

Baggrundsnotat for lægemidler til trombocythæmning hos nye Patienter med Cardiologiske Lidelser: Akut Koronart Syndrom (AKS)

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	Cardiologiske afdelinger, og andre afdelinger som behandler patienter med akut koronart syndrom 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
Godkendt af RADS	8. maj 2012

Baggrundsnotatet er i væsentlig grad baseret på Dansk Cardiologisk Selskabs Nationale Behandlingsvejledning (kapitel 1), internationale guidelines, metaanalyser, randomiserede kliniske studier, observationelle undersøgelser og data fra Statens Institut for Folkesundhed.

Notatet vedlægges som dokumentation for behandlingsvejledningen.

Formål

Formålet med dette baggrundsnotat er at tilvejebringe nationale vejledninger evt. med henblik på at øge kvaliteten af behandling af patienter med akut koronart syndrom. Patienterne inddeles i:

1. Patienter med STEMI, som PCI-behandles.
2. Patienter med STEMI, som ikke PCI-behandles (sjældent forekommende i DK, og behandles som patienter med NSTEMI/UAP, som ikke PCI-behandles).
3. Patienter med NSTEMI/UAP, som PCI-behandles.
4. Patienter med NSTEMI/UAP, som ikke PCI-behandles.

Baggrundsnotatet omfatter udelukkende nye patienter, og behandlingstiden er begrænset til 12 måneder for ADP-receptor blokkere.

Dansk Cardiologisk Selskab har hidtil betragtet prasugrel og ticagrelor som ligeværdige førstevalgspræparater med hensyn til ADP-receptor blokering hos STEMI patienter, der PCI-behandles. Dette er i overensstemmelse med ESC guidelines, hvorfor der ikke er evidensbaseret behov for at skifte behandling hos patienter, der er sat i behandling inden for de sidste 12 måneder. Endvidere omfatter behandlingsvejledningen en behandling, der er tidsbegrænset til maksimalt 12 måneder, hvorfor det ud fra en ressourcemæssig betragtning ikke vurderes relevant at opspore patienter, der er behandlet inden for det foregående år.

Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende lægemiddelgrupper nævnt i ATC-nummer orden:

B01AC04, clopidogrel (ADP-receptor blokker)
B01AC06, acetylsalicylsyre (COX hæmmer)
B01AC22, prasugrel (ADP-receptor blokker)
B01AC24, ticagrelor (ADP-receptor blokker)

Patientgrundlag

Incidensen af akut myokardieinfarkt var i 2009 8.964 personer (1). Akut myokardieinfarkt kan ikke opfattes som en blivende sygdom, men er en akut tilstand, hvorfor det er meningsløst at angive prævalens. Incidensen er faldende og i 2015 forventes 7.500 tilfælde af akut myokardieinfarkt (1). Akut koronart syndrom omfatter også patienter med ustabil angina pectoris. Der foreligger ikke opgørelser over incidensen af denne tilstand, men den anslås at udgøre 10-20 % af akut myokardieinfarkt incidensen. Endvidere er incidensen af ustabil angina pectoris aftagende grundet bedring i diagnostiske metoder til bestemmelse af akut myokardieinfarkt.

En præcis opgørelse over, hvor mange patienter, der er i dobbelt trombocythæmmende behandling foreligger ikke, men det skønnes, at >95 % er i dobbelt trombocythæmmende behandling fra 1 til 12 måneder efter det akutte koronare syndrom.

Anbefalet behandlingstid for acetylsalicylsyre er livslangt.

Anbefalet behandlingstid for ADP-receptor blokker er: 12 måneder.

Det er aktuelt på nedenstående sygehuse, at der tages beslutning om, hvilken trombocythæmmende behandling den enkelte patient skal fortsætte med.

Patienter med STEMI:

Disse patienter behandles i Danmark akut med primær PCI, og denne behandling foregår på følgende specialafdelinger på nedenstående sygehuse (PCI-centre).

Kardiologisk afdeling, Aalborg Sygehus, Aarhus Universitetshospital
Hjertemedicinsk afdeling, Aarhus Universitetshospital
Hjertemedicinsk afdeling, Odense Universitetshospital
Hjertemedicinsk Klinik, Rigshospitalet

Patienter med NSTEMI/UAP, som PCI-behandles:

Disse patienter behandles i et samarbejde mellem følgende PCI-centre og patientens hjemstedssygehus.

Kardiologisk afdeling, Aalborg Sygehus, Aarhus Universitetshospital
Hjertemedicinsk afdeling, Aarhus Universitetshospital
Hjertemedicinsk afdeling, Odense Universitetshospital
Hjertemedicinsk Klinik, Rigshospitalet
Kardiologisk afdeling, Roskilde Sygehus
Hjertemedicinsk afdeling, Gentofte Sygehus

Patienter med NSTEMI/UAP, som ikke PCI-behandles:

Disse patienter behandles på patientens hjemstedssygehus, eventuelt i samarbejde med PCI-center.

Diagnose stilles jævnfør Dansk Kardiologisk Selskabs behandlingsvejledning om akut koronart syndrom (2).

Sygdomsstatus: Akut koronart syndrom kan ikke opfattes som en blivende sygdom, men er en akut tilstand. Gennemsnitspatienten udskrives uden større mén. Hovedparten af patienterne er kompliance med hensyn til den trombocythæmmende behandling.

Hidtidig behandling

Hovedparten af patienter med NSTEMI/UAP behandles med ticagrelor og acetylsalicylsyre (for detaljeret info, se bilag 5).

Patienter med STEMI behandles alle med acetylsalicylsyre. Med hensyn til ADP-receptor blokker anvendes alle 3 ADP-receptor blokkere i varierende omfang (for detaljeret info, se bilag 5).

Behandlingskriterier

Beslutning om iværksættelse af præhospital behandling af STEMI varetages af enten ambulancelæge, henvisende sygehus eller modtagende sygehus.

Beslutning om efterfølgende trombocythæmmende behandling til patienter med STEMI planlægges af interventionelle kardiologer på PCI centre.

Beslutning om indledende trombocythæmmende behandling ved NSTEMI/UAP varetages af patientens hjemstedssygehus, og korrigeres eventuelt af interventionelle kardiologer på PCI centre, hvis forhold i forbindelse med den invasive udredning/behandling indikerer dette.

Seponeringskriterier og pauser

Behandling med acetylsalicylsyre er en livslang behandling, hvorfor seponering generelt ikke tilrådes.

Patienter med såvel STEMI og NSTEMI/UAP inden for de foregående 12 måneder bør generelt ikke ophøre med eller holde pause med den trombocythæmmende behandling. Dette gælder særligt patienter, der er PCI-behandlet med stent, idet pause med trombocythæmmende behandling medfører øget risiko for stenttrombose. En tilstand hvor der er beskrevet betydelig mortalitetsrisiko. Derfor bør beslutning om pause eller seponering med et eller begge præparater drøftes med kardiolog, som er bekendt med koronarpatologien hos den enkelte patient, og beslutning tages ud fra en betragtning af patientens samlede risiko ved pause *versus* risiko uden pause.

Skiftekræterier

Hvis patienten ikke tåler én ADP-receptor blokker, anbefales skift til anden ADP-receptor blokker.

Hvis en patient, som er i dobbelt trombocythæmmende behandling, ikke tåler acetylsalicylsyre, findes der ikke alternativt præparat. I stedet anbefales livslang ADP-receptor blokade.

Forskelle i effekt og alvorlige bivirkninger

ASA hæmmer tromboxane A₂ induceret trombocyttaggregation via en irreversibel inhibering af cyclooxygenase 1 aktivitet. Virkningen varer i hele trombocytens levetid (3).

Clopidogrel og prasugrel er begge thienopyridiener og virker ved at forårsage irreversibel hæmning af trombocytens P2Y₁₂ receptor, og herved hæmmes adenosindiphosphat-(ADP) induceret trombocyttaggregation. Virkningen varer i hele trombocytens levetid (3). Begge præparater er prodrugs, der gennemgår metabolisk aktivering via leverens CYP450 system. Aktiveringen af prasugrel i leverens CYP450 system foregår gennem færrest trin, og medfører sammenlignet med clopidogrel en hurtigere og mere komplet hæmning af ADP-induceret trombocyt aggregation (3).

Ticagrelor er en direkte virkende, selektiv ADP-receptor antagonist, og virker ved at forårsage reversibel hæmning af trombocytens P2Y₁₂ receptor. Sammenlignet med clopidogrel medfører ticagrelor en hurtigere og mere komplet hæmning af ADP-induceret trombocyt aggregation (4).

Der foreligger direkte sammenlignende undersøgelser mellem acetylsalicylsyre *versus* acetylsalicylsyre og clopidogrel hos patienter med nyligt AKS (5,6).

Der foreligger direkte sammenlignende undersøgelser mellem acetylsalicylsyre og clopidogrel *versus* acetylsalicylsyre og prasugrel hos patienter med nyligt AKS, som PCI-behandles (6,7).

Der foreligger direkte sammenlignende undersøgelser mellem acetylsalicylsyre og clopidogrel *versus* acetylsalicylsyre og ticagrelor hos patienter med nyligt AKS (6,8).

Der foreligger ikke direkte sammenlignende undersøgelser mellem acetylsalicylsyre og prasugrel *versus* acetylsalicylsyre og ticagrelor.

I American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines er der foretaget indirekte sammenlignende vurdering af clopidogrel, prasugrel og ticagrelor hos patienter med AKS (6). I disse guidelines anbefales det, at AKS patienter opfattes som en helhed, uanset om der foretages PCI eller ej. Der er ikke grund til at skelne mellem STEMI/NSTEMI/UAP vedrørende terapivalg inden for de første tolv måneder. Prasugrel er en undtagelse fra denne generelle rekommandation, idet prasugrel primært er undersøgt hos patienter med AKS, hvor der forud for inklusion var planlagt PCI. Prasugrel anbefales derfor alene til patienter med AKS, som skal have foretaget PCI.

Dansk Cardiologisk Selskab har i den seneste udgave af den nationale behandlingsvejledning inddelt AKS patienter i STEMI- og NSTEMI/UAP-patienter. I denne sammenhæng er det vurderet, at prasugrel og ticagrelor er ligeværdige behandlingsvalg hos STEMI patienter, som skal have foretaget PCI.

Forskellen i patientrelevante hændelser ved behandling i 12 måneder fremgår af nedenstående tabeller (6):

	Effekt af acetylsalicylsyre + clopidogrel versus acetylsalicylsyre hos patienter med nyligt AKS
Vaskulær mortalitet	Ingen signifikant effekt
Nonfatal MI	16 færre tilfælde pr. 1.000 behandlede
Stroke omfattende nonfatal iskæmisk og hæmoragisk stroke	Ingen signifikant effekt
Major ekstrakranielle blødninger	11 flere tilfælde pr. 1.000 behandlede

	Effekt af acetylsalicylsyre + prasugrel versus acetylsalicylsyre + clopidogrel hos patienter med nyligt AKS og PCI
Vaskulær mortalitet	Ingen signifikant effekt
Nonfatal MI	17 færre tilfælde pr. 1.000 behandlede
Stroke omfattende nonfatal iskæmisk og hæmoragisk stroke	Ingen signifikant effekt
Major ekstrakranielle blødninger	7 flere tilfælde pr. 1.000 behandlede

	Effekt af acetylsalicylsyre + ticagrelor versus acetylsalicylsyre + clopidogrel hos patienter med nyligt AKS
Vaskulær mortalitet	10 færre tilfælde pr. 1.000 behandlede
Nonfatal MI	11 færre tilfælde pr. 1.000 behandlede
Stroke omfattende nonfatal iskæmisk og hæmoragisk stroke	Ingen signifikant effekt
Major ekstrakranielle blødninger	6 flere tilfælde pr. 1.000 behandlede

Forskelle i interaktioner og bivirkninger

Der henvises til senest opdaterede produktresumé for hvert enkelt præparat. Dette kan downloades fra:

www.ema.europa.eu/ema

Se endvidere bilag vedrørende farmakologisk gennemgang og patientsikkerhed.

Kontraindikationer og forhold, der indikerer dosisreduktion eller anden justering

Prasugrel er kun godkendt til patienter, der får foretaget PCI-behandling.

Prasugrel anbefalet reduceret til 5 mg x 1 dagligt ved alder ≥ 75 år og/eller vægt < 60 kg.

Prasugrel er kontraindiceret ved tidligere TCI/apopleksi.

Ticagrelor er kontraindiceret ved tidligere hæmragisk stroke.

Clopidogrel, prasugrel og ticagrelor er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens. Ticagrelor også hos patienter med moderat leverinsufficiens.

Se endvidere bilag vedrørende farmakologisk gennemgang.

Patientsikkerhed og praktiske forhold, herunder compliance

For at reducere de komplikationer, der kan være forbundet med pausering/seponering med acetylsalicylsyre og ADP-receptor hæmmere, er det væsentligt, at kardiologer og ikke-kardiologer har størst muligt kendskab til og erfaring med håndteringen af disse præparater. Dette sikres bedst ved at have så få præparater i udvalg som muligt. Samme forhold gælder ved behandling af blødning opstået under behandling med acetylsalicylsyre og ADP-receptor blokkere.

Prasugrel er kun undersøgt hos patienter, hvor koronarpatologien er kendt via en koronararteriografi, og hvor der planlægges PCI-behandling. Derfor vil patienterne skulle behandles med anden ADP-receptor blokker, indtil beslutning om PCI-behandling er truffet. Prasugrel anbefales anvendt i reduceret dosis hos patienter, der vejer < 60 kg og/eller alder ≥ 75 år.

Se endvidere bilag vedrørende patientsikkerhed.

Valg af lægemiddel

Fagudvalget rekommanderer, at patienter med STEMI, som får foretaget PCI behandling, behandles med ticagrelor 90 mg x 2 dagligt i 12 måneder og acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt frem for behandling med enten prasugrel 10 mg x 1 dagligt i 12 måneder og acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt eller behandling med clopidogrel 75 mg x 1 dagligt i 12 måneder og acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt. (moderat evidens kvalitet).

Fagudvalget rekommanderer, at patienter med NSTEMI/UAP, som får foretaget PCI behandling, behandles med ticagrelor 90 mg x 2 dagligt i 12 måneder og acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt frem for behandling med enten prasugrel 10 mg x 1 dagligt i 12 måneder og acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt som anvendes frem for behandling med clopidogrel 75 mg x 1 dagligt i 12 måneder og acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt. (moderat evidens kvalitet).

Fagudvalget rekommanderer, at patienter med STEMI/NSTEMI/UAP, som ikke får foretaget PCI, behandles livslangt med acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt og med ticagrelor 90 mg x 2 dagligt i 12 måneder frem for behandling med clopidogrel 75 mg x 1 dagligt i 12 måneder og acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt. (moderat evidens kvalitet).

Hvor særlige patientspecifikke forhold gør sig gældende, kan der efter en konkret og individuel vurdering anvendes den i prioritetsrækkefølgen næstfølgende behandling. Vurderingen af dette baseres på følgende faktorer:

- Lægemedlernes 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 og disses betydning for en høj compliance

Patienter med STEMI, som PCI-behandles		
	Præhospitalbehandling	Efterfølgende standardbehandling
1. linje	Tablet acetylsalicylsyre 300 mg + Tablet ticagrelor 180 mg	Tablet acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt + Tablet ticagrelor 90 mg x 2 dagligt i 12 måneder
2. linje	Tablet acetylsalicylsyre 300 mg + Tablet clopidogrel 600 mg	Tablet acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt + Tablet prasugrel 10 mg x 1 dagligt i 12 måneder dog hos patienter ≥ 75 år og/eller vægt < 60 kg Tablet prasugrel 5 mg x 1 dagligt i 12 måneder
3. linje	Tablet acetylsalicylsyre 300 mg + Tablet clopidogrel 600 mg	Tablet acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt + Tablet clopidogrel 75 mg x 1 dagligt i 12 mdr.

Patienter med NSTEMI/UAP, som PCI-behandles		
	Behandling dag 1	Efterfølgende standardbehandling
1. linje	Tablet acetylsalicylsyre 300 mg + Tablet ticagrelor 180 mg	Tablet acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt + Tablet ticagrelor 90 mg x 2 dagligt i 12 måneder
2. linje	Tablet acetylsalicylsyre 300 mg + Tablet clopidogrel 600 mg	Tablet acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt + Tablet prasugrel 10 mg x 1 dagligt i 12 måneder dog hos patienter ≥ 75 år og/eller vægt < 60 kg tablet prasugrel 5 mg x 1 dagligt i 12 måneder
3. linje	Tablet acetylsalicylsyre 300 mg + Tablet clopidogrel 600 mg	Tablet acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt + Tablet clopidogrel 75 mg x 1 dagligt i 12 mdr.

Patienter med STEMI/NSTEMI/UAP, som ikke PCI-behandles		
	Behandling dag 1	Efterfølgende standardbehandling
1. linje	Tablet acetylsalicylsyre 300 mg + Tablet ticagrelor 180 mg	Tablet acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt + Tablet ticagrelor 90 mg x 2 dagligt i 12 måneder
2. linje	Tablet acetylsalicylsyre 300 mg + Tablet clopidogrel 600 mg	Tablet acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt + Tablet clopidogrel 75 mg x 1 dagligt i 12 måneder

Skiftekræterier

Ved intolerable bivirkninger, som vurderes relateret til ticagrelor behandling, skiftes til anden linje behandling.

Ved intolerable bivirkninger, som vurderes relateret til anden linje behandling, skiftes til tredje linje behandling.

Ved kontraindikation mod første linje behandling skiftes til anden linje behandling.

Ved udvikling af STEMI/NSTEMI/UAP eller stenttrombose under pågående ticagrelor behandling kan skiftes til anden linje behandling, hvis der ikke findes andre forhold, som umiddelbart kan forklare udvikling af stenttrombose (f.eks. malposition af stent, underekspanderet stent, non-compliance osv.).

Behandlingsmål

80 % af patienter med STEMI og PCI behandles med acetylsalicylsyre og ticagrelor.

80 % af patienter med NSTEMI/UAP og PCI behandles med acetylsalicylsyre og ticagrelor.

80 % af patienter med STEMI/NSTEMI/UAP, som ikke får foretaget PCI, behandles med acetylsalicylsyre og ticagrelor.

Behandlingsbehandlingsvejledningen omfatter ikke patienter med type 2 myokardieinfarkt (myokardieinfarkt forårsaget af øget iltkrav (f.eks. længerevarende tachycarditilfælde) eller nedsat ilttilbud (f.eks. anæmi), patienter i anden antikoagulerende behandling og patienter med høj blødningsrisiko.

Efterlevelselsesmål

Mere end 80 % af patienterne behandles i henhold til behandlingsvejledningen.

Fremtid

I løbet af de næste ca. 2 år forventes der at komme resultater fra AKS-studier, som belyser anvendelsen af prasugrel til patienter, der ikke behandles med PCI samt til patienter, der har behov for forbehandling forud for PCI, hvorfor der må imødeses revurdering af baggrundsnotat og behandlingsvejledning.

Referencer:

1. Koch M, Davidsen M, Juel K for Hjerteforeningen. Hjertekarsygdomme i Danmark: Forekomst og udvikling 2000-2009. (www.hjerteforeningen.dk).
2. <http://www.cardio.dk/nbv/akut-koronart-syndrom>
3. Eikelboom J, Hirsh J, Spencer F, et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e89s-e119s.
4. Storey R, Husted S, Harrington R, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2007;50:1852-6.
5. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, et al. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345(7):494-502.
6. Vandvik P, Lincoff A, Gore J, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e637s-e668s.
7. Wiviott S, Braunwald E, McGabe CH, et al. Triton TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-15.
8. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-57.

Links:

Dansk Cardiologisk selskabs nationale behandlingsvejledning:
www.cardio.dk/nbv

Hjerteforeningens hjemmeside med hjertestatistik:
www.hjerteforeningen.dk/film_og_boeger/udgivelser/hjertestatistik/

European Medicines Agency:
www.ema.europa.eu/ema

Medicinpriser i primær sektor:
www.medicinpriser.dk

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. AKS (hidtidig behandling)

Forkortelser:

STEMI = ST segment elevation myocardial infarction
NSTEMI = NONSTEMI = myocardial infarction uden ST segment elevation
PCI = Percutan Coronar Intervention
UAP = Unstable Angina Pectoris
ADP receptor = Adenosin DiPhosphat receptor
ESC = European Society of Cardiology
TCI = Transistorisk Cerebral Iskæmi
COX = Cyclooxygenase

<p>Fagudvalgs sammensætning</p>	<p>Steen E. Husted, ledende overlæge, fagudvalgsformand, Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase Tina Svenstrup Poulsen, afdelingslæge, Ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab, koordinator for arbejdsgruppen 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 Lars Frost, overlæge, Ph.d., Region Midtjylland Birgitte Brock, overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Anna-Marie Bloch Münster, ledende overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Biokemi 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 Nexøe, Dansk Selskab for Almen Medicin, udtrådt 06.03.2012</p>
<p>Faglig ansvarlig arbejdsgruppe</p>	<p>Tina Svenstrup Poulsen, afdelingslæge, Ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab, koordinator for arbejdsgruppen Steen E. Husted, ledende overlæge, fagudvalgsformand, Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase Søren Paaske Johnsen, cand.med., Ph.d., inviteret af formanden</p>

Historisk

Farmakologisk gennemgang og kommentarer

Målgruppe	Behandlere som varetager behandling med antitrombotiske lægemidler. Lægemedelkomiteer Sygehusapoteker
Udarbejdet af	Fagudvalget for Lægemedler til Antitrombotisk Forebyggelse og Behandling, samt Lægemedler 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 originallægemedel i forhold til generiske versioner gælder endvidere et afsnit som er placeret sammen med lægemidlet.

Ufraktioneret heparin	Heparin (B01AB)	Heparin ” Leo” Heparin ” SAD”
Beskrivelse	<p>Ufraktioneret heparin (UFH) består af en heterogen blanding af polysaccharidkæder 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.</p> <p>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.</p>	
Dosering	<p>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.</p> <p>Ved hjertekirurgi anvendes meget høje doser, som neutraliseres med protaminsulfat ved operationens afslutning.</p>	
Monitorering	<p>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.</p>	
Blødningsrisiko	<p>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.</p>	
Elimination	T. 40-150 min., længst efter store doser	
Antidot	<p>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.</p>	

Lavmolekylære hepariner	Dalteparin (B01AB04)	Fragmin
	Enoxaparin (B01AB05)	Klexane
	Tinzaparin (B01AB10)	Innohep
Beskrivelse	<p>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.</p> <p>Styrken af dalteparin og enoxaparin angives i internationale enheder (IE), mens enoxaparin doseres i mg, hvor 1 mg svarer til 100 IE.</p>	
Dosering	<p>Lav tromboseprofylaksedosis, som fx anvendes ved almen kirurgi: Dalteparin 2.500 IE dgl., enoxaparin 20 mg dgl., tinzaparin 3.500 IE dgl.</p> <p>Høj tromboseprofylaksedosis, som fx anvendes ved ortopædkirurgi: Dalteparin 5.000 IE dgl., enoxaparin 40 mg dgl., tinzaparin 4.500 IE dgl.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	
Monitorering	<p>Monitorering er normalt ikke nødvendig, men kan være indiceret fx ved mistanke om overdosering, ved svær nyreinsufficiens, svært overvægtige og hos gravide.</p> <p>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.</p>	
Blødningsrisiko	<p>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.</p>	
Elimination	<p>T. for dalteparin: 2 timer T. for enoxaparin: 4 timer T. for tinzaparin: 1,5 time</p>	
Antidot	<p>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</p>	

	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 ortopædkirurgiske 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 trombocytal, 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 koagulationsekspert. 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	<p>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.</p>	
Dosering	<p>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.</p>	
Monitorering	<p>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.</p>	
Interaktioner (EMA, SPC)	<p><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.</p> <p><i>P-gp-induktorer</i></p>	

	<p>Samtidig indtagelse af P-gp-induktorer (såsom rifampicin (kliniske data), prikbladet perikum (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepin eller phenytoin) forventes at resultere i nedsatte dabigatran-koncentrationer og bør undgås.</p> <p>Samtidig behandling med antikoagulantia, clopidogrel (kliniske data), ASA (kliniske data) samt langtidsbehandling med NSAID (kliniske data) kan øge blødningsrisikoen.</p> <p>Lægemidler, der kan øge risikoen for blødning, bør ikke gives samtidigt med Pradaxa eller bør gives med særlig opmærksomhed samtidigt med Pradaxa.</p>
Blødningsrisiko	<p>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 koagulationseksperter.</p>
Elimination	<p>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.</p>
Antidot	<p>Ingen. Behandling ved blødning: blodtransfusion, friskfrosset plasma, evt. hæmodialyse, som kan reducere plasmakoncentrationen til en tredjedel i løbet af 2-4 timer.</p>

Orale, direkte faktor Xa-hæmmer	Rivaroxaban (B01AX06)	Xarelto																							
Beskrivelse	<p>Direkte faktor Xa-hæmmer, som efter oral indgift optages med en biotilgængelighed på 80-100% og med C_{max} i plasma efter 2-4 timer.</p> <p>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.</p>																								
Dosering	<p>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.</p> <p>DVT og forebyggelse af recidiverende DVT og lungeemboli hos patienter som har haft akut DVT:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Dosering</th> <th style="width: 15%;">Kreatinin-clearance ≥50 ml/min</th> <th style="width: 15%;">Kreatinin-clearance 30-49 ml/min</th> <th style="width: 15%;">Kreatinin-clearance 15-29 ml/min</th> <th style="width: 15%;">Kreatinin-clearance ≤ 15 ml/min</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dag 0 - 21</td> <td>15 mg x 2</td> <td>15 mg x 2</td> <td rowspan="2">Anvendes med forsigtighed efter en individuel vurdering</td> <td rowspan="2">Anvendes ikke</td> </tr> <tr> <td>Efter dag 21</td> <td>20 mg x 1</td> <td>15 mg x 1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Dosering</th> <th style="width: 15%;">Kreatinin-clearance ≥50 ml/min</th> <th style="width: 15%;">Kreatinin-clearance 30-49 ml/min</th> <th style="width: 15%;">Kreatinin-clearance 15-29 ml/min</th> <th style="width: 15%;">Kreatinin-clearance ≤ 15 ml/min</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dag 0 - 90/365</td> <td>20 mg x 1</td> <td>15 mg x 1</td> <td>Anvendes med forsigtighed efter en individuel vurdering</td> <td>Anvendes ikke</td> </tr> </tbody> </table>		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	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
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																							
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	<p>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.</p> <p>APTT og INR stiger kun lidt og bør ikke anvendes til vurdering af den antikoagulerende virkning.</p>																								
Interaktioner (EMA, SPC)	<p><i>Kraftige hæmmere af både CYP3A4 og P-gp</i></p> <p>Xarelto bør ikke anvendes til patienter i samtidig systemisk behandling med azolantimykotika (som f.eks. ketoconazol</p>																								

	<p>(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.</p> <p><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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Blødningsrisiko	<p>Der er øget blødningsrisiko ved nedsat trombocytantal, dårligt fungerende trombocytter, nedsat koncentration af koagulationsfaktorer, høj alder, lav legemsvægt, høj D-dimer, nedsat nyrefunktion, stærkt nedsat leverfunktion, nylig blødning.</p> <p>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.</p>
Elimination	<p>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.</p>
Antidot	<p>Ingen. Behandling ved blødning: blodtransfusion, friskfrosset plasma.</p>

Orale, direkte faktor Xa-hæmmer	Apixaban (B01A)	Eliquis
Beskrivelse	<p>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 C_{max} efter 3 – 4 timer.</p> <p>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)</p>	
Dosering	<p>Elektiv hofte- og knæalloplastik: 2,5 mg x 2 dgl. Første dosis 12 - 24 timer efter indgrebet.</p> <p>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.</p>	
Monitorering	<p>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.</p> <p>APTT og INR påvirkes kun lidt og bør ikke anvendes til vurdering af den antikoagulerende virkning.</p>	
Interaktioner (EMA, SPC)	<p><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.</p> <p><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).</p> <p>Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID, kliniske data) herunder acetylsalicylsyre (kliniske data). Andre trombocyttaggregationshæmmere eller andre antitrombotiske stoffer anbefales ikke ved samtidig behandling med apixaban.</p> <p>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 antagonist og andre orale antikoagulanter.</p>	
Blødningsrisiko	<p>Der er øget blødningsrisiko ved nedsat trombocytantal, trombocytdefekter, medfødt eller erhvervet</p>	

	<p>koagulations sygdom, høj alder, lav legemsvægt, svært nedsat nyrefunktion og svært nedsat leverfunktion.</p> <p>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 koagulationseksperter.</p>
Elimination	<p>Ca. 25 % udskilles som metabolitter, det meste med fæces. Den renale udskillelse er ca. 27 %. Plasmahalveringstiden er ca. 12 timer.</p> <p>Anbefales ikke ved kreatininclearance < 15 ml/min. Anvendes med forsigtighed ved kreatininclearance 15-29 ml/min.</p>
Antidot	<p>Ingen. Behandling ved blødning: frisk frosset plasma</p> <p>Det antages, at blødninger kan behandles med frisk frosset plasma (15 ml/kg) og/eller protrombin complex koncentrat</p>

Cyclooxygenasehæmmere	Acetylsalicylsyre (N02BA01)	Hjerdyl
		Hjertemagnyl
		Magnyl
Beskrivelse	<p>Stoffet hæmmer trombocytternes cyklooxygenase enzym, hvorved produktionen af tromboksan 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 trombocytantal på $300 \times 10^9/l$ vil der således efter 3 døgn pause med ASA være $90 \times 10^9/l$ funktionsdygtige trombocytter.</p> <p>Normal hæmostase kan forventes ved $>50 \times 10^9/l$ normalt fungerende trombocytter.</p>	
Dosering	<p>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.</p>	
Monitorering	<p>Normalt ingen. Effekten kan vurderes ved trombocyt-aggregationsundersøgelse.</p>	
Blødningsrisiko	<p>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.</p> <p>Pga risiko for graftokklusion tilrådes behandlingen genoptaget få timer efter CABG.</p> <p>Ved karotiskirurgi øger ASA ikke blødningsrisikoen.</p>	
Elimination	<p>Da ASA elimineres hurtigt fra plasma, kan blødning relateret til ASA behandles med infusion af trombocyt-koncentrat.</p>	
Antidot	<p>Ingen</p>	

Fosfodiesterasehæmmere	Dipyridamol (B01AC07)	Persantin Asantin
Beskrivelse	Dipyridamol er en vasodilatator og en svag trombocyt-funktionshæmmer, idet stoffet hæmmer trombocytens 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 trombocytens 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 hovedmetabolitten 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 trombocytens 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 trombocytens P2Y ₁₂ receptorer, der aktiveres af ADP. Herved hæmmes trombocyt-aktivering og -aggregation.	
Dosering	Effekten på trombocytten opnås 3-4 timer efter 300-600 mg clopidogrel og vedligeholdes med 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-enzymet for at danne den aktive metabolit, der hæmmer trombocyttaggregationen.

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-isoenzymet. 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-enzymet, hvoraf nogle er polymorfe eller genstand for hæmning af andre lægemidler, vil ikke alle patienter opnå passende trombocyttaggregation.

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 original 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 (assesmentrapporter 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.

Bilag 2.

Birgitte Klindt Poulsen et al. New oral anticoagulants: A systematic review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function.
Publikationen er antaget til publikation af DRUGS med mindre justeringer. Fortrolig version kan rekvireres hos forfatteren, BKZ@FARM.AU.DK, indtil publikation har fundet sted.

Historisk

Historisk

Bilag 3

Aspekter af patientsikkerhed ved behandling med antitrombotika

Målgruppe	Behandlere som varetager behandling med antitrombotiske lægemidler. Lægemedelkomiteer Sygehusapoteker
Udarbejdet af	Fagudvalget for Lægemedler til Antitrombotisk Forebyggelse og Behandling, samt Lægemedler 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 ordinerings 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.

Historisk

Monitorering og blødning

ved indikationerne

- Akut koronar syndrom
- Apopleksi
- Tromboseprofylakse ved ortopædi, generel kirurgi, cancerkirurgi og medicinske tilstande.
- (Atrieflimmer og venøs tromboembolisme forventes tilføjet inden oktober 2012)

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 skal overvejes. Behandling retter sig mod at undersøge og korrigere mulige kirurgiske årsager til blødning samtidigt med 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 blødnings scorer

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

Blødningscoren HAS-BLED (udviklet til anvendelse ved VKA-behandling) har vist at kunne prædiktere alvorlige blødninger hos patienter med atrieflimren og risiko for død, den består af: Hypertension, apopleksi, abnorm lever- eller nyrefunktion, 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 blødningscore 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 livsvigtig organ (intrakranielt, intraspinalt, intraokulært, intraartikulært, retroperitonealt),
- 3) Hgb fald på 2g/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 outcome 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% (confidens interval) for de ekstraherede outcome for at vurdere om der er signifikant forskel i effekten mellem 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 ortopedisk kirurgiske henholdsvis mavearmkirurgiske indgreb og patienter som er indlagte på medicinsk afdeling. For at støtte overblikket er der valgt at farvelægge de felter med signifikant forskel imellem intervention og comparator, 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 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 outcome (9;10). TTI bør derfor ligge > 70% (Trombocardiologi rapporten, se link nederst).

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

Activeret partial thromboplastin tid (APTT) og activeret clotting tid (ACT) bruges til at monitorere terapeutisk behandling med infusion af 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-elastic hemostatic assays så som Thrombelastograph (TEG[®]) og Thrombelastometry (ROTEM) er valideret til detektion 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[®] er valideret til detektion (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 insensitiv (14), derimod er anti-Xa valideret til detektion (15). Apixaban øger INR, men er relativt insensitiv 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 insensitiv, idet sensitiviteten tabes, når den antikoagulerende effekt når terapeutisk niveau (> 200ng/ml) (17). Ecarin clot tids bestemmelsen (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).

Trombocytfunctions hæmmere

I studier af disse stoffer er der ikke foretaget rutinemæssig biokemisk terapeutisk monitorering og dette er derfor på nuværende tidspunkt ikke indiceret, men monitorering af graden af trombocytfunctions hæmning med funktionelle analyse (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.

I tilfælde med alvorlig eller livstruende blødning (eller forventet i forbindelse med akut kirurgi) kan der blive tale om at overveje pausering eller revertering i forhold til indikationen for den antitrombotiske behandling. Det er dog vigtigt at være opmærksom på stents i hjertet eller hjerne samt kunstige hjerteklapper eller anden høj tromboserisiko, hvor der gælder helt særlige forholdsregler da pausering/revertering betydeligt øger risiko for trombo-emboliske 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 blødningsvolumen med blodprodukter i balance som SAGM (erythrocytkoncentrat) 3 : Frisk frosset plasma (FFP) 3 : Trombocyt koncentrat 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) 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), eller
- Overvej i helt særlige tilfælde rekombinant faktor VIIa (NovoSeven[®]) (20-40 mikrog/kg legemsvægt).

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; 24)

- Pausér behandlingen.
- Tidlig brug af frisk frosset plasma ved blødning
- Overvej rekombinant faktor VIIa (NovoSeven[®]) (20-40 mikrog/kg legemsvægt)

4.4.3 Faktor Xa hæmmere – Apixaban/Rivaroxaban - alvorlig eller livstruende blødning (25, 26)

- 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

(24, 27, PRAB-rapport, se link nederst)

- Pausér behandlingen.
- Tidlig brug af frisk frosset plasma ved blødning
- Genetabler renal clearance 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

(28, 29, 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 opvejes 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 (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**
 - Søg rådgivning hos lokal blødnings-/koagulations-ekspertise, hvis muligt.
 - Monitorer den antitrombotiske effekt, hvis muligt.
 - Erstat det tabte blødningsvolumen med blodprodukter i balance.
 - Find årsag til blødning og stop den, hvis kirurgisk muligt.
 - Reverter den antitrombotiske effekt – helt eller delvis – og monitorer dette!
 - 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) Elmer J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literature. *Transfus Med*. 2012 Apr;22(2):108-1
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.

- 28) 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.
- 29) 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

Historisk

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

Trial	N	Follow-up MDR	Intervention	Dosis (mg)	Comparator	Dosis (mg)	All-cause mortality	CVC mortality	Stroke all-cause	MI	Intra-cranial bleeds	Trans-fusions-krævende blødning	Fatal bleeding	ISTH major bleeds
							RR * (CI95%)	RR * (CI95%)	RR * (CI95%)	RR * (CI95%)	RR * (CI95%)	RR * (CI95%)	RR * (CI95%)	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)

Clopidogrel = Clopidogrel; Prasugrel = Prasugrel; Ticagrelor = Ticagrelor

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)	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	19185	22,9	Clopidogrel	75	ASA	325	0,98	0,92	0,95	0,56

(Stroke < 6 mdr /MI < 35 d/perifer)							(0,87-1,10)	(0,80-1,07)	(0,83-1,08)	(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	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	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	Dalteparin (post-operative start)	5000	1,22 (0,35-4,24)	0,82 (0,54-1,23)	1,3 (0,87-2,09)
DaPP	281	1,2	Dalteparin	5000	Placebo	-	-	0,38	0,34

								(0,14-0,99)	(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, mavetarm-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	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	Dalteparin i 7 dage	5000	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	Tinzaparin i 7 dage	3500	-	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	Intervention	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	Apixa	2,5x2	Enoxa	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	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	Enoxa	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	Enoxa	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	Dalte	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; Enoxas = 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 laboratorieanalyzers 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 detektionsformål

++ = monitoring med terapeutisk formål

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

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

HIDTIDIG BEHANDLINGSPRAKSIS for Trombocythæmning ved Akut Koronart Syndrom (AKS)

Den 3.2.2012 er praksis for behandling af patienter med STEMI/NSTEMI/UAP nedenstående.

Region Syd (PCI center: Odense Universitetshospital):

STEMI med PCI:

Præhospital behandling:	tablet ASA 300 mg tablet TICA 180 mg ¹
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet TICA 90 mg x 2 dagligt i 12 mdr. ¹

NSTEMI/UAP med og uden PCI:

Indledende behandling:	tablet ASA 300 mg tablet TICA 180 mg ¹
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet TICA 90 mg x 2 dagligt i 12 mdr. ¹

Region Midt (PCI center: Aarhus Universitetshospital):

STEMI med PCI:

Præhospital behandling:	inj. ASA 500 mg intravenøst tablet CLO 600 mg
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet TICA 90 mg x 2 dagligt i 12 mdr. ¹ eller tablet CLO 75 mg x 1 dagligt i 12 mdr. eller tablet PRA 10 mg x 1 dagligt i 12 mdr. ²

NSTEMI/UAP med og uden PCI:

Indledende behandling:	tablet ASA 300 mg tablet CLO 600 mg eller tablet TICA 180 mg ¹ eller tablet PRA 60 mg ³
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet TICA 90 mg x 2 dagligt i 12 mdr. ¹ eller tablet CLO 75 mg x 1 dagligt i 12. mdr. eller tablet PRA 10 mg x 1 dagligt i 12 mdr. ²

Region Nord (PCI center: Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus):

STEMI med PCI:

Præhospital behandling:	tablet ASA 300 mg tablet CLO 600 mg
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet CLO 75 mg x 1 dagligt i 12 mdr.

NSTEMI/UAP med og uden PCI:

Indledende behandling:	tablet ASA 300 mg tablet TICA 180 mg ¹
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet TICA 90 mg x 2 dagligt i 12 mdr. ¹

Region Sjælland (PCI center ved NSTEMI/UAP: Roskilde Sygehus, ved STEMI er PCI center Righospitalet):

STEMI med PCI:

Præhospital behandling:	tablet ASA 300 mg tablet PRA 60 mg ³
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet PRA 10 mg x 1 dagligt i 12 mdr. ²

NSTEMI/UAP med og uden PCI:

Indledende behandling:	tablet ASA 300 mg tablet TICA 180 mg ¹
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet TICA 90 mg x 2 dagligt i 12 mdr. ¹

Region Hovedstaden (PCI centre: Righospitalet):

STEMI med PCI:

Præhospital behandling:	tablet ASA 300 mg tablet PRA 60 mg ³
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet PRA 10 mg x 1 dagligt i 12 mdr. ²

NSTEMI/UAP med og uden PCI:

Indledende behandling:	tablet ASA 300 mg tablet TICA 180 mg ¹
eller	tablet PRA 60 mg ³
eller	tablet CLO 600 mg
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet TICA 90 mg x 2 dagligt i 12 mdr. ¹
eller	tablet CLO 75 mg x 1 dagligt i 12 mdr.
eller	tablet PRA 10 mg x 1 dagligt i 12 mdr. ²

Region Hovedstaden (PCI center ved NSTEMI/UAP: Gentofte Sygehus, ved STEMI er PCI center Righospitalet):

STEMI med PCI:

Præhospital behandling:	tablet ASA 300 mg tablet PRA 60 mg ³
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet PRA 10 mg x 1 dagligt i 12 mdr. ²

NSTEMI/UAP med og uden PCI:

Indledende behandling:	tablet ASA 300 mg tablet TICA 180 mg ¹
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet TICA 90 mg x 2 dagligt i 12 mdr. ¹

¹ Gives ikke ved tidligere hæmorrhagia cerebri.

² Ved alder >75 år og/eller vægt under 60 kg gives 5 mg x 1.

³ Gives ikke ved tidligere TCI/apopleksi.