

ANTITROMBOTISK BEHANDLING OG PROFYLAKSE: – ny generasjon retningslinjer for allmennleger

■ TROND VARTDAL, ARNE FETVEIT, ANNETTE KRISTIANSEN, LINN BRANDT, SIGRUN HALVORSEN,
■ EIVIND BERGE, ANDERS E.DAHM, PER MORTEN SANDSET, PER OLAV VANDVIK

ILLUSTRASJON: COLOURBOX

Allmennleger kan nå ta i bruk en ny faglig retningslinje for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse, tilgjengelig på nett og håndholdte digitale verktøy via www.nsth.no og www.blodfortynnende.no. Retningslinjen er tilpasset norske forhold og oppfyller nye standarder for kunnskapsbaserte retningslinjer. I denne artikkelen redegjør vi for arbeidet med retningslinjen, skisserer den bakenforliggende metodologien og omtaler sentrale anbefalinger og råd med relevans for allmennlegene og deres pasienter.

Forebygging og behandling av venøs og arteriell trombose er et fagområde i rask utvikling og er viktig for mange pasienter, men medfører utfordringer for leger i klinisk praksis. Fordelene ved medikamentell forebygging og behandling må veies opp mot ulemper, som eksempelvis økt antall blødninger og de praktiske konsekvensene det innebærer for den enkelte pasient. Gode og oppdaterte retningslinjer kan være til uvurderlig hjelp når man skal gjøre balanserte kliniske vurderinger.

Ny generasjon retningslinjer

Den nye norske retningslinjen for antitrombotisk behandling og profylakse er basert på «Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines» publisert i februar 2012 (1). Vi har oppdatert, restrukturert og endret anbefalingene for å tilpasse retningslinjen til bruk i Norge. Arbeidet er utført av 43 leger fra ulike spesialiteter, inkludert tre allmennleger, som er utnevnt av de fagmedisinske foreningene i Legeforeningen. Det videre arbeidet er ledet og koordinert av en redaksjonskomité samt Norsk Selskap for Trombose og Hemostase, som er en nyopprettet spesialforening i Legeforeningen. Retningslinjen inneholder også praktiske råd for de («nye») direkte virkende perorale

antikoagulasjonsmidlene (DOAK) som ble utgitt av Helsedirektoratet i januar 2013 og revidert i november 2013. Retningslinjen gir anbefalinger for behandling av dyp venetrombose og lungeembolisme, atrieflimmer, kardiovaskulær sykdom, trombose i svangerskap, tromboembolisme ved malign sykdom samt praktisk håndtering av legemidler for antikoagulasjon.

Vi har i tråd med nye standarder for faglige retningslinjer benyttet oss av et nytt rammeverk (GRADE) ved utformingen av retningslinjen (2, 3). Nybrottsarbeidet med å tilpasse en internasjonal retningslinje til norsk bruk og omstrukturere alle anbefalingene i et nytt digitalt presentasjonsformat har vært utført gjennom et eget forsknings- og innovasjonsprogram, kalt MAKING GRADE the Irresistible Choice (MAGIC: www.magicproject.org) (4). Arbeidet har resultert i at retningslinjen er den første i Norge som oppfyller internasjonale standarder for pålitelige kunnskapsbaserte retningslinjer. Retningslinjen vil dessuten bli dynamisk oppdatert når ny, relevant kunnskap fremkommer og er planlagt integrert i elektronisk pasientjournal i nær fremtid.

Beskrivelse av metodikken GRADE

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-systemet tilrettelegger for en systematisk

og transparent vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen og angir en strukturert prosess ved utvikling av anbefalinger.³ Utvikling av anbefalinger starter med å formulere kliniske spørsmål strukturert i PICO-format med presis beskrivelse av populasjonen (P), behandlingsalternativene (Intervention + Comparator) og pasientviktige utfall (Outcome).

Kvaliteten på dokumentasjonen (tiltro til effektestimater) baserer seg ikke kun på vurdering av studiedesign (risiko for systematiske feil), men bestemmes også ved vurdering av heterogenitet på tvers av studier, overførbarhet fra studier til egen praksis, presisjon av effektestimater (bredde på konfidensintervallene) og risiko for publiseringskjevhet (5). Vi gir i retningslinjen en tabelloversikt over kvaliteten på dokumentasjonen samt de absolutte og relative effektestimaterne for hver enkelt anbefaling.

Veien fra dokumentasjon til anbefalinger inkluderer en helhetlig vurdering av fire faktorer; presentert under nøkkelinformasjon i retningslinjen (6):

- 1 Balansen mellom fordeler (ønskede konsekvenser) og ulemper (uønskede konsekvenser) av behandlingsalternativer.
- 2 Kvalitet på dokumentasjonen.
- 3 Forventede pasientverdier og -preferanser.
- 4 Kostnadsvurderinger.

Vurderingen av pasienters preferanser og verdier er for de fleste anbefalingene basert på en systematisk oversikt over studier som har vist stor variasjon blant pasienter med hensyn til vektlegging av vaskulære utfall mot større blødninger ved valg av antitrombotisk behandling (7).

I henhold til GRADE er anbefalingene kategorisert som sterke eller svake. Styrken på anbefalingen innebærer følgende:

Sterk anbefaling: Fordelene ved en behandling veier klart opp for ulemperne og nær sagt alle pasienter forventes å ønske den anbefalte behandlingen.

Svak anbefaling: Det er noe mer usikkert om fordelene veier opp for ulemperne eller det er lav kvalitet på dokumentasjonen. Anbefalingen vil fremdeles gjelde de fleste pasientene, men det er større mulighet for individuelle valg, tilpasset preferanser og verdier hos den enkelte pasient.

Beslutningsverktøy

De fleste anbefalingene i retningslinjen er svake. Ved svake anbefalinger er det desto viktigere å synliggjøre kunnskapsgrunnlaget for å hjelpe klinikerne til å bruke anbefalingene balansert i møte med enkelt-pasienter. Et illustrerende eksempel er slagforebyggende behandling ved atrieflimmer. Her gis det en sterk anbefaling for behandling med peroral antikoagulasjon ved høy risiko for slag (dvs. CHA₂DS₂-VASc skår ≥ 2). Derimot gis det en svak anbefaling i favør av DOAK fremfor warfarin. Det betyr at det ses klare fordeler ved antikoagulasjonsbehandling, men det er mer usikkert om et behandlingsregime er bedre enn et annet. Dette åpner for at pasienter og klinikere i større grad sammen kan velge hvilket regime pasienten bør bruke. Figur 1 og 2 viser anbefalingene i topplokk format hvor legen ved å klikke på den relevante anbefalingen kan finne relevant informasjon om fordeler og ulemper, kvalitet på dokumentasjonen, antatte preferanser og verdier og eventuelle kostnads-vurderinger.

Mange pasienter er ikke vant til å gjøre valg vedrørende sin egen behandling, og for noen pasienter kan ulike verktøy hjelpe dem til å delta i beslutninger som angår dem selv. I det videre arbeidet med retningslinjen utvikles nå nye verktøy for beslutningstøtte (decision aids) som visualiserer balansen mellom fordeler og ulemper slik at legen og pasienten kan diskutere behandlingsvalg i løpet av konsultasjonen. Figur 2 viser et eksempel på verktøyet som vil være tilgjengelig for svake anbefalinger i retningslinjen og som kan brukes på nettbrett.

Aktuelle anbefalinger

Praktisk gjennomføring av antikoagulasjon

I kapittelet som skal sikre adekvat gjennomføring av antikoagulasjonsbehand-

ling fokuseres det på oppstarts- og vedlikeholdsdosering samt håndtering av overdosering med warfarin. Den norske retningslinjen harmoniserer godt med veilederen «Warfarin i praksis» som er velkjent blant norske leger. Eksempler på nye anbefalinger basert på ny forskningsbasert kunnskap, er hjemmemåling av INR for motiverte og kompetente pasienter (svak anbefaling), og intervall opp til 12 uker mellom INR-målingene hos pasienter med lav blødningsrisiko og stabile INR-verdier (svak anbefaling).

Behandling av venøs trombose (VT), inkludert direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler (DOAK)

Rivaroksaban ble et behandlingsalternativ etter at det fikk godkjent refusjonsordning for behandling av VT i januar 2013. Retningslinjegruppen mener at tiden er moden for å sidestille warfarin og rivaroksaban som behandlingsalternativer, med unntak for visse pasientgrupper (pasienter med kreft, nyresvikt eller mekaniske hjer-teventiler, gravide og ammende). Dabigatran eller apiksaban er ikke inkludert, fordi de foreløpig ikke har behandling av VT som godkjent indikasjon i Norge.

Retningslinjen foreslår videre at behovet for forlenget behandling på ubestemt tid etter en førstegangs VT uten utløsende årsak (idiopatisk trombose), bør avgjøres etter en individuell vurdering etter tre måneder, fortrinnsvis innen spesialisthelse-

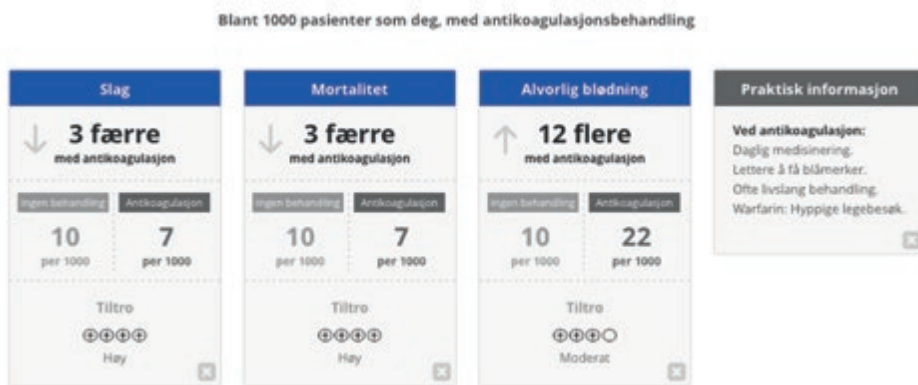
tjenesten. Faktorer som bør tillegges vekt ved siden av risiko for trombose og blødninger, er eventuelle komplikasjoner eller bivirkninger av behandlingen, alvorlighetsgrad av trombosen og pasientens preferanser. Hvis behandlingen kontinueres på ubestemt tid foreslås en ny vurdering en gang i året, eksempelvis hos fastlegen. Hvis pasienten ikke vil eller kan fortsette med full antikoagulasjon, foreslås det at man vurderer acetylsalisylsyre (ASA) som langtidsprofylakse, basert på nye studier som viser god effekt av ASA.

Atrieflimmer

Valg av antitrombotisk behandling ved atrieflimmer og -flutter er avhengig av om det foreligger tilleggsrisiko for hjerneslag. CHA₂DS₂-VASc skår angir de viktigste tilleggsrisikofaktorene og anbefales som et verktøy for å anslå risiko for hjerneslag. Valg av antitrombotisk behandling baserer seg på de samme prinsipper uavhengig av om det foreligger paroksysmal, persistente eller permanent atrieflimmer. For pasienter med CHA₂DS₂-VASc skår 1 gir retningslinjen en svak anbefaling for peroral antikoagulasjon, bortsett fra hvis skår 1 skyldes kvinne < 65 år; da anses antikoagulasjonsbehandling unødvendig. For pasienter med CHA₂DS₂-VASc skår 2 eller høyere er det en sterk anbefaling for peroral antikoagulasjon. Blødningsrisiko bør vurderes hos alle som får forskrevet anti-

FIGUR 1. Nøkkelinformasjon, ett tastetrykk unna anbefalingen

Evidensprofiler	Nøkkelinfo	Rasjonale	Praktisk info	Alternativer	Adaptasjon	Ref	Kommentarer (0)
Fordeler og ulemper							
Nye perorale antikoagulantia versus warfarin per 1000 pasienter behandlet 1 år:							
Død og hjerneslag: Ingen sikker forskjell.							
Større blødninger: Overordnet ingen sikker forskjell, men det er sett halvering av antall hjerneblødninger (absolutt risikoreduksjon 2 færre per 1000 pasienter behandlet i ett år).							
Hjerteinfarkt: Ingen sikker forskjell. Unntaket er dabigatran som økte risikoen sammenlignet med warfarin. I de to studiene som er lagt til grunn dog observert generelt svært lav risiko på 5/1000 med warfarin, mot 6/1000 med dabigatran.							
Behandlingsavbrudd (pga bivirkninger mm): 31 avbrutt med warfarin, 39 med NOAC.							
Kvalitet på dokumentasjonen							
Moderat, de forventede effektene av NOAC sammenlignet mot warfarin er hentet fra en systematisk oversikt med heterogenitet i resultatene, og upresise resultater (vide konfidensintervaller) for død og blødninger. Dabigatran var assosiert med økning i hjerteinfarkt og avbrudd i behandlingen i pålitelig subgruppeanalyse.							
Verdier og preferanser							
De fleste pasienter vil trolig velge nye perorale antikoagulantia gitt noe bedre effekt og færre ulemper ved å ta medisinene. Pasienter som trives godt med warfarin og som har god INR kontroll vil trolig ønske å fortsette med det.							
Ressurshensyn							
Medikamentkostnadene ved nye perorale antikoagulantia er høyere enn for warfarin, men når en tar hensyn til at en slipper INR-kontroller og har noe bedre effekt mot hjerneslag antas de nye perorale antikoagulantia å være kostnadseffektive totalt sett.							



FIGUR 2. Prototype av beslutningsverktøy for spørsmål om antikoagulasjon ved atrieflimmer og lav risiko for hjerneslag (CHA₂DS₂-VAsC skår=1). Her har pasienten valgt å se på alle relevante utfall, sammen med legen.

trombotisk medikasjon, for eksempel ved hjelp av HAS-BLED skår. Anbefalingene i retningslinjen er i tråd med anbefalinger fra European Society of Cardiology publisert i august 2012.

Ved atrieflimmer er det nå endringer i forhold til tidligere praksis med tanke på valg av peroral antikoagulasjon hvor retningslinjen gir en svak anbefaling for dabigatran, rivaroksaban eller apiksaban fremfor warfarin. Samtidig presiseres det at pasienter som er etablert på warfarin med stabile INR-verdier trygt kan fortsette denne behandlingen. Verken dabigatran eller rivaroksaban anbefales til pasienter med alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min).

Selv om norske allmennleger er i verdenseliten når det gjelder god gjennomføring av Marevan-behandling, foreslår retningslinjen bruk av DOAK, tatt i betraktning både enklere administrering, mindre risiko for blødninger og antatt lavere totalkostnader. DOAK krever imidlertid mer av pasientene – ansvaret for god antikoagulasjon ligger hos pasienten og ikke hos legen – og muligheten for å kontrollere at behandlingen følges er begrenset. Etter hvert som bruken av DOAK øker i omfang forventer vi bedre kunnskap om bivirkninger og ulemper i en populasjon som ikke følges opp i en studie, spesielt dem med multimorbiditet, polyfarmasi og de eldste pasientene. Dette er kunnskap som vil kunne endre retningslinjen. Samtidig kommer det allerede i år en antidot mot et av de nye antikoagulasjonsmidlene, noe som også kan påvirke fremtidige anbefalinger.

Malign sykdom og antitrombotisk behandling

Anbefalingene som gjelder pasienter med malign sykdom er samlet i et eget kapittel. De fleste av anbefalingene er også gjengitt i

sine respektive spesialitetskapitler. Egne retningslinjer for profylakse og behandling av venøs tromboembolisk sykdom hos pasienter med malign sykdom har tidligere ikke vært samlet, og spesielt ikke på norsk. De fleste av anbefalingene er imidlertid svake, stort sett på grunn av lav kvalitet på dokumentasjonen i lys av få og små studier. Et eksempel fra retningslinjen er behandling av DVT eller lungeembolisme ved samtidig malign sykdom med en sterk anbefaling for å behandle på ubestemt tid fremfor tre måneders behandling. Videre er det en svak anbefaling for å bruke lavmolekylvekt heparin (LMWH) fremfor warfarin. Hvis pasienten ikke kan eller ønsker å bruke LMWH, foreslås warfarin fremfor dabigatran/apiksaban/rivaroksaban.

Graviditet, venøs tromboembolisk sykdom, trombofili og antitrombotisk behandling

Anbefalinger for antitrombotisk behandling ved graviditet er samlet i et eget kapittel. Ved VT i svangerskap anbefales vektjustert subkutant LMWH fremfor warfarin. DOAK anbefales ikke brukt, verken i svangerskap eller under amming.

Kardiovaskulær sykdom

Retningslinjen gir anbefalinger for kardiovaskulær sykdom, cerebrovaskulær sykdom og perifer karsykdom. Primær- og sekundærforebygging av kardiovaskulær sykdom ved koronarsykdom samt kombinasjonen av koronarsykdom og antikoagulasjon er en stadig vanligere problemstilling. De nye platehemmerne prasugrel («Efi-ent®») og ticagrelor («Brilique™») skal generelt ikke brukes sammen med antikoagulasjonsmidler. «Trippelbehandling» er betegnelsen på kombinasjonen av dobbel platehemming og antikoagulasjon. Ved trippelbehandling er ASA og klopidogrel

førstevalget som tillegg til warfarin. Kun warfarin er godkjent antikoagulasjon ved slik trippelbehandling.

Veien videre

Vi håper norske allmennleger vil finne retningslinjen anvendelig i sin kliniske praksis. Helt essensielt ved retningslinjearbeid er at anbefalingene holdes oppdatert. Norsk Selskap for Trombose og Hemostase og retningslinjegruppen sikter derfor mot dynamiske oppdateringer av retningslinjen hvor enkeltanbefalinger kan oppdateres når det foreligger ny kunnskap. Vi imøteser også tilbakemeldinger direkte fra klinikerne, slik at vi kontinuerlig kan forbedre både retningslinjens faglige innhold og funksjonalitet.

Helsedirektoratet: «Praktiske råd angående direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler, 2. utgave, 2013», <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasj-on-de-nye-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apiksaban/Sider/Informasjon-om-warfarin-og-de-nye-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban.aspx>

REFERANSER

- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Schunemann HJ, Gutterman DD, Zelman Lewis S. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): 48S–52S.
- Laine C, Taichman DB, Mulrow C. Trustworthy clinical guidelines. Annals of internal medicine 2011; 154 (11): 774-5.
- Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. Journal of clinical epidemiology 2011; 64 (4): 380–2.
- Vandvik POB, L.; Alonso-Coello, P.; Treweek, S.; Akl, E.A.; Kristiansen A; Heen, A.F.; Agoritsas, T.; Montori, V.M; Guyatt, G.H. Creating clinical practice guidelines we can trust, use and share: A new era is imminent. Chest 2013; 144: 381–89.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is «quality of evidence» and why is it important to clinicians? BMJ 2008; 336 (7651): 995–8.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008; 336 (7652): 1049–51.
- MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): e1S-23S.

■ TROND.VARTDAL@RR-RESEARCH.NO