

## Baggrundsnotat for behandling af nye patienter med Akut Koronart Syndrom (AKS) med lægemidler med trombocythæmmende effekt

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

<b>Målgruppe</b>	Cardiologiske afdelinger, og andre afdelinger som behandler patienter med akut koronart syndrom Lægemedelkomiteer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for antitrombotika under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	September 2015	Version: 2.0 Dok.nr: 189556 Offentliggjort: November 2015

### Indholdsfortegnelse

1 Formål .....	2
2 RADS anbefalinger .....	2
3 Forkortelser .....	2
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	3
6 Metode .....	4
7. Effekt og bivirkninger .....	5
8 Adherence .....	7
9 Håndtering af lægemidlerne .....	8
10 Værdier og præferencer .....	8
11 Konklusion vedr. lægemidlerne .....	8
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation .....	10
13 Kriterier for igangsætning af behandling .....	11
14 Monitorering af effekt og bivirkninger .....	11
15 Kriterier for skift af behandling .....	11
16 Kriterier for seponering af behandling .....	11
18 Monitorering af lægemiddelforbruget .....	12
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet .....	12
20 Bilagsoversigt.....	12
21 Referencer .....	13
22 Fagudvalgets sammensætning.....	14
23 Ændringslog .....	15

## 1 Formål

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

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

## 2 RADS anbefalinger

- Beslutning om præhospital, indledende eller efterfølgende trombocythæmmende behandling tages af ambulancelæge henvisende eller modtagende sygehus henholdsvis interventionelle cardiologer.
- Efterlevelseshæmmet er > 80 % af patienterne skal behandles med 1. linje behandling
- 1. linjebehandling er
  - Initialt:  
tablet acetylsalicylsyre 300 mg +  
tablet ticagrelor 180 mg
  - Efterfølgende behandling:  
tablet acetylsalicylsyre 75 mg dagligt livslangt +  
tablet ticagrelor 90 mg x 2 i 12 måneder

## 3 Forkortelser

ACCP	American College og Chest Physicians
ADP	Adenosine Diphosphate
AKS	Akut Koronart Syndrom
ASA	Acetylsalicylsyre
COX	CycloOxygenase
DCS	Dansk Cardiologisk Selskab
ECS	European Society of Cardiology
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
NOAK	Nye Orale AntiKoagulationsmidler (apixaban, rivaroxaban & dabigatran)
NSTEMI	non-ST-Elevations Infarkt
PCI	Percutan Coronar Intervention
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
STEMI	ST-Elevations Infarkt
TCI	Transistorisk Cerebral Iskæmi
UAP	Ustabil Angina Pectoris

## 4 Baggrund

### 4.1 Introduktion

Formålet med dette baggrundsnotat er at tilvejebringe nationale vejledninger 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 med primær PCI. Dette er i overensstemmelse med ESC guidelines, hvorfor der ikke er 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.

### 4.2 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 irrelevant 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.

## 5 Lægemidler

B01AC04	clopidogrel	ADP-receptor blokker	Forebyggelse af atherotrombotiske komplikationer til patienter med akut koronarsyndrom
B01AC06	acetylsalicylsyre	COX hæmmer	Akut og kronisk iskæmisk hjertesygdom
B01AC22	prasugrel	ADP-receptor blokker	Forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter med akut koronarsyndrom
B01AC24	ticagrelor	ADP-receptor blokker	Forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter med akut koronarsyndrom

## 6 Metode

RADS arbejder med udgangspunkt i GRADE metoden som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg ([www.rads.dk](http://www.rads.dk)).

Fagudvalget baserer sit arbejde på Dansk Cardiologisk Selskabs (DCS) guideline 2015. DCS guideline er opdateret pr. 15.06.2015, og inkluderer litteratur frem til juni 2015. Fagudvalget vurderer derfor, at det ikke har været nødvendigt at foretage en yderligere litteratursøgning.

DCS guideline tager udgangspunkt i såvel guideline fra ESC (2014) og ACCP (2012). ACCP guidelines er udført ud fra GRADE metodikken.

I det efterfølgende henvises der således til de konklusioner, som fremgår af Dansk Cardiologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning 2015 (2, kapitel 1).

Vedrørende lægemiddelspecifikke spørgsmål henvises til det godkendte produktresumé (17, 18).

### 6.1 Kliniske spørgsmål

Er der væsentlige faktorer som kvalificerer eller diskvalificerer en ADP-hæmmer i forhold til de øvrige ADP hæmmere?

### 6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

#### Population

- P<sup>1</sup> Patienter med STEMI, som PCI behandles
- P<sup>2</sup> Patienter med NSTEMI/UAP, som PCI-behandles
- P<sup>3</sup> Patienter med STEMI/NSTEMI/UAP, som ikke PCI-behandles

#### Interventioner

- I<sup>1</sup> ASA
- I<sup>2</sup> Ticagrelor
- I<sup>3</sup> Prasugrel
- I<sup>4</sup> Clopidogrel

#### Komparatorer

- C<sup>1</sup> ASA
- C<sup>2</sup> Ticagrelor
- C<sup>3</sup> Prasugrel
- C<sup>4</sup> Clopidogrel

#### Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- O<sup>1</sup> Kardiovaskulær død
- O<sup>2</sup> Nyt myokardieinfarkt
- O<sup>3</sup> Ekstrakranielle blødninger

### 6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

Der er som angivet ikke foretaget supplerende litteratursøgning, da DCS guideline 2015 er opdateret med inklusion af relevante nye studier pr. 15.06.2015.

## 7. Effekt og bivirkninger

### Forskelle i effekt og alvorlige bivirkninger

ASA hæmmer tromboxane A<sub>2</sub> 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 P2Y<sub>12</sub> 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 P2Y<sub>12</sub> receptor. Sammenlignet med clopidogrel medfører ticagrelor en hurtigere og mere komplet hæmning af ADP-induceret trombocyt aggregation (4).

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 anvendes i Triton studie dosis 10 mg x 1 dosis hos patienter, der vejer > 60 kg og/eller alder < 75 år.

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

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

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

I CURE studiet (5) blev 12.562 patienter med akut koronart syndrom uden ST elevation randomiseret til clopidogrel eller placebo i 3-12 måneder (gennemsnitlig 9 måneder) sammen med ASA. Risikoen for kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi blev reduceret med clopidogrel (9,3 % vs. 11,4 %; relativ risiko 0,80; 95 %, CI 0,72-0,90; p < 0,001). Risikoen for større blødningskomplikationer blev øget med clopidogrel (3,7 % vs. 2,7 %; relativ risiko 1,38; p = 0,001), men der var ikke signifikant flere episoder med livstruende eller intracranial blødning.

I TRITON studiet (7) blev clopidogrel sammenlignet med prasugrel hos 13.608 ASA-behandlede patienter med akut koronart syndrom i en behandlingsperiode fra 6 til 15 måneder. Prasugrel reducerede i forhold til clopidogrel risikoen for kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi (9,9 % vs 12,1 %; HR 0,81; 95 %, CI 0,73-0,90; p < 0,001) og stent trombose blev ligeledes reduceret med prasugrel 1,1 % vs 2,4 %; p < 0,001). Risikoen for kardiovaskulær død blev ikke reduceret. Større blødningskomplikationer var øget hos prasugrel behandlede (2,4 % vs. 1,8 %; HR 1,32; 95 %, CI 1,03-1,68; p = 0,03). Også øget med prasugrel var livstruende blødninger (1,4 % vs. 0,9 %; p = 0,01) og fatale blødninger (0,4 % vs. 0,1 %; p = 0,002).

PLATO studiet (20) sammenlignede hos 18.624 ASA behandlede patienter med akut koronart syndrom effekten af ticagrelor og clopidogrel i 6-12 måneder. Ticagrelor reducerede risikoen for kardiovaskulær død, myokardieinfarkt og apopleksi (9,8 % vs. 11,7 %; HR 0,84; 95 %, CI 0,77-0,92; p < 0,001). Kardiovaskulær død (4,0 % vs. 5,1 %; p = 0,001) og død (4,5 % vs.

5,9 %;  $p < 0,001$ ) blev reduceret med ticagrelor, som øgede risikoen for større blødninger ikke relateret til bypass operation (4,5 % vs. 3,8 %;  $p = 0,03$ ). Ingen signifikant forskel på intrakranielt og fatal blødning i de to grupper.

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

I ACCP 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 efter koronararteriografi forud for inklusion var planlagt PCI. Prasugrel anbefales derfor alene til patienter med AKS, som skal have foretaget akut 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.

Anbefalet behandlingstid for ASA er livslangt (2).

Anbefalet behandlingstid for ADP-receptor blokker er 12 måneder (2, 17).

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

	<b>Effekt af ASA + clopidogrel versus ASA hos patienter med nyligt AKS</b>
Vaskulær mortalitet	Ingen signifikant forskel
Nonfatal MI	16 færre tilfælde pr. 1.000 behandlede
Stroke omfattende nonfatal iskæmisk og hæmorrhagisk stroke	Ingen signifikant forskel
Major ekstrakranielle blødninger	11 flere tilfælde pr. 1.000 behandlede

	<b>Effekt af ASA + prasugrel versus ASA + clopidogrel hos patienter med nyligt AKS og PCI</b>
Vaskulær mortalitet	Ingen signifikant forskel
Nonfatal MI	17 færre tilfælde pr. 1.000 behandlede
Stroke omfattende nonfatal iskæmisk og hæmorrhagisk stroke	Ingen signifikant forskel
Major ekstrakranielle blødninger	7 flere tilfælde pr. 1.000 behandlede

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

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

**Patienter med STEMI** 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** 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**, behandles på patientens hjemstedssygehus, eventuelt i samarbejde med PCI-centre.

**Diagnose** stilles jævnfør Dansk Cardiologisk 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.

### Hidtidig behandling

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

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

### Forskelle i interaktioner og bivirkninger

Se 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  $\geq 75$  år og/eller vægt  $< 60$  kg.

Prasugrel er kontraindiceret ved tidligere TCI/apopleksi.

Ticagrelor er kontraindiceret ved tidligere hæmoragisk 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.

## 8 Adherence

En forudsætning for at den enkelte patient er adherent, det vil sige overholder den behandlingsmæssige aftale med lægen som patienten har indgået, er at patienten har et indgående kendskab til sin sygdom og vigtigheden af at overholde den individuelle ordination.

Hovedparten af patienterne er kompliance med hensyn til den trombocythæmmende behandling. Det anbefales at behandlende sygehusafdeling planlægger individuelt forløb og kontrol af langtidsbehandling både hvad angår antitrombotika dosis og type samt kontrolsted. Overgang fra sygehus til praksissektoren og kommunen med fælles behandlingsmål er beskrevet detaljeret i regionale forløbsprogrammer for iskæmisk hjertesygdom, herunder opgavefordeling ved hjerterehabilitering og mulighed for kontakt til behandlingsansvarlige sygehusafdeling.

## 9 Håndtering af lægemidlerne

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

## 10 Værdier og præferencer

Hjerteforeningen har ikke specifikt givet udtryk for værdier eller præferencer for patienter med AKS.

RADS lægger vægt på optimal evidensbaseret individualiseret behandling i et sammenhængende forløb med klar ansvarsfordeling mellem sektorerne, og hvor de relevante behandlinger kan tilbydes fra alle regioner.

## 11 Konklusion vedr. lægemidlerne

Fagudvalget rekommanderer følgende.

**11.1 Patienter med STEMI, som får foretaget akut PCI behandling,** behandles med ticagrelor 90 mg x 2 dagligt i 12 måneder og acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt. Patienter som ikke tolererer ticagrelor kan behandles med prasugrel 10 mg x 1 dagligt i 12 måneder og acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt eller eventuelt clopidogrel 75 mg x 1 dagligt i 12 måneder og acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt. Clopidogrel anvendes altid, hvis der planlægges samtidig behandling med vitamin K-antagonister (VKA) eller non-vitamin-K-antagonister (NOAK).

**11.2 Patienter med NSTEMI/UAP, som får foretaget subakut PCI behandling,** behandles med ticagrelor 90 mg x 2 dagligt i 12 måneder og acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt. Patienter som ikke tolererer ticagrelor kan behandles med clopidogrel 75 mg x 1 dagligt i 12 måneder og acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt. Clopidogrel anvendes altid, hvis der planlægges samtidig behandling med vitamin K-antagonister (VKA) eller non-vitamin-K-antagonister (NOAK).

**11.3 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).



Der findes 2 randomiserede studier (DAPT(10) og PEGASUS(11)) af længerevarende trombocythæmmende behandling. Patienter med STEMI/NSTEMI/UAP anbefales aktuelt som anført dual trombocythæmmende behandling i 12 mdr. og ikke som rutine længerevarende.

CHAMPION(12) studierne undersøger om parenteralt administreret cangrelor har værdi ved bridging mht ADP hæmmereffekten hos AKS patienter som stentbehandles, men har endnu ikke opnået registrering.

Prasugrel er i TRITON studiet(13) undersøgt hos patienter, hvor koronarpatologien er kendt via en koronararteriografi, og hvor der planlægges PCI-behandling.

Prasugrel i studiedosis 10 mg kan anvendes hos patienter, der vejer > 60 kg og/eller alder < 75 år uden tidligere apopleksi eller TCI.

Patienter med NSTEMI som ikke blev PCI behandlet i TRILOGY studiet (14) havde ikke bedre effekt af prasugrel end clopidogrel. Det samme var tilfældet for patienter > 75 år som fik reduceret prasugrel dosis (5 mg dgl).

Forbehandling med prasugrel i ACCOAST studiet(15) gav øget frekvens af blødningskomplikationer uden forbedret effekt.

Varigheden af dobbelt trombocythæmmende behandling i kombination med AK-behandling (triple behandling) besluttet af den behandlende kardiolog, da denne behandling er ledsaget af en øget blødningstendens. Ved lav blødningsrisiko gives ofte triple behandling med ASA, clopidogrel og AK-behandling i 6 mdr., clopidogrel og AK fra 6-12 mdr., og efter 12 mdr. AK-behandling alene. Ved nyopstået atrieflimren hos AKS patient foretages valg af AK behandling efter samme retningslinier som ved nyopstået atrieflimren hos patienter uden AKS. Ved valg af NOAK anvendes ovennævnte reducerede doser og varigheden af den trombocythæmmende behandling drøftes altid med den behandlingsansvarlige kardiolog.

For VKA eller øvrige NOAK's afsluttes trombocythæmmerbehandling senest efter 12 mdr. Dog kan permanent kombination med ASA 75 mg dagligt overvejes i særlige tilfælde efter rekommendation af PCI læge.

#### **11.4 Behandlingsvejledning**

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

<b>Patienter med STEMI, som PCI-behandles</b>		
	<b>Præhospitalbehandling</b>	<b>Efterfølgende standardbehandling</b>
<b>1. linje</b>	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
<b>2. linje</b>	Tablet acetylsalicylsyre 300 mg + Tablet prasugrel 60 mg	Tablet acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt + Tablet prasugrel 10 mg x 1 dagligt i 12 måneder. Hos patienter $\geq 75$ år og/eller vægt $< 60$ kg, TCI eller apopleksi anbefales clopidogrel
<b>3. linje</b>	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.

<b>Patienter med NSTEMI/UAP, som PCI-behandles</b>		
	<b>Behandling dag 1</b>	<b>Efterfølgende standardbehandling</b>
<b>1. linje</b>	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
<b>2. linje</b>	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.

<b>Patienter med STEMI/NSTEMI/UAP, som ikke PCI-behandles</b>		
	<b>Behandling dag 1</b>	<b>Efterfølgende standardbehandling</b>
<b>1. linje</b>	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
<b>2. linje</b>	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

#### **\* AKS og samtidig AK behandling.**

Ved samtidig AK behandling med VKA er hyppig kontrol og høj TTI særlig vigtig pga øget blødningsrisiko. Ved samtidig AK behandling med VKA eller NOAK kombineres med ASA og clopidogrel efter PCI.

Prasugrel og Ticagrelor kan ikke anbefales til anvendelse samtidig med AK behandling pga øget blødningsrisiko.

Ved igangværende NOAK-behandling ved AKS fortsættes NOAK i reduceret dosis kombineret med clopidogrel og ASA:

- Dabigatran reduceres til 110 mg x 2
- Apixaban reduceres til 2,5 mg x 2
- Rivaroxaban reduceres til 15 mg x 1

## **12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation**

Da der ikke for nogen af populationerne er identificeret indikationer, hvor der er en klar identifikation af flere lægemidler, som med lige vægt kan anvendes i samme linje, er punktet ikke relevant.

### **13 Kriterier for igangsætning af behandling**

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.

### **14 Monitorering af effekt og bivirkninger**

AKS patienter som er invasivt udredt følges i Dansk Hjerte Register.

AKS patienter bør følges i rehabiliteringsdatabase.

Bivirkninger skal indrapporteres til bivirkningsnævnet.

### **15 Kriterier for skift af behandling**

Patienter, som ikke tåler én ADP-receptor blokker, anbefales skift til anden ADP-receptor blokker.

Til patienter, som er i dobbelt trombocythæmmende behandling, og ikke tåler acetylsalicylsyre, findes der ikke alternativt præparat. I stedet anbefales livslang ADP-receptor blokade.

Ved intolerable bivirkninger, som vurderes relateret til behandling med ticagrelor, 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.).

### **16 Kriterier for seponering af behandling**

Behandling med ASA 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.

## 17 Algoritme

En skematisk rækkefølge fremgår af 11.4 Behandlingsvejledning.

## 18 Monitorering af lægemiddelforbruget

### Behandlingsmål

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

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

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

### Efterlevelsesmål

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

## 19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

I henhold til kommissoriet vil ny vurdering af behandlingsområdet blive foretaget efter senest 3 år.

## 20 Bilagsoversigt

### Bilag:

1. Aspekter af patientsikkerhed ved behandling med antitrombotika
2. AKS (hidtidig behandling)

### Supplement:

Blødning under antitrombotisk behandling

## 21 Referencer

1. Koch M, Davidsen M, Juel K for Hjerteforeningen. Hjertekarsygdomme i Danmark: Forekomst og udvikling 2000-2009. ([www.hjerteforeningen.dk](http://www.hjerteforeningen.dk)).
2. Dansk Cardiologisk selskabs nationale behandlingsvejledning: <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 P2Y<sub>12</sub> 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, McCabe 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. ACCP guidelines 2012.
9. ESC 2014 guideline: <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-EACTS-Guidelines-in-Myocardial-Revascularisation-Guidelines-for>
10. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 months antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014; 371: 2156-2166.
11. Long-time use of Ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. Bonaca M, Bhatt DL, Cohen M et al. N Engl J Med 2015; 372: 1791-1800.
12. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. Batt D, Stone GW, Mahaffey KW et al. N Engl J Med; 2013:1303-1313.
13. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. N Engl J M 2007:357:2001-2015.
14. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA et al. N Engl J Med 2012:367:1297-1309.
15. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Montalescot GM, Bolognese L, Dudek D et al. N Engl J Med 2013:369: 999-1010.
16. Medicinpriser i primær sektor: [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk)
17. European Medicines Agency: [www.ema.europa.eu/ema](http://www.ema.europa.eu/ema)
18. Produktresumé acetylsalicylsyre: [www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk)
19. Hjerteforeningens hjemmeside med hjertestatistik: [www.hjerteforeningen.dk/film\\_og\\_boeger/udgivelser/hjertestatistik/](http://www.hjerteforeningen.dk/film_og_boeger/udgivelser/hjertestatistik/)
20. 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.

## 22 Fagudvalgets sammensætning

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

## 23 Ændringslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	Maj 2012	Nyt dokument
2.0	September 2015	Opdateret i henhold til nye DCS guidelines 2015, samt ny opsætning.

**Bilag 1**  
**Dok.nr.: 203822**

**Aspekter af patientsikkerhed ved behandling med antitrombotika**

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

## **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 <sup>1</sup>
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet TICA 90 mg x 2 dagligt i 12 mdr. <sup>1</sup>

#### *NSTEMI/UAP med og uden PCI:*

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

### 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. <sup>1</sup> eller tablet CLO 75 mg x 1 dagligt i 12 mdr. eller tablet PRA 10 mg x 1 dagligt i 12 mdr. <sup>2</sup>

#### *NSTEMI/UAP med og uden PCI:*

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

### 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 <sup>1</sup>
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet TICA 90 mg x 2 dagligt i 12 mdr. <sup>1</sup>

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

*STEMI med PCI:*

Præhospitalet behandling:	tablet ASA 300 mg tablet PRA 60 mg <sup>3</sup>
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet PRA 10 mg x 1 dagligt i 12 mdr. <sup>2</sup>

*NSTEMI/UAP med og uden PCI:*

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

Region Hovedstaden (PCI centre: Røgshospitalet):

*STEMI med PCI:*

Præhospitalet behandling:	tablet ASA 300 mg tablet PRA 60 mg <sup>3</sup>
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet PRA 10 mg x 1 dagligt i 12 mdr. <sup>2</sup>

*NSTEMI/UAP med og uden PCI:*

Indledende behandling:	tablet ASA 300 mg tablet TICA 180 mg <sup>1</sup>
eller	tablet PRA 60 mg <sup>3</sup>
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. <sup>1</sup>
eller	tablet CLO 75 mg x 1 dagligt i 12 mdr.
eller	tablet PRA 10 mg x 1 dagligt i 12 mdr. <sup>2</sup>

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

*STEMI med PCI:*

Præhospitalet behandling:	tablet ASA 300 mg tablet PRA 60 mg <sup>3</sup>
Efterfølgende standard behandling:	tablet ASA 75 mg x 1 dagligt livslangt tablet PRA 10 mg x 1 dagligt i 12 mdr. <sup>2</sup>

*NSTEMI/UAP med og uden PCI:*

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

<sup>1</sup> Gives ikke ved tidligere hæmorhagia cerebri.

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

<sup>3</sup> Gives ikke ved tidligere TCI/apopleksi.