

Behandlingsvejledning for oral antikoagulationsbehandling ved *non-valvulær* atrieflimren

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

Målgruppe	Afdelinger og læger der behandler patienter med <i>non-valvulær atrieflimren</i> . Lægemedelkomiteer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget for lægemidler til antitrombotisk forebyggelse og behandling, samt lægemidler til trombocythæmning hos patienter med kardiologiske lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	24. januar 2013	Version: 1.3 Dok. No.: 182919 Dato: December 2014

Behandlingsvejledningen er udarbejdet på basis af Baggrundsnotatet for terapiområdet. Baggrundsnotat med referenceangivelser, samt denne behandlingsvejledning kan downloades fra Danske Regioners hjemmeside, www.regioner.dk.

Behandlingsvejledningen omfatter både nydiagnosticerede patienter med *non-valvulær atrieflimmer* og flagren (AF) og patienter, der allerede er i behandling med *vitamin K-antagonister (VKA)* som profylakse mod tromboemboliske komplikationer til AF, idet *dabigatran* og *rivaroxaban* og *apixaban* for nylig er godkendt til denne indikation og har en markant anderledes profil end de hidtidige VKA'er.

Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter behandling med følgende lægemiddelgrupper ATC-nummerorden:

B01AA03, warfarin

B01AA04, phenprocoumon

B01AE07, dabigatran

B01AF02, apixaban

B01AX06, rivaroxaban

Forbruget af phenprocoumon udgør i Danmark under 5% af det samlede VKA-forbrug og anvendes specielt ved intolerans over for warfarin.

Der foreligger kun begrænset videnskabelig dokumentation fra kliniske studier med *phenprocoumon*.

Diagnose:

Ved mistanke om AF skal der tages 12-afledningers EKG med henblik på diagnose.

Sygdomsstatus:

Spænder fra asymptomatiske patienter til symptomatisk hjertesvigt og akut apopleksi, der kan være første symptom på AF. AF medfører en 5 gange forøget risiko for apopleksi og er årsag til 20 % af alle tilfælde af apopleksi. Behandling med orale antikoagulantia medfører, at risiko for apopleksi reduceres med ca. 67 %.

Tabel 1 angiver risikofaktorer for tromboemboli ved AF for hhv. CHADS₂ og CHA₂DS₂-VASc scorene og den årlige risiko for tromboemboli.

	Risikofaktor	CHADS ₂ score	CHA ₂ DS ₂ -VASc score
C	Congestive heart failure/LV dysfunction [Hjertesvigt/nedsat ve. ventrikelfunktion]	1	1
H	Hypertension	1	1
A	Alder ≥ 75 år	1	2
D	Diabetes mellitus	1	1
S	Stroke/TIA/Systemic embolism [Apopleksi/TCI/perifer emboli]	2	2
V	Vascular disease (myokardieinfarkt, perifer arteriel sygdom)		1
A	Alder 65 – 74 år		1
Sc	Sex category (female) [Kvindeligt køn]		1
Maximum score		6	9
Score		Tromboemboli-incidens (% pr. år)	
0		1,9	0
1		2,8	1,3
≥ 2		≥ 4,0	≥ 2,2

Tabel 2:

Kliniske karakteristika, der til sammen udgør "HAS-BLED Bleeding Risk Score"		
	Kliniske karakteristika	Mulige point
H	Hypertension	1
A	Abnormal lever eller nyrefunktion (1 point for hver)	1 eller 2
S	Tidligere apopleksi	1
B	Tidligere blødning	1
L	Ustabil INR (Tid i terapeutisk interval, TTI, <60 %)	1
E	Alder over 65 år	1
D	Lægemidler med indflydelse på koagulation (f.eks. NSAID). Stort alkoholforbrug. (1 point for hver)	1 eller 2
Maksimal mulige score er 9 point		

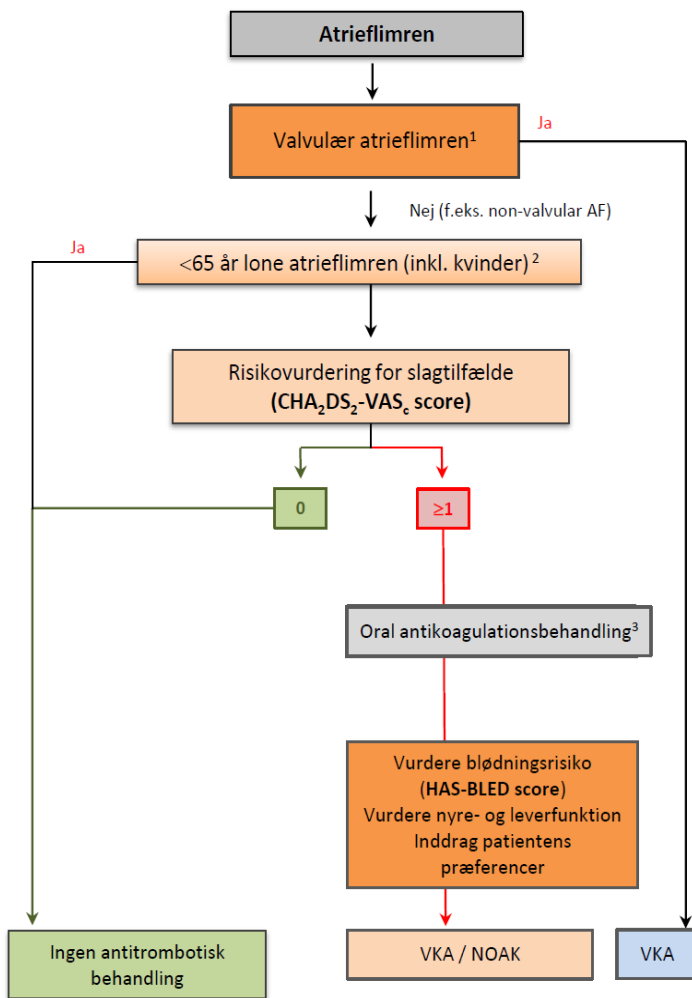
Et højt HAS-BLED score bør ikke udelukke en patient fra behandling med oral antikoagulation (ESC guidelines 2012 (4)).

Dette betyder at der ved højt HAS-BLED score nøjere skal vurderes hvilken terapi og monitorering patienten skal tilbydes.

Behandlingskriterier

Alle AF-patienter med en CHA_2DS_2-VASc -score på ≥ 1 har indikation for profylaktisk AK-behandling.

Figur 1: Valg af antikoagulantia



Farver: CHA_2DS_2-VASc ; grøn = 0, rød ≥ 1

AF= Atrieflimrer; CHA_2DS_2-VASc = se tekst; HAS-BLED = se tekst

OAK = Oral antikoagulationsbehandling; NOAK = Ny oral antikoagulationsbehandling;

VKA = vitamin K antagonist

¹ Inkl. reumatisk hjertesygdom og hjerteklapproseser

² Uden andre risikofaktorer eller strukturel hjertesygdom

³ For behandling med VKA forudsættes TTI $\geq 70\%$

Lone atrieflimrer er defineret som atrieflimrer uden anden samtidig kardiovaskulær sygdom

Flowchartet er tilpasset danske forhold fra ESC GUIDELINES (4)

Beslutning om initiering af behandling bør ske efter en samlet individuel vurdering af patienten og på baggrund af effekt og bivirkninger, hensyn til medikament-specifikke interaktionspotentialer, patientønske og generel *compliance*. Valg af behandling træffes på denne baggrund af læge og patient i fællesskab med udgangspunkt i mundtlig og skriftlig information udformet blandt andet med udgangspunkt i en trombose risikovurdering ud fra CHA_2DS_2-VASc -scoren og vurdering af blødningsrisikoen ud fra *HAS-BLED-scoren*. Det er i den forbindelse vigtigt at slå fast, at patienter med indikation for oral antikoagulationsbehandling alle har gavn heraf uanset HAS-BLED-score, dokumenteret ved lavere mortalitet og risiko for invaliderende apopleksi. Øget blødningsrisiko influerer udelukkende på præparatvalg og opfølgning, og afgør ikke om patienten skal sættes i antikoagulationsbehandling eller ej. Ved øget blødningsrisiko forsøges risikofaktorer for blødning modificeret (f.eks. ved blodtryks-sænkning, tæt INR-kontrol etc.).

Seponeringskriterier og pauser

Der henvises til baggrundsnotatet og til retningslinje fra *Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase* og *ESC guidelines*.

Kriterier for behandlingsskift

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

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

Effekt, bivirkninger, interaktioner og kontraindikationer for de enkelte lægemidler

Der henvises til baggrundsnotat med bilag.

Patientsikkerhed og praktiske forhold, herunder generel *compliance*

Et væsentligt problem hos AF patienter er underdiagnostisering og –behandling. Generelt for AK-behandling er der risiko for både over- og underdosering, hvorfor *compliance* er af afgørende betydning for effekt og bivirkninger.

Behandlingsvalget forudsætter, at patienten er grundigt informeret om behandlingsmulighederne herunder kontrolregime, effekt, risici og bivirkninger.

Ved brug af *warfarin* er det essentielt, at den enkelte klinik kan dokumentere klinikkens og den enkelte patients *TTI* og have mindst 70 % af INR-målingerne i terapeutisk interval som et kvalitetsmål for behandlingskontrollen, hvilket vil sikre optimal effekt og sikkerhed ved behandlingen med *warfarin*.

Øvrige overvejelser

Udover INR-kontrol hos patienter i VKA-behandling, er der behov for minimum 2 årlige kontroller med særlig fokus på *compliance*, blodtryk, komorbiditet, nyrefunktion og anden medicinsk behandling uanset typen af AK-behandling.

Monitoreringen af den enkelte patients antikoagulationsbehandling bør tilrettelægges afhængigt af det valgte antikoagulantia (se produktresumé for de enkelte lægemidler).

Uafhængigt af valg af antikoagulantia vil der være behov for styrkelse af patientens kompetencer i form af viden om egen sygdom og behandlingsprincipper, herunder effekt og risici ved de lægemidler, der anvendes, og patientens *mestring* (empowerment).

Lægemedielvalg

Alle patienter med indikation for AK-behandling som tromboseprofylakse ved AF i henhold til guidelines skal tilbydes behandling med et oralt AK-præparat (*warfarin*, *dabigatran*, *rivaroxaban* eller *apixaban*).

Hvad angår lægemedielvalg skal følgende forhold vurderes i anvendelsen af *figur 2*, som angiver, hvornår følgende patientsikkerhedsmæssige og patientspecifikke forhold kan inddrages i præparatvalget:

- Den behandlingsansvarlige kliniks gennemsnitlige behandlingskvalitet defineret ved minimum $TTI \geq 70\%$ ved anvendelse af VKA-behandling.
- Den enkelte patient, der overvejes sat i VKA-behandling skal kunne opnå en $TTI \geq 70\%$
- Hyppig blodprøvetagning og patientens mulighed for kontakt med behandler
- Patientens medikament-specifikke interaktionspotentialer
- Patientens bivirkningsprofil for de enkelte orale antikoagulantia i forhold til den konkrete patient
- Patientens evne til *compliance*, særligt forstået som
 - Angst for bivirkninger eller interaktion
 - Angst for nålestik (blodprøve)
 - Patientens ressourcemæssige forhold
 - Bopæl i forhold til behandlende læge/klinik og biokemisk kontrol
 - Erhverv og rejseaktivitet
- Nyrefunktion målt som creatinin clearance (CrCl), se nedenfor
- Leverfunktion
- Alder
- Komorbiditet

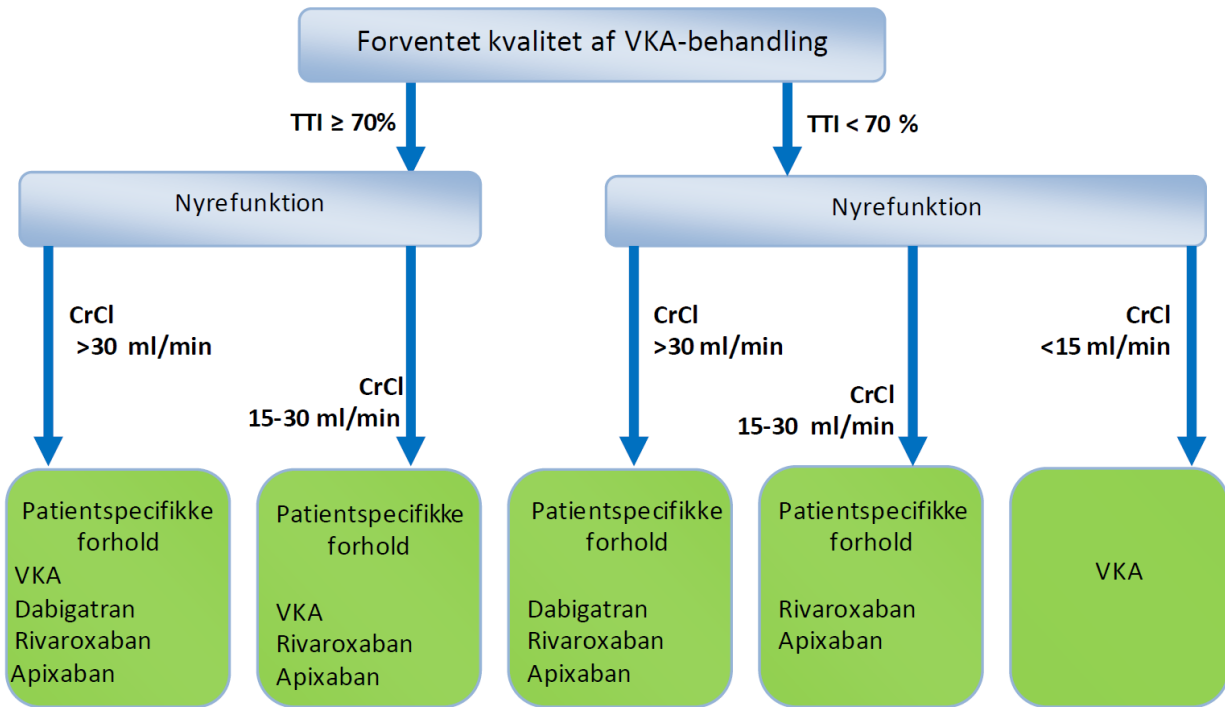
Beslutning om lægemiddelvalg bør således ske efter en samlet individuel vurdering af patienten og på baggrund af forventet effekt og bivirkninger, hensyn til medikament-specifikke interaktionspotentialer, patientønske og *compliance*, og træffes af læge og patient i fællesskab med udgangspunkt i mundtlig og skriftlig information udformet blandt andet med udgangspunkt i en risiko-vurdering af patientens tilgrundliggende sygdom.

Forslag til dosering af dabigatran, rivaroxaban og apixaban hos patienter med atrieflimmer som også har svært nedsat nyrefunktion (Cr-CL ≤ 30 ml/min)

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

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

Figur 2: Flowchart ved non-valvulær antrieflimren og flagren



Vedrørende dosering henvises til nedenstående doseringsskema.

Dosering afhænger af

- alder
- nyrefunktion
- vægt
- tidligere blødningstendens (HAS-BLED score)

Vedrørende patientspecifikke forhold (alder, blødningstendens etc.) henvises til særskilte afsnit i Baggrundsnotatet, specielt doseringsskemaet herunder.

Ved anvendelse af flowchart bør der tages hensyn til interaktionsmæssige forhold.

Doseringssekema

Lægemiddel	Dosis
Warfarin	Individuel dosering på baggrund af blodprøve kontrol (INR mellem 2,0 og 3,0 med mål værdi på 2,5. Hos AF-patienter med mekanisk hjerteklap dog 2,5 – 3,5 med mål-værdi 3)
Dabigatran	Den anbefalede daglige dosis er 150 mg 2 x dagligt. Dosisreduktion: Til følgende to patientgrupper er den anbefalede dosis 110 mg to gange dagligt: <ul style="list-style-type: none"> • Patienter på 80 år eller derover • Patienter i samtidig behandling med verapamil Tilsvarende dosisreduktion bør overvejes til voksne 75-80 år med lav tromboembolisk risiko og høj blødningsrisiko samt ved nedsat nyrefunktion (GFR 30-50 ml/min). Dabigatran bør ikke anvendes ved CrCl < 30 ml/min OBS: <ul style="list-style-type: none"> • Kapslen udtages af blisterpakning umiddelbart før indtagelse, da indholdet nedbrydes af fugt • Kapslen skal indtages ubrudt. Indtagelse af indholdet fra brudt kapsel medfører stærkt forøget serumkoncentration med risiko for blødning
Rivaroxaban	20 mg x 1 ved normal nyrefunktion. 15 mg ved GFR 15-30 ml/min Rivaroxaban bør ikke anvendes ved CrCl < 15 ml/min
Apixaban	Den anbefalede dosis er 5 mg 2 x dagligt. Dosisreduktion: Den anbefalede dosis er 2,5 mg 2 x dagligt hos patienter med mindst to af følgende karakteristika: <ul style="list-style-type: none"> • Alder ≥ 80 år • Kropsvægt ≤ 60 kg • Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) Hos patienter med CrCl mellem 15-29 ml/min kan apixaban anvendes med forsigtighed og med en dosisreduktion til 2,5 mg x 2 Apixaban bør ikke anvendes ved CrCl < 15 ml/min

Ordliste

VKA = Vitamin K Antagonist

AF = Atrieflimmer

AK = Antikoagulation

ESC = European Society of Cardiology

TTI = Tid I Terapeutisk Interval (=TTR)

INR = International Normalized Ratio

ACCP = American College of Chest Physicians

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

Version 1.0	2013.01	Godkendt, med mindre korrektioner
Version 1.1	2013.02	Kriterier for behandlingsskift side 3: Formulering optimeret. Dosering NOA ved nedsat nyrefunktion, side 6: Dosering præciseret. Doseringsskema side 8: Dosering følgelig præciseret.
Version 1.2	2014.12	Dosering apixaban ved nedsat nyrefunktion: Dosering præciseret.
Version 1.3	2014.12	Opsætning (fjernet tomme felter)