

## Profylax med warfarin efter venös tromboembolism – förhastade slutsatser

II Vid sekundärprofylax med warfarin efter venös tromboembolism råder osäkerhet om hur länge behandlingen bör pågå samt om vilket INR (International Normalised Ratio)-intervall som är optimalt. Behandlingens intensitet har undersökts i en nyligen publicerad studie [1]. Konventionell warfarinbehandling (INR 2,0–3,0) jämfördes med lågdosbehandling (INR 1,5–1,9) avseende återinsjuknande i ny tromboembolisk händelse och blödningsrisk. Studien var randomiserad och dubbelblind.

Konsekutiva patienter med provocerad venös tromboembolism (lungemboli eller proximal ventrombos) inkluderades efter minst tre månaders konventionell warfarinbehandling. Studieperiodens längd var inte prospektivt definierad. Av 1 455 patienter som uppfyllde inklusionskriterierna randomiserades slutligen 738. (369 i varje grupp). Cirka 70 procent hade haft fler än en tidigare tromboembolisk händelse. Medelåldern var 57 år och 35 procent var  $\geq 65$  år gamla. Medeluppföljningstiden var 2,4 år. Under studietiden utsattes den randomiserade behandlingen permanent hos 23 procent i lågdosgruppen och hos 16 procent i den konventionellt behandlade gruppen. Medel-INR var 1,8 respektive 2,4.

Allvarliga blödningar (Hb-fall  $\geq 20$  g/l, transfusion  $\geq 2$  enheter, kritisk lokalisation) noterades vid nio tillfällen i lågdosgruppen (1,1 procent/år) och vid åtta tillfällen i den konventionellt behandlade gruppen (0,9 procent/år). Motsvarande antal för samtliga registrerade blödningar var 39 respektive 31. Återkommande venös tromboembolism registrerades vid 16 tillfällen i lågdosgruppen (1,9 procent/år; 1 letal lungemboli) och vid sex tillfällen i den konventionellt behandlade gruppen (0,7 procent/år; 2 letala lungembolier),  $P < 0,03$ .

Författarna konkluderar att långtidsbehandling med konventionell dosnivå av warfarin förebygger återkommande venös tromboembolism mer effektivt än lågdosbehandling utan att öka risken för blödningar.

I en anslutande ledare [2] konkluderas att frågan om warfarinbehandlingens intensitet vid långtidsbehandling nu är avgjord, det är konventionell INR-nivå 2,0–3,0 som är adekvat.

**Frågan är** hur robusta dessa slutsatser är. Angående tromboemboliska recidiv bygger studiens slutsatser på 22 händelser. Det 95-procentiga konfidensinter-

vallet för den absoluta skillnaden i förebyggande effekt mellan grupperna är 0,2 till 2,7 procentenheter/år, dvs stor spridning med den nedre gränsen nära nivån för ingen skillnad.

När det gäller blödningar finns betydande begränsningar för en generalisering av de aktuella resultaten till klinisk vardag. Anmärkningsvärt låg blödningsrisk talar för selektion av patienterna. Studiegruppens ålder är låg jämfört med den invärtesmedicinska patientpopulationens. Studien har inte den statistiska styrka som krävs för att ge en acceptabel säkerhet i skattningen av risken för allvarlig blödning. Studier avseende prevention av arteriell tromboembolism har visat en ökad blödningsrisk vid ökande målområde för INR även inom lågdosområdet [Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. *Lancet* 1997;350:389-96].

En tidigare studie, PREVENT, har värderat långtidsbehandling med lågdos warfarin (INR 1,5–2,5) jämfört med placebo för sekundärprofylax efter venös tromboembolism [Ridker PM, et al. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34].

Medeluppföljningstiden var 2,1 år. Den absoluta riskreduktionen var 4,6 procentenheter/år ( $P < 0,001$ ). Även i denna studie var blödningsrisken låg, sannolikt på grund av selektion.

Behandlingstidens längd vid sekundärprofylax är fortfarande omdiskuterad, men vanligen rekommenderas 6 månaders konventionell warfarinbehandling. Om längre behandlingstid bedöms motiverad, t ex efter ett andra insjuknande, talar aktuell osäkerhet avseende blödningsrisk och de mer entydiga resultaten från PREVENT-studien för att övergång till lågdosbehandling kan vara ett acceptabelt alternativ. Detta gäller dock inte högriskpatienter (t ex de med kardioplatinantikroppar eller lupusantikoagulans) som exkluderats från de aktuella studierna.

**Thomas Mooe**

thomas.mooe@medicin.umu.se

1. Kearon C, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism.

*N Engl J Med* 2003;349:631-9.

2. Buller HR, et al. Secondary prophylaxis with warfarin for venous thromboembolism.

*N Engl J Med* 2003;349:702-4.

## Läkemedel till varje pris

II Kostnaderna för läkemedel växer. Hur utgifterna bäst skall anpassas till nyttan var temat för två symposier i Stockholm – LÄKSAKs workshop i oktober och »Läkemedelsdagarna« i december. Framtida liknande möten kan rekommenderas till alla.

Industrins argument för att läkemedelsnotan kanske behöver öka är



**Josef Milerad**

medicinsk chefredaktör

att nya läkemedel har förbättrat hälsotillståndet dramatiskt för många patientgrupper – magsår, hjärtsvikt och astma är välkända exempel. Om nya terapier kan utrota gamla sjukdomar behövs ett nyanserat synsätt på kostnadsramar. Det blir inte billigare att lägga in gamla på sjukhus än att öka tillgången till hjärtsviktspreparat. Krångliga regelverk och restriktioner lockar dessutom också företagen att satsa på säkra storsäljare, såsom medel mot kroniska ålderskrämpor i stället för att ta fram de läkemedel vi behöver, exempelvis nya antibiotika.

**I frågan om hur man skall använda** existerande resurser optimalt är det farmakologernas argument som övertygar mest. Om läkemedelskommittéernas informatörer och inte företagets konsulenter blir de som utbildar och vägleder läkarkåren rörande val av terapi minskar inte bara läkemedelskontot utan även den ohälsa som skapas av biverkningar och felaktiga ordinationer. Kombinationen utbyggd producentbunden information och positiva incitament att följa den har haft bevisad effekt där den prövats.

Mötenas kanske intressantaste reflektion kom från hälsoekonomena. Samma politiker som lägger svåruppnåeliga utgiftstak på sjukvården ställer inte motsvarande krav på kostnadstak för socialförsäkringarna, vars utgifter ökar betydligt mer okontrollerat. Varför?

josef.milerad@lakartidningen.se