

# Långsam introduktion av nya antikoagulantia i Stockholms läns landsting

## FÖRFATTARE:

Tomas Forslund, doktorand, distriktsläkare; Gröndals vårdcentral, [tomas.forslund@sl.se](mailto:tomas.forslund@sl.se)

Gerd Lärfars, docent, överläkare; Internmedicin, Södersjukhuset

Håkan Wallén, docent, överläkare; Hjärtkliniken, Danderyds sjukhus

Rickard Malmström, docent, överläkare; Klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset

Mia von Euler, docent, överläkare; Internmedicin/neurologi, Södersjukhuset

Hans Johnsson, docent, överläkare; Akutkliniken, Karolinska universitetssjukhuset

Margareta Holmström, med dr, överläkare; Koagulationsmottagningen, Karolinska universitetssjukhuset

Thomas Cars, doktorand, apotekare; Utvecklingsavdelningen, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms läns landsting

Björn Wettermark, docent, apotekare; Utvecklingsavdelningen, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms läns landsting

Sven-Åke Lööv, projektledare; Utvecklingsavdelningen, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms läns landsting

Paul Hjemdahl, professor, överläkare; Klinisk farmakologi Karolinska universitetssjukhuset

**Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** Samtliga artikelförfattare arbetar för Stockholms läns landsting med rekommendationer och uppföljning av antikoagulantia-behandling vid förmaksflimmer.

## Sammanfattning

- Strokeprofylax med antikoagulantia under används vid förmaksflimmer (FF) men orsakerna är oklara
- Nya orala antikoagulantia (NOAK) introduceras nu som välkomna alternativ till warfarin (Waran<sup>®</sup>, Warfarin Orion<sup>®</sup>) som dock fortfarande är förstahandsmedel.
- En retrospektiv tvärsnittsstudie har genomförts för att följa användningen av warfarin och det första NOAK, dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>), vid FF i SLL
- Dabigatran förskrivs i relativt liten omfattning. Man har varit avvaktande avseende de äldsta patienterna med hög risk för stroke eller blödning och nedsatt njurfunktion
- Det är angeläget att kvalitet i handläggningen, persistens med förskrivna läkemedel och behandlingseffekter utvärderas för alla antikoagulantia och att metoder för att vid behov monitorera NOAK utvecklas

## **Slow introduction of new oral anticoagulants in the Stockholm County Council**

Anticoagulants seem to be underused in the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation (AF), but the reasons for this are unclear. Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) is the first of several new oral anticoagulants (NOAC) approved as valuable alternatives to warfarin, which remains the treatment of choice in the Stockholm County Council (SCC).

A retrospective cross-sectional study was conducted to evaluate the use of warfarin and dabigatran in patients with AF in the SCC. Many patients were not treated with warfarin, despite a probable indication. Dabigatran has so far been used only to a low degree.

Physicians appear to be cautious with dabigatran among the oldest patients with important risks of suffering of stroke or bleeding, and with renal insufficiency.

It will be important to further evaluate the management of AF, and the persistence with and effects of all oral anticoagulants, and to develop methods to monitor NOACs when necessary.

# Bakgrund

## ***Nya perorala antikoagulantia (NOAK)***

Flera nya perorala antikoagulantia (NOAK) introduceras för tromboemboliprofylax vid förmaksflimmer (FF) och en breddning av terapiarsenalen för dessa patienter välkomnas. Den direktverkande trombinhämaren dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) har funnits tillgängligt för korttidsprofylax av venös tromboembolisk sjukdom efter elektiv total protesoperation i höft- eller knäled sedan 2008. Dabigatran godkändes på FF-indikationen av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i augusti 2011 och är subventionerat sedan 2011-12-01.

Den pivotala RE-LY studien visade bättre skydd mot stroke med dabigatran 150 mg x 2 och färre blödningar med 110 mg x 2 jämfört med warfarin [1]. Studien inkluderade ett antal länder med dålig kvalitet i warfarinbehandlingen. Kvalitetsmättet ”Time in Therapeutic Range” (TTR) var i genomsnitt 64 % i hela studien [1]. En analys av resultaten i relation till TTR visade inga fördelar med dabigatran i den bäst warfarinbehandlade kvartilen med TTR > 72,6 % (Sverige hade 77 %) medan den sämst warfarinbehandlade kvartilen (TTR < 57,1 %) hade färre stroke och färre allvarliga blödningar med dabigatran 150 mg x 2 [2]. Påståenden som ibland framförs att dabigatran är både effektivare och säkrare än warfarin är således inte allmängiltiga.

Behandling med dabigatran anses inte kräva regelbundna blodprov eller individuell dosering (frånsett lägre doser för vissa patienter generellt) [1]. Ett centralt marknadsföringsbudskap är därför att behandlingen är enkel för både patient och läkare, men mycket talar för att även dabigatranbehandling blir bättre om den individualiseras [3]. Biotillgängligheten för dabigatran är i medeltal endast 6,5 % vilket medför inter- och intraindividuell variation. Eliminationen är till mer än 80 % njurfunktionsberoende, vilket kan leda till ackumulation och ökad blödningsrisk hos många äldre patienter. I dagsläget saknas en specifik antidot till dabigatran, medan K-vitamin och protrombinkomplexkoncentrat (PKK) kan användas för att motverka effekter av warfarin. En nyligen publicerad artikel hävdar att blödningsrisker i samband med invasiva procedurer var likartad med dabigatran och warfarin [4] men i studien fick endast 5 % av warfarinpatienterna K-vitamin och PKK användas inte alls, talande för en suboptimal handläggning av kontrollgruppen.

Normaldosen för dabigatran vid FF är 150 mg x 2 [3]. För patienter mellan 75–80 års ålder bör 110 mg x 2 övervägas om den individuella risken för tromboembolism är låg och blödningsrisken är hög [3]. För patienter över 80 år och för dem med måttlig njurfunktionsnedsättning (eGFR 30–50 ml/min enligt Cockcroft-Gault) rekommenderas 110 mg x 2 på grund av ökad blödningsrisk. Patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (eGFR < 30 ml/min) har inte studerats och dabigatran är kontraindicerat för dem i Europa.

Två perorala faktor Xa-hämmare är på väg in på marknaden. Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) [5] fick subvention i Sverige 2012-10-02 och apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) [6] godkändes av EMA på FF-indikation 2012-11-20. Studiernas generaliserbarhet till svenska förhållanden kan dock diskuteras för samtliga tre preparat. Även FXa-hämmarna har en njurfunktionsberoende eliminering i varierande grad, vilket bör beaktas hos många äldre patienter med FF.

### ***Rekommendationer för nya antikoagulantia***

Socialstyrelsen och SBU rekommenderar fortsatt warfarin som förstahandsbehandling för trombosprofilax vid FF [7,8]. I SLL har bedömningen varit att dabigatran är ett värdefullt tillskott i behandlingsarsenalen, men att effekt och säkerhet är minst lika bra med en välkontrollerad warfarinbehandling [9] och att warfarin därför bör vara förstahandsmedel tillsvidare. Behovet av väl fungerande antikoagulantibehandling ökar med ökande fokus på patienter med lägre risk (se nedan) och med ökande skepsis mot värdet av ASA som tromboemboliprofylax vid FF [10-12].

För dabigatran finns fördelar i form av att behandlingen kräver färre kontroller och dosjusteringar, samt att effekten inte påverkas lika ofta av andra läkemedel eller födoämnen [3,9]. En minskning av risken för intrakraniell blödning har noterats för dabigatran (liksom för båda FXa-hämmarna). Den årliga risken att drabbas av hemorragisk stroke var 0,10–0,12 % i dabigatrangrupperna och 0,38 % i warfaringruppen i hela RE-LY studien, vars patienter hade en medelhög strokerisk (medelvärde CHADS<sub>2</sub>-poäng 2,1) [1].

Nackdelar med dabigatran innefattar avsaknad av specifik antidot att tillgå vid allvarlig blödning eller behov av akut operation, att effekten inte kan värderas med gängse koagulationstester (aPTT och PK(INR)), samt att dabigatrankapslarna är fukt känsliga och därför inte får tas ut från originalförpackningen för att läggas i dosett eller dospåsar [3,9].

Läkemedlets effekt och biverkningar är givetvis beroende av patienters följsamhet till ordinationen. Bristande följsamhet är ett problem vid flera kroniska sjukdomar [13]. I RE-LY-studien var behandlingsavbrotten fler med dabigatran jämfört med warfarin [1]. I kliniska prövningar är förutsättningarna för hög compliance bättre än i rutinsjukvården, och risken finns att det minskade behovet av kontroller för NOAK medför en försämrade compliance.

Som hjälp till förskrivare har vi publicerat rekommendationer kring vilka patienter som med nuvarande kunskapsläge och begränsningar enligt ovan kan vara lämpliga för behandling med dabigatran samt hur man bör hantera dabigatranbehandling [9].

Föreliggande rapport syftar till att belysa förekomsten av FF i Stockholms Läns Landsting (SLL) när den inventeras i register som täcker alla vårdnivåer utom vissa privata specialister, samt hur warfarin förskrevs till dessa patienter innan introduktionen av NOAK:s. Vi har även inventerat den initiala användningen av dabigatran vid förmaksflimmer i SLL i relation till den populationen som studerats i RE-LYstudien [1] och de lokala rekommendationerna för SLL [9].

### ***Förmaksflimmer och warfarin***

Warfarin (Waran<sup>®</sup>, Warfarin Orion<sup>®</sup>) är sedan länge förstahandsbehandling för att förebygga stroke vid förmaksflimmer [10]. Den individuella doseringen syftar till att optimera förhållandet mellan antitrombotisk effekt och risken för blödningar för varje individ [10]. Nytt/riskbalansen för warfarin är starkt beroende av hur stor andel av tiden som PK-INR befinner sig inom terapeutiskt intervall (d.v.s. TTR) [2]. Goda rutiner för warfarindosering har stor betydelse för resultatet [14].

Tidigare rekommenderades riskskattning med CHADS<sub>2</sub> för att bedöma indikationen för antikoagulantia hos patienter med förmaksflimmer. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Tabell 1) har introducerats för bättre gradering av patienter med låg strokerisk (0–1 poäng med CHADS<sub>2</sub>) [1]. Registerstudier har uppskattat att 78 % har relativ eller absolut indikation för antikoagulantia med CHADS<sub>2</sub> (d.v.s.  $\geq 1$  poäng) och att andelen ökar till 92 % med CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [15].

## Metod

En retrospektiv tvärsnittsstudie baserad på registerdata över diagnoser och uthämtade recept har genomförts. Uppgifter om FF och warfarinbehandling hämtades från en databas med patienter som diagnostiserats med FF i SLL medan uppgifterna om patienter som insatts på dabigatran hämtades från Hälso- och sjukvårdförvaltningens administrativa databaser (VAL).

VAL innehåller krypterade och avidentifierade data med diagnoser från primärvård (från 2003, med förbättrad täckningsgrad för senare år), sjukhusbaserad öppenvård (från 2001) och slutenvård (med ICD-10-koder från 1997) i SLL. För privata specialister som ersätts enligt den nationella taxan (cirka 20 % av öppenvårdsbesöken i SLL) saknas tillgång till diagnoser. För sjukhusen innehåller databasen samma data som Socialstyrelsens nationella patientregister [16]. Sedan juli 2010 ingår även individbaserade data över uthämtade recept i SLL med information om datum för uthämtning och förskrivning, samt förskrivarens arbetsplats (samma information som finns i Socialstyrelsens Läkemedelsregister) [17,18].

Vår FF-databas innehåller krypterade och avidentifierade data för alla individer i SLL som fått diagnosen FF (I48). För dessa individer har diagnoser och åtgärds-koder från Socialstyrelsens patientregister [16], samt läkemedelsutköp från Socialstyrelsens läkemedelsregister från 2005 [17,18] tillförts.

Två populationer identifierades från ovanstående databaser:

### **Förmaksflimmerpatienter i SLL (studiepopulation 1)**

Alla levande individer som någon gång under perioden 2006–2010 haft en vårdkontakt med diagnos FF men aldrig haft någon förekomst av diagnoskoder för mitralisstenos eller mekanisk klaff inkluderades i FF-databasen (totalt 43 353 individer). Det innebär en ungefärlig prevalens av icke-valvulärt förmaksflimmer på 2,1 % i hela befolkningen och 2,8 % i den vuxna befolkningen i SLL 2010. Från data över uthämtade recept undersöktes hur många av dessa som under 2010 någon gång hade hämtat ut warfarin.

## **Dabigatranbehandlade patienter i SLL, exklusive ortopedisk indikation**

### **(studiepopulation 2)**

Alla individer som hämtat ut dabigatran under perioden 2011-08-01 t.o.m. 2012-09-30, men som inte hämtat ut dabigatran innan detta tidsintervall (run-in period) och som var skrivna i SLL identifierades (N= 1184) från VAL. Individer med ett första dabigatranrecept från ortopedi eller allmänkirurgi exkluderades (N = 174). Individer som nyinsatts på dabigatran på förmodad icke-ortopedisk indikation var således totalt 1010.

Uthämtning av warfarin och ASA under perioden 2010-07-01–2012-09-30 analyserades för studiepopulationen. Sökningen omfattade det expeditionstillfälle för respektive läkemedel som låg närmast i tiden före respektive efter första expeditionstillfället för dabigatran.

Komorbidity i form av de diagnoser som utgör CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-kriterier (se Tabell 1) mellan 2003-01-01 och individens första expeditionsdatum av dabigatran analyserades. För diagnoskoder som användes, se Appendix. Alla individer riskskattades sedan enligt CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

## **Resultat**

### ***Förmaksflimmer och warfarinbehandling i SLL***

Av de 43 353 individerna med icke-valvulärt FF hade 47 % hämtat ut warfarin under 2010. Bland dessa var 44 % kvinnor och 50 % män (Tabell 2). Warfarinbehandling var vanligare hos män än hos kvinnor i nästan samtliga åldersgrupper (Tabell 2). Andelen warfarinbehandlade sjönk med stigande ålder och var endast 42 % av patienter över 80 år.

### ***Användningen av dabigatran i SLL***

Nyinsättningen av dabigatran på icke-ortopedisk indikation började öka i samband med EMA:s godkännande i augusti 2011 (Figur 1). Förskrivningen har sedan stabiliserats på en relativt låg nivå om cirka 100 individer varje månad. Av de totalt 1010 unika individer som hämtat ut recept under studieperioden var 40,5 % kvinnor och 59,5 % män. De äldre utgjorde en minoritet: 35 % var  $\geq 75$  år medan 19 % var  $\geq 80$  år (Figur 2). I dabigatran-populationen fanns diagnosen FF registrerad hos 84,8 % av individerna från 2003 fram till första uthämtningen av dabigatran.



I tabell 3 ses fördelningen av styrka på dabigatran vid första expeditionstillfället i olika åldersgrupper. Individer under 75 år fick till största delen styrkan 150 mg (76,2 %), medan individer över 80 år till största delen fick 110 mg (82,6 %). Av individerna över 80 år hade 9,2 % den högsta styrkan 150 mg.

Den första förskrivningen av dabigatran gjordes i 42,0 % av fallen från sjukhusen i SLL medan primärvården stod för 19,5 % och övriga förskrivare för 38,5 % (främst mindre privata vårdgivare varav drygt 4/5 hade profilen allmän internmedicin eller kardiologi).

Bland de som nyinsatts på dabigatran hade 45,7 % tidigare hämtat ut warfarin och 52,8 % hämtat ut ASA (Trombyl<sup>®</sup>) medan 18,6 % inte hämtat ut någondera. (Tabell 4). Var femte individ hade hämtat ut warfarin eller ASA efter dabigatran (Tabell 4). Orsakerna kan inte utläsas ur tillgängliga data.

En riskskattningsanalys visade att 75 % av de som fått dabigatran hade 0–4 poäng enligt CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Tabell 5). Medelvärdet för alla patienter var 3,30 poäng. De vanligaste CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-kriterierna var i fallande ordning: hypertoni (65 %), ålder 65–74 år (43 %), kvinnligt kön (41 %), ålder över 75 år (35 %), hjärtsvikt (26 %), vaskulär sjukdom (26 %), stroke/perifer emboli (22 %) och diabetes (17 %).

## Diskussion

Hur dabigatran och andra NOAC:s kommer att användas i vanlig sjukvård samt hur det påverkar risk/nyttoförhållandet är ännu oklart. Våra första resultat från SLL visar en försiktig användning av dabigatran till individer som vanligen är under 75 år, oftast män. Knappt hälften hade tidigare behandlats med warfarin och drygt hälften med ASA.

Användningen verkar till stor del följa rekommendationerna i SLL, även om en del patienter fått dabigatran i styrkan 75 mg av oklar anledning. En mindre andel av patienterna över 80 år har också fått dabigatran i styrkan 150, vilket inte följer gällande rekommendationer i Europa.

Samsjuklighet i form av hypertoni, vaskulär sjukdom, tidigare stroke och/eller diabetes var vanlig. Ungefär 16 % av patienterna hade 0–1 poäng enligt CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.. Till viss del kan användningen av dabigatran till dessa patienter vara som tromboemboliprofylax inför el-konvertering, vilket inte har inte analyserats vidare i denna artikel.

Tillkomsten av NOAK:s som alternativ till warfarin är positiv på flera sätt. Det har ökat fokus på FF vilket troligen leder till att fler behandlas med warfarin eller andra antikoagulantia.

Utmaningar under de närmaste åren blir att öka kunskaperna om vilket läkemedel som passar bäst till respektive patient, vilka doser som bör användas, samt hur behandlingarna bör följas upp avseende säkerhet och compliance. De nya medlen är inte okomplicerade eller ofarliga. Handläggningen i samband med olika akuta tillstånd, blödningar eller invasiva procedurer kommer att ställa krav på bättre laboratediagnostik, väl underbyggda rutiner vid allvarlig blödning, samt uppdateringar av vårdprogram i stora delar av den somatiska vården. I SLL har vi inlett studier för att vid behov kunna monitorera NOAK:s med läkemedelsanalyser och nya koagulationstester.

Det finns ofta skillnader mellan resultaten från en klinisk prövning med hårdare selektion och tätare uppföljning av patienterna och vad man kan förvänta sig i vardagssjukvård [20]. Frågan är hur väl studieresultaten kan överföras till svensk sjukvård [2,21]. I Sverige har vi med våra register och epidemiologisk metodik goda möjligheter att jämföra effekt och säkerhet av NOAK:s och warfarin i vanlig sjukvård [22].

## **Slutsatser**

En stor del av patienterna med FF i SLL behandlades under 2010 inte med warfarin, trots att indikation sannolikt fanns. Dabigatranförskrivningen är fortfarande på en låg nivå och man har varit avvaktande avseende de äldsta patienterna med hög risk för stroke, blödning och nedsatt njurfunktion. Doseringarna av dabigatran följer inte helt rekommendationerna. Strax under hälften av patienterna hade tidigare använt warfarin och drygt hälften hade använt ASA. Bara var femte patient var helt obehandlad innan nyinsättning av dabigatran.

Behandlingspersistens och compliance till NOAK-behandling i vanlig sjukvård bör studeras. Likaså bör warfarinbehandlingen i SLL utvärderas avseende TTR, stroke och blödningsrisk. Metoder för bestämning av läkemedelshalter och antikoagulerande effekter vid behandling med NOAC:s behöver dokumenteras kliniskt för att möjliggöra monitorering i vissa fall och för att förbättra handläggningen av patienter med allvarliga blödningar eller behov av invasiva ingrepp.

## **Etikgodkännande:**

EPN 2010/1158-31/2, EPN 2011/1076-31/3

## **Omnämmande:**

Jamilette Mirande Tellez, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms Läns Landsting, för hjälp med programmering av förmaksflimmerdatabasen.

Bokstav	Risikfaktor	Poäng
C	Hjärtsvikt (EF < 40 %)	1
H	Hypertoni	1
A	Ålder ≥ 75 år	2
D	Diabetes	1
S	Tidigare stroke/emboli	2
V	Aterosklerotisk sjukdom	1
A	Ålder 65–74 år	1
S	Kvinnligt kön*	1
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc poäng</b>	<b>Rekommenderad behandling</b>	
0	Ingen behandling (ev. ASA)	
1	Antikoagulantia kan övervägas, framför allt vid stigande ålder (ev. ASA)	
≥ 2	Antikoagulantia	

**Tabell 1. Tromboembolirisk och behandlingsrekommendationer vid förmaksflimmer enligt CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

\* kvinnor under 65 års ålder utan andra riskfaktorer har tveksam nytta av antitrombotisk behandling

Ålder	Kvinnor (N)	Andel kvinnor med warfarin	Män (N)	Andel män med warfarin
0-19	26	0,0 % (0,0 %–0,0 %)	43	4,7 % (-1,6 %–10,9 %)
20–39	233	6,0 % (3,0 %–9,1 %)	603	8,5 % (6,2 %–10,7 %)
40–59	1290	24,4 % (22,1 %–26,8 %)	3583	32,4 % (30,9 %–34,0 %)
60–79	8070	52,7 % (51,6 %–53,8 %)	13219	57,9 % (57,0 %–58,7 %)
80–99	9496	40,0 % (39,0 %–41,0 %)	6759	47,6 % (46,4 %–48,8 %)
100+	27	7,4 % (-2,5 %–17,3 %)	4	0,0 % (0,0 %–0,0 %)
<b>Totalt</b>	<b>19142</b>	<b>43,8 % (43,1 %–44,5 %)</b>	<b>24211</b>	<b>49,9 % (49,3 %–50,5 %)</b>

**Tabell 2. Warfarinbehandling i olika åldersgrupper. Könsuppläat. Totalt 43 353 individer. Siffrorna inom parentes anger 95 % konfidensintervall.**

Styrka dabigatran	Individer under 75 år (N=664)	Individer 75–79 år (N=162)	Individer 80 år eller över (N=184)
75 mg	5,1 % (3,4 %–6,8 %)	6,8 % (2,9 %–10,7 %)	8,2 % (4,2 %–12,1 %)
110 mg	18,7 % (15,7 %–21,6 %)	38,3 % (30,8 %–45,8 %)	82,6 % (77,1 %–88,1 %)
150 mg	76,2 % (73,0 %–79,4 %)	54,9 % (47,3 %–62,6 %)	9,2 % (5,1 %–13,4 %)

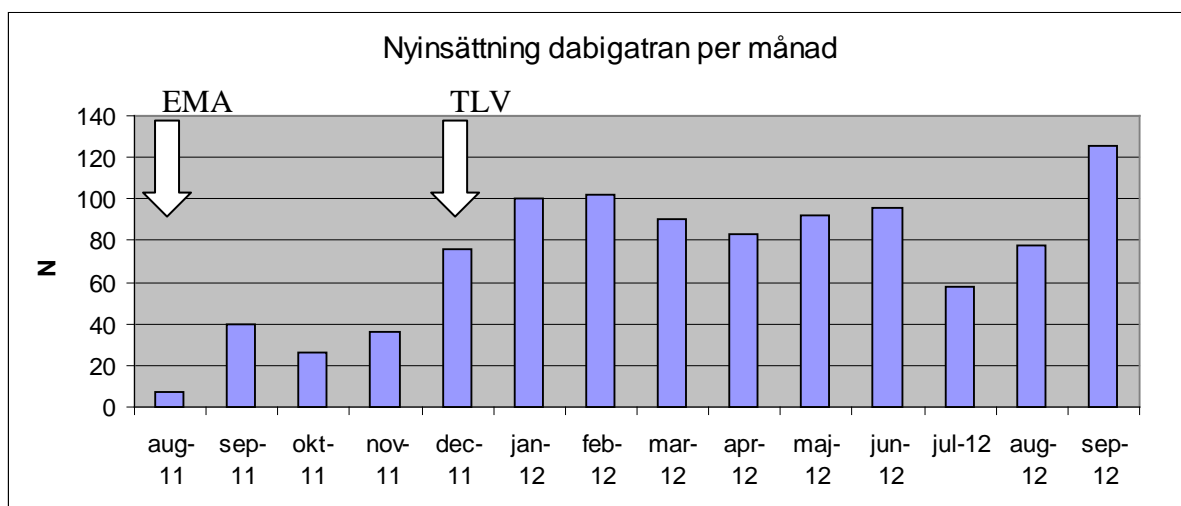
**Tabell 3. Styrka dabigatran vid första expeditionstillfället per åldersgrupp. Totalt 1010 individer. Siffrorna inom parentes anger 95 % konfidensintervall.**

<b>Uthämtning före dabigatran</b>	<b>Andel (N=1010)</b>
Warfarin	45,7 % (42,7 %–48,8 %)
ASA	52,8 % (49,7 %–55,9 %)
Warfarin och ASA	17,1 % (14,8 %–19,5 %)
Inget av läkemedlen	18,6 % (16,2 %–21,0 %)
<b>Uthämtning samtidigt som dabigatran</b>	<b>Andel (N=1010)</b>
Warfarin	0,1 % (-0,1 %–0,3 %)
ASA	1,1 % (0,4 %–1,7 %)
<b>Uthämtning efter dabigatran</b>	<b>Andel (N=1010)</b>
Warfarin	9,1 % (7,3 %–10,9 %)
ASA	11,5 % (9,5 %–13,5 %)
Warfarin och ASA	1,5 % (0,7 %–2,2 %)

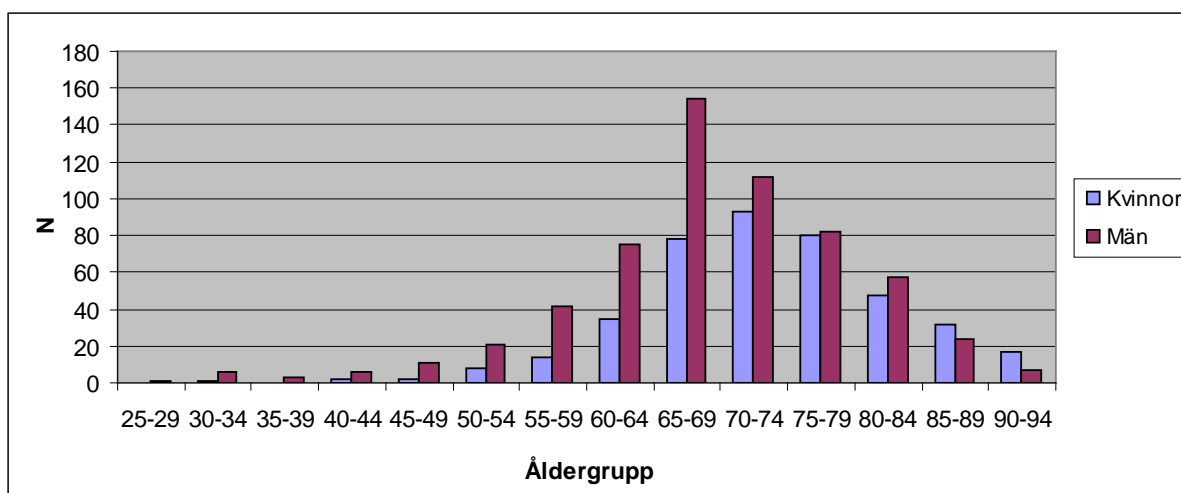
**Tabell 4. Uthämtning före och efter nyinsättning av dabigatran. Totalt 1010 individer. Siffrorna inom parentes anger 95 % konfidensintervall.**

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Dabigatran		Warfarin 2010	
	Antal	Andel	Antal	Andel
0	53	5,2 % (3,9 %–6,6 %)	528	2,6 % (2,4 %–2,8 %)
1	113	11,2 % (9,2 %–13,1 %)	1400	6,8 % (6,5 %–7,2 %)
2	196	19,4 % (17,0 %–21,8 %)	2561	12,5 % (12,1 %–13,0 %)
3	213	21,1 % (18,6 %–23,6 %)	3565	17,4 % (16,9 %–17,9 %)
4	182	18,0 % (15,6 %–20,4 %)	4143	20,2 % (19,7 %–20,8 %)
5	129	12,8 % (10,7 %–14,8 %)	3611	17,6 % (17,1 %–18,2 %)
6	66	6,5 % (5,0 %–8,1 %)	2501	12,2 % (11,8 %–12,7 %)
7	39	3,9 % (2,7 %–5,0 %)	1404	6,9 % (6,5 %–7,2 %)
8	19	1,9 % (1,0 %–2,7 %)	613	3,0 % (2,8 %–3,2 %)
9	0	0,0 %	137	0,7 % (0,6 %–0,8 %)
<b>Totalt</b>	<b>1010</b>	<b>100,0 %</b>	<b>20463</b>	<b>100,0 %</b>

**Tabell 5. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-poäng för patienter som behandlats med dabigatran respektive warfarin. Siffrorna inom parentes anger 95 % konfidensintervall.**



**Figur 1. Nyinsättningar av dabigatran för icke-ortopediska indikationer i SLL per månad. Totalt 1010 individer.**



**Figur 2. Åldersfördelning för kvinnor och män som nyinsatts på dabigatran för icke-ortopediska indikationer i SLL. Totalt 1010 individer.**

## Appendix

Definitioner av ko-morbiditet (ICD-10 och diagnoskoder för primärvården):

Diagnos	ICD-koden börjar med
Förmaksflimmer	I48
Mitralisstenos	I05.0, I05.2, I34.2
Mekanisk klaff	Åtgärds-koder FCA60, FCA70, FDC10, FGE00, FGE10, FGE20, FGE96, FJF00, FJF10, FJF12, FJF20, FJF96, FKD00, FKD10, FKD20, FKD96, FMD00, FMD10, FMD12, FMD13, FMD20, FMD30, FMD40, FMD96
Hjärtsvikt	I50
Hypertoni	I10, I11, I12, I13, I14, I15
Diabetes	E10, E11, E12, E13, E14
Ischemisk stroke, arteriell embolism och ospecificerad stroke	I63, I69.3, G45.0, G45.1, G45.2, G45.3, G45.8, G45.9, G45.-, I74, I64, I67.9, I69.4, I69.8, Z86.6, Z86.7, I67.-, I69.-
Vaskulär sjukdom	I20, I21, I22, I23, I24, I25, I70, I73.9

## Referenser

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al (for the RE-LY Investigators): Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
2. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al: 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;376:975–83.
3. European Medicines Agency (EMA): Summary of Product Characteristics; Pradaxa. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)
4. 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 Jul 17;126(3):343-8. Epub 2012 Jun 14.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
7. Dabigatran för att förebygga stroke vid förmaksflimmer. SBU Alert-rapport. Nr 2011-04.
8. Socialstyrelsen. Komplettering av Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008 och strokesjukvård 2009 – stöd för styrning och ledning – slutlig version. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2011/2011-12-21>
9. <http://www.janusinfo.se/v/Behandlingsriktlinjer/Expertradsutlatanden/Aktuella-rekommendationer-och-praktiska-rad-om-oral-antikoagulantia/>
10. 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 Oct;14(10):1385-413. Epub 2012 Aug 24.
11. 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;370:493-503.
12. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806-17.
  13. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, et al., The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract* 2008;62:76-87.
  14. Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, et al. Variation in Warfarin Dose Adjustment Practice Is Responsible for Differences in the Quality of Anticoagulation Control Between Centers and Countries: An Analysis of Patients Receiving Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2012 Nov 6;126(19):2309-16.
  15. 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 Jan 31;342:d124.
  16. Ludvigsson JF, Andersson A, Ekbom A, et al. External review and validation of the Swedish national inpatient register. *BMC Public Health* 2011, 11:450.
  17. Wettermark B, Hammar N, Fored M, et al. The new Swedish Prescribed Drug Register – Opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:726-35
  18. Ringbäck Weitoft G. 4 år med Läkemedelsregistret. Socialstyrelsen, Stockholm 2009. ISBN: 978-91-86301-49-1.
  20. Nilsen P. Praktikbaserad forskning kan ge forskningsbaserad praktik. *Läkartidningen*. 2011;108:1672-3.
  21. Dabigatran för att förebygga stroke vid förmaksflimmer. SBU Alert-rapport. Nr 2011-04.
  22. Schneeweiss S. Developments in Post-marketing Comparative Effectiveness Research. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Aug;82(2):143-56.