

## Baggrundsnotat for lægemidler til trombocythæmning hos patienter med cardiologiske lidelser: Stabil iskæmisk hjertesygdom

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 stabil iskæmisk hjertesygdom<br>Lægemedelkomiteer<br>Sygehusapoteker |   |
| <b>Udarbejdet af</b>    | Fagudvalget for antitrombotika under<br>Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin  |   |
| <b>Godkendt af RADS</b> | Januar 2016   | Version: 2.1<br>Dok.nr: 189567<br>Offentliggjort: Juli 2016 |

### Indholdsfortegnelse

|  |    |
|--|----|
| 1 Formål .....   | 2  |
| 2 RADS anbefalinger .....                                      | 2  |
| 3 Forkortelser .....   | 2  |
| 4 Baggrund.....  | 2  |
| 5 Lægemidler.....  | 4  |
| 6 Metode .....   | 4  |
| 7 Effekt og bivirkninger .....                                 | 5  |
| 8 Adherence .....  | 6  |
| 9 Håndtering af lægemidlerne .....                             | 7  |
| 10 Værdier og præferencer.....                                 | 7  |
| 11 Konklusion vedr. lægemidlerne .....                         | 8  |
| 12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation ..... | 9  |
| 13 Kriterier for igangsætning af behandling .....              | 9  |
| 14 Monitorering af effekt og bivirkninger .....                | 9  |
| 15 Kriterier for skift af behandling .....                     | 9  |
| 16 Kriterier for seponering af behandling.....                 | 9  |
| 17 Algoritme.....  | 9  |
| 18 Monitorering af lægemiddelforbruget .....                   | 10 |
| 19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet .....         | 10 |
| 20 Bilagsoversigt.....   | 10 |
| 21 Referencer .....  | 11 |
| 22 Fagudvalgets sammensætning.....                             | 12 |
| 23 Ændringslog .....   | 12 |

## 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

Initiering af acetylsalicylsyre behandling til patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom kan varetages af alle danske læger. Beslutning om supplerende clopidogrel behandling varetages af kardiologer.

- Stabil iskæmisk hjertesygdom:  
Acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt, livslangt.  
Efterlevelsesmål > 80 % af patienterne.
- Stabil iskæmisk hjertesygdom og PCI behandling:  
Acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt, livslangt og clopidogrel 75 mg x 1 dagligt i 6 måneder.  
Efterlevelsesmål > 90 % af patienterne.

## 3 Forkortelser

|              |  |
|--------------|--|
| nDP receptor | Adenosin DiPhosphat receptor                               |
| ASA          | Acetylsalicylsyre  |
| COX          | CycloOxygenase   |
| DCS          | Dansk Cardiologisk Selskab                                 |
| ESC          | European Society of Cardiology                             |
| NSTEMI       | NONSTEMI = myocardial infarction uden ST segment elevation |
| PCI          | Percutan Coronar Intervention                              |
| RADS         | Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin                 |
| STEMI        | ST segment elevation myocardial infarction                 |
| TIMI         | Thrombosis in myocardial infarction                        |
| TCI          | Transistorisk Cerebral Iskæmi                              |
| UAP          | Unstable Angina Pectoris                                   |

## 4 Baggrund

Baggrundsnotatet er i væsentlig grad baseret på Dansk Cardiologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning (2, kapitel 3), nationale og internationale guidelines, metaanalyser, randomiserede kliniske studier, observationelle undersøgelser og data fra Dansk Hjerteregisters årsberetning 2010.

#### 4.1 Introduktion

Formålet med dette baggrundsnotat er at tilvejebringe nationale vejledninger med henblik på at øge kvaliteten af behandling af patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom.

Patienterne inddeles i:

1. Patienter som ikke PCI behandles
2. Patienter som PCI behandles

Patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom som får akut koronart syndrom (AKS) behandles iht AKS vejledning rutinemæssigt i 12 mdr med dual trombocythæmning og betragtes derefter som patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom.

Vejledningen omfatter en stor prævalent patientgruppe som beskrevet nedenfor.

#### 4.2 Patientgrundlag

I Danmark findes cirka 200.000 personer med iskæmisk hjertesygdom (1). Patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom omfatter patienter med tidligere myokardieinfarkt, patienter der tidligere er revaskulariseret med enten bypass operation eller perkutan coronar interventionsbehandling (PCI-behandling), samt patienter med kendt stabil angina pectoris. Disse patienter håndteres langt overvejende i primærsektoren og behandles med acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt.

I 2010 fik knapt 4.000 patienter med stabil angina pectoris foretaget PCI-behandling (1). Patienter, der PCI-behandles, får supplerende behandling med clopidogrel i 12 måneder efter PCI-behandlingen (2). Der er tiltagende tendens til, at PCI-behandling foregår ambulant.

Iværksættelse og kontrol af acetylsalicylsyre behandling hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom foregår såvel i almen praksis som på medicinske og kardiologiske afdelinger på alle sygehuse i Danmark.

PCI-behandling af patienter med stabil angina pectoris (og dermed opstart af clopidogrel behandling) foregår på følgende sygehuse:

- 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

**Diagnosen** stilles jævnfør Dansk Cardiologisk Selskabs behandlingsvejledning om stabil iskæmisk hjertesygdom (2).

**Sygdomsstatus:** Stabil iskæmisk hjertesygdom er en livslang sygdom.

#### Hidtidig behandling:

I Danmark er der konsensus om nedenstående behandling (2).

Patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom behandles med acetylsalicylsyre 75 mg x 1 dagligt livslangt.

Patienter med stabil angina pectoris, som gennemgår PCI-behandling, behandles supplerende med clopidogrel 75 mg x 1 dagligt i 6 - 12 måneder. I forbindelse med PCI-proceduren gives en mætningsdosis af clopidogrel på 600 mg.

## 5 Lægemidler

|         |                         |                      |  |
|---------|-------------------------|----------------------|--|
| B01AC04 | Clopidogrel             | ADP-receptor blokker | Forebyggelse af aterosklerotiske hændelser |
| B01AC06 | Acetylsalicylsyre (ASA) | COX hæmmer           | Akut og kronisk iskæmisk hjertesygdom      |
| B01AC22 | Prasugrel               | ADP-receptor blokker | Forebyggelse af aterosklerotiske hændelser |
| B01AC24 | Ticagrelor              | ADP-receptor blokker | Forebyggelse af aterosklerotiske hændelser |

## 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).

Vedrørende lægemiddelspecifikke spørgsmål henvises til det godkendte produktresumé (11, 12).

### 6.1 Kliniske spørgsmål

Er der væsentlige faktorer som adskiller anvendelsen af de rekommanderede trombocyt hæmmere?

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

#### **Population**

P: Patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom

#### **Interventioner**

I<sup>1</sup>: ASA

I<sup>2</sup>: Clopidogrel

#### **Komparatorer**

C<sup>1</sup>: ASA

C<sup>2</sup>: Clopidogrel

C<sup>3</sup>: prasugrel

C<sup>4</sup>: ticagrelor

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

O<sup>1</sup>: Kardiovaskulær død

O<sup>2</sup>: Myokardieinfarkt

O<sup>3</sup>: Kombination af Kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apoplexia cerebri

O<sup>4</sup>: Blødning

## 7 Effekt og bivirkninger

### Forskelle i effekt og alvorlige bivirkninger

Acetylsalicylsyre 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).

### Monoterapi

Effekten af acetylsalicylsyre over for placebo ved stabil iskæmisk hjertesygdom er veldokumenteret i metaanalyser (5,6).

Effekten af clopidogrel over for acetylsalicylsyre ved stabil iskæmisk hjertesygdom er undersøgt i en randomiseret, blindet undersøgelse (CAPRIE), hvor 19.185 patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom udgjorde 1/3 af patienterne (7). Med gennemsnitlig opfølgning på 1,9 år fandtes i clopidogrelgruppen 5,32 % risiko for iskæmisk apopleksi, myokardieinfarkt eller vaskulær død sammenlignet med 5,83 % med aspirin ( $p=0.043$ ). Den relative risikoreduktion var 8,7 % med clopidogrel (95 %, CI 0,3-16,5). Der var ingen signifikant forskel i blødningsrisiko.

### Kombinationsbehandling

Effekten af og bivirkninger ved clopidogrel og acetylsalicylsyre overfor acetylsalicylsyre hos patienter med stabil angina pectoris, som undergår PCI-behandling (CREDO), er undersøgt i en klinisk randomiseret, dobbelt-blind, placebo-kontrolleret undersøgelse med 2116 patienter (8). Undersøgelsen viste en 26,9 % relativ reduktion i død, myokardieinfarkt eller apopleksi (95 %, CI 3,9 % - 44,4 %;  $p = 0,02$ ; absolut risikoreduktion 3 %) hos patienter som får clopidogrel før PCI og 1 år efter i forhold til clopidogrel før PCI og 28 dage efter. Risikoen for større blødningskomplikationer var øget men ikke signifikant (8,8 % vs. 6,7 %;  $p = 0,07$ ).

Effekten af prasugrel og ticagrelor i kombination med acetylsalicylsyre ved stabil iskæmisk hjertesygdom er undersøgt i 2 fase III, klinisk randomiserede studier: DAPT (9), hvor 37% havde stabil angina og PEGASUS (10). I PEGASUS-studiet, har man undersøgt behandling med ticagrelor givet 1-3 år efter index infarkt. Alle patienterne i PEGASUS havde haft et myokardieinfarkt. Begge studier viste klinisk signifikant effekt på forekomst af kardiovaskulære hændelser defineret som kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apoplexia cerebri, men var samtidigt ledsaget af flere blødninger ved kombinationsterapi. I PEGASUS (10) var 3 års blødningsraten af TIMI major blødning 2,3 % vs 1,0 %. Der var en ligelig forekomst af fatal blødning i 90 mg x 2, 60 mg x 2 og placebogruppen på 0,63 %, 0,71 % og 0,60 %. Der var ikke flere intrakranielle blødninger. I DAPT (9) studiet blev 9.961 patienter, som havde fået 12 måneders behandling med clopidogrel eller prasugrel (begge thienopyridiner) randomiseret til fortsat thienopyridin eller placebo i 18 måneder. Forsat aktiv behandling reducerede risikoen for stent trombose (0,4 % vs 1,4 %; HR 0,29 [95 %, CI 0,17-0,48];  $p<0.001$ ) og større

kardiovaskulære og cerebrovaskulære tilfælde blev reduceret (4,3 % vs 5,9 %; HR 0,71 [95 %, CI 0,59-0,85];  $p < 0,001$ ). Thienopyridiner reducerede myokardieinfarkt (2,1 % vs 4,1 %; HR 0,47;  $p < 0,001$ ) mens dødsraten blev øget med forlænget aktiv behandling (2,0 % vs 1,5 %; HR 1,36 [95 %, CI 1,00-1,85];  $p = 0,05$ ). Risikoen for moderate eller større blødningskomplikationer var øget i den aktivt behandlede gruppe (2,5 % vs 1,6 %;  $p = 0,001$ ). PEGASUS studiet randomiserede 21.162 patienter, som har haft myokardieinfarkt for 1-3 år siden, ligeligt til behandling med ticagrelor 60 eller 90 mg to gange daglig eller placebo. Efter median 33 måneder var risikoen (Kaplan-Meier rater) for kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi reduceret fra 9,04 % i placebogruppen til 7,85 % med 90 mg x 2 ticagrelor (HR 0,85; 95 %, CI 0,75-0,96;  $p = 0,008$ ) og 7,77 % med 60 mg x 2 (HR 0,84; 95 %, CI 0,74-0,95;  $p = 0,004$ ). Der var signifikant flere større behandlingskrævende blødninger (1,06 %) med ticagrelor 90 mg x 2 (2,60 %;  $p < 0,001$ ) og 60 mg x 2 (2,30 %;  $p < 0,001$ ) i forhold til placebo. Der var ingen forskel i intrakraniel eller fatal blødning.

I en nylig publiceret metaanalyse i the Lancet (15,16) vurderes behandlingens længde med trombocythæmmere i 14 RCT omfattende clopidogrel, og et enkelt studie med prasugrel, inklusive DAPT studiet (9). Metaanalysen (15,16) viste ikke nogen signifikant forskel i kardiovaskulær mortalitet ved dual trombocythæmmende behandling ved 12 mdr. behandling i forhold til 6 mdr. behandling.

Til patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom anbefaler RADS: Dual trombocythæmmende behandling i 6 mdr. efter stentbehandling og som rutine ikke længerevarende.

Rutinemæssig anvendelse af ticagrelor og prasugrel ved stabil iskæmisk hjertesygdom anbefales ikke. Effekten af ticagrelor og prasugrel ved stabil iskæmisk hjertesygdom er ikke undersøgt i monoterapi i forhold til standardbehandling med acetylsalicylsyre (eller clopidogrel).

### **Forskelle i interaktioner og bivirkninger, samt kontraindikationer**

Væsentligste relevante interaktion er interaktion med andre antikoagulerende præparater. Dette gælder alle de i baggrundsnotatet omtalte præparater.

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

[www.ema.europa.eu/ema](http://www.ema.europa.eu/ema)

## **8 Adherence**

Der skal være fokus på at alle patienter med iskæmisk hjertesygdom forstår nødvendigheden i den medicinske behandling, og konsekvensen af ikke at følge ordinationen.

Hovedparten af behandlingen af patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom foregår i almen praksis. Acetylsalicylsyre og clopidogrel er begge billige præparater, og der er ingen evidensbaserede alternativer til clopidogrel ved PCI-behandling af patienter med stabil angina pectoris. Det generelle indtryk er, at patienterne er kompliance med hensyn til den trombocythæmmende behandling.

Det anbefales at sygehusafdelinger der varetager udredning og behandling 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 acetylsalicylsyre 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 ensvirkende lægemidler tilgængeligt som muligt. De samme forhold gælder ved behandling af blødning opstået under behandling med acetylsalicylsyre og ADP-receptor blokkere.

Se endvidere bilag 3 vedrørende patientsikkerhed.

## **10 Værdier og præferencer**

Patientforeningen Hjerteforeningen, har ikke givet udtryk for specifikke ønsker i forholdt til behandling af stabil iskæmisk hjertesygdom.

RADS lægger vægt på

- Optimal evidensbaseret individualiseret behandling i et sammenhængende forløb med klar ansvarsfordeling mellem sektorerne.

## 11 Konklusion vedr. lægemidlerne

|   | <b>Stabil iskæmisk hjertesygdom</b>                              |
|---|--|
| <b>Anvend som 1. valg til &gt; 80 % af populationen</b><br>(Stærk anbefaling for) | ASA 75 mg 1 x dagligt livslangt.                                 |
| <b>Overvej</b><br>(Svag anbefaling for)   | Clopidogrel 75 mg 1 x dagligt livslangt ved intolerance for ASA. |
| <b>Anvend ikke rutinemæssigt</b><br>(Svag anbefaling imod)                        | Ticagrelor<br>Prasugrel  |

|   | <b>Stabil iskæmisk hjertesygdom og PCI behandling*</b>                                      |
|---|---|
| <b>Anvend som 1. valg til &gt; 90 % af populationen</b><br>(Stærk anbefaling for) | ASA 75 mg 1 x dagligt livslangt og<br>Clopidogrel 75 mg 1 x dagligt i 6 mdr.                |
| <b>Overvej</b><br>(Svag anbefaling for)   | Ticagrelor eller Prasugrel ved tidligere stenttrombose under clopidogrel og ASA behandling. |

### \* Stabil iskæmisk hjertesygdom og PCI behandling og samtidig AK behandling

- Hos patienter med atrieflimren og/eller venøs tromboembolisk sygdom med indikation for langvarig AK-behandling, behandles der med VKA eller NOAK. Vælges VKA tilstræbes INR 2,0 – 2,5. Vælges NOAK anvendes den lave terapeutiske dosis af dabigatran (110 mg x 2 dgl.), rivaroxaban (15 mg dgl.) eller apixaban (2,5 mg x 2 dgl.).
- Hos patienter som AK behandles bør varigheden af dobbelt trombocythæmmende behandling besluttet af den behandlende kardiolog og afstemmes i henhold til risiko for iskæmisk event og blødningsrisiko. Hos "standard patienten" gives ifølge DCS NBV clopidogrel i 12 måneder, ASA i 6 måneder. Efter 12 måneder gives AK-behandling som monoterapi (<http://nbv.cardio.dk/ihs>).
- Ved nyopstået atrieflimren, hos patienter med stabil angina pectoris, 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.
- Ved dabigatran behandling anbefales samtidig ASA ud over 12 måneder.
- For VKA eller øvrige NOAK's afsluttes trombocythæmmerbehandling sædvanligvis efter 6 mdr. og senest efter 12 mdr. Dog kan permanent kombination med ASA 75 mg dagligt overvejes i særlige tilfælde efter rekkommendation af PCI læge.

### Øvrige overvejelser

Hos patienter, som er PCI-behandlet og har samtidig indikation for AK-behandling med VKA, bør INR ligge lavt i terapeutisk niveau. Sædvanligvis skal foretrækkes en nyere generation Drug-Eluting-Stent (DES), eller konventionel metal stent.

Der bør på lav tærskel gives protonpumpe-hæmmere profylaktisk, så længe AK-behandling gives sammen med ASA og/eller clopidogrel.



## **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**

Verificeret stabil iskæmisk hjertesygdom er kriterie for igangsætning af behandling:

Beslutning om acetylsalicylsyre behandling til patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom kan varetages af alle danske læger.

Beslutning om supplerende clopidogrel behandling til patienter med stabil angina pectoris er relateret til beslutning om PCI-behandling og varetages derfor af kardiologer.

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

Patienter som er invasivt udredt følges i Dansk Hjerter Register.

Patienter i fase II rehabilitering følges i hjerterehabiliteringsdatabasen.

Bivirkninger skal indrapporteres til bivirkningsnævnet.

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

Ved intolerable bivirkninger eller kontraindikation, relateret til acetylsalicylsyre eller clopidogrel behandling, skiftes til behandling med en anden ADP-receptor blokker.

Ved udvikling af STEMI/NSTEMI/UAP eller stenttrombose under dobbelt trombocythæmmende behandling skiftes til en anden ADP-receptor blokker, hvis der ikke findes andre forhold, som umiddelbart kan forklare udvikling af stenttrombose (f.eks. malaposition af stent, underekspanderet stent, non-compliance osv).

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

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

Patienter med stabil angina pectoris, der er PCI-behandlet 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 indsættelse af 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 beslutningen tages ud fra en betragtning af patientens samlede risiko ved pause versus risiko uden pause.

Der findes to randomiserede studier (DAPT (9) og PEGASUS (10)) af længerevarende trombocythæmmende behandling. Patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom anbefales aktuelt dual trombocythæmmende behandling i 6 mdr. og ikke som rutine længerevarende.

## **17 Algoritme**

**Se punkt 11**

## **18 Monitorering af lægemiddelforbruget**

Det er ikke muligt at vurdere, hvorvidt behandlingen af den samlede population af patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom lever op til anbefalingerne, da hovedparten af disse patienter varetages af almen praksis.

Blandt patienter med stabil angina pectoris, der undergår PCI-behandling, bør >95 % være i acetylsalicylsyre behandling, og >95 % bør være i clopidogrel behandling.

## **19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet**

Baggrundsnotatet vil blive opdateret, når der tilkommer væsentlige nye behandlingstilbud som afgørende forbedrer behandlingen af patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom og revurderet senest efter 3. år

## **20 Bilagsoversigt**

### **Bilag:**

1. Aspekter af patientsikkerhed ved behandling med antitrombotika

### **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/stabil-iskaemisk-hjertesygdom>
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. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009: 373; 1849-60.
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. Caprie Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
8. S. Steinhubl, P. Berger, J. Mann et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002: 288; 2411-2420.
9. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 months antiplatelet therapy after drug-eluting stents. DAPT. *N Engl J Med* 2014; 371: 2156-2166.
10. 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.
11. European Medicines Agency: [www.ema.europa.eu/ema](http://www.ema.europa.eu/ema)
12. Produktresumé acetylsalicylsyre: [www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk)
13. ESC 2014 guideline: <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-EACTS-Guidelines-in-Myocardial-Revascularisation-Guidelines-for>
14. Hjerteforeningens hjemmeside med hjertestatistik: [www.hjerteforeningen.dk/film\\_og\\_boeger/udgivelser/hjertestatistik/](http://www.hjerteforeningen.dk/film_og_boeger/udgivelser/hjertestatistik/)
15. Elmariah S, Mauri, Doros G et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 385: 792-98
16. Supplement to: Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; published online Nov 16. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62052-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62052-3).

## 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>, Afdelingslæge, 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</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>, afdelingslæge, 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 Dalgaard 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

| Version | Dato      | Ændring  |
|---------|-----------|--|
| 1.0     | Maj 2012  | Nyt dokument   |
| 2.0     | Jan 2016  | Opdateret i henhold til DCS guidelines 2015 samt ny opsætning. |
| 2.1     | Juli 2016 | Rettet fejl s. 9 nederst (anbefaling er 6 mån. Ikke 12 mån.)   |

