

Strukturerad mottagning för patienter med nya orala antikoagulantia

Sjuksköterskebaserat omhändertagande av vuxna med förmaksflimmer

FARIS AL-KHALILI, med dr, specialist i kardiologi och invärtesmedicin faris.al-khalili@shc.se

CATRINE LINDSTRÖM, leg sjuksköterska; båda Stockholm Heart Center

Användning av nya orala antikoagulantia (NOAK) för att förebygga stroke hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer har uppmärksammats stort de senaste två åren. För indikationen förmaksflimmer utkom först subventionen för trombinhämmaren dabigatran (Pradaxa) för att följas av faktor Xa-hämmarna rivaroxaban (Xarelto) och apixaban (Eliquis) (Tabell I).

Samtliga NOAK har studerats i multinationella multicenterstudier som omfattat cirka 50 000 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer och måttligt hög till hög risk för att drabbas av tromboemboliska händelser. Studierna visade lika bra eller bättre effekt än warfarinbehandling beträffande risken för stroke. Detta gällde i synnerhet hemorragisk stroke men även kritiska blödningar och mortalitet [1-3]. Det finns dock inga jämförande studier mellan de olika NOAK-preparaten. Det bör påpekas att kvaliteten på warfarinbehandlingen i samtliga dessa randomiserade studier generellt sett var sämre jämfört med svenska förhållanden [4].

De senaste rekommendationerna

NOAK kan övervägas som strokeprofylax hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som löper hög risk att drabbas av tromboemboliska händelser förutsatt att de blivit väl informerade samt kan förväntas ha en god behandlingsfölj-samhet. Detta enligt Stockholms läns läkemedelskommittés rekommendationer [5]. Kommittén rekommenderar även att patienterna följs upp på ett strukturerat sätt, men specificerar inte närmare hur sådan uppföljning bör se ut. Det finns dock en förslagsmodell från den europeiska hjärtrytmföreningen (www.NOACforAF.eu) [6].

Socialstyrelsen kom nyligen ut med en preliminär version av nationella riktlinjer för antikoagulationsbehandling vid

»Patienten bör ges en rimlig betänketid inför val av preparat. Det är också av stor vikt att vid önskan om byte av warfarin till NOAK ifrågasätta beslutet ...«

förmaksflimmer [7]. Där beskrivs att samtliga numera tillgängliga NOAK-preparat har likvärdig eller bättre förebyggande effekt mot stroke jämfört med warfarin. Sjukvården bör erbjuda behandling med NOAK eller warfarin vid icke-valvulärt förmaksflimmer och förhöjd risk för stroke (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2). Behandling bör även övervägas för patienter med lägre risk (CHA₂DS₂-VASc =1). Rekommendationerna kräver att NOAK-behandling regelbundet ska kontrolleras, helst hos de nuvarande välorganiserade antikoagulationsmottagningarna och i synnerhet hos dem som är anslutna till nationella kvalitetsregister.

En modell för förmaksflimmermottagning

Sjuksköterskebaserade förmaksflimmermottagningar finns på några håll i landet och utomlands [8, 9]. På vår arbetsplats har vi sedan ett par år tillbaka byggt upp en sådan mottagning för omhändertagande av patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med NOAK.

Målet med flimmermottagningen är att kvalitetssäkra utredningen, behandlingen och uppföljningen samt att säkerställa kontinuiteten inom vården. Mottagningen sköts av sjuksköterskor med särskild utbildning inom detta område och en kardiolog med särskilt intresse för förmaksflimmer och antikoagulationsbehandling.

Patienter kommer för insättning av NOAK via remiss. Inför läkarbesöket bedömer sjuksköterskan prioritet, beställer nödvändiga blodprov och begär eventuellt kompletterande klinisk information från remittenten. Efter läkarbesöket bistår sjuksköterskan med information, säkerställer val av preparat och dosering samt planerar uppföljningen.

Den kardiolog som träffar patienten baserar sitt beslut av antikoagulationsbehandling på CHA₂DS₂-VASc-poängssystemet [11] och dokumenterar det i journalanteckningarna. Sjuksköterskan granskar val av preparat och dos utifrån patientens kliniska profil (inklusive glomerulär filterationshastighet [GFR], kroppsvikt, ålder, blödningstendens, samtidig användning av vissa läkemedel som interagerar med NOAK eller ökar blödningstendensen, samt patientens val och preferenser). Vid felaktigheter får sjuksköterskan stöd av den kardiolog som ansvarar för flimmermottagningen. Checklistor används av sjuksköterskan för att säkerställa allt ovan samt planera uppföljningen (Fakta 1).

Warfarin eller NOAK?

Resultaten från de randomiserade kliniska prövningarna kan användas som del av underlaget för att välja preparat [1-3]. Resultat från RE-LY-studien visar att den patientgrupp som behandlades med dabigatran löpte större risk för hjärtinfarkt jämfört med warfaringruppen [2]. Detta föranleder att vi föredrar annat antikoagulantium än dabigatran hos patienter med aktuell eller tidigare anamnes på ischemisk hjärtsjukdom. RE-LY-studien visade också signifikant färre ischemis-

SAMMANFATTAT

Enligt Socialstyrelsens senaste riktlinjer är de nya orala antikoagulantia likvärdiga med warfarin vid behandling av icke-valvulärt förmaksflimmer och förhöjd risk för stroke.

Vi beskriver här ett strukturerat omhändertagande av patienter som behandlas med nya antikoagulantia i form av en sjuksköterskekoordinerad mottagning.

Sjuksköterskor tar emot remisser för att inleda behandling med antikoagulantia. Patienten

träffas av specialutbildad sjuksköterska och erhåller utförlig information i såväl tal som skrift. Checklistor används för att säkerställa rätt dos och preparat samt för att lämna förslag på uppföljningsintervall till den remitterande läkaren. Antikoagulationsmodulen inom det nationella kvalitetsregistret, Auricula, används för uppföljning av de behandlade patienterna.

KLINIK & VETENSKAP RAPPORT

TABELL 1. Farmakologiska och kliniska egenskaper av de nya perorala antikoagulantia för behandling av icke-valvulärt förmaksflimmer som är aktuella i Sverige 2014.

Antikoagulantium	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)
Verkningsmekanism	Trombinhämmare	Faktor Xa-hämmare	Faktor Xa-hämmare
Dosering	150 mg × 2 110 mg × 2 vid ålder ≥80 år, samtidig verapamilbehandling ¹	20 mg × 1 15 mg × 1 vid GFR ≤50 ml/min ¹	5 mg × 2 2,5 mg × 2 vid minst två av följande ²
Biotillgänglighet	Medel 6,5 % Påverkas inte av födointag	Medel 66 % fastande till 100 % vid samtidigt födointag (tas med kost)	Medel 50 % Påverkas inte av födointag
Halveringstid (timmar)	12–17 (förlängs vid nedsatt njurfunktion)	5–9 yngre, 11–13 äldre (förlängs vid nedsatt njurfunktion)	9–14 (förlängs vid nedsatt njurfunktion)
Plasma maximal nivå (timmar)	2	2–4	1–4
Plasma dalnivå (timmar)	12–24	16–24	12–24
Eliminering	Renal 80 %	Renal 33 %	Renal 25 %
Försiktighet	Anamnes på dyspepsi och/eller gastrointestinal blödning Anamnes på ischemisk hjärt sjukdom. Leversjukdom	Anamnes på gastrointestinal blödning. Leversjukdom	Leversjukdom
Andra godkända indikationer hos vuxna patienter	Vid elektiv elkonvertering av förmaksflimmer-/fladder.	Behandling och profylax av djup ventrombos och lungemboli Förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom med förhöjda hjärtskademarkörer	Vid elektiv elkonvertering av förmaksflimmer-/fladder
Icke godkända indikationer	GFR <30 ml/min	GFR <15 ml/min ³	GFR <15 ml/min ³

mekaniska klaffar och mitralisstenos

¹ Överväg den mindre doseringen vid följande tillstånd: nedsatt njurfunktion (GFR 60–30 ml/min) och HAS-BLED >3, låg kroppsvikt <60 kg.² 1) Serum-kreatinin >133 µmol/l eller GFR <50 ml/min. 2) Ålder >80 år. 3) Kroppsvikt <60 kg.³ Mycket begränsad klinisk erfarenhet vid GFR 29–15 ml/min för rivaroxaban och GFR 25–15 ml/min för apixaban.

ka cerebrala infarkter jämfört med warfarin (150 mg × 2 dagligen). Gastrointestinala blödningar och besvär var överrepresenterade i dabigatrangruppen, och därför anser vi att ett annat antikoagulationsmedel bör övervägas vid sådan anamnes. Tabletten kan intas med maten och det finns möjlighet att prova protonpumpshämmare vid dyspeptiska besvär.

För rivaroxaban visade ROCKET-AF-studien ett signifikant större antal gastrointestinala blödningar jämfört med warfarinbehandling [3]. Mot denna bakgrund bör något annat antikoagulationsmedel än rivaroxaban användas vid tidigare gastrointestinal blödning eller aktuell mag-tarmsjukdom med risk för ökad blödningsbenägenhet. Vi har noterat att små, icke-allvarliga blödningar från exempelvis näsa eller tandkött är vanliga i samband med NOAK-behandling men att de sällan leder till att patienten avbryter behandlingen. En snabb utredning av blödningskällan bör genast startas vid ändtarms- eller urinblödning och kombineras med frekventa kontroller av hemoglobinvärdet tills eventuell blödningskälla, så som malign förändring, polyp eller slemhinneinflammation, identifierats.

Det är oerhört viktigt att patienten får information om alla tillgängliga alternativ avseende antikoagulationsbehandling

inklusive warfarin. Patienten bör ges en rimlig betänketid inför val av preparat. Det är också av stor vikt att vid önskan om byte av warfarin till NOAK ifrågasätta beslutet, särskilt ifall den pågående warfarinbehandlingen har varit väsentligen problemfri med välinställda och stabila INR-värden. Vid eventuella biverkningar av warfarin kan man prova vit warfarin (Warfarin Orion), och om patienten anser att INR-kontroller begränsar vardagslivet bör läkaren informera patienten om möjligheten att få ett system för självkontroll av INR (CoaguChek XS) och därmed självdosering av warfarin. En sådan apparat kan patienter få utan kostnad från Stockholms läns landsting efter att ha gått en särskild kurs.

Omfattande information till patienten

Då patienten träffar flimmersköterskan läggs stor vikt vid informationsdelen, som tar 30 till 60 minuter i anspråk. Patienten får skriftlig och muntlig information, patientkort och bricka. Sjuksköterskan använder sig av audiovisuell illustration om förmaksflimmer och risken för stroke. För detta används en surfplatta med särskild mjukvara utgiven av American College of Cardiology (www.cardiosmart.org). Informationen handlar mest om sjukdomen, den enskilda individuella risken för stroke, följden av stroke, hur antikoagulationsbehandling minskar risken och hur viktigt det är med en god följsamhet för ett lyckat behandlingsresultat. Hur patienten bör agera vid exempelvis missad tablett, överdosering eller eventuellt behandlingsuppehåll inför eventuellt tandläkarbesök går genom.

Vid informationen uppmärksammas särskilt användning av värktabletter av gruppen icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och de som innehåller acetylsalicylsyra. Dessa läkemedel bör användas ytterst restriktivt på grund av den ökade blödningsrisken och helst inte vid redan måttligt nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min). Patienten upplyses också om att det finns risk för ogynnsam interaktion mellan

FAKTA 1. Checklista som används av flimmersköterskan vid insättning av NOAK

- Indikation
- Kontraindikationer
- Läkemedelsinteraktioner
- Behov av dosjustering
- Blodstatus, fastande blodglukos, HbA1c, lever och elektrolytstatus inklusive serum-kreatinin, INR, APT-tid
- Beräkning av GFR
- Beräkning av CHA₂DS₂-VASC-poängssystem
- Beräkning av HAS-BLED-poängssystem

NOAK och vissa örtmediciner som johannesört. Följsamheten till läkemedelsintag bör kontrolleras väl av såväl läkare som sjuksköterska för att kunna säkra ett regelbundet och disciplinerat intag. Vid misstänkt dålig följsamhet planeras en strategi för att underlätta följsamheten, till exempel i form av tablettkarta, Apodos, eller genom att få hjälp av anhöriga. Dabigatrantabletterna lämpar sig inte för Apodos eller vanlig dosett på grund av fukt känslighet.

Diskussion om avsaknad av antidot mot NOAK förekommer. De kliniska studierna visade signifikant färre fatale blödningar och generellt lägre totalmortalitet hos den patientgrupp som behandlades med rivaroxaban eller apixaban jämfört med warfarin [3, 1]. En nyligen publicerad studie visade att patienter med förmaksflimmer som behandlades med dabigatran krävde fler blodtransfusioner i samband med större blödningar, men att de hade signifikant kortare vårdtider på intensivavdelningen och lägre mortalitet i jämförelse med warfarinbehandlade patienter. Detta trots avsaknad av antidot mot dabigatran [10]. NOAK har en mycket kortare halveringstid än warfarin, som har en halveringstid mellan 1,5 till >5 dygn. Antidot mot såväl trombinhämmare som faktor X-hämmare är under utveckling.

Patientkort finns för respektive läkemedel och innehåller information om vad det är för typ av preparat, dosering, och namnet på den ansvarige läkaren. Patienten uppmanas att ta med kortet vid kontakt med apoteket och olika sjukvårdsinstanser.

En flimmersköterska beräknar CHA2DS2-VASc- och HASD-poäng [11, 12] och GFR, dokumenterar vikt och längd, och antecknar det i journalsystemet. GFR bedöms enligt den metod vår modul för rapportering i kvalitetsregistret AURICULA använder; estimerat GFR och absolut GFR (www.egfr.se).

Mottagningen använder sig av Auricula-doseringsmodulen för att följa upp njurfunktionen med vanligtvis 3, 6 eller 12 månaders intervall beroende på GFR. APTT (aktiverad partiell tromboplastintid) påverkas av dabigatran men har påtaglig variabilitet, och ett normalt APTT-dalvärde utesluter inte terapeutisk plasmakoncentrationsnivå [13, 14]. Det kan finnas

ökad risk för blödning vid dalvärden >2 gånger större än övre referensvärdet, i synnerhet vid förekomst av andra riskfaktorer för blödning. Därför bör lägre dosering övervägas i dessa fall [6, 15].

Patienterna följs i ett år

Vid första kliniska kontrollen efter behandlingsstart kontrollerar vi APTT, lever- och njurfunktion samt hemoglobinvärdet. För dabigatran och rivaroxaban finns redan etablerade metoder för plasmakoncentrationsbestämning, men för apixaban saknas fortfarande denna möjlighet. Bestämning av plasmakoncentrationen utnyttjas främst vid akuta situationer, exempelvis inför en akut operation, akut blödning eller trombolysbehandling av akut stroke, men kan också utnyttjas vid frågeställningar om följsamhet och terapivikt.

Patienter som har nedsatt njurfunktion grad 3 (GFR 60-30 ml/min), komplicerad medicinsk anamnes, hög blödningstendens eller misstänkt dålig följsamhet bör kontaktas tidigt efter insatt behandling, exempelvis efter en månad. En stor del av patientkontakten sker per telefon för ytterligare information, rådgivning och stöd.

Vi föredrar att följa patienter på vår mottagning under det första året efter insättning av NOAK. Vid andra komplicerade hjärt-kärlsjukdomar som kräver specialistvård önskar vi följa dem längre. Då fortsatt uppföljning i primärvården blir aktuell får den ansvarige husläkaren information i form av en remiss med särskild bifogad mall som innehåller kortfattad information om vikten av fortsatt monitorering av njurfunktionen för rätt dosering. En hänvisning ges till Svenska sällskapet för trombos och hemostas webbplats (www.ssth.se) för råd kring NOAK-ordinationer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Faris Al-Khalili har tagit emot föreläsningens arvoden från Pfizer, Bayer och Boehringer Ingelheim.*

REFERENSER

- Connolly SJ, Eikelboom J, Hart RG, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(17):1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
- Wieloch M, Själander A, Frykman V, et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J.* 2011;32(18):2282-9.
- Rekommendationer om strokeprofylax med warfarin eller nya orala antikoagulantia (NOAK) vid förmaksflimmer. Janusinfo, Stockholm läns landsting (4 nov 2013). <http://www.janusinfo.se/Behandling/Expertradsutlåtanden/Hjart-karlsjukdomar/Rekommendationer-om-strokeprofylax-med-warfarin-eller-nya-oral-antikoagulantia-NOAK-vid-formaksflimmer/>
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15(5):625-51.
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2013. Antikoagulationsbehandling vid förmaksflimmer. Preliminär version. Stockholm: Socialstyrelsen; 2013.
- Hendricks JM, de Wit R, Crijns HJ, et al. Nurse-led care vs usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2692-9.
- Berti D, Hendricks JM, Brandes A, et al. A proposal for interdisciplinary, nurse-coordinated atrial fibrillation expert programmes as a way to structure daily practice. *EHJ.* 2013;34:2725-30.
- Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation.* 2013;128(21):2325-32.
- Lane DA, Lip GY. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making of thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;126:860-5.
- Alshakarchi J, Térent A. HAS-BLED visar blödningsrisk vid ischemisk stroke och förmaksflimmer. Men justeringar behövs för säkrare bedömning, enligt kvalitetsstudie. *Läkartidningen.* 2012;109(38):1670-2.
- Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(11):1875-81.
- Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010;103(6):1116-27.
- Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):371-8.

SUMMARY

The National Board of Health and Welfare recommends new oral anticoagulants (NOAC) or warfarin to all high risk patients with non-valvular atrial fibrillation. We report a structured care process of patients on NOAC at a nurse-coordinated clinic. Patients are referred for initiation of NOAC treatment. They meet specially educated nurses who use checklists that ensure initiating the right NOAC, determining appropriate dosage and to suggest a follow-up plan. The Swedish quality register for anticoagulation (Auricula) is used to follow the patients.