

Nye retningslinjer for anti – er de nye kostene bedre enn den

■ BJØRN BRATLAND • Legegruppen Arendal

Blodpropp er en viktig årsak til sykdom og død. Norsk Selskap for Trombose og Hemostase har nylig utgitt retningslinjer for antitrombotisk behandling. Det anbefales at nye orale antikoagulasjonsmidler (NOAK) erstatter warfarin ved atrieflimmer. Allmennpraktikere som har de fleste kontrollene må sette seg grundig inn i bruken. Også NOAK har høy risiko for alvorlig blødning. Går anbefalingene for langt i å tilrå antikoagulasjon ved lav tromboembolisk risiko?

Blodpropp er en av de viktigste årsakene til sykdom og død i Norge. Fagområdet trombose og hemostase er komplisert og krevende og har vanligvis hatt sitt tyngdepunkt i spesialitetene kardiologi, nevrologi og hematologi. Men det forventes at alle leger og tannleger har kunnskap om dette, og allmennpraktikere har ofte mest erfaring med antikoagulasjonsbehandling. En slik spredning av ansvaret og kunnskapen kan være et gode ved at mange kan mye. Samtidig kan det føre til uklarhet om hvem som har autoritet til å lage behandlingsregler, retningslinjer og anbefalinger, noe som er helt nødvendig i dette kompliserte landskapet. Det var derfor en viktig begivenhet at man i 2013 fikk dannet det tverrfaglige Norsk Selskap for Trombose og Hemostase. I november 2013 kom deres retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse (1), grundig omtalt i forrige nummer av *Utposten*. Med utgangspunkt i amerikanske retningslinjer har de laget en praktisk nettbasert løsning tilrettelagt for norske forhold. Arbeidet er grundig og oppfyller de nye internasjonale standarder for troverdige, kunnskapsbaserte retningslinjer. Det er omfattende og omhandler de fleste aktuelle problemstillinger. Foreløpig mangler anbefalinger om klaffeopererte, men det kommer nok. Mange problemstillinger gjelder sykehusmedisin og er mindre relevante for allmennpraksis, men veiledningen er velegnet som oppslagsbok. Behandling med warfarin har grundig omtale som med noen få unntak samsvarer med det som til nå har vært vår trygge hjelper, «Warfarinbehandling i praksis». 2. utgave av denne kom i 2010, og jeg håper ikke det blir den siste. De nye orale antikoagulasjonsmidlene (NOAK) er en viktig del av den nye veiledningen. Hovedindikasjonen for disse er atrieflim-

mer. Anbefalingene sier nå NOAK fremfor warfarin ved denne indikasjonen. Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet har utgitt en god og praktisk veiledning for bruk av NOAK (2) som bør være obligatorisk lesning før man starter.

Er vi klare til å ta i bruk NOAK?

Våre grunner til å være tilbakeholdne kan være mange. Vi er usikre og kjenner ikke de nye preparatene godt nok med indikasjoner, dosering og bivirkninger, og kan være generelt skeptiske til nye medikamenter. Det er dyrt for samfunnet med kostbare medikamenter, men dette spares angivelig inn ved å slippe INR-kontrollene. Gjennom 50 år har warfarin vært vårt beste middel for å motvirke blodpropp. Allmennpraktiserende leger har stått for det meste av antikoagulasjonsbehandlingen, og de fleste legekontor i Norge har utviklet betydelig kompetanse på dette feltet. Man har lang erfaring og stort pasientvolum. Det er utviklet god skriftlig veiledning til legene, pasientbrosjyrer og kvalitetskontroll gjennom NOKLUS. Vi er blitt ganske gode med den kompliserte doseringen, de lange listene over krevende interaksjoner med medikamenter, mat og drikke, og et arbeidskrevende kontrollregime. Beviset på kvalitetsforbedringen er at antall blødningsdødsfall på warfarin er redusert de senere årene. Likevel er antikoagulasjonsbehandling noe av det farligste vi driver med i vår praksis med krevende balanse mellom tromboemboli og blødning. Jeg har selv vært konservativ og gitt relativt få pasienter NOAK, men jeg mener at tiden nå er inne til å skifte fra warfarin til NOAK for pasienter med atrieflimmer. Det er enklest å starte med nye pasienter, men man bør også overveie å skifte over hos dem som bruker warfarin fra før.

Man må da huske at selve overgangen fra warfarin til NOAK er en risikosituasjon som må gjennomføres oppskriftsmessig og kontrolleres nøye.

Hva er viktig å huske på?

Det viktigste er: NOAK skal ikke brukes ved operert mekanisk aortaventil. Her er det fortsatt warfarin som gjelder.

Det er tre konkurrerende NOAK-medikamenter på det norske markedet som markedsføres energisk. Hva skal vi velge? Det er mange forskjeller. Dessverre er temaet i litt for stor grad overlatt til legemiddelkonsulenter. De fleste spesialister vil ikke uttale seg så mye om dette og konkluderer ofte med «like gode» ved atrieflimmer. Foreløpig er kun dabigatran (Pradaxa) godkjent ved elektrokonvertering av atrieflimmer, kun rivaroxaban (Xarelto) ved venetrombose og lungeemboli. Det er betydelige forskjeller på medikamentene ved redusert nyrefunksjon. Apixaban (Eliquis) virker her tryggest. Selv om nyrefunksjonen er normal ved oppstart kan det fort endres hos eldre pasienter, for eksempel ved dehydrering. Pradaxa og Eliquis doseres to ganger daglig, Xarelto doseres en gang, men må til gjengjeld tas med mat. Pradaxa skal ikke pakkes i multidoser eller dosett på grunn av følsomhet for fuktighet. Valget er vanskelig. Det kan bli svært avgjørende hvordan utviklingen blir med rapporter om blødningsdødsfall. Foreløpig er det rapportert flest på Pradaxa, særlig i USA, hvor advokatene har gode dager. Men dette kan skyldes at preparatet var først på markedet og har solgt mest.

Mange er bekymret for mangelen på «motgift» ved overdosering og store blødninger. Det jobbes iherdig med å finne antidot både mot trombinhemmeren dabigatran og faktor Xa-hemmerne rivaroxaban og apixaban. Men i en blødningssituasjon er det en fordel at halveringstiden er kort, og det meste av stoffet er ute av kroppen på et døgn.

Den korte halveringstiden gir oss imidlertid et annet problem: Man må ikke glemme å ta en eneste tablett. Warfarin kan ukedoseres, tablettene du glemte i går kan du ta i dag. Glemmer man en NOAK-tablett eller to øker tromboembolisk risiko

trombotisk behandling gamle?

vesentlig. Det holdes nå seminarer om «adherence» – hvordan hjelpe pasienten til ikke å glemme tabletter. Her har vi allmennpraktikere en viktig oppgave med grundig muntlig og skriftlig informasjon, forklaring og motivering. Dessuten må vi nok beregne en del kontroller for å passe på nettopp dette. Det utarbeides «apper» med varslinger for å hjelpe hukommelsen. I vår hverdag med de gamle blir nok hjemmesykepleien viktigere.

Hvorfor velge NOAK?

Hva er så den viktigste grunnen til å velge NOAK? Slippe INR-kontroller? Nei, viktigst er nok den dramatiske reduksjonen i hjerneblødninger, den mest fryktede komplikasjonen ved antikoagulasjonsbehandling.

For å snu problemet litt på hodet: Hvis de tre aktuelle NOAK hadde vært standardbehandling gjennom noen år og et nytt preparat, warfarin, ble lansert med alle sine spesielle egenskaper, ville det neppe blitt

en suksess. Men det fungerer fortsatt fordi vi har 50 års solid erfaring.

Til slutt noen ord om pasienter med atrieflimmer. Her sier både norske og internasjonale veiledninger at man må gjøre risikovurdering med CHA_2DS_2-VASc -skår for å beregne tromboembolisk risiko og $HAS-BLED$ -skår for å beregne blødningsrisiko ved antikoagulasjon. Vi har nylig avsluttet en undersøkelse av atrieflimmer i vår praksis i Legegruppen Arendal (3). Median alder var 79 år og median CHA_2DS_2-VASc -skår var 4. De fleste har altså svært høy tromboembolisk risiko og stort behov for god antikoagulasjonsbehandling (ikke Albyl-E). Men ikke alle pasienter med atrieflimmer skal ha antikoagulasjonsbehandling. De friskeste har lav risiko og bør sannsynligvis slippe. Nasjonale og internasjonale anbefalinger (1, 4, 5) mener at pasienter med CHA_2DS_2-VASc -skår ≥ 1 skal antikoaguleres. I vår undersøkelse fant vi ikke gevinst ved å behandle ved så lav risiko. Vi beregnet at de fleste pasienter med CHA_2DS_2-VASc -skår < 3 kan ha negativt utbytte av behandlingen. Selv med NOAK er årlig risiko for å få en alvorlig blødning 2–3

prosent, som blir utgiftssiden i regnskapet. Når inntektssiden består i å redusere en risiko for tromboemboli som i utgangspunktet er omkring 2 prosent synes dette å være en tvilsom investering. Ser vi her et eksempel på at nye preparater kan føre til en overdreven behandlingsektusiasme overfor de friskeste?

REFERANSER

1. Norsk Selskap for Trombose og Hemostase. Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse. <http://www.magicapp.org/guideline/#id:1&l:no>
2. Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon. Informasjon om warfarin og de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroxaban og apixaban. Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk IS 2050.
3. Bratland B, Hornnes MB. Antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer i allmennpraksis. Under vurderes blødningsrisikoen? Tidsskr Nor Legeforen nr 2, 2014; 134: 175–9
4. Aamodt AH, Sandset PM, Atar D et al. Atrieflimmer og hjerneslag. Tidsskr Nor Legeforen nr 14, 2013; 133: 1453–7
5. Camm AJ, Lip GY, Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47.

■ BJORN@BRATLAND.NO