

Baggrundsnotat for behandling af venøs tromboembolisme og sekundær profylakse mod venøs tromboembolisme

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er et rådgivende udvalg, som udarbejder udkast til behandlingsvejledning og baggrundsnotat for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som herefter træffer beslutning om indholdet af den endelige behandlingsvejledning og baggrundsnotat.

Målgruppe	Afdelinger som behandler patienter med dyb venøs trombose og lungeemboli Lægemiddelkomiteer Sygehusapoteker Læger i primær sektor	
Udarbejdet af	Fagudvalget for Lægemidler til Antitrombotisk Forebyggelse og Behandling, samt Lægemidler til trombocythæmning hos Patienter med Cardiologiske Lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	27. november 2014	Version 1.2 Dokument nr.: 134032 Dato: Januar 2015

Baggrundsnotatet er i væsentlig grad baseret på Dansk Cardiologisk Selskabs Nationale Behandlingsvejledning, Trombokardiologi rapporten, og internationale guidelines (The American College of Chest Physicians, ACCP).

I de tilfælde hvor øvrige referencer (metaanalyser, randomiserede kliniske studier samt observationelle undersøgelser) anvendes, er dette tydeligt markeret,

Baggrundsnotatet vedlægges som dokumentation for behandlingsvejledningen

Baggrundsnotatet indeholder blandt andet:

1. Formål med baggrundsnotat og behandlingsvejledning.
2. Patientgrundlag
3. Lægemidler og dosering
4. Effekt, bivirkning, interaktion og kontraindikation
5. Behandlingskriterier
6. Lægemiddelvalg
- 6.4.1 Initial behandling af DVT, konklusion
- 6.5.2 Initial behandling af LE, konklusion
- 6.6.2 Sekundær profylakse mod VTE, konklusion
- 6.7.2 Sekundær profylakse mod VTE hos patienter med cancer, konklusion
- 6.8.2 LE & cancer
7. Dosisreduktion og dosisjustering
8. Behandlingsskift
9. Pauser i antikoagulationsbehandling
10. Skematiske lægemiddelkaskader for hver indikation
11. Efterlevelsesmål

Formål

DVT (dyb venøs trombose) og LE (lungeemboli) er akut opstået sygdom. Som følge af DVT og LE kan der forekomme henholdsvis posttrombotisk syndrom og pulmonal hypertension. VTE (venøs tromboembolisme), er en samlet betegnelse for dette sygdomskompleks.

Formålet med denne behandlingsvejledning er at tilvejebringe en national konsensus om medicinsk behandling af VTE samt sekundær profylakse mod VTE, herunder at sammenligne de enkelte lægemidler.

Behandlingsvejledningen omfatter nye patienter og patienter, der grundet manglende resultat af eller kvalitet i behandlingen, skal skifte behandling.

Behandlingsvejledningen omfatter desuden allerede velbehandlede patienter, med mindre det kan begrundes, hvorfor den enkelte patient ikke skal omfattes af behandlingsvejledningen.

1. Patientgrundlag

VTE er en alvorlig medicinsk tilstand, som er forbundet med en betydelig risiko for patienterne. DVT og LE betragtes som akut opstået sygdom og ikke som blivende sygdom. Andelen af patienter, som dør inden for de første 30 dage efter DVT og LE, er henholdsvis 5 % og 10 %. For både DVT og LE gælder, at ca. 20 % af patienterne dør inden for det første år (47-50). Risikoen for fornyet VTE er ca. 30 % inden for 10 år. Risikoen for fornyet DVT og LE er lige stor, men patienter, som debuterer med LE, har en markant større risiko for, at et evt. tilfælde af fornyet VTE også vil indebære LE sammenlignet med patienter, som er debuteret med DVT (51-53).

VTE er endvidere forbundet med udvikling af senkomplikationer i form af posttrombotisk syndrom (20-50 % af patienterne efter 10 år) og pulmonal hypertension (4 % af LE patienterne udvikler pulmonal hypertension i symptomatisk form, mens 9 % udvikler tilstanden i en asymptomatisk form) (24, 28, 29, 30).

Den gennemsnitlige incidens af venøs trombose i den danske befolkning er ca. 1-2 tilfælde/1.000 indbyggere pr år. Incidensen øges fra ca. 1/10.000 for individer under 40 år til ca. 1/100 hos individer over 60 år.

Ifølge tal fra Landspatientregisteret var der i 2010 i alt 3.142 indlæggelser og 9.798 ambulante besøg med LE (International Classification of Diseases, version 10 (ICD-10): DI26) samt 5.618 indlæggelser og 1.113 ambulante besøg med DVT (ICD-10: DI80-82) på danske sygehuse.

Nedenstående temporære eller permanente risikofaktorer er af betydning for udviklingen af recidiv.

Tabel 1: Risikofaktorer for venøs trombose

<i>Temporære risikofaktorer</i>	<i>Permanente risikofaktorer</i>
Traume	Genetiske og erhvervede biokemiske* risikofaktorer
Operation	Tidligere venøs tromboembolisk sygdom
Immobilisation	Hjerteinsufficiens (NYHA III og IV)
Lange flyrejser	Autoimmun sygdom
Østrogenbehandling	Nefrotisk syndrom
Akut infektiøs sygdom	Myeloproliferativ sygdom
	Paroxysmal nocturn hæmoglobinuri
	Pulmonal hypertension
	Fedme (BMI > 35 kg/m ²)
	Aktiv cancer
	Inflammatorisk tarmsygdom
	Venøs insufficiens
	Kronisk immobilisation

* Protein C, S og antitrombin mangel, FV-Leiden (faktor V G1691A), protrombin polymorfien (G20210A), forhøjede plasmakoncentrationer af faktor VIII, IX og XI samt lupus antikoagulans kan relateres til en øget risiko for trombose.

Lavrisiko patienter har temporære risikofaktorer (tabel 1), patienter med uprovokeret DVT eller LE er i intermediær risiko for recidiv, og patienter med permanente risikofaktorer (tabel 1) eller ét eller flere tilfælde med uprovokeret venøs tromboemboli (32) anses for at være i høj risiko for recidiv.

Årligt diagnosticeres ca. 5.000 tilfælde, hvor patienten er i lav risiko for recidiv, ca 4.600 tilfælde, hvor patienten er i intermediær risiko for recidiv og ca 3.000 tilfælde, hvor patienten er i høj risiko for recidiv.

Af højrisiko patienterne udgør cancerpatienter ca 10-15 % pr. år. Disse patienter har under VKA-behandling dobbelt så mange tromboemboliske recidiver og 3 gange så mange blødningstilfælde som ikke-cancerpatienter på trods af en nøje behandlingskontrol med INR (International Normalised Ratio). Trods behandling ses 5 år efter en proksimal DVT posttrombotisk syndrom hos 60-70 %, og efter en crurvenetrombose ses posttrombotisk syndrom hos 30-40 % (4). Særlige problemer for cancerpatienten er endvidere øget komorbiditet, multifarmakologisk behandling med potentielle interaktionsproblemer, perioder med invasive indgreb samt kemoterapi med risiko for trombocytopeni og gastrointestinale læsioner. Dette kan medføre behov for pause i VKA-behandlingen, med efterfølgende risiko for recidiv i forbindelse med denne pause.

2. Lægemidler og dosering

Baggrundsnotatet og behandlingsvejledningen omfatter følgende lægemidler i angivne doseringer, som alle har indikation inden for behandling af VTE (angivet i ATC-nummerorden inden for den enkelte lægemiddelgruppe). Denne rækkefølge fastholdes i resten af dokumentet):

Vitamin K-antagonister (VKA)

B01AA03 warfarin

B01AA04 phenprocoumon

Doseres individuelt til et INR på 2-3.

Ufraktioneret heparin (UFH)

B01AB01 ufraktioneret heparin intravenøst (UFH)

Doseres individuelt i henhold til P-APTT, som tilstræbes forlænget mellem 1,5 og 2,5 gange i forhold til udgangsværdien. APTT måles efter 4-6 timer og igen 6 timer efter hver dosisjustering, herefter 1 gang dagligt, når det anførte behandlingsniveau er opnået.

Lavmolekylært heparin (LMH)

B01AB04 dalteparin, 200 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 eller 100 enh/kg s.c. x 2 dagligt

Hos cancerpatienter anbefales dosisreduktion af dalteparin efter 1 måned til 75-80 %. Ved GFR <30 ml/min anbefales kontrol af plasma anti-Xa ved blødning.

B01AB05 enoxaparin, 1,5 mg/kg legemsvægt s.c. x 1 dagligt (ej godkendt til cancerpatienter med VTE)

B01AB10 tinzaparin, 175 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 dagligt. Ved GFR < 20 ml/min anbefales forsigtighed og dosisreduktion af tinzaparin.

LMH kan give anledning til trombocytopeni, hvorfor trombocytallet kontrolleres ved behandling ud over 5-7 dage.

Trombolyse

B01AD02 alteplase, infusion af 10 mg bolus, efterfulgt af infusion af 90 mg over 2 timer.

Ved legemsvægt under 65 kg må totaldosis ikke overstige 1,5 mg/kg.

Ved behov for hurtigere infusion gives 0,6 mg/kg i løbet af 15 minutter (max. 50 mg), resten over 2 timer.

Non- vitamin K orale antikoagulantia (NOAK)

B01AE07 dabigatranetexilat (dabigatran) kapsel 150 mg x 2 i mindst 3 måneder forudgået af parenteral antikoagulation i 5 dage.

Dosisreduktion: 110 mg x 2 til patienter ≥ 80 år, patienter i samtidig behandling med verapamil og hos patienter med gastrit, øsofagit, reflux, anden risiko for blødning eller moderat nedsat nyrefunktion.

B01AF07 apixaban, tablet 10 mg x 2 i 7 dage, herefter 5 mg x 2 i mindst 3 måneder.

Ved behov for fortsat profylakse ud over 6 mdr.: 2,5 mg x 2.

B01AX06 rivaroxaban, tablet 15 mg x 2 dagligt i 3 uger – herefter 20 mg dagligt.

Ved GFR < 50 ml/min anbefales dosisreduktion til 15 mg dagligt.

3. Effekt, bivirkninger, interaktioner og evt. kontraindikationer

Akut behandling med non- vitamin K orale antikoagulantia (NOAK)

- Det er fagudvalgets vurdering, at alle studier vedr. den akutte behandling har inkluderet tilstrækkeligt med patienter, og har en metodologisk kvalitet som muliggør sammenligning med warfarin. Tid i terapeutisk interval (TTI) i alle studier har været suboptimal, d.v.s. mellem 57-61 % (sammenlignet med de ≥ 70 % som er generelt krav for VKA-behandling).
- Alle studier anvender samme definition af endepunkter vedr. effekt og sikkerhed. Studiepopulationerne var i al væsentlighed sammenlignelige.
- Cancerpatientere var kun i meget begrænset omfang inkluderet og patienter behandlet med trombolyse var helt ekskluderet.
- Der er væsentlige logistiske forskelle i behandlingsregimerne, som blev anvendt i studierne, idet dabigatran behandling blev forudgået af LMH behandling, mens behandlingen med rivaroxaban og apixaban blev påbegyndt uden forudgående behandling med LMH.
- Vores overordnede konklusion er, at præparaterne er ligeværdige med warfarin (med en TTI på $\geq 70\%$) til den akutte behandling. Dog anbefales ved korttidsbehandling (3-6 mdr.) at der anvendes et NOAK fremfor warfarin på baggrund af en højere blødningsrisiko i den tidlige fase ved på begyndelse af warfarinbehandling inden der opnåes *steady-state*.

Sekundær profylakse med non- vitamin K orale antikoagulantia (NOAK)

- Der er forskel mellem studierne vedr. sekundær profylakse, idet kun ét af præparaterne (dabigatran) er sammenlignet med warfarin. Behandlingslængden i studierne var ikke væsentlig forskellig (12-18 mdr. opfølgning efter basisbehandling).

- Ud fra de placebo-kontrollerede studier for dabigatran, apixaban, og rivaroxaban vurderer vi at effekt og sikkerhed er sammenlignelig. Apixaban er undersøgt i 2 doser (henholdsvis 2,5 mg og 5 mg x 2 dgl.) og der opnåes samme behandlingseffekt uanset dosis, mens der var indikation af en højere blødningsrisiko ved den høje dosis var blødningsrisikoen for den lave dosis på placeboniveau.
- Dabigatran er også undersøgt overfor warfarin (TTI=65 %) og her fundet ligeværdig (=non-inferiority) og uden signifikant forskel i blødningsrisiko. Der var en forskel til fordel for dabigatran i andelen af patienter med *non-major clinical relevant bleeding*.

Der henvises til bilag 1 og PRAB-rapportens (58) gennemgang af de enkelte lægemidler samt de godkendte produktresuméer.

4. Behandlingskriterier

Behandling initieres på baggrund af mistanke om eller diagnostisk verificering af

- DVT ved
 - klinisk score (fx Well's)
 - bestemmelse af D-dimer
 - ultralydsskanning
- LE ved
 - klinisk score (fx Well's og PESI)
 - uforklaret dyspnø, hypoksi og sinustakykardi, ligesom diagnosen også bør mistænkes ved uforklaret synkope og verificeres ved
 - transthorakal ekkokardiografi (TTE)
 - spiral CT-scanning af thorax
 - lungescintigrafi
 - ultralydsscanning med kompression

Se i øvrigt Bilag 5 for beskrivelse af diagnostik.

Diagnostisk udredning og initial behandling af VTE varetages overvejende på medicinske afdelinger (for LE ofte kardiologiske specialafdelinger), hvorefter patienterne følges i ambulant regi eller via egen læge.

Beslutningen om iværksættelse af behandling af DVT og LE varetages af den læge, som henholdsvis rejser mistanken/verificerer diagnosen.

5. Lægemiddelvalg

6.1 Formål med behandling

Antikoagulationsbehandlingsens formål er:

- 1) at hindre proksimal spredning af den venøse trombe,
- 2) at hindre recidiv af DVT og LE,
- 3) at hindre udviklingen af pulmonal hypertension på baggrund af LE samt
- 4) at minimerer risikoen for udvikling af posttrombotisk syndrom (4).

6.2 Patientsikkerhed og praktiske forhold, herunder compliance

Antikoagulationsbehandling indebærer principielt altid en risiko for både over- og underdoser. I den tidlige fase under indlæggelse vil patient compliance spille en mindre rolle, idet behandlingen administreres/overvåges af sundhedsfagligt personale. Patientens compliance er dog af afgørende betydning for balancen mellem effekt og bivirkninger senere i behandlingsforløbet efter udskrivelse fra hospital og ved evt. genindlæggelse. Compliance kan påvirkes af en række faktorer, herunder bl.a. angst for injektion og blodprøvetagning, bekymring for specifikke bivirkninger ved behandling, interaktionspotentialer, bopæl, erhverv, lægemiddelpriis mm., og disse faktorer har derfor stor betydning for valg af behandling. Behandlingsvalget forudsætter endvidere at patienten er grundigt informeret om behandlingsmulighederne herunder kontrolregime, effekt, risici og bivirkninger.

Se endvidere bilag 3.

6.3 Den fortsatte behandling i anden sektor

I behandlingsvalget indgår en vurdering af den fortsatte behandling og profylakse (bilag 2, 3).

Hvor særlige patientspecifikke forhold gør sig gældende, kan der i øvrigt efter en konkret og individuel vurdering anvendes den i prioritetsrækkefølgen næstfølgende behandling.

Vurderingen af dette baseres på følgende faktorer:

- Lægemidlernes effekt i forhold til den pågældende patients sygdomsbillede
- Bivirkninger i forhold til den pågældende patient
- Kontraindikationer og interaktioner i forhold til patientens sygdomsbillede
- Patientens ressourcemæssige forhold, herunder lægemiddeløkonomi, og disses betydning for en høj compliance

- **Det rekommanderes, at kun behandlingssteder, som kan dokumentere et INR mellem 2 og 3 med et gennemsnitligt TTI på $\geq 70\%$ af patienterne i Vitamin K-Antagonist (VKA) behandling kan påtage sig at videreføre behandlingen (Evidensens kvalitet: Høj).**

6.4.1 Initial behandling af DVT

Trombolyse

Sammenlignet med antikoagulationsbehandling med VKA og heparin ses komplet lyse (opløsning) hos flere DVT patienter efter trombolyse. Trombolysebehandlingen er associeret med en øget blødningstendens (5-6), og der er ikke samtidigt påvist nogen forskel i behandlingseffekten efter 5 år.

Trombolyse rekommanderes derfor ikke (Evidensens kvalitet: moderat)

Anvendelsen af katetervejledt lokal administration af trombolytika til patienter med massive ileofemorale venetromboser er ledsaget af en øget lokal og systemisk blødningstendens. Omvendt fjerner behandlingen effektivt trombomasserne, men effekten på posttrombotisk syndrom er uafklaret (7).

Behandlingen rekommanderes med forbehold til patienter udvalgt efter rådgivning via trombosecenter (Evidensens kvalitet: Lav)

LMH og VKA

I en række randomiserede studier er subkutan LMH én eller to gange daglig sammenlignet med kontinuerlig intravenøs UFH, og det er vist, at LMH (vægtbaseret dosering) uden laboratoriekontrol er mindst lige så effektiv (vurderet på risiko for recidiv) og sikker som APTT-styret behandling med UFH intravenøst (8-9). I en metaanalyse er der ikke fundet forskel i effekt og sikkerhed i forbindelse med administration af de anbefalede terapeutiske doser blandt de forskellige LMH (10).

Flere randomiserede studier har vist, at der ikke er forskel på hverken recidivrisiko eller blødningstendens ved sammenligning af ambulant behandling i hjemmet og behandling under indlæggelse (11-13). Studier viser vigtigheden af tidlig start på behandling i forhold til sent indsat behandling (14-15).

Fagudvalget rekommanderer samtlige LMH i kombination med VKA (Evidensens kvalitet: Høj). Det rekommanderes, at behandlingen med VKA påbegyndes samtidig med behandlingen med LMH (Evidensens kvalitet: Moderat). Ambulant behandling med LMH og VKA i hjemmet rekommanderes til hovedparten af patienterne med DVT (Evidensens kvalitet: Høj).

UFH og VKA

Tre randomiserede kliniske undersøgelser (1-3) har vist effekt af antikoagulationsbehandling med ufraktioneret heparin og VKA. Fagudvalget rekommanderer kun UFH og VKA med forbehold til visse indlagte patienter (Evidensens kvalitet: høj).

Dabigatran

I RECOVER studiet (64) med 2539 VTE patienter (1749 patienter med DVT, 541 patienter med LE og 245 patienter med både LE og DVT) blev effekten af dabigatran 150 mg x 2 dagligt i 6 måneder sammenlignet med konventionel antikoagulationsbehandling (initial LMH med overlappende VKA i 6 måneder). I forhold til primære endepunkter, første symptomatiske VTE, fandtes 2,4 % i dabigatran behandling og 2,1 % i VKA behandling (Hazard Ratio (HR), 1,10; 95 % Confidens Interval (CI) 0,65-1,84; $P < 0,001$ for *non-inferioritet*). I forhold til blødning fandtes større eller klinisk relevant ikke større blødning i 5,6 % af patienterne behandlet med dabigatran og 8,8 % i VKA behandlingsgruppen (HR 0,63, 95 % CI 0,47-0,84). Der fandtes ingen forskel i mortalitet i de to grupper. Mortaliteten var 1,6 % i dabigatran og 1,4 % i VKA behandlingsgruppen.

TTI var gennemsnitlig 60 % og varierede i studiet fra 53 % i den første behandlingsmåned og 66 % i den sidste og sjette behandlingsmåned.

Apixaban

I AMPLIFY studiet (65) med 5.395 VTE patienter (3.532 patienter med DVT, 1.836 patienter med LE og 477 patienter med både LE og DVT) blev effekten af apixaban 10 mg x 2 dagligt i 7 dage efterfulgt af 5 mg x 2 dagligt i 6 måneder sammenlignet med konventionel antikoagulationsbehandling (initialt LMH med overlappende VKA i 6 måneder). Primære endepunkt, første symptomatiske VTE fandtes hos 2,3 % i apixaban behandling og 2,7 % i VKA behandling (Relative Risk (RR) med apixaban 0,85; 95 % CI 0,6-1,18; $P < 0,001$ for *non-inferioritet*). I de apixaban behandlede fandtes færre større blødninger sammenlignet med konventionel terapi (0,6 % i apixaban behandling og 1,8 % i VKA behandling; RR 0,31; 95 % CI 0,17-0,55; $P < 0,001$ for *non-inferioritet*). Mortaliteten var henholdsvis 1,5 % i apixaban og 1,9 % i VKA behandlingsgruppen.

TTI var gennemsnitlig 61 % af tiden (se kommentar herunder*)

Rivaroxaban

I EINSTEIN-DVT studiet (17) med 3.449 DVT-patienter blev effekten af rivaroxaban 15 mg x 2 dagligt i 3 uger og herefter 20 mg daglig sammenlignet med konventionel antikoagulationsbehandling (initialt LMH eller fondaparinux med overlappende VKA i 3, 6 eller 12 måneder). Det primære endepunkt, første symptomatiske VTE, fandtes hos 2,1 % i rivaroxaban behandling og 3,0 % i VKA behandling (HR, 0,68; 95 % CI, 0,44-1,04; $P < 0,0001$ for non-inferior og $p = 0,076$ for superior effekt af rivaroxaban). Der var samme blødningsfrekvens i de to grupper: 8,1 %. Mortaliteten var henholdsvis 2,2 % (rivaroxaban) og 2,9 % (VKA). TTI var gennemsnitlig 57,7 % og varierede gennem studiet fra 54,1 % i behandlingsmåned 1 til 66,4 % i behandlingsmåned 10.

*TTI er sandsynligvis lavere end hvad der kan forventes for danske forhold, men sammenlignelig med andre større behandlingsstudier på DVT (17). Disse nye resultater har medført, at behandlingen med rivaroxaban, apixaban og dabigatran i fast daglig dosering uden laboratoriekontrol rekommanderes som alternativ behandling til LMH og VKA ved DVT (Evidensens kvalitet: Moderat).

6.4.2 Initial behandling af DVT, konklusion

Ved DVT rekommanderes

- **VKA + vægtbaseret LMH** (evidensens kvalitet: høj).
VKA-behandling indledes under behandling med LMH/s.c. UFH, som fortsættes i mindst 5 dage i alt, og indtil INR har været i terapeutisk niveau i 2 dage.
Forudsætning for god behandlingskvalitet er TTI ≥ 70 %
(Evidensens kvalitet: høj)
- **Dabigatran** (Evidensens kvalitet moderat)
- **Apixaban** (Evidensens kvalitet: moderat)
- **Rivaroxaban** (Evidensens kvalitet: moderat)

Ved DVT rekommanderes med forbehold

- **VKA + iv UFH til indlagte patienter** (Evidensens kvalitet: høj).
VKA-behandling indledes under behandling med iv UFH, som fortsættes i mindst 5 dage i alt, og indtil INR har været i terapeutisk niveau i to dage.
- **Katetervejledt lokalt administreret trombolyse + iv UFH til patienter identificeret efter rådgivning via trombosecenter eller direkte med ét af de to behandlingscentre** (Evidensens kvalitet: Lav)

6.5.1 Initial behandling af LE

Mange studier vedrørende antikoagulerende behandling af VTE baserer sig på studier som både har inkluderet patienter med DVT, DVT og LE samt LE alene. Der henvises derfor til dokumentationen for baggrunden for anbefalingerne vedr. antikoagulationsbehandling også til afsnittet vedr. behandling af DVT.

Trombolyse

En række undersøgelser gennem de senere år har vist en vis effekt af trombolyse-behandling hos patienter med LE, især hos patienter med højre ventrikel dilatation og hypokinesi samt mere end 30% hypoperfusion af lungerne vurderet ved scintigrafi (20). I forhold til antikoagulationsbehandling med heparin opnås en hurtigere bedring i de radiografiske og hæmodynamiske abnormiteter, men ingen forskel i mortalitet. Ved anvendelse af bolus behandling giver de anvendte regimer samme blødningsrisiko, som ses ved AMI-behandling. Kun få studier vurderer langtidseffekten (21, 22).

Det rekommanderes derfor, at kun højrisikopatienter (tabel 1) med hæmodynamisk betydende massiv LE trombolysebehandles (Evidensens kvalitet: Lav). Tilsvarende rekommanderes trombolyse til intermediær-højrisiko patienter med akut højresidig trykbelastning eller myokardiebeskadigelse og samtidig lav blødningsrisiko (Evidensens kvalitet: moderat). Høj-risiko patienter, som har kontraindikation mod trombolyse-behandling eller manglende effekt, bør konfereres med thoraxkirurger mhp. evt. embolektomi (Evidensens kvalitet: Lav).

Tidsrammen for trombolysebehandling ved LE er op til 14 dage fra symptomdebut.

UFH/LMH og VKA

Antikoagulationsbehandlingen ved LE er baseret på et studie af Barrit et al (18) fra 1960. Af 19 patienter i en ubehandlet kontrolgruppe døde fem af LE og yderligere fem fik ikke-letale recidiver. Omvendt var der blandt 54 behandlede (heparin og VKA) patienter ingen letale LE og kun ét tilfælde med recidiv. Undersøgelsens metodologi er dog efterfølgende blevet kritiseret.

To større randomiserede studier (13, 19) har vist, at LMH er mindst lige så effektiv og sikker som UFH ved initial terapi af LE. I forhold til risiko for større blødning har LMH en lavere risiko sammenlignet med UFH.

Som basisterapi rekommanderes, på trods af beskeden dokumentation, antikoagulations-behandling med LMH og VKA. Dalteparin, enoxaparin og tinzaparin anses som ligeværdige og foretrækkes overfor UFH hos lavrisiko patienter uden kredsløbspåvirkning, idet de ikke kræver monitorering og er associeret med færre recidiver i forhold til UFH (Evidensens kvalitet: moderat). Det rekommanderes, at VKA-behandling indledes under behandling med LMH, når LE er verificeret (Evidensens kvalitet: lav).

Hos patienter med erkendt højere blødningsrisiko, ved alvorlig nyrepåvirkning (creatinin clearance < 30 ml/min) og svær fedme (23-28), kan UFH dog rekommanderes med forbehold for reverteringsmæssige årsager (korttidsvirkende og effekt kan korrigeres med antidot), samt til patienter, som skal trombolyseres (Evidensens kvalitet: moderat). I forbindelse med trombolyse rekommanderes UFH intravenøst, da subkutan UFH og LMH ikke er tilstrækkeligt undersøgt i forbindelse med trombolysebehandling. Behandling med UFH/LMH fortsættes i mindst 5 dage, og indtil INR har været i terapeutisk niveau i to dage (Evidensens kvalitet: lav).

Dabigatran

Et større studie RECOVER har vist, at dabigatran i samme dosering, som anvendes ved DVT er ligeværdigt og lige så sikkert som LMH/VKA ved LE (se omtalen ovenfor under initial behandling DVT) (64).

Apixaban

AMPLIFY-studiet har vist at apixaban i samme dosering, som anvendes ved DVT er ligeværdigt og lige så sikkert som LMH/VKA ved LE (se omtalen ovenfor under initial behandling DVT) (65).

Rivaroxaban

Et større studie (EINSTEIN-PE) har vist, at rivaroxaban i samme dosering, som anvendes ved DVT er ligeværdigt og lige så sikkert som LMH/VKA ved LE (66).

6.5.2 Initial behandling af LE, konklusion

Ved LE rekommanderes generelt

- **VKA + vægtbaseret LMH. VKA behandling indledes under behandling med LMH, når LE er verificeret.** (Evidensens kvalitet: lav)
- **Dabigatran: forudgået af LMH i 5 dage**
- **Apixaban**
- **Rivaroxaban**

Til

- ❖ **Højrisiko patienter med hæmodynamisk instabilitet** (Evidensens kvalitet: lav)
- ❖ **Intermediær-Højrisiko patienter med akut højresidig trykbelastning eller myokardie-beskadigelse efter individuel vurdering af blødningsrisiko** (Evidensens kvalitet: moderat)

Rekommanderes

- **Trombolyse + i.v. UFH.** (Evidensens kvalitet: moderat).
- **IV UFH kan skiftes til LMH uden monitorering efter 1-2 døgn behandling. Første dosis LMH gives, når infusionen med UFH afbrydes** (Evidensens kvalitet: lav).

Til

- ❖ **højrisiko patienter med høj blødningsrisiko** (Evidensens kvalitet: lav).
- ❖ **lavrisiko patienter uden kredsløbspåvirkning** (Evidensens kvalitet: høj)

Rekommanderes

- **VKA + vægtbaseret LMH. VKA-behandling indledes under behandling med LMH som fortsættes i mindst 5 dage i alt, og indtil INR har været i niveau i to dage** (Evidensens kvalitet: lav).
- **Dabigatran: forudgået af LMH i 5 dage**
- **Apixaban**
- **Rivaroxaban**

Til

- ❖ **Højrisiko patienter, som har kontraindikation mod trombolysebehandling eller manglende effekt**

Rekommanderes

- **konferering med thoraxkirurger mhp. evt. embolektomi** (Evidensens kvalitet: moderat).

Til

- ❖ **lavrisiko patienter med svær nyreinsufficiens, svær fedme eller høj blødningsrisiko**

Rekommanderes med forbehold

UFH (18 IE/kg/time intravenøst uden bolus) **frem for LMH** (Evidensens kvalitet: lav).

6.6.1 Sekundær profylakse mod VTE

VKA

Effekten af VKA som længerevarende antikoagulationsbehandling på tromboseprogression/-recidiv er vist i mindre og lidt ældre randomiserede kliniske studier (1-3). INR ratio på 2,0-3,0 (target 2,5) er tilstrækkelig til at sikre den antitrombotiske effekt (34), og skal kunne opnås i ≥ 70 % af tiden.

Dabigatran

I RE-MEDY og RE-SONATE studier blev henholdsvis 2.856 og 1.343 patienter med DVT og LE randomiseret til behandling med dabigatran 150 mg x 2 overfor warfarin (RE-MEDY) eller dabigatran 150 mg x 2 overfor placebo (67). Patienterne i RE-MEDY studierne skulle have modtaget 3-12 måneders antikoagulationsbehandling før inklusionen. Hvorimod patienterne i RE-SONATE skulle have været i antikoagulationsbehandling 6-12 måneder før inklusion. Behandlingsvarighed i RE-MEDY mellem 6-36 måneder og i RE-SONATE 12 måneder.

I RE-MEDY fandtes i forhold til primære effekt mål, recidiv VTE, ligeværdighed mellem dabigatran (1,8 %) og warfarin (1,3 %) (67). Der fandtes ingen signifikant forskel i forhold til frekvensen af større blødninger mellem dabigatran og warfarin, hvorimod større og klinisk relevant blødninger var reduceret i den dabigatran behandlede gruppe sammenlignet med warfarin. Ingen forskel fandtes i forhold til mortalitet, men en højere incidens af akutte koronare syndromer fandtes i dabigatran gruppen sammenlignet med warfarin (0,9 % dabigatran vs 0,2 % warfarin).

I RE-SONATE fandtes i forhold til primære effektmål, recidiv VTE, reduceret risiko ved behandling med dabigatran (0,4%) i forhold til placebo (5,6 %)(HR 0,08; 95 % CI 0,02-0,25) (67). I dabigatran behandlingsgruppen fandtes flere blødninger (5,3 % -større

blødninger og klinisk relevante blødninger) end i placebogrupper (1,8 %)(HR 2,92; 95 % CI 1,52-5,60).

Dabigatran rekommanderes som ligeværdig med VKA behandling til langtidsbehandling – defineret for nuværende som op til 36 måneders behandling efter ophør med den initiale antikoagulerende behandling om end der kun er begrænsede erfaringer udover 15 mdr. behandling (evidensens kvalitet: moderat).

Dabigatran er registreret til patienter med DVT samt profylakse mod DVT og LE.

Apixaban

I AMPLIY-EXT studiet blev 2.482 patienter med DVT og LE randomiseret til behandling med apixaban 2,5 mg x 2, apixaban 5 mg x 2 eller placebo efter 6-12 måneders antikoagulationsbehandling som deltager i AMPLIY-studiet (68). Behandlingsvarigheden var gennemsnitlig 12 måneder. Der var nedsat risiko for det primære endepunkt, første symptomatiske recidiv VTE eller død, ved behandling med apixaban i begge doseringer sammenlignet med placebo (3,8 % ved apixaban 2,5 mg x2, 4,2 % ved apixaban 5 mg x 2 samt 11,6 % ved placebo, $P < 0,001$ for sammenligninger mellem begge doser og placebo). I forhold til blødning fandtes en højere blødningsrisiko ved den højere dosering (4,3 % 5 mg x 2 apixaban). Risikoen for blødning var svarende til placebo for den lave dosering (3,2 % apixaban 2,5 mg x2; 2,7 % placebo).

Apixaban rekommanderes som ligeværdig med VKA behandling til langtidsbehandling – defineret for nuværende som op til 12 måneders behandling efter ophør med den initiale antikoagulerende behandling (Evidensens kvalitet: moderat).

Apixaban er registreret til patienter med DVT samt profylakse mod DVT og LE.

Rivaroxaban

I det nyligt publicerede EINSTEIN-Extension studie blev 1.197 patienter med DVT eller LE randomiseret til fortsat behandling med rivaroxaban 20 mg daglig eller placebo efter 6-12 måneders initial VKA-behandling (35). Behandlingsvarigheden var gennemsnitlig 190 dage og frekvensen af symptomatisk recidiv af VTE blev reduceret med 82 % (1,7 vs 7,1 %; HR 0,18; 95 % CI 0,09-0,39; $p < 0,001$) uden signifikant forskel i blødningsfrekvens med 4 større non-fatale i rivaroxaban-gruppen (0,7 %) og ingen i placebo ($p = 0,11$).

Rivaroxaban rekommanderes som ligeværdig med VKA-behandling (ved TTI ≥ 70 %, bilag 6, 7) til langtidsbehandling (data fra studierne går op til 12 mdr. efter akut behandling) af patienter med VTE (Evidensens kvalitet: moderat).

Rivaroxaban er registreret til patienter med DVT samt profylakse mod DVT og LE.

Behandlingsvarighed

Beslutningen om varigheden af den forebyggende behandling foretages af den/de behandlende læger (evt. i samråd med specialister på trombose området) ud fra en samlet risikovurdering.

Varigheden af antikoagulationsbehandling efter DVT og LE er fortsat omdiskuteret. Ved stillingtagen til terapilængde må risikoen for recedivtrombose vurderet ud fra tilstedeværende risikofaktorer afvejes i forhold til den øgede blødningsrisiko.

VTE er en multifaktoriel sygdom, og netop samspillet mellem tilstedeværelse af risikofaktorer er afgørende for udvikling af sygdommen, hvorfor antikoagulationsbehandlingens varighed med fordel kan relateres til temporære eller permanente risikofaktorer (Tabel 1) (29-31).

Varigheden af behandlingen vurderes ved udskrivelse af patienten, baseret på patientens skønnede risiko for blødning og trombose.

De angivne behandlingslængder er fagudvalgets rekommandation som udgangspunkt for en individuel vurdering.

Lav-risiko patienter har

- temporære risikofaktorer (se tabel 1)
- For denne gruppe rekommanderes profylaktisk behandling i 3 måneder.

Intermediær-risiko patienter har

- uprovokeret venøs tromboemboli
- For denne gruppe rekommanderes profylaktisk behandling i minimum 6 måneder.

Høj-risiko patienter har

- permanente risikofaktorer (se tabel 1) og
 - ét eller flere tilfælde med uprovokeret venøs tromboemboli (32)
- For denne gruppe rekommanderes som udgangspunkt profylaktisk behandling i over 12 måneder.

Ved længerevarende antikoagulationsbehandling skal behandlingsbehovet genovervejes med faste intervaller. Individuelt designet terapilængde efter identifikation af patienter med den højeste recidivrisiko ville være ideel. Ved tvivlstilfælde bør der ske rådgivning via trombose-center.

6.6.2 Sekundær profylakse mod VTE, konklusion

Til sekundær profylakse rekommanderes

- **VKA, under forudsætning af, at INR ligger mellem 2 og 3 med et gennemsnitligt TTI på ≥ 70 %** (Evidensens kvalitet: moderat).
- **NOAK**, behandling op til 12-18 mdr. ud over basisbehandlingen. Ved behandling udover denne periode bør foretrækkes warfarin (TTI > 70 %).
- **Dabigatran** (Evidensens kvalitet moderat)
- **Apixaban** (Evidensens kvalitet moderat)
- **Rivaroxaban** (Evidensens kvalitet: moderat)

Til sekundær profylakse rekommanderes med forbehold

- **LMH efter LE, såfremt VKA behandlingen ikke lever op til kravet om TTI på ≥ 70 %** (Evidensens kvalitet: lav).
- **At lavrisiko patienter som udgangspunkt behandles i 3 måneder** (Evidensens kvalitet: moderat).
- **At intermediær-risiko patienter som udgangspunkt behandles i minimum 6 måneder** (Evidensens kvalitet: moderat).
- **At højrisiko patienter som udgangspunkt behandles i minimum 12 måneder** (Evidensens kvalitet: moderat).

6.7.1 Initial behandling og sekundær profylakse hos patienter med VTE og cancer

Der foreligger ikke store sammenlignende studier af effekten ved de forskellige behandlingsmodaliteter hos cancerpatienter. I de foreliggende randomiserede undersøgelser udgør cancerpatienterne 10-15 %.

LMH og UFH

Sammenlignes subpopulationen af cancerpatienter i disse undersøgelser med ikke-cancerpatienter, iagttages mindst dobbelt så mange recidiver af VTE hos cancerpatienterne, men ingen forskel i effekten af LMH og UFH (37).

LMH er således lige så effektiv som UFH og giver færre blødningskomplikationer (36). LMH rekommanderes (evidensens kvalitet: høj).

UFH kan kun anbefales intravenøst hos indlagte patienter af reverteringsmæssige årsager.

LMH

Der har ikke kunnet påvises nogen sikker forskel ved sammenligning af én gang versus to gange daglig injektion af LMH hos cancerpatienter. Hjemmebehandling med LMH er sikker og muligt hos de fleste af disse patienter (38).

Metaanalyse af tidligere mindre studier har vist, at LMH i forhold til VKA medfører færre VTE recidiver og blødninger (39, 40). Fire randomiserede kontrollerede studier har sammenlignet recidivrisikoen for VTE hos cancerpatienter behandlet med LMH eller VKA (41-44).

I CLOT-studiet blev cancerpatienter med DVT og/eller LE randomiseret til 6 måneders vægtbaseret dalteparin (200 enh./kg x 1 s.c. med 75-80 % dosisreduktion efter én måned), eller initial dalteparin og VKA som efterfølgende langtidsbehandling (42). Der fandtes en recidivrisikoreduktion på 49 % hos dalteparin-behandlede patienter (tromboserecidiv dalteparin 27/336 og VKA 53/336; $p=0,002$) og ingen forskel i blødningsrisikoen.

I LITE cancerstudiet blev cancerpatienter med DVT randomiseret til 3 måneders behandling med tinzaparin 175 enh/kg x 1 s.c. eller UFH og efterfølgende langtidsbehandling med VKA (44)]. Der fandtes ingen signifikant forskel i recidivrisikoen for VTE mellem de to behandlings-regimer efter 3 måneder (6 vs 10 %), men efter 12 måneders observationstid var der signifikant flere recidiver hos patienter, som var blevet behandlet med VKA (7 vs 16%, 95% CI -21,7 -0,7; $p=0,044$). Der fandtes ingen forskel i blødningsrisiko. I studiet indgik hovedsageligt patienter uden LE.

I CANTHANOX studiet, som måtte stoppes før planlagt på grund af problemer med patient-rekrutteringen, blev cancerpatienter med DVT og/eller LE randomiseret til 3 måneders behandling med enoxaparin 1,5 mg/kg x 1 s.c. eller initial enoxaparin og efterfølgende langtidsbehandling med VKA (42). Der fandtes ingen signifikant forskel i VTE recidiv eller blødning i de to grupper. Enoxaparin er ikke godkendt til cancerpatienter.

I de tre nævnte studier var der en trend i retning af færre blødningskomplikationer under behandling med LMH. På basis af disse studier anbefaler ESMO, ASCO og CHEST guidelines (23, 45, 46) behandling med LMH hos patienter med aktiv cancer og VTE. De særligt cancer-relaterede problemer gør det vanskeligt at gennemføre en VKA-behandling af høj kvalitet. Anvendelse af vægtbaseret subkutant injiceret LMH indebærer ikke samme ulemper som VKA og kan gives i fast daglig dosis med en effekt, der er uafhængig af co-medicinering, føde-indtagelse samt intravenøs adgang. Behandlingen er desuden lettere at styre i forbindelse med behov for indgreb og procedurer. Derfor rekommanderes

vægtbaseret LMH (dalteparin ved LE og dalteparin eller tinzaparin ved DVT) til både initial behandling og sekundær profylakse (Evidensens kvalitet: høj).

NOAK (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban)

Der forligger kun begrænset erfaring med cancerpatienter behandlet med dabigatran, apixaban og rivaroxaban. Desuden er NOAKs ikke blevet sammenlignet med LMH hos cancerpatienter. Behandling med NOAKs rekommanderes derfor ikke til cancerpatienter.

6.7.2 Initial behandling og sekundær profylakse hos patienter med VTE og cancer, konklusion

Ved DVT og cancer rekommanderes

- **Vægtbaseret dalteparin eller tinzaparin** (Evidensens kvalitet: høj)

Ved DVT og cancer rekommanderes med forbehold

- **VKA + i.v. UFH til indlagte patienter** (Evidensens kvalitet: høj)
- **Katetervejledt lokalt administreret trombolyse + i.v. UFH til patienter identificeret efter rådgivning via trombosecenter eller direkte med ét af de to behandlingscentre** (Evidensens kvalitet: lav)

Ved DVT og cancer rekommanderes ikke

- **VKA** (Evidensens kvalitet: høj)
- **Trombolyse** (Evidensens kvalitet: høj)
- **Dabigatran**
- **Apixaban**
- **Rivaroxaban**

Ved LE og cancer rekommanderes til

- ❖ **højrisiko cancerpatienter med hæmodynamisk instabilitet** (Evidensens kvalitet: lav)
- ❖ **højrisiko cancerpatienter med akut højresidig trykbelastning eller myokardie-beskadigelse efter individuel vurdering af blødningsrisiko** (Evidensens kvalitet: moderat)
- **Trombolyse + iv UFH. UFH kan skiftes til dalteparin uden monitorering efter 1-2 døgns behandling med UFH. Første dosis dalteparin gives, når infusionen med UFH afbrydes** (Evidensens kvalitet: lav).

Til

- ❖ **høj-risiko cancerpatienter, som har kontraindikation mod trombolyse-behandling eller manglende effekt**

Rekommanderes

- **konferering med thoraxkirurger mhp. evt. embolektomi** (Evidensens kvalitet: lav).

Til

- ❖ **lavrisiko cancerpatienter uden kredsløbspåvirkning** (Evidensens kvalitet: høj)
- ❖ **højrisiko cancerpatienter med høj blødningsrisiko** (Evidensens kvalitet: lav)

Rekommanderes

- **Vægtbaseret dalteparin** (Evidensens kvalitet: høj)
- **Vægtbaseret tinzaparin** (Evidensens kvalitet: lav)

Til

- ❖ **lavrisiko patienter med svær nyreinsufficiens, svær fedme eller høj blødningsrisiko**

Rekommanderes med forbehold

- **VKA + i.v. UFH til indlagte patienter** (Evidensens kvalitet: lav).

6.7.3 Behandlingsvarighed for patienter med cancer, som har VTE

Varigheden af antikoagulationsbehandling af VTE hos cancerpatienter er ikke blevet undersøgt i prospektive studier. Da cancerpatienter har øget recidivrisiko, anbefales det at fortsætte langvarig behandling hos patienter med metastaser og hos patienter som behandles med kemoterapi/antitumor terapi. Hos patienter uden kendte metastaser fortsættes behandlingen, så længe cancersygdommen er aktiv. Risiko og effekt af antikoagulationsbehandling vurderes med jævne intervaller, hvor også patientens livskvalitet og livsforventning er vigtige faktorer.

7. Dosisreduktion eller anden justering

A) Forslag til dosering af LMH ved VTE-behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion (Cr-CL $\leq$ 30 ml/min)

Blødningsrisikoen er relateret til hvilket LMH, der bruges samt til graden af nyreinsufficiens. Der skal ikke foretages dosisreduktion ved Cr-CL over 30 ml/min. For svært nedsat nyrefunktion er der sufficente data for enoxaparin til at foretage anbefalinger og delvist for tinzaparin, hvorimod der er sparsomme data for dalteparin i behandlingsdoser. Nedenstående giver en summering over det, der anbefales i litteraturen samt ud fra lægemidlernes SPC. Der kan evt. suppleres med målinger af anti-Xa for de enkelte lægemidler hos udvalgte patienter. Ved svært påvirket nyrefunktion, kan der med fordel skiftes til ufraktioneret heparin.

VTE-behandling	Anbefaling ved Cr-CL $\leq$ 30 ml/min
enoxaparin	50%, eks 1 mg/kg x 1
dalteparin	Risiko for akkumulering. Tæt kontrol af blødninger. Overvej dosisreduktion og paraklinisk kontrol af anti-Xa.
tinzaparin	Ingen dosisændring ned til Cr-CL 20 ml/min, tæt kontrol af blødninger.

B) Forslag til dosering af nye perorale antikoagulantia ved behandling af DVT & LE (VTE) ved svært nedsat nyrefunktion (Cr-CL $\leq$ 30 ml/min)

Der henvises til bilag 2 (artikel) og anbefalinger er opsummeret nedenfor.

VTE-behandling	Cr-CL 30-59 mL/min	Cr-CL 15-29 mL/min	Cr-CL <15 mL/min
Dabigatran	110 mg x 2	Kontraindiceret	Kontraindiceret
Apixaban	5 mg x 2	Forsigtighed tilrådes og dosisreduktion til 2,5 mg x 2	Kontraindiceret
Rivaroxaban	15 mg x 1	Forsigtighed tilrådes	Kontraindiceret

Litteratur:

SPC for dalteparin, enoxaparin, tinzaparin, dabigatran, apixaban og rivaroxaban samt referencerne 59, 60, 61, 62.

C) Ved pågående blødning i forbindelse med nyrefunktionsnedsættelse kan det være relevant for flere af de nævnte antikoagulantia at nedsætte dosis og monitorere antikoagulationseffekten.

- D) Ved cancer associeret trombose** anbefales dosisreduktion til 75-80 % efter én måned.
- E)** LMH anvendes i en vægtbaseret dosering.
- F)** VKA-behandlingen justeres til terapeutisk interval ($TTI \geq 70$ %, bilag 6) ved hjælp af monitorering af P-INR målinger på mellem 2 og 3.
- G)** UFH-behandling justeres til den ønskede antikoagulationseffekt ved hjælp af P-APTT målinger.

8. Behandlingsskift foregår ved følgende kriterier

A) Ved recidiv af VTE hos patienter med cancer

Recidiverende VTE optræder hyppigt hos cancerpatienter med DVT og/eller LE under VKA-behandling, hvorfor der vil være behov for overvejelser vedrørende ændring i behandlingsstrategi.

- Hvis patienten er i behandling med VKA, skiftes til terapeutisk dosis af LMH.
- Hvis patienten er i behandling med LMH i 75 % dosering, kan der ske øgning i dosis fra 75 % til 100 % af terapidosis.

B) Ved dårlig kvalitet af VKA-behandlingen (tid i terapeutisk interval < 70 %, se bilag 6) på trods af forsøg på optimering kan skift til

- vægtbaseret dosering med LMH eller
- dabigatran eller apixaban eller rivaroxaban overvejes

C) I forbindelse med "bridging" ved perioperative procedurer kan skift fra behandling med VKA til LMH-behandling blive nødvendigt. Se PRAB-rapporten eller Trombokardiologirapporten (58, 63).

D) I forbindelse med bivirkninger (eks. hårtab) kan valg af alternativ antikoagulantia forsøges.

Ved skift af behandling fra vitamin K-antagonist til nyt peroralt antitrombotikum bør der være en begrundet formodning om en højere behandlingskvalitet end den som kan opnås med vitamin K-antagonist.

9. Pauser i antikoagulationsbehandling

I forbindelse med perioperative procedurer, så som ved invasive indgreb eller operationer, kan det blive nødvendigt at pausere med antikoagulationsbehandling på grund af en samlet større risiko for blødning. I visse situationer er risikoen for trombose så høj, at man under pausen har behov for at anvende et alternativt antikoagulantia med en kortere halveringstid end det vanlig anvendte (heparin-bridging med LMH). I forbindelse med bridging er de forskellige typer af LMH sidestillet (PRAB-rapporten (58)).

10. Lægemiddelvalg og kaskader for de enkelte indikationer

Beslutning om lægemiddelvalg bør ske efter en samlet individuel vurdering og på baggrund af effekt og bivirkninger, hensyn til medikament-specifikke interaktions-potentialer, patientønske og compliance, og træffes af læge og patient i fællesskab med udgangspunkt i mundtlig og skriftlig information udformet blandt andet med udgangspunkt i en risikovurdering af patientens tilgrundliggende sygdom set i forhold til den symptomgivende VTE eller risiko for recidiv.

10.1 DVT - initial behandling

Alle patienter En af nedenstående muligheder		Særlige patienter	
VKA + vægtbaseret LMH*	Dabigatran* (forudgået af behandling med LMH i 5 dage)	VKA + i.v. UFH til indlagte patienter (nyreinsuff., adipositas, høj blødningsrisiko).	Katetervejledt lokalt adm. trombolyse + iv UFH til patienter identificeret efter rådgivning via trombosecenter eller direkte med ét af de to behandlingscentre.
VKA behandling indledes under behandling med LMH, som fortsættes i mindst 5 dage og indtil INR har været i niveau (2-3) i 2 dage.	eller Apixaban* eller Rivaroxaban*	VKA behandling indledes under behandling med UFH. Behandling med UFH fortsættes i mindst 5 dage i alt og indtil INR har været i niveau i 2 dage.	UFH kan skiftes til LMH efter 1-2 døgn. Første dosis LMH gives, når infusionen med UFH afbrydes.

*dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion – se afsnit 7

10.2 LE - initial behandling

Lav og intermediær risiko patienter uden kredsløbs-påvirkning	Patienter med - nyreinsufficiens - adipositas - høj blødnings-risiko.	Højrisiko patienter med hæmodynamisk instabilitet og patienter med intermediær-højrisiko patienter med akut højresidig trykbelastning eller myokardiebeskadigelse hvor monitorering afgiver trombolyseindikation	Højrisiko patienter, som har kontra-indikation mod trombolyse-behandling eller manglende effekt.
VKA + vægtbaseret LMH* VKA behandling indledes under behandling med LMH (når LE er verificeret) som fortsættes i mindst 5 dage, og indtil INR har været i niveau i 2 dage. eller dabigatran* forudgået af LMH i 5 dage eller Apixaban* eller Rivaroxaban*	VKA + i.v. UFH til indlagte patienter VKA behandling indledes under behandling med UFH. Behandling med UFH fortsættes i mindst 5 dage i alt og indtil INR har været i niveau i 2 dage.	Trombolyse + iv UFH + VKAVKA behandling indledes under behandling med UFH. UFH kan skiftes til LMH efter 1-2 døgn. Første dosis LMH gives, når infusionen med UFH afbrydes. Behandling med LMH/UFH fortsættes i mindst 5 dage i alt og indtil INR har været i niveau i 2 dage.	Konfereres med thoraxkirurger med henblik på eventuel embolektomi.

*dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion – se afsnit 7

10.3 VTE (DVT/LE) - sekundær profylakse

	Lavrisiko patienter		Intermediærrisiko patienter		Højrisiko patienter	
	3 måneders behandling En af nedenstående muligheder		Min. 6 måneders behandling En af nedenstående muligheder		Min. 12 måneders behandling En af nedenstående muligheder	
1. Linje	VKA under forudsætning af, at INR ligger mellem 2 og 3 med et gennemsnitligt TTI på $\geq 70\%$	Dabigatran* eller Apixaban* eller Rivaroxaban*	VKA under forudsætning af, at INR ligger mellem 2 og 3 med et gennemsnitligt TTI på $\geq 70\%$	Dabigatran* eller Apixaban* eller Rivaroxaban*	VKA under forudsætning af, at INR ligger mellem 2 og 3 med et gennemsnitligt TTI på $\geq 70\%$	Dabigatran* eller Apixaban* eller Rivaroxaban* Maksimal behandlingslængde 12-18 måneder
2. Linje	LMH	Dabigatran eller Apixaban eller Rivaroxaban	LMH	Dabigatran* eller Apixaban* eller Rivaroxaban*	LMH	Dabigatran* eller Apixaban* eller Rivaroxaban* Maksimal behandlingslængde 12-18 måneder

*dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion – se afsnit 7

10.4 DVT og cancer - initial behandling minimum 6 måneder

Alle patienter kan tilbydes	Til særlige patienter kan overvejes	
Vægtbaseret dalteparin eller tinzaparin.	I.v. UFH til indlagte patienter.	Katetervejledt lokalt adm. trombolyse + i.v. UFH til patienter identificeret efter rådgivning via trombosecenter eller direkte med ét af de to behandlingscentre. UFH kan skiftes til dalteparin eller tinzaparin efter 1-2 døgn. Første dosis dalteparin eller tinzaparin gives, når infusionen med UFH afbrydes.

10.5 LE og cancer - initial behandling, minimum 6 måneder

Lav og intermediær risiko patienter uden kredsløbs-påvirkning	Patienter med nyreinsufficiens, adipositas eller høj blødningsrisiko	Højrisiko patienter med hæmodynamisk instabilitet og patienter med intermediær-højrisiko med akut højresidig trykbelastning eller myokardiebeskadigelse hvor monitorering afgiver indikation for trombolyse	Højrisiko patienter, som har kontra-indikation mod trombolyse-behandling eller manglende effekt.
1. linie Vægtbaseret dalteparin.	VKA + i.v. UFH til indlagte patienter. VKA behandling indledes under behandling med UFH som fortsættes i mindst 5 dage i alt og indtil INR har været i niveau i 2 dage.	Trombolyse + UFH. UFH kan skiftes til dalteparin efter 1-2 døgn. Første dosis dalteparin gives, når infusionen med UFH afbrydes.	Konfereres med thoraxkirurger med henblik på evt. embolektomi.
2. linie Vægtbaseret tinzaparin	VKA + i.v. UFH til indlagte patienter. VKA behandling indledes under behandling med UFH som fortsættes i mindst 5 dage i alt og indtil INR har været i niveau i 2 dage.	Trombolyse + UFH. UFH kan skiftes til dalteparin efter 1-2 døgn. Første dosis dalteparin gives, når infusionen med UFH afbrydes.	Konfereres med thoraxkirurger med henblik på evt. embolektomi.

10.6 DVT/LE og cancer - sekundær profylakse (ud over 6 måneder)

Patienter med fortsat behov for kemoterapi eller strålebehandling (aktiv cancer)

Behandling i min. 12 måneder med dalteparin (efter DVT og LE, 1. linie) eller tinzaparin (efter DVT og LE, 2 linie). Der anvendes samme dosis som for den initiale behandling

Risiko og effekt af antikoagulationsbehandling vurderes med jævne intervaller, hvor også patientens livskvalitet og livsforventning er vigtige faktorer.

11. Efterlevelsesmål

Alle patienter med diagnosticeret VTE behandles i den akutte fase med anbefalet antikoagulerende terapi.

Alle patienter får lagt en behandlingsplan i forhold til varighed og intensitet af behandlingen, og der følges op på denne.

Bilag

1. Farmakologisk gennemgang og kommentarer
2. New Oral Anticoagulants inkl. skemaer
3. Aspekter af patientsikkerhed ved behandling med antitrombotika
4. Monitorering og blødning
5. Diagnostik, DVT & LE
6. Kvalitet af antikoagulationsbehandling med Vitamin K-antagonister
7. NOA og alder

Referencer:

- 1 Hull R, Delmore T, Genton E et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855-8
- 2 Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2:515-8
- 3 Hull RD, Raskob GE, Hirsh J et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315:1109-14
- 4 Hirsh J. Antithrombotic therapy in deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am Heart J* 1992;123:1115-22
- 5 Marder VJ, Bell WR, Victor J. Fibrinolytic therapy. The agents and their mode of actions. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1987;1393-437
- 6 Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D et al. Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med* 1990;88:235-40
- 7 Ouriel K, Gray B, Clair DG, Olin J. Complications associated with the use of urokinase and recombinant tissue plasminogen activator for catheter-directed peripheral arterial and venous thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:295-8
- 8 Green D, Hirsh J, Heit J et al. Low molecular weight heparin: a critical analysis of clinical trials. *Pharmacol Rev* 1994;46:89-109
- 9 Hirsh J, Siragusa S, Cosmi B, Ginsberg JS. Low molecular weight heparins (LMWH) in the treatment of patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1995;74:360-3
- 10 Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160:181-8
- 11 Levine M, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81
- 12 Koopman MM, Prandoni P, Piovella F et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:682-7
13. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:657-62

14. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322:1260-4
15. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986;2:1293-6
16. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW; Matisse Investigators. fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867-73
17. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510
18. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309-12
19. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Axarian R et al. A comparison of Low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Émbole Pulmonaire. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-9
20. Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995; 107: 45S-51S
21. Sasahara AA, Sharma GV, Tow DE, McIntyre KM, Parisi AF, Cella G. Clinical use of thrombolytic agents in venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1982;142: 684-8
22. Sharma GV, Folland ED, McIntyre KM, Sasahara AA. Long-term benefit of thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism. *Vasc Med* 2000; 5: 91-5
23. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454S-545S
24. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA; Douketis J, Solymoss S, Ockleford P, Jackson S, Turpie AG, MacKinnon B, Hirsh J, Gent M; fixed-dose Heparin (FIDO) Investigators. *JAMA* 2006; 296: 935-42
25. Quinlan DJ, McQuillan, Eikelboom JW Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175-83
26. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW; Matisse. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 349: 1695-702

27. Hoy SM, Scott LJ, Plosker GL. Tinzaparin sodium: a review of its use in the prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, and the prevention of clotting in the extracorporeal circuit during haemodialysis. *Drugs* 2010; 70: 1319-47
28. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline (8th Edition). *Chest* 2008; 133; 257S-298S
29. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker 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
30. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992;340:873-6
31. Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:606-11
32. Husted SE, Lassen JF, Nielsen HK et al. Praktiske aspekter ved peroral antikoagulationsbehandling. Klaringsrapport nr. 13. *Ugeskr Læger* 2001
33. Hull R, Delmore T, Carter C et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-94
34. Hull R, Hirsh J, Jay R et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-81
35. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:841-4
36. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001100.
37. Lee AY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol* 2005; 291-302
38. Ageno W, Steidl L, Marchesi C, Dentali F, Mera V, Squizzato A et al. Selecting patients for home treatment of deep venous thrombosis: the problem of cancer. *Haematologica* 2002; 87:286-91
39. van Der heijden JF, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002001

40. Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2327-32
41. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, solal-Celigny P et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomised controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162: 1729-35
42. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 249: 146-53
43. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for 180-day periode. *Clin Appl Thromb Haemost* 2006; 12: 389-96
44. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, BurkeN, Dear R et al. Long.-term low-molecular weight hearin versusu usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 12: 389-96
45. Lyman GH, Korana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490-505
46. Mandala M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines working group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical pratice guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22S:vi85-92
47. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117:19-25
48. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5: 692-9
49. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased, cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159:445-53
50. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:1-7
51. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emery C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med* 2008; 168:425-30

52. Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Long-term outcome of pulmonary embolism. *Curr Opin Hematol* 2008; 15:499-503
53. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88:407-14
54. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006; 4:734-42
55. Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJ. Risk factors for postthrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6:2075-81
56. Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco A, Ageno W. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res* 2009; 124:256-8
57. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective Evaluation of Right Ventricular Function and Functional Status Six Months After Acute Submassive Pulmonary Embolism: Frequency of Persistent or Subsequent Elevation in Estimated Pulmonary Artery Pressure. *Chest* 2009; 136:1202-10
58. PRAB-rapporten 2011. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase Retningslinjer for Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling.
59. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. David A. Garcia, MD; Trevor P. Baglin, MBChB, PhD; Jeffrey I. Weitz, MD, FCCP; Meyer Michel Samama, MD. *CHEST*. February 2012;141(2_suppl):e24S-e43S. doi:10.1378/chest.11-2291
60. Samama MM. Use of low-molecular-weight heparins and new anticoagulants in elderly patients with renal impairment. *Drugs Aging*. 2011 Mar 1;28(3):177-93
61. Schmid P, Fischer AG, Wuillemin WA Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly*. 2009 Aug 8; 139(31-32):438-52.
62. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. *Drugs*. 2012 Sep 10;72(13):1739-53.
63. Dansk Cardiologisk Selskab, Trombokardiologirapporten DCS vejl. Nr. 3, 2012. www.cardio.dk
64. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismette P, Shellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ for the RE-COVER study group. Dabigatran versus Warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 361; 2342-52.
65. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI for the AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.

- 66 The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366: 1287-97.
- 67 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Shellong S, Eriksson H, Baanstra D, Anne Mathilde Kvamme, Friedman J, Mismette P, Goldhaber SZ for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 368:709-18.
- 68 Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 368: 699-708.

Fagudvalgets sammensætning	Anna-Marie Bloch Münster, ledende overlæge, Ph.d., formand, Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase samt Dansk Selskab for Klinisk Biokemi Steen E. Husted, ledende overlæge, afgående formand, inviteret af formanden Tina Svenstrup Poulsen, afdelingslæge, Ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab Lars Hvilsted Rasmussen, Forskningschef, overlæge, Ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab Jakob Stensballe, afdelingslæge, Ph.d., Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin Hanne Krarup Christensen, overlæge, Ph.d., Dansk Neurologisk Selskab Morten Schnack Rasmussen, overlæge, Dansk Kirurgisk Selskab Walter Bjørn Nielsen, overlæge, Ph.d., Region Hovedstaden Janne Unkerskov, læge, Medicinkonsulent, Institut for Rationel Farmakoterapi Finn Ole Larsen, overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Onkologi Palle Mark Christensen, læge, Ph.d., Region Syddanmark Inger Olsen, farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapotekere Ivan Brandslund, laboratoriechef, dr. med., Dansk Selskab for Klinisk Biokemi Birgitte Brock, overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Lars Frost, overlæge, dr. med. Ph.d., Region Midtjylland Hans Peter Jensen, Overlæge, Region Nordjylland Steen Mejdahl, Overlæge, Dansk Ortopædisk Selskab Søren Paaske Johnsen, cand.med., Ph.d., inviteret af formanden Lars Borris, overlæge, inviteret af formanden Jørn Dalsgaard Nielsen, overlæge dr. med., inviteret af formanden Jørgen Nexø, Dansk Selskab for Almen Medicin, udtrådt 06.03.2012
Arbejdsgruppen	Anna-Marie Bloch Münster Steen E. Husted Søren Paaske Johnsen Finn Ole Larsen

Version	Dato	Ændring
1.1	2013.09	Bilag 7 side 5 nederst: Nedsat dosering af apixaban for pt > 80 år er præciseret.
1.2		Generelt opdateret i alle relevante afsnit som en konsekvens af at dabigatran, apixaban og xarelto har opnået registrering til behandling af VTE (LE & DVT) og sekundær forebyggelse efter VTE.

Bilag 1.	Version 1.1
Farmakologisk gennemgang og kommentarer	

Målgruppe	Behandlere som varetager behandling med antitrombotiske lægemidler. Lægemedelkomiteer Sygehusapoteker
Udarbejdet af	Fagudvalget for Lægemidler til Antitrombotisk Forebyggelse og Behandling, samt Lægemidler til trombocythæmning hos Patienter med Cardiologiske Lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	Birgitte Brock , overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Inger Olsen , farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapotekere Steen E. Husted , ledende overlæge, formand , Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
Udarbejdet den	1. april 2011

Den farmakologiske gennemgang har taget udgangspunkt i "Perioperativ Regulering af Antitrombotisk Behandling, 2011" (PRAB-rapporten) fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase.

De relevante enkelte lægemidler er beskrevet i skematisk form i forhold til den antitrombotiske behandling. For fuldstændig information vedrørende effekt, bivirkninger, interaktioner, dosering med videre henvises til de godkendte produktresuméer som kan downloades fra www.produktresume.dk eller <http://www.ema.europa.eu>.

Med udgangspunkt i produktresuméerne hos EMA er de væsentligste interaktioner med de orale direkte faktor Xa-hæmmere og orale direkte trombinhæmmere nævnt i de omstående skemaer.

I forbindelse med anvendelse af clopidogrel som originallægemiddel i forhold til generiske versioner gælder endvidere et afsnit som er placeret sammen med lægemidlet.

Ufraktioneret heparin	Heparin (B01AB)	Heparin ” Leo” Heparin ” SAD”
Beskrivelse	Ufraktioneret heparin (UFH) består af en heterogen blanding af polysaccharidkader i form af stærkt sulfaterede glycosaminoglycaner med en molekylvægt på 3.000-40.000, gennemsnitligt ca. 15.000. UFH øger antitrombins hæmmende virkning på aktive koagulationsfaktorer af typen serinproteaser. UFH bindes til trombin og behandlingen medfører derfor en kraftigere hæmning af trombin end faktor Xa og de øvrige faktorer, som hæmmes af antitrombin. Trombinbindingen er årsagen til, at UFH medfører kraftigere stigning i APTT end lavmolekylære hepariner, og at effekten af UFH kan neutraliseres med protaminsulfat.	
Dosering	Tromboseprofylaktisk dosis er 5.000 IE sc x 2-3 dgl. Terapeutisk dosis er 25.000.-40.000 IE/dgl. givet som kontinuerlig iv infusion (1000-1600 IE/time) eller fordelt på 2-3 sc injektioner. Ved terapeutisk dosering anbefales monitorering med APTT. Ved hjertekirurgi anvendes meget høje doser, som neutraliseres med protaminsulfat ved operationens afslutning.	
Monitorering	APTT bruges til monitorering af heparinbehandling i almindelig terapeutisk dosering (20.000-40.000 IE dgl.), idet der stiles efter 2-3 ganges forlængelse af normal APTT. Ved behandling med meget høje heparindoser, fx i forbindelse med koronar by-pass operation (CABG) eller perkutan koronar intervention (PCI), bliver APTT umålelig lang, og til monitorering anvendes i stedet aktiveret koagulationstid (ACT), hvor der stiles efter forlængelse til >300-400 s.	
Blødningsrisiko	Tromboseprofylaktiske doser øger den perioperative risiko for blødning med få procent. En hollandsk undersøgelse, hvor der blev givet terapeutisk dosis før VTE, opstod ” major bleeding” hos 25% af nyopererede mod 9% af medicinske patienter. Øget blødningstendens sås kun hos patienter med anti-Xa >0,8 enh/ml.	
Elimination	T. 40-150 min., længst efter store doser	
Antidot	Protaminsulfat ophæver den trombinhæmmende virkning af UFH. 1 mg ophæver virkningen af 140 IE heparin. Der gives en dosis svarende til neutralisering af halvdelen af den mængde UFH, der er givet inden for det sidste par timer. Protaminsulfat i overskud kan give blødningstendens, men stoffet har kort halveringstid på ca 5 min. Efter store doser UFH kan gentagne injektioner af protaminsulfat være påkrævet.	

Lavmolekylære hepariner	Dalteparin (B01AB04)	Fragmin
	Enoxaparin (B01AB05)	Klexane
	Tinzaparin (B01AB10)	Innohep
Beskrivelse	Lavmolekylære hepariner (LMH) fremstilles af ufraktioneret heparin ved spaltning og evt. efterfølgende fraktionering. Der anvendes forskellige spaltningemetoder, og præparaterne får derfor ikke helt samme molekylvagtprofil. Sammenlignet med ufraktioneret heparin har LMH-præparater en relativt kraftigere hæmmende virkning på faktor Xa end på trombin. Forskellene i præparaternes molekylvægt betyder, at de har forskellig eliminationshastighed og forskellig anti-Xa aktivitet i forhold til anti-IIa aktivitet. Styrken af dalteparin og enoxaparin angives i internationale enheder (IE), mens enoxaparin doseres i mg, hvor 1 mg svarer til 100 IE.	
Dosering	Lav tromboseprofylaksedosis, som fx anvendes ved almen kirurgi: Dalteparin 2.500 IE dgl., enoxaparin 20 mg dgl., tinzaparin 3.500 IE dgl. Høj tromboseprofylaksedosis, som fx anvendes ved ortopædkirurgi: Dalteparin 5.000 IE dgl., enoxaparin 40 mg dgl., tinzaparin 4.500 IE dgl. Terapeutisk dosering ved venøs tromboembolisk sygdom: Dalteparin 200 IE/kg x 1 dgl., enoxaparin 1,5 mg x 1 dgl., tinzaparin 175 IE/kg x 1 dgl. Dosering ved ustabil angina pectoris og non-STEMI: Dalteparin 120 IE/kg x 2 dgl., enoxaparin 1 mg/kg x 2 dgl. Dosis reduceres med 25%, hvis trombocytallet er nedsat til 50-100 mia/l. og med 25-50%, hvis kreatininclearance er <30 ml/min.	
Monitorering	Monitorering er normalt ikke nødvendig, men kan være indiceret fx ved mistanke om overdosering, ved svær nyreinsufficiens, svært overvægtige og hos gravide. Ved profylaktisk dosering stiles efter anti-Xa på 0,2-0,4 enh/ml 4 timer efter sc injektion. Ved terapeutisk dosering stiles efter anti-Xa på 0,6-1,2 enh/ml 4 timer efter sc injektion.	
Blødningsrisiko	En omfattende meta-analyse har vurderet, at blødningsrisikoen ved anvendelse af LMH som tromboseprofylakse ved kirurgi er af samme størrelsesorden som ved brug af UFH eller lavere, afhængig af om der anvendes høj eller lav profylaksedosis.	
Elimination	T. for dalteparin: 2 timer T. for enoxaparin: 4 timer T. for tinzaparin: 1,5 time	
Antidot	Protaminsulfat ophæver den trombinhæmmende virkning af LMH, men ikke anti-Xa-virkningen. 1 mg ophæver virkningen af 100 IE heparin. Der gives en dosis svarende til neutralisering af halvdelen af den mængde LMH, der er givet inden for det sidste par timer. Protaminsulfat i overskud kan give blødningstendens, men stoffet har kort halveringstid på ca 5 min. Efter store doser LMH kan gentagne injektioner af protaminsulfat være påkrævet.	

Pentasaccharider	Fondaparinux (BO1AX05)	Arixtra
Beskrivelse	Fondaparinux er et pentasaccharid og en indirekte faktor Xa hæmmer. Anvendes som tromboseprofylakse ved større ortopæd-kirurgiske operationer og til behandling af patienter med AKS og VTE.	
Dosering	Tromboseprofylakse: 2,5 mg s.c. 6-8 timer efter operationen eller næste morgen, efterfulgt af 2,5 mg s.c. 1 gang dgl i 5-9 dage eller som langtidsprofylakse i 28 dage. Ved AKS anvendes 2,5 mg s.c. dagligt. Ved VTE: Legemsvægt < 50kg: 5 mg s.c. dagligt, legemsvægt 50-100 kg: 7,5 mg s.c. dagligt, legemsvægt > 100 kg: 10 mg s.c. 1 gang dgl.	
Monitorering	Den antikoagulerende effekt kan måles ved bestemmelse af anti- Xa, hvis fondaparinux anvendes til kalibrering af analysen. Der stiles efter samme niveau af anti-Xa som ved behandling med LMH. Profylakse doser påvirker ikke APTT, INR eller kapillarblødningstid.	
Blødningsrisiko	Der er øget blødningsrisiko ved nedsat trombocytaltal, dårligt fungerende trombocytter, nedsat koncentration af koagulationsfaktorer, høj alder, lav legemsvægt, høj D-dimer, nedsat nyrefunktion, stærkt nedsat leverfunktion, nylig blødning. Operative indgreb under igangværende behandling med fondaparinux er forbundet med øget blødningsrisiko. Ikke-akutte indgreb bør derfor udskydes indtil anti-Xa er faldet til passende lavt niveau. Evt. konfereres med koagulations-ekspert. Neuraksial blokade: Der skal gå mindst 2 timer fra anlæggelse eller fjernelse af kateteret til påbegyndelse af fondaparinux. Ved igangværende behandling med fondaparinux pauseres behandlingen i 34 timer inden kateterfjernelse. Efter fjernelsen af kateteret anbefales et interval på 4-12 timer inden fondaparinux genoptages.	
Elimination	Lang plasmahalveringstid: ca. 17 timer hos unge og ca. 21 timer hos ældre personer.	
Antidot	Ingen. Behandling ved blødning: blodtransfusion, friskfrosset plasma, evt. plasmaferese eller rFVIIa.	

Orale, direkte trombinhæmmere	Dabigatran-etexilat (B01AE07)	Pradaxa
Beskrivelse	Prodrug, som efter optagelse fra tarmen hurtigt omdannes til dabigatran, som er den aktive form i plasma. Anvendes som tromboseprofylakse ved elektiv knæ- og hoftealloplastik og til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med nonvalvulær atrieflimren med en eller flere risikofaktorer. Forventes godkendt til behandling af VTE.	
Dosering	Elektiv knæ- og hoftealloplastik Alder <75 år og kreatininclearance >50 ml/min: 110 mg 1-4 timer efter operationen. Derefter 220 mg x 1 dgl i 10 dage efter knækirurgi og 28-35 dage efter hoftekirurgi. Alder >75 år og/eller kreatininclearance 30-50 ml/min: 75 mg 1-4 timer efter operationen. Derefter 150 mg x 1 dgl i 10 dage efter knækirurgi og 28-35 dage efter hoftekirurgi. Atrieflimren Voksne: 150 mg 2 gange dgl. Voksne > 80 år: Dosis reduceres til 110 mg 2 gange dgl. Voksne 75 – 80 år med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30–50 ml/min): tilsvarende dosisreduktion bør overvejes. VTE (RECOVER-studiet): 150 mg x 2 dgl.	
Monitorering	Monitorering er normalt ikke nødvendig. Ved mistanke om overdosering kan den antikoagulerende effekt måles ved bestemmelse af ecarintid eller trombintid. APTT og INR stiger kun lidt og bør ikke anvendes til vurdering af den antikoagulerende virkning.	
Interaktioner (EMA, SPC)	<i>P-gp-inhibitorer</i> Samtidig administration af stærke P-gp-inhibitorer forventes at resultere i en øget dabigatran plasmakoncentration. Kombination med systemisk ketoconazol (kliniske data) og ud fra in vitro resultater kombination med ciclosporin, itraconazol og tacrolimus er kontraindiceret. Forsigtighed bør udvises med andre kraftige P-gp-inhibitorer f.eks. amiodaron (kliniske data), clarithromycin (kliniske data) eller verapamil (kliniske data). Dosisreduktion: Ved ortopædkirurgisk tromboseprofylakse: Ved samtidig behandling med dabigatran og amiodaron eller verapamil skal dosis af Pradaxa reduceres til 150 mg som 2 kapsler à 75 mg én gang daglig og lægemidlerne skal tages samtidigt Ved atrieflimren: Ingen dosisreduktion ved samtidig behandling med dabigatran og amiodaron. Dosis af Pradaxa bør reduceres til 220 mg som 1 kapsel à 110 mg 2 gange daglig hos patienter, der samtidig får dabigatran og verapamil. I denne situation bør dabigatran og verapamil tages på samme tid. <i>P-gp-induktorer</i> Samtidig indtagelse af P-gp-induktorer (såsom rifampicin (kliniske data), prikbladet perikum (Hypericum perforatum), carbamazepin eller phenytoin) forventes at resultere i nedsatte dabigatran-koncentrationer og bør undgås.	

	Samtidig behandling med antikoagulantia, clopidogrel (kliniske data), ASA (kliniske data) samt langtidsbehandling med NSAID (kliniske data) kan øge blødningsrisikoen. Lægemidler, der kan øge risikoen for blødning, bør ikke gives samtidigt med Pradaxa eller bør gives med særlig opmærksomhed samtidigt med Pradaxa.
Blødningsrisiko	Der er øget blødningsrisiko ved nedsat trombocytaltal, dårligt fungerende trombocytter, nedsat koncentration af koagulationsfaktorer, høj alder, lav legemsvægt, nedsat nyrefunktion, stærkt nedsat leverfunktion, nylig blødning. Operative indgreb under igangværende behandling med dabigatran er forbundet med øget blødningsrisiko. Ikke-akutte indgreb bør derfor udskydes, indtil dabigatran kan forventes at være elimineret. Evt. konfereres med koagulationsekspert.
Elimination	Ca. 85% udskilles gennem nyrerne og ca 6% med fæces. Lang plasmahalveringstid: ca. 13 timer ved normal nyrefunktion og ca. 18 timer ved kreatininclearance på 30-50 ml/min. Kontraindiceret ved kreatininclearance <30 ml/min.
Antidot	Ingen. Behandling ved blødning: blodtransfusion, friskfrosset plasma, evt. hæmodialyse, som kan reducere plasmakoncentrationen til en tredjedel i løbet af 2-4 timer.

Orale, direkte faktor Xa-hæmmer	Rivaroxaban (B01AX06)	Xarelto			
Beskrivelse	Direkte faktor Xa-hæmmer, som efter oral indgift optages med en biotilgængelighed på 80-100% og med Cmax i plasma efter 2-4 timer. Anvendes ved elektiv knæ- og hoftealloplastik. Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren med én eller flere risikofaktorer. Behandling af dyb venetrombose (DVT) samt forebyggelse af recidiverende DVT og lungeemboli (PE) efter akut DVT hos voksne.				
Dosering	Elektiv knæ- og hoftealloplastik: 10 mg 6-10 timer efter operationen. Derefter 10 mg x 1 dgl i 2 uger efter knækirurgi og 5 uger efter hoftekirurgi.				
	DVT og forebyggelse af recidiverende DVT og lungeemboli hos patienter som har haft akut DVT:				
	Dosering	Kreatinin-clearance ≥50 ml/min	Kreatinin-clearance 30-49 ml/min	Kreatinin-clearance 15-29 ml/min	Kreatinin-clearance ≤ 15 ml/min
	Dag 0 - 21	15 mg x 2	15 mg x 2	Anvendes med forsigtighed efter en individuel vurdering	Anvendes ikke
	Efter dag 21	20 mg x 1	15 mg x 1		
	Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli:				
Dosering	Kreatinin-clearance ≥50 ml/min	Kreatinin-clearance 30-49 ml/min	Kreatinin-clearance 15-29 ml/min	Kreatinin-clearance ≤ 15 ml/min	
Dag 0 - 90/365	20 mg x 1	15 mg x 1	Anvendes med forsigtighed efter en individuel vurdering	Anvendes ikke	
Monitorering	Monitorering er normalt ikke nødvendig. Ved mistanke om overdosering kan den antikoagulerende effekt kan måles ved bestemmelse af anti- faktor Xa, hvis rivaroxaban anvendes til kalibrering af analysen. APTT og INR stiger kun lidt og bør ikke anvendes til vurdering af den antikoagulerende virkning.				
Interaktioner (EMA, SPC)	<i>Kraftige hæmmere af både CYP3A4 og P-gp</i> Xarelto bør ikke anvendes til patienter i samtidig systemisk behandling med azolantimykotika (som f.eks. ketoconazol (kliniske data), itraconazol, voriconazol og posaconazol) eller hiv-proteasehæmmere f.eks. ritonavir (kliniske data). Samtidig behandling medfører øget risiko for blødning. Fluconazol forventes teoretisk at have en mindre indvirkning				

	på eksponeringen af rivaroxaban, og kan gives samtidigt med forsigtighed. <i>CYP3A4-induktorer</i> Samtidig brug af rivaroxaban og stærke CYP3A4-induktorer (f. eks. Rifampicin (kliniske data), phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikum (hypericum perforatum)) kan medføre nedsatte plasmakoncentrationer af rivaroxaban. Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med lægemidler, som påvirker hæmostasen, f.eks. non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs), acetylsalicylsyre, trombocyttaggregationshæmmere eller andre antitrombotiske lægemidler. Kliniske data på kombination med Naproxen, acetylsalicylsyre og clopidogrel. På grund af øget blødningsrisiko skal der udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med andre antikoagulantia. Kliniske data på samtidig behandling med enkeltdosis enoxaparin.
Blødningsrisiko	Der er øget blødningsrisiko ved nedsat trombocytaltal, dårligt fungerende trombocytter, nedsat koncentration af koagulationsfaktorer, høj alder, lav legemsvægt, høj D-dimer, nedsat nyrefunktion, stærkt nedsat leverfunktion, nylig blødning. Operative indgreb under igangværende behandling med rivaroxaban er forbundet med øget blødningsrisiko. Ikke-akutte indgreb bør derfor udskydes indtil anti-Xa er faldet til passende lavt niveau. Evt. konfereres med koagulationsekspert.
Elimination	Ca. 2/3 af dosis metaboliseres i leveren til overvejende inaktive metabolitter. Ca. 1/3 udskilles uomdannet i nyrene. Plasmahalveingstiden er ved normal nyrefunktion ca. 9 timer. Kontraindiceret ved kreatininclearance <15 ml/min.
Antidot	Ingen. Behandling ved blødning: blodtransfusion, friskfrosset plasma.

Orale, direkte faktor Xa-hæmmer	Apixaban (B01A)	Eliquis
Beskrivelse	Direkte, reversibel faktor Xa-hæmmer, som efter oral indgift optages med en biotilgængelighed på ca. 50 % ved en dosis på op til 10 mg og med Cmax efter 3 – 4 timer. Anvendes ved elektiv knæ- og hoftealloplastik og forventes i nær fremtid godkendt til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne med non-valvulær atrieflimren (NVAF) samt en eller flere risikofaktorer, heriblandt patienter som er uegnede til vitamin K antagonistbehandling (VKA)	
Dosering	Elektiv hofte- og knæalloplastik: 2,5 mg x 2 dgl. Første dosis 12 - 24 timer efter indgrebet. Atrieflimren (ARISTOTLE): 5 mg x 2 dgl. 2,5 mg x 2 dagligt blev anvendt hos patienter med mindst to af følgende kriterier: Alder >80 år, vægt <60 kg og serum kreatinin >133 µmol/L.	
Monitorering	Monitorering er normalt ikke nødvendig. Ved mistanke om overdosering eller ved akut kirurgi kan den antikoagulerende effekt måles ved bestemmelse af anti-faktor Xa, hvis apixaban anvendes til kalibrering af analysen. APTT og INR påvirkes kun lidt og bør ikke anvendes til vurdering af den antikoagulerende virkning.	
Interaktioner (EMA, SPC)	<i>Kraftige hæmmere af både CYP3A4- og P-gp</i> Brugen af apixaban frarådes hos patienter, som får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika (som f.eks. ketokonazol (kliniske data), itraconazol, voriconazol og posaconazol) og HIV-proteasehæmmere. <i>Kraftige CYP3A4- og P-gp-induktorer</i> Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af apixaban med kraftige CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin (kliniske data), phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon). Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID, kliniske data) herunder acetylsalicylsyre (kliniske data). Andre trombocyttaggregationshæmmere eller andre antitrombotiske stoffer anbefales ikke ved samtidig behandling med apixaban. Lægemidler forbundet med alvorlig blødning anbefales ikke til samtidig brug med apixaban f.eks. ufraktionerede hepariner og heparinderivater (LMWH, kliniske data på samtidig indgivelse af enoxaparin), vitamin-K antagonister og andre orale antikoagulanter.	
Blødningsrisiko	Der er øget blødningsrisiko ved nedsat trombocytal, trombocytdefekter, medfødt eller erhvervet koagulationssygdom, høj alder, lav legemsvægt, svært nedsat nyrefunktion og svært nedsat leverfunktion.	

	Operative indgreb under igangværende behandling med apixaban er forbundet med øget blødningsrisiko. Ikke-akutte indgreb bør derfor udskydes, indtil anti-Xa er faldet til passende lavt niveau. Evt. konfereres med koagulationsekspert.
Elimination	Ca. 25 % udskilles som metabolitter, det meste med fæces. Den renale udskillelse er ca. 27 %. Plasmahalveringstiden er ca. 12 timer. Anbefales ikke ved kreatininclearance < 15 ml/min. Anvendes med forsigtighed ved kreatininclearance 15-29 ml/min.
Antidot	Ingen. Behandling ved blødning: frisk frosset plasma Det antages, at blødninger kan behandles med frisk frosset plasma (15 ml/kg) og/eller protrombin complex koncentrat

Cyclooxygenasehæmmere	Acetylsalicylsyre (N02BA01)	Hjerdyl
		Hjertemagnyl
		Magnyl
Beskrivelse	Stoffet hæmmer trombocyttens cyklooxygenase enzym, hvorved produktionen af tromboksen A_2 hæmmes irreversibelt. Ved ophør med behandlingen elimineres acetylsalicylsyre (ASA) i løbet af få timer, og trombocytter, der frigøres fra knoglemarven herefter, vil have normal funktion. Da trombocytter normalt har en levetid på ca. 10 dage vil der efter ophør med ASA dagligt produceres 10 % nye, fuldt funktionsdygtige trombocytter. Hos en patient med et trombocytaltal på $300 \times 10^9/l$ vil der således efter 3 døgns pause med ASA være $90 \times 10^9/l$ funktionsdygtige trombocytter. Normal hæmostase kan forventes ved $>50 \times 10^9/l$ normalt fungerende trombocytter.	
Dosering	Maksimal trombocythæmmende effekt opnås med dosis på 150 mg eller højere inden for ca. 1 time efter oral indtagelse. Effekten kan vedligeholdes med 75 mg daglig.	
Monitorering	Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyt-aggregationsundersøgelse.	
Blødningsrisiko	Litteraturen har vist, at stoffet kan gives sammen med regional anæstesi. Erfaring ved ikke-kardiologiske operative indgreb er sparsom, men ved koronararterie bypass (CABG) operation øges blødningsrisikoen signifikant og derfor tilrådes 3 dages pause inden operation. Pga risiko for graftokklusion tilrådes behandlingen genoptaget få timer efter CABG. Ved karotiskirurgi øger ASA ikke blødningsrisikoen.	
Elimination	Da ASA elimineres hurtigt fra plasma, kan blødning relateret til ASA behandles med infusion af trombocytkoncentrat.	
Antidot	Ingen	

Fosfodiesterasehæmmere	Dipyridamol (B01AC07)	Persantin
		Asasantin
Beskrivelse	Dipyridamol er en vasodilatator og en svag trombocyt-funktionshæmmer, idet stoffet hæmmer trombocyttens cyklisk nukleotid, fosfodiesterase og adenosinoptagelsen. Der er fundet en additiv effekt ved kombination med ASA hos patienter med transitorisk cerebral iskemi (TCI) og apopleksi, hvorved risikoen for (ny) apopleksi nedsættes.	
Dosering	Persantin: 100 mg x 4 dgl. Persantin R: 200 mg x 2 dgl.	
Monitorering	Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyt-aggregationsundersøgelse.	
Blødningsrisiko	Dipyridamol har overvejende vasodilaterende effekt. Der er ingen øget blødningsrisiko. Vedr. dipyridamol + ASA: se under acetylsalicylsyre	
Elimination	Halveringstiden er ca. 10 timer	
Antidot	Ingen	

Cyklopentyltriazolopyrimidiner	Ticagrelor (B01AC24)	Brilique
Beskrivelse	Ticagrelor er en selektiv, direkte virkende, reversibel hæmmer af trombocyttens P2Y ₁₂ receptorer, der aktiveres af ADP. Herved hæmmes trombocyt-aktivering og -aggregation.	
Dosering	Effekten på trombocytten opnås 1,5-3 timer efter oral indtagelse. Der anvendes initialdosis på 180 mg og herefter 90 mg x 2 daglig. Ved behandling med 90 mg x 2 dgl opnås en hæmning af ADP-induceret trombocyttaggregation på 70-90% i op til 8 timer, hvorefter effekten langsomt aftager.	
Monitorering	Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyt-aggregationsundersøgelse.	
Blødningsrisiko	Da effekten af ticagrelor er reversibel, normaliseres trombocytfunktionen gradvis i takt med eliminationen af ticagrelor og den aktive hovedmetabolit. Øget blødningsrisiko ved nedsat leverfunktion og ved samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere (fx ketoconazol, clarithromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir). I PLATO studier indgik 18.624 patienter, hvoraf 13.408 patienter blev randomiseret til ticagrelor (bolus 180 mg efterfulgt af 90 mg x 2 dgl) og clopidogrel (bolus 300-600 mg efterfulgt af 75 mg dgl) i forbindelse med invasiv strategi for akut koronart syndrom, var der ingen forskel på hyppigheden af blødningskomplikationer i de to grupper (Ticagrelor: 11,6%. Clopidogrel: 11,5%).	
Elimination	Metaboliseres i leveren med CYP3A4 som det vigtigste enzym. Halveringstiden for ticagrelor er ca 7 timer og for hoved-metabolitten ca. 8,5 timer.	
Antidot	Ingen. Ved alvorlig blødning kan man overveje at give desmopressin 0,3 µg/kg i.v. Ved manglende effekt evt. rFVIIa.	

Thienopyridiner	Prasugrel (B01AC22)	Efient
Beskrivelse	Prasugrel er et prodrug med hepatisk omdannelse til aktiv metabolit, som irreversibelt hæmmer trombocyttens P2Y ₁₂ receptorer, der aktiveres af ADP. Herved hæmmes trombocyt-aktivering og -aggregation.	
Dosering	Effekten på trombocytterne opnås 1 time efter 60 mg prasugrel og vedligeholdes med 10 mg daglig, dog kun 5 mg dgl til patienter >75 år eller < 60 kg.	
Monitorering	Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyt-aggregationsundersøgelse.	
Blødningsrisiko	Ved ophør med prasugrel normaliseres trombocytfunktionen gradvis. Da metabolitten elimineres væsentligt langsommere end ASA, kræves 5-7 dages pause med behandlingen for at opnå god trombocytfunktion. Ved koronar bypass kirurgi uden forudgående pause med prasugrel er der observeret øget per- og postoperativ blødning, øget transfusionsbehov.	
Elimination	Halveringstid for hovedmetabolitten er ca 7. time (2-15 timer)	
Antidot	Ingen. Ved alvorlig blødning kan man overveje at give desmopressin 0,3 µg/kg i.v. Ved manglende effekt evt. rFVIIa.	

Thienopyridiner	Clopidogrel (B01AC04)	Plavix
Beskrivelse	Clopidogrel er et prodrug med hepatisk omdannelse til aktiv metabolit, som irreversibelt hæmmer trombocyttens P2Y12 receptorer, der aktiveres af ADP. Herved hæmmes trombocyt-aktivering og -aggregation.	
Dosering	Effekten af trombocytten opnås 3-4 timer efter 300(-600) mg clopidogrel og vedligeholdes med clopidogrel 75 mg daglig. Der er relativt stor individuel variation i effekten af clopidogrel hos behandlede patienter.	
Monitorering	Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyt-aggregationsundersøgelse.	
Blødningsrisiko	Ved ophør med clopidogrel normaliseres trombocytfunktionen gradvis. Da metabolitten elimineres væsentligt langsommere end ASA, kræves 5-7 dages pause med behandlingen for at opnå god trombocytfunktion. Ved koronar bypass kirurgi uden forudgående pause med clopidogrel er der observeret øget per- og postoperativ blødning, øget transfusionsbehov og en ca 7 gange øget risiko for reoperation på grund af blødning.	
Elimination	Halveringstid for hovedmetabolitten er 8 timer	
Antidot	Ingen. Ved alvorlig blødning kan man overveje at give desmopressin 0,3 µg/kg i.v. Ved manglende effekt evt. rFVIIa.	

Clopidogrel og generisk substitution. Birgitte Brock 28. marts 2012

Clopidogrel er et prodrug, hvor en af metabolitterne hæmmer trombocytaggregationen. Clopidogrel skal metaboliseres af CYP450-enzymen for at danne den aktive metabolit, der hæmmer trombocytaggregationen.

In vitro og *in vivo* bliver clopidogrel metaboliseret via to primære veje: En esterasemedieret, hvorved det hydrolyseres til dets inaktive carboxylsyrederivat (85 % af de cirkulerende metabolitter), og en medieret af flere cytochrom P450-isoenzymen. Clopidogrel metaboliseres først til en 2-oxo-clopidogrel-metabolit, der derefter metaboliseres til den aktive metabolit, et tiolderivat af clopidogrel. *In vitro* bliver denne metaboliseringsvej medieret af CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 og CYP2B6.

Da den aktive metabolit dannes af CYP450-enzymen, hvoraf nogle er polymorfe eller genstand for hæmning af andre lægemidler, vil ikke alle patienter opnå passende trombocytaggregation.

Hos patienter med nedsat CYP2C19-metabolisme omdannes en mindre del af den anbefalede dosis af clopidogrel til den aktive metabolit og har derfor en mindre effekt på trombocytfunktionen. På samme måde vil lægemidler, der hæmmer aktiviteten af CYP2C19, forventes at resultere i nedsat niveau af clopidogrels aktive metabolit, da clopidogrel til dels metaboliseres til dets aktive metabolit af CYP2C19. Den kliniske relevans af dette er usikker.

Clopidogrel er et kemisk stof (i modsætning til biologiske lægemidler). Når stoffet først er optaget i organismen er omsætningen til den aktive metabolit, og dermed den kliniske effekt, uafhængig af, om det kommer fra originalt præparatet eller et kopipræparat.

Alle kopipræparater i nedenstående tabel har fået tilladelse til markedsføring på baggrund af bioækvivalensstudier. For disse gælder, at for at opnå tilladelse skal eksponeringen af det nye

præparat (målt ved AUC i to tidsperioder og Cmax) i forhold til originalpræparatet have et 90% konfidensinterval, som falder indenfor 0,8-1,25.

Tabellen indeholder syv kopipræparater, som har fået markedsføringstilladelse gennem EMA. Ikke alle er markedsført i DK, ligesom der er markedsførte præparater, som ikke står på listen (assessmentrapporter ikke tilgængelige).

Præparatnavn	Comperator	AUC B / A	Cmax B / A
Clopidogrel Hexal	Plavix	1,00/0,99	0,95
Clopidogrel KRKA	Plavix	0,98/0,98	0,97
Clopidogrel HCS	Plavix	1,00/0,98	0,95
Clopidogrel Dura	Plavix	0,98/0,98	0,95
Grepid	Plavix	0,96/0,99	0,97
Clopidogrel Mylan Pharma	Plavix	0,96/0,99	0,97
Clopidogrel Acino	Plavix	1,00/0,99	0,95

På baggrund af ovenstående vurderes det ikke problematisk, at patienter skifter mellem de forskellige markedsførte generiske præparater.

Version 1.0	2012.05.08	Godkendt af RADS
Version 1.1	2013.02.06	Korrektion af afsnittet blødning under apixaban

New Oral Anticoagulants

A Review of the Literature with Particular Emphasis on Patients with Impaired Renal Function

Birgitte Klindt Poulsen,¹ Erik Lerkevang Grove² and Steen Elkjaer Husted³

- 1 Department of Clinical Pharmacology, University Hospital of Aarhus, Aarhus, Denmark
- 2 Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark
- 3 Medical Department, Hospital Unit West, Herning, Denmark

Contents

Abstract	1739
1. Introduction	1740
1.1 Background	1740
1.2 Methods	1740
1.3 Renal Function	1740
2. Pharmacology of New Oral Anticoagulants	1741
3. Clinical Pharmacology of the New Oral Anticoagulants	1743
3.1 Dabigatran Etxilate	1743
3.1.1 Pharmacokinetic Data	1743
3.1.2 Clinical Data	1744
3.2 Rivaroxaban	1746
3.2.1 Pharmacokinetic Data	1746
3.2.2 Clinical Data	1746
3.3 Apixaban	1748
3.3.1 Pharmacokinetic Data	1748
3.3.2 Clinical Data	1748
3.4 Betrixaban	1749
3.5 Edoxaban	1749
4. Conclusion and Perspectives	1750

Abstract

Oral anticoagulant therapy (OAT) is widely used to prevent and treat thromboembolic events. Traditionally, warfarin has been the drug of choice and, indeed, this drug is effective and provides a more than 60% reduction in stroke risk in patients with atrial fibrillation. However, OAT entails an increased bleeding risk, and management of this is challenging. Among other things, new oral anticoagulant drugs offer fixed dosing, more predictable pharmacokinetics and fewer interactions with drugs and food. Moreover, these drugs seem to provide an improved benefit-risk ratio with respect to thromboembolic events and bleeding complications in a broad patient population. The new drugs differ from traditional OAT with respect to their mechanism of action and pharmacokinetics, especially with respect to elimination through the kidneys. These drugs may potentially cause bleeding complications in patients with reduced drug excretion due to impaired renal

function. Dabigatran etexilate and rivaroxaban carry the highest risk due to a high degree of renal excretion, whereas the risk for apixaban, edoxaban and betrixaban seems lower. Pharmacokinetic studies and data from clinical studies have provided information on how to guide dosing in patients with renal impairment. However, the risk of drug accumulation and bleeding may be amplified by several drug-drug interactions. This article provides a review of the literature on the pharmacology of new anticoagulant drugs with particular focus on the impact of impaired renal function.

1. Introduction

1.1 Background

Oral anticoagulant therapy (OAT) is widely used in the prevention and treatment of venous thromboembolism (VTE), prevention of stroke and other systemic emboli in patients with atrial fibrillation (AF) and artificial heart valves and in selected patients with acute coronary syndromes. For many years, the most commonly used drugs have been vitamin K antagonists, in particular, warfarin. However, these drugs have several drawbacks, including a narrow therapeutic window, delayed onset of action, need for regular laboratory monitoring, considerable inter-individual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics and numerous interactions with drugs, food and acute illnesses. In order to overcome some of the limitations with vitamin K antagonists, there has been intense research and interest in developing new drugs with a more selective effect on coagulation factors, no need for monitoring, more predictable pharmacokinetics, fixed and convenient dosing regimens, rapid onset of action and, importantly, high efficacy and low risk of major bleeding.

In recent years, several new oral anticoagulants have been marketed, and more drugs are currently under development. These drugs differ from warfarin and from each other with respect to mechanism of action, and especially pharmacokinetics, including metabolism and renal excretion.^[1] These new drugs present new challenges with respect to dosing and the estimation of efficacy and safety, especially in patients with impaired renal function (IRF). Patients with severely IRF are often excluded from randomized controlled trials with

anticoagulants, making evidence-based recommendations difficult in this population. This review focuses on the renal aspects of the new oral anticoagulant drugs and discusses the potential impact of IRF on dosing and the use of these drugs. Particular emphasis is put on drugs already on the market or in late clinical development.

1.2 Methods

A literature search was conducted on PubMed, EMBASE and Web of Science using the search terms ‘anticoagulants’, ‘oral’, ‘renal impairment’, ‘dabigatran’, ‘rivaroxaban’, ‘apixaban’, ‘betrixaban’ and ‘edoxaban’ (date limits 2000 to Feb 2012). In the absence of peer-reviewed publications, some information on the drugs and dosing issues was obtained from the Summary of Product Characteristics (SPC) for the individual drugs mentioned and, in some cases, unpublished data. The content of the SPCs was retrieved from the websites of the European Medicines Agency (EMA) and US Food and Drug Administration (FDA).

1.3 Renal Function

Renal function, evaluated by the glomerular filtration rate (GFR), declines with age, and studies have shown a mean decrease of 0.75 mL/min/year but with inter-individual variation.^[2] Since muscle mass also often declines with age, estimating renal function by measuring plasma creatinine alone is not accurate.^[3] GFR should be measured either by assessing inulin clearance or creatinine clearance (CL_{CR}) or by calculating CL_{CR} using the Cockcroft-Gault (CR) or Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formulae, with the latter being more accurate, at least in adults younger

Table 1. Classification of renal impairment

Classification	CL _{CR} (mL/min)	
	ANKF	EMA
Normal	≥90	>80
Mild	89–60	50–80
Moderate	30–59	30 to <50
Severe	15–29	<30
End-stage renal disease	<15	Requiring dialysis

ANKF=American National Kidney Foundation; **CL_{CR}**=creatinine clearance; **EMA**=European Medicines Agency.

than 70 years.^[4] The most widely used classification of renal impairment has been published by the American National Kidney Foundation and is shown in table I,^[5] together with the definition posted by the EMA.^[6]

IRF is related to increasing age, as are several of the conditions indicating OAT, including AF and VTE.^[7–10] IRF is related to an increased risk of arterial and venous thrombosis^[11] and is a major risk factor for bleeding during anticoagulant therapy regardless of the indication.^[12,13] Ageing affects renal function due to physical and physiological changes in the body, with increased vascular resistance as well as decreased levels of renin and aldosterone, which may lead to systolic hypertension.

The most common aetiologies of IRF in adults are diabetes mellitus and hypertension; two of the well known risk factors for stroke in patients with AF. Since these diseases often coexist, this may explain why the recommended risk stratification for stroke in AF, the CHA₂DS₂-VASc score (Cardiac Failure, Hypertension, Age ≥75 [Doubled], Diabetes, Stroke [Doubled]) – Vascular disease, Age 65–74, and Sex category [Female]) does not include IRF as a risk factor.^[14,15] IRF is common among patients with VTE requiring anticoagulant treatment. A Canadian study of 524 consecutive patients with VTE found a prevalence of moderate IRF (CL_{CR} 30–59 mL/min) in 20% of patients, and of severe IRF (CL_{CR} <30 mL/min) in 5% of patients.^[16]

Patients with chronic renal disease and especially those with severe IRF have a very high risk of stroke, myocardial infarction, death and a much higher risk of bleeding if treated with anticoagulant therapy.^[17,18] Patients receiving haemodialysis with an indication for anticoagulant

therapy provide an even greater challenge. A recent review by Yang et al.^[19] found no good evidence for the use of warfarin in this patient population and even proposed an increased risk of haemorrhagic stroke and other major bleeding, which may be partly attributed to an increased baseline risk of bleeding. In most of the clinical trials with new anticoagulant drugs, patients with severe IRF were excluded.^[20–22]

2. Pharmacology of New Oral Anticoagulants

The major elements of a given drug's pharmacokinetics are described by its bioavailability and distribution, including the degree of protein binding as well as metabolism, including biotransformation and excretion. Renal excretion is the major route of elimination for both unchanged drugs and metabolites, and these may be excreted by both glomerular filtration and tubular secretion, both of which are reduced in patients with IRF.^[23] This may lead to accumulation of drugs and/or metabolites, and either a reduction in dose or longer dosing intervals may be necessary to avoid serious complications such as bleeding.

The new anticoagulant drugs target specific coagulation factors – either factor Xa (FXa) or factor IIa (figure 1). FXa is an important part of the amplification process and is located at the junction of the intrinsic and extrinsic pathway. Activation of FX leads to conversion of prothrombin to thrombin and subsequently fibrinogen to fibrin and thereby formation of a thrombus (figure 1). Contrary to the indirect FXa inhibitors such as unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin, the effect of the new oral drugs does not depend on the presence of antithrombin as a cofactor, because they bind directly to the active site of FXa, thus blocking interaction with its substrates.^[24] The new FXa inhibitors also have the advantage of blocking both free and platelet-bound FXa within the prothrombinase complex.^[25] The direct thrombin inhibitors (DTI) bind directly to thrombin and inhibit the cleavage of fibrinogen to fibrin. By inhibiting thrombin, some additional effects, like inhibition of thrombin-induced activation of other coagulation factors

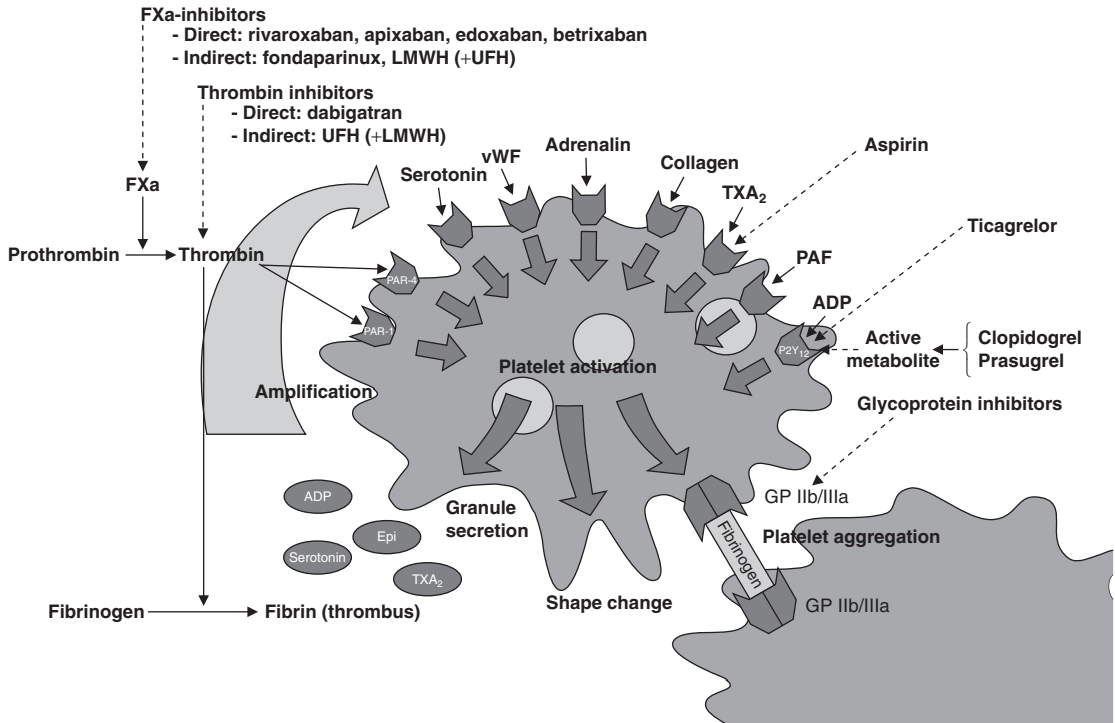


Fig. 1. Drug targets for anticoagulants (left side of the figure) and antiplatelet drugs (right side). The figure illustrates the formation of the fibrin-containing blood clot (bottom left) by the coagulation system and platelet activation and aggregation. The targets of warfarin (coagulation factor II, VII, XI and X) are not shown. **ADP**=adenosine diphosphate; **Epi**=epinephrine/adrenaline; **FXa**=activated factor 10; **GP**=glycoprotein; **LMWH**=low-molecular-weight heparin; **P2Y₁₂**=human, purinergic, G protein-coupled receptor subtype; **PAF**=platelet activating factor; **PAR**=protease-activated receptor; **TXA₂**=thromboxane A₂; **UFH**=unfractionated heparin; **vWF**=von Willebrand factor.

and platelets, may also be important.^[24] Table II summarizes the pharmacokinetics of the new anticoagulant drugs compared with warfarin.

In contrast with warfarin, none of the new oral anticoagulant drugs require routine coagulation monitoring due to their more predictable pharmacological profiles. However, in some situations it may be beneficial to be able to measure the degree of anticoagulation (e.g. urgent surgery, severe bleeding, thrombosis despite treatment, overdose, bridging with other anticoagulants or in patients with a high risk of accumulation of these drugs, i.e. patients with IRF or many potential drug interactions).^[26,27]

When measuring the plasma concentration of one of these drugs, only the unbound fraction of the drug is measured. It is also this fraction that is biologically active and responsible for the anticoagulant effect. The fraction of a given drug in the plasma that is bound to plasma proteins is

determined by the drug concentration, the affinity for binding sites and the number of binding sites. At concentrations below the plasma-protein binding dissociation constant, the fraction bound is merely a function of concentration of binding sites and the dissociation constant, whereas at high concentrations the fraction bound is a function of the number of binding sites and the drug concentration.

At steady state there is equilibrium between the amount of the drug bound to plasma proteins and the unbound amount. This equilibrium means that in case of a reversible binding, there is a stable correlation between plasma concentration of a drug and its anticoagulant effect. Since drug response and the effect on coagulation parameters is a function of the unbound concentration, at steady state this concentration will only change if either the amount of drug is increased or the clearance is

reduced, and is independent of the extent of protein binding. Drug interactions that result in competition for protein binding sites may pose a challenge in terms of measuring drug concentrations and may also constitute a risk of misinterpretation, if the assay used is unable to distinguish between bound and unbound drug.^[23]

During development of new anticoagulant drugs, several biochemical markers have been tested in order to measure either the plasma drug concentration or the drug activity by either clot-based or chromogenic assays.

The effect of dabigatran can be measured via a modified thrombin clotting time, the HEMOCLOT or the ecarin clotting time.^[28] For rivaroxaban, the chromogenic anti-FXa method, using specific rivaroxaban calibrators, seems suitable for the measurement of a wide range of rivaroxaban plasma concentrations,^[29] and the same approach with specific calibrators seems promising for measuring the effect of apixaban^[30] and edoxaban.^[31] Importantly, if a biochemical marker is to be used in clinical practice, the method should be standardized for each drug and also

validated in terms of predicting clinical events, particularly the risk of bleeding.

3. Clinical Pharmacology of the New Oral Anticoagulants

3.1 Dabigatran Etexilate

3.1.1 Pharmacokinetic Data

Dabigatran etexilate is a small synthetic molecule and is administered as an oral prodrug. It is rapidly converted in the liver through esterases via two intermediate metabolites to the active compound, dabigatran, which is a competitive, direct and reversible thrombin inhibitor. The parent drug has a low bioavailability of approximately 6.5%, and a low pH is required in order to achieve a good absorption, which is why the capsules containing dabigatran etexilate are micropellets around a tartaric core. The pharmacokinetics of dabigatran are best described by a two-compartment open model with first-order absorption and elimination from the central compartment.

Dabigatran has a predictable pharmacokinetic profile in healthy volunteers.^[32,33] It has a rapid

Table II. Pharmacokinetics of warfarin and the new oral anticoagulants

Characteristics	Warfarin	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Betrixaban	Edoxaban
Molecular weight (Da)	308	628	460	436	452	548
Bioavailability (%)	98	6–7	66	63–79	40–80 ^a	50 ^a
$t_{\max}$ (h)	72–120	2–3	1–3	2–4	NR	2–3
$t_{1/2}$ (h)	20–60	7–17	8–15	7–13	5 ^a	9–11
Protein binding (%)	99	35	87	95	NR	54
Food effect	Yes	Delayed absorption	No	Delayed absorption	No	No
Dosing regimen	od	bid	bid	od	od	od
Metabolism/elimination	100% liver	80% renal 20% liver	66% renal ^b 34% liver	70% renal 30% liver	<5% renal >95% liver	35% renal 65% liver
Substrate CYP	2C9, 3A4	No	3A4	3A4, 2J2	No	3A4
Substrate P-gp	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Food interaction	Yes	No	No	No	No	NR
Monitoring required	INR	No	No	No	No	No
Target	II, VII, IX, X, P-S, P-C	II	Xa	Xa	Xa	Xa

a 33% unchanged and 33% inactive metabolite.

b In animals.

bid = twice daily; **CL_{CR}** = creatinine clearance; **CYP** = cytochrome P450; **INR** = international normalized ratio; **NR** = not reported; **od** = once daily; **P-C** = protein C; **P-gp** = P-glycoprotein; **P-S** = protein S; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; $t_{\max}$ = time to reach maximal plasma concentration.

onset of action (peak 0.5–4 hours) and a terminal elimination half-life of 7–17 hours. Eighty percent of dabigatran is excreted unchanged by the kidneys within the first 24 hours after a single intravenous dose. The exposure in healthy elderly female and male subjects with a mean CL_{CR} of 70–90 mL/min was 1.7- and 2-fold higher than in young subjects,^[34] most probably because of a slightly reduced CL_{CR} in this elderly population causing slower elimination of dabigatran.

There is no interaction via the cytochrome P450 (CYP) enzymes, but dabigatran etexilate is substrate for the transport protein P-glycoprotein (P-gp), which gives rise to some clinically relevant drug interactions. Thus, concomitant administration of a single dose of ketoconazole 400 mg increased total dabigatran area under the plasma-concentration curve (AUC) and maximal plasma concentration (C_{max}) values by 138% and 135%, respectively, and 153% and 149%, respectively, after multiple dosing of 400 mg.^[35] Similarly, co-administration with a single oral dose of amiodarone 600 mg increased dabigatran AUC and C_{max} by approximately 60% and 50%, respectively. The long half-life of amiodarone increases the risk of a clinically relevant interaction, even several weeks after treatment with amiodarone has been stopped. The magnitude of interaction with verapamil is dependent on the timing of administration and formulation of verapamil. Administration of the first dose of an immediate-release formulation of verapamil 1 hour prior to dabigatran etexilate intake increased C_{max} by 180% and AUC by 150%. The effect was decreased with administration of an extended-release formulation (increased C_{max} by 90% and AUC by 70%) or administration of multiple doses of verapamil (increased C_{max} by 60% and AUC by 50%). Importantly, no clinically relevant interaction was observed when verapamil was given 2 hours after dabigatran (increased C_{max} by 10% and AUC by 20%) because of the rapid absorption of dabigatran etexilate.^[35] Other strong P-gp inhibitors such as itraconazole, posaconazole, tacrolimus, cyclosporine, dronedarone and protease inhibitors (e.g. ritonavir) are also expected to considerably increase dabigatran plasma concentrations, but the full extent has not been investigated.^[35] The

use of these drugs with dabigatran is either contraindicated or requires great caution.^[35] The use of the moderate P-gp inhibitor clarithromycin 500 mg twice daily together with dabigatran in healthy volunteers increased AUC by about 19% and C_{max} by about 15%, which is not considered to be clinically relevant.^[35]

Pharmacokinetic data from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anti-coagulant Therapy) trial showed that co-administration of an unspecified dose of amiodarone or verapamil increased the steady state AUC of dabigatran by 23% and 12%, respectively.^[36]

Due to some of these interactions, a dose reduction is recommended in the SPC,^[35] together with close clinical surveillance, especially in patients with mild to moderate renal impairment.

Concomitant administration of a P-gp inducer such as rifampicin (600 mg once daily for 7 days) decreased total dabigatran C_{max} and AUC by 66% and 67%, respectively. Other strong P-gp inducers such as carbamazepine and phenytoin are expected to decrease dabigatran concentrations to a similar degree, but have not been investigated in detail. Dabigatran is dependent on an acid environment for absorption. Therefore, coadministration with pantoprazole has been investigated and showed an average decrease in bioavailability of dabigatran AUC of approximately 24%.^[34] Pharmacokinetic data from a large trial showed that co-administration of an unspecified dose of unspecified proton pump inhibitors resulted in a decrease in steady state AUC of dabigatran of 13%.^[36]

3.1.2 Clinical Data

Because of the large extent of renal elimination of dabigatran, it is important to understand the pharmacokinetics of this drug in patients with IRF. A drug simulation study based on measurements from 287 patients showed that CL_{CR} had a linear and significant effect on total clearance of dabigatran in days 2–10. A simulation model predicted an increase in drug exposure from day 2 onward of 11% for each 10 mL/min decrease in CL_{CR} . There was some overlap in the drug concentration versus time profiles for patients with normal renal function and patients with mild,

moderate and severe impairment, but due to a very limited number ($n=9$) of patients with severe renal impairment, these results should be interpreted with caution.^[37]

A small pharmacokinetic, open-label, parallel-group, single-centre study enrolled 23 subjects with mild ($CL_{CR} >50$ to ≤ 80 mL/min), moderate ($CL_{CR} >30$ to ≤ 50 mL/min) and severe ($CL_{CR} <30$ mL/min) renal impairment, six patients with end-stage renal disease (ESRD) and six healthy subjects with normal renal function. Patients with IRF were given a single oral dose of dabigatran etexilate 150 mg and patients with ESRD receiving maintenance haemodialysis were given a single dose of 50 mg. Compared with healthy subjects, a 1.5-fold (90% CI 0.78, 2.90), 3.2-fold (90% CI 3.15, 6.08) and 6.3-fold (90% CI 3.54, 11.25) increase in AUC was seen for dabigatran in patients with mild, moderate and severe renal impairment, respectively.^[38] The time until dabigatran was excreted was considerably prolonged in patients with severe renal impairment, in whom it took more than 96 hours before complete renal excretion of the dose was attained. In healthy subjects and those with mild renal impairment, excretion was complete within 24 hours. The mean elimination half-life of dabigatran increased from 13.8 hours in healthy subjects to 16.6 hours, 18.7 hours and 27.5 hours in patients with mild, moderate and severe renal impairment, respectively.^[38] Relevant pharmacodynamic parameters like thrombin time and ecarin clotting time increased markedly with decreasing CL_{CR} .^[38]

In a *post hoc* analysis of trials enrolling a total of 5539 patients undergoing joint replacement, all patients older than 75 years and patients with moderate IRF ($CL_{CR} \geq 30$ to <50 mL/min) were identified and accounted for 11.4% of the total patient population. Of these, 224 patients had moderate IRF and 563 were aged over 75 years, with some overlap between the two groups.^[39] The aim of this study was to evaluate if the lower dose of dabigatran etexilate 150 mg once daily in this population was safe and effective compared with both the direct comparator enoxaparin and the normal dose of dabigatran etexilate 220 mg once daily, which was given to the rest of the patients in the trials. The subgroup analysis showed

that a reduced dose was as effective and at least as safe as enoxaparin 40 mg.^[39]

A drug simulation study based on data from a pharmacokinetic study of patients with IRF showed a decrease in clearance of dabigatran from plasma by a factor of 3 in patients with moderate IRF and by a factor of 7 in patients with severe IRF. Using these pharmacokinetic parameters, the authors calculated simulated concentration-time courses of dabigatran with several dosing regimens in these populations of moderate and severe renal impairment. Using a dose of 150 mg twice daily in the group with moderate IRF as a control, the model showed that a dosage of 75 mg twice daily provided reasonable C_{max} values and plasma concentrations during steady state.^[40]

The large prospective phase III trial RE-LY investigated the use of dabigatran in patients with AF and at least one additional risk factor for stroke. The study compared two blinded doses of dabigatran, 110 mg and 150 mg given twice daily, with open-label adjusted-dose warfarin (target international normalized ratio [INR] 2.0–3.0).^[20] Patients with $CL_{CR} <30$ mL/min were excluded at baseline and during the course of study; if the CL_{CR} dropped below 30 mL/min treatment was stopped until it improved to 30 mL/min. After a second episode of decrease in $CL_{CR} <30$ mL/min, patients were excluded. Therefore, RE-LY also provides some data on the use of dabigatran in this patient category. A pharmacokinetic study was performed using data from 9522 patients receiving either dabigatran 110 mg or 150 mg twice daily in the RE-LY trial.^[36] These patients had a median CL_{CR} of 68.6 mL/min with a range of 16.1–361.4 mL/min. Patients with $CL_{CR} 30$ mL/min had a 1.8-fold increased AUC and patients with a CL_{CR} of 50 mL/min had a 1.2-fold increase in AUC compared with the whole patient population. In this study, Liesenberg et al.^[36] found a clear non-linear effect of CL_{CR} on the plasma concentration of dabigatran, with an 11% increase in AUC if CL_{CR} changed from 100 mL/min to 80 mL/min and an increase of 50% in AUC if CL_{CR} changed from 50 mL/min to 30 mL/min. In this study, an alternative dosing regimen was also simulated for the treatment of patients with CL_{CR} of 15–30 mL/min; a dosing regimen of dabigatran 75 mg twice daily

resulted in values within the range expected in a typical patient, except for too high plasma trough levels in patients with a CL_{CR} of just 15 mL/min.^[36]

Based on these studies,^[36,40] the FDA approved oral dabigatran 150 mg twice daily in patients with $CL_{CR} >30$ mL/min and dabigatran 75 mg twice daily in patients with severe renal impairment (CL_{CR} 15–30 mL/min) for the prevention of stroke and systemic emboli in AF, although the latter dosing regimen has never been tested in a randomized clinical trial in this population.

In the RE-LY trial,^[20] 48% of participants had mild (CL_{CR} 50–80 mL/min) and 19% had moderate (CL_{CR} 30–50 mL/min) renal impairment. Compared with patients with a $CL_{CR} \geq 80$ mL/min, there was a 2.29- and a 1.47-fold increase in dabigatran trough plasma concentration in the group receiving 150 mg twice daily. With respect to clinical endpoints in patients with IRF treated with dabigatran versus warfarin there was a hazard ratio (HR) of 0.67 (95% CI 0.49, 0.91) for stroke and systemic emboli and an HR of 0.88 (95% CI 0.71, 1.07) for major bleeding in patients with mild renal impairment and an HR of 0.46 (95% CI 0.29, 0.73) for stroke and systemic emboli and an HR of 0.97 (95% CI 0.74, 1.27) for major bleeding in patients with moderate renal impairment.^[40] Since protein binding is only approximately 35%,^[1] dabigatran can be dialysed,^[38] and this may be useful in cases of overdose, urgent surgery or major bleeding.

3.2 Rivaroxaban

3.2.1 Pharmacokinetic Data

Rivaroxaban is a small molecule and acts as an oral, reversible, direct FXa inhibitor. It is rapidly absorbed, has a high bioavailability, and maximum plasma concentration is reached within 2–3 hours. After oral administration, it has an almost linear pharmacokinetic profile and a mean elimination half-life of 7–11 hours in young healthy adults and of 11–13 hours in the elderly.^[41] Rivaroxaban has a dual mode of elimination, with approximately two-thirds of the dose undergoing degradation to inactive metabolites through CYP3A4 and CYP2J2 and through CYP-independent mechanisms with one-half of the metabolized drug being eliminated renally and the other half by the hepatobiliary route.

The final third of the dose is excreted unchanged through the kidneys. Rivaroxaban is a substrate for CYP3A4 and CYP2J2 and for P-gp, therefore drug-drug interactions are possible with strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp (e.g. ketoconazole and ritonavir have both led to an approximately 2.5-fold increase in AUC and a rise in C_{max} , with a factor of 1.7 after a single dose of rivaroxaban). Because of this, rivaroxaban is not recommended in patients receiving systemic treatment with azole-antimycotics, such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole or HIV protease inhibitors, due to an increased risk of bleeding. Drugs that only inhibit either CYP3A4 or P-gp are expected to increase rivaroxaban plasma concentrations to a lesser extent. Concomitant use of the macrolides clarithromycin and erythromycin, which are considered strong CYP3A4 inhibitors and moderate P-gp inhibitors, resulted in a 1.5-fold increase in AUC and a 1.4-fold increase in C_{max} , which is not considered to be of clinical importance.^[42] Induction of CYP3A4 and P-gp is mainly relevant for concomitant treatment with rifampicin, which has been shown to decrease rivaroxaban AUC by approximately 50%, and for drugs like carbamazepine and phenobarbital.^[42] Rivaroxaban is highly bound to plasma proteins, and is therefore not expected to be removable by dialysis in case of intoxication.

3.2.2 Clinical Data

Since one-third of the drug is excreted unchanged in the urine, there has been much attention to the possible increase in drug exposure in patients with IRF. A well conducted study by Kubitz et al.,^[43] with 32 patients stratified into four groups based on CL_{CR} (healthy controls ≥ 80 mL/min, mild IRF 50–79 mL/min, moderate IRF 30–49 mL/min and severe IRF <30 mL/min) showed that AUC was higher in patients with IRF. After a single dose of rivaroxaban 10 mg, AUC values were 1.44-fold (90% CI 1.1, 1.9), 1.52-fold (90% CI 1.2, 2.0) and 1.64-fold (90% CI 1.2, 2.2) higher for mild, moderate and severe renal impairment, respectively, than in healthy controls. Compared with healthy subjects, prothrombin time was increased 1.33-fold (90% CI 0.92, 1.92), 2.16-fold (90% CI 1.51, 3.10) and 2.44-fold (90%

CI 1.70, 3.49) for mild, moderate and severe IRF, respectively, corresponding to an increase of 33%, 116% and 144%. Kubitz et al.^[43] also measured FXa inhibition and found an increase of 1.50-fold (90% CI 1.07, 2.10), 1.86-fold (90% CI 1.34, 2.59) and 2.0-fold (90% CI 1.44, 2.78) for mild, moderate and severe renal impairment, corresponding to a rise of 50%, 86% and 100%. There was a significant correlation between CL_{CR} and prolongation of the prothrombin time. The half-life was only slightly prolonged, with an increase of approximately 1 hour among healthy subjects compared with patients with severe renal impairment. There was no change in bioavailability or in hepatic clearance. The authors concluded that this moderate increase in exposure after a single dose of rivaroxaban 10 mg in patients with even severe renal impairment is unlikely to be of clinical relevance.

Rivaroxaban has been extensively studied for the prevention of VTE in major orthopaedic surgery. A pooled analysis from the phase III RECORD (REGulation of Coagulation in Orthopaedic surgery to prevent Deep vein thrombosis and pulmonary embolism) studies of patients with normal renal function (CL_{CR} >80 mL/min), mild IRF (CL_{CR} 50–80 mL/min) or moderate IRF (CL_{CR} <50 mL/min) showed that renal function had no clinically relevant effect on the efficacy and safety of rivaroxaban for the prevention of VTE after total hip replacement (THR) or total knee replacement (TKR).^[44]

A population pharmacokinetic model based on plasma samples from two phase II studies on VTE and AF patients showed that the pharmacokinetics of rivaroxaban in patients with deep vein thrombosis were consistent and predictable, with a dose-dependent increase in AUC. Rivaroxaban clearance was moderately influenced by age and renal function, and subsequent simulations in virtual patient populations with AF showed that a rivaroxaban dose of 15 mg once daily in patients with CL_{CR} 30–49 mL/min would achieve AUC and C_{max} values similar to those observed with 20 mg once daily in patients with normal renal function.^[45] Based on these results, the 15 mg dose has been approved for patients with moderate IRF.

Recently, a prespecified subgroup analysis has been published from the large phase III study

ROCKET-AF (The Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), which compared rivaroxaban with warfarin for prevention of stroke and systemic embolism in 14 264 patients with AF. Based on the above-mentioned pharmacodynamic data and pharmacokinetic modelling, it was decided to decrease the daily dose of rivaroxaban from 20 to 15 mg in patients with moderate IRF (CL_{CR} 30–49 mL/min) at baseline. This subgroup analysis in 20.7% of patients showed that patients with moderate IRF were older; had higher risk stratification scores for stroke (CHADS₂; one point each for congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus and two points for prior stroke, transient ischaemic attack or thromboembolism); had a higher prevalence of heart failure, peripheral vascular disease and prior myocardial infarction; had lower body mass index; had less frequent history of stroke or transient ischaemic attack; and were less likely to have diabetes mellitus. The time in therapeutic range of INR was comparable between the two groups, with 57.7% (25th and 75th percentile of 42.2, 69.9, respectively) for CL_{CR} of 30–49 mL/min and 58.0 (25th and 75th percentile of 43.1, 70.8, respectively) for those with normal renal function. The group of patients with IRF had higher event rates irrespective of study treatment. The primary endpoint of stroke or systemic embolism occurred in 2.32 per 100 patient-years with rivaroxaban 15 mg/day versus 2.77 per 100 patient-years with warfarin, HR 0.86 (95% CI 0.63, 1.17) in the intention-to-treat analysis. The safety endpoint of major and clinically relevant non-major bleeding occurred in 17.8% of the moderate IFR group versus 18.2% in the remaining patients ($p=0.76$), and the risk of intracranial bleeding was similar with rivaroxaban and warfarin. Fatal bleeding (0.28 vs 0.74 per 100 patient-years; $p=0.047$) occurred less often with rivaroxaban.^[46] In Europe, rivaroxaban has now been approved for prevention of VTE in patients undergoing TKR or THR, for treatment of VTE and for prevention of stroke and systemic emboli in patients with AF.

3.3 Apixaban

3.3.1 Pharmacokinetic Data

Apixaban is also an oral, direct, reversible inhibitor of FXa. It is rapidly absorbed, has a bioavailability of 50% with no interactions with food, and achieves a rapid onset of action ($C_{\max}$ 2–3 hours). Apixaban has predictable pharmacokinetics and is excreted 25% renally and 75% through the hepatobiliary system, with a mean elimination half-life of 8–15 hours in healthy adults.^[47] It is a substrate for P-gp and is metabolized primarily by CYP3A4, CYP3A5 and sulfotransferase 1A1, with a minor contribution from CYP1A2 and CYP2J2, but half of the dose is excreted unchanged in the faeces.^[48] This means that the renal clearance accounts for approximately half of the systemically available dose. Of the 25% excreted in the urine, approximately 80% is unchanged drug. Due to the metabolism through the CYP enzymes, there is a risk of interactions with inhibitors and inducers of CYP3A4 and P-gp. Co-administration with ketoconazole (400 mg once a day), a strong inhibitor of both CYP3A4 and P-gp, led to a 2-fold increase in mean apixaban AUC and a 1.6-fold increase in $C_{\max}$. The same interaction is possible with other azole-antimycotics (e.g. itraconazole, voriconazole and posaconazole) and HIV protease inhibitors like ritonavir. Moderate inhibitors of CYP3A4 and P-gp such as diltiazem (360 mg once daily) led to a 1.4-fold increase in mean apixaban AUC and a 1.3-fold increase in $C_{\max}$. Naproxen (500 mg, single dose), which inhibits P-gp and CYP3A4, led to a 1.5-fold and 1.6-fold increase in mean apixaban AUC and $C_{\max}$, respectively. There are no relevant interactions with less potent inhibitors of CYP3A4 and/or P-gp. Among inducers of CYP3A4 and P-gp, the most powerful interaction is with rifampicin, the co-administration of which results in an approximately 54% and 42% decrease in mean apixaban AUC and $C_{\max}$, respectively.^[49] There are no pharmacokinetic data on concomitant treatment with other strong CYP3A4 and P-gp inducers like phenytoin and carbamazepine but, in theory, these drugs may also decrease apixaban plasma concentrations. Apixaban itself neither inhibits nor induces known CYP enzymes or P-gp.^[47,49]

3.3.2 Clinical Data

An open-label, single-dose cohort study assessed the pharmacokinetics of apixaban in patients with IRF.^[50] A total of 32 subjects were enrolled into four groups according to the extent of IRF: normal renal function, $n=8$ ($CL_{CR} >80$ mL/min), mild IRF, $n=10$ (CL_{CR} 50–80 mL/min), moderate IRF, $n=7$ (CL_{CR} 30 to <50 mL/min) and severe IRF, $n=7$ ($CL_{CR} <30$ mL/min and not on dialysis). The subjects received a single oral dose of apixaban 10 mg, and blood and urine samples were collected for pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses through 96 hours post-dose. Apixaban exposure was increased in subjects with IRF. As 24-hour CL_{CR} values decreased, apixaban AUC values generally increased and became more variable. Compared with the mean AUC in the group with normal kidney function, the mean AUC values in the other groups were increased from 2469 ng-hour/mL in normal subjects to 3226 ng-hour/mL in mild IRF, 4387 ng-hour/mL in moderate IRF and 3115 ng-hour/mL in severe IRF. The half-life only increased to a small extent from 15.1 hours in patients with normal kidney function to 17.6 and 17.3 hours in patients with moderate and severe renal impairment, respectively. Mean maximal anti-Xa values at 3 hours post-dose were 3.21, 3.23, 3.99, 3.02 IU/mL, while mean anti-Xa values at 12 hours post-dose were 1.03, 1.72, 1.82, 1.44 IU/mL for normal, mild, moderate and severe IRF, respectively.

A model-based approach has been used to provide a quantitative rationale for selecting the apixaban dosage regimen for a phase III trial. Data were obtained from 1238 patients in phase II studies. Renal function was found to be a significant co-variate for the apparent clearance of apixaban, and patients with moderate renal impairment (CL_{CR} 30–50 mL/min) were estimated to have a 43% increase in apixaban exposure. Moreover, clearance decreased from 3.43 L/hour (10th and 90th percentile of 2.12 and 5.17, respectively) in patients with normal renal function to 2.65 L/hour (10th and 90th percentile of 1.73 and 4.02, respectively) in patients with mild IRF (CL_{CR} 50–80 mL/min) and to 2.07 L/hour (10th and 90th percentile of 1.15 and 2.73, respectively) in patients with moderate IRF.^[51]

Some clinical data on IRF can be found in the AVERROES (Apixaban in Patients with atrial fibrillation) study,^[21] which compared apixaban with aspirin for the prevention of cerebral and non-cerebral embolism in 5599 AF patients considered unsuitable for vitamin K antagonists. Patients with a CL_{CR} down to 25 mL/min were eligible for enrolment in the study, but where at least two out of three criteria were met (weight <60 kg, age ≥ 80 years, serum creatinine >133 μ mol/L), the dose of 5 mg twice daily was reduced to 2.5 mg twice daily. A subgroup analysis divided patients into two groups of estimated GFR (eGFR) of ≥ 60 mL/min ($n=3828$) and eGFR of <60 mL/min ($n=1697$). Patients with low eGFR were older, had a higher prevalence of diabetes, heart failure and hypertension and were more likely to have experienced a stroke or transient ischaemic attack. The group of patients with eGFR <60 mL/min had a significantly higher risk of stroke (5.6% vs 2.8%, HR 2.0, 95% CI 1.4, 2.9) and a significantly higher risk of major bleeding (2.2% vs 0.8%, HR 2.6, 95% CI 1.4, 4.9). In accordance with the overall study results, patients with eGFR <60 mL/min treated with apixaban had a significant reduction of the risk of stroke/systemic emboli (1.8% vs 5.6%, HR 0.32, 95% CI 0.18, 0.55) without increasing the risk of major bleeding (2.5% vs 2.2%, HR 1.2, 95% CI 0.65, 2.1).^[52]

In a large phase III trial comparing apixaban with warfarin in AF (ARISTOTLE; Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial),^[53] patients with a CL_{CR} <25 mL/min were excluded. As in the AVERROES study, the dose of 5 mg twice daily was reduced to 2.5 mg twice daily, if at least two out of three criteria (weight <60 kg, age ≥ 80 years, serum creatinine >133 μ mol/L) were met. Approximately 41% of the total 18 201 patients had normal renal function (CL_{CR} >80 mL/min), 41% had mild IRF (CL_{CR} >50–80 mL/min), 15% had moderate IRF (CL_{CR} >30–50 mL/min) and 1.5% had severe IRF (CL_{CR} ≤ 30 mL/min). In the subgroup analysis in the primary paper, renal function was a significant risk factor for bleeding, with a greater reduction in major bleeding among patients with moderate or severe renal impairment receiving

apixaban compared with warfarin (3.2% vs 6.4%; $p=0.03$ for interaction).^[53]

3.4 Betrixaban

Betrixaban is an oral, specific and direct competitive inhibitor of Xa, with an oral bioavailability of 47% and an elimination half-life of 19 hours. A benefit of betrixaban is that it is nearly totally eliminated through the hepatobiliary route and not through the kidneys.^[1] Due to unspecific metabolism, the risk of drug interactions seems low. This drug is still in the early phases of clinical development, and no specific data in patients with IRF have been published.

3.5 Edoxaban

Edoxaban is an oral, specific and direct inhibitor of FXa. It is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract and has a bioavailability of approximately 60%.^[54] Plasma concentrations peak 1–2 hours after dosing. Elimination follows a biphasic pattern, and the terminal elimination half-life is approximately 8–10 hours. There is a dual mechanism of elimination, with approximately 35% of the total administered oral dose being excreted through the kidneys, and the rest via the hepatobiliary route.^[31] Food has no clinically relevant effect on bioavailability. Edoxaban is only partly metabolized by CYP3A4 and has a limited risk of drug interactions due to CYP enzymes, but since it is a substrate of P-gp, a small risk of interactions might exist with strong inhibitors of P-gp. No pharmacokinetic data exist on specific drugs. This drug is currently only registered for use in Japan. Patients with IRF have been excluded from most trials on prevention and treatment of VTE,^[55,56] but a phase II trial on stroke prevention in AF allowed the inclusion of patients with $CL_{CR} \geq 30$ mL/min. However, none of the included patients had noteworthy IRF (i.e., mean CL_{CR} 88 ± 30 mL/min), and no subgroup data are available in patients with IRF additive to clinical risk scores. It is hoped that an ongoing phase III trial, which is also recruiting patients with moderate IRF, will provide data in this patient population. In this study, patients with

$CL_{CR} >30$ – 50 mL/min or bodyweight <60 kg required only half the normal dose.^[57]

4. Conclusion and Perspectives

With the increasing ageing of the population, the number of patients with both thromboembolic disease and IRF will increase, thus making it even more important to find the right balance between efficacy and safety of anticoagulant drugs. With the rising prevalence of the elderly and patients with diabetes and hypertension, the number of patients with IRF will likely increase worldwide.^[3,58] Therefore, the CL_{CR} should be evaluated in all patients receiving OAT regardless of the indication. A possible solution might be, as suggested in an editorial by Lip,^[59] to incorporate CL_{CR} or proteinuria in the CHA_2DS_2 -VASc risk stratification scheme, which is used in patients with AF to estimate thromboembolic risk. Adding a biomarker will usually be additive to clinical risk scores, but will also make the score slightly less easy to use. Importantly, if this strategy is to be implemented in clinical practice, it should first be evaluated in a large prospective trial in a patient population with IRF. The decision to treat a patient with OAT depends not only on the risk for thrombosis but also on the risk of bleeding. The current risk stratification scores for both thromboembolic and bleeding risk are based on large clinical trials,^[12,14] and these scores are useful in the majority of patients. However, since patients with IRF have not been adequately studied in clinical trials, the extrapolation of the scores to this population cannot be considered evidence based. Moreover, an important caveat is that renal function is not static, and can decrease with age (sometimes reversibly) and with co-morbidity and concomitant drug treatments.^[60]

In an elderly population with co-morbidities and polypharmacy, close monitoring of CL_{CR} in patients with IRF is necessary in order to take action if CL_{CR} values fall below the level at which the dose should be reduced or treatment stopped. This may also be the case in patients with even mild to moderate renal impairment, who may be taking drugs that either interact with anticoagulants, and thus increase bleeding risk, or that

have relevant side effects, including nephrotoxicity. Especially in the elderly population, the risk of tubulointerstitial renal injury is increased. This may be acute due to infection and drug toxicity or may be more chronic due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs.^[61] This risk of change in renal function must be considered when an anticoagulant is chosen. In an elderly patient population with IRF, data on the use of the new oral anticoagulant drugs are still limited, and caution must be taken in order not to cause more harm than good. Both dose reduction and the possibility of monitoring the anticoagulant effect might be useful in the future.^[10] In patients developing renal dysfunction, dabigatran, and in many cases also rivaroxaban, should be paused and, in patients with considerable thromboembolic risk, a bridging regime with, for example, low-molecular-weight heparin can be used until renal function has returned to normal or near normal. Alternatively, therapy with vitamin K antagonists may be initiated.

A guide to dosing of the new oral anticoagulants according to indication and renal function is given in table III. A dose reduction of dabigatran in patients with moderate and severe renal impairment seems reasonable, although it must be mentioned that the approved dose of 75 mg twice daily for prevention of stroke and systemic emboli in AF has not been tested in a randomized controlled trial, but is based on pharmacokinetic modelling. For rivaroxaban, a dose reduction from 20 mg to 15 mg once daily is recommended in patients with CL_{CR} of 30–49 mL/min. For apixaban, a dose reduction from 5 mg twice daily to 2.5 mg twice daily was used in some of the clinical trials for the population with two out of three criteria (weight <60 kg, age ≥ 80 years, serum creatinine >133 μ mol/L), but we are still awaiting specific data concerning a possible dose reduction according to renal function. So far, the dose of apixaban should be similar to those tested in large clinical trials. With respect to edoxaban, there are not sufficient data to provide any recommendations. Concerning betrixaban, it will be interesting to see clinical data in a population of patients with IRF, as this drug is cleared by the kidneys to a very limited degree.

Data on patients treated with haemodialysis are scarce. Dabigatran is not an issue, because it

Table III. Approved dosing according to indication and renal function

Drug and indication ^a	Renal function				
	CL _{CR} ≥90 mL/min	CL _{CR} 89–60 mL/min	CL _{CR} 30–59 mL/min	CL _{CR} 15–29 mL/min	CL _{CR} <15 mL/min
Dabigatran					
Atrial fibrillation/EMA	150 mg bid	150 mg bid	110 mg bid	Contraindicated	Contraindicated
Atrial fibrillation/FDA	150 mg bid	150 mg bid	75 mg bid	Contraindicated	Contraindicated
VTE prophylaxis joint replacement	220 mg od	220 mg od	150 mg od	Contraindicated	Contraindicated
VTE treatment (not yet approved)	150 mg bid	150 mg bid	150 mg bid	Contraindicated	Contraindicated
Rivaroxaban					
Atrial fibrillation	20 mg od	20 mg od	15 mg od	15 mg od	Contraindicated
VTE prophylaxis joint replacement	10 mg od	10 mg od	10 mg od	Use with caution	Contraindicated
VTE treatment	15 mg bid/20 mg od	15 mg bid/20 mg od	15 mg bid/15 mg od	15 mg bid/15 mg od	Contraindicated
Apixaban					
Atrial fibrillation (not yet approved)	5 mg bid	5 mg bid	5 mg bid	Use with caution	Contraindicated
VTE prophylaxis joint replacement	2.5 mg bid	2.5 mg bid	2.5 mg bid	Use with caution	Contraindicated
Edoxaban^b					
VTE prophylaxis joint replacement	30 mg od	30 mg od	30 mg od	Contraindicated	Contraindicated

a Betrixaban has not yet been approved.

b Only approved in Japan.

bid = twice daily; **CL_{CR}** = creatinine clearance; **EMA** = European Medicines Agency; **FDA** = US Food and Drug Administration; **od** = once daily; **VTE** = venous thromboembolism.

is removed by haemodialysis, and there are no data on FXa inhibitors. Both apixaban and rivaroxaban are at least partly bound to plasma proteins and will be minimally cleared by haemodialysis. Betrixaban might be of interest in these patients, but we still need clinical randomized data in patients with ESRD.

Acknowledgements

Birgitte Klindt Poulsen has received one lecture fee from Pfizer. Erik Lervang Grove has received lecture fees from Pfizer and Boehringer Ingelheim. Steen Elkjaer Husted has received grants from AstraZeneca, Pfizer, BMS, Boehringer Ingelheim and Glaxo-Smith-Kline; consulting fees or honorarium from AstraZeneca, Pfizer, Bayer, BMS and Boehringer Ingelheim; and lecture fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS and Leo Pharma.

References

- Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48 (1): 1-22
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33 (4): 278-85
- Brosius III FC, Hostetter TH, Kelepouris E, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 2006; 114 (10): 1083-7
- Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (5): 291-305
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 Feb; 39 (2 Suppl. 1): S1-266
- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function. London: EMA, 2004 [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003123.pdf [Accessed 2012 Aug 9]
- Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009; 119 (10): 1363-9
- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal

- Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159 (6): 1102-7
9. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Risk factors for bleeding during anticoagulation of atrial fibrillation in older and younger patients in clinical practice. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008; 6 (1): 1-11
 10. Samama MM. Use of low-molecular-weight heparins and new anticoagulants in elderly patients with renal impairment. *Drugs Aging* 2011; 28 (3): 177-93
 11. Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Reviews* 2011; 25 (6): 271-8
 12. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (5): 1093-100
 13. Falga C, Capdevila JA, Soler S, et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency: findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost* 2007; 98 (4): 771-6
 14. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010 Feb; 137 (2): 263-72
 15. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12 (10): 1360-420
 16. Cook LM, Kahn SR, Goodwin J, et al. Frequency of renal impairment, advanced age, obesity and cancer in venous thromboembolism patients in clinical practice. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (5): 937-41
 17. Lee M, Saver JL, Chang KH, et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c4249
 18. Di AE, Chowdhury R, Sarwar N, et al. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4986
 19. Yang F, Chou D, Schweitzer P, et al. Warfarin in haemodialysis patients with atrial fibrillation: what benefit? *Europace* 2010; 12 (12): 1666-72
 20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139-51
 21. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 806-17
 22. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159 (3): 340-7
 23. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th edition. New York: McGraw-Hill, 2001
 24. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl.): e120S-51S
 25. Samama MM, Gerotziakas GT. Newer anticoagulants in 2009. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29 (1): 92-104
 26. Bounameaux H, Reber G. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitorin: against. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (4): 627-30
 27. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49 (5): 761-72
 28. van RJ, 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
 29. Samama MM, Contant G, Spiro TE, et al. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost* 2012; 107 (2): 379-87
 30. Barrett YC, Wang Z, Frost C, et al. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010; 104 (6): 1263-71
 31. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50 (7): 743-53
 32. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36 (2): 386-99
 33. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64 (3): 292-303
 34. Stangier J, Stahle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (1): 47-59
 35. Boehringer Ingelheim. Summary of product characteristics: Pradaxa 75 mg hard capsules [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf [Accessed 2012 Feb 2]
 36. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. Population pharmacokinetic analysis of the direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (11): 2168-75
 37. Troconiz IF, Tillmann C, Liesenfeld KH, et al. Population pharmacokinetic analysis of the new oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate (BIBR 1048) in patients undergoing primary elective total hip replacement surgery. *J Clin Pharmacol* 2007; 47 (3): 371-82
 38. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49 (4): 259-68
 39. Dahl OE, Kurth AA, Rosencher N, et al. Thromboprophylaxis in patients older than 75 years or with moderate renal impairment undergoing knee or hip replacement surgery [corrected]. *Int Orthop* 2012 Apr; 36 (4): 741-8. Epub 2011 Nov 18

40. Hariharan S, Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2012; 52 (1 Suppl.): 119S-25S
41. Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26 (1): 27-32
42. Bayer Schering Pharma. Summary of product characteristics: Xarelto 10 mg film-coated tablets [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf [Accessed 2012 Jan 20]
43. Kubitz D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70 (5): 703-12
44. Bauer KA, Homering M, Berkowitz SD. Effects of age, weight, gender and renal function in a pooled analysis of four phase III studies of rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery [abstract no. 436]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008: 166-7
45. Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50 (10): 675-86
46. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32 (19): 2387-94
47. Watson J, Whiteside G, Perry C. Apixaban: first global approval. *Drugs* 2011; 71 (15): 2079-89
48. Davis EM, Packard KA, Knezevich JT, et al. New and emerging anticoagulant therapy for atrial fibrillation and acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy* 2011; 31 (10): 975-1016
49. Bristol-Myers Squibb, Pfizer. Summary of product characteristics: Eliquis 2.5 mg film-coated tablets [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf [Accessed 2011 Jun 20]
50. Data on file, Bristol-Myers Squibb Denmark, 2012 Feb 6
51. Leil TA, Feng Y, Zhang L, et al. Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88 (3): 375-82
52. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012 Aug; 21 (6): 429-35
53. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981-92
54. Zafar MU, Vorchheimer DA, Gaztanaga J, et al. Anti-thrombotic effects of factor Xa inhibition with DU-176b: phase-I study of an oral, direct factor Xa inhibitor using an ex-vivo flow chamber. *Thromb Haemost* 2007; 98 (4): 883-8
55. Fuji T, Fujita S, Tachibana S, et al. A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (11): 2458-68
56. Raskob G, Cohen AT, Eriksson BI, et al. Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement: a randomised double-blind dose-response study. *Thromb Haemost* 2010; 104 (3): 642-9
57. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010; 160 (4): 635-41
58. Barsoum RS. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med* 2006; 354 (10): 997-9
59. Lip GY. Chronic renal disease and stroke in atrial fibrillation: balancing the prevention of thromboembolism and bleeding risk. *Europace* 2011; 13 (2): 145-8
60. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (12): 1339-48
61. Davison AM. Renal disease in the elderly. *Nephron* 1998; 80 (1): 6-16

Correspondence: Dr Birgitte Klindt Poulsen, Chief Physician, MD, Department of Clinical Pharmacology, University Hospital of Aarhus, Bartholinbygningen, Wilhelm Meyers Alle 4, 8000 Aarhus C, Denmark.
E-mail: bkz@farm.au.dk

Bilag 3

Aspekter af patientsikkerhed ved behandling med antitrombotika

Målgruppe	Behandlere som varetager behandling med antitrombotiske lægemidler. Lægemeddelkomiteer Sygehusapoteker
Udarbejdet af	Fagudvalget for Lægemidler til Antitrombotisk Forebyggelse og Behandling, samt Lægemidler til trombocythæmning hos Patienter med Cardiologiske Lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	Birgitte Brock , overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Inger Olsen , farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapotekere Steen E. Husted , ledende overlæge, formand , Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

Farmakologisk behandling med antitrombotika administreret peroralt eller i form af subkutane injektioner er karakteriseret ved et smalt terapeutisk interval. Ved underbehandling øges risikoen for tromboembolisk sygdom signifikant og ved overbehandling øges risikoen for komplikationer i form af alvorlige, herunder livstruende blødninger, alvorligt.

I forbindelse med behandling af den enkelte patient er det derfor af største betydning at sikre det korrekte indtag af den antitrombotiske behandling. Så længe patienten selv varetager sin behandling i hjemmet kan risikoen for fejlbehandling reduceres ved at undgå, at der er flere generiske præparater i hjemmet samtidigt (for eksempel Warfarin Orion™ og Marevan®) eller flere analoge præparater (for eksempel warfarin og et lavmolekylært heparin).

Ca. 100.000 patienter i primær praksis er i antitrombotisk behandling initieret af sygehussektoren. (Heri er ikke medregnet postoperativ tromboseprofylakse).

Ved indlæggelse er der risiko for at en antitrombotisk behandling overses og derfor uforvaret bliver pauseret. Såfremt personalet ikke er opmærksomt på, at der findes generiske præparater af for eksempel warfarin og clopidogrel, optræder også en risiko for dobbeltmedicinering. Såfremt der ikke er kendskab til antitrombotisk behandling, er der ydermere risiko for at der initieres ny behandling, uden at den allerede iværksatte behandling seponeres, for eksempel seponering af warfarin ved ordinerung af dabigatran.

I forbindelse med udskrivelse er der risiko for at en pauseret antitrombotisk behandling ikke genoptages. Modsat er der risiko for at en ændret antitrombotisk regime ikke er fuldt forstået af patienten, som i værste fald genoptager den tidligere behandling sammen med den nye, for eksempel dabigatran sammen med warfarin. Hos den enkelte patient er mange sundhedspersoner ofte indblandet i den medicinske behandling, og det er derfor af patientsikkerhedsmæssige årsager vigtigt, at der for alle involverede er klarhed i forhold til patientens medicinering.

Ved initiering eller justering af antitrombotisk behandling i sygehusregi, hvor patienten skal fortsætte behandling efter udskrivelse, er det derfor vigtigt, at den ordinerende læge - i overensstemmelse med behandlingsvejledningen vurderer, hvilken behandling der er mest hensigtsmæssig for patienten.

Det er fagudvalgets opfattelse, at der ikke findes enkle tiltag, som kan minimere risikoen for under- eller overbehandling med deraf risiko for tromboembolisk sygdom eller svære blødninger. Derimod er det nødvendigt, at alt sundhedsfagligt personale, som varetager antitrombotisk behandling har detaljeret kendskab til de lægemidler, som anvendes.

De omtalte lægemidler i denne beskrivelse er eksempler, og angiver ikke på nogen måde en anbefaling fra fagudvalget.

Monitorering og blødning

ved indikationerne

- Akut koronart syndrom
- Apopleksi
- Tromboseprofylakse ved ortopædi, generel kirurgi, cancerkirurgi og medicinske tilstande.
- Atrieflimmer
- Venøs tromboembolisme

Målgruppe	Behandlere som varetager behandling med antitrombotiske lægemidler. Lægemiddelkomiteer Sygehusapoteker
Udarbejdet af	Fagudvalget for Lægemidler til Antitrombotisk Forebyggelse og Behandling, samt Lægemidler til trombocythæmning hos Patienter med Cardiologiske Lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	Jakob Stensballe , afdelingslæge, Ph.d., Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, koordinator af arbejdsgruppen Anna-Marie Bloch Münster , ledende overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Biokemi Morten Schnack Rasmussen , overlæge, Dansk Kirurgisk Selskab Hanne Krarup Christensen , overlæge, Ph.d., Dansk Neurologisk Selskab Lars Borris , overlæge, inviteret af formanden Ivan Brandslund , laboratoriechef, dr. med., Dansk Selskab for Klinisk Biokemi overlæge, Ph.d., Region Midtjylland Steen Mejdahl , Overlæge, Dansk Ortopædisk Selskab

Introduktion

Blødning under antitrombotisk behandling er en kendt klinisk komplikation som er associeret til øget morbiditet og mortalitet (1). Blødningskomplikationer kan variere fra milde til alvorlige til livstruende, hvor sidstnævnte både kan fremkaldes af blødningsmængde men også af lokalisation af blødning (fx intrakranielt). Alvorlig blødning under fx vitamin k-antagonist (VKA) behandling har en mortalitet på ca. 30 % og mortaliteten ved intracerebral blødning (ICH) øges fra ca. 30 % til > 50 % ved samtidig VKA behandling (2).

Tidlig erkendelse af alvorlig eller livstruende blødning under antitrombotisk behandling er afgørende for tilrettelæggelse af en optimal behandlingsstrategi for patienten, hvorfor proaktiv udredning eksempelvis ved udførelse af akut CT-skanning af cerebrum ved hovedtraumer hos personer i antitrombotisk behandling anbefales. Behandling skal indsættes tidligst muligt og retter sig mod at undersøge og korrigere mulige kirurgiske årsager til blødning, samtidigt med at symptomatisk behandling iværksættes og revertering af den antitrombotiske behandling overvejes. Revertering bør gøres ud fra en individuel vurdering af fordele/risiko relateret til blødning og til indikationen for lægemidlet, idet revertering fjerner den beskyttende effekt (3; 4).

Monitorering af den antitrombotiske effekt kan foretages i terapeutisk behandling eller i forbindelse med komplikationer. Monitorering af den antitrombotiske effekt under

blødningskomplikationer kan have det formål at identificere og kvantificere den antitrombotiske behandling, men også at vurdere effekten af eventuelle reverteringsstiltag.

4.1 Blødningsrisiko, blødningskomplikationer og blødningsscorer

Risiko for blødning under antitrombotisk behandling øges med stigende alder, lever- og nyreinsufficiens, lav vægt og intensitet af den antitrombotiske behandling (2;3).

Blødningsscoren HAS-BLED (udviklet til anvendelse ved VKA-behandling ved atrieflimmer) har vist at kunne prædiktere alvorlige blødninger hos patienter med atrieflimmer og risiko for død, den består af: Hypertension, abnorm lever- eller nyrefunktion, apopleksi, blødning, labile International Normaliseret Ratio (INR) værdier, alder > 65 år, medicin eller alkohol overforbrug: alle faktorer giver scoren 1. Ved score 0-1 findes en årlig blødningsrate på < 1,02 %, ved score 2 findes årligblødningsrate på 1,88 % og ved blødningsscore på 3 eller mere findes blødningsrate på > 3,74 % (5). Andre scoringssystemer som Shireman og HEMORR2HAGES er mere besværlige og ikke praktisk anvendelige i den kliniske hverdag og er dårligt valideret.

I 2005 definerede International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) "major bleeding" som (6):

- 1) Dødelige blødninger
 - 2) Symptomatisk blødning i livsvigtigt organ eller område (intrakranielt, intraspinalt, intraokulært, intraartikulært, retroperitonealt, perikardialt eller intramuskulært med kompartmentsyndrom)
 - 3) Hgb fald på 1,24 mmol/l eller mere, blødning der medfører 2 eller flere blodtransfusioner
- med det formål at standardisere blødningsregistreringen fra de kliniske studier.

I studier efter 2005 har denne definition været anvendt og er nært associeret til mortalitet (7).

4.2 PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) vurdering af blødningsrisiko for antitrombotika.

Der er foretaget en systematisk litteratursøgning med indsamling af data blandt alle publicerede randomiserede, klinisk kontrollerede studier (RCT) på områderne for de fire indikationer. På pubmed er der systematisk søgt ud fra søgeord: RCT, "de fire indikationer", "de aktuelle antitrombotika i generiske navne". Formålet har været at opgøre den publicerede RCT evidens i PICO form dvs. både med hensyn til effekten på de i studierne primære endepunkter men også effekten på mortalitet og blødningskomplikationer. Det enkelte RCT præsenteres med associationsmålet relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR) med CI95% (confidence interval) for de ekstraherede endepunkter for at vurdere om der er signifikant forskel på effekten af intervention og comparator. I en del tilfælde er data fremfundet mhp. at beregne RR, og på grund af udtalt heterogenitet i de rapporterede blødningskomplikationer har ISTH major bleeding definition været forsøgt anvendt i videst mulige udstrækning.

I tabel 4.1-4.5 præsenteres data, se venligst disse, således at hver indikation har 1 tabel dog har indikationen tromboseprofylakse 3 tabeller da området deles op i patienter som får foretaget ortopediske henholdsvis mavearmkirurgiske indgreb og patienter som er indlagte på medicinsk afdeling. For at støtte overblikket er felter med signifikant forskel imellem intervention og comparator farvelagt, således grøn farve ved resultater til fordel for intervention, gul farve ved resultater til fordel for comparator, og hvide felter betyder ingen signifikant forskel.

4.3 Monitorering af effekt – terapeutisk eller detektion af tilstedeværelse ved blødning

Den antitrombotiske effekt er i studier vist rutinemæssigt biokemisk med fordel at kunne monitoreres, hvilket på nuværende tidspunkt kun er gældende for vitamin k-antagonister (VKA) og ufraktioneret heparin. Derudover kan effekten af de fleste antitrombotika i større eller mindre grad detekteres i forskellige biokemiske analyser, se tabel 4.6, hvilket kan værre en fordel i tilfælde af blødningskomplikationer.

Vitamin k-antagonister (VKA)

INR bruges til at monitorere VKA behandling, men der er ikke nogen sikker sammenhæng mellem INR og blødningsrisiko (8). Tid i terapeutiske interval (TTI) ved INR 2-3 (oftest) vidner om kvaliteten af behandlingen og er relateret til morbiditet og mortalitet, og TTI > 70-80 % vidner om god kvalitet som er associeret til et fordelagtigt forløb (9;10). TTI bør derfor ligge > 70% (Trombocardiologi rapporten, se link nederst).

Hepariner – lavmolekylære hepariner (LMH/LMWH) og ufraktioneret heparin (UFH)

Aktiveret partiel tromboplastin tid (APTT) og aktiveret koagulationstid (ACT) bruges til at monitorere terapeutisk behandling med ufraktioneret heparin. APTT bør ligge 1,5-2,5 x udgangsværdi for at sikre tilstrækkelig effekt, tilpasset de lokale normale værdier, men der er ikke nogen sikker sammenhæng imellem APTT-niveau og blødningsrisiko (11). Brug af LMH medfører normalt ikke behov for monitorering, men ved terapeutisk anvendelse af LMH kan maksimal anti-Xa niveau måles efter 4 timer og niveauet skal ligge på 0,3-1,0 enheder/mL (Trombocardiologi rapporten, se link nederst). Funktionelle visco-elastiske hemostatiske assays såsom Thrombelastograph (TEG®) og Thrombelastometri (ROTEM) kan detektere tilstedeværelse af UFH og LMH (12).

Pentasakkarider

I studier af disse stoffer er der ikke foretaget rutinemæssig biokemisk terapeutisk monitorering og dette er derfor på nuværende tidspunkt ikke indiceret. APTT/ACT påvirkes kun beskedent, anti-Xa og TEG®/ROTEM® kan bruges til detektion af tilstedeværelse (13).

Faktor Xa hæmmere

I studier af disse stoffer er der ikke foretaget rutinemæssig biokemisk terapeutisk monitorering og dette er derfor på nuværende tidspunkt ikke indiceret. Rivaroxaban øger INR og APTT, men er relativt insensitive (14), derimod kan anti-Xa detektere tilstedeværelse (15). Apixaban øger INR, men er relativt insensitive sammenlignet med anti-Xa-aktiviteten (16).

Direkte trombinhæmmere

I studier af disse stoffer er der ikke foretaget rutinemæssig biokemisk terapeutisk monitorering og dette er derfor på nuværende tidspunkt ikke indiceret. APTT kan detektere effekten, men stadig relativt sensitiv, idet sensitiviteten tabes, når den antikoagulerende effekt når terapeutisk niveau (> 200ng/ml) (17). Ecarin clot tidsbestemmelsen (ECT) fremviser en lineær association mellem koncentrationerne og kan dermed bruges til terapeutisk monitorering i fremtidige studier eller til detektion ved blødning (18). TEG® er rapporteret til at kunne detektere effekten men pladsen for denne monitorering er endnu ikke afklaret (19; 20).

Trombocytfunktionshæmmere

I studier af disse stoffer er der ikke foretaget rutinemæssig biokemisk terapeutisk monitorering og dette er derfor på nuværende tidspunkt ikke indiceret. Trombocytopeni øger risiko for blødningskomplikationer og trombocytaltal bør måles hvis dette mistænkes.

Monitorering af graden af trombocytfunktionshæmning med funktionelle analyser (aggregometri) så som Multiplate®, Verify Now®, PFA-100®, TEG Platelet Mapping® m.fl. kan i særlige tilfælde overvejes, men pladsen for denne monitorering er endnu ikke afklaret (21; Trombocardiologi rapporten, se link nederst).

4.4 Behandling af blødning – fokus på alvorlige/livstruende blødninger

Behandling ved blødning relateret til antitrombotika er gennemgående symptomatisk ud fra et princip om at de fleste blødninger er milde, forbigående og ikke kræver yderligere forholdsregler andet end at overveje midlertidig, kortvarig pausering i henhold til en vurdering af fordele/risiko i forhold til blødning og trombose.

I tilfælde med alvorlig eller livstruende blødning (eller forventet i forbindelse med akut kirurgi) kan der blive tale om at overveje revertering af antitrombotiske behandling udover pausering. Det er dog vigtigt at være opmærksom på indikationen for behandlingen: stents i hjertet eller hjernen, samt kunstige hjerteklapper eller anden høj tromboserisiko, hvor der gælder helt særlige forholdsregler da pausering/revertering i betydelig grad øger risikoen for tromboemboliske komplikationer – her henvises til PRAB rapporten, se link nedenfor – ellers anbefales tæt tværfaglig kontakt med indikationsstillende læge.

Efterfølgende afsnit vil fokusere på alvorlige/livstruende blødning (inkl. Intrakranielle). I tilfælde af milde blødningssymptomer eller ingen blødningssymptomer (alene effekt over terapeutiske interval) henvises til PRAP-/ Trombokardiologi-rapporterne, se link nederst.

Princippet for behandling ved alvorlig eller livstruende blødning (23)

- 1) Søg rådgivning hos lokal blødnings-/koagulations-ekspertise, hvis muligt.
- 2) Monitorer den antitrombotiske effekt, se tabel 4.6, hvis muligt.
- 3) Erstat det tabte blodvolumen med blodprodukter i balance som SAGM (erythrocytkoncentrat) 3 : Frisk frosset plasma (FFP) 3 : Trombocytkoncentrat 1 (22).
- 4) Find årsag til blødning og stop den, hvis kirurgisk muligt (overvej anvendelse af lokale hæmostasemidler)
- 5) Reverter den antitrombotiske effekt – helt eller delvis – og monitorer dette!
- 6) Overvej at reducere absorptionen af ny-indtaget lægemiddel (mindre end 2 timer) ved at give aktiv kul (50 g x 1 eller 1 g/kg lægemidlet) og at øge eliminationen ved hæmodialyse/-perfusion af renalt eliminerede lægemidler (24).
- 7) I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling i henhold til indikation – se PRAB-rapporten, se link nedenfor!

4.4.1 VKA revertering - alvorlig eller livstruende blødning, herunder enhver blødning intrakranielt eller i spinalkanalen (PRAB-rapport, se link nederst)

- Pausér behandlingen
- Phytomenadion (5-10 mg) afhængig af INR niveau – Max effekt efter 24-36 timer
- Frisk frosset plasma (20 mL/kg legemsvægt) – Max effekt efter 1-2 timer, eller
- Overvej protrombin complex koncentrat (Octaplex®) – Max effekt efter 10 min (500-2500 IE (10-25 IE/kg) i henhold til INR - se PRAB-rapport side 43 for doseringsskema).

4.4.2 Hepariner – UFH/LMH (LMWH) - alvorlig eller livstruende blødning

(PRAB-rapport, se link nederst)

- Pausér behandlingen
- Protamin sulfat 1 mg ophæver virkningen af 140 IE heparin – max effekt efter 5 min; dosér protamin sulfat efter indgivet mængde (75%, 50% eller 25% af den givne heparindosis, afhængigt af om der er gået <3 timer, 3-6 timer eller 6-12 timer siden sidste heparininjektion) – bør evt. gentages afhængigt af monitorering.
- Overvej frisk frosset plasma (10-20 mL/kg legemsvægt)

4.4.2 Pentasakkarider - alvorlig eller livstruende blødning

(PRAB-rapport, se link nederst; 25)

- Pausér behandlingen.
- Tidlig brug af frisk frosset plasma ved blødning
- Overvej rekombinant faktor VIIa (NovoSeven®) (40 mikrog/kg legemsvægt som evt. kan gentages).

4.4.3 Orale faktor Xa hæmmere – apixaban/rivaroxaban - alvorlig eller livstruende blødning (26, 27, 28)

- Pausér behandlingen.
- Tidlig brug af frisk frosset plasma ved blødning
- Overvej protrombin complex koncentrat (Octaplex®) – 10-20 IE/kg evt. gentaget i henhold til monitorering.

4.4.4 Direkte trombinhæmmere - dabigatran - alvorlig eller livstruende blødning

(25, 28, 29, 30, PRAB-rapport, se link nederst)

- Pausér behandlingen.
- Tidlig brug af frisk frosset plasma ved blødning
- Genetabler renal elimination/clearence eller overvej hæmodialyse, hvis muligt.
- Overvej protrombin complex koncentrat (Octaplex®) – 10-20 IE/kg evt. gentaget i henhold til monitorering, **eller**
- Overvej rekombinant faktor VIIa (NovoSeven® - 40-90 mikrog/kg legemsvægt evt.) gentaget i henhold til monitorering.

4.4.4 Trombocytfunctions hæmmere - alvorlig eller livstruende blødning

(31, 32, PRAB-rapport, se link nederst)

- Pausér behandlingen.
- Tranexamsyre 2 g i.v.
- Overvej Octostim® – (Desmopressin) 0.3 mikrog/kg i.v.
- Overvej Trombocytkontrat 5-10 ml/kg
- Overvej rekombinant faktor VIIa (NovoSeven® - 40-90 mikrog/kg legemsvægt evt.)

Fakta

- 1. Blødning under antitrombotisk behandling øger morbiditet og mortalitet (Ib)**
- 2. Risiko for blødning øges ved samtidig behandling med flere stoffer (Ia)**
- 3. Intracerebral blødning (ICH) under antitrombotisk behandling øger mortaliteten betragteligt (Ia)**

Rekommandationer

- 1. Blødningsrisiko relateret til et antitrombotika bør afvejes mod gunstig effekt set ved randomiserede, klinisk kontrollerede studier (Ia)**
- 2. Pausering og revertering af antitrombotisk behandling ved blødning skal afvejes i henhold til indikationen for behandlingen (Ib)**
- 3. Tidlig erkendelse og diagnostik (fx akut CT cerebrum) af alvorlig blødning relateret til antitrombotika er vigtig for behandling og prognose (IIb)**
- 4. Revertering af den antitrombotiske effekt er muligt partielt eller fuldstændigt (antidot) for alle antitrombotiske lægemidler (IIb)**
- 5. Princippet for behandling ved alvorlig eller livstruende blødning relateret til antitrombotika**
 - a. Søg rådgivning hos lokal blødnings-/koagulations-ekspertise, hvis muligt.
 - b. Monitorer den antitrombotiske effekt, hvis muligt.
 - c. Erstat det tabte blodvolumen med blodprodukter i balance.
 - d. Find årsag til blødning og stop den, hvis kirurgisk muligt.
 - e. Reverter den antitrombotiske effekt – helt eller delvis – og monitorer dette!
 - f. Overvej at reducere absorptionen af ny-indtaget lægemiddel (mindre end 2 timer) ved at give aktiv kul (50 g x 1 eller 1 g/kg lægemidlets vægt) og at øge eliminationen ved hæmo-dialyse/-perfusion af renalt eliminerede lægemidler.
 - g. I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling i henhold til indikation!

Referencer:

- 1) Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774-782
- 2) Meijer K, Schulman S. Determinants of bleeding risk in patients on antithrombotic and antifibrinolytic drugs. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Nov;34(8):762-71.
- 3) Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost.* 2009 Aug;102(2):268-78.
- 4) Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1705-12.
- 5) Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM et al. Relation of the HAS-BLED Bleeding Risk Score to Major Bleeding, Cardiovascular Events, and Mortality in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Apr 1;5(2):312-8.
- 6) Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-694.
- 7) Prandoni P, Trujillo-Santos J, Sanchez-Cantalejo E et al. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost.* 2010 Nov;8(11):2575-7.
- 8) Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 1995 Jul 6;333(1):11-7.
- 9) Heneghan C, Ward A, Perera R et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2012 Jan 28;379(9813):322-34.
- 10) 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 Sep;32(18):2282-9.
- 11) Basu D, Gallus A, Hirsh J et al. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972;287:324-327.
- 12) Coppell JA, Thalheimer U, Zambruni A et al. The effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and danaparoid on the thromboelastogram (TEG): an in-vitro comparison of standard and heparinase-modified TEGs with conventional coagulation assays. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006 Mar;17(2):97-104.
- 13) Young G, Yonekawa KE, Nakagawa PA et al. Differential effects of direct thrombin inhibitors and antithrombin-dependent anticoagulants on the dynamics of clot formation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007 Mar;18(2):97-103..
- 14) Samama MM, Contant G, Spiro TE et al. Evaluation of the prothrombin time for measuring rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls: results of a multicenter field trial. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012 Mar-Apr;18(2):150-8.
- 15) Samama MM, Contant G, Spiro TE et al. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost.* 2012 Feb;107(2):379-87.
- 16) Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med.* 2011 May;49(5):761-72.
- 17) van RJ, 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;103:1116-1127.
- 18) Stangier J, Rathgen K, Stahle 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

- 19) Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med*. 2011 Nov 24;365(21):2039-40
- 20) Johansson PI, Sølbeck S, Genet G, Stensballe J, Ostrowski SR. Coagulopathy and hemostatic monitoring in cardiac surgery: An update. *Scand Cardiovasc J*. 2012 Mar 29. [Epub ahead of print]
- 21) Williams CD, Cherala G, Serebruany V. Application of platelet function testing to the bedside. *Thromb Haemost*. 2010 Jan;103(1):29-33
- 22) Sundhedsstyrelsen vejledning om blodkomponenter eller derivater deraf, 2007.
- 23) Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1705-12.
- 24) Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, Chan AK, James A, Moll S, Ortel TL, Van Cott EM, Ansell J. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*. 2012 May;87 Suppl 1:S141-5.
- 25) Elmer J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literature. *Transfus Med*. 2012 Apr;22(2):108-1
- 26) Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011 Oct 4;124(14):1573-9.
- 27) Godier A, Miclot A, Le Bonniec B et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology*. 2012 Jan;116(1):94-102.
- 28) Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2012 Jul 25;108(2):217-24.
- 29) Zhou W, Schwarting S, Illanes S et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke*. 2011 Dec;42(12):3594-9.
- 30) Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, Kaspereit FJ, Herzog E, Dickneite G, Van Ryn J. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost*. 2012 Jul 20. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04859.x. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22812619.
- 31) Vilahur G, Choi BG, Zafar MU et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost*. 2007 Jan;5(1):82-90.
- 32) Weber CF, Dietrich W, Spannagl M et al. A point-of-care assessment of the effects of desmopressin on impaired platelet function using multiple electrode whole-blood aggregometry in patients after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2010 Mar 1;110(3):702-7.

Links:

Trombokardiologi-rapporten: Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme, udgivet af DCS, DSTH m.fl. Link: http://www.dsth.dk/pdf_filer/trombokardiologirapport.pdf

PRAB-rapporten: Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling, udgivet af DSTH. Link: http://dsth.dk/pdf_filer/PRAB_new.pdf

Tabel 4.0 PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) sammenligning af randomiserede kliniske forsøg på indikationen non-valvulær AFLI.

Trial	N	Follow-up MDR	Intervention	Dosis (mg)	Comparator	Renal Svigt eksklusion (< 30 ml/min)	All-cause mortality RR * (CI95%)	CVC mortality RR * (CI95%)	Stroke all-cause RR * (CI95%)	MI RR * (CI95%)	Intracranial bleeds RR * (CI95%)	ISTH major bleeds RR * (CI95%)
ARISTOTLE	18201	21,6	Apixaban	5	VKA	Ja	0,89 (0,80-0,998)	0,89 (0,76-1,04)	0,79 (0,65-0,95)	0,88 (0,66-1,17)	0,42 (0,30-0,58)	0,69 (0,60-0,80)
AVERROES	5599	13,2	Apixaban	5	ASA	Ja	0,79 (0,62-1,02)	0,87 (0,65-1,17)	0,46 (0,33-0,65)	0,86 (0,50-1,48)	0,85 (0,38-1,90)	1,13 (0,74-1,75)
ACTIVE A	7554	43,2	Clopidogrel (+ASA)	75	Placebo (+ASA)	Nej	0,98 (0,89-1,08)	1,00 (0,89-1,12)	0,72 (0,62-0,83)	0,78 (0,59-1,03)	1,87 (1,19-2,94)	1,57 (1,29-1,92)
ACTIVE W	6706	15,6	Clopidogrel	75	VKA	Nej	1,01 (0,81-1,26)	1,14 (0,88-1,48)	1,72 (1,24-2,37)	1,58 (0,94-2,67)	0,53 (0,26-1,08)	1,10 (0,83-1,45)
RE-LY	12037	24	Dabigatran	110	VKA	Ja	0,91 (0,80-1,03)	0,90 (0,77-1,06)	0,92 (0,74-1,13)	1,35 (0,98-1,87)	0,31 (0,20-0,47)	0,80 (0,69-0,93)
RE-LY	12098	24	Dabigatran	150	VKA	Ja	0,88 (0,77-1,00)	0,85 (0,72-0,99)	0,64 (0,51-0,81)	1,38 (1,00-1,91)	0,40 (0,27-0,60)	0,93 (0,81-1,07)
ROCKETAF	14236	23,2	Rivaroxaban	20	VKA	Ja	0,85 (0,70-1,02)	0,89 (0,73-1,1)	0,85 (0,70-1,17)	0,81 (0,63-1,06)	0,67 (0,47-0,93)	1,04 (0,90-1,20)
Cochrane review	9598	23	VKA	-	ASA	Nej	0,99 (0,83-1,18)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,54-0,85)	0,69 (0,47-1,01)	1,98 (1,20-3,28)	-

Apixa = Apixaban; VKA = Vitamin K antagonist; Clopido = Clopidogrel; Dabi = Dabigatran; Rivarox = Rivaroxiban.

ARISTOTLE-J (n=147 ved Apixa 2,5 mg og n=146 ved Apixa 5 mg vs. VKA) er IKKE taget med pga. missing values.

PETRO (n=129 ved dabi 50 mg, n=170 ved dabi 150 mg, og n=175 ved dabi 300 mg vs. VKA) er IKKE taget med pga. missing values.

CVC = Cardiovascular caused; MI = Myocardial infarction; ISTH = International Society of Thrombosis and Haemostasis

* RR = Relative Risk, Rate Ratio, Hazard Ratio, eller Odds Ratio

Felter farvet grønt markere signifikant forskel til fordel for intervention, felter farvet gul markere signifikant forskel til fordel for comparator og hvide felter er uden signifikant forskel imellem intervention og comparator.

Tabel 4.1 PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) sammenligning af randomiserede kliniske forsøg med trombocytfunctionshæmmende lægemidler på indikationen AKS

Trial	N	Follow-up MDR	Intervention	Dosis (mg)	Comparator	Dosis (mg)	All-cause mortality RR * (CI95%)	CVC mortality RR * (CI95%)	Stroke all-cause RR * (CI95%)	MI RR * (CI95%)	Intra-cranial bleeds RR * (CI95%)	Trans-fusions-krævende blødning RR * (CI95%)	Fatal bleeding RR * (CI95%)	ISTH major bleeds RR * (CI95%)
CURE	12562	9	Clopidogrel (+ASA)	75	Placebo (+ASA)	-	0,93 (0,81-1,07)	0,93 (0,79-1,08)	0,86 (0,63-1,18)	0,77 (0,67-0,89)	-	1,30 (1,04-1,62)	0,74 (0,34-1,58)	1,38 (1,13-1,67)
TRITON TIMI 38	13608	14,5	Prasugrel (+ASA)	10	Clopidogrel (+ASA)	75	0,95 (0,78-1,16)	0,89 (0,70-1,12)	1,02 (0,71-1,45)	0,76 (0,67-0,85)	1,12 (0,58-2,15)	1,34 (1,11-1,63)	4,19 (1,58-11,11)	1,32 (1,03-1,68)
PLATO	18624	9,1	Ticagrelor (+ASA)	90 x 2	Clopidogrel (+ASA)	75	0,78 (0,69-0,89)	0,79 (0,69-0,91)	1,17 (0,91-1,52)	0,84 (0,75-0,95)	1,87 (0,98-3,58)	1,00 (0,91-1,11)	0,87 (0,48-1,59)	1,04 (0,95-1,13)
Current-OASIS 7	25086	1	Clopidogrel (+ASA)	150	Clopidogrel (+ASA)	75	0,96 (0,82-1,13)	0,95 (0,81-1,13)	0,99 (0,70-1,40)	0,86 (0,72-1,02)	0,67 (0,19-2,37)	1,28 (1,07-1,54)	1,07 (0,53-2,16)	1,24 (1,05-1,46)
Current-OASIS 7	25086	1	ASA (+Clopidogrel)	300	ASA (+Clopidogrel)	75	0,87 (0,74-1,03)	0,90 (0,76-1,06)	1,19 (0,84-1,68)	0,97 (0,82-1,16)	1,51 (0,42-5,33)	1,01 (0,84-1,21)	1,07 (0,53-2,17)	0,99 (0,84-1,17)

CVC = Cardiovascular caused, MI = Myocardial infarction; ISTH = International Society of Thrombosis and Haemostasis

* RR = Relative Risk, Rate Ratio, Hazard Ratio, eller Odds Ratio

Felter farvet grønt markere signifikant forskel til fordel for intervention, felter farvet gul markere signifikant forskel til fordel for comparator og hvide felter er uden signifikant forskel imellem intervention og comparator.

Tabel 4.2 PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) sammenligning af randomiserede kliniske forsøg med lægemidler på indikationen apopleksi

Trial	N	Follow-up MDR	Intervention	Dosis (mg)	COMPARATOR	Dosis (mg)	All-cause mortality RR * (CI95%)	CVC mortality RR * (CI95%)	Stroke all-cause RR * (CI95%)	Intracranial bleeds RR * (CI95%)
TAIST (Akut Stroke < 24 h)	999	6	Tinzaparin	100 anti-Xa IU/kg	ASA	300	0,95 (0,67-1,35)	1,66 (0,68-4,07)	1,58 (0,82-3,04)	2,91 (0,31-77,0)
TAIST (Akut stroke < 24 h)	978	6	Tinzaparin	175 anti-Xa IU/kg	ASA	300	0,98 (0,69-1,40)	1,73 (0,71-4,25)	1,08 (0,53-2,21)	7,15 (1,1-163,0)
HAEST (Akut stroke < 30 h + AFLI)	449	3	Dalteparin	100 IU/kg	ASA	160	1,35 (0,69-2,66)	2,51 (0,57-11,07)	1,13 (0,57-2,24)	0,79 (0,44-1,43)
MATCH (< 3 mdr TIA/stroke)	7599	18	ASA	75	Clopidogrel	75	1,00 (0,83-1,21)	1,03 (0,80-1,31)	0,98 (0,85-1,13)	1,23 (1,02-1,50)
ESPS2 (< 3 mdr TIA/stroke)	3303	24	ASA	25	Placebo	-	0,88 (0,71-1,09)	-	0,79 (0,65-0,97)	-
ESPS2 (< 3 mdr TIA/stroke)	3299	24	Dipyridamol (+ASA 25)	200x2	ASA	25x2	1,02 (0,84-1,24)	-	0,76 (0,63-0,93)	-
ESPS2 (< 3 mdr TIA/stroke)	3303	24	Dipyridamol	200x2	Placebo	-	0,92 (0,74-1,13)	-	0,81 (0,67-0,99)	-
ESPS2 (< 3 mdr TIA/stroke)	3304	24	Dipyridamol (+ASA 25)I	200x2	Dipyridamol	200x2	0,99 (0,82-1,19)	-	0,75 (0,61-0,91)	-
ESPS2 (< 3 mdr TIA/stroke)	3299	24	Dipyridamol (+ASA 25)	200x2	Placebo	-	0,90 (0,73-1,12)	-	0,59 (0,48-0,73)	-
ESPS2 (< 3 mdr TIA/stroke)	3303	24	Dipyridamol	200x2	ASA	25x1	1,03 (0,85-1,25)	-	1,02 (0,85-1,22)	-

CAPRIE (Stroke < 6 mdr /MI < 35 d/perifer)	19185	22,9	Clopidogrel	75	ASA	325	0,98 (0,87- 1,10)	0,92 (0,80-1,07)	0,95 (0,83- 1,08)	0,56 (0,29-1,06)
JASAP (< 6 mdr TIA/stroke)	1294	15,1	Dipyridamol (+ASA 25)	200x2	ASA	81	0,39 (0,13- 1,17)	-	1,52 (1,01- 2,29)	1,04 (0,48-2,25)
ESPRIT (< 6 mdr stroke)	1068	55,2	VKA	-	ASA	30-325	1,36 (0,92- 2,01)	1,31 (0,77-2,23)	0,76 (0,51- 1,15)	1,99 (1,06-3,73)
ESPRIT (< 6 mdr stroke)	1032	55,2	VKA	-	Dipyridamol (+ASA 30- 325)	200x2	1,39 (0,96- 2,02)	1,42 (0,84-2,40)	0,98 (0,65- 1,48)	18,49 (3,74- 91,40)
ESPRIT (< 6 mdr stroke)	2739	42	Dipyridamol (+ASA 30-325)	200x2	ASA	30-325	0,88 (0,67- 1,17)	0,75 (0,51-1,10)	0,84 (0,64- 1,10)	0,58 (0,38-0,88)
PRoFESS (< 3 mdr stroke)	20332	30	Dipyridamol (+ASA 25)	200x2	Clopidogrel	75	0,97 (0,87- 1,07)	0,94 (0,82-1,07)	1,01 (0,92- 1,11)	1,42 (1,11-1,83)

VKA = Vitamin K antagonist; CVC = Cardiovascular caused

Felter farvet grønt markere signifikant forskel til fordel for intervention, felter farvet gul markere signifikant forskel til fordel for comparator og hvide felter er uden signifikant forskel imellem intervention og comparator

Tabel 4.3 Sammenligning af randomiserede kliniske forsøg med lægemidler på indikationen tromboseprofylakse, ortopædkirurgiske patienter.

STUDIE	N	Follow-up MDR	INTERVENTION	Dosis (mg)	COMPARTOR	Dosis (mg)	All-cause Mortality RR * (CL95%)	VTE total RR * (CL95%)	ISTH Major bleeds RR * (CL95%)
ADVANCE-3 (Knæ)	5407	2	Apixaban	2,5x2	Enoxaparin	40	2,99 (0,44-20,23)	0,46 (0,32-0,65)	1,22 (0,66-2,24)
ADVANCE-2 (Knæ)	3057	2	Apixaban	2,5x2	Enoxaparin	40	3,00 (0,44-20,30)	0,77 (0,67-0,87)	0,65 (0,29-1,46)
ADVANCE-1 (Knæ)	3195	2,0	Apixaban	2,5x2	Enoxaparin	30x2	0,50 (0,14-1,83)	1,01 (0,87-1,17)	0,50 (0,25-1,01)
APROPOS (Knæ)	1085	2	Apixaban	2,5/5/10 x 1-2	Enoxaparin	30x2	0,51 (0,02-12,55)	0,54 (0,33-0,89)	6,03 (0,37-99,51)
APROPOS (Knæ)	1086	2	Apixaban	2,5/5/10 x 1-2	VKA	NA	0,51 (0,02-12,55)	0,32 (0,21-0,47)	6,11 (0,37-100,85)
APROPOS (Knæ)	305	1	Enoxaparin	30x2	VKA	NA	1,00 (0,02-49,95)	0,59 (0,35-0,99)	1,00 (0,02-49,95)
RE-NOVATE II (Knæ)	2013	2	Dabigatran	220	Enoxaparin	40	0,33 (0,01-8,10)	0,94 (0,78-1,14)	1,54 (0,68-3,48)
RE-MOBILIZE (Knæ)	1739	3	Dabigatran	150	Enoxaparin	30x2	2,99 (0,12-73,29)	1,13 (1,03-1,26)	0,42 (0,15-1,13)
RE-MOBILIZE (Knæ)	1725	3	Dabigatran	220	Enoxaparin	30x2	3,04 (0,12-74,49)	1,11 (0,99-1,24)	0,42 (0,16-1,15)
RE-NOVATE (Hofte)	2317	1,1	Dabigatran	150	Enoxaparin	40	6,92 (0,36-133,73)	1,10 (0,94-1,3)	0,83 (0,42-1,62)
RE-NOVATE (Hofte)	2300	1,1	Dabigatran	220	Enoxaparin	40	7,03 (0,36-135,97)	0,91 (0,74-1,14)	1,29 (0,70-2,35)
RE-MODEL (Knæ)	1407	0,3	Dabigatran	150	Enoxaparin	40	0,98 (0,10-9,44)	1,03 (0,93-1,16)	0,99 (0,40-2,41)
RE-MODEL (Knæ)	1393	0,3	Dabigatran	220	Enoxaparin	40	1,01 (0,11-9,73)	0,98 (0,87-1,11)	1,14 (0,48-2,71)
NAFI (hofte)	985	0,3	Dalteparin (preoperative start)	5000 IU	VKA	NA	0,99 (0,0,17-5,67)	0,45 (0,31-0,64)	1,97 (1,12-3,22)
NAFI (hofte)	976	0,3	Dalteparin (post-operative start)	5000 IU	VKA	NA	4,91 (0,24-102,0)	0,55 (0,39-0,76)	1,46 (0,87-2,46)
NAFI (hofte)	983	0,3	Dalteparin (Pre-operative start)	5000 IU	Dalteparin (post-operative start)	5000 IU	1,22 (0,35-4,24)	0,82 (0,54-1,23)	1,3 (0,87-2,09)

DaPP	281	1,2	Dalteparin	5000 IU	Placebo	-	-	0,38 (0,14-0,99)	0,34 (0,01-8,17)
Fuji T et al (Hofte)	167	3	Enoxaparin	20	Placebo		-	0,62 (0,40-0,96)	3,03 (0,12-73,50)
Fuji T et al (Knæ)	324	3	Enoxaparin	20	Placebo		-	0,74 (0,55-1,00)	0,11 (0,01-2,03)
Fuji T et al (Hip)	166	3	Enoxaparin	40	Placebo		-	0,81 (0,55-1,19)	4,95 (0,24-101,86)
Fuji T et al (Knæ)	319	3	Enoxaparin	40	Placebo		-	0,58 (0,41-0,82)	0,24 (0,04-1,52)
Fuji T et al (Hip)	176	3	Enoxaparin	20	Placebo		-	0,48 (0,30-0,77)	6,80 (0,36-129,98)
Fuji T et al (Knæ)	339	3	Enoxaparin	20	Placebo		-	0,49 (0,34-0,71)	0,70 (0,18-2,76)
Planes et al (hofte)	179	3	Enoxaparin	40	Placebo	-	1,00 (0,02-49,8)	0,37 (0,16-0,85)	1,0 (0,02-49,8)
Bergqvist et al (hofte)	262	3	Enoxaparin	40	Placebo	-	1,0 (0,02-50,0)	0,46 (0,30-0,73)	2,0 (0,43-9,2)
Yokote R et al	167	3	Fondaparinux	2,5	Placebo		-	0,99 (0,35-2,81)	1,00 (0,02-49,81)
Yokote R et al	166	3	Enoxaparin	20	Placebo		-	0,83 (0,28-2,49)	1,00 (0,02-49,81)
PENTATHLON 2000 (Hofte)	2275	1,7	Fondaparinux	2,5	Enoxaparin	30x2	2,00 (0,55-7,32)	0,85 (0,69-1,07)	1,3 (0,995-1,69)
EPHESUS (Hofte)	2309	1,7	Fondaparinux	2,5	Enoxaparin	40	0,50 (0,11-2,33)	0,61 (0,46-0,80)	1,2 (0,99-1,44)
RECORD2 (Hofte)	2509	0,5	Rivaroxiban	10	Enoxaparin	40	0,34 (0,08-1,44)	0,33 (0,21-0,53)	1,00 (0,10-9,61)
RECORD4 (Knæ)	3148	1,4	Rivaroxiban	10	Enoxaparin	30x2	0,99 (0,33-2,92)	0,82 (0,68-0,99)	2,47 (0,82-7,44)
RECORD3 (Knæ)	2531	0,5	Rivaroxiban	10	Enoxaparin	40	0,20 (0,01-4,22)	0,67 (0,56-0,81)	1,18 (0,42-3,38)
RECORD1	4433	1	Rivaroxiban	10	Enoxaparin	40	1,22 (0,35-4,24)	0,41 (0,25-0,65)	3,02 (0,70-12,97)

ISTH = International Society of Thrombosis and Haemostasis; VKA = Vitamin K antagonist

* Felter farvet grønt markere signifikant forskel til fordel for intervention, felter farvet gul markere signifikant forskel til fordel for comparator og hvide felter er uden signifikant forskel imellem intervention og comparator

Tabel 4.4 PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) sammenligning af randomiserede kliniske forsøg på indikationen tromboseprofylakse, mavearm-kirurgiske patienter

Trial	N	Follow-up MDR	Intervention	Dosis (mg)	Comparator	Dosis (mg)	All-cause mortality RR * (CI95%)	VTE total RR * (CI95%)	ISTH major bleeds RR * (CI95%)
CANBESURE	626	3	Bemiparin	3500 IU	Placebo	-	1,29 (0,47-3,53)	0,64 (0,38-1,06)	0,98 (0,17-5,64)
FAME	343	3	Dalteparian i 28 dage	5000 IU	Dalteparin i 7 dage	5000 IU	1,5 (0,70-3,20)	0,45 (0,24-0,85)	0,25 (0,03-2,2)
ENOXACAN II	332	3	Enoxaparin i 25-31 dage	40	Placebo	-	0,51 (0,14-1,82)	0,40 (0,19-0,82)	2,94 (0,44-19,75)
Lausen et al	118	1,5	Tinzaparin i 28 dage	3500 IU	Tinzaparin i 7 dage	3500 IU	-	0,52 (0,15-1,80)	

ISTH = International Society of Thrombosis and Haemostasis

* RR = Relative Risk, Rate Ratio, Hazard Ratio, eller Odds Ratio

Felter farvet grønt markere signifikant forskel til fordel for intervention, felter farvet gul markere signifikant forskel til fordel for comparator og hvide felter er uden signifikant forskel imellem intervention og comparator.

Tabel 4.5 PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) sammenligning af randomiserede kliniske forsøg på indikationen tromboseprofylakse, medicinske patienter

Trial	N	Follow-up MDR	Inter- vention	Dosis (mg)	Comparator	Dosis (mg)	All-cause mortality RR * (CI95%)	VTE total RR * (CI95%)	Fatal bleeding RR * (CI95%)	ISTH major bleeds RR * (CI95%)
ADOPT	6528	1	Apixaban	2,5x2	Enoxaparin	40	1,01 (0,82-1,22)	0,87 (0,62-1,23)	0,20 (0,01-4,21)	2,58 (1,02-7,24)
ARTEMIS	849	1	Fonda- parinux	2,5	Placebo	-	0,55 (0,29-1,03)	0,53 (0,31-0,92)	-	1,01 (0,11-9,62)
Samama MM et al	735	3	Enoxaparin	20	Placebo	-	1,05 (0,71-1,56)	1,02 (0,70-1,49)	3,09 (0,13-75,7)	0,59 (0,18-1,68)
Samama MM et al	738	3	Enoxaparin	40	Placebo	-	0,83 (0,56-1,21)	0,41 (0,25-0,68)	5,03 (0,24-104,4)	1,72 (0,71-4,21)
PREVENT	3706	3	Dalteparin	5000 IU	Placebo	-	1,02 (0,78-1,33)	0,70 (0,36-1,35)	1,98 (0,26-15,0)	2,98 (0,88-10,12)

ISTH = International Society of Thrombosis and Haemostasis; Apixa = Apixaban; Enox = Enoxaparin

* RR = Relative Risk, Rate Ratio, Hazard Ratio, eller Odds Ratio

Felter farvet grønt markere signifikant forskel til fordel for intervention, felter farvet gul markere signifikant forskel til fordel for comparator og hvide felter er uden signifikant forskel imellem intervention og comparator.

Tabel 4.6 Gennemgang af laboratorieanalysers effekt af antitrombotika.

Generisk navn	Gruppe	INR	APTT	Trombocytal	Anti-Xa	Ecarin Clot Tid	ACT	Trombocyt aggregometri*	TEG/ROTEM
Dalteparin	Lav-molekylær	0	0	0	++	-	0	0	+
Enoxaparin	Lav-molekylær	0	0	0	++	-	0	0	+
Tinzaparin	Lav-molekylær	0	0	0	++	-	0	0	+
Dabigatran-etexilat	Peroral trombin hæmmer	0	+	0	0	+	0	0	(+)
Fondaparinux	Syntetisk lavmolekylært	0	0	0	+	-	0	0	+
Vitamin-k-antagonist	Vitamin-k-antagonist	++	0	0	0	-	0	0	(+)
Rivaroxaban	Peroral	(+)	(+)	0	+	-	0	0	0
Apixaban	Peroral	(+)	0	0	+	-	0	0	0
Ticagrelor	Trombocyt-hæmmere	0	0	(+)	0	-	0	+	0
Prasugrel	Trombocyt-hæmmere	0	0	(+)	0	-	0	+	0
Clopidogrel	Trombocyt-hæmmere	0	0	(+)	0	-	0	+	0
Dipyridamol	Trombocyt-hæmmere	0	0	0	0	-	0	0	0
Acetylsalicylsyre	Trombocyt-hæmmere	0	0	(+)	0	-	0	+	0
Heparin, ufraktioneret	Hepariner	0	++	0	0	-	++	0	+

0 = ingen evidens for detektering/monitorering

(+) = monitorering kan overvejes

+ = monitorering med formål at detektere tilstedeværelse

++ = monitoring med terapeutisk formål

* Fx Multiplate®, Verify Now®, PFA-100®, TEG Platelet Mapping® etc

TEG/ROTEM = Thrombelastografi (TEG) eller Thrombelastometry (ROTEM)

Diagnostik af DVT & LE

Bilag til baggrundsnotat for behandling af og sekundær profylakse mod venøs tromboembolisme

Målgruppe	Afdelinger som behandler patienter hvori indgår behandling af dyb venøs trombose og lungeemboli. Lægemiddelkomiteer Sygehusapoteker
Udarbejdet af	Fagudvalget for Lægemidler til Antitrombotisk Forebyggelse og Behandling, samt Lægemidler til trombocythæmning hos Patienter med Cardiologiske Lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

1. Diagnostik af dyb venøs trombose (DVT)

DVT verificeres ved kombination af *klinisk sandsynlighed* (f.eks. vurderet systematisk ved kliniske scoringssystemer som Well's score), bestemmelse af *D-dimer* og *ultralydsskanning* af ekstremitet.

Den klinisk sandsynlighed for DVT vurderes som meget sandsynlig ved Well's score ≥ 2 , mindre sandsynlig ved ≤ 1 .

D-dimer er et nedbrydningsprodukt af fibrin og har en meget høj sensitivitet og negativ prædiktiv værdi. Hos hospitaliserede patienter med konkurrerende lidelser er testen dog ofte falsk positiv, og D-dimer kan derfor især anvendes til at udelukke DVT. En ikke-forhøjet D-dimer taler således stærkt imod diagnosen DVT og kan ved lav klinisk sandsynlighed (fx Well's score) bruges til at udelukke diagnosen. Er D-dimer forhøjet, og DVT mistænkes, er der indikation for billeddiagnostisk undersøgelse.

Ved *ultralydsskanning* af ekstremitet med kompressions- og flowundersøgelse kan DVT diagnosticeres i ekstremiteter.

2. Diagnostik af lungeemboli (LE)

Det er afgørende at få den kliniske mistanke, da symptomer og fund kan være diffuse. Kliniske scoringssystemer (fx Well's) kan derfor med fordel anvendes. Ofte ses uforklaret dyspnø, hypoksi og sinustakykardi, ligesom diagnosen også bør mistænkes ved uforklaret synkope.

Transthorakal ekkokardiografi (TTE) er helt central i vurderingen af patienter, der har LE eller er mistænkt for at have LE. En dilateret, trykbelastet højre ventrikel, lille venstre ventrikel, diastolisk impression af septum mod venstre samt moderat forhøjet pulmonaltryk taler for betydelig embolisering. TTE er velegnet til hurtig risikostratificering af LE-patienter og indgår i beslutningsgrundlaget for evt. trombolisebehandling. Hæmodynamisk betydende LE er meget usandsynlig, hvis TTE er uden abnorme fund. TTE har til gengæld relativt lav sensitivitet hos patienter mistænkt for at have LE. Der kan ved TTE, påvises store mobile tromber i højre atrium/ventrikel hos ca. 5-10% af LE-patienter.

Spiral CT-scanning af thorax foretaget med kontrast er blevet den vigtigste billeddiagnostiske undersøgelse ved klinisk mistanke om LE.

Ved *lungescintigrafi* stilles diagnosen LE ved påvisning af mismatch mellem perfusion og ventilation.

Anvendes *ultralydsscanning* med kompression findes DVT hos op til 50 % af patienter med LE, og da specificiteten er høj, kan undersøgelsen medvirke til at sandsynliggøre LE-diagnosen, såfremt denne ikke har kunnet stilles med sikkerhed ved hjælp af andre metoder.

Kvalitet af antikoagulationsbehandling med Vitamin K-antagonister.

Målgruppe	Behandlere som varetager behandling med antitrombotiske lægemidler. Lægemedelkomiteer Sygehusapoteker
Udarbejdet af	Fagudvalget for Lægemidler til antitrombotisk forebyggelse og behandling, samt lægemidler til trombocythæmning hos patienter med kardiologiske lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	Ivan Brandslund , laboratoriechef, professor, dr. med., Dansk Selskab for Klinisk Biokemi Janne Unkerskov , læge, Medicinkonsulent, Institut for Rationel Farmakoterapi

Behandling med *Vitamin K-antagonister (VKA)* kræver regelmæssig måling af den forlængelse af koagulationstiden, som behandlingen medfører. Koagulationstidens forlængelse måles i enheden *International Normalised Ratio, INR*. Det forudsættes, at patienterne varetages af personale dedikeret hertil og passende uddannet, og at de også varetager follow-up af patienterne. Ligeledes forudsættes anvendelse af velbeskrevet procedure på hvert sted for varetagelse af antikoagulationsbehandlingen.

Kontrol af INR varetages normalt ambulant, mindst én gang hver 4.-5. uge for stabile patienter¹, hyppigere for mindre stabile med lav *TTR/TTI (Time in Therapeutic Range/ Tid i Terapeutisk Interval)*.

Det forudsættes, at det enkelte behandlersted har *en TTR/TTI* for samtlige patienter på i gennemsnit mindst 70 % målt over 1 år ved Rosendaal-metoden^{2, 3}. Af statistiske og erfaringsmæssige årsager anbefales at hvert center varetager behandling af mindst 400 patienter⁴.

For patienter, der selvtester eller varetager selvstyring af deres VKA-behandling forudsættes brug af et INR måleinstrument med en maksimal bias på 5 % og en maksimal variations koefficient på 5 % samt måling én gang pr. uge samt registrering centralt med telemedicin eller anden data overførsel.

Selvtest/selvmonitorering synes at have en højere kvalitet, hvad angår *TTI*, og for outcome parametre er i et nyligt Cochrane review vist halvering af antal i trombo-emboliske tilfælde og 35 % reduktion i mortalitet⁵, baseret på 18 studier med i alt 4.723 deltagere, mens en ny RCT

¹ Schulman, S., Care of Patients Receiving Long-term Anticoagulant Therapy in England. JMed 2003;349:675-83.).

² Rosendaal FR. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulation. Thromb Haemost 1993;69:236-9

³ Wallentin L et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial, The Lancet 2010;376:975-83.

⁴ Matchar et al. Community Impact of Anticoagulation Services: rationale and design of the Managing Anticoagulation Services Trial (MAST) J Thrombosis and Thrombolysis 2000;9:suppl.1 p.7-11.

⁵ Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. The Cochrane Collaboration, the Cochrane Library 2012, Issue 4. <http://www.thecochranelibrary.com>

baseret på 2.922 patienter ikke kunne vise forskel i tid til første apopleksi, større blødningsepisode eller død⁶. Et RCT fra 2011 viste en 8 % bedring i TTI fra 72 % til 80 % ved selvtest og telemedicinstyring⁷.

Definition af TTI (Tid i Terapeutisk Interval)

Kvaliteten af styringen af antikoagulationsbehandling med *Vitamin K-antagonister (VKA)* forudsætter;

1. At der anvendes en målemetode til bestemmelse af *INR (International Normalized Ratio)* og et apparat i stand til at yde en bias og variationskoefficient på analysen på hhv. under 5% og 5%, men gerne under hhv. 3% og 3% for at sikre hhv. optimalt absolut niveau og bedre intraindividuelle biologiske variationer^{8, 9, 10}.
2. At det dosis-justerende personale er i stand til at styre patienterne så gennemsnit af *TTI* målt i % er så tæt på 100 som muligt, målt hos den enkelte patient.

Rekommandationen til monitoreringskvaliteten er generelt internationalt blevet betragtet som værende minimum 70% af tiden under behandling indenfor terapeutisk interval. En nylig analyse af Dabigatran studiet har i subgrupper vist, at ved en *TTI* på 70% som behandlings kvalitet er VKA omtrent ligeværdig med Dabigatran vurderet på outcome parametre¹¹. Men jo højere *TTI*, jo bedre effekt fås på antal af apopleksier og død¹².

TTI måles for den enkelte patient og på behandlerniveau efter Rosendaals metode^{13, 14}. Princippet er at for den enkelte patient er det ønskede terapeutiske interval defineret til fx 2,0 – 3,0 med en gennemsnitlig opnået INR værdi på 2,5.

En lige linje trækkes mellem de enkelte INR resultater fra måling til måling. Areal afskåret hvor denne linje krydser hhv. 3,0 opad eller 2,0 nedad relateret til areal indenfor 2,0 – 3,0 og andelen af areal indenfor i forhold til udenfor udtrykkes i %. I praksis aflæses i computersystemer dog tiden der afskæres på tidsaksen, når den fiktive lige linje mellem to INR punkter krydser den øvre og nedre grænse for TI.

Behandlerkvaliteten udtrykkes som et gennemsnit af alle patienters *TTI* målt over 1 år for den pågældende klinik. Rekommandationen er min. 70%. Det tilstræbes at TTI er så høj som muligt.

20121012

⁶ Matchar, DB et al. NEJM 2010 363;17, 1608-1620

⁷ Christensen H et al. Home Management of Oral Anticoagulation via Telemedicine versus Conventional Hospitalbased Treatment. Telemed. E Health. 2011, April: 17(3): 169-76.

⁸ Lassen J.F, Brandslund I, Antonsen S. International Normalized Ratio for Prothrombin Times in patients Taking Oral Anticoagulants: Critical difference and probability of Significant Change in Consecutive Measurements. Clin. Chem 41/3, 444-447:1995.

⁹ Lassen, J.F, Kjeldsen J., Antonsen S, Hyltoft Petersen P, Brandslund I. Interpretation of Serial measurements of International Normalized Ratio for Prothrombin Times in Monitoring Oral Anticoagulant Therapy. Clin. Chem. 41/8, 1171-1176 (1995).

¹⁰ Kvalitetssikring og kvalitetskrav til laboratoriemedicinske aktiviteter i almen praksis. Regionernes Lønnings- og Takstnævn (RLTN) og Praktiserende Lægers Organisation (PLO). 2010

¹¹ Wallentin L et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial, The Lancet 2010;376:975-83.

¹² Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. The Cochrane Collaboration, the Cochrane Library 2012, Issue 4. <http://www.thecochranelibrary.com>

¹³ Rosendaal FR. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulation. Thromb Haemost 1993;69:236-9

¹⁴ Azar AJ, Deckers JW, Rosendaal FR, van Bergen PF, van der Meer FJ, Jonker JJ, Briët E. Assessment of therapeutic quality control in a long-term anticoagulant trial in post-myocardial infarction patients. Thromb Haemost, 1994 sep,72(3):347-51

Bilag 7	Version 1.2
----------------	--------------------

Fagudvalget for Lægemidler til antitrombotisk forebyggelse og behandling, samt lægemidler til trombocythæmning hos patienter med kardiologiske lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

Målgruppe	Behandlere som varetager behandling med antitrombotiske lægemidler. Lægemedelkomiteer Sygehusapoteker
Udarbejdet af	Fagudvalget for Lægemidler til Antitrombotisk Forebyggelse og Behandling, samt Lægemidler til trombocythæmning hos Patienter med Kardiologiske Lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	Steen E. Husted , ledende overlæge, formand , Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase Lars Hvilsted Rasmussen , Forskningschef, overlæge, lektor, Ph.d., Dansk Kardiologisk Selskab
Udarbejdet den	2. december 2012

Bilag til baggrundsnotater vedrørende Nye Orale Anticoagulatia (NOA) og alder:

Baggrund:

Forklaringen på aldersrelateret øget trombose- og blødningsrisiko er, at der er et sammenfald mellem en række risikofaktorer, der både er risikofaktorer for trombose ved AF (CHA₂DS₂-Vasc score) og for blødningsrisiko (HAS-BLED score). Det drejer sig om:

- Hypertension
- Alder
- Tidligere apopleksi.

Hertil kommer, at der er en aldersdifferentieret større blødningsrisiko under antikoagulations (AK)-behandling hos ældre, hvilket gælder for både VKA og NOA.

Gevinsten ved AK-behandlingen udtrykkes som *netto clinical benefits*, der medregner antal sparede tromboemboliske tilfælde og dødsfald ved anvendelse af AK-behandling samt antal blødninger og blødningsrelaterede dødsfald under AK-behandling. Det er dokumenteret, at der generelt uanset blødningsrisiko vurderet ved HAS-BLED, er en *netto clinical benefit* ved AK-behandling for alle høj risiko AF patienter med CHA₂DS₂-Vasc score > 1.

Alder og VKA-behandling

Der er dokumentation for, at *netto clinical benefits* ved VKA-behandling stiger med stigende alder, hvorimod fx *netto clinical benefits* ved anvendelse af trombocythæmmeren acetylsalicylsyre som tromboseprofylakse ved AF falder hos ældre og dermed gør behandlingen nytteløs.

Net Clinical Benefit with Warfarin in the Elderly, According to Age

Age	Events prevented per 100 person-years
≥ 85 yrs	2.34 (1.29 – 3.30)
75 – 84 yrs	1.00 (0.44 – 1.40)
65 – 74 yrs	0.11 (-0.37 – 0.40)
< 65 yrs	-0.25 (-0.65 – 0.08)

Alder og NOA-behandling

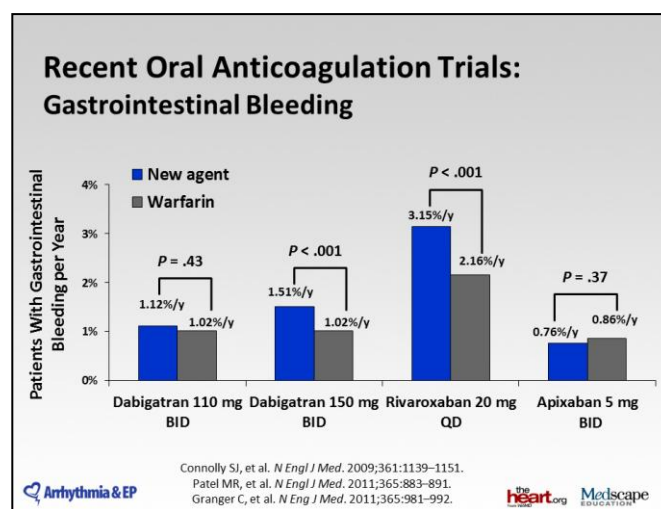
De tre godkendte NOA er:

- *Dabigatran*
- *Rivaroxaban*
- *Apixaban*

For alle tre NOA's gælder det generelle forhold, at alder er forbundet med øget blødningsrisiko og at AK-behandling medfører øget blødningsrisiko.

Dabigatran:

Begge doser af *dabigatran* 110 mg x 2 daglig og 150 mg x 2 daglig er forbundet med lavere risiko for intrakraniel, livstruende og mindre blødninger end *warfarin*, men *dabigatran* 150 mg x 2 er associeret med flere gastrointestinale blødninger end *warfarin*.



Blødningsrisikoen stiger med alderen.

Dosisreduktion:

Til følgende to patientgrupper er den anbefalede dosis 110 mg to gange dagligt:

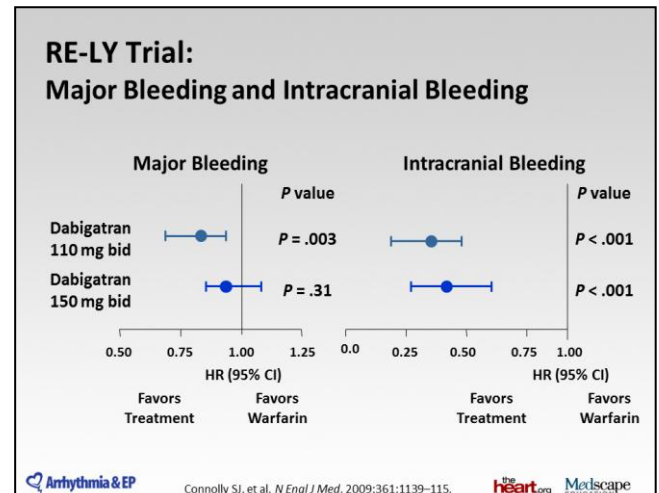
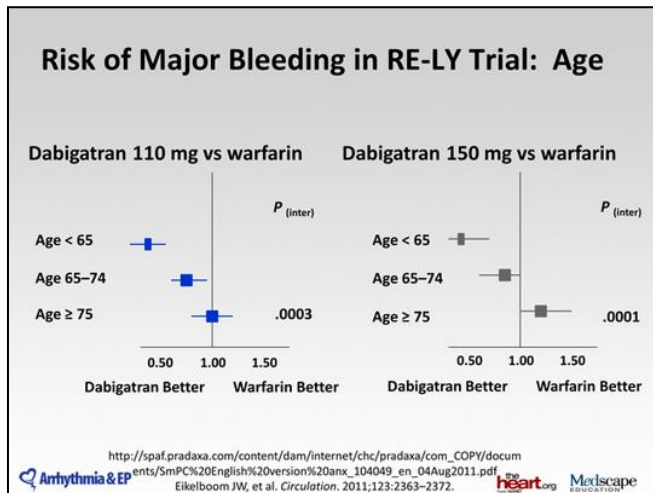
- Patienter på 80 år eller derover
- Patienter i samtidig behandling med verapamil

Tilsvarende dosisreduktion bør overvejes til voksne 75-80 år med lav tromboembolisk risiko og høj blødningsrisiko samt ved nedsat nyrefunktion (GFR 30-50 ml/min).

Dabigatran bør ikke anvendes ved CrCl < 30 ml/min

Den relative gevinst i forhold til VKA ændres aldersmæssigt, som det fremgår af figuren nedenfor.

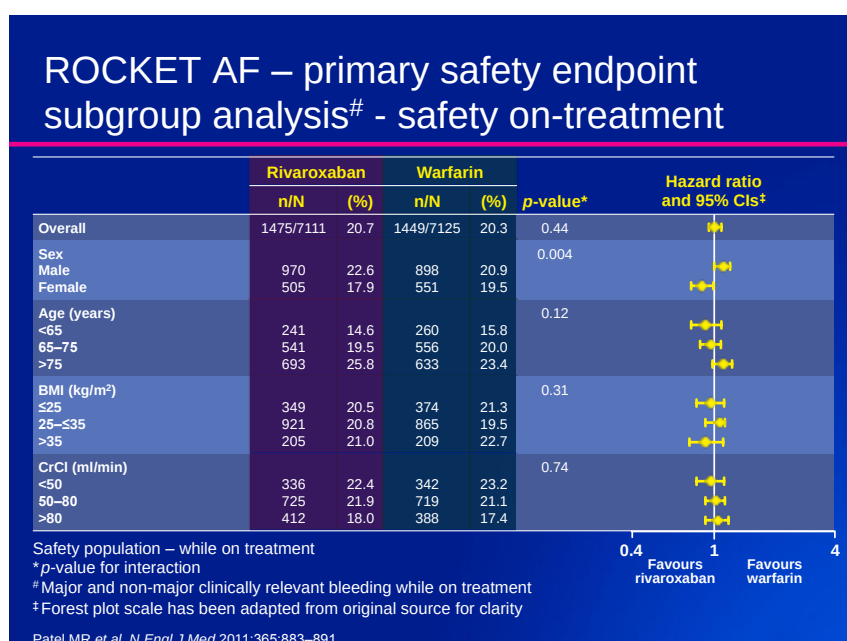
For *dabigatran*-behandling er der en højsignifikant interaktion mellem alder og risiko for alvorlig blødning. Begge doser af *dabigatran* medførte en lavere risiko for alvorlig blødning end *warfarin* ved alder < 75 år og samme eller højere risiko for alvorlig blødning hos patienter ≥75 år. Interaktionen mellem alder og blødningsrisiko er evident for ekstrakraniell blødning, men ikke for intrakraniell blødning. Risikoen for intrakraniell blødning er lavere for begge doser af *dabigatran* sammenlignet med *warfarin* uanset alder (*Eikelboom et al Bleeding in the RE-LY Trial, Circulation May 31, 2011.*)



Rivaroxaban

Substudier af *ROCKET AF* studiet, hvor *rivaroxaban* blev testet mod *warfarin* ved AF, har ikke vist nogen aldersafhængig ændring i effektmål. Alvorlige og ikke alvorlige klinisk relevante blødninger forekom hos 1.475 patienter i *rivaroxaban* gruppen hos 14,9% per år og hos 1.449 patienter i *warfarin* gruppen hos 14,5% per år ($p=0,44$), med en signifikant reduktion i intrakranielle blødninger (0,5% vs. 0,7%, $P=0,02$) og fatale blødninger (0,2% vs. 0,5%, $P=0,003$) i *rivaroxaban* gruppen (Patel MR et al. *N Engl J Med* 2011;365:883-891).

Subgruppeanalyse af primære sikkerheds endepunkter i *ROCKET AF* viser ikke nogen statistisk signifikant ændring i risikoen for alvorlige og ikke alvorlige klinisk relevante blødninger mellem *rivaroxaban* og *warfarin* i relation til stigende alder.



Apixaban

Den anbefalede dosis er 5 mg 2 x dagligt.

Dosisreduktion:

Den anbefalede dosis er 2,5 mg 2 x dagligt hos patienter med mindst to af følgende karakteristika:

- Alder ≥ 80 år
- Kropsvægt ≤ 60 kg
- Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l)

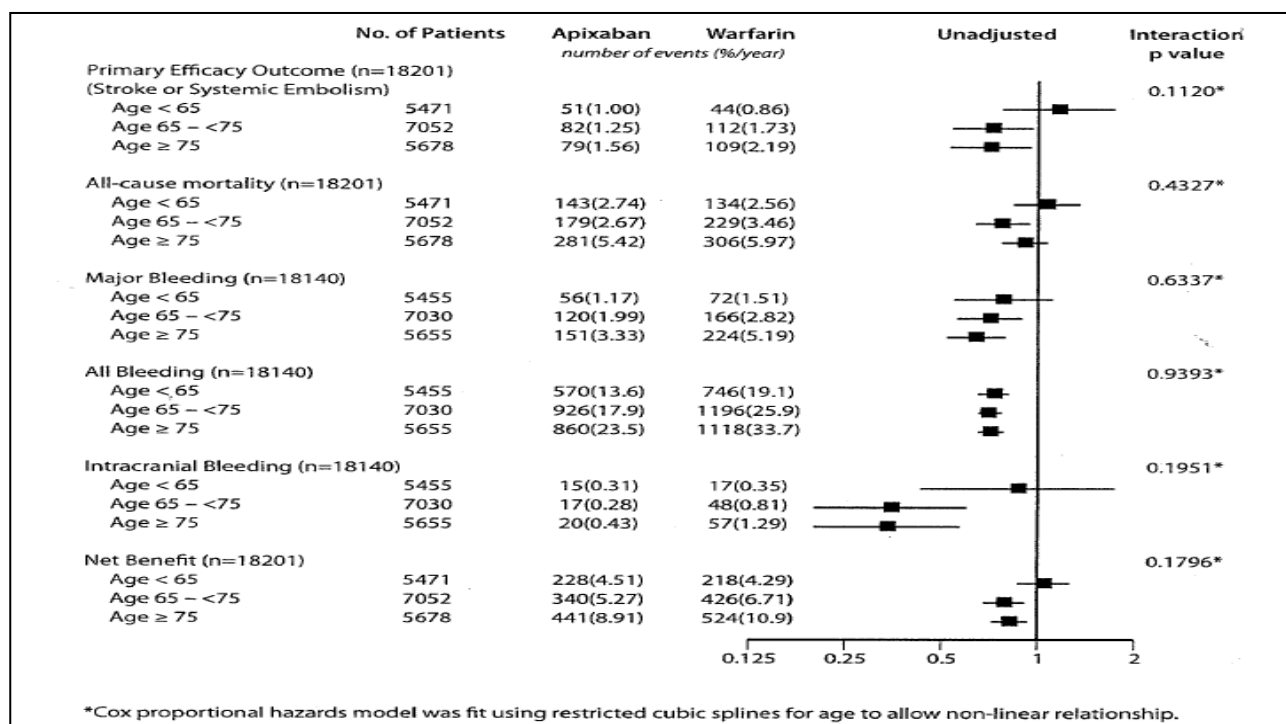
Hos patienter med CrCl mellem 15-29 ml/min kan apixaban anvendes med forsigtighed og med en dosisreduktion til 2,5 mg x 2

Apixaban bør ikke anvendes ved CrCl < 15 ml/min

I ARISTOTLE studiet deltog 18.201 patienter hvoraf

- 30% var < 65 år
- 39% var 65 – 74 år og
- 31% var ≥ 75 år.

Forekomsten af både kardiovaskulære events og blødning var numerisk højere i de ældre aldersgrupper for både *warfarin* og *apixaban* behandlede patienter. *Apixaban* havde bedre effekt med hensyn til at forhindre apopleksi eller systemisk emboli end *warfarin* og gav mortalitetsreduktion i alle aldersgrupper.



Sammenlignet med *warfarin* gav *apixaban* færre blødninger, færre alvorlige blødninger, og færre intrakranielle blødninger i alle aldersgrupper. Der var ingen forskel i relation til *apixaban* dosis, alder og forekomst af apopleksi, død eller alvorlige blødninger. Da ældre patienter har større risiko for både apopleksi, tromboemboliske komplikationer og blødning har *apixaban* derfor en øget *net clinical benefits* hos disse patienter. (Ref. To be presented at ACC 2013)

I henhold til doseringsskemaet for NOA's skal dosis af *apixaban* reduceres til 2,5 mg x 2 daglig ved alder ≥ 80 år.

Konklusion:

Hos patienter med AF stiger risiko for apopleksi og tromboemboliske komplikationer med stigende alder. Det samme gør sig gældende for blødningsrisiko.

AK-behandling sænker risikoen for apopleksi og tromboemboliske komplikationer effektivt i alle aldersklasser.

VKA behandlings *netto clinical benefits* i balancen mellem beskyttelse mod apopleksi, tromboemboliske komplikationer og risiko for behandlingsinduceret blødning – øges med stigende alder.

Ved sammenligning mellem NOA og VKA-behandling er der iagttaget mindre forskelle i de resultater *dabigatran*, *rivaroxaban* og *apixaban* har vist i de fase III studier der ligger til grund for deres godkendelse:

- *Dabigatran* har sammenlignet med *warfarin* en øget hyppighed af ekstrakranielle blødninger ved dosis på 150 mg x 2 daglig, men ikke for 110 mg x 2 daglig ved alder ≥ 75 år, hvorimod risikoen for intrakraniel blødning er lavere for begge doser af *dabigatran* sammenlignet med *warfarin* uanset alder.
- *Rivaroxaban* har sammenlignet med *warfarin* ikke nogen statistisk signifikant ændring i risikoen for alvorlige og ikke alvorlige klinisk relevante blødninger i relation til stigende alder.
- *Apixaban* har sammenlignet med *warfarin* færre blødninger, færre alvorlige blødninger, og færre intrakranielle blødninger i alle aldersgrupper.

I valget mellem VKA og NOA's skal ordinerende læge have skærpet opmærksomhed på patientens alder, nyrefunktion og samlede blødningsrisiko, idet patienter ≥ 75 år og patienter med nedsat nyrefunktion per se har en øget blødningsrisiko. Dette bør ligeledes lede til skærpet opmærksomhed mod monitorering af behandling med VKA, såvel som NOA's hos disse risiko grupper med forhøjet alder (> 75 år) og påvirket nyrefunktion.

Doseringsskema**RADS-behandlingvejledning:****Oral antikoagulationsbehandling ved *non-valvulær atrieflimren***

Lægemiddel	Dosis
Warfarin	Individuel dosering på baggrund af blodprøve kontrol (INR mellem 2,0 og 3,0 med mål værdi på 2,5. Hos AF-patienter med mekanisk hjerteklap dog 2,5 – 3,5 med mål-værdi 3)
Dabigatran	Den anbefalede daglige dosis er 150 mg 2 x dagligt. Dosisreduktion: Til følgende to patientgrupper er den anbefalede dosis 110 mg to gange dagligt: • Patienter på 80 år eller derover • Patienter i samtidig behandling med verapamil Tilsvarende dosisreduktion bør overvejes til voksne 75-80 år med lav tromboembolisk risiko og høj blødningsrisiko samt ved nedsat nyrefunktion (GFR 30-50 ml/min). Dabigatran bør ikke anvendes ved CrCl < 30 ml/min OBS: • Kapslen udtages af blisterpakning umiddelbart før indtagelse, da indholdet nedbrydes af fugt • Kapslen skal indtages ubrudt. Indtagelse af indholdet fra brudt kapsel medfører stærkt forøget serumkoncentration med risiko for blødning
Rivaroxaban	20 mg x 1 ved normal nyrefunktion. 15 mg ved GFR 15-30 ml/min Rivaroxaban bør ikke anvendes ved CrCl < 15 ml/min
Apixaban	Den anbefalede dosis er 5 mg 2 x dagligt. Dosisreduktion: Den anbefalede dosis er 2,5 mg 2 x dagligt hos patienter med mindst to af følgende karakteristika: • Alder ≥ 80 år • Kropsvægt ≤ 60 kg • Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) Hos patienter med CrCl mellem 15-29 ml/min kan apixaban anvendes med forsigtighed og med en dosisreduktion til 2,5 mg x 2 Apixaban bør ikke anvendes ved CrCl < 15 ml/min

Referencer:

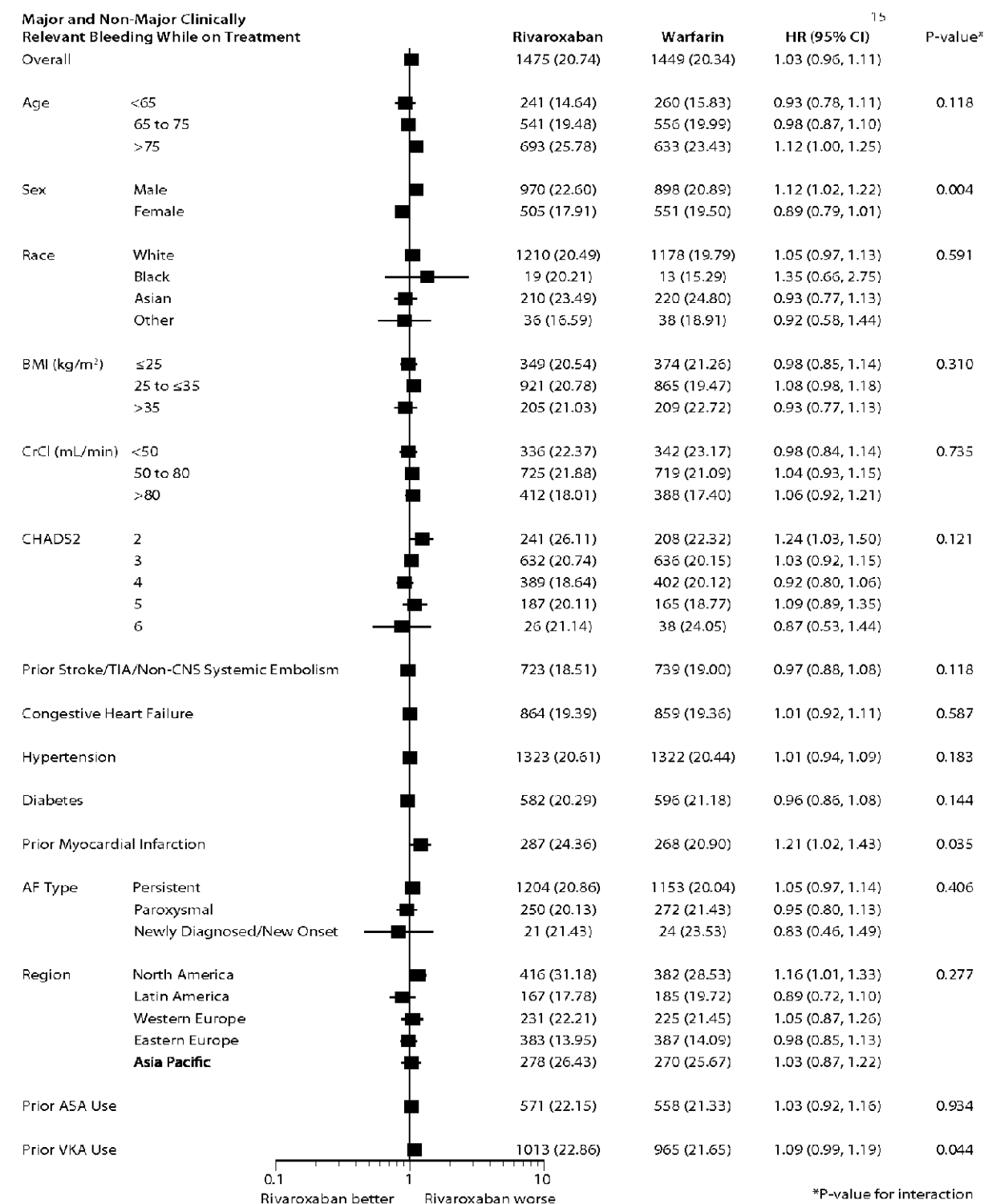
Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial *John W. Eikelboom, Lars Wallentin, Stuart J. Connolly, Mike Ezekowitz, Jeff S. Healey, Jonas Oldgren, Sean Yang, Marco Alings, Scott Kaatz, Stefan H. Hohnloser, Hans-Christoph Diener, Maria Grazia Franzosi, Kurt Huber, Paul Reilly, Jeanne Varrone and Salim Yusuf* Circulation published online May 16, 2011; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation *Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators.* N Engl J Med 2011; 365:883-891 September 8, 2011 DOI: 10.1056/NEJMoa1009638

Supplementary Appendix. This appendix has been provided by the authors to give readers additional information about their work. Supplement to: *Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.

Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation. *Sigrun Halvorsen, Dan Atar, Hongqiu Yang, Christopher B Granger, Michael Hanna, Raffaele de Caterina, Cetin Erol, David Garcia, Claes Held, Steen Husted, Petr Jansky, Withold Ruzyllo, Elaine M Hylek, Renato D Lopes, Lars Wallentin.* *To be presented at ACC 2013*

Figur fra NEJM Supl.:



Version 1.0	2013.01.	Godkendt
Version 1.1	2013.02.	Dosering NOA ved nedsat nyrefunktion for dabigatran og apixaban: Dosering præciseret. Doseringsskema: Dosering følgelig præciseret.
Version 1.2	2013.09	Side 5 nederst: Dosering ved alder > 80 for Apixaban pæcoseret