

Behandlingsvejledning for oral antikoagulationsbehandling ved non-valvulær atrieflimren

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget vedrørende antitrombotika under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Gældende fra	Juni 2016	Version: 2.0 Dok.nr: 255095 Offentliggjort: Juni 2016

Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, der anses for ligestillede.

Konklusion vedr. lægemidlerne

Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban og Warfarin (givet TTI på $\geq 70\%$) er ligeværdige førstevalg til patienterne. Som følge af høj grad af renal elimination, hyppighed af gastrointestinale bivirkninger (dyspepsi og gastrointestinale blødninger), øget forekomst af interaktion med andre kardiologiske farmaka, og begrænset mulighed for dosisdispensering, anses dabigatran ikke som værende ligeværdig med de øvrige NOAK.

Warfarin kan kun anbefales til patienter, der kan dokumentere INR værdier mellem 2 og 3 med en gennemsnitligt Tid i Terapeutisk Interval (TTI) på $\geq 70\%$. Hvis TTI på individniveau ikke kan opretholdes på $\geq 70\%$, skal der foretages et behandlingsskift.

Patienter, der allerede er sat i behandling med VKA, og har dokumenteret gennemsnitligt Tid i Terapeutisk Interval (TTI) på $\geq 70\%$, kan fortsætte den eksisterende behandling.

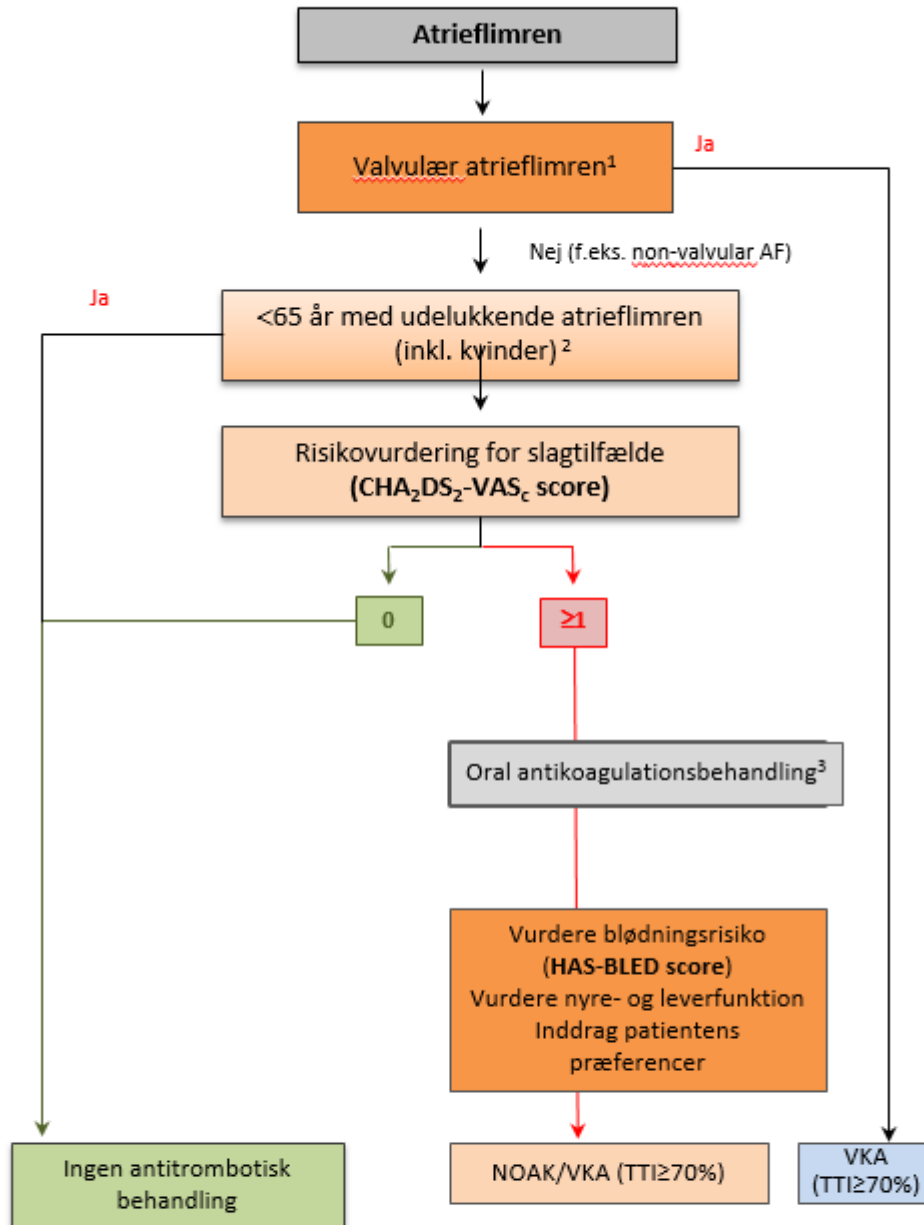
Patienter med nonvalvulær atrieflimren (såvel paroxystisk, permanent som persisterende AF)		
Anvend (Stærk anbefaling for)	Til minimum 75 % af patienterne et af følgende sidestillede lægemidler: <ul style="list-style-type: none"> • Apixaban • Edoxaban • Rivaroxaban 	Til 25 % af patienterne: <ul style="list-style-type: none"> • Warfarin (TTI \geq70 %)
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	<ul style="list-style-type: none"> • Dabigatran 	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	<ul style="list-style-type: none"> • Warfarin med TTI <60 % vurderet over 6 mdr., dog anbefales behandlingsskift efter 3 mdr. ved labile INR værdier 	

Kriterier for igangsætning af behandling

Alle patienter, der ikke er reelle lavrisikopatienter med en CHA₂DS₂-VASc-score på 0, har indikation for profylaktisk AK-behandling (CHA₂DS₂-VASc-score \geq 1) som anført i figur 1. Dette gælder såvel paroxystisk som persisterende og permanent atrieflimren samt atrieflagren.

En AF-episode udløst af akut, forbigående tilstand (fx pneumoni) medfører ikke nødvendigvis livslang AK-behandling. Før man beslutter sig for at ophøre med peroral AK-behandling, bør der foretages en nøje vurdering af patientens individuelle risiko for atrieflimren (fx arteriel hypertension, diabetes mellitus). Desuden bør der gennemføres langtids-EKG-monitorering (fx vha. Holter).

Figur 1: Valg af antikoagulantia



Farver: CHA₂DS₂-VAS_c ; grøn = 0, rød ≥1

AF= Atrieflimmer; CHA₂DS₂-VAS_c = se tekst; HAS-BLED = se tekst

OAK = Oral antikoagulationsbehandling; NOAK = Ny oral antikoagulationsbehandling;

VKA = vitamin K antagonist

¹ Inkl. reumatisk hjertesygdom og hjerteklappoteser

² Uden andre risikofaktorer eller strukturel hjertesygdom

³ For behandling med VKA forudsættes TTI ≥ 70%

"udelukkende" atrieflimmer er defineret som atrieflimmer uden anden samtidig kardiovaskulær sygdom

Beslutning om initiering af behandling bør ske efter en samlet individuel vurdering af patienten og på baggrund af effekt og bivirkninger, hensyn til medikament-specifikke interaktionspotentialer, patientønske og generel compliance. Valg af behandling træffes på denne baggrund af læge og patient i fællesskab med udgangspunkt i mundtlig og skriftlig information udformet blandt andet med udgangspunkt i en trombose risikovurdering ud fra CHA₂DS₂-VASC-scoren og vurdering af blødningsrisikoen ud fra HAS-BLED-scoren (tabel 2). Det er i den forbindelse vigtigt at slå fast, at patienter med indikation for oral antikoagulationsbehandling alle har gavn heraf uanset HAS-BLED-score, dokumenteret ved lavere mortalitet og lavere risiko for invaliderende apopleksi. Øget blødningsrisiko influerer udelukkende på præparatvalg og opfølgning og afgør ikke, om patienten skal sættes i antikoagulationsbehandling eller ej. Ved øget blødningsrisiko forsøges risikofaktorer for blødning modificeret (f.eks. ved blodtrykssænkning, tæt INR-kontrol etc.).

Monitorering af effekten

Uanset typen af AK-behandling (NOAK eller warfarin) er AF en kronisk lidelse, hvor der, udover INR-kontrol hos patienter i VKA-behandling, er behov for minimum to årlige kontroller med særlig fokus på compliance, blodtryk, komorbiditet, nyrefunktion og anden medicinsk behandling.

Behandling med VKA forudsætter en INR (International Normalized Ratio) på mellem 2,0 og 3,0 med målværdi på 2,5. TTI for INR-værdien skal for den enkelte patient mindst udgøre 70 % af behandlingstiden for at sikre behandlingens effekt (antitrombotisk) og sikkerhed (blødning) (4). Der henvises i øvrigt til Bilag 4.

Patienter i behandling med NOAK bør kontrolleres mindst fire gange det første behandlingsår, derefter to gange årligt, og hyppigere i tilfælde af nedsat nyrefunktion.

Der henvises i øvrigt til bilag 5, som beskriver de organisatoriske tiltag ved antikoagulationsbehandling (VKA og NOAK).

Kriterier for skift af behandling

Et eventuelt behandlingsskift bør ske efter en samlet individuel vurdering af patienten og på baggrund af bivirkninger, risiko for medikament-specifik interaktion, patientønske og compliance, herunder Tid i Terapeutisk Interval (TTI) (bilag 4).

Ved skift af behandling fra vitamin K-antagonist til NOAK bør der være en begrundet formodning om et bedre behandlingsmæssigt resultat end det, som kan opnås med vitamin K-antagonist.

Patienter, der allerede er sat i behandling med VKA og har dokumenteret gennemsnitligt Tid i Terapeutisk Interval (TTI) på $\geq 70\%$ kan fortsætte den eksisterende behandling.

Ved skift fra NOAK til VKA, seponeres NOAK, når INR ligger i niveau mellem 2 og 3. Ved skift fra VKA til NOAK seponeres VKA, og NOAK påbegyndes i fuld dosis ved $INR \leq 2,5$.

Ved skift fra et NOAK til et andet NOAK kan den alternative NOAK-behandling påbegyndes, når den næste morgendosis skulle have været administreret. Undtagelsen er i situationer, hvor en højere terapeutisk plasmakoncentration må forventes (for eksempel hos patienter med nedsat nyrefunktion). I sådanne tilfælde skal den næste dosis afvente en forventet normaliseret plasmakoncentration. Grundet patientsikkerhed er det uhensigtsmæssigt, at patienter, der er velbehandlede på et NOAK præparat, skiftes til et andet NOAK præparat alene på baggrund af organisatoriske/administrative hensyn.

Kriterier for seponering af behandling

Der henvises til retningslinje fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) og ESC guidelines. DSTH ([link](http://www.dsth.dk)) har udviklet en valideret applikation, som er tilgængeligt på www.dsth.dk. Hvis patienten skal have foretaget et operativt indgreb, påhviler ansvaret for pausering og eventuel bridging af den perorale AK-behandling den opererende læge. Enhver pausering bør nøje overvejes af den opererende læge, i givet fald i samråd med en specialist.

Kun patienter med høj risiko for tromboemboliske komplikationer skal have bridging med lav-molekylært heparin.

Behandlingen er livslang. Alderen i sig selv er ingen grund til ophør af behandlingen.

Kombinationsbehandling med peroral antikoagulans og trombocythæmmere anvendes som hovedregel forbigående i forbindelse med akut koronar syndrom, i forbindelse med koronar revaskularisering og permanent hos patienter med mekanisk mitralklapprotese.

Kombinationsbehandling medfører en øget blødningsrisiko og anvendes kun i de tilfælde, hvor den øgede tromboseisiko indikerer dette. I tilfælde af overvejelser om ophør/pausering af trombocythæmmer-behandling henvises til RADS-notaterne om iskæmisk hjertesygdom.

Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Mindst 75 % af patienter med non-valvulær atrieflimren i antikoagulationsbehandling kan tilbydes et af følgende sidestillede lægemidler:

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Rivaroxaban	20 mg x 1	1 dag	1 tablet à 20 mg
Apixaban	5 mg x 2	1 dag	2 tabletter à 5 mg
Edoxaban	60 mg x 1	1 dag	1 tablet à 60 mg

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Da 99 % af forbruget af NOAK anvendes uden for sygehus, bliver der ikke efterfølgende publiceret en lægemiddelrekommandation.

25 % af patienter med non-valvulær atrieflimren i antikoagulationsbehandling kan tilbydes:

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Warfarin	WHO DDD 3 x 2,5 mg	1 dag	3 tabletter à 2,5 mg

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Da 99 % af forbruget af warfarin anvendes uden for sygehus, bliver der ikke efterfølgende publiceret en lægemiddelrekommandation.

Ved valg af både NOAK og warfarin anbefaler RADS derfor, at der vælges det præparat, der ved indkøb i primærsektoren (gældende AUP tillagt recepturgebyr) er det billigste. Det bør i den sammenhæng nævnes, at de to warfarin præparater Marevan og Warfarin Orion IKKE indbyrdes kan substitueres.

Algoritme

Beslutningsscenarier

Beslutningsscenarier i forbindelse med valg af behandling for patienter, der starter AK-behandling		
Klinisk problemstilling	Overvej at vælge	Kommentar
Manglende information om kvalitet af warfarinbehandling	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Anvendelse af warfarin forudsætter TTI på ≥ 70 %
Høj HAS-BLED score	Apixaban Edoxaban	Apixaban og Edoxaban har lavere blødningsrisiko sammenlignet med warfarin
Sikker sektorovergang	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Aktuelt ingen tvær-sektoriel platform for dosering og styring af warfarinbehandling
Høj alder med komorbide tilstande og varierende helbred, herunder hyppige infektioner og varierende fødeindtagelse	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Vanskeligt at gennemføre warfarinbehandling med høj TTI hos ældre, skrøbelige patienter. Dabigatran kan ikke dosis-dispenseres
Nedsat nyrefunktion samt uræmi	Se tabel 5	
Forventet lav TTI vurderet ved SAMe-TT₂R₂ score >2	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Se afsnit om lægemiddelvalg
Patientønske om hyppig kontrol	Warfarin	Kontrolinterval bør ikke overstige fire uger
Patientønske om lave direkte udgifter til medicin	Warfarin	Warfarin har lavere egenbetaling end NOAK
Ønske om sjældnere kontrol	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Der anbefales kontrol mindst to gange årligt, hyppigere ved nyrefunktionsnedsættelse
Reduktion i interaktionsrisiko	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Warfarin har mange drug-to-drug og føde-interaktioner
Hyppige operationer	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Hyppige operative indgreb medfører behov for pause/dosisreduktion i warfarinbehandling og evt. heparin-bridging ved patienter med høj risiko for trombose
Præference for én daglig dosis	Warfarin Rivaroxaban Edoxaban	
Uafhængighed af fødeindtagelse	Apixaban Edoxaban	Warfarinbehandling vanskelig at gennemføre med høj TTI hos patienter med varierende fødeindtagelse Absorption af rivaroxaban afhængig af fødeindtagelse

Fagudvalgets sammensætning

<p>Fagudvalgets sammensætning</p>	<p>Anna-Marie Bloch Münster, ledende overlæge, Ph.d., formand, Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase</p> <p>Ole Thorlacius-Ussing, professor, overlæge dr. med., Region Nordjylland</p> <p>Lars Frost, overlæge, dr.med., Ph.d., Region Midtjylland</p> <p>Palle Mark Christensen, speciallæge i almen medicin, Ph.d., Region Syddanmark</p> <p>Gunnar Hagemann Jensen, lektor, ledende overlæge, Ph.d., Region Sjælland</p> <p>Walter Bjørn Nielsen, overlæge, Ph.d., Region Hovedstaden</p> <p>Dorte Damgaard, overlæge, afsnitsleder, Ph.d., Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase</p> <p>Axel Brandes, klinisk lektor, overlæge dr.med., Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p>Carsten Toftager Larsen, overlæge, Ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p>Peter Kampmann, overlæge, Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p>Finn Ole Larsen, overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Onkologi</p> <p>Hanne Krarup Christensen, overlæge, Ph.d., Dansk Neurologisk Selskab</p> <p>Morten Schnack Rasmussen, overlæge, Dansk Kirurgisk Selskab</p> <p>Inger Olsen Yderstræde, farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Jakob Stensballe, overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin</p> <p>Janne Unkerskov, speciallæge i almen medicin, medicinkonsulent, Dansk Selskab for Almen Medicin</p> <p>Søren Paaske Johnsen, cand.med., Ph.d., Dansk Epidemiologisk Selskab</p> <p>Steen E. Husted, ledende overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Jørn Dalsgaard Nielsen, overlæge dr. med., inviteret af formanden</p> <p>Berit Lassen, speciallæge i almen medicin, inviteret af formanden</p>
<p>Evt. faglig ansvarlig arbejdsgruppe</p>	<p>Lars Frost (tovholder), Palle Mark Christensen, Janne Unkerskov, Axel Brandes, Steen E. Husted, Dorte Damgaard, Hanne Krarup Christensen, Søren Paaske Johnsen, Anna-Marie Bloch Münster</p>

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2013.01	Godkendt, med mindre korrektioner
1.1	2013.02	Kriterier for behandlingsskift side 5: Formulering optimeret. Dosering NOAK ved nedsat nyrefunktion, side 6: Dosering præciseret. Doseringsskema side 9: Dosering følgelig præciseret
1.2	2013.09	Præcisering af nedsat dosis for apixaban bilag 3, side 5
2.0	2016.06	Tilpasset ny skabelon. Edoxaban medtaget. Anbefalinger ændret til, at rivaroxaban, edoxaban eller apixaban er sidestillede til 75 % af patienterne