

Nytt läkemedel vid förmaksflimmer – hur fungerar det i vanlig sjukvård?

Vi bör noggrant undersöka hur vi ska kunna bedriva strokeprevention med nya perorala alternativ till warfarin med samma höga kvalitet.

Vi gratulerar Jonas Oldgren och medarbetare till den väl genomförda och intressanta RE-LY-studien som jämför behandling med dabigatran och warfarin vid förmaksflimmer [1]. Vi delar emellertid inte helt den entusiasm som Oldgren uttrycker i Läkartidningen [2]. Vi ser en fara med att beskriva medlet som »både effektivare och säkrare« än warfarin när endast ett av dessa epitet kan fästas per studerad dabigatrandos och när studiens resultat blev så olika i olika världsdelar. Vi ser också en fara med att fastställa att behandling med dabigatran kan genomföras »utan behov av blodprovskontroller« när bevisläget egentligen endast stödjer att monitorering av medlet sannolikt inte behövs på samma sätt som för warfarin. Vi undrar i vilken utsträckning studiens resultat är överförbara till vanlig svensk sjukvård.

I RE-LY-studien [1, 3] inkluderades drygt 18 000 patienter med förmaksflimmer som ran-

MARGARETA HOLMSTRÖM
HANS JOHNSSON
GERD LÄRFARS
RICKARD MALMSTRÖM
PAUL HJEMDAHL
 paul.hjemdahl@ki.se

Författarna ingår i Läkemedels-sakkunnigas (Läksaks) expertgrupper för antikoagulantia och för hjärt-kärlsjukdomar, Stockholms läns landsting

domiserades till endera av två blindade doser av dabigatran, 110 eller 150 mg × 2, eller till öppen behandling med warfarin i en sk non-inferiority-studie som genomfördes vid 951 centra i 44 länder. Patienternas medelålder var 71 år (63,6 procent var män), och deras CHADS-poäng i medeltal 2,1 (1/3 hade CHADS 0–1). Cirka 40 procent behandlades samtidigt med acetylsalicylsyra (ASA). Troligen behandlas en mindre andel (10–15 procent?) i Sverige med warfarin i kombination med ASA. Primärt effektmått var stroke eller systemisk embolisering. Primärt säkerhetsmått var allvarlig blödning.

Stroke och systemisk embolisering drabbade 199 patienter (1,69 procent/år) med warfarinbehandling, 182 patienter (1,53 procent/år) med den lägre dabigatrandosen och 134 patienter (1,11 procent/år; $P < 0,001$ jämfört med warfarin) med den högre dosen. Total mortalitet (ca 4 procent/år) skiljde sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna. Allvarliga blödningar var färre med den lägre dabigatrandosen än med warfarin (2,71 vs 3,36 procent/år; $P = 0,003$), men likartad med den högre dabigatrandosen (3,11 procent/år). Intracerebrala blödningar var vanligare med warfarin (0,74 procent/år), medan gastrointestinala blödningar var vanligare med dabigatran. Biverkningsmässigt medförde dabigatranbehand-

ling dubbelt så ofta dyspepsi. Behandlingen avbröts inom två år hos 21 procent i båda dabigatrangrupperna och hos 17 procent i warfaringruppen. Hur patienterna behandlades därefter är inte angivet i publikationerna.

Dabigatran elimineras renalt och har även en dålig biotillgänglighet (i genomsnitt 6,5 procent) med den variabilitet som följer därav [4, 5]. Patienter med glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/minut exkluderades från RE-LY, men publicerade subgruppsanalyser pekar på »bättre effekt« av dabigatran ju sämre njurfunktionen var



Illustration: Airrilliste

Vilket läkemedel är att föredra vid förmaksflimmer?

– detta är inte överraskande eftersom medlet bör ackumuleras vid sämre njurfunktion! Motsvarande subgruppsanalys avseende säkerhet (läs: blödningar) är inte publicerad.

Generaliserbarheten för de typiska äldre förmaksflimmerpatienterna är en viktig fråga när betydelsen av njurfunktion för säkerheten inte redovisats. Hur patienter med nedsatt njurfunktion ska dosanpassas är inte visat.

Det finns i artikeln ingen redovisning av hur patienter med blödningar behandlades,

och det finns ännu inga antidoter mot dabigatranrelaterad blödning. Warfarin är ett effektivt läkemedel som har fördelen av att ha antidoter i form av K-vitamin och i akuta situationer även protrombin-komplexkoncentrat [6].

I RE-LY-studien var andelen patienter som utvecklade hjärtinfarkt högre i dabigatrangruppen [1]. Samma trend uppmärksammades av Food and Drug Administration 2004 med det avregistrerade ximelagatran. Finns en ogynnsam klasseffekt här av trombinhämmare?

Resultaten i hela materialet styrs till stor del av resultaten i Nordamerika och södra Asien! I Europa ser det klart annorlunda ut; någon nackdel för warfarin är här ej uppenbar. Är vi helt enkelt bättre på warfarinbehandling här? En mer noggrann analys av resultaten i vår del av världen blir avgörande för tolkningen här. Time-in-range (TIR), dvs den tid de warfarinbehandlade patienterna befann sig inom terapeutiskt intervall, var i medeltal 64 procent i RE-LY. I Sverige redovisar Nationellt kvalitetsregister för patienter med atrialt flimmer och antikoagulation (AURICULA) nu drygt 75 procent TIR och de flesta antikoagulantiamottagningar med AK-sköterska väl över 70 procent [opubl data]. Kvaliteten på warfarinbehandling har stor betydelse för studiens resultat avseende både effektparametrar och blödningar!

Andelen patienter som avbröt behandlingen i studien var relativt hög, ca 1/5. Hur behandlades patienterna därefter? När en påtaglig andel av patienterna avbryter blir den behandling som ges därefter (warfarin, ASA eller inget?) tungt vägande i en ITT

»Det kan alltså finnas skäl att ta fram ett sätt att monitorera även dabigatran, åtminstone i vissa situationer.«

(»intention-to-treat«)-analys. En »on-treatment«-analys av RE-LY vore av stort värde för bedömning av läkemedlets effektivitet.

Sammantaget är kvaliteten på genomförd behandling viktig för tolkningen av RE-LY-studiens resultat. Vi har i Sverige mycket goda möjligheter att genomföra warfarinbehandling med hög kvalitet. Vi bör noggrant undersöka hur vi ska kunna bedriva strokeprevention med nya perorala alternativ till warfa-

rin med samma höga kvalitet. För dabigatran, med en låg och variabel peroral biotillgänglighet (6,5 procent) och där en hög andel av den aktiva metaboliten dabigatran (80 procent) utsöndras i oförändrad form via njurarna, finns sannolikt betydande variationer i hur patienter kommer att exponeras för läkemedlet. För antikoagulantia är både effekt och säkerhet dos- och koncentrationsberoende, samtidigt som det »terapeutiska fönstret« (skillnaden mellan effektiv och toxisk dos) är relativt smalt. Det kan alltså finnas skäl att ta fram ett sätt att monitorera även dabigatran, åtminstone i vissa situationer.

Även om warfarinkontrollerna ofta framställs som ett pro-

blem bör man också beakta att noggrann uppföljning av varje patient med kontinuerlig monitorering sannolikt bidrar till en god följsamhet till behandlingen. I studier är patienterna noggrant uppföljda av andra skäl. Hur kommer det att fungera med livslång behandling av förmaksflimmerpatienter med dabigatran 2 gånger dagligen – utan individualisering av dosen och utan monitorering – i vanlig sjukvård?

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** Inga uppgivna.

REFERENSER

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al, for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in pa-

- tients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
2. Oldgren J. Banbrytande resultat för nytt läkemedel vid förmaksflimmer. *Läkartidningen.* 2009; 106:2443.
3. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin compared with dabigatran. *Am Heart J.* 2009;157:805-10,810.e1-2.
4. Stangier KJ, Rathgen K, Staehle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64:292-303.
5. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report for Pradaxa. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-en6.pdf>
6. Holmström M. Protrombinkomplexkoncentrat viktigt vid warfarinblödning. *Läkartidningen.* 2009;106:2270.

REPLIK:

Fortfarande stor anledning till entusiasm över ett nytt strokeförebyggande läkemedel

Jag ser fortfarande stor anledning till entusiasm över ett nytt effektivt och säkert strokeförebyggande läkemedel vid förmaksflimmer, svarar Jonas Oldgren.

Det är glädjande att Läksaks expertgrupp visar intresse för RE-LY-studien [1]. Ett alternativ till warfarinbehandling är efterlängtat både av patienterna och av sjukvården. Visserligen är warfarin effektivt – men doseringen är svårstyrd, och behandlingen ger varje år upphov till flest allvarliga läkemedelsbiverkningar i Sverige [2], vilket bidrar till en betydande underbehandling.

JONAS OLDGREN

överläkare, med dr, Uppsala kliniska forskningscentrum (UCR), Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet
Jonas.Oldgren@ucr.uu.se

RE-LY-studien uppfyllde med bred marginal den primära målsättningen att visa att dabigatran 150 mg eller 110 mg två gånger dagligen inte är sämre än warfarin som skydd mot stroke eller systemisk embolism. Studien visade också med stor säkerhet att den högre dabigatrandosen var betydligt effektivare än warfarin, med 34 procents minskning av stroke och systemisk embolism, vilket ytterligare förstärktes av en signifikant 15-procentig sänkning av vaskulär mortalitet.

Detta uppnåddes utan ökning av allvarliga blödningar, vilka i stället minskade

signifikant med den lägre dabigatrandosen. Den högre dabigatrandosen ökade gastrointestinal irritation och blödning, men båda dabigatrandoserna minskade livshotande blödningar och gav 60–70 procent färre hjärnblödningar, den mest fruktade komplikationen under warfarinbehandling!

I RE-LY-studien inkluderades

alla typer av förmaksflimmer (paroxysmala, persistenta och permanenta). Patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion inkluderades inte primärt, men njurfunktionen studerades kontinuerligt under upp till tre år. Nästa år presenteras kompletterande analyser avseende relationen mellan njurfunktion, farmakokinetik och effekterna av de båda dabigatrandoserna jämfört med warfarin.

Warfarinbehandlade pa-

tienter med allvarligt nedsatt njurfunktion har både sämre »time-in-range« (TIR) och en påtagligt ökad blödningsrisk [3]. Det är därför möjligt att valet mellan de två dabigatrandoserna kan ge ett bredare och säkrare terapeutiskt fönster, inte minst hos patienter med ökad blödningsrisk.

Det är välkänt att tolkning

av eventuella skillnader mellan icke prespecifiserade subgrupper bör ske med största försiktighet. De studieansvariga delar inte alls Läksaks experters uppfattning att RE-LY-resultaten »styrts till stor del av resultaten i Nordamerika och södra Asien«, baserat på icke-signifikanta skillnader avseende exempelvis den lilla kohort (9 procent) som inkluderats i södra Asien.

Däremot kan den högre kvaliteten vid warfarinbe-

handling i vissa länder (t ex Sverige) vara väsentlig för resultaten. Kompletterande analyser avseende TIR i RE-LY-studien kommer därför att presenteras i november 2009.

Tidigare har den direkta trombinhämmaren ximelagatran jämförts med warfarin hos ca 7 300 förmaksflimmerpatienter [4, 5]. I SPORTIF III noterades en icke-signifikant trend mot lägre hjärtinfarkttrisk med warfarin, medan SPORTIF V tvärt emot visade en icke-signifikant trend mot lägre infarkttrisk med ximelagatran. Hjärtinfarktfrekvensen i RE-LY-studien var betydligt lägre än i SPORTIF-studierna, med en icke-signifikant trend mot lägre risk med warfarin än med den låga dabigatrandosen och en gränssignifikant (P = 0,05) lägre risk än med den högre dabigatran-dosen. Skillnaden kan vara slumpmässig men förtjänar ändå ytterligare analys, även om det i dagsläget är svårt att uppfatta någon klasseffekt avseende direkta trombinhämmare.

Att dabigatranbehandling inte behöver monitoreras har uppenbara praktiska fördelar för den enskilda patienten. De regelmässiga PK-kontrollernas betydelse för behandlingsföljksamheten ska inte heller överskattas eftersom egenvård vid warfarinbehandling snarast gett bättre behandlingsresultat [6]. Självklart kommer det ändå att vara viktigt att följa upp behandling med dabigatran, precis som med andra potentiella läkemedel.

Dabigatran saknar antidot, en nackdel som gäller flera andra både nya och äldre antitrombotiska läkemedel. Jämfört med warfarin har dabigatran betydligt kortare halveringstid (ca 12–17 timmar), av godo i detta avseende. Icke desto mindre blir det viktigt att i samråd med koagulationsexpertis samla

erfarenhet av och ge rekommendationer för behandling av allvarliga blödningskomplikationer.

Sammanfattningsvis ser jag fortfarande stor anledning till entusiasm över ett nytt effektivt och säkert strokeförebyggande läkemedel vid förmaksflimmer, särskilt som många patienter i dag inte erhåller adekvat behandling. Det lär dröja ett år innan dabigatran blir godkänt på denna indikation. Förhoppningsvis kan vi under tiden tillägna oss ytterligare kunskap så att svenska förmaksflimmerpatienter i framtiden kan erbjudas den bästa, säkraste och enklaste behandlingen.

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** *Forskningsanslag och ersättning för utfört arbete har erhållits från Boehringer Ingelheim till Uppsala kliniska forskningscentrum.*

REFERENSER

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al, for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
2. Information från Läkemedelsverket. 2009;20(4):37.
3. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:912-21.
4. Olsson SB; Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:1691-98.
5. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al; SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293:690-8.
6. Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2007. SBU Alert-rapport nr 2007-05.

Stafettläkeriet är bara toppen av ett isberg

Kontinuiteten i handläggningen av enskilda sjukvårdsärenden har kommit på undantag. Vår stolta omvårdnadskultur håller på att rationaliseras bort av organisationer som inte har förstått vari magiken i vårdarbetet ligger.

Rationaliseringar och besparingsprogram driver sedan länge svensk sjukvård in i organisationsformer som är den helt främmande. Jag vill hävda att sjukvården i allt väsentligt håller på att bli felorganiserad för sitt ändamål. I stället för ökad kostnadseffektivitet, som torde vara avsikten med organisationsförändringarna, håller resultatet på att bli en försämrad verkningsgrad i vården som helhet. De som styr detta ser sannolikt önskade effekter på de punkter i vårdkedjan där de väljer att mäta. Kvantitativt ser det kanske bra ut men för kvaliteten kan det likväl vara en katastrof.

Huvudsaken är enligt min uppfattning att kontinuiteten i handläggningen av enskilda sjukvårdsärenden kommit på undantag. Framför allt drabbas tre av de viktigaste delarna i vårdens sätt att fungera, nämligen informationshanteringen, kunskapsutvecklingen och förmågan att bygga tillit hos vårdtagarna. Även ett relativt okomplicerat ärende som föranleder ett

dygns intagning för observation kan, innan patienten skrivs ut, ofta ha handlagts av fyra–fem, inte sällan ännu fler, olika läkare. Därefter vidtar uppföljningen på vårdcentralen med nya och i värsta fall olika läkare vid varje besök.

Nya handläggare med skiljaktiga attityder, som dessutom ofta inte har tagit del av hur det föregående patientläkarsamtal slutade, inger inte förtroende. Till och med sådant som någon timma tidigare ordinerats av en läkare kan vara okänt för nästa handläggare. Jag har upplevt det själv. Detta är långt mer än en komfortfråga. Bedömningen av patientens tillstånd och behandlingen kan förstås ta allvarlig skada.

Den bristande kontinuiteten leder till en fraktionering av utrednings- och behandlingsprocessen med en rad ogynnsamma effekter. Den första är en ineffektiv informationshantering. Det är inte möjligt att i en sådan stafettkedja av olika handläggare överföra alla relevanta iakttagelser. Journalanteckningarna är kondenserade till det som uppfattas vara huvudsaken, och det muntliga överlämnandet till nästa läkare kan inte heller omfatta annat än det viktigaste. In-



LEIF WALLIN
docent, pensionerad speciallistläkare i psykiatri och företagshälsosvård, Göteborg
info@leifwallin.se

formation och nyanser faller bort i varje byte. Från att ha varit en enskild individ med just sina upplevelser och problem känner patienten under handläggningens gång hur hon alltmer blir ett ärende eller ett typfall. Bortfallet av information och utsuddandet av nyanser äventyrar både utredning och behandling.

Ett annat område som ovillkorligen tar skada är kunskapsutvecklingen i vårdteamet. Under idealiska förhållanden talar man om så goda ting som s k självlärande processer som leder till att en arbetsgrupp vecka för vecka kan flytta fram den gemensamma förståelsen för hur samspelet i gruppen fungerar och för hur det kan göras bättre. Att detta ska bli optimalt förutsätter emellertid att de inblandade kan överblicka och följa en fullbordad lärcirkel från åtgärder till resultat. Man måste kunna se och följa upp resultaten av de åtgärder man varit med om att genomföra för att sedan kunna medverka fullt ut i sådant lärande. Dessa möjligheter går till stor del förlorade i ett flöde där de flesta bara ser ett kort utsnitt av handläggningen och sällan får veta hur det gick för den enskilda patienten. Detta har avgörande betydelse både för lärandet och för arbetsmotivationen.

För det tredje leder en bristande kontinuitet i handläggningen till att det mellanmänskliga innehållet i vården tunnas ut. Det personliga bemötandet blir lidande och patienten får inte samma möjlighet att grunda sin tillit till vårdgivaren. Patienten får därmed inte den trygghet och tillförsikt som bara personliga relationer till vårdgivaren kan ge. Och detta är inga småsaker.

Det mesta och det till omfattningen viktigaste vi gör i sjukvården är inte de dramatiska livräddande ingreppen, som naturligtvis också behövs, utan att vi ömsint och kärleksfullt ingjuter den till-



»Sjukvård mår uppenbarligen inte bra av att trimmas med samma metoder som konkurrensutsatt varuproduktion.«

Foto: Roger Lundsten/Scanpix

lit som i sig lindrar och botar. »Jag finns vid din sida och jag viker inte vad som än händer. Jag kommer göra allt jag kan för att hjälpa dig.« Den formeln är sannolikt den starkaste botande faktorn i hela systemet, men det bote-medlet får alldeles för litet utrymme i den organisation vi nu har fått. Inte heller ansvaret för patienten blir detsamma när läkaren känner sig tillfällig och vet att någon annan ska ta över. Denna fara har drastiskt illustrerats när det rapporterats allvarliga misstag på vissa vårdcentraler där man bara haft s k stafettläkare att tillgå.

Varje vecka träffar jag vårdpersonal av olika slag som söker mig på grund av stress, sömnstörningar och depressioner. De beskriver hur illa de mår av att tvingas arbeta på ett opersonligt och mekaniskt sätt. De upplever att de dagligen går emot sitt samvete och sin yrkesheder när de inte längre kan ge patienter den omtanke och omsorg som de efter många år i yrket vet är det enskilt viktigaste de gör. Avlösarsystemet och byråkratin gör det allt svårare att finnas till för sina patienter. Dessa orsaker till utmattningsreaktioner och depressioner hos läkare, sköterskor och annan vårdpersonal ser jag numera oftare än förr om

åren. Den stress jag här talar om verkar sätta djupare spår än när man sviktar därför att arbetstiden är för lång eller tempot är för högt.

Enskilda mår också dåligt.

Människor i allmänhet är väldigt snälla och klagar inte mycket på sjukvården trots att väldigt många, när de blir sjuka, känner sig hänvisade till en helt oöverskådlig sjukvårdsapparat där ingen upplevs ta ett personligt ansvar för en enskild patient, endast för den de just har framför sig. Köer och väntetider upplevs som oändliga. Remisser och besked kommer bort, och patienter skickas kors och tvärs mellan ständigt nya handläggare som ofta lämnar motstridiga besked eller inga besked alls. Detta är, som alla vet, vardagsmat i dagens svenska sjukvård.

När jakt på kostnader får ett dominerande inflytande över organisationsutvecklingen i en verksamhet riskerar det att bli lika tokigt som när kvartalskapitalistiska intressen med kortsiktiga lönsamhetsmotiv kör sönder både den mänskliga resursen i ett företag och kundernas förtroende för vad företaget levererar. Den »lean production«-filosofi (läran om resurssnål produktion) som nu sedan många år i näringsliv

och industri har hyvlat bort massor av onödiga resurser både i produkter och produktion brukar populärt förklaras som så att man söker skalla bort allt som inte kunden är beredd att betala för.

På en marknad med starka kunder som har tillgång till alternativa val är detta ofta en välgärning. I en offentlig tjänsteproduktion däremot med avnämare som är maktlösa och i stort sett ohörda, där går det inte lika bra. Där uppstår det en olycklig obalans i inflytandet mellan de tre huvudintressenterna i verksamheten, nämligen ägarna/landstinget, patienterna och personalen. Där har varken personalen eller patienterna några större valmöjligheter och kan inte rösta med fötterna. Systemfelet jag talar om är ju nämligen i stort sett detsamma på grannkliniken.

Även sjukvården behöver förstås löpande se till att den inte sysslar med sådant som ingen har nytta av. Men sjukvård mår uppenbarligen inte bra av att trimmas med samma metoder som konkurrensutsatt varuproduktion. Vården är för sina resultat beroende av den undersökande och utredande delen å ena sidan samt av behandlingen och den empatiska mellanmänskliga interaktionen å den andra, och dessa delar tål inte att rationaliseras så som varuproduktion.

Jakten på kostnadseffektivitet får inte leda till att sjukvården missar sitt ändamål och, i stället för att bli effektivare, i realiteten får en allt sämre verkningsgrad. Jag menar således att vår stolta omvårdnadskultur håller på att rationaliseras bort av organisatörer som inte har förstått vari magiken i vårdarbetet ligger. Det som ska vara en läkande kultur har på många håll utvecklats till en byråkratisk mardröm.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*