

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU:s sammanfattning och slutsatser

I denna systematiska kunskapsöversikt har vi undersökt hur starkt det vetenskapliga stödet är för att personer som är 65 år och äldre har nytta av behandling med perorala antikoagulantia och trombocythämmare (läkemedel som hämmar blodets levringsförmåga) eller om riskerna överväger. Med *nytta* avses förhindrande av kardiovaskulära händelser och med *risk* avses här blödningar.

Vi har gått igenom de läkemedel som var godkända i Sverige år 2013 och på deras respektive indikationer, men vi redovisar även nya ännu icke godkända läkemedel vars effekter har studerats i kliniska studier.

Slutsatser

- ▶ Det finns inga vetenskapligt underbyggda skäl att enbart på grund av hög ålder avstå från att behandla patienter med blodförtunnande läkemedel (perorala antikoagulantia eller trombocythämmare). Balansen mellan nytta och risk är överlag minst lika bra hos äldre personer som hos yngre. Detta gäller för de flesta av de studerade indikationerna såsom förmaksflimmer, stroke och hjärtinfarkt.
- ▶ Studier på det här området omfattar sällan uttalat sjuka äldre personer med många samtidiga läkemedelsbehandlingar. Den ansvarige läkaren måste därför alltid bedöma den enskilda individens risk för blödning och ta hänsyn till annan läkemedelsbehandling som kan störa och påverka risker, i synnerhet vid behandling med warfarin eller nya blodförtunnande medel.

Kunskapsluckor

För flera indikationer saknas studier och analyser för personer som är 65 år och äldre.

Bakgrund och syfte

Vår befolkning blir allt äldre, medellivslängden ökar och vi får fler äldre personer som är vitala och har en god livskvalitet. Dödligheten har minskat i framför allt hjärt- och kärlsjukdomar och stroke. Äldre personer behandlas i allt större utsträckning mot högt blodtryck, hyperlipidemi och diabetes för att förebygga hjärt- och kärlsjukdomar. Under den senaste 20-årsperioden har andelen äldre personer som behandlats med läkemedel och antalet läkemedel per person ökat kraftigt. Den största ökningen ses bland hjärt- och kärl-läkemedel, protonpumpshämmare och antidepressiva läkemedel. Eftersom effekterna av läkemedel hos äldre är bristfälligt studerade så väljs behandling av äldre i hög utsträckning på basen av den behandlingseffekt och de biverkningar som ses hos yngre och medelålders personer och i viss mån av minimering av risker med behandlingen.

Perorala antikoagulantia och trombocythämmare har en stor användning vid ett flertal diagnoser såsom förmaksflimmer, hjärtklaffsjukdom, kranskärlssjukdom, djup ventrombos/lungemboli, trombosprofylax vid kirurgi och sekundärprofylax efter stroke. Det är sjukdomar som i stor utsträckning drabbar äldre personer. Vissa läkemedel, såsom warfarin, har ett relativt snävt terapeutiskt intervall, dvs skillnaden mellan optimal dos för effekt och biverkningar är liten. Läkemedlen är viktiga och många används högt upp i åldrarna trots osäkert kunskapsunderlag om nytta och risk för personer som är 65 år och äldre. Det finns också en underanvändning av dessa viktiga läkemedel hos äldre som kan bero på en överdriven rädsla för biverkningar.

I denna systematiska kunskapsöversikt har vi gått igenom det vetenskapliga stödet för en positiv nytta–riskbalans för perorala antikoagulantia och trombocythämmare för personer 65 år och äldre.

Uppdraget

Regeringen gav i uppdrag till Socialstyrelsen och SBU att tillsammans starta en verksamhet som fortlöpande ska stödja huvudmännen med kunskaper rörande vård och omsorg om de mest sjuka äldre.

Metod

Vid granskningen och sammanställningen av den vetenskapliga litteraturen har samma metodik använts som i övriga SBU-projekt. Med utgångspunkt från projektets frågeställningar gjordes systematiska sökningar i bibliografiska databaser. Studierna relevans- och kvalitetsgranskades av experterna i projektgruppen. För evidensgraderingen användes Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE). Eftersom inte tillräckligt många studier fanns för att göra en sammanslagning (metaanalys) av effekt och/eller biverkningar, evidensgraderades varje utfallsmått för sig i varje studie. Se Faktaruta 1 för definitioner av studiekvalitet, evidensstyrka och slutsatser. Observera att det vetenskapliga underlaget ”startar” på olika ”poäng” för randomiserade kontrollerade studier (⊕⊕⊕⊕ starkt vetenskapligt underlag), och observationsstudier (⊕⊕○○ begränsat vetenskapligt underlag).

Faktaruta 1 Studiekvalitet, evidensstyrka och slutsatser.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrka är ett mått på hur tillförlitligt resultatet är. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, precision i data och risk för publikationsbias.

Faktarutan fortsätter på nästa sida

Faktaruta 4.1 fortsättning

Evidensstyrkan graderas 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 försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Begränsat vetenskapligt underlag** (⊕⊕○○).
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag** (⊕○○○).
När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

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

Evidensgraderade resultat

Djup ventrombos och lungemboli

- Profylax med acetylsalicylsyra (ASA) 160 mg x 1 medför en cirka 30-procentig relativ riskminskning för djupa ventromboser och/eller lungembolier hos äldre personer upp till 84 års ålder som ska genomgå höftledskirurgi (⊕⊕⊕⊕), men effekten motverkas av en riskökning för blödningar (⊕⊕⊕⊕) som i absoluta tal närmast upphäver nyttan.

- Förlängd (1 år) apixabanbehandling av äldre personer över 65 år som avslutat 3–12 månaders antikoagulantibehandling efter djup ventrombos (DVT) eller lungemboli (med eller utan DVT), har en cirka 50-procentig relativ skyddseffekt (8-procentig absolut riskreduktion per år) för återfall i tromboembolisk sjukdom (⊕⊕⊕○). Över 75 års ålder kan dock en positiv nytta–riskbalans inte anses säkerställd pga en betydande icke-signifikant riskökning för blödningar, speciellt i samband med nedsatt njurfunktion.

Tabell 1 Evidensgraderade resultat för nytta–riskbalans vid behandling av djup ventrombos och lungemboli hos äldre.

Experiment	Kontroll	Indikation	Effekt	Blödningsrisk	Nytta–riskbalans
ASA	Placebo	Tromboembolisk profylax efter höftkirurgi	Bättre ⊕⊕⊕⊕	Ökad ⊕⊕⊕⊕	Neutral
Apixaban	Placebo	Förlängd behandling efter djup ventrombos/ lungemboli	Bättre ⊕⊕⊕○	För att risk för blödning inte är ökad hos äldre ⊕○○○	Positiv <75 års ålder. Oklar ≥75 års ålder

ASA = Acetylsalicylsyra

Strokeprofylax vid förmaksflimmer

- Nytta–riskbalansen för vitamin K-antagonister som strokeprofylax vid förmaksflimmer förefaller inte ändras med åldern medan en viss minskning av nyttan kan ses för trombocythämmare. Eftersom den absoluta risken för stroke ökar med åldern kan slutsatsen dras att den absoluta nyttan av warfarin eller annan vitamin K-antagonist ökar med åldern. Positiv nytta–riskbalans är visad upp till cirka 90 års ålder (⊕⊕⊕⊕).
- Nytta–riskbalansen för vitamin K-antagonister är bättre än för ASA som strokeprofylax vid förmaksflimmer oavsett ålder (⊕⊕⊕⊕).

- Apixaban visar, jämfört med ASA, en närmare 50-procentig riskreduktion för stroke och systemisk embolism hos personer som är 75 år och äldre med förmaksflimmer som bedömts som olämpliga för warfarinbehandling (⊕⊕⊕⊕). Nyttå–riskbalansen bedöms som positiv för äldre personer eftersom blödningsrisken inte skiljer sig åt (⊕⊕⊕○). En studie som jämförde warfarin med ASA hos äldre personer visade på liknande sätt en klar klinisk nytta–nettoeffekt av warfarin jämfört med ASA.
- Apixaban jämfört med warfarin har en positiv nytta–riskbalans i att förhindra stroke och systemisk embolism hos personer som är 75 år och äldre med förmaksflimmer. Den bättre effekten (⊕⊕○○) med apixaban avtar vid bättre kontroll av warfarinbehandlingen medan den lägre risken för blödning verkar kvarstå (⊕⊕⊕○). Nyttå–riskbalansen bedöms som positiv.
- Rivaroxaban är inte sämre än warfarin med ett lågt medel-TTR (tid inom terapeutiskt område) i att förhindra stroke och systemisk embolism hos äldre personer (>75 år) med förmaksflimmer (⊕⊕⊕○). Blödningskomplikationerna mellan rivaroxaban och warfarin skiljer sig inte åt för olika åldersgrupper (⊕⊕⊕○). Nyttå–riskbalansen bedöms som neutral.
- Dabigatran i den högre dosen (150 mg) har bättre effekt jämfört med warfarin med ett lågt medel-TTR i att förhindra stroke och systemisk embolism hos personer som är 75 år och äldre (⊕⊕○○) men blödningsrisken ökar med åldern för dabigatran relativt warfarin (⊕⊕⊕⊕). Den ökade blödningsrisken kan bero på äldre personers nedsatta njurfunktion och ackumulation av dabigatran, vars eliminering är beroende av njurfunktionen. Nyttå–riskbalansen bedöms som neutral eller negativ. Effekten av dabigatran i den lägre dosen (110 mg*) är inte sämre jämfört med warfarin (⊕⊕○○) och blödningsrisken är inte ökad (⊕⊕○○). Nyttå–riskbalansen bedöms som neutral.
- Klopidoqrel kombinerat med ASA är effektivare än ASA ensamt i att förhindra allvarlig kardiovaskulär händelse hos äldre personer med

* Rekommenderad dos enligt produktresumé till personer 80 år och över.

förmaksflimmer som bedömts som olämpliga för warfarin (⊕⊕○○). Blödningensrisken för klopidogrel, som tillägg till ASA, är kraftigt förhöjd i hela populationen (⊕⊕⊕○) och nytta–riskbalansen för äldre blir därför neutral eller negativ.

Tabell 2 Evidensgraderade resultat för nytta–riskbalans av strokeprofylax vid förmaksflimmer hos äldre personer.

Experiment	Kontroll	Indikation	Effekt	Blödningens- risk	Nytta– riskbalans
Vitamin K-antagonist	Placebo	Förmaksflimmer	Bättre ⊕⊕⊕⊕	Ökad ⊕⊕⊕○	Positiv (upp till 90 års ålder)
ASA	Placebo	Förmaksflimmer	Bättre ⊕⊕⊕⊕	Ingen riskökning ⊕⊕⊕○	Positiv (men sämre än för warfarin)
Vitamin K-antagonist	ASA	Förmaksflimmer	Bättre ⊕⊕⊕⊕	Ökad med warfarin ⊕⊕⊕⊕	Positiv
Apixaban	ASA	Förmaksflimmer (patienter olämpliga för warfarin)	Bättre ⊕⊕⊕⊕	Ingen riskökning ⊕⊕⊕○	Positiv
Apixaban	Warfarin	Förmaksflimmer	Bättre ⊕⊕○○ (Vid lågt TTR)	Minskad risk med apixaban ⊕⊕⊕○	Positiv
Rivaroxaban	Warfarin	Förmaksflimmer	För ingen skillnad ⊕⊕⊕○ (Vid lågt TTR)	För ingen skillnad ⊕⊕⊕○	Neutral
Dabigatran (150 mg)	Warfarin	Förmaksflimmer	Bättre ⊕⊕○○ (Vid lågt TTR)	Ökad blödningensrisk ⊕⊕⊕⊕	Neutral eller negativ
Dabigatran (110 mg)	Warfarin	Förmaksflimmer	För ingen skillnad (⊕⊕○○) (Vid lågt TTR)	För ingen skillnad (⊕⊕○○)	Neutral

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 fortsättning

Experiment	Kontroll	Indikation	Effekt	Blödningsrisk	Nytta-riskbalans
Klopidogrel + ASA	ASA	Förmaksflimmer (patienter olämpliga för warfarin)	Kombination bättre ⊕⊕○○	Ökad blödningsrisk ⊕⊕⊕○	Neutral eller negativ (blödningsrisk ökad i hela studiepopulationen)

ASA = Acetylsalicylsyra; TTR = Tid inom terapeutiskt område

Profylax mot återinsjuknande i ischemisk stroke¹

- ASA ensamt (⊕⊕⊕○) liksom kombinationen ASA plus dipyridamol (⊕⊕⊕⊕) reducerar risken för ny stroke eller död i alla åldersgrupper (också över 80 år) hos personer med tidigare stroke eller TIA. Nyttariskbalansen bedöms som positiv.
- Klopidogrel har en tilläggs effekt till enbart ASA på risken för återinsjuknande i stroke hos äldre (⊕⊕⊕○) men blödningsrisken hos äldre är inte säkerställd (⊕○○○). Nyttariskbalansen bedöms som oklar.

Tabell 3 Evidensgraderade resultat för nytta-riskbalans av profylax mot återinsjuknande i ischemisk stroke hos äldre.

Experiment	Kontroll	Indikation	Effekt	Blödningsrisk	Nytta-riskbalans
ASA	Placebo	Profylax återinsjuknande ischemisk stroke	Bättre ⊕⊕⊕○	Ökad ⊕⊕⊕○	Positiv
ASA + dipyridamol	Placebo	Som ovan	Bättre ⊕⊕⊕⊕	Blödningar ej särredovisade ²	Positiv

¹ Vid flertalet av dessa studier har patienter med förmaksflimmer inte exkluderats.

² Utfallsmåttet var totalt antal döda + slaganfall.

Klopidogrel + ASA	ASA	Som ovan	Bättre ⊕⊕⊕○	För avsaknad av ökad blödningsrisk ⊕○○○	Oklar hos äldre pga oklar blödningsrisk
----------------------	-----	----------	----------------	--	--

ASA = Acetylsalicylsyra

Akuta koronara syndrom

- ASA (160 mg) inom 24 timmar reducerar risken (⊕⊕⊕○) för vaskulär mortalitet inom fem veckor hos äldre (60–69 år och över 70 år) med misstänkt hjärtinfarkt, utan att blödningsrisken med säkerhet ökar (⊕○○○). Nyttå–riskbalansen bedöms som positiv.
- Den sammanlagda risken för hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död, minskar vid tillägg av klopidogrel till ASA hos äldre med akut koronarsyndrom utan ST-höjning (⊕⊕⊕⊕). Blödningsrisken med tillägg av klopidogrel är ökad i hela populationen men åldersdata saknas (⊕⊕⊕○). Nyttå–riskbalansen bedöms som oklar.
- Tikagrelor har bättre effekt än klopidogrel som tillägg till ASA på risk för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke hos äldre med akut koronarsyndrom (⊕⊕⊕○) men risken för allvarlig, icke-bypass-kirurgirelaterad blödning, är ökad i hela populationen (⊕⊕○○). Nyttå–riskbalansen bedöms som oklar.
- Prasugrel har bättre effekt än klopidogrel som tillägg till ASA på kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke hos äldre med akut koronarsyndrom planerade för ballongvidgning av kranskärl (PCI) (⊕⊕○○). Prasugrel ökar däremot risken för allvarlig blödning i hela populationen (⊕⊕○○). Nyttå–riskbalansen bedöms som oklar.
- Rivaroxaban i låg dos som tillägg till ASA, i kombination med klopidogrel eller tiklopidin, minskar risken för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke hos äldre med akut koronarsyndrom (⊕⊕○○), men risken för blödning ökar kraftigt för personer över 65 år (⊕⊕⊕⊕). Nyttå–riskbalansen bedöms som oklar eller negativ.

Tabell 4 Evidensgraderade resultat för nytta–riskbalans vid akuta koronara syndrom hos äldre.

Experiment	Kontroll	Indikation	Effekt	Blödningsrisk	Nytta–riskbalans
ASA	Placebo	Misstänkt hjärtinfarkt	Bättre ⊕⊕⊕○	För avsaknad av ökad blödningsrisk ⊕○○○	Positiv
Klopidogrel + ASA	ASA	Akut koronarsyndrom	Bättre ⊕⊕⊕⊕	Ökad blödningsrisk ⊕⊕⊕○	Oklar pga ökad blödningsrisk i hela studiepopulationen
Tikagrelor + ASA	Klopidogrel + ASA	Akut koronarsyndrom	Bättre ⊕⊕⊕○	Ökad blödningsrisk med tikagrelor ⊕⊕○○	Oklar pga ökad blödningsrisk i hela studiepopulationen
Prasugrel + ASA	Klopidogrel + ASA	Akut koronarsyndrom	Bättre ⊕⊕○○	Ökad blödningsrisk med prasugrel ⊕⊕○○	Oklar pga ökad blödningsrisk i hela studiepopulationen
Rivaroxaban + ASA + klopidogrel eller tiklopidin	ASA + klopidogrel eller tiklopidin	Akut koronarsyndrom	Bättre ⊕⊕○○	Ökad blödningsrisk med rivaroxaban ⊕⊕⊕⊕	Oklar eller negativ pga ökad blödningsrisk äldre

ASA = Acetylsalicylsyra

Perifera artärsjukdomar

- Det finns inte någon skillnad i effekt (⊕⊕○○) att förhindra transplantaatocklusion mellan högintensiv vitamin K-antagonist-behandling och ASA-behandling hos äldre som genomgått infrainguinal bypasskirurgi. Risken för allvarlig blödning med högintensiv vitamin K-antagonist-behandling jämfört med ASA-behandling är dock närmast fördubblad (⊕⊕⊕○). Nytta–riskbalansen bedöms som negativ.

Tabell 5 Evidensgraderade resultat för nytta–riskbalans av vitamin K-antagonist-behandling jämfört med ASA-behandling för att förhindra transplantat-occlusion och risk för blödning hos äldre som genomgått infrainguinal bypasskirurgi.

Experiment	Kontroll	Indikation	Effekt	Blödningsrisk	Nytta–riskbalans
Vitamin K-antagonister (INR 3–4,5)	ASA (80 mg)	Profylax transplantat-occlusion	För ingen skillnad ⊕⊕○○	Ökad med vitamin K-antagonister ⊕⊕⊕○	Negativ

ASA = Acetylsalicylsyra; INR = International normalised ratio

Kardiovaskulär prevention

- Primärprevention med ASA minskar den sammanlagda risken (⊕⊕⊕○) för hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död också hos friska äldre (65–74 år) men den marginella effekten tas ut av en ökad risk för blödning hos äldre (⊕⊕⊕○). Nytta–riskbalansen bedöms som neutral.
- Sekundärprevention med ASA minskar den sammanlagda risken för hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död också hos äldre (65–74 år) (⊕⊕⊕○) och den sammanlagda nytta–riskbalansen är positiv eftersom risken för allvarlig blödning (⊕⊕⊕○) i hela populationen är förhållandevis låg.

Tabell 6 Evidensgraderade resultat för nytta–riskbalans av kardiovaskulär prevention hos äldre.

Experiment	Kontroll	Indikation	Effekt	Blödningsrisk	Nytta–riskbalans
ASA	Placebo	Primärprevention kardiovaskulär sjukdom	Bättre ⊕⊕⊕○	Ökad ⊕⊕⊕○	Neutral, ökad blödningsrisk tar ut positiv effekt
ASA	Placebo	Sekundärprevention kardiovaskulär sjukdom	Bättre ⊕⊕⊕○	Ökad ⊕⊕⊕○	Positiv, saknas ålderdata blödningar äldre, men absolut riskökning blödningar marginell i hela studiepopulationen

ASA = Acetylsalicylsyra

Biverkningar

- Vitamin K-antagonister har inte en åldersbetingad ökning av risken för blödning även om bakgrundrisken för blödning ökar med åldern (⊕⊕○○).
- Lågdos-ASA har inte en åldersbetingad ökning av risken för blödning även om bakgrundrisken för blödning ökar med åldern (⊕⊕○○).

Etisk sammanfattning

Det finns risk för underbehandling av äldre personer bara på grund av ålder. Orsaker till det kan vara rädsla för oönskade effekter av behandling och attitydfrågor hos hälso- och sjukvårdspersonal. Oberoende av ålder bör alla patienter ha rätt till adekvat behandling med antikoagulantia. Personer med svåra sjukdomar inklusive svår kognitiv svikt bör få antikoagulantibehandling om insjuknande i stroke eller annan embolisk sjukdom riskerar att påtagligt försämra deras livskvalitet.

Sammanfattande diskussion

Syftet med rapporten var att undersöka vilken evidens som finns för att personer som är 65 år och äldre har nytta av behandling med perorala antikoagulantia och trombocythämmare vid de olika indikationer som läkemedlen är godkända för i Sverige.

Vi fann, som väntat, få studier som bara hade studerat de som var 65 år och äldre. Vi fick därför förlita oss på studier som i subgruppsanalyser undersökte effekt och blödningsrisk på äldre. Detta är inte, i och för sig, en nackdel eftersom effekter och biverkningar hos de allra äldsta jämförs med yngre under samma betingelser. Vi ställdes därför inför följande fråga upprepade gånger: Gäller studiens huvudresultat i hela populationen också de äldre som analyserats med subgruppsanalyser? I sådana analyser finns alltid risken att subgruppsanalyser för åldersgrupp kan bli icke-signifikanta trots att hela populationens resultat visar ett signifikant resultat. Detta kan bero på att den analyserade subgruppen blir för liten till antalet individer och den statistiska styrkan blir därmed för låg. Om man delar upp en population i tillräckligt många ålderssubgrupper, skulle samtliga subgruppsanalyser kunna bli statistiskt icke-signifikanta. Det är därför viktigt att fokusera på storleksordningen av nytta och risk i de olika åldersgrupperna även om signifikans inte föreligger beroende på att patientantalet är för litet. När huvudresultatet i studien inte visar statistisk signifikant skillnad och när man i subgruppsanalyser finner ett intressant resultat, finns risk för övertolkning. Det är i sådana situationer viktigt att subgruppsanalyserna i studien är specificerade i förväg och att den statistiska analysen hanterat problemet med multipla analyser på ett korrekt sätt. Vi hade dock ofta en omvänd situation, där utfallet i hela studiepopulationen var statistiskt signifikant och vi skulle bedöma resultat som ”ungefär lika” i subgruppen (de äldre) som för hela studiepopulationen.

I flera studier jämfördes antitrombotiska effekter och risk för blödningar mellan warfarin och nya orala antikoagulantia (NOAK) och vi fick evidensgradera relativt små skillnader som visades i subgruppsanalyser för äldre. När analyserna visade att skillnader i huvudstudiens resultat (hela studiepopulationen) påverkades av kvaliteten i kontrollen av warfarinbehandlingen, dvs skillnaderna minskade när kvaliteten i warfarin-

kontrollerna var hög (hög procentsiffra för INR-värde inom terapeutiskt intervall) såsom i Sverige, sänkte vi det vetenskapliga underlagets styrka (enligt GRADE) pga överförbarhetsproblem. I detta sammanhang ska man också komma ihåg att eventuella kliniska effektskillnader mellan NOAK och warfarin sannolikt blir större i kliniska prövningar, där man har bättre kontroll på försökspersonernas behandlingsföljsamhet, än i rutinsjukvården där behandlingsföljsamheten sannolikt blir lägre för NOAK och därmed risk för sämre antitrombotisk effekt. För warfarin kan ju behandlingsföljsamheten däremot säkerställas med INR-kontroller såväl i kliniska studier som i rutinsjukvård.

Den intressanta huvudslutsatsen som kan dras från vår systematiska kunskapsöversikt, är att läkemedelseffekter för antikoagulantia och trombocythämmare med få undantag, inte är sämre för de äldsta. Den relativa effekten är ungefär samma som för hela populationen vilket medför att den absoluta effekten också är större eftersom risken för en tromboembolisk händelse är högre hos äldre.

På biverkningssidan kan man dra samma slutsatser. Den relativa riskökningen för allvarlig blödning med läkemedlen hos äldre förefaller vara ungefär lika stor som för hela den studerade populationen. Det betyder att även om den absoluta risken för blödning är högre hos de äldsta, så kommer inte den absoluta riskökningen för allvarlig blödning att ta bort den positiva effekten. Att de studerade läkemedlen inte har några betydande riskökningar för blödning hos de äldsta stöds också av databaser och registerstudier som visat liknande risker för äldre och det speglar också mer behandlingen i den kliniska vardagen.

Viktigt att notera är emellertid att de äldsta patienterna som inkluderats i studierna, sannolikt är mer vitala, mindre multisjuka och mer sällan har avancerad polyfarmaci jämfört med patienter i sjukvården som ofta inte skulle ha kunnat inkluderas i studierna. Den ansvariga läkaren måste alltid bedöma den äldre patientens totala bakgrundrisk inför påbörjande av behandling med antikoagulantia och trombocythämmare. Detta trots att vår rapport stöder att läkemedelseffekterna inte är sämre än för yngre patienter, liksom att den relativa riskökningen för allvarlig blödning inte är högre än för de yngre patienterna. Vid bedömningen av

sådan bakgrundsrisk bör etablerade riskfaktorer för blödning, som t ex obehandlat högt blodtryck, njurfunktion och tidigare allvarlig blödning, beaktas liksom den organisation som sköter patientens vård och förväntad behandlingsföljsamhet. Eventuella interaktioner med andra läkemedel bör också beaktas. Till exempel har warfarin väldokumenterade metabola interaktioner med ett flertal andra läkemedel. Detta bör beaktas vid både insättning och utsättning av andra läkemedel vid samtidig warfarin-behandling. För NOAK finns också ett flertal läkemedelsinteraktioner dokumenterade på metabol- och/eller transportnivå. Men här kan man inte bedöma en påverkan på effekten av NOAK på samma sätt som med ett INR-test för warfarin.

Konsekvensanalys för sjukvården

Ålder i sig är inte en kontraindikation för behandling med perorala anti-koagulantia och trombocythämmare. Patientens totala bakgrundsrisk för blödning måste, liksom för yngre patienter, vägas mot förväntad behandlingsnytta.

Kunskapsluckor

I kliniska läkemedelsprövningar bör effekter och biverkningar hos äldre personer noggrannare registreras och analyseras än vad som görs idag. Äldre personer bör i större utsträckning inkluderas i studier. Även sjuka patienter med flera olika läkemedelsbehandlingar bör studeras systematiskt. Eftersom äldre patienter ofta inkluderas i studierna bör resultaten för denna åldersgrupp tydliggöras.