

Baggrundsnotat for Tromboseprofylakse som Sekundær Profylakse ved Apopleksi

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	Neurologiske afdelinger, og andre afdelinger som behandler patienter med apopleksi 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	17. juli 2012

Baggrundsnotatet er i væsentlig grad baseret på kliniske retningslinjer (Referenceprogram for Apopleksi (1) og Trombokardiologi-rapporten (2)) udarbejdet af Dansk Selskab for Apopleksi og Dansk Cardiologisk Selskab medicinske selskaber og internationale guidelines (3). Notatet vedlægges som dokumentation for behandlingsvejledningen.

Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende lægemiddelgrupper i ATC-nummerorden:

B01AC04, clopidogrel

B01AC06, acetylsalicylsyre

B01AC07, dipyridamol retard

B01AC30, dipyridamol retard comp (dipyridamol + acetylsalicylsyre)

Patientgrundlag

Prævalensen af personer som tidligere har haft trombo-embolisk apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi er ca. 40.000 personer i Danmark. Hvert år får ca. 13.000 personer i Danmark trombo-embolisk apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI). Tromboseprofylakse er som udgangspunkt livslang. Behandlingen har til formål at reducere risiko for fornyet iskæmisk cerebralt insult, idet den forventede risiko for apopleksi angives til 13 % i det første år og 4 % årligt herefter (4), den højeste risiko findes inden for det første døgn (5). Behandlingen påbegyndes derfor så tidligt som muligt.

Patienter behandles såvel i almen praksis som i sygehusvæsnet (særligt neurologi/apopleksiafsnit)

Diagnose stilles på baggrund af klinik og billeddiagnostik, jævnfør Referenceprogram for Apopleksi (1).

Sygdomsstatus: Spænder fra patienter uden mén til svært handicap.

Hidtidig behandling: Akut anvendes en støddosis af acetylsalicylsyre efterfulgt af en livslang blodpladehæmmerbehandling. Aktuelt anvendes clopidogrel og acetylsalicylsyre + dipyridamol som ligeværdige behandlinger, hvor behandlingsvalg for den enkelte patient afhænger af bivirkningsprofil og forhold vedrørende compliance.

Prognose: Behandling med blodpladehæmmer medfører en klinisk relevant risikoreduktion for fornyet apopleksi, AMI og død hos denne patientpopulation.

Behandlingskriterier

Ved diagnosticering af iskæmisk tromboembolisk apopleksi eller TCI findes indikation for blodpladehæmmerbehandling med henblik på tromboseprofylakse, når atrieflimren eller anden hjertesygdom medførende kardio-embolisk patofysiologi er udelukket.

Clopidogrel og acetylsalicylsyre + dipyridamol ER (extended release) er ligeværdige, hvad angår effekt på forebyggelse af nye cerebrovasculære tilfælde, og behandlingsvalg træffes på baggrund af bivirkningsprofil, dokumenteret samtidig perifer vaskulær og/eller kardiovaskulær sygdom og forhold vedrørende den enkelte patients compliance, idet behandlingsvalget skal træffes med tanke på, at der er tale om en livslang behandling. Behandlingen påbegyndes akut.

Beslutning om behandlingsvalg varetages med udgangspunkt i patientens vaskulære sygdomsprofil. Ved forventet behov for kirurgisk behandling, kan ASA + dipyridamol ER foretrækkes, da det reducerer tiden patienten skal være uden tromboseprofylakse i forbindelse med indgrebet.

Seponeringskriterier og pauser

Der henvises til retningslinje fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (www.dsth.dk – PRAB rapporten). Som udgangspunkt er behandlingen livslang, men ved kirurgiske indgreb og lignende vil der være behov for pausering. Såfremt patienten udvikler hæmoragisk cerebrovaskulær sygdom, baseres fremtidig tromboseprofylaktisk behandling på en individuel vurdering på ekspertniveau.

Skiftekræterier

Skift vil ske på baggrund af bivirkninger, patientønske og compliance; samt i tilfælde af ændrede indikationsforhold, typisk ved udvikling af atrieflimren.

Effekt, bivirkninger, interaktioner og evt. kontraindikationer for de enkelte lægemidler

Støddosis af acetylsalicylsyre inden for 48 timer forebygger 5 tilfælde af vaskulær død og 4 tilfælde af ikke-dødelig apopleksi pr. 1.000 behandlede patienter med akut apopleksi. En større metaanalyse (6) af studier med blodpladehæmmerbehandling – primært acetylsalicylsyre i daglige doser på 75 – 1000 mg findes i undergruppen af patienter med tidligere apopleksi/TCI medførte blodpladehæmmerbehandling en relativ risikoreduktion for apopleksi, AMI eller vaskulær død på 22 % svarende til en absolut reduktion på 36 tilfælde pr. 1000 patienter behandlet i gennemsnitlig 29 måneder.

Behandling med clopidogrel (75 mg/dag) sammenlignet med acetylsalicylsyre (325 mg/dag) hos patienter med manifest aterosklerotisk sygdom medfører ved behandling i ét år en statistisk signifikant absolut reduktion i risiko for apopleksi, AMI eller vaskulær død fra 5,8 % til 5,3 %, svarende til en relativ risikoreduktion på 8,7 % ved behandling med clopidogrel i forhold til ASA alene (7). Behandling med dipyridamol + acetylsalicylsyre versus acetylsalicylsyre alene viser i en metaanalyse (8) (baseret på studier omfattende doser af acetylsalicylsyre fra 30 – 500 mg dagligt) hos patienter med tidligere TCI/apopleksi at tillæg af dipyridamol til ASA behandling medfører en relativ risiko reduktion for apopleksi på 23 %. Clopidogrel 75 mg x 1 og dipyridamol retard comp (dipyridamol 200 mg + acetylsalicylsyre 25 mg x 2) er sammenlignet direkte i et RCT hos patienter med tidligere apopleksi/TCI, hvor frekvensen af apopleksi eller alvorlige blødninger var 11,7 % i acetylsalicylsyre + dipyridamol retard gruppen vs. 11,4 % i clopidogrel-gruppen; forskellen var ikke signifikant og præparaterne betragtes derfor som ligeværdige ved ikke-kardio-embolisk iskæmisk apopleksi. (9).

Den lave dosering af acetylsalicylsyre (50 mg/dag) i kombinationspræparatet dipyridamol retard comp (dipyridamol 200 mg + acetylsalicylsyre 25 mg x 2) vurderes ikke at være tilstrækkelig høj til behandling af patienter med erkendt samtidig iskæmisk kardiovaskulær tilstand (standard her er 75 mg daglig), da den lave dosis ikke findes tilstrækkeligt undersøgt. Clopidogrel anbefales ved samtidig perifer vaskulær sygdom eller iskæmisk hjertesygdom på baggrund af primært data fra CAPRIE studiet (7). Dipyridamol retard comp (dipyridamol 200 mg + acetylsalicylsyre 25 mg x 2) er undersøgt i EARLY-studiet fundet sikkert og effektivt i perioden fra 24 timer til 7 dage efter akut apopleksi (10). Jf. Den farmakologiske gennemgang bilag (1) er clopidogrel et pro-drug, hvorfor der enten begyndes med en støddosis clopidogrel eller der gives tillæg af ASA i 5 dage.

Clopidogrel opnår ved initial stød-dosis på 300 mg, fuld effekt allerede efter 3-4 timer. Ved initial og fortsat anvendelse af clopidogrel 75 mg opnås først steady state (fuld effekt) efter mere end 3 dage. Clopidogrel 300 mg er imidlertid ikke godkendt til denne indikation (se bilag 1).

Valg af lægemiddel

Tromboseprofylakse med clopidogrel eller acetylsalicylsyre + dipyridamol rekommanderes efter iskæmisk apopleksi eller TCI (evidens af moderat kvalitet).

Acetylsalicylsyre + dipyridamol rekommanderes i forhold til acetylsalicylsyre alene (evidens af høj kvalitet).

Clopidogrel rekommanderes i forhold til acetylsalicylsyre (evidens af høj kvalitet).

Clopidogrel rekommanderes med forbehold ved dokumenteret perifer vaskulær sygdom eller iskæmisk hjertesygdom (evidens af moderat kvalitet).

Hos patienter med både iskæmisk og hæmoragisk cerebrovaskulær sygdom beror behandlingen på en individuel risikovurdering, idet der ikke foreligger konklusiv evidens og det kliniske udgangspunkt varierer.

Der henvises til Referenceprogram for Apopleksi (www.dsfa.dk) og Trombokardiologi rapporten (www.cardio.dk).

Patientsikkerhed og praktiske forhold, herunder compliance

Blodpladehæmmere medfører i reglen ikke patientsikkerhedsmæssige udfordringer og stiller ikke specielle krav til praktiske forhold.

Dog kan signifikant overdosering medføre øget blødningsrisiko og for acetylsalicylsyre kan kompliceret og potentielt livstruende forgiftning med flere toksiske mekanismer involveret ses; normalt først ved indtag af >100 mg/kg i mere end 2 døgn. Dette udelukker for praktiske formål accidental intoxication, de anvendte doser til apopleksi-profylakse taget i betragtning.

Compliance kan påvirkes af antal daglige doseringer og eventuelle bivirkninger. Dipyridamol medfører hos over 10 % hovedpine eller gastrointestinale gener, bivirkninger der dog oftest forsvinder inden for dages behandling, særligt ved et optrappingsregime.

Økonomiske overvejelser

Blodpladehæmmere er aktuelt ikke dyre og økonomiske overvejelser har en begrænset rolle i præparatvalg og for compliance.

Behandlingsmål

80 % af alle patienter i målgruppen skal være i behandling med blodpladehæmmere

Behandlingsvalg

Alle patienter med indikation for blodpladehæmmerbehandling som tromboseprofylakse efter apopleksi eller TCI i henhold til guidelines skal tilbydes behandling med et af ovennævnte stoffer.

Hvad angår præparatvalg skal følgende forhold vurderes:

- Ved anden vaskulær sygdom (kardiel eller perifer) vælges clopidogrel
- Ved forventet behov for kirurgiske indgreb anvendes dipyridamol
- Ved konstateret migræne anbefales clopidogrel
- Ved patienter som kan forventes at have svært ved at administrere flere daglige doseringer, vælges behandling med færre doseringer.

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:

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

Ud fra et farmakologisk synspunkt er det et generelt mål at opnå maksimal antitrombotisk effekt i forhold til specielt blødningsrelaterede bivirkninger i løbet af kortest mulige tid. I praksis anvendes støddosis på clopidogrel 300 mg efterfulgt af daglige doser clopidogrel 75 mg. Denne dosering ikke er godkendt for denne indikation.

Ved initial anvendelse af acetylsalicylsyre anvendes tilsvarende acetylsalicylsyre 300mg efterfulgt af tablet acetylsalicylsyre 75 mg dagligt.

Doseringstabel for de enkelte behandlingsregimer

<p>Til patienter</p> <ul style="list-style-type: none"> • med samtidig perifer vaskulær sygdom eller iskæmisk hjertesygdom • for hvem kun 1 daglig dosering er en fordel • med intolerabel hovedpine ved behandling med dipyridamol <p>er clopidogrel regimer særligt velegnet (tablet/kapsel)</p> <p><u>Initialt på indlæggelsesdagen:</u> Clopidogrel 300 mg x 1 som engangs støddosis* eventuelt suppleret med acetylsalicylsyre 300 mg x 1 som engangs støddosis</p> <p><u>Vedligeholdelse, livslangt fra dag 1:</u> Clopidogrel 75 mg</p>	<p>Til patienter</p> <ul style="list-style-type: none"> • med forventet behov for kirurgi <p>er dipyridamol retard + acetylsalicylsyre (ASA) regimer særligt velegnet (tablet/kapsel)</p> <p><u>Initialt på indlæggelsesdagen:</u> Acetylsalicylsyre 300mg x 1 som engangs støddosis</p> <p><u>Vedligeholdelse, livslangt fra dag 1:</u> Dipyridamol retard 200 mg + acetylsalicylsyre 25 mg (kombinationsbehandling) x 2</p>
<p>eller</p> <p><u>Initialt på indlæggelsesdagen:</u> Acetylsalicylsyre 300 mg x 1 som engangs støddosis</p> <p><u>Vedligeholdelse fra dag 1:</u> Acetylsalicylsyre 75 mg i 5 dg + clopidogrel 75 mg livslangt</p>	<p>eller</p> <p><u>Initialt på indlæggelsesdagen:</u> Acetylsalicylsyre 300mg x 1 som engangs støddosis</p> <p><u>Vedligeholdelse, livslangt fra dag 1:</u> Dipyridamol retard 200 mg x 2 + acetylsalicylsyre 75 mg x 1</p>

*Tablet clopidogrel 300 mg som støddosis sikrer fuld effekt indenfor 3-4 timer. Denne optimerede dosering er ikke godkendt til denne indikation. Vanlig praksis fremgår af doseringstabellen.

Behandlingsmål

90 % af alle patienter i målgruppen skal være i behandling med en af de mulige blodpladehæmmere.

Efterlevelsesmål

Mindst 90 % af patientpopulationen med indikation for pladehæmmerbehandling efter apopleksi eller TCI skal i behandling.

Organisatoriske forhold.

Apopleksi er at betragte som er en kronisk lidelse, jfr. Forløbsprogram for voksne med erhvervet hjerneskade, hvor der er behov for årlig kontrol med særlig fokus på compliance, blodtryk, komorbiditet, nyrefunktion og anden medicinsk behandling uanset typen af anti-trombotisk behandling.

Referencer:

Links:

- (1) Referenceprogram for apopleksi: www.dsfa.dk
- (2) Trombocardiologi rapport: www.cardio.dk
- (3) European Stroke Organisations Guidelines for Management of Ischaemic Stroke www.eso-stroke.org/recommendations.php
- (4) Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Stroke. 1994;25:333-7
- (5) Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA A. Chandratheva, MRCP, Z. Mehta, DPhil, O. C. Geraghty, MRCP, L. Marquardt, MD, P. M. Rothwell, MD, PhD, FRCP, FMedSci and On behalf of the Oxford Vascular Study. Neurology, 2009;72:
- (6) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71
- (7) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
- (8) Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Stroke. 2008;39(4):1358.
- (9)
- (10) Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial Reinhard Dengler Hans-Christoph Diener MD b, Andreas Schwartz MD c, Martin Grond MD d, Helmut Schumacher PhD e, Thomas Machnig MD f, Christoph Cyrill Eschenfelder MD e g, Joachim Leonard PhD e, Karin Weissenborn MD a, Andreas Kastrup MD h, Roman Haberl MD i, for the EARLY investigators[‡] The Lancet Neurology, 2010;9: 159 - 166,

Bilag:

1. Farmakologisk gennemgang og kommentarer
2. New Oral Anticoagulants inkl. skemaer
3. Aspekter af patientsikkerhed ved behandling med antitrombotika
4. Monitorering og blødning

<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 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 Lars Frost, overlæge, Ph.d., Region Midtjylland 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>Hanne Krarup Christensen, overlæge, Ph.d., Dansk Neurologisk Selskab, koordinator af 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