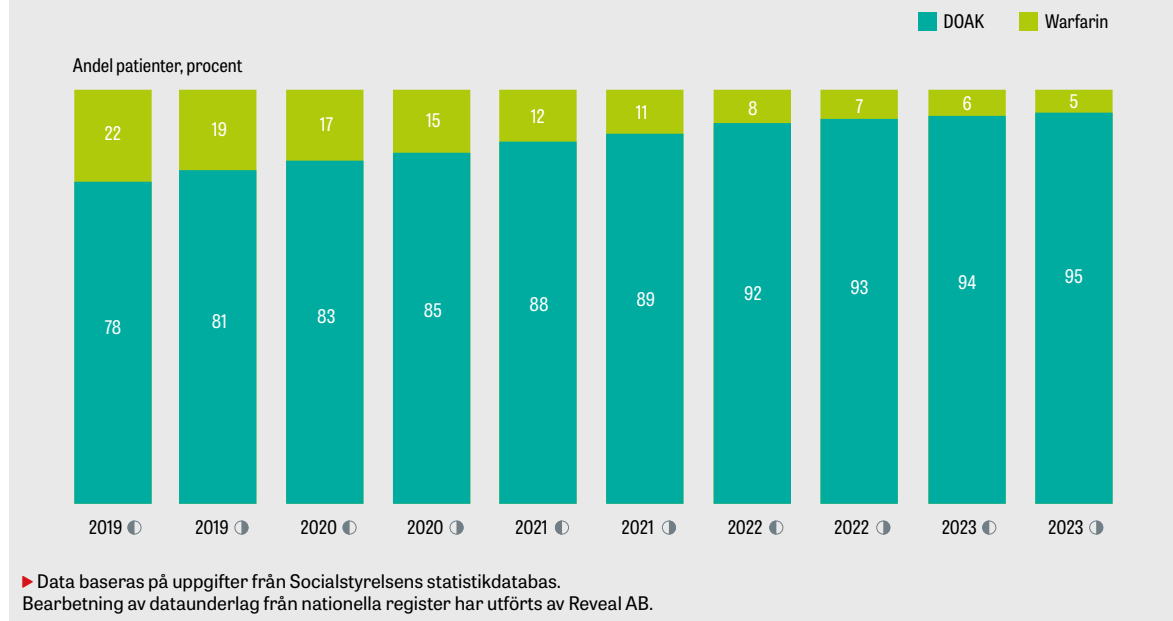
I de stora DOAK-studierna hade undergrupper med högre blödningsrisk, såsom äldre och de med nedsatt njurfunktion, en lägre frekvens av större blödningar med apixaban och edoxaban jämfört med warfarin, men en liknande frekvens med dabigatran och rivaroxaban jämfört med warfarin [3-6]. Även senare observationsstudier har visat en ökad blödningsrisk med dabigatran och rivaroxaban jämfört med apixaban [14, 15]. Drygt hälften av patienterna i DOAK-gruppen i Frail-AF-studien erhöll rivaroxaban, vilket kan ha påverkat blödningsrisken, och risken för rappor-

teringsbias är dessutom hög i en öppen studie, vilket sammantaget gör resultaten från studien osäkra. Utfall av skiftet från warfarin till DOAK i vårt projekt kan inte bedömas för vare sig ischemiska händelser eller blödningar eftersom materialet är för litet och det saknas en kontrollgrupp. I likhet med Frail-AF-studien bedömdes patienter i vårt projekt med eGFR under 30 ml/min som olämpliga för byte. Detta resulterade i att patienter med hög samsjuklighet, inklusive tidigare intrakraniell blödning, i mindre utsträckning bytte till DOAK, trots den lägre risken för intrakraniell blödning.

Apixaban var det dominerande preparatet vid byte i vårt projekt, då populationen var åldrad och ofta hade nedsatt njurfunktion. En nyligen genomförd metaanalys av 116 studier visade att byte från warfarin till DOAK är vanligt. Mellan 2011 och 2013 skedde oftast till dabigatran, men från år 2015 dominerar apixaban, vilket stämmer väl överens med vårt projekt. Mellan 5 och 21 procent av patienterna återgick till warfarin i metaanalysen, men övergripande nöjdhet med behandlingen ökade bland dem som bytte till DOAK [16].

Läkemedelskostnaden för patienten bör också beaktas vid byte till DOAK. I projektet var den främsta orsaken till att byte avstods att patienten själv inte ville byta, ofta på grund av den högre kostnaden för DOAK, som är runt 20 kronor per dygn jämfört med 1-4 kronor för warfarin. Adelakun et al noterade också att högre inkomst och socioekonomisk status samt

FIGUR 3. Fördelning av behandling med direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) jämfört med warfarin bland patienter i Region Örebro län, presenterad halvårsvis från första halvåret 2019 till andra halvåret 2023.



privat sjukförsäkring var associerade med byte från warfarin till DOAK [16]. Patenten på dabigatran och rivaroxaban har dock redan löpt ut, och generiska preparat för samtliga DOAK förväntas introduceras inom de närmaste åren, vilket kan minska kostnaderna för både patienterna och vården.

I Region Örebro län är ordinationen av warfarin centraliserad till antikoagulationsmottagningarna. I och med det strukturerade bytet från warfarin till DOAK i regionen kunde en av tre antikoagulationsmottagningar i länet avvecklas. Ordinationsansvaret för de återstående warfarinbehandlade patienterna överfördes till de kvarvarande mottagningarna, medan provtagningen fortsätter att ske vid patienternas lokala laboratorium. Denna omstrukturering ledde till minskade kostnader för mottagningsdrift och reducerade antalet årliga prov från 38 000 till 15 000. Flera sjuk-

skötersketjänster kunde dessutom omfördelas till andra arbetsuppgifter. Ansvar för DOAK-behandlingen överfördes till behandlande läkare i primärvården för regelbunden njurfunktionskontroll och årlig klinisk kontroll.

Vår slutsats är att en strukturerad genomgång och erbjudande om byte från warfarin till DOAK är en lämplig strategi för merparten av patienter med förmaksflimmer, även den selekterade grupp som har haft mångårig välfungerande behandling med warfarin. Apixaban rekommenderas särskilt för äldre och patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns potential för liknande projekt i andra regioner i landet. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2024;121:24017

REFERENSER

- Socialstyrelsen. Patientregistret. <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/patientregistret/>
- Laupacis A. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154(13):1449-57.
- 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(12):1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
- 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.
- Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2018. Artikelnr 2018-6-28.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and 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. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
- Crowther MA, Jones AE, Witt DM. Warfarin is the preferred therapy for patients with thrombotic APS: back to the future. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):31-3.
- Svenska sällskapet för trombos och hemostas. Kliniska råd vid behandling med non-vitamin K-beroende orala antikoagulantia (NOAK). 1 jun 2023. <https://www.ssth.se/wp-content/uploads/2023/05/NOAK-230601.pdf>
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93.
- Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM, et al. Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: results of the FRAIL-AF randomized controlled trial. *Circulation*. 2024;149(4):279-89.
- Lau WCY, Torre CO, Man KKC, et al. Comparative effectiveness and safety between apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban among patients with atrial fibrillation: a multinational population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2022;175(11):1515-24.
- Souverain PC, van den Ham HA, Huerta C, et al. Comparing risk of major bleeding between users of different oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(3):988-1000.
- Adelakun AR, Turgeon RD, De Vera MA, et al. Oral anticoagulant switching in patients with atrial fibrillation: a scoping review. *BMJ Open*. 2023;13(4):e071907.

SUMMARY

Structured switching from warfarin to DOAC in patients with atrial fibrillation

In patients with atrial fibrillation (AF) at risk of stroke, direct oral anticoagulants (DOAC) have been shown to be at least as effective as warfarin, offering advantages like reduced monitoring requirements and lower bleeding risks. Disadvantages include limited data in patients with severe chronic kidney disease and higher patient costs. In mid-2021, Region Örebro County, Sweden, decided to switch suitable patients with AF from warfarin to DOAC. Out of the 823 patients receiving warfarin therapy, 732 were identified as suitable candidates for DOAC, and 89 percent of these patients were successfully switched.

Switching from warfarin to DOAC offers superiority and simplifies treatment and monitoring. However, individual needs and risk factors must be carefully considered before switching. As many patients in Sweden continue to be prescribed warfarin, this initiative could potentially model for other regions.