

Sam Schulman, koagulationsmottagningen, Centrum för hematologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm (sam.schulman@ks.se)

Evidens finns för förlängd lågintensiv warfarinterapi efter venös trombos

Antikoagulantia är den grupp av mediciner som vållar de flesta dödliga biverkningarna men som sällan rapporteras då de betraktas som resultat av överdriven effekt. Till de åtgärder som bör vidtas för att minimera iatrogen morbiditet hör att förskriva antikoagulantia endast på klar indikation, med rätt behandlingslängd och intensitet, att eftersträva bästa möjliga kvalitet på monitoreringen av behandlingen och dosjusteringarna samt att uppmuntra patienterna till ökad kunskap och medverkan till säker behandling. Nya data beträffande lågintensiv warfarinbehandling efter venös tromboembolism har nu presenterats, vilket föranleder denna kommentar. Behandling med denna variant på arteriella indikationer har också utvärderats i många studier, men dessa diskuteras inte här.

Tromboembolism eller blödning?

Med ökande medelålder i befolkningen, bättre överlevnad med cancersjukdom och andra svåra sjukdomar, alltmer avancerade kirurgiska ingrepp och utnyttjande av kroppsfrämmande material i kontakt med blodcirkulationen tilltar benägenheten att utveckla venös tromboembolism. I många fall kan detta motverkas med primär trombosprofylax. Minst hälften av alla insjuknanden i venös tromboembolism inträffar utan förekomst av tillfälliga utlösande orsaker och är därmed svåra att förebygga. Däremot är det angeläget att minska risken för nytt insjuknande, då en patient som haft venös tromboembolism löper ca 50 gånger större risk än den som aldrig haft det. Detta gäller åtminstone under några år efter insjuknandet. Den främsta anledningen till att vilja reducera risken för tromboembolism är att minska incidensen av dödlig lungemboli. Därtill kommer önskan att undvika skador på de venösa klaffarna, som på sikt kan orsaka venös insufficiens och bensår.

Antikoagulantia är erkänt effektiva för att förhindra venös tromboembolism, men denna effekt har alltid förknippats med en viss, till synes oundviklig risk för blödning [1, 2]. Det förefaller som om den hämning av koagulationskapaciteten som krävs för att undvika oönskad trombutveckling också måste leda till problem att åstadkomma normal hemostas vid inre kärlbristningar eller yttre skador. Under de senaste två decennierna har ett antal studier genomförts för att finna optimal intensitet och längd för behandling med antikoagulantia, nyligen sammanfattade i en SBU-rapport [3].

Sekundärprofylax – behandlingens längd och intensitet

Baserat på två metaanalyser [4, 5], där hänsyn tagits till både antitrombotisk effekt och säkerhet från blödningssynpunkt,

SAMMANFATTAT

Lågintensiv warfarinterapi (INR 1,5–2,0) har studerats på ett flertal indikationer och använts i klinisk rutin i begränsad utsträckning efter venös tromboembolism.

Resultat från PREVENT-studien visar att förlängd sekundärprofylax med denna intensitet kan minska risken för recidiv av venös tromboembolism och kräver färre kontroller för PK-analys.

Det är ännu oklart om blödningsrisken reduceras i förhållande till behandling med vanlig intensitet (INR 2–3).

kan man konstatera att behandlingens längd efter det första insjuknandet i venös tromboembolism i majoriteten av alla fall bör vara sex månader. Kortare behandling kan bli aktuell vid stor risk för blödningskomplikation, förslagsvis tre månader, och vid distal trombos med tillfällig utlösande faktor, där sex veckor är tillräckligt enligt två studier [6, 7].

Längre behandling än sex månader är aktuell vid förekomst av vissa kvarstående riskfaktorer, såsom malignitet, brist på någon av koagulationshämmarna antitrombin, protein C eller protein S [8], förekomst av kardiopilinantikroppar [9] eller lupusantikoagulantia – i synnerhet vid samtidig systemisk lupus erythematosus [10] och kanske även vid påtagligt förhöjd faktor VIII-nivå (>2,3 IE/ml) [11]. Däremot förefaller varken förekomst av den mycket vanliga faktor V Leiden-mutationen, som orsakar APC-resistens, eller protrombinmutationen G20210A i heterozygot form innebära någon påtaglig riskökning för recidiv, så att förlängd behandling är indicerad. Homozygoti för ovanstående defekter eller kombinationer av defekter innebär naturligtvis en kraftig riskökning för recidiv.

Efter andra insjuknandet i venös tromboembolism förefaller det naturligt att automatiskt ge längre sekundärprofylax, men när behandlingens duration överstiger ett par år uppstår en trend till ökad risk för allvarliga blödningar [1, 2]. Risken för ytterligare ett insjuknande efter episod nummer två är inte påtagligt större än efter episod nummer ett [1]. Däremot tilltar risken för utveckling av posttrombotiskt syndrom med upprepade tromboser i samma ben [12]. Det

Tabell 1. Resultat från PREVENT-studien.

Effektmått	Placebogruppen N=253		Warfaringruppen N=255		Hazard ratio (95 procents konfidensintervall)	P-värde
	Antal	Procent/år	Antal	Procent/år		
Recidiv	37	7,2	14	2,6	0,36 (0,19–0,67)	<0,001
Allvarlig blödning ¹	2	0,4	5	0,9	2,53 (0,49–13,03)	0,25
Icke allvarlig blödning	34	6,7	60	12,8	1,92 (1,26–2,93)	0,002
Dödsfall	8	1,4	4	0,7	0,50 (0,15–1,68)	0,26
Sammanlagt effektmått ²	41	8,0	22	4,1	0,52 (0,31–0,87)	0,01

¹ Inläggning på sjukhus eller blodtransfusion. ² Recidiv, allvarlig blödning eller dödsfall.

kan således vara motiverat att erbjuda sekundärprofylax längre än sex månader för patienter med ipsilateralt recidiv av djup ventrombos.

Det numera allmänt vedertagna behandlingsintervallet för sekundärprofylax efter venös tromboembolism är ett protrombinkomplex(PK)värde motsvarande International Normalized Ratio (INR) 2,0–3,0. Till grund för detta finns egentligen endast en randomiserad studie på patienter med venös tromboembolism [13], där den grupp som behandlades med INR 2,0–2,5 som målområde hade färre blödningar och lika god effekt som den med högre intensitet. Eftersom åtminstone ett par studier har antytt att risken för recidiv är mest uttalad de första tre till sex månaderna efter insjuknandet [1, 2], möjligen på grund av en allmän aktivering av koagulationssystemet och/eller en dysfunktion i endotelet, har det blivit intressant att utvärdera om behandlingsintensiteten skulle kunna sänkas på sikt.

Erfarenheter från olika situationer

Låga doser warfarin – den mest förekommande och i Sverige enda registrerade vitamin K-antagonisten – har provats i en rad olika situationer. Primärprofylaktiskt hade »minidos« warfarin, innebärande 1 mg per dag, ingen effekt vid höftkirurgi [13], medan lågintensiv warfarinprofylax, motsvarande INR på uppskattningsvis 1,2–1,5, inte var effektivare än acetylsalicylsyra vid ortopedisk proteskirurgi [14]. Däremot var »minidos« warfarin vid större gynekologisk kirurgi lika effektiv som mer intensiv behandling, motsvarande INR 1,5–2,5 [15]. För patienter med central venkateter erbjuder »minidos« warfarin en viss trombosprofylaktisk effekt genom att reducera risken från 38 till 10 procent under 90 dagars observation [16], och för dem som ändå får trombos förefaller en höjning av INR-värdet till uppskattningsvis 1,2–1,5 ge bättre skydd [17]. För patienter med metastaserande bröstcancer erbjöd lågintensiv warfarinbehandling, motsvarande INR 1,3–1,9, under drygt ett halvt år en relativ riskreduktion på ca 85 procent för insjuknande i tromboembolism [18].

Publicerade erfarenheter av lågintensiv behandling med vitamin K-antagonister som sekundärprofylax har hittills varit ganska begränsade. I en randomiserad studie var behandling med målområdet INR 1,4–2,0 lika säkra som fulldos warfarin, men populationen var heterogen, och endast 6 av 101 patienter behandlades för venös tromboembolism [19]. Lågintensiv sekundärprofylax har använts även i Sverige, och vi publicerade nyligen erfarenheter från 40 patienter med venös tromboembolism och stor risk för recidiv på grund av trombofilidefekter, upprepade insjuknanden eller andra omständigheter [20]. De hade behandlats med vitamin K-antagonister i genomsnitt 21 månader och ställdes därefter in på lågintensiv behandling (INR 1,5–2,0) med uppföljning under totalt 140 patientår utan recidiv eller allvarlig blödning. I en enkät rapporterade patienterna att de upplevde fördelar med den

lågintensiva varianten, dels på grund av mindre oro för blödning, dels för att intervallet mellan PK-kontrollerna kunde drygas ut [20].

PREVENT-studien visade sensationellt resultat

För fem år sedan startade en multicenterstudie, PREVENT, huvudsakligen i USA, för patienter med ett eller flera insjuknanden i venös tromboembolism och minst tre månaders sekundärprofylax med »fulldos« warfarin (INR 2,0–3,0). De randomiserades till fortsatt profylax med lågdos warfarin (INR 1,5–2,0) eller till placebo. Rekryteringen gick långsammare än förväntat, men vid en interimanalys den 4 december 2002 beslöts att studien skulle avbrytas på grund av starka bevis för en positiv effekt. På den rekordartade tiden av drygt 2 månader därefter har manuskriptet färdigställts och accepterats i *The New England Journal of Medicine*. Tidskriften fattade även det sällsynta beslutet att tillåta omedelbar förpublicering på sin webbplats (www.nejm.org) och därmed även referat och kommentarer i andra massmedier, knappt två månader före officiellt publikationsdatum 10 april 2003 [21]. Resultaten uppmärksammades omgående som fjärde största nyhet på *New York Times* första sida, liksom i svensk press. Vad ligger då i denna »sensation«?

Material och metoder i PREVENT-studien

Under 4,5 år inkluderades 508 patienter vid 50 centrum, dvs en genomsnittlig rekryteringstakt på två patienter per centrum och år (!). Patienterna fick inte vara yngre än 30 år, och medianåldern var 53 år, vilket är förhållandevis lågt för en trombosbehandlingsstudie. Av de inkluderade hade 38 procent fler än ett insjuknande i venös tromboembolism, och behandling med fulldos warfarin hade givits i 6,5 månader (medianvärde). Till exklusionskriterierna hörde metastaserande cancer, anamnes på större gastrointestinal blödning eller hjärnblödning, samtidig behandling med heparin, dipyridamol, tiklopidin, klopidogrel eller mer än 325 mg acetylsalicylsyra per dag, förväntad återstående livslängd understigande tre år, eller förekomst av kardiolipinantikroppar eller lupusantikoagulans.

Alla tromboemboliska insjuknanden under den aktuella perioden, liksom recidiv under studiens gång, var verifierade med objektiv diagnostik. Allvarlig blödning definierades som sådan som resulterade i inläggning på sjukhus eller blodtransfusion.

Före randomisering genomgick inkluderbara patienter en 28-dagars inkörningsperiod, då alla fick warfarin, doserat med INR 1,5–2,0 som målintervall. Endast patienter som kunde uppnå ett stabilt PK med en ordinationsföljsamhet på minst 85 procent (vilket inte definieras närmare) och med högst 10 mg warfarin per dygn randomiserades därefter. Behandlingen monitorerades med »point-of-care«-instrument (CoaguChek, Roche Diagnostics), som var inställda för att

Tabell II. Jämförelse av resultat från långtidsstudier med alternativ till fulldos warfarin.

Studienamn	Placebo Procent/år	Ximelagatran Procent/år	Lågdos warfarin Procent/år	Fulldos warfarin Procent/år	Hazard ratio (95 procents konfidensintervall)
<i>Recidiv</i>					
PREVENT [21]	7,2	–	2,6	–	0,36 (0,19–0,67)
THRIVE III [24]	7,7	1,9	–	–	0,16 (0,09–0,30)
ELATE [22]	–	–	1,9	0,6	3,3 (1,2–9,1)
<i>Allvarlig blödning</i>					
PREVENT	0,4	–	0,9	–	2,53 (0,49–13,03)
THRIVE III	0,5	0,7	–	–	1,16 (0,35–3,80)
ELATE	–	–	1,0	0,9	1,0 (0,4–2,7)

visa kodade INR-värden, vilka meddelades det samordnande centret för dubbelblind ordination enligt en algoritm. PK-kontroller gjordes med två månaders intervall, utom vid INR över 3,0, då dosjusteringen utvärderades med nytt prov redan efter en vecka. Patienterna följdes under 2,1 år i genomsnitt.

Absolut riskreduktion på 4,6 procent per år

Huvudresultaten framgår av Tabell I. Sammanfattningsvis gav lågdos warfarin en absolut riskreduktion på 4,6 procent per år för recidiv (»number needed to treat« – NNT = 22), med en absolut riskökning för allvarlig blödning på 0,5 procent per år, vilket inte var statistiskt signifikant. Icke allvarliga blödningar var signifikant mer frekventa i behandlingsgruppen men utgjorde inte ett i förväg specificerat effektmått. Den positiva profylaxeffekten återfanns i alla analyserade subgrupper. I en per-tokollanalys framgick att endast sju recidiv inträffade under dokumenterad behandling med lågdos warfarin. Den relativa riskreduktionen vid aktiv behandling blev då 76 procent. Absolut riskreduktion är i så fall 6 procent per år (NNT = 16,7 eller ca 5 procent för tre års behandling).

Motsägelsefulla resultat i ELATE-studien

Dessa data från PREVENT-studien serveras oss med presentationen av de i viss mån motsägelsefulla resultaten från ELATE-studien i färskt minne (American Society of Hematology-kongressen i december 2002) [22]. Här randomiserades 739 patienter med liknande sjukhistoria till fortsatt sekundärprofylax med lågdos (INR 1,5–1,9) eller fulldos (INR 2,0–3,0) warfarin och följdes i genomsnitt under 2,3 år. Man rapporterade signifikant fler recidiv i lågdosgruppen utan att någon vinst i form av färre allvarliga blödningar uppnåddes. Dock var den årliga incidensen av allvarliga blödningar med fulldos warfarin (0,93 procent per år) låg jämfört med tidigare rapporterade 2,2–3,8 procent per år i andra långtidsstudier [1, 2, 23]. Man undrar därför om patienterna blev selekterade så att de med ökad blödningsrisk sällades bort under behandlingsfasen före randomiseringen eller med exklusionskriterierna. Detta förbehåll gäller i och för sig också PREVENT-studien. Ingen av studierna har tillräcklig statistisk styrka för att visa att det föreligger likhet beträffande blödningsrisken mellan de två behandlingsgrupperna.

Ytterligare alternativ

Samtidigt med ELATE-resultaten presenterades på kongressen preliminära resultat från den första långtidsstudien (THRIVE III) med den nya orala trombinhämaren, ximelagatran [24]. Detta medel är intressant, då inga interaktioner med andra mediciner eller födoämnen påvisats, och den terapeutiska marginalen är betydligt bredare än för vitamin K-antagonister. Därmed tycks det inte finnas behov av monitorering av behandlingen med koagulationsanalyser. Patienter med venös tromboembolism randomiserades efter sex månader med konventionell sekundärprofylax till ximelagatran 24 mg 2 gånger per

dag eller placebo. Resultat, presenterade så att de kan jämföras med PREVENT- och ELATE-studierna, återfinns i Tabell II.

Att döma av recidivfrekvensen i placebogruppen förefaller patientmaterialet vara likartat i PREVENT och THRIVE III. Om man då jämför resultaten, uttryckt som riskkvot för recidiv och för allvarlig blödning, förefaller ximelagatran vara ett intressant alternativ till lågintensiv warfarinbehandling. Naturligtvis kommer en direkt jämförande studie att behöva göras och dessutom en kostnadsanalys, där priset för det kommande preparatet ska vägas mot eliminerat behov av PK-kontroller.

Bristande evidens för högriskpatienter

Lågintensiv vitamin K-antagonistbehandling (INR 1,5–2,0) har studerats på olika indikationer under många år. För patienter med venös tromboembolism har denna möjlighet att förlänga konventionell antikoagulantbehandling (INR 2,0–3,0) efter en initial behandlingsperiod utnyttjats i mindre skala på några centrum. Data från PREVENT-studien visar att lågintensiv warfarinbehandling erbjuder ett skydd mot recidiv av venös tromboembolism, jämfört med ingen behandling, men preliminära resultat från en annan studie (ELATE) antyder att effekten kan vara sämre än med fulldos warfarin. Vinsten med lågintensiv behandling är att intervallet mellan PK-kontrollerna kan drygas ut till cirka två månader, men det är ännu osäkert om blödningsrisken reduceras jämfört med fortsatt behandling med fulldos. Möjligen är det så att de patienter som klarat sex månader med fulldos warfarin utan att få en allvarlig blödning löper liten risk för detta även framöver, oavsett behandlingens intensitet. Patienter med mycket stor risk för recidiv, exempelvis med malignitet eller svårare trombofiliddefekter, bör med nuvarande brist på evidens inte föras över på lågintensiv behandling med vitamin K-antagonister.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: År 2000 och 2001 forskningsbidrag för en studie från Dupont-Merck; oberoende konsult för Astra-Zeneca och tidigare huvudprövare samt ordförande i exekutivkommittén för en av deras studier. Dupont-Merck tillverkar warfarin för Nordamerika. Astra-Zeneca tillverkar ximelagatran.

Referenser

- Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:393-8.
- Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.
- SBU. Blodpropp, förebyggande diagnostik och behandling av venös tromboembolism. Stockholm: SBU; 2002. Rapport 3. p. 43-116.
- Pinedé L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy

- after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med* 2000;247:553-62.
5. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software; 2002.
 6. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärffars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
 7. Pinedé L, Ninet J, Duhaut P, Chabaut S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001;103:2453-60.
 8. van den Belt AGM, Sanson BJ, Simioni P, Prandoni P, Büller HR, Girolami A, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997;157:2227-32.
 9. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S, and the Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The predictive value of anticardiolipin antibodies in patients with venous thromboembolism. *Am J Med* 1998;104:332-8.
 10. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
 11. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;82:1024-7.
 12. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
 13. Fordyce MJ, Baker AS, Staddon GE. Efficacy of fixed minidose warfarin prophylaxis in total hip replacement. *BMJ* 1991;303:219-20.
 14. Lotke PA, Palevsky H, Keenan AM, Meranze S, Steinberg ME, Ecker ML, et al. Aspirin and warfarin for thromboembolic disease after total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 1996;324:251-8.
 15. Poller L, McKernan A, Thomson JM, Elstein M, Hirsch PJ, Jones JB. Fixed minidose warfarin: a new approach to prophylaxis against venous thrombosis after major surgery. *BMJ (Clin Res Ed)* 1987;295:1309-12.
 16. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112:423-8.
 17. Veerabagu MP, Tuttle-Newhall J, Maliakkal R, Champagne C, Mascioli EA. Warfarin and reduced central venous thrombosis in home total parenteral nutrition patients. *Nutrition* 1995;11:142-4.
 18. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.
 19. Klein KL, Berdeaux DH, Milhollen JD, Hilden JT, Obernuefemann NJ, Koch MA, et al. Equal effectiveness of very-low-intensity anticoagulation and standard low-intensity anticoagulation: a pilot study. *South Med J* 1995;88:1136-9.
 20. Svensson P, Södermark A, Schulman S. Experiences of a low-intensity anticoagulation regimen for extended secondary prevention of venous thromboembolism. *Hematol J* 2002;3:311-4.
 21. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
 22. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs M, Anderson DR, Wells P, Julian J, et al. Low-intensity (INR 1.5-1.9) versus conventional-intensity (INR 2.0-3.0) anticoagulation for extended treatment of unprovoked VTE: A randomized double-blind trial. *Blood* 2002;100: Abstr 562.
 23. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
 24. Eriksson H, Wåhlander K, Lundström T, Billing Clason S, Schulman S, the THRIVE III Investigators. Extended secondary prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran for 18 months after 6 months of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: A randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2002;100 (Suppl): Abstr 297.