

# Förbättrad strokeprevention vid förmaksflimmer med NOAK

## ERFARENHETER FRÅN STOCKHOLMS LÄN

**Paul Hjemdahl**, senior professor, överläkare, klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset  
 ● Paul.Hjemdahl@ki.se

**Frieder Braunschweig**, professor, patientområdeschef, Tema hjärta och kärl, patientområde arytmi och hjärtsvikt, Karolinska universitetssjukhuset; båda Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för hjärt-kärlsjukdomar

**Margareta Holmström**, docent, patientområdeschef, patientområde hematologi, patientflöde koagulation, Karolinska universitetssjukhuset

**Hans Johansson**, docent, överläkare, funktion akut, Karolinska universitetssjukhuset

**Mia von Euler**, docent, specialistläkare, klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset; KI:s strokeforskningsnätverk Södersjukhuset

**Håkan Wallén**, professor, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper, Karolinska institutet; hjärtkliniken, Danderyds sjukhus

**Tomas Forslund**, med dr, distriktsläkare, Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för hjärt-kärlsjukdomar; institutionen för medicin, Solna, Karolinska institutet; Gröndals vårdcentral

**Förmaksflimmer har en prevalens** av minst 3 procent i den vuxna befolkningen totalt och ökar kraftigt med stigande ålder till 10-15 procent hos individer  $\geq 75$  år [1]. Strokerisken är förhöjd, och av alla stroke relateras 20-30 procent till förmaksflimmer [2, 3]. Warfarin och acetylsalicylsyra (ASA) var länge de enda alternativen för strokeprofylax vid förmaksflimmer, och underbehandling med orala antikoagulantia (OAK) var ett stort problem. NOAK (non vitamin K OAK; icke vitamin K-beroende OAK) har givit oss goda möjligheter att förbättra behandlingen vid förmaksflimmer. I Stockholms läns landsting (SLL) har vi arbetat med införandet av NOAK dels i Läkemedelskommitténs (SLKs) berörda expertråd, dels i en särskild projektgrupp. Det har även funnits många aktiviteter från industrin och professionella organisationer som satt fokus på förmaksflimmer och dess behandling under dessa år. Vi beskrev situationen i SLL 2015 under den tidiga fasen av NOAK-introduktionen [4] och ger nu en lägesrapport för 2017 som visar markanta förbättringar av strokeprofylaxen vid förmaksflimmer.

### Riskskattning viktigt

Strokerisken skattas med  $CHA_2DS_2-VASc$ -skalan vid ställningstagande till strokeprofylax med OAK [3, 5]. Den årliga strokerisken varierar från 1,3 procent vid 1 poäng till 15,2 procent vid 9 poäng [5]. Europeiska kardiologsällskapet har fram till 2016 ansett att  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  poäng utgör indikation för OAK. 2016 ändrades detta till att kvinnor ska ha  $\geq 3$  poäng, eftersom strokerisken endast är större hos kvinnor med en hög riskprofil vilka ändå är kvalificerade för OAK-behandling [3]. För patienter med 1 poäng (2 poäng för kvinnor) ska man överväga OAK-behandling, varvid ålder 65-74 år är den starkaste riskfaktorn. Läkemedelsverket avsluter sig till dessa rekommendationer [6].

Även blödningsrisken ska vägas in i ställningstagandet till behandling. Skattningsskalan HAS-BLED introducerades 2010 [5] men ersattes 2016 av en rekommendation att minimera åtgärdbara riskfaktorer för blödning och sträva efter att ge OAK även om blödningsrisken är hög [3]. En anledning till detta är att riskerna för stroke och blödning samvarierar.

En rädsla för behandling med warfarin hos både patienter och läkare, besvären med INR-kontrollerna och troligen även en underskattning av behandlingsnyttan bidrog till en underbehandling med OAK vid förmaksflimmer medan ASA överskattades som ett »lindrigare« alternativ. Jämfört med placebo minskade warfarin dock strokerisken med 64 procent medan ASA endast minskade den med 19 procent [7]. Risken för stroke halverades med warfarin [7, 8] eller apixa-

ban [9] jämfört med ASA, utan fler allvarliga blödningar. Vikten av att ge OAK i stället för ASA poängteras därför allt mer.

### NOAK – värdefulla alternativ till warfarin

Dabigatran (Pradaxa) lanserades i slutet av 2011, följt av rivaroxaban (Xarelto; 2012), apixaban (Eliquis; 2013) och edoxaban (Lixiana; 2016). NOAK är direktverkande (och kallas därför ibland DOAK). Dabigatran hämmar trombin medan de övriga hämmar faktor Xa. De har olika farmakologiska egenskaper som beskrivs i olika riktlinjer [3, 6, 10, 11] och i ett jämförande dokument från oss på janusinfo.se [12].

I korthet skiljer sig de olika NOAK avseende doseringsintervall, halveringstider i plasma, njurfunktionsberoendet i elimineringen, anvisningar för dosreducering vid hög ålder eller sänkt njurfunktion, interaktioner med andra läkemedel och tillgång till antidoter. Europeiska arytmissällskapet har nyligen uppdaterat sina praktiska riktlinjer för NOAK-behandling vid förmaksflimmer med bland annat aktuell information om läkemedelsinteraktioner [11].

### De grundläggande NOAK-studierna

De grundläggande förmaksflimmerstudierna, som har något varierande design och ej är direkt jämförbara, visade sammantaget att NOAK var lika bra som eller möjligen bättre än warfarin [13-16]. I RE-LY-studien fick man färre ischemiska stroke men fler GI-blödningar med dabigatran 150 mg  $\times$  2, medan 110 mg  $\times$  2

### HUVUDBUDSKAP

- Antalet patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer ökade mellan 2011 och 2017 från 41 008 till 51 266 i Stockholms läns landsting, och deras behandling har förbättrats avsevärt.
- Behandlingen av alla patienter med förmaksflimmer med  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  poäng med orala antikoagulantia (OAK) har ökat från 54 procent (warfarin) till 82 procent (varav 48 procent NOAK) medan användningen av ASA har minskat från 33 procent till 7,6 procent. Störst förbättring ses hos de äldsta patienterna med den högsta strokerisken.
- En observationell studie visade att NOAK var minst lika säkra och effektiva som warfarin i Stockholms läns landsting, även bland patienter  $\geq 80$  år, och vi har även funnit en mycket god persistens med OAK-behandling.
- NOAK har bidragit betydelsefullt till en förbättrad strokeprevention vid förmaksflimmer.

var neutralt avseende sådana händelser [13]. I ROCK-ET-AF-studien var rivaroxaban »non-inferior« avseende ischemisk stroke men orsakade fler GI-blödningar [14]. I ARISTOTLE-studien visades apixaban ge färre ischemiska stroke och allvarliga blödningar samt en lägre mortalitet [15]. I ENGAGE AF-TIMI 48 var edoxaban 60 mg × 1 »non-inferior« avseende ischemisk stroke, men orsakade fler GI-blödningar; 30 mg × 1 gav fler ischemiska stroke men färre GI-blödningar [16]. Samtliga prövningar visade färre hemorragiska stroke med NOAK jämfört med warfarin.

Europeiska kardiologsällskapet rekommenderade NOAK före warfarin redan 2012 [17], men vi hade en del frågor kring NOAK-studiernas generaliserbarhet till svensk sjukvård [4, 12]. För warfarin bör tid inom terapeutiskt intervall (TTR, tiden patienten har PK[INR] 2,0–3,0) vara ≥70 procent [18]. Medel-TTR var under 70 procent i alla studierna och endast 55 procent i ROCKET-AF [14]. Vissa länder hade medel-TTR <50 procent medan svenska centrum hade 75–80 procent. För dabigatran [19] och apixaban [20] visades minst skillnader gentemot warfarin vid höga TTR-värden. NOAK var inte effektivare än warfarin men gav färre allvarliga blödningar i Europa [21]. Patienterna i kliniska prövningar är selekterade och ofta yngre och »friska« samt bättre informerade och uppföljda än i vanlig rutinsjukvård. I NOAK-studierna var medelåldern 70–73 år medan omkring 40 procent av patienterna med förmaksflimmer i SLL är ≥80 år (Tabell 1). Patienter med nedsatt njurfunktion (Cockcroft-Gault <30 ml/min) exkluderades. Så hur väl kunde prövningarnas resultat generaliseras till populationen med förmaksflimmer i vår sjukvård [4, 12]?

## Pre-NOAK-eran i SLL

Vi inledde bevakningen av OAK-behandling vid förmaksflimmer med studier av situationen innan NOAK introducerades. I våra studier användes avidentifierade data från SLL:s vårdanalysdatabas som innehåller data avseende ålder, kön, diagnoser (ICD-10), vårdkonsumtion, förskrivarkategori och uthämtning av läkemedel (från Läkemedelsregistret) för alla 2,2 miljoner individer i SLL. Vårdanalysdatabasen täcker både primär och sekundär vård. Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer, utan diagnoskoder för mekanisk hjärtklaff eller mitralisstenos, inkluderades. I den aktuella analysen (Tabell 1) har vi sökt förmaksflimmerdiagnoser under upprepade 5-årsperioder samt redovisat andelen som under ett år hämtat ut respektive läkemedel. In- och utflyttade samt avlidna patienter har exkluderats. För detaljerade beskrivningar av metodik se respektive publikation.

I pre-NOAK-eran återfanns 12 procent av patienterna endast i primärvården, vilket hade betydelse för riskskattningen [22]. Samsjuklighet var vanlig, och medelpoäng på CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc var 4,67 för kvinnor och 3,14 för män [22]. Kvinnorna hade således en högre risk än männen även utan poängen för kvinnligt kön. 2011 fanns en markant underbehandling med warfarin (Tabell 1). Endast hälften hade hämtat ut warfarin, medan ASA som monoterapi hämtats ut av 32 procent och ingendera av 17 procent. Bland de äldsta patienterna var ASA ännu vanligare. En studie av könsskillnader i SLL visade att kvinnor behandlades med warfarin i lägre utsträckning än män (och oftare med ASA)

**TABELL 1.** Utvecklingen av antitrombotisk behandling av patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer i Stockholms län 2011–2017. Ett fåtal patienter behandlades med dabigatran hösten 2011 (se Figur 1).

År	Urval	Antal patienter	OAK totalt	Enbart warfarin	NOAK	Enbart ASA	Ingen behandling
2011	Alla	41 008	51,6	51,2	0,4	31,6	16,7
	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2	34 765	54,6	54,2	0,5	33	12,4
	80+	16 361	46,0	45,7	0,3	41,2	12,8
2016	Alla	49 510	73,8	39,3	34,4	10,3	15,9
	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2	42 767	78,7	43	35,7	10,8	10,5
	80+	18 785	74,3	44,7	29,6	14,6	11,2
2017	Alla	51 266	77,3	31	46,3	7,2	15,5
	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2	43 940	82,4	34,1	48,3	7,6	9,9
	80+	19 342	79,5	36,4	43,1	10	10,5

2011 men att skillnaderna hade jämnats ut 2015 i alla åldersgrupper utom hos dem som var äldre än 80 år [23].

En studie av kliniska utfall i SLL innan NOAK-eran [24] visade en incidens av ischemisk stroke på 1,8 procent i warfaringruppen, 4,2 procent i ASA-gruppen och 2,0 procent utan behandling (med både lågrisk- och högriskpatienter) [24]. Hemorragisk stroke inträffade hos 0,6 procent av dem som behandlades med warfarin eller ASA, respektive 0,4 procent utan behandling. Allvarlig blödning återfanns hos 2,4 procent, 3,1 procent respektive 2,0 procent. Grupperna skiljde sig markant med mycket hög 1-årsmortalitet hos patienter med ASA eller ingen behandling. Vi jämförde inte utfall med warfarin eller ASA på grund av gruppernas olikhet men visade en stor strokebörda hos äldre högriskpatienter utan warfarin [24], i överensstämmelse med resultat från Västra Götaland [25].

## Introduktionen av NOAK

En ökad användning av OAK på bekostnad av mindre effektiv ASA-behandling var angelägen samtidigt som säkerheten vid införandet av NOAK var viktig. Vi bedrev utbildningsaktiviteter om nytta och risker med OAK-behandling i hela sjukvården, inklusive opererande specialiteter, enligt Kloka listan-konceptet [26], och hade flera utfrågningar med berörda företag. Samtidigt pågick många utbildnings- och marknadsföringsaktiviteter från industrin samt vetenskapliga möten om NOAK. Vi påpekade även att NOAK-behandling inte är så oproblematiske som ofta framfördes vid tidpunkten och att erfarenheter från sjukvården var viktiga att beakta.

Med ökat fokus på förmaksflimmer har antalet patienter med icke-valvulär förmaksflimmerdiagnos ökat kraftigt, och deras behandling har förbättrats avsevärt (Tabell 1). Rekommendationerna i Kloka listan vilar på principen att begränsa antalet läkemedel som rekommenderas i rutinsjukvården med syfte att underlätta en säker läkemedelsanvändning. I SLL valde vi att rekommendera apixaban i första hand [12], vilket haft ett stort genomslag (Figur 1).

Nyinsättningarna skiftade gradvis från warfarin till NOAK (Figur 1). OAK-behandlingen totalt sett hade

2017 ökat till drygt 77,3 procent, och endast 7 procent hade ASA i monoterapi (Tabell 1). NOAK dominerar nu totalt sett även bland de äldre (Tabell 1).

Nyinsättningar av antitrombotisk behandling vid förmaksflimmer i SLL specialstuderades under en period från mars 2015 till februari 2016 [27]. Läkemedelsvalen var hos 68,3 procent NOAK, 25,0 procent warfarin och 6,7 procent ASA. Hälften av nyinsättningarna av OAK var övergångar från ASA. Vid hög strokerisk ( $CHA_2DS_2-VASc \geq 5$  poäng) och hög ålder var ASA relativt sett vanligare, medan warfarin var vanligare vid hög blödningsrisk. Bland NOAK föredrogs apixaban i ökande grad vid stigande ålder och ökande strokerisk samt vid hög blödningsrisk, medan förhållandet var det omvända för dabigatran. Val av rivaroxaban påverkades inte av dessa parametrar. Warfarin initierades oftast inom primärvården medan NOAK oftast initierades av kardiologer, med allmänläkare som näst vanligaste förskrivare [27].

### Observationella studier

Flera observationsstudier har jämfört utfall med NOAK eller warfarin vid förmaksflimmer. En aktuell metaanalys bekräftar resultaten från prövningarna [28]. Man fann likartad risk för ischemisk stroke men färre intrakraniella blödningar med NOAK jämfört med warfarin. Apixaban associerades med färre GI-blödningar och färre allvarliga blödningar, medan dabigatran och rivaroxaban associerades med fler GI-blödningar. Apixaban och dabigatran associerades även med lägre mortalitet [28]. En metaanalys med fler apixabanstudier ( $n = 16$ ) visade färre intrakraniella blödningar med apixaban jämfört med både warfarin och rivaroxaban, men inte jämfört med dabigatran [29]. Randomiserade jämförelser av olika NOAK saknas avseende kliniska utfall.

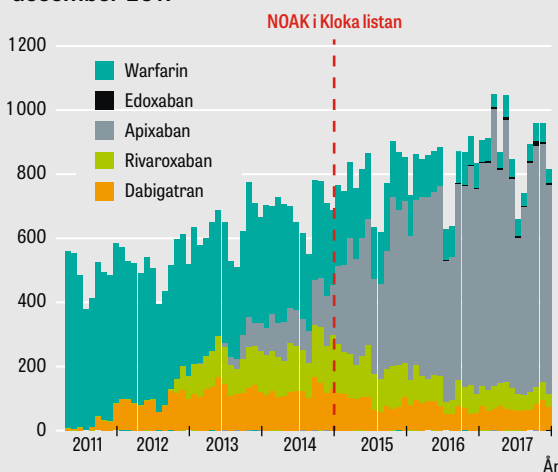
Vi har i SLL jämfört 9 279 NOAK-behandlade med 12 919 warfarin-behandlade patienter med förmaksflimmer (nyinsatta på OAK) avseende kliniska utfall under åren 2012-2015 [30]. NOAK-patienterna var något yngre och hade lägre  $CHA_2DS_2-VASc$ -poäng (3,42 jämfört med 3,68). Ettårsincidensen av ischemisk stroke var 1,2 procent med NOAK och 1,5 procent med warfarin (hazardkvot [HR] 0,81 med 95 procents konfidensintervall [95KI] 0,64-1,02 efter full multivariat justering); allvarliga blödningar inträffade hos 3,0 versus 2,8 procent, varav GI-blödningar var 1,6 versus 1,2 procent (HR 1,28; 95KI 1,03-1,58). Hemorragiska stroke var halverade med NOAK jämfört med warfarin (HR 0,55; 95KI 0,33-0,91) men incidenserna var låga, 0,2 respektive 0,4 procent. Av intresse är att NOAK var lika effektiva och säkra som warfarin även i högriskgrupper med ålder  $\geq 80$  år (Figur 2) eller tidigare allvarlig blödning (Figur 3).

Vi studerade även persistens med nyinsatt OAK-behandling i SLL och fann att den var 88 procent efter 1 år och 83 procent efter 2 år [31]. Bäst persistens sågs för apixaban (endast 1-årssiffror) och warfarin [31]. Detta ska jämföras med behandlingsavbrott under cirka 2 år hos 17-24 procent av patienterna i de kliniska prövningarna [13-15].

### Diskussion

Införandet av NOAK har inneburit ett paradigmskifte för strokeprofylax vid förmaksflimmer. Lanseringen

**FIGUR 1. Nyinsättningar av OAK april 2011 till december 2017**



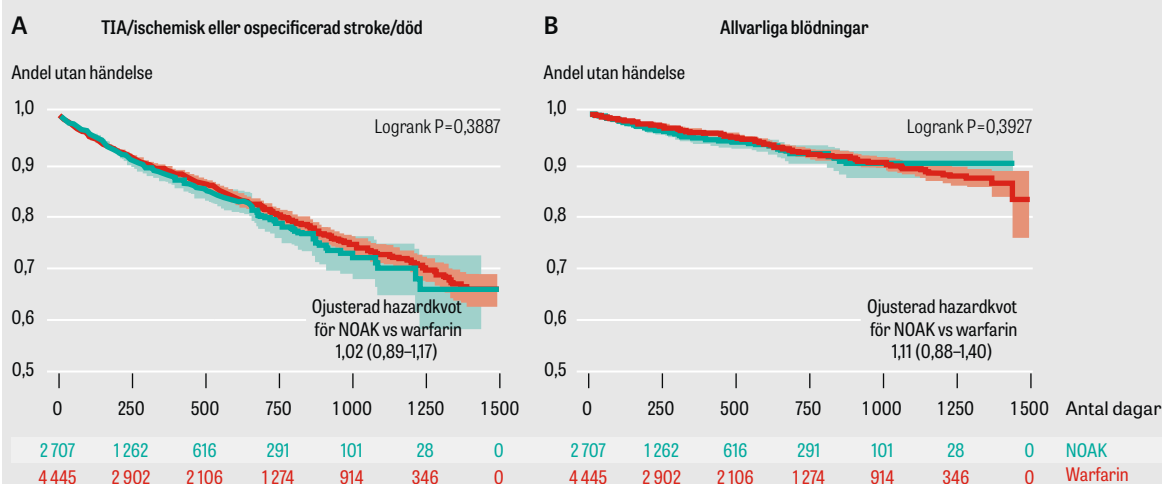
► Månadsvisa nyinsättningar av respektive OAK vid icke-valvulärt förmaksflimmer i Stockholms läns landsting under perioden april 2011 till december 2017. Apixaban rekommenderades 2015 som förstahandsalternativ jämte warfarin och dabigatran som andrahandsalternativ i Kloka Listan. 2017 blev warfarin andrahandsalternativ jämte dabigatran.

av NOAK satte förmaksflimmer i fokus, och både diagnosen (10 000 fler patienter med förmaksflimmer sedan 2011) och OAK-behandlingen har ökat markant i SLL. Vi har nått Socialstyrelsens mål att minst 80 procent av dem som har indikation för OAK ska behandlas [9], men arbetet kring strokeprofylax vid förmaksflimmer är inte avslutat i och med det.

Vi valde att gå försiktigt fram eftersom NOAK bör hanteras med samma respekt för blödningar som warfarin och en ny antikoagulationsbehandling för en stor patientgrupp som innehåller många äldre och sköra patienter ställer krav på kompetens inom många delar av sjukvården. Stockholms läns läkemedelskommitté har bedrivit en omfattande utbildningsverksamhet med besök av informationsläkare och informationsapotekare på vårdcentraler, kliniken och symposier samt skriftlig information på [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se). En lathund om OAK-behandling vid förmaksflimmer har uppdaterats vartefter [32] liksom en skrift om orala antitrombotiska läkemedel vid blödning och inför kirurgi [33]. Samtidigt har det förekommit många aktiviteter från andra aktörer med intresse av frågan.

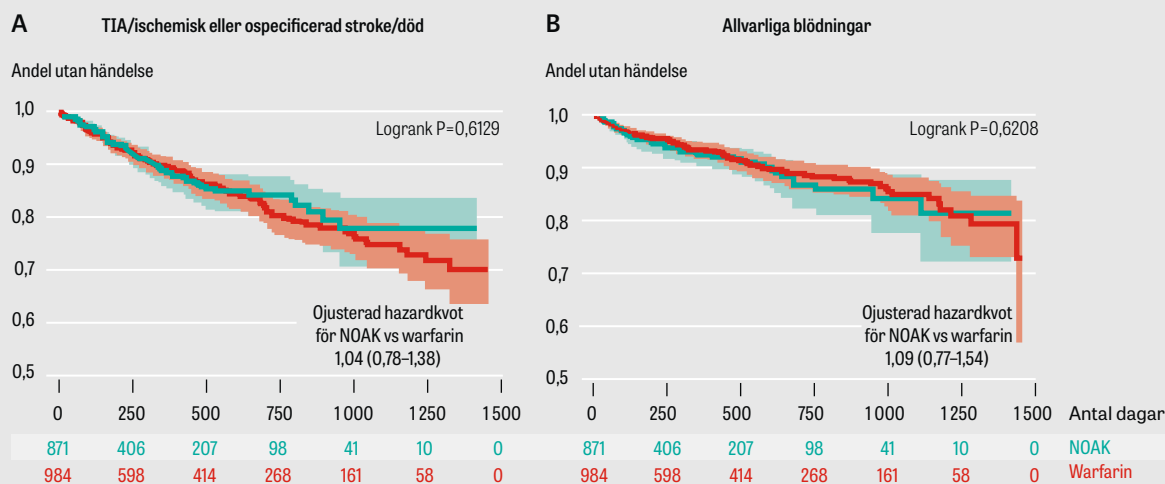
NOAK har i observationella studier visat sig hålla vad de lovar, och vissa skillnader mellan olika NOAK som setts i prövningarna har bekräffats [28, 29]. Vår studie visade att NOAK var minst lika effektiva och säkra som warfarin även hos äldre och högriskpatienter för blödning [30]. Vi har en decentraliserad warfarinbehandling och vet inte hur goda TTR-värden vi har i SLL. En studie från Auricula (Nationellt kvalitetsregister för patienter med atrialt flimmer och antikoagulation) jämförde NOAK-behandlade patienter med matchade warfarinpatienter med en medel-TTR på 71,4 procent [34]. Man fann samma risker för ischemisk stroke och GI-blödningar med NOAK och warfarin, medan NOAK-patienterna hade färre intrakraniella och allvarliga blödningar. Att vi fann en ökad risk

**FIGUR 2. TIA/ischemisk eller ospecificerad stroke/död respektive allvarliga blödningar hos 7 152 OAK-naiva patienter 80 år eller äldre**



► Utfall avseende (A) TIA, ischemisk eller ospecificerad stroke eller död, respektive (B) allvarlig blödning hos 7 152 OAK-naiva patienter  $\geq 80$  år med icke-valvulärt förmaksflimmer. Blå fält indikerar 95 procents konfidensintervall för NOAK-gruppen och röda fält motsvarande för warfaringruppen. Antalen patienter i respektive behandlingsgrupp vid de olika tidpunkterna anges under x-axeln. Från [30] med tillstånd från Oxford University Press.

**FIGUR 3. TIA/ischemisk eller ospecificerad stroke/död respektive allvarlig blödning hos 1 855 patienter med tidigare allvarlig blödning**



► Utfall avseende (A) TIA, ischemisk eller ospecificerad stroke eller död, respektive (B) allvarlig blödning hos 1 855 patienter med tidigare allvarlig blödning och icke-valvulärt förmaksflimmer. Blå fält indikerar 95 procents konfidensintervall för NOAK-gruppen och röda fält motsvarande för warfaringruppen. Från [30] med tillstånd från Oxford University Press.

för GI-blödningar och ingen minskad risk för allvarliga blödningar med NOAK kan förklaras av vårt oselektade totalmaterial i SLL [30]. Dessa svenska resultat kan sammantaget tolkas som att vi har en bra standard på warfarinbehandlingen och att NOAK ändå är minst lika bra.

## Framtida utmaningar

Antalet patienter med en förmaksflimmerdiagnos ökar, men mörkertalet av odiagnostiserade patienter är sannolikt stort. Generell screening med tum-EKG har avböjts av Socialstyrelsen [35] men detta kan komma att modifieras om STROKE-STOP-studien, där 75-76-åriga individer screenats med tum-EKG [35], får

ett bra behandlingsutfall. En enkel åtgärd som rekommenderas av Europeiska kardiologsällskapet [3] och i Kloka listan 2018 är opportunistisk palpation som vid misstanke om förmaksflimmer följs upp med EKG etc [3].

Europeiska kardiologsällskapet:s proaktiva inställning till strokeprofylax med NOAK har fallit väl ut. Med en kraftigt ökad OAK-behandling ser vi goda behandlingsresultat. När vi nu uppnått Socialstyrelsens mål för OAK-behandling vid förmaksflimmer kan man fråga sig om detta arbiträra mål bör höjas. Vi behöver närmare studera om ännu fler gamla och sköra patienter med höga stroke- och blödningsrisker bör behandlas. Omvänt bör vi även studera om vi har

en överbehandling av patienter med låg strokerisk. En återkommande bevakning av förmaksflimmerpatienternas behandling och utfall behövs.

Dosreducering av NOAK var mycket vanligare i SLL (32 procent totalt, 72 procent vid ålder  $\geq 80$  år) [30] än i prövningarna (till exempel 4,7 procent med apixaban [15]). Hos de äldsta förefaller dosreducering vara adekvat, men hos patienter under 80 år verkar man tappa i effektivitet utan att behandlingen blir säkrare [30]. Flera studier har ifrågasatt om dosreduktion överanvänds [37-39], och problemet behöver belysas ytterligare.

Effekterna av NOAK är koncentrationsberoende, och dosjusteringar för att nå bästa nytta/risk-balans borde vara en fördel även med NOAK. Goda underlag för detta finns för dabigatran [40] och edoxaban [41] och visst underlag även för apixaban [42]. Det finns en stor variation i dalvärden för dabigatran [43] och apixaban [44] hos patienter som erhållit dosering enligt Fass. En ökad individualisering av NOAK-doseringar bör vara till nytta för många patienter. NOAK-mätningar är även av värde i samband med blödningar och inför invasiva ingrepp [11].

Blödningar är ett viktigt problem även med NOAK. Vi behöver få mer erfarenhet av att reversera antikoagulationen i samband med akuta ingrepp och vid allvarliga blödningar. För dabigatran finns en specifik antidot, idarucizumab (Praxbind), medan allvarliga blödningar med FXa-hämmarna får hanteras med protrombinkomplexkoncentrat som medför risk för trombos [11, 45]. Antidoten mot FXa-hämning, andexanet-alfa, är ännu inte godkänd och erfarenheterna av NOAK-reversering är generellt begränsade.

Warfarin behövs fortfarande, exempelvis hos patienter med mekaniska hjärtklaffproteser eller med mycket hög tromboembolirisk såsom ärftliga koagulationsrubbnings eller antifosfolipidsyndrom. I takt

med att förskrivningen av warfarin minskar kommer kompetensen i sjukvården att hantera detta mer komplicerade läkemedel att minska. Det är därför viktigt att kompetens säkerställs med särskilda mottagningar för vård av warfarinpatienter och rådgivning. Patienter som behandlas med warfarin bör också erbjudas utbildning i självvärdering av PK(INR), vilket i SLL testats i projektform med stor framgång och hög patientnöjdhet.

Nyligen publicerade resultat från SLL [46] visar att strokeincidensen hos patienter med förmaksflimmer gått ner markant mellan 2012 och 2017, från 2,01 till 1,17 per 100 personår (incidenskvot 0,58; 95KI 0,52-0,65). Den ökade OAK-användningen synes ha bidragit med 10 procent av den totala nedgången om 37 procent (efter justering), men vi har även en nedgång av stroke som inte är relaterad till förmaksflimmer [2, 46]. Bättre kardiovaskulär prevention med ökad användning av statiner, bättre blodtrycks kontroll och livsstilsinterventioner är sannolikt bidragande faktorer. Hypertoni är en etiologisk faktor för förmaksflimmer, och ett högt blodtryck ökar riskerna för både stroke och allvarlig blödning [47-49]. En viktig uppgift i framtiden är att ytterligare förbättra den allmänna kardiovaskulära preventionen och särskilt omhändertagandet av hypertoni vid förmaksflimmer.

Sammanfattningsvis har stora framsteg skett vad gäller strokeprofylax vid förmaksflimmer, men mycket återstår att »finslipa«. Efter ett gradvis införande är NOAK-behandling nu etablerad som förstahandsval för strokeprofylax vid förmaksflimmer i SLL, och ASA används allt mindre. Detta har bidragit till att uppnå nationella behandlingsmål samt en markant minskning av strokeinsjuknandet i SLL. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.  
Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:FAH6

## SUMMARY

### Improved stroke prevention in atrial fibrillation: the Stockholm experience of the introduction of NOACs

The introduction of NOACs has put a focus on stroke prevention in atrial fibrillation (AF). The number of patients in Stockholm diagnosed with non-valvular AF increased from 41 008 in 2011 to 51 266 in 2017 and their treatment has been markedly improved. Between 2011 and 2017 total oral anticoagulant treatment increased from 51.6% (warfarin) to 77.3% (31% warfarin, 46.3% NOACs) and aspirin decreased from 31.6% to 7.2%.

Treatment was especially improved among patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores  $\geq 2$  and elderly high risk patients. We found an excellent persistence with OAC treatment (88% at 1 year and 83% at 2 years). A comparative effectiveness study showed that NOACs were at least as effective and safe as warfarin even among patients  $\geq 80$  years or with previous serious bleeds. After a gradual introduction of NOACs with many educational activities apixaban is now the first-line choice for stroke prevention in AF in Stockholm. Swedish guideline goals are fulfilled and outcomes are improved.

## REFERENSER

- Förmaksflimmer. Förekomst och risk för stroke. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013.
- Riksstroke. Årsrapport 2016. [http://www.riksstrokeriksstroke.org/wp-content/uploads/2017/07/RiksstrokeÅrsrapport2016\\_slutversion.pdf](http://www.riksstrokeriksstroke.org/wp-content/uploads/2017/07/RiksstrokeÅrsrapport2016_slutversion.pdf)
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
- Forslund T, von Euler M, Johnsson H, et al. Fler med förmaksflimmer får antikoagulantia sedan NOAK kom. *Läkartidningen*. 2015;112:CZYS.
- Camm JA, Kirchhof P, Lip GYH, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. *Europace*. 2010;12(10):1360-420.
- Antikoaguliabehandling vid förmaksflimmer - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2017;28(1):12-27.
- 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.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). 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(9586):493-503.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2011;364(9):806-17.
- Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2018. Artikelnr 2018-6-28.
- 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 anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93.
- Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för hjärt-kärlsjukdomar; Hjemdahl P. Jämförande värdering av NOAK vid förmaksflimmer [4 nov 2013; uppdaterat 7 jul 2017]. <http://www.janusinfo.se/Documents/Expertgruppsdokument/Jamforande-vardering-av-NOAK-vid-formaksflimmer-170707.pdf>
- Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *New 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. *New Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2013;369(22):2091-104.
- Camm JA, Lip GYH, De Caterina R, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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.
- Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, et al. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res*. 2009;124(1):37-41.
- 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.
- Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al; Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127(22):2166-76.
- Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, et al. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: meta-analysis by geographic region with a focus on European patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):633-44.
- Forslund T, Wettermark B, Wändell P, et al. Risk scoring and thromboprophylactic treatment of patients with atrial fibrillation with and without access to primary healthcare data: experience from the Stockholm health care system. *Int J Cardiol*. 2013;170(2):208-14.
- Loikas D, Forslund T, Wettermark B, et al. Increased thromboprophylactic treatment of patients with atrial fibrillation after the introduction of NOACs - an analysis of sex and gender differences [poster P3582]. *European Society of Cardiology (ESC) Congress, Barcelona, 26-30 aug 2017*.
- Forslund T, Wettermark B, Wändell P, et al. Risks for stroke and bleeding with warfarin and aspirin treatment in patients with atrial fibrillation at different CHA2DS2VASc scores: experience from the Stockholm region. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(12):1477-85.
- Björck S, Palaszewski B, Friberg L, et al. Atrial fibrillation, stroke risk and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44(11):3103-8.
- Gustafsson LL, Wettermark B, Godman B, et al; Regional Drug Expert Consortium. The «wise list» - a comprehensive concept to select, communicate and achieve adherence to recommendations of essential drugs in ambulatory care in Stockholm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;108(4):224-33.
- Komen J, Forslund T, Hjemdahl P, et al. Factors associated with antithrombotic treatment choices for stroke prevention in atrial fibrillation in the Stockholm region after the introduction of NOACs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(10):1315-22.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Makrisitsis K, et al. Real-world setting comparison of nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus vitamin-K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017;48(9):2494-503.
- Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, et al. Real-world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2018;49(1):98-106.
- Forslund T, Wettermark B, Andersen M, et al. Stroke and bleeding with NOAC or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population based cohort study. *Europace*. 2018;20(3):420-8.
- Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Persistence with different antithrombotic treatments in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(3):329-38.
- Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för hjärt-kärlsjukdomar. Antikoaguliabehandling vid förmaksflimmer - Lathund. Mars 2017. <http://www.janusinfo.se/Documents/Expertgruppsdokument/Fold-lathund-Formaksflimmer-170307.pdf>
- Johnsson H, Fredriksson I, Holmström M, et al. Orala antitrombotiska läkemedel vid blödnings och inför kirurgi. Februari 2017. <http://www.janusinfo.se/Documents/Broschyrer/Orala-antitrombotiska-lakemedel-vid-blodning-och-infor-kiro>
- gi-A5-2017.pdf
- Sjögren V, Byström B, Renlund H, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants are non-inferior for stroke prevention but cause fewer major bleedings than well-managed warfarin: a retrospective register study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181000.
- Screening för förmaksflimmer i syfte att förebygga stroke. Rekommendation och bedömningsunderlag. Stockholm: Socialstyrelsen; 2017. Artikelnr 2017-3-7.
- Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass screening for untreated atrial fibrillation: the STROKESTOP study. *Circulation*. 2015;131(25):2176-84.
- Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779-90.
- Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017;356:j510.
- Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF II) Investigators. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4).
- Reilly PA, Lehr T, Hærtter 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 in the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):321-8.
- 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(9984):2288-95.
- Bhagirath VC, Eikelboom JW, Hirsh J, et al. Apixaban-calibrated anti-FXa activity in relation to outcome events and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation: results from the AVERROES trial. *TH Open*. 2017;1:e139-45.
- Skeppholm M, Hjemdahl P, Antovic J, et al. On the monitoring of dabigatran treatment in «real life» patients with atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2014;134(4):783-9.
- Skeppholm M, Al-Aieshy F, Berndtsson M, et al. Evaluation of laboratory methods to monitor apixaban treatment in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2015;136(1):148-53.
- Shaw JR, Siegal DM. Pharmacological reversal of the direct oral anticoagulants - a comprehensive review of the literature. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(2):251-65.
- Forslund T, Komen J, Andersen M, et al. Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of NOACs - the Stockholm experience. *Stroke*. 2018;49:2122-8.
- Manolis A, Doumas M, Poulimenos L, et al. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens*. 2013;31(11):2109-17; discussion 2117.
- Rao MP, Halvorsen S, Wójcyla D, et al; Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Steering Committee and Investigators. Blood pressure control and risk of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation: results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(12).
- Verdecchia P, Angeli F, Reboli G. Hypertension and atrial fibrillation: doubts and certainties from basic and clinical studies. *Circ Res*. 2018;122(2):352-68.