

NOAK i den kliniska vardagen

Sedan 2011 kan NOAK-preparat användas i Sverige. Jämfört med warfarinbehandling har NOAK fördelen av att många gånger kunna ge patienter en enklare vardag med mindre komplicerad uppföljning.

PETER J SVENSSON, professor, överläkare, hematologi- och koagulationskliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö/Lund

ANDERS SJÄLANDER, docent, överläkare, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet, Sundsvalls sjukhus
Anders.Sjalander@umu.se

Tre procent av Sveriges befolkning beräknas ha diagnosen förmaksflimmer, vilket motsvarar cirka 300 000 personer [1]. I dag behandlas mer än 40 procent med peroral antikoagulantia (warfarin, apixaban, dabigatran eller rivaroxaban) på denna indikation [1]. I nationella riktlinjer finns ett mål att cirka 80 procent av patienterna med förmaksflimmer bör ha peroral antikoagulation för att förebygga stroke [1]. Man kan förvänta sig att en ökning av antalet patienter med peroral antikoagulation kommer att ske inom de närmaste åren. Patientgruppen med förmaksflimmer är i genomsnitt strax över 70 år och kommer att behöva kontakt med sjukvården i olika situationer, allt från tandingrepp till större operationer [2], varför riktlinjer och information om hur dessa situationer ska skötas är viktig.

Att introducera NOAK i den kliniska vardagen

NOAK (direktverkande antikoagulantia) kunde börja användas i Sverige under 2011 och i dag finns apixaban, dabigatran samt rivaroxaban registrerade.

I Sverige har lokala läkemedelskommittéer arbetat fram riktlinjer för hur dessa preparat kan introduceras. Det gemensamma för de flesta landsting är att man ska följa upp dessa behandlingar på antikoagulantiamottagningar. I skedet när läkemedlen introduceras är det rimligt och önskvärt att centrera verksamheten till enheter med specialkunskap. Nationellt har en grupp via Svensk förening för trombos och hemostas (SSTH) skrivit och publicerat praktiska råd om hur man kan hantera olika kliniska situationer i vardagen [3].

Uppföljning av NOAK

Uppföljning av patienter som behandlas med NOAK bör ske vid enheter med kunskap om och erfarenhet av dessa läkemedel. Tillgång till ett datoriserat system för att följa upp patienterna är att rekommendera. I dag finns två sådana system tillgängliga i Sverige, Auricula och Journalia. God information till patienten om vad NOAK är och hur de fungerar får anses vara hörnstenen för att få en bra följsamhet till behandlingen. Lika viktig är förstas informationen till sjukvården då cirka 25 procent av de berörda patienterna under ett år kommer att behöva en diagnostisk åtgärd eller operation [2].

Att tänka på vid övrig läkemedelsbehandling

Få läkemedel har någon signifikant påverkan på NOAK, men antiarytmika av typen amiodaron och dronedaron samt medel för systemisk svampbehandling bör användas med försiktighet. Vissa antibiotika, såsom erytromycin och kla-

ritromycin, bör man om möjligt ej använda. HIV-läkemedel (proteashämmare) kan förstärka effekten av NOAK [4]. Mycket rörande ovanstående interaktioner är dock ej känt i detalj, och värt att notera är att det oftast går bra vid behandlingar kortare än 5–10 dagar.

Samtidig behandling med trombocythämmande läkemedel såsom aspirin eller klopidogrel bör ske med försiktighet. Samma gäller vid NSAID för korttidsbruk. Nyare, mer potenta trombocythämmande läkemedel såsom tikagrelor och prasugrel har inte använts tillsammans med NOAK i kliniska prövningar, och kombinationen bör därför avstås.

Antiepileptika har i varierande grad reducerat effekten av NOAK med upp till 50 procent. Av naturläkemedel bör johannesört ej kombineras med NOAK på grund av liknande interaktionseffekter med NOAK som med antiepileptika [4].

Om man i den kliniska verkligheten ändå hamnar i en situation där potentiella interaktioner kan förekomma kan man kontakta enheter som har test för att koncentrationsbestämma NOAK för ytterligare vägledning.

Vad gäller föda och dryck finns inga kända kliniskt relevanta effekter.

Mäta eller ej?

En gemensam nämnare för de tre NOAK-preparat som i dag finns tillgängliga för indikationen förmaksflimmer är att de alla till varierande grad är beroende av god njurfunktion för sin elimination. Rekommendationen för alla tre preparat är därför att initialt mäta ett kreatininvärde (eGFR) var tredje månad, och vid normal njurfunktion är sedan årsvis kontroll av eGFR aktuell [3].

Det finns ett antal olika formler för beräkning av estimerat GFR, och i den kliniska situationen fungerar alla metoder bra [5]. Utifrån svenska förhållanden är två kreatinin-ekvationer jämförda med likvärdiga resultat, den så kallade Lund-Malmö-formeln och den mer internationellt kända formeln MDRD [6]. Vid justering av läkemedelsdos bör dock alltid ett absolut GFR beräknas, vilket baseras på längd och vikt hos den aktuella patienten.

Vid insättning av NOAK bör man även kontrollera hemoglobin, trombocytvärde samt PK(INR) och APTT [3, 4]. De flesta av preparaten har en påverkan på PK(INR) och APTT, vilket kan vara bra att känna till [3, 4]. Detta kan även användas i akuta situationer som en indikator på att läkemedel finns i blodbanan. Dock kan man ej uttala sig om den aktuella koncentrationen av enskilda läkemedel baserat på PK(INR) och APTT. Apixaban är det läkemedel i gruppen som tycks ha minst påverkan på PK(INR) och APTT.

Motiverade patienter viktigt

Följsamhet till behandling är av stor vikt, i synnerhet för läke-

SAMMANFATTAT

Uppföljningen av patienter som behandlas med NOAK bör ske vid enheter med strukturerad uppföljning och vana att sköta patienter med blodförtunnande behandling samt med stöd av ett datoriserat system.

Ett kreatininvärde (eGFR) bör tas var tredje månad, och därefter minst årligen vid normal njurfunktion.

En god patientinformation avseende behandlingens betydelse och handhavande är av största vikt för följsamhet.

Vid en akut situation såsom större blödning eller behov av akut kirurgi rekommenderas alltid rutinprov inklusive PK och APTT.

Foto: Fotolia/IBL Bildbyrå



»... motiverade patienter är en förutsättning för framgångsrik behandling.«

medel som har kort halveringstid i plasma, vilket är fallet för NOAK. Det finns inget blodprov som kan påvisa användandet av läkemedlet under en tid tillbaka för att säkerställa följsamhet – samtliga prov visar bara aktuell läkemedelseffekt i kroppen som orsakats av det senaste tablettintaget. Olika program för att öka följsamheten finns från läkemedelsbolagen. God patientinformation avseende behandlingens betydelse och handhavande är av största vikt, och motiverade patienter är en förutsättning för framgångsrik behandling.

Byte mellan warfarin och NOAK

Vid byte mellan två antikoagulantia är det viktigt att det varken blir ett dosglapp med ökad risk för tromboembolier eller för intensiv behandling med ökad blödningsrisk. Generellt gäller nedanstående rekommendationer för byten till eller från NOAK [3].

Vid byte från warfarin till NOAK: starta behandlingen när PK(INR) är <2,0.

Vid byte från NOAK till warfarin bör man ta hänsyn till njurfunktionen enligt nedanstående:

- eGFR >50 ml/min: påbörja warfarinbehandling på vanligt sätt 2–3 dagar innan behandling med NOAK avslutas.
- eGFR 31–50 ml/min: påbörja warfarinbehandling 1 dag innan behandling med NOAK avslutas.
- eGFR 15–30 ml/min: påbörja warfarinbehandling 1 dag efter behandling med NOAK avslutas.
- eGFR <15 ml/min: NOAK är kontraindicerat, risk för blödning finns. Kontakta koagulationsexpertis.

Elektiv kirurgi

Alla NOAK-preparat som i dag finns på den svenska marknaden har en halveringstid på 10–15 timmar vid normal njurfunktion. Vid elektiva kirurgiska ingrepp räcker det således med ett uppehåll på en till tre dagar innan operationen eller ingreppet ska ske. Mer detaljerade rekommendationer finns publicerade [3, 4]. Återupptagande av behandlingen efter ett kirurgiskt ingrepp kan som regel ske på andra eller tredje dagen postoperativt.

Hur gör jag vid allvarlig blödning eller kirurgi?

Den antikoagulatoriska effekten kan vid en akut situation ofta uppskattas med hjälp av standardblodprov [3, 4] såsom PK(INR) och APTT, som blir förhöjda främst vid användande av dabigatran men också till viss del rivaroxaban. Apixaban påverkar däremot inte PK(INR) och APTT i någon nämnvärd utsträckning, varför endast specifik anti-FXa-analys kan användas för att uppskatta effekten av läkemedlet [4]. Motsvarande analys finns även för rivaroxaban, medan effekten av dabigatran bäst uppskattas genom att direkt mäta koncentrationen av dabigatran i plasma.

Vid en akut situation såsom vid större blödning eller behov av akut kirurgi rekommenderas alltid rutinprov inklusive PK(INR) och APTT, oavsett vilket läkemedel patienten behandlas med, eftersom dessa prov även är en screening för andra orsaker till påverkad hemostas. Ett normalt PK(INR) och APTT utesluter dock inte att antikoagulatorisk effekt av preparatet föreligger. Specifik analys av FXa eller dabigatrankoncentration bör användas om det finns tillgängligt, men än så länge finns dessa analyser endast på vissa större sjukhus. I takt med att allt fler äldre och sköra patienter ordineras NOAK vore det värdefullt att dessa analyser sprids och blir allmänt tillgängliga.

Antidot – när kan det bli aktuellt?

I dag rekommenderas i första hand protrombinkomplexkoncentrat (PCC; Confidex eller Ocplex) vid allvarlig blödning eller behov av akut kirurgi. aPCC (Feiba) har i djurstudier haft bättre effekt vid blödningsmed dabigatran [3, 4], men är svårare att styra och rekommenderas ej som förstahandspreparat. Indikationen för aktiverat FVIIa (NovoSeven) som ospecifik antidot till NOAK är för närvarande oklar, och det kan ej generellt rekommenderas.

Kliniska prövningar avseende specifik anti-FXa-antidot samt en antikropp mot dabigatran pågår [7]. Förhoppningen är att specifika antidoter ska finnas tillgängliga i början av 2016.

Sammanfattning

Jämfört med warfarinbehandling har NOAK fördelen av att många gånger kunna ge patienter en enklare vardag med mindre komplicerad uppföljning. I kliniska uppföljningar har NOAK visat sig vara lika säkra och effektiva som warfarin med lägre förekomst av hjärnblödning (3/1 000 patientår). Patienternas njurfunktion bör dock följas då eliminering av NOAK kan påverkas om den är sänkt. Det saknas i dag möjlighet att med blodprov kontrollera patienters följsamhet till NOAK. Mätning av plasmakoncentrationen av anti-FXa eller dabigatran kan göras och rekommenderas vid akuta situationer som blödning eller akut kirurgi. För att fullt ut använda NOAK:s potential krävs en bra organisation med kunnig och intresserad personal, kunskap om hur komplikationer till behandling bör hanteras i vården samt relevant och tydlig information till patienterna för att säkerställa korrekt handhavande och god följsamhet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författarna har konsultuppdrag och/eller föreläsningar för Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CSL Behring, Nycomed, Octapharma Nordic samt Pfizer.*

REFERENSER

1. SBU-rapport. Förmaksflimmer – förekomst och risk för stroke. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2013. http://www.sbu.se/upload/Publicationer/Content0/2/Formaksflimmer_forekomst_risk_for_stroke.pdf
2. Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation*. 2012;126(20):2428-32.
3. Svenska sällskapet för trombos och hemostas. www.ssth.se
4. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2013;15(5):625-51.
5. Skattning av njurfunktion. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2013. SBU-rapport nr 214.
6. Jönsson KM, Wieloch M, Sterner G, et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation on warfarin treatment: a subgroup analysis from the AURICULA registry in Sweden. *Thromb Res*. 2011;128(4):341-5.
7. Svensson PJ, Eriksson B. Studier av antidot mot NOAK visar goda resultat. *Läkartidningen*. 2015;112:DAXX.

SUMMARY

Clinical studies have shown NOAC to be at least as safe and effective as warfarin, with a lower frequency of intracranial bleeds. To use them to their full potential, a good organisation with knowledgeable and interested medical staff, proper information to the patients to assure proper handling and compliance of the medications, as well as knowledge of how to handle treatment complications is important.