

## Behandlingsvejledning for oral antikoagulationsbehandling ved non-valvulær atrieflimren

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>	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for antitrombotika under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Gældende fra</b>	December 2016	Version: 2.3 Dok.nr: 272312 Offentliggjort: December 2016

### Formål

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

### Konklusion vedr. lægemidlerne

Nedenstående konklusioner skal være dækkende for 80 % af patienterne i 80 % af tiden. RADS konkluderer på baggrund af en samlet vurdering af lægemidlerne. Den samlede vurdering indeholder bl.a. en vurdering af balancen mellem effekt og bivirkninger, samt de behandler - og patientsikkerhedsmæssige forhold.

Stillingtagen til antikoagulationsbehandling baseres på en samlet vurdering af den enkelte patients risiko for primært iskæmisk apopleksi vs. blødning ud fra CHA2DS2-VASc og HAS-BLED scores.

Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban og Warfarin (givet TTI på  $\geq 70$  %) er ligeværdige førstevalg til patienterne. Som følge af høj grad af renal elimination, hyppighed af gastrointestinale bivirkninger (dyspepsi), øget forekomst af interaktion med andre kardiologiske farmaka, og begrænset mulighed for maskinel dosisdispensering, anses dabigatran, ud fra en samlet helhedsvurdering, ikke som værende ligeværdig med de øvrige NOAK.

Warfarin kan kun anbefales til patienter, der kan dokumentere INR værdier mellem 2 og 3 med en gennemsnitligt Tid i Terapeutisk Interval (TTI) på  $\geq 70$  %. Hvis TTI på individniveau ikke kan opretholdes på  $\geq 70$  %, skal der foretages et behandlingsskift.

Patienter, der allerede er sat i behandling med VKA, og har dokumenteret gennemsnitligt Tid i Terapeutisk Interval (TTI) på  $\geq 70$  %, kan fortsætte den eksisterende behandling.

Det endelige behandlingsvalg mellem hhv. NOAK og warfarin afgøres i en dialog mellem patient og læge, hvor fordele og ulemper afvejes. RADS finder, at hensyn til patientpræference, dækningsgrad, systematisk opfølgning, informationsudveksling mellem sektorer, og sikkerhed i sektorovergang, er afgørende for behandlingskvaliteten.

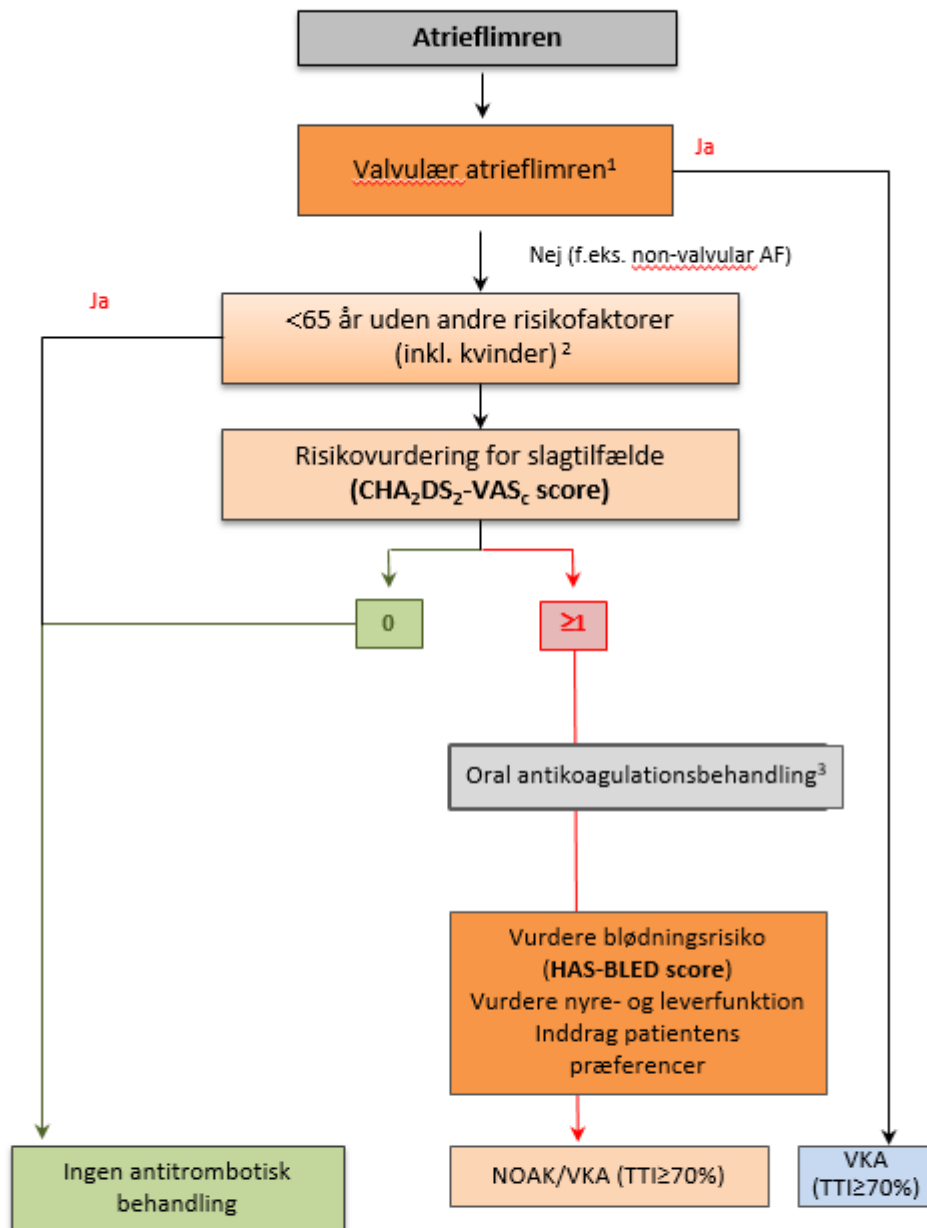
<b>Patienter med non-valvulær atrieflimren</b> (såvel paroxystisk, permanent som persisterende AF)			
<b>Anvend</b> (Stærk anbefaling for)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Til minimum 75 % af patienterne et af følgende sidestillede lægemidler:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban</li> <li>• Edoxaban</li> <li>• Rivaroxaban</li> </ul> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Til 25 % af patienterne:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warfarin (TTI <math>\geq</math>70 %)</li> </ul> </td> </tr> </table>	Til minimum 75 % af patienterne et af følgende sidestillede lægemidler: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban</li> <li>• Edoxaban</li> <li>• Rivaroxaban</li> </ul>	Til 25 % af patienterne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warfarin (TTI <math>\geq</math>70 %)</li> </ul>
Til minimum 75 % af patienterne et af følgende sidestillede lægemidler: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban</li> <li>• Edoxaban</li> <li>• Rivaroxaban</li> </ul>	Til 25 % af patienterne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warfarin (TTI <math>\geq</math>70 %)</li> </ul>		
<b>Anvend ikke rutinemæssigt</b> (Svag anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dabigatran</li> </ul>		
<b>Anvend ikke</b> (Stærk anbefaling imod)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Warfarin med TTI &lt;60 % vurderet over 6 mdr., dog anbefales behandlingsskift efter 3 mdr. ved labile INR værdier</li> </ul>		

### Kriterier for igangsætning af behandling

Alle patienter, der ikke er reelle lavrisikopatienter med en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score på 0, har indikation for profylaktisk AK-behandling (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score  $\geq$ 1) som anført i figur 1 i RADS baggrundsnotatet. Dette gælder såvel paroxystisk som persisterende og permanent atrieflimren samt atrieflagren.

En AF-episode udløst af akut, forbigående tilstand (fx pneumoni) medfører ikke nødvendigvis livslang AK-behandling. Før man beslutter sig for at ophøre med peroral AK-behandling, bør der foretages en nøje vurdering af patientens individuelle risiko for atrieflimren (fx arteriel hypertension, diabetes mellitus). Desuden bør der gennemføres langtids-EKG-monitorering (fx v.h.a.Holter).

Figur 1: Valg af antikoagulantia



Farver: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> ; grøn = 0, rød ≥1

AF= Atrieflimmer; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> = se tekst; HAS-BLED = se tekst

OAK = Oral antikoagulationsbehandling; NOAK = Ny oral antikoagulationsbehandling;

VKA = vitamin K antagonist

<sup>1</sup> Med valvulær hjertesygdom menes mitralstenose og/eller mekanisk hjerteklap

<sup>2</sup>Uden andre risikofaktorer eller strukturel hjertesygdom

<sup>3</sup>For behandling med VKA forudsættes TTI ≥ 70%

"udelukkende" atrieflimmer er defineret som atrieflimmer uden anden samtidig kardiovaskulær sygdom

Beslutning om initiering af behandling bør ske efter en samlet individuel vurdering af patienten og på baggrund af effekt og bivirkninger, hensyn til medikamentspecifikke 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 (tabel 2 i RADS baggrundsnotat). 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 lavere 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 blodtryksnænkning, tæt INR-kontrol etc.).

### **Monitorering af effekten**

Uanset typen af AK-behandling (NOAK eller warfarin) er AF en kronisk lidelse, hvor der, udover INR-kontrol hos patienter i VKA-behandling, er behov for minimum to årlige kontroller med særlig fokus på compliance, blodtryk, komorbiditet, nyrefunktion og anden medicinsk behandling.

Behandling med VKA forudsætter en INR (International Normalized Ratio) på mellem 2,0 og 3,0 med målværdi på 2,5. TTI for INR-værdien skal for den enkelte patient mindst udgøre 70 % af behandlingstiden for at sikre behandlingens effekt (antitrombotisk) og sikkerhed (blødning). Der henvises i øvrigt til Bilag 4 i RADS baggrundsnotat.

Patienter i behandling med NOAK bør kontrolleres mindst fire gange det første behandlingsår, derefter to gange årligt, og hyppigere i tilfælde af nedsat nyrefunktion. Der henvises i øvrigt til bilag 5 i RADS baggrundsnotat, som beskriver de organisatoriske tiltag ved antikoagulationsbehandling (VKA og NOAK).

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

Et eventuelt behandlingsskift bør ske efter en samlet individuel vurdering af patienten og på baggrund af bivirkninger, risiko for medikament-specifik interaktion, patientønske og compliance, herunder Tid i Terapeutisk Interval (TTI). Patienter, der er velbehandlede, kan fortsætte den eksisterende behandling. Dette gælder både for patienter i warfarinbehandling, og for patienter, der er i behandling med apixaban, dabigatran, edoxaban eller rivaroxaban.

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

Patienter, der allerede er sat i behandling med VKA og har dokumenteret gennemsnitlig Tid i Terapeutisk Interval (TTI) på  $\geq 70$  % kan fortsætte den eksisterende behandling.

Ved skift fra NOAK til VKA, seponeres NOAK, når INR ligger i niveau mellem 2 og 3. Ved skift fra VKA til NOAK seponeres VKA, og NOAK påbegyndes i fuld dosis ved  $INR \leq 2,5$ .

Ved skift fra et NOAK til et andet NOAK kan den alternative NOAK-behandling påbegyndes, når den næste morgendosis skulle have været administreret. Undtagelsen er i situationer, hvor en højere terapeutisk plasmakoncentration må forventes (for eksempel hos patienter med nedsat nyrefunktion). I sådanne tilfælde skal den næste dosis afvente en forventet normaliseret plasmakoncentration. Grundet patientsikkerhed er det, som ovenfor nævnt, u hensigtsmæssigt, at patienter, der er velbehandlede på et NOAK præparat, skiftes til et andet NOAK præparat alene på baggrund af organisatoriske/administrative hensyn.

## Kriterier for pausering og seponering af behandling

I forhold til eventuel pausering af en antitrombotisk behandling i forbindelse med invasive indgreb og kirurgi bør der altid foretages en individuel risikovurdering, hvor patientens risiko for såvel blødning som trombose tages i betragtning. For vejledning i forhold til det specifikke indgreb henvises til retningslinje fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) og ESC guidelines. DSTH har nyligt revideret vejledningen vedrørende perioperative procedurer ved antitrombotisk behandling (PRAB 2016), og har udviklet en applikation, som er tilgængeligt på [www.dsth.dk](http://www.dsth.dk). Hvis patienten skal have foretaget et operativt indgreb, påhviler ansvaret for pausering og eventuel bridging af den perorale AK-behandling den opererende læge. Enhver pausering bør nøje overvejes af den opererende læge, i givet fald i samråd med en specialist.

Kun patienter med høj risiko for tromboemboliske komplikationer skal have bridging med lavmolekylært heparin.

Behandlingen er livslang. Alderen i sig selv er ingen grund til ophør af behandlingen.

Kombinationsbehandling med peroral antikoagulans og trombocythæmmere anvendes som hovedregel forbigående i forbindelse med akut koronar syndrom, i forbindelse med koronar revaskularisering og permanent hos patienter med mekanisk mitralklapprotese.

Kombinationsbehandling medfører en øget blødningsrisiko og anvendes kun i de tilfælde, hvor den øgede tromboseisiko indikerer dette. I tilfælde af overvejelser om ophør/pausering af trombocythæmmer-behandling henvises til RADS-notaterne om iskæmisk hjertesygdom.

## Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Mindst 75 % af patienter med non-valvulær atrieflimren i antikoagulationsbehandling kan tilbydes et af følgende sidestillede lægemidler:

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Apixaban	5 mg x 2	1 dag	2 tabletter à 5 mg
Edoxaban	60 mg x 1	1 dag	1 tablet à 60 mg
Rivaroxaban	20 mg x 1	1 dag	1 tablet à 20 mg

## Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Da 99 % af forbruget af NOAK anvendes uden for sygehus, bliver der ikke efterfølgende publiceret en lægemiddelrekommandation.

25 % af patienter med non-valvulær atrieflimren i antikoagulationsbehandling kan tilbydes:

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Warfarin	WHO DDD 3 x 2,5 mg	1 dag	3 tabletter à 2,5 mg

### **Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation**

Da 99 % af forbruget af warfarin anvendes uden for sygehus, bliver der ikke efterfølgende publiceret en lægemiddelrekommandation.

Ved valg af både NOAK og warfarin anbefaler RADS derfor, at der vælges det præparat, der ved indkøb i primærsektoren (gældende AUP tillagt recepturgebyr) er det billigste. Det bør i den sammenhæng nævnes, at de to warfarin præparater Marevan og Warfarin Orion IKKE indbyrdes kan substitueres.

## Algoritme Beslutningsscenarier

<b>Beslutningsscenarier i forbindelse med valg af behandling for patienter, der starter AK-behandling</b>		
<b>Klinisk problemstilling</b>	<b>Overvej at vælge</b>	<b>Kommentar</b>
<b>Manglende information om kvalitet af warfarinbehandling</b>	Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban	Anvendelse af warfarin forudsætter TTI på $\geq 70$ %
<b>Sikker sektorovergang</b>	Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban	Aktuelt ingen tvær-sektoriel platform for dosering og styring af warfarinbehandling
<b>Høj alder med komorbide tilstande og varierende helbred, herunder hyppige infektioner og varierende fødeindtagelse</b>	Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Vanskeligt at gennemføre warfarinbehandling med høj TTI hos ældre, skrøbelige patienter. Dabigatran kan ikke dosis-dispenseres
<b>Nedsat nyrefunktion samt uræmi</b>	Se tabel 6 i RADS baggrundsnotat	
<b>Forventet lav TTI vurderet ved SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score <math>\geq 2</math></b>	Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban	Se afsnit om lægemiddelvalg
<b>Patientønske om hyppig kontrol</b>	Warfarin	Kontrolinterval bør ikke overstige fire uger
<b>Patientønske om lave direkte udgifter til medicin</b>	Warfarin	Warfarin har lavere egenbetaling end NOAK
<b>Ønske om sjældnere kontrol</b>	Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban	Der anbefales kontrol mindst to gange årligt, hyppigere ved nyrefunktionsnedsættelse eller ændringer i nyrefunktionen
<b>Reduktion i interaktionsrisiko</b>	Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Warfarin har mange drug-to-drug og føde-interaktioner
<b>Hyppige operationer</b>	Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban	Hyppige operative indgreb medfører behov for pause/dosisreduktion i warfarinbehandling og evt. heparin-bridging ved patienter med høj risiko for trombose
<b>Præference for én daglig dosis</b>	Edoxaban Rivaroxaban Warfarin	
<b>Uafhængighed af fødeindtagelse</b>	Apixaban Dabigatran Edoxaban	Warfarinbehandling vanskelig at gennemføre med høj TTI hos patienter med varierende fødeindtagelse Absorption af rivaroxaban afhængig af fødeindtagelse
<b>Behov for maskinel dosisdispensering</b>	Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Dabigatran kan ikke dosisdispenseres Warfarin er problematisk i forhold til dosisdispenseres idet der kan gå op til 14 dage før en ændring i dosis er effektueret

## Fagudvalgets sammensætning

<p><b>Fagudvalgets sammensætning</b></p>	<p><b>Anna-Marie Bloch Münster</b>, ledende overlæge, Ph.d., <b>formand</b>, Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase</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>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>Jakob Stensballe</b>, overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin</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>
<p><b>Evt. faglig ansvarlig arbejdsgruppe</b></p>	<p>Lars Frost (tovholder), Palle Mark Christensen, Janne Unkerskov, Axel Brandes, Steen E. Husted, Dorte Damgaard, Hanne Krarup Christensen, Søren Paaske Johnsen, Anna-Marie Bloch Münster</p>



## Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2013.01	Godkendt, med mindre korrektioner.
1.1	2013.02	Kriterier for behandlingsskift side 5: Formulering optimeret. Dosering NOAK ved nedsat nyrefunktion, side 6: Dosering præciseret. Doseringsskema side 9: Dosering følgelig præciseret.
1.2	2013.09	Præcisering af nedsat dosis for apixaban bilag 3, side 5.
2.0	2016.06	Tilpasset ny skabelon. Edoxaban medtaget. Anbefalinger ændret til, at rivaroxaban, edoxaban eller apixaban er sidestillede til 75 % af patienterne.
2.1	2016.07	Redaktionel rettelse s. 8, tabel 4 nederste linje. Tilføjet (ikke gastro) derudover tilføjet * vedr. Dabigatran s. 14 under skemaet, og på s. 15 justeret Rivaroxaban ifølge produktresumeeet til CrCl (eGFR) 15-49 ml/min. Specificering af risikovurdering i forhold til Edoxaban tilføjet nederst på side 15.
2.2	2016.09	Rettet >2 til ≥2 på side 13 i slutningen af afsnit 7 og side 21 afsnit 17 Algoritme.
2.3	2016.12	RADS-vejledning præciseret af hensyn til patienterne.