

Dabigatran för att förebygga stroke vid förmaksflimmer

SBU ALERT-RAPPORT NR 2011-04 • 2011-05-04 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

Förmaksflimmer är den vanligaste formen av rubbning av hjärtrytmen. Förmaksflimmer ökar risken för att det bildas blodproppar som via blodbanan förs runt i kroppen. Dessa kan bli leda till stroke. För att förhindra stroke behandlas många patienter som har förmaksflimmer och ytterligare minst en riskfaktor för stroke med läkemedel som minskar blodets levringsförmåga, antikoagulantia. Idag används vanligen warfarin, som dock medför risk för allvarliga blödningar och som därför kräver noggranna kontroller. Dabigatran är en ny typ av antikoagulantium med en annan verkningsmekanism. Dabigatran har jämförts med warfarinbehandling. En ny analys av studien har publicerats, där resultaten jämförs för fyra kategorier av centra där warfarinbehandlingen har styrts olika väl. Eftersom det sedan tidigare är känt att warfarinbehandling vanligen styrs mycket väl i Sverige, har denna SBU Alert-rapport framför allt utgått från studieresultaten hos de centra som hade den bästa styrningen av warfarinbehandlingen. Slutsatserna i rapporten bygger således på att mycket god kvalitet i styrningen av warfarinbehandlingen upprätthålls i Sverige även i framtiden. Uppföljning och kontroll av kvaliteten på warfarinbehandlingen är därför av stor betydelse.

SBU:s bedömning av kunskapsläget

- En samlad bedömning av medicinsk nytta och risker för patientgruppen som helhet i Sverige visar inte att dabigatranbehandling är bättre än warfarinbehandling vid förmaksflimmer och ökad risk för stroke. Under förutsättning att warfarinbehandlingen styrs väl, vilket är det vanliga i Sverige, finns det ingen betydelsefull skillnad mellan dabigatran och warfarin i risk, varken för stroke och blodpropp av annat slag eller allvarlig blödning totalt sett eller död oavsett orsak. Den specifika risken för hjärnblödning förefaller dock lägre med dabigatran än med warfarin, även om behandlingen med warfarin styrs väl, men detta måste ställas mot möjliga risker med dabigatran.

- Slutsatser från kliniska studier baseras på jämförelser på gruppnivå. Trots slutsatsen i första punkten finns det antagligen enskilda individer för vilka dabigatran ger en bättre balans mellan risk och nytta än warfarin. Det kan till exempel gälla patienter som har prövat warfarin och hos vilka dosen inte kunde ställas in väl.
- För patienter där warfarinbehandling redan från början bedöms vara olämplig (kontraindicerad), saknas underlag för att avgöra nytta och risker med dabigatran.
- Med dagens pris på dabigatran, och baserat på en jämförelse bland centra med hög kvalitet på styrning av warfarin, är warfarinbehandling det mest kostnadseffektiva alternativet. Eftersom den hälsoekonomiska analysen är känslig för kostnader i samband med provtagningsbesök, kan det dock finnas individer för vilka dabigatranbehandling av olika skäl är mer kostnadseffektiv än warfarinbehandling.

Metod och målgrupp

Förmaksflimmer är den vanligaste formen av rytmrubbning i hjärtat. Tillståndet beräknas förekomma hos omkring 100 000 personer i Sverige och är vanligare i äldre åldrar. Förmaksflimmer innebär en årlig risk för stroke på 3–5 procent. Exempel på andra faktorer som bidrar till ytterligare ökad risk vid förmaksflimmer är rökning, högt blodtryck och diabetes samt andra hjärtsjukdomar såsom hjärtsvikt, kärlkramp och hjärtmuskelsjukdom (kardiomyopati).

För att minska blodets levringsförmåga, och därmed förebygga blodproppar hos personer med förmaksflimmer, används ofta läkemedel av typen vitamin K-antagonister. Idag används mest warfarin och patienter med förmaksflimmer utgör den största patientgruppen för läkemedlet.

Känsligheten för warfarin varierar såväl mellan individer som hos samma individ över tid och påverkas bl a av kost och andra läkemedel.

Warfarinbehandling medför risk för allvarliga och livshotande blödningar. Behandlingen innebär en balansgång mellan nytta (skydd mot blodproppar och stroke) och risk (biverkningar i form av allvarliga, ibland livshotande blödningar). Därför är det mycket viktigt att blodets leveringsförmåga hämmas lagom mycket. Behandling med warfarin kräver därför att patienten kontrolleras regelbundet, att doseringen justeras för att ge maximal skyddseffekt och samtidigt minsta möjliga risk för biverkningar.

Kontroll av warfarinbehandling sker genom analys av protrombinkomplex (PK) och sköts i Sverige vid specialiserade antikoagulantiamottagningar (AK-mottagningar) eller inom primärvården. Alla patienter med förmaksflimmer och förhöjd risk för stroke kan inte behandlas med warfarin pga riskerna med eller svårigheter att sköta denna komplicerade behandling.

Dabigatran är en ny typ av antikoagulerande läkemedel som har en annan verkningsmekanism; den är en så kallad direkt trombinhämmare.

Målgruppen för behandling med dabigatran är personer med förmaksflimmer och ökad risk för stroke och där hjärtklaffel inte föreligger. Den i rapporten aktuella studien har dock endast inkluderat patienter som är lämpliga för warfarinbehandling.

Frågor

Vid en sammanvägning av nytta och risk, finns det totalt sett någon skillnad mellan dabigatranbehandling och warfarinbehandling?

Utvärderingen avser även att jämföra dabigatranbehandling med warfarinbehandling avseende kostnader och kostnadseffektivitet.

Patientnytta

Förutsatt att styrningen av warfarinbehandlingen är av god kvalitet, motsvarande normal standard i svensk sjukvård, gäller följande:

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det **inte** är någon kliniskt relevant skillnad i risk för stroke eller systemisk embolisering mellan patienter som behandlas med dabigatran och patienter som behandlas med warfarin (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det **inte** är någon kliniskt relevant skillnad i risk för allvarlig blödning mellan patienter som behandlas med

dabigatran och patienter som behandlas med warfarin (⊕⊕⊕○).

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det är en lägre risk för hjärnblödning hos patienter som behandlas med dabigatran jämfört med patienter som behandlas med warfarin (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det **inte** är någon tydlig skillnad i risk för död oavsett orsak mellan patienter som behandlas med dabigatran och patienter som behandlas med warfarin (⊕⊕⊕○).

Etiska aspekter

Rapporten lyfter upp en rad potentiella värderings- och intressekonflikter mellan patienter, skattebetalare, företag och profession.

Även om det aktuella kunskapsläget sammantaget visar att ingendera behandlingen är generellt sett medicinskt överlägsen den andra på gruppnivå, och warfarinbehandling generellt sett är det mest kostnadseffektiva alternativet, kan det finnas enskilda patienter för vilka warfarinbehandling av medicinska skäl är mindre lämpligt eller helt olämpligt. För dessa skulle dabigatran eventuellt vara ett alternativ. Vidare kan vissa individer uppleva fördelar med dabigatran ur bekvämlighets- eller autonomisynpunkt.

Ekonomiska aspekter

På basen av jämförelse bland centra med hög kvalitet på styrning av warfarin, där slutsatsen är att ingendera behandlingen är generellt sett medicinskt överlägsen den andra, har en kostnadsminimeringsanalys gjorts. Baserat på aktuellt pris för dabigatran visar analysen att warfarinbehandling är det mest kostnadseffektiva alternativet. Eftersom den hälsoekonomiska analysen är känslig för kostnader i samband med provtagningsbesök, kan det dock finnas enstaka individer för vilka dabigatranbehandling är mer kostnadseffektivt än warfarinbehandling.

Gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på görs i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Dabigatran för att förebygga stroke vid förmaksflimmer

Projektgrupp

- **Magnus von Arbin**, docent, överläkare, Medicinkliniken, Danderyds Sjukhus, Stockholm
- **Gerd Lärnfars**, docent, verksamhetschef, Verksamhetsområde internmedicin, Södersjukhuset, Stockholm
- **Johan Wallin**, projektledare, SBU
- **Jan Liliemark**, professor, SBU, liliemark@sbu.se
- Övriga medverkande från SBU: Laura Lintamo, litteratursökare, Madelene Lusth Sjöberg, projekt-assistent, Lars-Åke Marké, hälsoekonom

Granskare

- **Bengt Ljungberg**, med dr, ämnesområdesansvarig, Läkemiddelverket, Uppsala
- **Kerstin Hulter Åsberg**, docent, överläkare, Institutionen för neurovetenskap, Uppsala universitet, Uppsala

Problembeskrivning

Förmaksflimmer är den vanligaste formen av rytmrubbning i hjärtat och beräknas förekomma hos omkring 100 000 personer i Sverige. Vanligheten ökar med åldern. Vid förmaksflimmer ökar risken för att blodproppar ska bildas och därmed stroke och förtida död. Så kallat icke valvulärt¹ förmaksflimmer utgör en årlig risk för kardioembolisk stroke på 3–5 procent. Risken för ischemisk stroke vid förmaksflimmer ökar vid förekomst av hjärtsvikt, hypertoni, ålder över 75 år och tidigare stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA). I ett internationellt vedertaget risk-score, CHADS₂, ges ett poäng för vardera av nämnda faktorer samt två poäng för tidigare stroke/TIA. Personer med förmaksflimmer och ≥1 poäng är riskindivider [1,2].

För att minska blodets koagulationsbenägenhet och därmed förebygga blodproppar hos personer med förmaksflimmer används ofta antikoagulantialäkemedel av typen vitamin K-antagonister (AVK-läkemedel). Mest använda antikoagulantium i Sverige idag är warfarin och patienter med förmaksflimmer utgör den största patientgruppen för detta läkemedel. Känsligheten för warfarin varierar såväl mellan individer som hos samma individ över tid och påverkas bl a av kost och andra läkemedel. Behandling med warfarin kräver därför regelbunden kontroll och

justering för att vara rätt inställd och ge maximal skyddseffekt. Om dosen är för låg ökar risken för blodpropps-bildning, medan en för hög dos medför risk för blödningar. Warfarinrelaterade blödningar är en känd läkemedelsbiverkning och vanlig orsak till inläggning på sjukhus [3,4].

Kontroll av warfarinbehandling sker genom analys av protrombinkomplex (PK) och sköts i Sverige vid specialiserade antikoagulantiamottagningar (AK-mottagningar) på sjukhus eller inom primärvården.

Effekten av behandlingen uttrycks med ett standardiserat mått, så kallat "international normalized ratio" (INR) [5]. Många studier har visat att selekterade patienter med förmaksflimmer och ökad risk för kardioembolisk stroke får starkt riskreducerande effekt (50–70%) av antikoagulantibehandling om målvärdet för PK(INR)² är i intervallet 2–3 [1,2]. Även om det viktigaste kvalitetsmåttet på antikoagulantibehandlingen utgörs av komplikationsförekomst, används ofta TTR ("time in therapeutic range") beskrivet av Rosendaal och medarbetare (1993) [6]. Bestämningen av TTR bygger på antagandet att förändring av PK(INR)-värdet hos en patient är linjär mellan två mätillfällen. Detta mått avspeglar graden av terapeutisk kontroll i form av den tid som patienten har ett PK(INR)-värde inom avsett målintervall.

Dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) räknas till den nya generationens blodproppsförebyggande läkemedel och är en direkt trombinhämmare. Den första per orala trombinhämmaren, som godkändes 2004, var ximelagatran (Exarta, Astra Zeneca). Exarta drogs från marknaden 2006 pga misstanke om allvarlig leverbiverkning vid långtidsuppföljning. Sedan dess har flera andra blodproppsförebyggande läkemedel tagits fram. Dessa nya läkemedel riktar sig mot olika koagulationsfaktorer, framför allt trombin eller aktiverad faktor X (Xa). Direkt trombinhämmare och hämmare av faktor Xa finns idag tillgängliga för att motverka bildning av blodproppar efter ortopedisk operation, t ex vid byte av höft- eller knäled.

Syftet med denna utvärdering är att jämföra dabigatranbehandling med warfarinbehandling som tromboembolisk profylax hos patienter med förmaksflimmer och ökad risk för kardioembolisk stroke.

¹ Utan hjärklaffsjukdom.

² Protrombinkomplex, internationellt normaliserad kvot.

Frågor och avgränsningar

Frågeställning enligt PICO-modellen [7]:

- Population: Patienter med förmaksflimmer och ökad risk för stroke
- Intervention: Behandling med dabigatran
- Kontroll: Behandling med warfarin
- Effektmått: Förekomst av blodpropp, allvarlig blödning, intrakraniell blödning och hjärtinfarkt samt död

Utvärderingen avser även att jämföra dabigatranbehandling med warfarinbehandling avseende kostnader och kostnadseffektivitet.

Beskrivning av den utvärderade metoden

Dabigatran har en direkt hämmande effekt på koagulationsfaktorn trombin. Trombin är den aktiverade formen av protrombin (koagulationsfaktor II) och har en central funktion i den så kallade koagulationskaskaden. Dabigatran ges som *dabigatranetexilat* som är en prekursor/prodrug till den aktiva substansen. Den trombinhämmande effekten av dabigatran är specifik och reversibel.

Dabigatran har en halveringstid på 12–17 timmar och rekommendationen är att dosering sker en till två gånger per dygn beroende på indikation. Dabigatran uppvisar ett linjärt förhållande mellan dos och plasmakoncentration och mellan koncentration och effekt på koagulationsparametrar. Dabigatran absorberas relativt snabbt (maximal plasmakoncentration efter cirka två timmar) och upptaget påverkas något av kosten. Biotillgängligheten för läkemedlet är låg, i medeltal endast 6,5 procent, vilket leder till en stor variabilitet såväl mellan (80%) som inom (50%) individer. Läkemedlet utsöndras i oförändrad form via njurarna, och effekten är därmed beroende av njurfunktion. Dabigatranhalten ökar vid kreatininclearance under 50 ml/min, och vid kreatininclearance under 30 ml/min ökar koncentrationen av dabigatran cirka sex gånger.

Dosreduktion bör ske för patienter äldre än 75 år och vid nedsatt njurfunktion. Läkemedlet är idag godkänt i Europa för användning som trombosprofylax efter elektiv knä- och höftplastik.

Dabigatran är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) och ökad exponering av dabigatran förväntas vid samtidig behandling med P-gp-hämmare. Dosreduktion är därför rekommenderad vid samtidig behandling med amiodaron, verapamil och kinidin. P-gp-induceraren rifampicin minskar effekten av behandlingen. Samtidig behandling med ketoconazol är kontraindicerat. Läkemedel som höjer magsäckens pH kan påverka upptaget av dabigatranetexilat eftersom ett lågt pH ökar absorptionen av

läkemedlet. Pantoprazol minskar således dabigatrankoncentrationen med 30 procent mätt som ytan under tidskoncentrationskurvan (AUC).

Målgrupp

Målgruppen som har studerats för behandling med dabigatran är personer med förmaksflimmer utan klaffel och ökad risk för cerebral och systemisk embolism, dvs CHADS₂ med ≥ 1 poäng enligt ovan. Hittills har bara den grupp av patienter studerats som har indikation för warfarinbehandling.

Relation till andra metoder

Vid förmaksflimmer med betydelsefull risk för tromboemboliska komplikationer finns indikation för antitrombotisk behandling för att minska risken att drabbas av stroke. För närvarande finns endast ett fåtal läkemedel registrerade för antitrombotisk behandling vid förmaksflimmer. I Sverige är warfarin helt dominerande och har funnits som läkemedel i mer än 60 år.

Warfarin hämmar bildningen av de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna i levern. Warfarin har en komplicerad farmakokinetik och påverkas av andra faktorer som födointag och läkemedel [8]. Det finns en stor individuell skillnad vad gäller dygnsdos av warfarin. Behandling med warfarin styrs därför genom kontroll av PK(INR) som har en mycket god korrelation till läkemedelseffekten. Det rekommenderade terapeutiska intervallet för PK(INR) är 2–3 [1,2]. Det finns en relation mellan PK(INR)-värde och blödningsbenägenhet och därmed möjlighet att anpassa behandlingen till låg-, normal- eller högentensivt målvärde inom det terapeutiska intervallet. Dokumentation är dock begränsad vid andra intervall än det rekommenderade.

Det finns en välbeskriven genetisk variation vad gäller warfarinomsättningen. Läkemedelsbehovet bestäms av generna för de enzym som metaboliserar warfarin men också av gener för de enzym som metaboliserar K-vitamin. Dessa gener varierar mellan olika individer. Man har visat att det finns flera varianter av generna som resulterar i enzym med olika aktivitet. För närvarande rekommenderas dock inte någon regelmässig gentestning i samband med att behandling med warfarin påbörjas.

En säker warfarinbehandling kräver regelbundna kontroller av PK(INR), riktlinjer för patientinformation och regelbundna kontroller för att utvärdera behandlingen. I Sverige är antikoagulantiaverksamheten väl utbyggd och warfarinbehandlingen, mätt som TTR, har en hög kvalitet. Redovisning från kvalitetsregister som Auricula har visat att TTR för många AK-mottagningar i Sverige ligger på cirka 75 procent, om insättningsperioden inte

inkluderas [9]. Huruvida mottagningar vars resultat inte rapporteras in till registret håller samma höga kvalitet är dock oklart.

Ett alternativ till warfarin vid förmaksflimmer är trombocythämmande behandling med acetylsalicylsyra (ASA). Behandling med ASA är främst aktuell vid låg tromboembolisk risk (CHADS₂ 0–1) eller för patienter som har kontraindikationer för warfarin. Även patienter som förväntas ha sämre följsamhet till eller högre risk med warfarin erbjuds ofta istället behandling med ASA. Acetylsalicylsyra är inte ett antikoagulantialäkemedel och har en sämre skyddseffekt jämfört med warfarin. Med ASA minskar risken för ischemisk stroke med cirka 20 procent, att jämföra med en relativ riskminskning på 50–70 procent vid välinställd warfarinbehandling [1]. Blödningsrisken ökar också vid ASA-behandling, även vid förhållandevis låga doser (75 milligram dagligen). Även klopidogrel (i kombination med ASA) har nyligen fått denna indikation.

Patientnytta

Beskrivning av RE-LY-studien

RE-LY är en randomiserad studie om drygt 18 000 patienter med förmaksflimmer och ytterligare minst en riskfaktor för ischemisk stroke (Tabell 1) [10]. Studien genomfördes vid nära 1 000 centra i 40-talet länder och medianuppföljningstiden var två år. Patienterna i studien lottades till tre olika behandlingsalternativ: dabigatran 110 milligram två gånger dagligen (I1), dabigatran 150 milligram två gånger dagligen (I2) eller behandling med warfarin (K). Behandling med dabigatran gjordes enligt ett dubbelblindat upplägg, dvs varken patienterna eller forskarna hade kännedom om vilken dosgrupp dabigatranpatienterna tillhörde. Warfarinbehandling gjordes öppet med sedvanliga kontroller av PK(INR). RE-LY har så kallad "non-inferiority"-upplägg, vilket innebär att studien syftar till att undersöka om dabigatranbehandling är minst lika effektivt som behandling med warfarin med avseende på de uppsatta utfallsmåtten.

Patienter

Av inkluderade patienter var 64 procent män, medelåldern var 71 år och CHADS₂-score var i medeltal 2,1. I övrigt hade 32 procent hjärtsvikt, 23 procent diabetes mellitus, 79 procent hypertoni, 16 procent tidigare hjärtinfarkt och 20 procent tidigare ischemisk stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA). Cirka 40 procent behandlades med ASA och 44 procent med statiner vid studiestart. Tjugo procent fick ASA under hela studien. Hälften av patienterna hade tidigare haft långtidsbehandling (mer än 60 dagar) med antikoagulantia. Det redovisas dock inte i studien hur stor andel som aldrig tidigare erhållit antikoagulantia. Skäl att inte inkluderas i studien

var bl a kontraindikation för warfarinbehandling, grav njursjukdom med kreatininclearance mindre än 30 ml/min, tillstånd med ökad blödningsrisk, aktiv leversjukdom och graviditet.

Bortfall

Antalet patienter som avbrutit behandling inom ett år var 15 procent i gruppen med den lägre dosen dabigatran, 16 procent i gruppen med den högre dosen och 10 procent i warfaringruppen. Efter två år var avbrottsfrekvensen 21 procent i vardera dabigatrangrupp och 17 procent i warfaringruppen. Avbrottsfrekvensen var statistiskt signifikant större i dabigatrangrupperna än i warfaringruppen och den vanligaste orsaken till behandlingsavbrott var patientens eget önskemål. Hur de patienter som avbröt studien behandlades framgår inte.

Resultatmått

Primärt effektmått i studien var förekomst av stroke eller systemisk embolisering. Stroke definieras som ett plötsligt fokalt neurologiskt bortfall inom ett område motsvarande en större cerebral artär och kategoriserad som ischemisk, hemorragisk eller ospecificerad stroke. *Primärt säkerhetsmått* var förekomst av allvarlig blödning. *Sekundära effektmått* var stroke, systemisk embolism och död oavsett orsak. Andra effektparametrar som har redovisats är hjärtinfarkt, lungembolism, TIA och sjukhusvård.

Säkerhetsmättet allvarlig blödning definieras i studien som en blödning som orsakat en sänkning av hemoglobin med >20 g/l, eller som krävt transfusion av ≥2 enheter blod, eller en blödning i kritiskt organ/område och som varit symtomgivande. En undergrupp av allvarlig blödning är livshotande blödning som definieras som intrakraniell blödning, eller blödning som orsakat en sänkning av hemoglobin med >50 g/l, eller blödning som krävt transfusion av ≥4 enheter blod, eller blödning som krävt användning av inotropa läkemedel/kirurgi, eller blödning med dödlig utgång. Mindre blödning är alla blödningar som inte definieras som allvarliga. I publikationen redovisas hur händelserna stroke, hemorragisk stroke, intrakraniell blödning och systemisk embolism har definierats. Dock framgår det inte tydligt att alla strokehändelser dokumenterades radiologiskt. Dokumentationen kring varje utfall granskades av två oberoende experter, vilka var blindade för den behandlingsgrupp patienten tillhört.

"Time in therapeutic range" (TTR) var i genomsnitt 64 procent för warfaringruppen i hela studien. I den subgruppsanalys som publicerats separat [12] har resultaten för cTTR ("centre's mean time in therapeutic range") vid de olika centra uppdelats i kvartiler (från den fjärdedel av centra som låg lägst avseende cTTR till den fjärdedel som låg högst) och korrelerats till behandlingsresultaten.

Syftet var att analysera betydelsen av warfarinbehandlingens kvalitet för resultatjämförelsen med dabigatran. Uppdelat på nation hade de svenska studiecentra den högsta cTTR (i genomsnitt 77%) och ingick därmed i den fjärde kvartilen (cTTR >72,6%) i analysen.

Resultat

Studien planerades som en "non-inferiority"-studie, men "superiority"-analyser har gjorts pga utfallet. Analyserna är enligt "intention to treat". Per protokoll-analyser finns inte redovisat. Primärt effektmått, stroke och systemisk embolism, var "non-inferior" för den lägre dabigatrandosen och statistiskt signifikant bättre för den högre dabigatrandosen jämfört med warfarin. Det största antalet stroke var av icke-hemorragisk natur, men den stora skillnaden mellan dabigatran- och warfarin-grupperna sågs i antalet hemorragiska stroke. I subgruppsanalysen visade motsvarande resultat för fjärde kvartilen (cTTR >72,6%) ingen skillnad i primärt effektmått mellan grupperna [12].

För de andra effektmåtten som hjärtinfarkt, lungembolism, sjukhusvård och död förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna. I subgruppsanalysens fjärde kvartil (cTTR >72,6%) sågs för det sammansatta måttet stroke, systemisk embolism, lungembolism, hjärtinfarkt och död i hjärt- och kärlsjukdom färre händelser i warfarin-gruppen, HR³ 1,29 (95% KI⁴, 1,01 till 1,64) jämfört med den lägre dosen av dabigatran.

Allvarlig blödning uppstod mer sällan hos patienter behandlade med den lägre dosen dabigatran jämfört med warfarin. Den statistiska analysen för hela studiepopulationen visade en lägre risk för blödning med den lägre dosen dabigatran, men en likvärdig blödningsrisk för den högre dosen och warfarin. I fjärde kvartilen i subgruppsanalysen visade motsvarande analys ingen fördel med dabigatran jämfört med warfarin. En påtaglig skillnad mellan behandlingsarmarna i hela studien var risk för gastrointestinal blödning som var vanligare hos patienter med dabigatran. I subgruppsanalysen såg man statistiskt signifikant fler allvarliga gastrointestinala blödningar med den högre dabigatrandosen, HR 2,00 (95% KI, 1,25 till 3,21). Risken för intrakraniell blödning var statistiskt signifikant högre med warfarin. Med hänsyn taget till det stora antalet redovisade utfallsmått, speciellt på säkerhetssidan, bör skillnader mellan behandlingsarmarna för enskilda utfallsmått tolkas med försiktighet. Det fanns en trend till färre dödsfall (oavsett orsak) i warfarin-gruppen i subgruppsanalysen.

³ "Hazard ratio".

⁴ Konfidensintervall.

Samlad bedömning

RE-LY-studien som helhet

Slutsatsen från hela RE-LY-studien är att dabigatran i den högre dosen i jämförelse med warfarin har visat positiva effekter avseende profylax mot kardioembolisk stroke utan ökad blödningsrisk. Den lägre dabigatrandosen gav samma profylaktiska effekt, med lägre blödningsrisk. Initialt såg man dock en statistiskt signifikant ökad risk för hjärtinfarkt för den högre dabigatrandosen och en stark trend för den lägre. Efter korrektion [11] för missade tysta infarkter kvarstår en tydlig trend för en större infarktisk för dabigatran. Orsaken till denna trendmässiga skillnad är oklar även om warfarin tidigare har visats ha viss sekundärprofylaktisk effekt mot hjärtinfarkt [13].

Subgruppsanalys baserad på warfarinbehandlingens kvalitet

I jämförelsen mot warfarin ses de positiva skillnaderna till dabigatrans fördel minska ju högre kvalitet warfarinbehandling har [12]. Man har dock inte kunnat visa en jämförelse på individbasis, dvs de som har en bra respektive dålig warfarinbehandling mätt som TTR jämfört med dabigatran 150 milligram två gånger dagligen respektive 110 milligram två gånger dagligen, utan endast per center. Den genomsnittliga warfarinbehandling (mätt som genomsnitt-TTR) i Sverige är av högre kvalitet än i flera av de i studien deltagande länderna [9]. Data från subgruppsanalysen, baserad på uppdelning av centra efter kvalitet på warfarinbehandling (cTTR), indikerar att de i huvudstudien statistiskt säkerställda skillnaderna för det primära utfallsmåttet (stroke och systemisk embolisering) till dabigatrans fördel inte gäller för warfarinbehandlade patienter med förmaksflimmer i Sverige, där genomsnittlig TTR i rutinsjukvård är omkring 75 procent.

Sekundära utfallsmått

Vid granskning av sekundära utfallsmått och säkerhets-effekter finns vissa tydliga skillnader och trender mellan behandlingsarmarna. Det finns dock anledning till stor försiktighet vid granskning av sekundära effektmått och säkerhetsutfall då risken att upptäcka slumpmässiga skillnader är stor pga det stora antalet utfallsmått. Detta gäller i synnerhet när man begränsar granskningen till den subgrupp med mest välskött warfarinbehandling som är mest relevant för svenska förhållanden.

- Risken för intrakraniell blödning är statistiskt signifikant högre för warfarin, och risken förefaller inte att påverkas av kvaliteten på warfarinbehandling. Den absoluta risken för intrakraniell blödning är liten, men händelserna av utomordentligt stor betydelse för drabbade individer och sjukvården.

Tabell 1 Inkluderade studier.

Studie Författare År, ref	Studieupplägg (studiedesign, PICO)	Studiegrupper (antal patienter)	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
RE-LY Connolly et al 2009 [10] (huvudstudie) Connolly et al 2010 [11]	<ul style="list-style-type: none"> • RCT ("non-inferiority") • Patienter med förmaksflimmer och ökad risk för stroke • I1: Dabigatran 110 mg x 2 per dag • I2: Dabigatran 150 mg x 2 per dag • K: Warfarin • 2 års uppföljning (median) • Primärt effektmått: stroke eller systemisk embolisering. Primärt säkerhetsmått: allvarlig blödning 	I1: 6 015 I2: 6 076 K: 6 022 63,6% män Medelålder: 71 år <u>Avbrutit behandling inom 1 år (%)</u> I1: 14,5 I2: 15,5 K: 10,2 <u>Avbrutit behandling inom 2 år (%)</u> I1: 20,7 I2: 21,2 K: 16,6 Signifikant större behandlingsavbrott i interventionsgrupperna Främsta skälet för avbrott var patientens eget beslut	<u>Stroke eller systemisk embolisering</u> I1: 183 (1,54%/år) I2: 134 (1,11%/år) K: 202 (1,71%/år) <i>RR (95% KI)</i> I1: 0,90 (0,74; 1,10) I2: 0,65 (0,52; 0,81) <i>ARR per år</i> I1: 0,17 procentenheter I2: 0,60 procentenheter <u>Allvarlig blödning</u> I1: 342 (2,87%/år) I2: 399 (3,32%/år) K: 421 (3,57%/år) <i>RR (95% KI)</i> I1: 0,80 (0,70; 0,93) I2: 0,93 (0,81; 1,07) <u>Intrakraniell blödning</u> I1: 27 (0,23%/år) I2: 36 (0,30%/år) K: 87 (0,74%/år) <i>RR (95% KI)</i> I1: 0,31 (0,20; 0,47) I2: 0,40 (0,27; 0,60) <u>Hjärtinfarkt</u> I1: 98 (0,82%/år) I2: 97 (0,81%/år) K: 75 (0,64%/år) <i>RR (95% KI)</i> I1: 1,29 (0,96; 1,75) I2: 1,27 (0,94; 1,71) <u>Död oavsett orsak</u> I1: 446 (3,75%/år) I2: 438 (3,64%/år) K: 487 (4,13%/år) <i>RR (95% KI)</i> I1: 0,91 (0,80; 1,03) I2: 0,88 (0,77; 1,00) <u>Biverkningar</u> Dyspepsi signifikant vanligare i I1 och I2 jämfört med K. I övrigt inga skillnader	Hög studiekvalitet Multicenterstudie med 951 deltagande centra från 44 länder Patienter randomiserades till I1 eller I2 med dubbelblindat upplägg, eller till öppen behandling med warfarin doserat utifrån månatliga kontroller av PK(INR) (målvärde 2–3) Medel-TTR i warfarin-gruppen var 64% Medelålder var 71 år, medelvärde på CHADS ₂ -skalan var 2,1 Relativt hög andel patienter hade samtidig behandling med ASA (40% vid "baseline", ca 20% vid uppföljning, alla grupper) Resultatanalys enligt ITT, PP-analys ej redovisad Sponsrad av Boehringer Ingelheim Otillräcklig beskrivning av skäl för studieavbrott och hur patienter som avbrutit studien har följts upp Oklar beskrivning av verifiering av vissa utfallsmått

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 Fortsättning.

Studie Författare År, ref	Studieupplägg (studiedesign, PICO)	Studiegrupper (antal patienter)	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
RE-LY Wallentin et al 2010 [12] (subgrupps- analys avseende cTTR)	Se Connolly et al 2009 [10] på föregående sida		<p><u>Stroke eller systemisk embolisering, cTTR >72,6%</u> I1: 36 (1,23%/år) I2: 38 (1,27%/år) K: 40 (1,34%/år)</p> <p>RR (95% KI) I1: 0,92 (0,59; 1,45) I2: 0,95 (0,61; 1,48)</p> <p><u>Allvarlig blödning, cTTR >72,6%</u> I1: 82 (2,81%/år) I2: 108 (3,60%/år) K: 93 (3,11%/år)</p> <p>RR (95% KI) I1: 0,90 (0,67; 1,21) I2: 1,16 (0,88; 1,54)</p> <p><u>Intrakraniell blödning, cTTR >72,6%</u> I1: 6 (0,21%/år) I2: 9 (0,30%/år) K: 23 (0,77%/år)</p> <p>RR (95% KI) I1: 0,27 (0,11; 0,66) I2: 0,39 (0,18; 0,84)</p> <p><u>Hjärtinfarkt</u> Ej särredovisat</p> <p><u>Död oavsett orsak, cTTR >72,6%</u> I1: 105 (3,60%/år) I2: 99 (3,30%/år) K: 91 (3,04%/år)</p> <p>RR (95% KI) I1: 1,18 (0,89; 1,57) I2: 1,08 (0,81; 1,44)</p>	Resultat från subgrupps- analys avseende TTR vid de olika centra. Resultat redovisas enbart för övre kvartilen (cTTR >72,6%) hos warfarinbehandlade. Medel-TTR i warfarin- gruppen i Sverige var 77%

ARR = Absolut riskreduktion; ASA = Acetylsalicylsyra; CHADS₂ = Riskscore baserat på hjärtsvikt, hypertoni, ålder, diabetes och tidigare stroke; cTTR = Genomsnittligt TTR för alla inkluderade patienter från samma center; I = Interventionsgrupp; ITT = "Intention to treat", alla inkluderade patienter analyseras i enlighet med randomiseringsresultatet; K = Kontrollgrupp; KI = Konfidensintervall; PICO = Patient, intervention, kontroll, utfall; PK(INR) = Protrombinkomplex, internationellt normaliserad kvot; PP = Per protokoll, endast patienter som fullföljt behandling enligt förutbestämda kriterier inkluderas i analysen; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvot; TTR = Den tid som patientens warfarin-effekt är inom önskat intervall

- Denna skillnad motsvaras dock inte av någon trend till lägre dödlighet för dabigatrangrupperna utan tvärtom en tydlig trend till lägre dödlighet i warfaringruppen ju bättre kvaliteten på warfarinbehandlingen är (Tabell 1) [12].
- En liknande trend finns för allvarliga blödningar, i synnerhet allvarliga magblödningar, vilka är statistiskt signifikant fler med den högre dabigatrandosen jämfört med välskött warfarinbehandling.
- Likaså finns ett antal sammansatta tromboemboliska effektmått med såväl trendmässiga som statistiskt signifikanta skillnader till fördel för välskött warfarinbehandling.
- Utfallet hjärtinfarkt, som i hela studien visade en trend till fördel för warfarin, redovisas inte separat för subgruppen av centra med välskött warfarinbehandling.

Tabell 2 Sammanfattande resultat för behandling med dabigatran (110 mg x 2 respektive 150 mg x 2) jämfört med välinställd behandling med warfarin (cTTR >72,6%) [12].

Effektmått	Antal patienter (antal studier och studietyp)	Relativ risk (95% KI)	Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Stroke och systemisk embolisering	I1: 2 991 (1 RCT) I2: 3 023 (1 RCT)	I1: 0,92 (0,59; 1,45) I2: 0,95 (0,61; 1,48) Ingen skillnad	–	⊕⊕⊕○ Måttligt starkt	–1 för precision, få händelser
Allvarlig blödning	I1: 2 991 (1 RCT) I2: 3 023 (1 RCT)	I1: 0,90 (0,67; 1,21) I2: 1,16 (0,88; 1,54) Ingen skillnad	–	⊕⊕⊕○ Måttligt starkt	–1 för precision, få händelser
Intrakraniell blödning	I1: 2 991 (1 RCT) I2: 3 023 (1 RCT)	I1: 0,27 (0,11; 0,66) I2: 0,39 (0,18; 0,84) Fördel dabigatran	I1: 11 färre I2: 9 färre	⊕⊕⊕○ Måttligt starkt	–2 för precision, mycket få händelser +1 för effektstorlek
Död oavsett orsak	I1: 2 991 (1 RCT) I2: 3 023 (1 RCT)	I1: 1,18 (0,89; 1,57) I2: 1,08 (0,81; 1,44) Ingen skillnad	–	⊕⊕⊕○ Måttligt starkt	–1 för precision, få händelser

cTTR = Genomsnittligt TTR för alla inkluderade patienter från samma center; I1 = Dabigatran 110 mg x 2; I2 = Dabigatran 150 mg x 2;
RCT = Randomiserad kontrollerad studie; TTR = Den tid som patientens warfarineffekt är inom önskat intervall

När man väger samman nytta och risker kvarstår helhetsbedömningen att ingen av behandlingarna är överlägsen den andra vid jämförelse inom gruppen centra med välskött warfarinbehandling (cTTR >72,6%). En förutsättning för denna slutsats är således att kvaliteten på warfarinbehandlingen upprätthålls på denna höga nivå även framgent.

Betydelser av skillnader i hantering

Biverkningsrisken med leverpåverkan som setts för andra trombinhämmare har inte påvisats för dabigatran i RE-LY-studien. Studier med andra nya per orala antikoagulantia pågår och studieresultatet förväntas bli presenterade inom de närmaste åren. Dabigatran är godkänt sedan 2008 som postoperativ trombosprofylax vid elektiv höft- och knäplastik. Ännu har inga nya eller potentiellt farliga biverkningar identifierats.

Jämfört med warfarin har dabigatran en mer förutsägbar effekt och mindre risk för interaktioner med kost och andra läkemedel [8]. En fördel är att behandling med dabigatran inte kräver den rutinmässiga kontroll av behandlingsintensitet som är nödvändig vid warfarinbehandling. En nackdel är att det saknas möjligheter att reversera effekten vid överbehandling. Vidare finns för närvarande ingen rutinmetod för monitorering av effekt eller blodkoncentration av dabigatran under behandling.

Den förenklade hanteringen med två dagliga per orala doser utan monitorering jämfört med täta vårdkontakter var tredje till fjärde vecka med provtagningar och sjuk-

vårdskontakt för warfarindosering, kan ur ett patientperspektiv upplevas som en klar fördel. Täta vårdkontakter, "waranbricka"⁵ och en dos per dag, talar dock för en bättre följsamhet med warfarin. Rapporter av effekten av dabigatran vid sämre följsamhet, än vad som är fallet inom denna kontrollerade studie, saknas. Det kan vara viktigt att tydliggöra om en patient står på dabigatran på samma sätt som görs med "waranbricka". Regelbunden uppföljning krävs också vid långtidsbehandling med dabigatran.

Målgruppen

Av de cirka 100 000 personer i Sverige som beräknas ha förmaksflimmer med riskfaktorer är det uppskattningsvis omkring hälften som idag har profylaktisk antikoagulantibehandling. Orsaken till den återhållsamma förskrivningen är att många patienter riskerar att drabbas av blödningsskomplikationer pga hög ålder, fallrisk och dålig följsamhet till behandling till följd av nedsatt kognitiv förmåga. Målgruppen för dabigatranbehandling kan därför eventuellt komma att bli avsevärt större och omfatta patientgrupper som inte studerats i RE-LY-studien. Detta förutsätter att patienter som behandlas med dabigatran inte behöver monitoreras och att läkemedlet har minst likvärdig skyddseffekt mot blodproppsbildning utan en ökad komplikationsfrekvens jämfört med warfarin i dessa patientgrupper. Underlag för värdering av nytta och risker med dabigatranbehandling för dessa grupper saknas dock.

⁵ En halskedja med bricka där texten visar att personen behandlas med Waran.

Sjukvårdens struktur och organisation

Majoriteten av patienter med förmaksflimmer kontrolleras inom primärvården. Emboliprofylax vid förmaksflimmer är den indikation som bidragit till att antalet antikoagulantibehandlade patienter ökat med cirka 10 procent per år. I den industrialiserade världen behandlas nu närmare 1,5 procent av befolkningen med någon form av antikoagulantia, och warfarin står för drygt 90 procent av alla AVK⁶-läkemedel. Det fanns 2009 cirka 160 000 individer i Sverige som behandlades med warfarin, vilket motsvarar cirka 1,6 procent av befolkningen. Andelen patienter under 80 år med ischemisk stroke och förmaksflimmer som får antikoagulantibehandling i olika landsting varierar mellan 37 och 77 procent. För enskilda vårdinrättningar varierar andelen mellan 29 och 100 procent [14].

Det finns däremot en skillnad mellan olika regioner inom Sverige när det gäller hur kontrollerna av antikoagulantibehandling är organiserade. Centralisering av warfarinbehandling till mottagningar med specialkunniga sjuksköterskor, biomedicinska analytiker och läkare har skett i Sverige, men gäller inte generellt. Tillsammans med införande av hjälpmedel för förskrivare i form av databaserade journalprogram för registrering och dosering har vården blivit säkrare och enklare. Patienter med antikoagulantibehandling har behov av regelbundna kontakter med sjukvården och god tillgänglighet för rådgivning vid t ex tandläkaringrepp, nya läkemedel, operationer och andra händelser som komplicerande sjukdomar. Det finns på både nationell och regional nivå önskemål om samordning av behandlingsriktlinjer och kvalitetsuppföljning. Detta för att kunna utvärdera olika behandlingar vid förmaksflimmer samt kvalitet och risker vid antikoagulantibehandling (både var för sig och tillsammans).

En hög kvalitet på warfarinbehandling, dvs stor andel PK(INR) inom terapeutiskt intervall, minskar risken för blödning och förnyad blodproppsbildning. Nuvarande organisation med AK-mottagningar är resurskrävande men innebär också en god uppföljning vad gäller komplicerande sjukdomar och följsamhet till läkemedelsbehandlingen. Vid en eventuell förändrad läkemedelsrekommendation för behandling av förmaksflimmer kommer det ändå att finnas grupper av patienter som fortfarande har indikation för warfarin, varför det kommer att finnas behov av att delar av denna organisation i nuvarande eller något förändrad form bibehålls. Blödningskomplikationer förekommer vid alla former av antikoagulantibehandling och för en säker vård krävs tydliga riktlinjer för hur olika komplikationer ska handläggas. I akuta situationer med allvarlig blödning är det önskvärt att kunna reversera

läkemedelseffekten, och i många situationer är även en metod för att utvärdera klinisk effekt av läkemedlet av värde. Dessa olika aspekter innebär att det vid införandet av ett nytt antikoagulantialäkemedel finns behov av god kunskap både hos behandlande läkare och patient om hur man ska agera i olika situationer.

Ekonomiska aspekter

Av den redovisade RE-LY-studien inklusive subgruppsanalysen framgår att det finns skillnader i olika utfallsvariabler till både dabigatrans och warfarins fördel. Sammantaget är dock ingendera behandlingen generellt sett medicinskt överlägsen den andra hos patienter med förmaksflimmer och ökad risk för stroke och systemisk embolisering i Sverige. Detta innebär att den hälsoekonomiska analysen kan göras med en kostnadsminimeringsanalys, dvs en jämförelse av kostnaderna för de olika behandlingsalternativen.

Av Tabell 3 framgår att den årliga kostnaden för warfarinbehandling vid AK-mottagning i Sverige är cirka 7 200 kronor i genomsnitt, medan kostnaden för dabigatranbehandling med nuvarande pris är cirka 17 100 kronor. Vid den nuvarande kostnaden för dabigatran är således warfarinbehandling ett bättre alternativ ur kostnadseffektivitetssynpunkt.

Kostnaden per dygnsdos för dabigatran behöver därför minska från nuvarande 42 kronor till cirka 15 kronor för att metoderna ska vara likvärdiga från ekonomisk synpunkt.

Den ekonomiska analysen gäller ur ett samhällsperspektiv anpassad till svenska förhållanden. Dock är det viktigt att notera att kostnadsjämförelsen är mycket känslig för skillnader i exempelvis resekostnader och patienttid, och kostnadsbildens förändras t ex vid långa resor till provtagning i glesbygd. Även om en stor andel av de patienter som är aktuella för behandling med antikoagulantia inte är i förvärsaktiv ålder, finns det patienter för vilka frekventa provtagningar kan påverka arbetslivet negativt. Dabigatranbehandling kan därmed bli gynnsamt från kostnadseffektivitetssynpunkt för vissa patienter som har lång resväg till mottagning och om patienternas tid har hög alternativkostnad, dvs om hänsyn skulle tas till indirekta kostnader i form av produktionsbortfall. I den ekonomiska analysen ingår inte heller någon värdering av t ex ökad bekvämlighet som dabigatranbehandling kan innebära i och med att patienterna kan slippa den regelbundna provtagning som är nödvändig vid behandling med warfarin.

Etiska aspekter

Det finns ett antal intresse- och värderingskonflikter som är viktiga att lyfta fram i samband med frågan om dabigatrans plats i antikoagulantibehandlingen vid förmaksflimmer:

⁶ Vitamin K-antagonister.

- Det finns ett intresse från skattebetalare och deras politiska representanter att hålla nere kostnaderna för sjukvården men samtidigt vara försäkrade en god vård vid behov. Detta intresse ställs mot patientens intresse att få tillgång till den behandling som upplevs ge mest autonomi/integritet när kostnaden hanteras solidariskt.
- Det finns en värderingskonflikt hos skattebetalare och deras politiska representanter, vilka å ena sidan vill hålla nere kostnaderna för sjukvården men å andra sidan vill möjliggöra en utveckling av nya effektiva

Tabell 3 Beräknade kostnader för warfarin- respektive dabigatranbehandling. Uppgifterna är hämtade från SBU Alert-rapporten "Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel" [15]. Liknande kostnader har beräknats i en rapport från Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi i Linköping [16].

Warfarin (behandling vid antikoagulationsmottagning)		
Uppstartskostnader	Styckkostnad (SEK)	Totalkostnad (SEK)
Besök, 5 st	200	1 000
Resekostnad, 5 resor	50	250
Patienttid, 5 besök	30	150
Summa		1 400
Annuitet (över 5 år)		300
Löpande kostnader per år	Styckkostnad (SEK)	Totalkostnad (SEK)
Läkemedel	700	700
Besök, 16 st	200	3 200
Resekostnad, 16 resor	50	800
Patienttid, 16 besök	25	400
Summa		5 100
Annuitet, uppstart		300
Totalkostnad per år		5 400
Läkarbesök, 1 st	1 790	1 790
Totalt per år inklusive läkarbesök		7 190
Dabigatran		
Löpande kostnader per år	Styckkostnad (SEK)	Totalkostnad (SEK)
42 kronor per DDD		15 330
Läkarbesök, 1 st	1 790	1 790
Totalt per år inklusive läkarbesök		17 120

DDD = Definerad dygnsdos

behandlingsmetoder, vilket bygger på att läkemedelsindustrin och andra aktörer kan sälja sina produkter med rimlig lönsamhet. Eftersom läkemedelsutveckling inte är en angelägenhet för enskilda länder är denna problematik av global dimension och ansvaret i vid mening kollektivt mellan länder.

- Det finns ett gemensamt intresse från tillverkaren och den aktuella patientgruppen att ta fram ett läkemedel med ett mervärde för patienten i form av en ökad grad av autonomi och integritet. Samtidigt finns dock ett lönsamhetsintresse från tillverkaren, vilket kan komma att ställas mot den aktuella patientgruppens möjlighet att få tillgång till behandlingen.
- Det finns en intressekonflikt mellan patienter som skulle kunna få tillgång till en effektiv behandling som samtidigt ger en ökad grad av autonomi och integritet, och andra patientgrupper som även framledes kommer att behöva behandling med traditionella antikoagulantia. Om patientunderlaget för AK-mottagningarna sjunker, vilket riskerar att försämra kvaliteten och servicenivån på verksamheten, drabbar det de senare patientgrupperna.

Dessa värderings- och intressekonflikter är av olika betydelse och dignitet och kan spela olika roll vid besluts-situationer.

Kostnadseffektivitetsprincipen är tillsammans med behovssolidaritetsprincipen grundläggande vid prioritering av användning av sjukvårdsresurser [17]. Även om det aktuella kunskapsläget inte sammantaget visar några tydliga kliniska eller ekonomiska fördelar med dabigatran på gruppnivå, kan det dock finnas enskilda patienter som av medicinska eller andra skäl är mindre lämpliga eller olämpliga för warfarinbehandling:

- Patienter som är svårinställda på warfarin.
- Inom indikationen förmaksflimmer med ökad risk för kardioembolisk stroke finns patienter som idag inte får antikoagulantibehandling pga kontraindikationer mot warfarin. Denna typ av patienter ingick inte i RE-LY-studien och något bra underlag för att bedöma deras nytta av eller risk med dabigatranbehandling finns inte för närvarande. Vid en samlad individuell medicinsk bedömning kan dock vissa av dessa patienter komma ifråga för dabigatranbehandling.
- Vidare kan vissa individer uppleva att fördelen med dabigatran ur integritets- eller autonomisynpunkt är av stor betydelse. I extremfallet kan kravet på täta provtagningar utgöra ett betydelsefullt hinder för behandling.

Om den aktuella indikationen inte inkluderas i läkemedelsförmånen innebär det att privatekonomiska faktorer kan komma att styra dessa patientgruppers behandling. Ur ett behovs- och solidaritetsperspektiv är det därför viktigt att samhällets ansvar för den ökade läkemedelskostnaden för dessa individer beaktas.

Forskningsbehov

Underlag för dabigatranbehandling av patienter med gravt nedsatt njurfunktion behöver tas fram.

Följande producent har givits möjlighet att kommentera manus

Boehringer Ingelheim AB

Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

Litteratursökning

Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase t o m december 2010. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Bilaga 1. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten.

Kvalitetsgranskning

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. En enskild studies informationsvärde kan dock variera beroende på t ex vilket utfall/effektmått som utvärderas.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE [18]. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande/förstärkande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, effekttorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos-respons samband. Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer. Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

I enlighet med SBU:s metodik granskades de abstraktlistor som genererades vid databassökningen i detta projekt av de två sakkunniga oberoende av varandra. De studier som minst en av de sakkunniga bedömde som

potentiellt relevanta för frågeställningarna rekviderades i fulltext. De studier som vid granskning i fulltext inte visade sig uppfylla inklusionskriterierna exkluderades. Bedömningen har gjorts bl a med hänsyn till studiestorlek och effektmått. Data från studierna infördes i en tabell tillsammans med bedömd studiekvalitet samt eventuella kommentarer.

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli och kan rekvideras från SBU (Box 3657, 103 59 Stockholm, eller e-post: registrator@sbu.se).

SBU har på detta underlag bedömt att jäv inte föreligger.

Referenser

1. 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.
2. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114(7):e257-354.
3. Fryckstedt J, Asker-Hagelberg C. Läkemedelsrelaterade problem vanliga på medicinakuten – orsak till inläggning hos nästan var tredje patient, enligt kvalitetsuppföljning. *Läkartidningen* 2008;105(12-13):894-8.
4. Läkemedelsverket. Rapporterade biverkningar 2008. <http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2009/Rapporterade-biverkningar-2008/>
5. Hillarp A, Egberg N, Nordin G, Stigendal L, Fagerberg I, Lindahl TL. Local INR calibration of the Owren type prothrombin assay greatly improves the intra- and interlaboratory variation. A three-year follow-up from the Swedish national external quality assessment scheme. *Thromb Haemost* 2004;91(2):300-7.
6. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69(3):236-9.
7. Boudin F, Nie JY, Bartlett JC, Grad R, Pluye P, Dawes M. Combining classifiers for robust PICO element detection. *BMC Med Inform Decis Mak* 2010;10:29.
8. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1095-106.
9. Personlig kommunikation med ansvariga för kvalitetsregistret Auricula, Rosenqvist M och Sjalander A, januari 2011.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363(19):1875-6.
12. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, 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(9745):975-83.

13. Earl MA, Mauro VF. The Clinical Impact of Administering Warfarin to Post-Myocardial Infarction Patients. *Journal of Pharmacy Practice* 2004;17:266-9.
14. Riks-Stroke, Årsrapporter, <http://www.riks-stroke.org/index.php?content=analyser>
15. SBU. Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); Alert-rapport nr 2007-05. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>
16. Davidson T, Levin L-Å. Kostnaden för förmaksflimmer i Östergötland. Linköpings universitet; CMT Rapport 2006:5. ISSN 0283-1228.
17. De nya läkemedelsförmånerna. Regeringens proposition 2001/02:63 (sid 44). <http://www.regeringen.se>
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6.

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Alert-rapporterna tas fram i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet).

Denna utvärdering publicerades år 2011. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

SBU Alert-rapport 2011-04 • ISSN 1652-7151 (webb)
Rapporten kan beställas från SBU:
Internet: www.sbu.se • Telefon: 08-412 32 00

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad
Lars Borgquist, Professor, Allmänmed, Hälsoekonomi
Bo Carlberg, Docent, Internmedicin
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandsson, Professor, Medicinsk teknik
Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi
Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör (repr SKL)
Viveca Odling, Professor, Gynekologi (repr LV)
Anders Rydh, Docent, Med radiologi, Nuklearmedicin
Anders Tegnell, Med dr, Infektionssjukdomar (repr SoS)
Jan Wahlström, Professor emeritus, Klinisk genetik
Anna Åberg Wistedt, Professor, Psykiatri

SBU:s nämnds arbetsutskott

Susanna Axelsson, David Bergqvist, Håkan Ceder,
Tove Hellerström, Jan Liliemark, Nina Rehnqvist,
Måns Rosén och Ewalotte Ränzlöv.

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU
Grafisk produktion: Elin Rye-Danjelsen, SBU

Bilaga 1 Sökstrategi

PubMed 1950–2010 (december)

Sökstrategi: dabigatran som blodproppsförebyggande medel, samt ekonomiska aspekter

Atrial fibrillation Atrial fibrillation (TW)	AND	Dabigatran etexilate (SN) Dabigatran (TW) Dabigatranetexilat(e) (TW) Oral thrombin inhibitor(s) (TW)	AND	Clinical trial (PT) Clinical trial(s) (TW) Clinical(ly) controlled (TW) Controlled (TW) Randomised (TW) Randomized (TW) Random (TW) Randomly (TW) Costs and cost analysis/economics Cost benefit analysis/economics Cost benefit (TW) Cost effectiveness (TW) Cost utility (TW)
---	-----	---	-----	---

Cochrane Library t o m 2010 (december)

Sökstrategi: dabigatran som blodproppsförebyggande medel, samt ekonomiska aspekter

Atrial fibrillation Atrial fibrillation (ti, ab, kw)	AND	Dabigatran (ti, ab, kw) Dabigatranetexilat(e) (ti, ab, kw)
---	-----	---

Embase 1974–2010 (december)

Sökstrategi: dabigatran som blodproppsförebyggande medel

Heart atrium fibrillation/exp Heart atrium fibrillation (TW) Atrial fibrillation/exp Atrial fibrillation (TW)	AND	Dabigatran etexilate/exp Dabigatran/exp Dabigatran (TW) Dabigatranetexilat(e) (TW) Oral thrombin inhibitor(s) (TW)	AND	Controlled clinical trial/exp Clinical trial(s) (TW) Clinical(ly) controlled (TW) Controlled (TW) Randomised (TW) Randomized (TW) Random (TW) Randomly (TW)
--	-----	--	-----	--

Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges.

PT = publication type; SN = substance name; TW = text word

Söktermerna i Cochrane Library har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges.

ti = title; ab = abstract; kw = keyword

Söktermerna i Embase har utgjorts av nyckelord specifika för databasen om inget annat anges.

/exp = explode; TW = text word