

Baggrundsnotat 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.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for antitrombotika under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	8. juni 2016	Version: 2.4 Dok.nr: 272307 Offentliggjort: Dec. 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	5
6 Metode	6
7 Effekt og bivirkninger	6
8 Adhærens	14
9 Håndtering af lægemidlerne	14
10 Værdier og præferencer.....	17
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	18
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	19
13 Kriterier for igangsætning af behandling	19
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	21
15 Kriterier for skift af behandling	21
16 Kriterier for pausering og seponering af behandling.....	22
17 Algoritme.....	23
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	24
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	24
20 Referencer	25
21 Fagudvalgets sammensætning.....	27
22 Ændringslog	28
23 Bilagsoversigt.....	28

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.

Baggrundsnotatet omfatter både nydiagnosticerede non-valvulær atrieflimren patienter, og patienter, der allerede er i behandling med vitamin K-antagonister (VKA), dabigatran, rivaroxaban, apixaban eller edoxaban som profylakse mod tromboemboliske komplikationer til AF. Vejledningen gælder for såvel paroxystisk, permanent som persisterende AF. Vejledning dækker både primær og sekundær sektoren, og skal som udgangspunkt være dækkende for 80 % af patienterne i 80 % af tiden.

2 RADS anbefalinger

- 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 ≥ 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 ≥ 70 %. Hvis TTI på individniveau ikke kan opretholdes på ≥ 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 ≥ 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.

3 Forkortelser

ACCP	American College of Chest Physicians
AF	Atrieflimren
AK	Antikoagulation
CI	Konfidensinterval
ESC	European Society of Cardiology
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio
NNT	Numbers-needed-to-treat
NOAK	Non-VKA oral antikoagulation
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
SE	Systemisk Emboli
TTI	Tid i Terapeutisk Interval (=TTR)
VKA	Vitamin K-Antagonist

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Atrieflimren (AF) er den mest almindelige vedvarende hjerterytmie, og det skønnes, at prævalensen er mindst 120.000 personer i Danmark, og at incidensen er 15-20.000 nye patienter per år (1). Hvis atrieflimren ikke behandles, har patienten en væsentligt øget risiko for at få apopleksi og andre følgesygdomme, fx perifer arteriel emboli, hjertesvigt, demens og død. Mænd er oftere ramt af atrieflimren end kvinder, og prævalensen stiger med alderen.

Formålet med behandlingen for atrieflimren er at forhindre komplikationer og at lindre symptomerne. Behandlingen omfatter AK-behandling for at reducere risikoen for apopleksi, hjertefrekvensregulerende behandling og rytmestabiliserende behandling.

AF medfører en 5 gange forøget risiko for apopleksi og er årsag til 20-25 % af alle tilfælde af apopleksi. Adækvat behandling med orale antikoagulantia medfører, at den relative risiko for apopleksi samlet set reduceres med ca. 67 % gennem en væsentlig reduktion i iskæmisk apopleksi med kun let øget risiko for hæmorrhagisk apopleksi (2).

Efter den sidste udgave af RADS baggrundsnotat, publiceret i januar 2013, har vi på landsplan set en betydelig stigning i forbruget af NOAK, mens VKA-behandling er stagneret. Ved introduktionen af NOAK er opmærksomheden om AK-behandling øget, hvilket har medført et stigende antal patienter, der er sat i relevant behandling.

Underbehandling er dog fortsat et betydeligt problem og kan skyldes manglende opsporing, under-diagnosticering eller manglende ønske hos patienten om behandling bl.a. grundet frygt for bivirkninger, blodprøvetagning eller uvilje til at medvirke til hyppige kontroller.

Underbehandling, behandlingskomplikationer samt behandlingsophør reduceres i velstrukturerede behandlingsforløb. Seneste tal viser, at kun ca. 50 % af atrieflimren patienterne er i behandling (3).

Screening, udredning og diagnose

En del personer med atrieflimren er ikke-diagnosticerede, da de ikke har symptomer. Det er desuden dokumenteret, at mange med kendt atrieflimren ikke er i antitrombotisk behandling med orale antikoagulantia.

Ved kontakt i almen praksis og på sygehus bør alle patienter over 65 år have udført såkaldt opportunistisk screening for AF ved palpation (4). Patienter, der tidligere har været i AK-behandling og er ophørt, bør revurderes med henblik på mulighed for at genoptage behandlingen. Atrieflimren patienter uden aktuell indikation for AK-behandling bør ligeledes revurderes en gang årligt (kroniker kontrol).

For patienter i alle aldre gælder, at mistanke om atrieflimren rejses ved anamnese, palpation eller hjertestetoskopi (arytmia perpetua).

Atrieflimren diagnosen stilles ved EKG (12 afledninger) eller monitorering af hjerterytmien (4).

Patientpopulationen spænder fra helt asymptomatiske patienter til patienter med hjertesvigt og akut apopleksi, der kan være første symptom på AF. Den enkelte patients tromboemboliske risikoprofil afhænger af forekomsten af forskellige risikofaktorer.

CHA₂DS₂-VASc score anbefales anvendt til tromboembolisk risiko-stratifikation af patienterne. Tabel 1 angiver risikofaktorer for tromboemboli ved AF for CHA₂DS₂ -VASc scoren.

Det anbefales, at en score højere end ≥ 1 bør medføre igangsætning af behandling.

Tabel 1: CHA₂DS₂-VASc score

	Risikofaktor for apopleksi	CHA ₂ DS ₂ -VASc score
C	Congestive heart failure/LV dysfunction [Hjertesvigt/nedsat ve. ventrikelfunktion]	1
H	Hypertension	1
A	Alder ≥ 75 år	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Stroke/TIA/Systemic embolism [Apopleksi/TCI/perifer emboli]	2
V	Vascular disease [Vaskulær sygdom, Myokardieinfarkt, perifer arteriel sygdom]	1
A	Alder 65 – 74 år	1
Sc	Sex category (female) [Kvindeligt køn]	1 (0 hvis ingen øvrige risikofaktorer)
Maximum score		9

Samtidig med en scoring for den tromboemboliske risiko bør der foretages en vurdering af patientens blødningsrisiko og her anbefales HAS-BLED score (se tabel 2). En høj HAS-BLED score bør ikke udelukke en patient fra behandling med oral antikoagulation, men ved høj HAS-BLED score skal det nøjere vurderes, hvilken terapi og monitorering patienten skal tilbydes. For en mere detaljeret gennemgang af HAS-BLED henvises til retningslinjerne fra Dansk Cardiologisk selskab, der kan findes via følgende link:
http://nbv.cardio.dk/af#afs15_4

Tabel 2: HAS-BLED score for blødningsrisiko

Kliniske karakteristika, der tilsammen udgør "HAS-BLED blødningsrisiko 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
Maksimalt mulige score er 9 point		

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler i standarddoser, som har indikation for forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren:

VKA:

B01AA03, warfarin

NOAK:

B01AF02, apixaban (5 mg 2 x dagligt)

B01AE07, dabigatran (150 mg 2 x dagligt)

B01AF03, edoxaban (60 mg 1 x dagligt)

B01AF01, rivaroxaban (20 mg x 1 dagligt)

Det bemærkes, at der også foreligger randomiserede kliniske studier på indikationen non-valvulær atrieflimren for reduceret dosis dabigatran (110 mg x 2) og for reduceret dosis edoxaban (30 mg x 1). Dette baggrundsnotat forholder sig dog udelukkende til ovennævnte standarddoser. Som anført i tidligere udgave af baggrundsnotatet, indgår acetylsalicylsyre ikke længere i behandlingsvalget for tromboseprofylakse ved AF. Ligeledes er phenprocoumon ikke medtaget. Warfarin rekommanderes frem for phenprocoumon, da effekten af warfarin kan reguleres hurtigere, og der er bedre dokumentation (5).

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

- Er der klinisk relevante forskelle på effekt og bivirkninger for warfarin, rivaroxaban, apixaban, dabigatran og edoxaban til patienter med AF i antikoagulationsbehandling?
- Er der øvrige hensyn, som bør påvirke lægemiddelvalget?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Population

- P: Patienter med non-valvulær AF

Interventioner

- I1: B01AA03, warfarin
- I2: B01AE07, dabigatran
- I3: B01AF02, apixaban
- I4: B01AX06, rivaroxaban
- I5: B01AF03, edoxaban

Komparatorer

- Interventionerne sammenlignes

Outcome

- O1: Total Apopleksi og systemisk tromboemboli (kritisk)
- O2: Mortalitet (kritisk)
- O3: Intrakraniell blødning (kritisk)
- O4: GI blødning (vigtig)
- O5: Større blødning – "all cause" (vigtig)

Jævnførende GRADE metoden vil anbefalingerne primært basere sig på de effektmål, der er udvalgt som værende "kritiske".

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

Fagudvalget har valgt at tage udgangspunkt i primære studier, der sammenligner NOAK og warfarin. Den anvendte søgestreng forefindes i Bilag 1. I alt fire randomiserede kontrollerede studier er medtaget (6–9). De sammenligner alle et NOAK præparat mod warfarin. Der forefindes ikke randomiserede kontrollerede studier, der sammenligner de forskellige NOAK præparater.

7 Effekt og bivirkninger

Studiekarakteristika

Der er evidens for alle fire NOAK sammenlignet med warfarin fra randomiserede studier. Der savnes randomiserede studier, hvor warfarin i højkvalitets behandlingsniveau (TTI ≥ 70 %) sammenlignes med NOAK. Der savnes randomiserede studier med randomisering mellem de fire NOAK.

Tabel 3 angiver studiekarakteristika for de inkluderede studier:

Tabel 3

Studie	Intervention Komparator	Studiestørrelse og opfølgnings- periode	Patientkarakteristika	Kommentar
ARISTOTLE (8)	Apixaban 5 mg (2,5 mg til udvalgte patienter, N=428) Warfarin	N=18.201 (ca. 1:1) Median follow-up: 1,8 år	Alder [^] : 70,0 Mænd (%): 64,5-65,0 CHADS2*: 2,1-2,1 ASA [‡] ved baseline (%): 30,5-31,3 Warfarin naïve (%): 42,8-42,9	CHADS2 på 1: 34 % ekskluderede patienter med score 0
RE-LY (6)	Dabigatran 110 mg Dabigatran 150 mg Warfarin	N=18.113 (ca.1:1:1) Median follow-up: 2 år	Alder*: 71,4-71,6 Mænd (%): 63,2-64,3 CHADS2 *: 2,1-2,2 ASA ved baseline *(%): 38,7-40,6 Warfarin naïve (%): 49,8-51,4	CHADS2 på 0 og 1: 32 % af patienter
ROCKET-AF (9)	Rivaroxaban 20 mg (15 mg if cCl, 30-49 mL/min) Warfarin	N=14.264 (ca. 1:1) Median follow-up: 1,9 år	Alder [^] : 73,0 Mænd (%): 60,3 CHADS2*: 3,46-3,48 ASA ved baseline (%): 38,3-38,7 Warfarin naïve (%): 37,5-37,7	Ekskluderede patienter med CHADS2 på 0 og 1. Patienter med CHADS2 på 3 eller højere: >85 %
ENGAGE AF-TIMI 48 (7)	Edoxaban 60 mg 30 mg (1/2 dosis i begge grupper, hvis cCl 30-50 mL/min) Warfarin	N=21.105 (1:1:1) Median follow-up: 2,8 år	Alder [^] : 72,0 Mænd (%): 61,9 CHADS2*: 2,8 (±1.0) ASA ved baseline (%): 28,7-29,7 Warfarin naïve (%): 40,8-41,2	CHADS2 på ≥2 var inklusionskriterie

Warfarin: doseret til target INR range 2-3.

* gennemsnit

[^] median

[‡]ASA = Acetylsalicylsyre

Resultater på effektmål og bivirkninger

Tabel 4 viser de individuelle studieresultater, rapporteret som hazard ratios (HRs) med 95 % konfidensintervaller (CIs) for de forskellige NOAKs sammenlignet med warfarin.

GRADE tabeller med kvalitetsvurdering af studierne findes i Bilag 2.

Der er lavet GRADE vurderinger alene på standarddoser (se PICO spørgsmål).

Tabel 4

	ARISTOTLE (apixaban)	RE-LY (dabigatran**)	ROCKET-AF (rivaroxaban***)	ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban****)
Mortalitet (all cause)	HR:0,89 95%CI: 0,80-1,00	D150: HR:0.88 95%CI: 0.77-1.00	HR: 0.92 95%CI: 0,82-1,03	E60: HR:0.92 95%CI: 0.83-1.01
Antal events	603/9120 vs. 669/9081	438/6076 vs.487/6022	582/7081 vs. 632/7090	773/7035 vs. 839/7036
Eventrate per 1000 behandlingsår	35,2	36,4	47,0	39,9
Total apopleksi/ systemisk emboli (primært endepunkt)	HR:0.79 95%CI: 0.66-0.95	D150: HR:0.66 95%CI: 0.53-0.82	HR:0,88 95%CI: 0,75-1,03	HR:0.87 95%CI: 0.73-1.04
Antal events/eventrate	212/9120 vs. 265/9081	134/6076 vs. 199/6022	269/7081 vs. 306/7090	296/7035 vs. 337/7036
Eventrate per 1000 behandlingsår	12,7	11,1	21,0	15,7
Intrakraniel blødning	HR:0.42 95%CI: 0.30-0.58	D150: HR:0.40 95%CI: 0.27-0.60	HR:0.67 95%CI: 0.47-0.93	E60: HR:0.47 95%CI: 0.34-0.63
Antal events/eventrate	52/9088 vs. 122/9052	36/6076 vs.87/6022	55/7111 vs. 84/7125	61/7012 vs. 132/7012
Eventrate per 1000 behandlingsår	3,3	3,0	5,0	3,9
GI blødning*	HR:0.89 95%CI: 0.70-1.14	D150: HR:1.50 95%CI: 1.19-1.89	HR:1.42 95%CI: 1.22-1.66	E60: HR:1.23 95%CI: 1.02-1.50
Antal events/eventrate	105/9088 vs. 119/9052	182/6076 vs.120/6022	394/7111 vs. 290/7125	232/7012 vs. 190/7012
Eventrate per 1000 behandlingsår	7,6	15,1	36,1	15,1
Større blødning ("all cause" major bleed)	HR: 0.69 95 % CI: 0.60-0.80	D150: HR: 0.93 95 % CI: 0.81-1.07	HR: 1.04 95 % CI: 0.90 – 1.20	E60 HR: 0.80 95 % CI: 0.71 – 0.91
Antal events/ eventrate	327/9088 vs. 462/9052	375/6076 vs. 397/6022	395/7111 vs. 386/7125	418/7012 vs. 524/7012
Eventrate per 1000 behandlingsår	21,3	31,1	36,0	27,5

*GI bleeding var ikke defineret på samme måde i alle studier

**Dabigatran var analyseret for to forskellige doser (110 mg og 150 mg). Kun resultater for 150 mg medtaget her

***"all-cause" mortalitet er ikke angivet i original publikationen og er derfor ekstraheret fra <http://jaha.ahajournals.org/content/5/3/e002197/tab-figures-data>.

****Edoxaban var analyseret for to forskellige doser (30 mg og 60 mg). Kun resultater for 60 mg er medtaget her

Dabigatran vs. warfarin

Kritiske effektmål:

Der er evidens af lav kvalitet for, at dabigatran 150 mg medfører en komparativ risiko for 0-18 færre "all cause" dødsfald per 1000 patienter sammenlignet med warfarin. Konfidensintervallet inkluderer en mulig nul effekt, og studiet har herudover risiko for bias, hvilket har medført nedgradering af evidenskvaliteten.

Der er ikke nedgraderet for "indirectness", da det ikke kan vurderes, hvorvidt den suboptimale warfarinbehandling (mean INR i studiet var 64 %) er inferior i forhold til danske forhold. Dette skyldes, at der kun er adgang til kvalitetsdata for en lille brøkdel af danske patienter. Dette forhold er gældende for alle studier og for alle effektmål, og derfor er der konsekvent ikke nedgraderet for "indirectness".

Der er evidens af moderat kvalitet for, at dabigatran 150 mg medfører en komparativ risiko for 6-15 færre "total stroke" plus SE per 1000 patienter sammenlignet med warfarin. Studiet har risiko for bias, hvilket har medført nedgradering af evidenskvaliteten.

Der er evidens af moderat kvalitet for, at dabigatran 150 mg medfører en komparativ risiko for 6-11 færre intrakranielle blødninger per 1000 patienter sammenlignet med warfarin. Studiet har risiko for bias, hvilket har medført nedgradering af evidenskvaliteten.

Vigtige effektmål:

Der er evidens af moderat kvalitet for, at dabigatran 150 mg medfører en komparativ risiko for 4-17 flere gastrointestinale blødninger per 1000 patienter sammenlignet med warfarin. Studiet har risiko for bias, hvilket har medført nedgradering af evidenskvaliteten.

Rivaroxaban vs. warfarin

Kritiske effektmål

Der er evidens af lav kvalitet for, at rivaroxaban medfører en komparativ risiko for mellem 16 færre og 4 flere dødsfald per 1000 patienter end warfarin.

Der er evidens af lav kvalitet, for at rivaroxaban medfører en komparativ risiko for 11 færre til et ekstra "total stroke" plus SE per 1000 patienter sammenlignet med warfarin.

Konfidensintervallerne for mortalitet og "total stroke" plus SE inkluderer en mulig nul effekt, og studiet har herudover risiko for bias, hvilket har medført nedgradering af evidenskvaliteten. Der er evidens af moderat kvalitet for, at rivaroxaban medfører en komparativ risiko for en til seks færre intrakranielle blødninger per 1000 patienter sammenlignet med warfarin. Studiet har risiko for bias, hvilket har medført nedgradering af evidenskvaliteten.

Vigtige effektmål

Der er evidens af moderat kvalitet for, at rivaroxaban medfører en komparativ risiko for 21-46 flere gastrointestinale blødninger per 1000 patienter sammenlignet med warfarin. Studiet har risiko for bias, hvilket har medført nedgradering af evidenskvaliteten.

Det er værd at bemærke, at AF populationen i rivaroxaban studiet (ROCKET-AF) havde en median CHADS2 score, der er højere end i de øvrige studier (RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48). Da patienternes comorbiditet også afspejles i deres blødningsrisiko, er blødningskomplikationsraten forventeligt højere i ROCKET-AF end i de øvrige studier.

Apixaban vs. Warfarin

Kritiske effektmål:

Der er evidens af lav kvalitet for, at apixaban medfører en komparativ risiko for mellem nul og 14 færre dødsfald per 1000 patienter end warfarin. Konfidensintervallet inkluderer en mulig nul effekt, og studiet har herudover risiko for bias, hvilket har medført nedgradering af evidenskvaliteten.

Der er evidens af moderat kvalitet for, at apixaban medfører en komparativ risiko for 1-10 færre "total stroke" plus SE per 1000 patienter sammenlignet med warfarin. Studiet har risiko for bias, hvilket har medført nedgradering af evidenskvaliteten.

Der er evidens af moderat kvalitet for, at apixaban medfører en komparativ risiko for 6-9 færre intrakranielle blødninger per 1000 patienter sammenlignet med warfarin. Studiet har risiko for bias, hvilket har medført nedgradering af evidenskvaliteten.

Vigtige effektmål

Der er evidens af lav kvalitet for, at apixaban medfører en komparativ risiko for fire færre til to flere gastrointestinale blødninger per 1000 patienter sammenlignet med warfarin. Apixaban er derfor det eneste NOAK, der ikke med sikkerhed giver flere gastrointestinale blødninger end warfarinbehandling. Konfidensintervallet inkluderer en mulig nul effekt, og studiet har herudover risiko for bias, hvilket har medført nedgraderingen af evidenskvaliteten.

Edoxaban vs. warfarin

Kritiske effektmål:

Der er evidens af moderat kvalitet for, at edoxaban medfører en komparativ risiko for mellem 19 færre og et yderligere dødsfald per 1000 patienter sammenlignet med warfarin. Konfidensintervallet inkluderer en mulig nul effekt, hvilket har medført nedgradering af evidensen.

Der er evidens af moderat kvalitet for, at edoxaban medfører en komparativ risiko for 13 færre til 2 flere "total stroke" plus SE per 1000 patienter sammenlignet med warfarin. Konfidensintervallet inkluderer en mulig nul effekt, hvilket har medført nedgradering af evidensen.

Der er evidens af høj kvalitet for, at edoxaban medfører en komparativ risiko for 7-12 færre intrakranielle blødninger per 1000 patienter sammenlignet med warfarin.

Vigtige effektmål:

Der er evidens af høj kvalitet for, at edoxaban medfører en komparativ risiko for 1-13 flere GI blødninger per 1000 patienter sammenlignet med warfarin.

Konklusion

Der er signifikante forskelle på det kritiske outcome "intrakranielle blødninger", hvor NOAK-behandlede patienter har signifikant færre intrakranielle blødninger sammenlignet med patienter behandlet med warfarin.

For de øvrige kritiske effektmål ses mindre relative forskelle mellem NOAK-præparaterne på den ene side og warfarinbehandling på den anden side. Dette gælder for det kombinerede effektmål (total apopleksi og systemisk emboli) og for mortalitet. Hazard ratio er dog i alle studierne med hensyn til disse kritiske endepunkter til fordel for NOAK-præparaterne.

Resultaterne er baseret på evidens af høj, moderat og lav kvalitet (se bilag 2).

Number-needed-to-treat (NNT) mht. det kombinerede effektmål (total apopleksi og systemisk emboli), mortalitet og intrakraniel blødning fremgår af tabel 5. NNT i tabellen afspejler antal patienter, som skal behandles per år, og ikke antal patienter, som blev behandlet i den varierende follow-up tid, som blev anvendt i de fire studier. Ved at gøre det op per år bliver tallene mere sammenlignelige, idet de fire studier anvendte median follow-up tider, som strakte sig fra 1,8-2,8 år.

Tabel 5

	ARISTOTLE (apixaban)	RE-LY (dabigatran *)	ROCKET-AF (rivaroxaban)	ENGAGE AF- TIMI 48 (edoxaban**)
NNT mortalitet	238	228	332	299
NNT total apopleksi/systemisk emboli (primære endepunkt)	303	182	375	481
NNT intrakraniel blødning	233	235	478	277

*Dabigatran var analyseret for to forskellige doser (110 mg og 150 mg). Kun resultater for 150 mg medtaget her

**Edoxaban var analyseret for to forskellige doser (30 mg og 60 mg). Kun resultater for 60 mg er medtaget her

RADS vurderer, at 75 % af patienterne med fordel kan behandles med et af NOAK-præparaterne fremfor for warfarin, idet det antages, at maksimalt 25 % af alle patienter med non-valvulær atrieflimren og indikation for oral AK behandling modtager høj-kvalitet warfarin-behandling. Med udgangspunkt i tabel 5 vil en sådan strategi kunne forventes at medføre:

- 226-328 færre dødsfald
- 200-412 færre tilfælde af apopleksi/systemisk emboli
- 157-322 færre intrakranielle blødninger årligt i Danmark,

baseret på en antagelse om 75.000 behandlingsår og i et scenarie, hvor alle patienter i forvejen er i behandling med warfarin. Dette er et konservativt skøn af prævalente kendte atrieflimren-patienter med et behandlingsbehov, idet der fortsat er en betydelig andel af patienter med indikation for oral AK behandling, som slet ikke modtager behandling, f.eks. fordi de ikke har været i stand til at indgå i en warfarinbehandling med krav om fremmøde til kontrolbesøg etc.

Ovennævnte forskel vurderes at være klinisk relevant.

Øvrige overvejelser/overgang fra evidens til anbefalinger

Ved brug af VKA anbefaler fagudvalget, at kun patienter, der har dokumenterede INR værdier mellem 2 og 3 med et gennemsnitligt Tid i Terapeutisk Interval (TTI) på ≥ 70 %, kan fortsætte behandlingen. Hvis TTI på individniveau ikke kan opretholdes på ≥ 70 %, skal der foretages et behandlingsskift. Baggrunden for RADS anbefalingen om TTI ≥ 70 % er baseret på analyser foretaget på data fra RELY(6) studiet i kombination med observationelle data.

TTI bør udregnes efter Rosendaals princip. Hvis TTI for den enkelte patient < 70 % bedømt over en periode på 3 måneder, revurderes situationen, og skift til NOAK må overvejes under hensyntagen til muligheden for at opnå bedre TTI værdi.

Hvis TTI < 50 % anbefales, anses behandling med warfarin for skadelig.

Der er i dansk kontekst stor mangel på dokumenteret kontrol og kvalitetssikring ved warfarin-behandling, og derfor vurderer RADS, at minimum 75 % af patienterne vil være bedst stillede ved opstart på et NOAK præparat.

Baggrunden for denne fordeling tager udgangspunkt i de manglende faktuelle oplysninger om kvaliteten af warfarinbehandling i Danmark. Aktuelt kan der fx ikke indrapporteres TTI data til DKAF (Danske Regioners kvalitetsprogram for atrieflimren).

Selvtest/selvstyring af VKA øger i heterogene, højt-selektede patient-populationer TTI og nedsætter den relative mortalitet samt risiko for tromboemboli i forhold til konventionel behandling med VKA (10).

Patient – og behandler sikkerhed er vurderet på følgende parametre:

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban	Warfarin
Renal elimination	30 %	85 %	50 %	33 %	-
Interaktioner med kardiologiske farmaka:					
- Digoxin	(-)	-	-	-	-
- Verapamil	(-)	+	+	(-)	-
- Amiodaron	(-)	+	+	(-)	+
- Dronedaron	(-)	+	+	(-)	+
Gastrointestinale gener (dyspepsi)	-	+	-	-	-
Maskinel dosisdispensering	+	-	+	+	+

+: interaktion påvist, - ingen interaktion påvist, (-) ingen kendt interaktion.

Kilder: EPAR for de respektive NOAK lægemidler (11–14) og pro.medicin.dk for warfarin (<https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/168>). Pro.medicin.dk er anvendt for warfarin, fordi warfarin er godkendt før oprettelsen af EMA og derfor er information herom ikke tilgængelig på EMA's hjemmeside.

Ud fra en samlet vurdering, sidestilles dabigatran ikke med faktor Xa-hæmmerne (apixaban, edoxaban og rivaroxaban). Dette skyldes hensyntagen til patient- og behandlerikkerhed i forhold til følgende områder:

- Høj renal udskillelsesgrad. Eliminationen af dabigatran er i langt højere grad end for de øvrige NOAK afhængig af nyrefunktionen. Dette kan medføre utilsigtede hændelser på baggrund af ikke erkendte ændringer i nyrefunktionen over tid. Dette gør sig i særlig grad gældende ved de ældre og skrøbelige patienter, se tabel 6 under "Håndtering af lægemidlerne"
- Interaktion med hyppigt anvendte kardiologiske farmaka som cordarone og verapamil. Dette vanskeliggør samtidig skift mellem eksempelvis beta-blokker og verapamil, og introducerer dosisjusteringsproblematikker. Der er derfor en betydelig risiko for, at der kan ske erstatningspligtige interaktionsfejl.
- Mangelfuld mulighed for maskinel dosisdispensering, idet dabigatran primært leveres i blisterpakninger. Dosering via hjemmepleje, hvor patienterne har behov for hjælp til maskinel dosisdispensering, vanskeliggøres, medmindre særlige dosisdispenserings-æsker til blisterpakker anskaffes. Dabigatrans dosisdispenseringsæsker kræver dog fortsat, at patienten selv er i stand til håndtere doseringen.
- Hyppige gastrointestinale gener i form af dyspepsi (15). Dette kan medføre dårligere adhærens, uhensigtsmæssigt abrupt ophør af behandlingen (16), og som følge deraf øget risiko for trombose. I RELY studiet oplevede 11,3 % dyspeptiske gener under

behandling med dabigatran 150 mg. De øvrige NOAK's har ikke disse dyspeptiske gener.

I forhold til anbefalingen af edoxaban er der ved udfærdigelsen af dette baggrundsnotat endnu ikke klinisk erfaring i Danmark vedrørende anvendelsen af lægemidlet. Anbefalingen baserer sig derfor på data fra ENGAGE-AF-TIMI studiet.

Der forefindes ikke head-to-head studier, der sammenligner de fire NOAK-præparater for at evaluere på, hvorvidt de er lige effektive til at forebygge apopleksi og dødsfald uden samtidig at øge blødningsrisikoen. Fagudvalget har derfor baseret sammenligningen af præparaterne på information fra forskellige studier, men denne sammenligning har sine begrænsninger, bl.a. fordi studierne har forskellige inklusionskriterier, en ikke helt ensartet definition af effektmål og bivirkninger samt forskellige "event"-komitéer til at evaluere i studierne. Fagudvalget ser derfor et behov for, at der fremadrettet designes og udføres et studie, der med valide metoder kan bibringe den ønskede information.

Til patienter med tidl. apopleksi og/eller TCI vurderes NOAK som gruppe at være superior til warfarin og foreslås som første valg til disse patienter (se bilag 6).

Ved planlagt DC-konvertering er det fagudvalgets vurdering, at alle fire NOAK og warfarin kan anvendes.

Lægemeddelvalg

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

Hvad angår lægemeddelvalg, er der i sektion 17 indsat en beslutningstabel, der kan hjælpe den enkelte læge i valget af præparat. Herudover skal følgende forhold vurderes i anvendelsen af beslutningstabellen:

- Den enkelte patient, der overvejes sat i VKA-behandling, skal kunne opnå en dokumenteret TTI ≥ 70 % vurderet over konsekutive 3 måneders perioder*
- Hyppig blodprøvetagning og patientens mulighed for kontakt med behandler
- Patientens medikament-specifikke interaktionspotentialer
- Patientens bivirkningsprofil for de enkelte orale antikoagulantia
- Patientens evne til compliance (se kapitel 8)
- Egnethed til selvtest eller selvstyrende VKA-behandling
- Nyrefunktion målt som eGFR, se nedenfor
- Leverfunktion, alder og komorbiditet
- Mulighed for dosis-dispensering
- Mulighed for sikker sektorovergang og mulighed for systematisk, livslang opfølgning
- Behov for - eller vurderet fremtidigt behov for - dosisdispensering. (Dabigatran kan ikke dosisdispenseres, se punkt 9: Håndtering af lægemidlerne).

Beslutning om lægemeddelvalg træffes af læge og patient i fællesskab ud fra en individuel vurdering 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 risikovurdering af patientens tilgrundliggende sygdom.

*RADS anbefaler, at man anvender det validerede scoringssystem til prædiktions af sandsynligheden for, at patienterne kan sættes i en velreguleret VKA-behandling med høj TTI. SAME TT2R2 score ≥ 2 angiver lavere sandsynlighed for opnåelse af velreguleret VKA-behandling. Tabellen fra publikationen (17) er angivet herunder:

Acronym and Definition of the SAME-TT₂R₂ Score

Acronym	Definitions	Points
S	Sex (female)	1
A	Age (< 60 y)	1
M	Medical history ^a	1
e		
T	Treatment (interacting drugs, eg, amiodarone for rhythm control)	1
T	Tobacco use (within 2 y)	2
R	Race (nonwhite)	2
Maximum points		8

^aDefined as more than two of the following: hypertension, diabetes, coronary artery disease/myocardial infarction, peripheral arterial disease, congestive heart failure, previous stroke, pulmonary disease, and hepatic or renal disease. SAME-TT₂R₂ = sex female, age < 60 years, medical history (more than two comorbidities), treatment (interacting drugs, eg, amiodarone for rhythm control), tobacco use (doubled), race (doubled).

8 Adhærens

Ved adhærens forstås patients evne og indstilling til at overholde den behandlingsmæssige aftale, som er indgået med behandleren.

Ved compliance forstås patientens efterlevelse af lægens ordination, herunder

- Angst for bivirkninger eller interaktion
- Angst for nålestik (blodprøve)
- Patientens ressourcemæssige forhold, herunder økonomi
- Bopæl i forhold til behandlende læge/klinik og biokemisk kontrol
- Erhverv og rejseaktivitet

Generelt for AK-behandling er der risiko for både over- og underdosering samt risiko for ophør af behandling, 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.

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).

9 Håndtering af lægemidlerne

Specielle forhold vedrørende nedsat nyrefunktion

Der er forskelle i håndteringen af lægemidlerne. Dabigatran er kontraindiceret ved moderat til svært nedsat nyrefunktion. Der er også specielle forhold, der gør sig gældende i forhold til dosering af, rivaroxaban, apixaban og edoxaban hos patienter med atrieflimren, som også har nedsat nyrefunktion (eGFR ≤30 ml/min). Ved svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 15 ml/min) er alle NOAKs kontraindicerede :

Tabel 6

Atrieflimren	eGFR 30-49 mL/min	eGFR 15-29 mL/min	eGFR <15 mL/min
Dabigatran	150 mg x 2*	Kontraindiceret	Kontraindiceret
Rivaroxaban	15 mg x 1	Forsigtighed tilrådes	Kontraindiceret
Apixaban	5 mg x 2	Forsigtighed tilrådes og dosisreduktion til 2,5 mg x 2	Kontraindiceret
	eGFR < 50 ml/min		
Edoxaban	30 mg x 1	30 mg x 1	Kontraindiceret

* For patienter med høj blødningsrisiko bør dosisreduktion til 110 mg x 2 overvejes

Ovenstående tabel tager udgangspunkt i produktresumeerne for dabigatran, rivaroxaban, apixaban, og edoxaban (bilag 3). Ved eGFR <15 ml/min anvendes warfarin.

Doseringsskema.

De vejledende doseringer bør for NOAK-midlerne overholdes for at sikre effekten af lægemidlerne. Et dansk studie har vist at 30-50% af patienterne, der starter behandling med dabigatran, rivaroxaban eller apixaban starter i lav dosering, på trods af at kun omkring 4 % har nedsat nyrefunktion. (ref hellfritz) Data på edoxaban foreligger ikke.

Lægemiddel	Dosis i henhold til produktresumé
Warfarin	Individuel dosering på baggrund af blodprøvekontrol (INR mellem 2,0 og 3,0 med målværdi på 2,5. Hos AF-patienter med mekaniske hjerteklapper dog 2,5-3,5 med mål-værdi 3. Selvtest/selvstyring anbefales til så mange patienter som muligt for at sikre en høj kvalitet af behandlingen (TTI >70 %)
Dabigatran	Den anbefalede daglige dosis er 150 mg 2 x dagligt. Dosisreduktion: Til følgende to patientgrupper er den anbefalede dosis 110 mg 2 x dagligt: • Patienter på 80 år eller derover • Patienter i samtidig behandling med verapamil Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCL 50-≤ 80 ml/min). Tilsvarende dosisreduktion bør overvejes til voksne 75-80 år med lav tromboembolisk risiko og høj blødningsrisiko samt ved nedsat nyrefunktion (eGFR 30-50 ml/min). Dabigatran bør ikke anvendes ved eGFR <30 ml/min • Kapslen må først udtages af blisterpakning umiddelbart før indtagelse, da indholdet nedbrydes af fugt. Dabigatran bør derfor kun anvendes direkte fra blisterpakning • Kan ikke dosisdispenseres • 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 eGFR 15-49 ml/min Rivaroxaban bør ikke anvendes ved eGFR <15 ml/min • Tabletten skal indtages sammen med mad
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: • Alder ≥80 år • Kropsvægt ≤60 kg • Serumkreatinin ≥133 mikromol/l Hos patienter med eGFR 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 eGFR <15 ml/min

Edoxaban	• Den anbefalede dosis er 60 mg x 1 dagligt. • Dosisreduktion: • Den anbefalede dosis er 30 mg x 1 dagligt ved en eller flere af følgende karakteristika: • Nedsat nyrefunktion (moderat eller svært (CrCl 15-50 ml/min) • Lav legemsvægt ≤60 kg • P-gp-hæmmere (ciclosporin, dronedaron, erythromycin, ketoconazol) • Edoxaban bør ikke anvendes ved eGFR <15 ml/min • Edoxaban bør kun anvendes til patienter med høj kreatin clearance efter en nøje evaluering af den individuelle tromboemboliske risiko og blødningsrisiko.
----------	---

10 Værdier og præferencer

Følgende patientforeninger er kontaktet med henblik på deres input til fagudvalgets arbejde:

- Hjerteforeningen
- Danske Patienter
- Blodprop- og AK-Patientforeningen

Blodprop- og AK-Patientforeningen lægger vægt på:

- At patienter inddrages i valget mellem VKA og NOAK på et oplyst grundlag
- At patienten har mulighed for selvmonitoreret/selvstyrende behandling ved VKA
- Viden om, at patienter i NOAK-behandling ikke i samme grad kan kontrolleres

Hjerteforeningen lægger vægt på:

- At valg af blodfortyndende behandling sker ud fra et evidensbaseret grundlag, med henblik på optimal beskyttelse mod iskæmisk apopleksi og minimal risiko for alvorlige bivirkninger
- At det tydeligt fremgår, at patienter, der er velbehandlede, kan fortsætte den eksisterende behandling
- At det er vigtigt, at patienten inddrages i beslutningen omkring valg af blodfortyndende behandling.
- At det fremgår, at der på nuværende tidspunkt ikke foreligger evidens for at der er forskel mellem de 4 tilgængelige NOAK i Danmark mht. beskyttende effekt mod iskæmisk apopleksi og risiko for blødning. Derfor betragter hjerteforeningen de 4 NOAK som ligeværdige mht. effekt og blødningsrisiko, men der er praktiske forskelle vedrørende renal udskillelse og dosisdistribution der bør tages højde for ved valg af præparat for den enkelte patient.
- At det er vigtigt, at der fremadrettet gennemføres head-to-head studier, der uafhængigt af industrien, sammenligner de fire NOAK

RADS lægger vægt på:

- Ved VKA-medicinering skal der på individniveau opnås en TTI på ≥70 %, som løbende skal kunne dokumenteres
- Lægemedelvalg skal aftales med patienten, og patienten skal informeres om de helbredsmæssige samt praktiske og økonomiske konsekvenser af lægemiddelvalget
- Lægemidlet skal kunne håndteres praktisk

11 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.

	Patienter med nonvalvulær atrieflimren (såvel paroxystisk, permanent som persisterende AF)	
Anvend (Stærk anbefaling for)	Til minimum 75 % af patienterne et af følgende sidestillede lægemidler: • Apixaban • Edoxaban • Rivaroxaban	Til 25% af patienterne: • Warfarin (TTI ≥ 70 %)
Overvej (Svag anbefaling for)	• Dabigatran	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	• Warfarin med TTI < 60 % vurderet over 6 mdr., dog anbefales behandlingsskift efter 3 mdr. ved labile INR værdier	

12 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 antikoagulations-behandling 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.

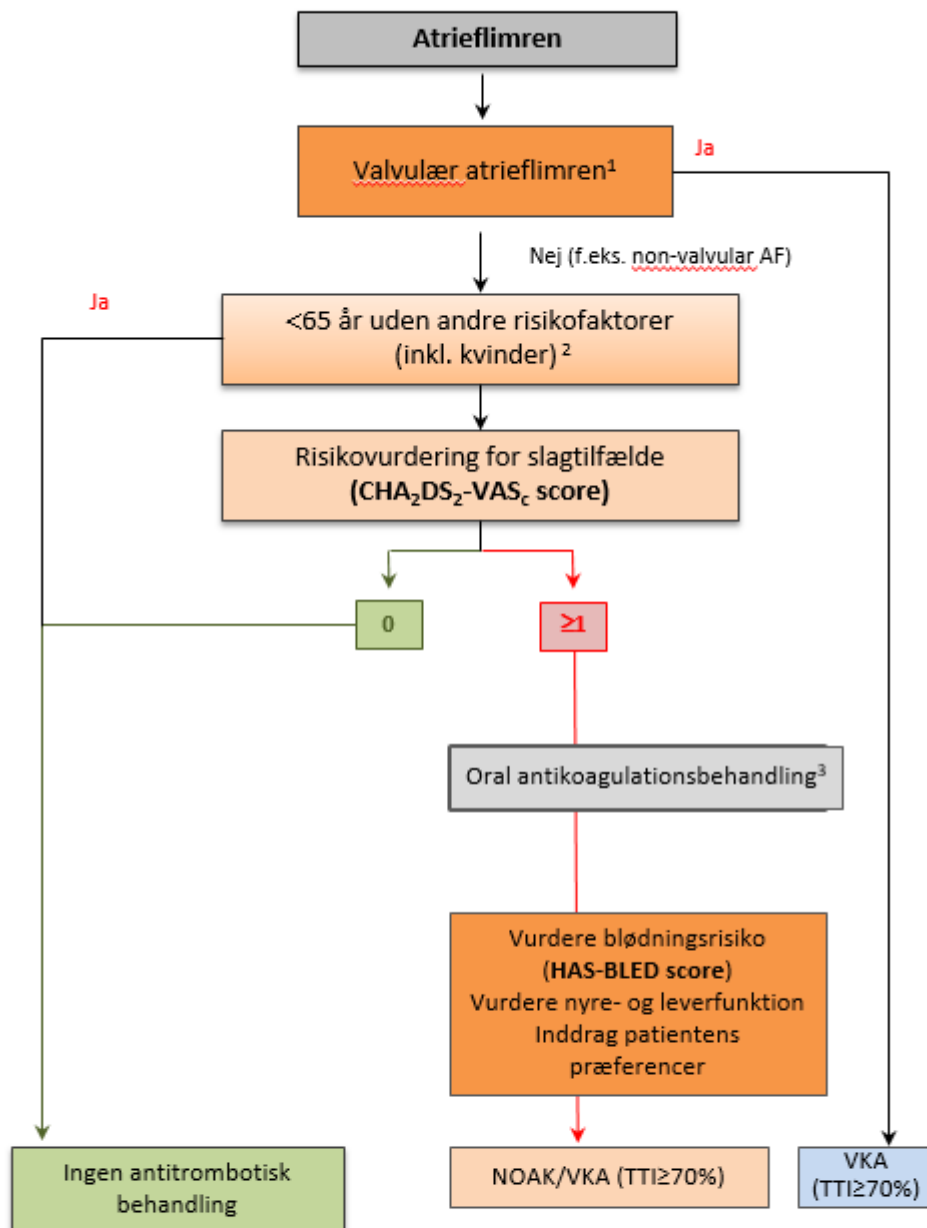
Ved valg af både NOAK og warfarin anbefaler RADS derfor, at der vælges det præparat, der ved indkøb i primærsektoren (gældende AUP tillagt recepturgebyr) er det billigste. Det bør i den sammenhæng nævnes, at de to warfarin præparater Marevan og Warfarin Orion IKKE indbyrdes kan substitueres.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Alle patienter, der ikke er reelle lavrisikopatienter med en CHA₂DS₂-VASc-score på 0, har indikation for profylaktisk AK-behandling (CHA₂DS₂-VASc-score ≥ 1) som anført i figur 1. Dette gælder såvel paroksysatisk 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: CHA₂DS₂-VAS_c ; grøn = 0, rød ≥1

AF= Atrieflimmer; CHA₂DS₂-VAS_c = se tekst; HAS-BLED = se tekst

OAK = Oral antikoagulationsbehandling; NOAK = Ny oral antikoagulationsbehandling;

VKA = vitamin K antagonist

¹ Med valvulær hjertesygdom menes mitralstenose og/eller mekanisk hjerteklap

² Uden andre risikofaktorer eller strukturel hjertesygdom

³ 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 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 CHA₂DS₂-VASC-scoren og vurdering af blødningsrisikoen ud fra HAS-BLED-scoren (tabel 2). Det er i den forbindelse vigtigt at slå fast, at patienter med indikation for oral antikoagulations-behandling 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 blodtryks-sænkning, tæt INR-kontrol etc.).

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

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) (4). Der henvises i øvrigt til Bilag 4.

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, som beskriver de organisatoriske tiltag ved antikoagulations-behandling (VKA og NOAK).

15 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) (bilag 4).

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 gennemsnitligt Tid i Terapeutisk Interval (TTI) på ≥ 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, uhensigtsmæssigt,

at patienter, der er velbehandlede på et NOAK præparat, skiftes til et andet NOAK præparat alene på baggrund af organisatoriske/administrative hensyn.

16 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 tilgængelig på 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 lav-molekylært 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 tromboserisiko indikerer dette. I tilfælde af overvejelser om ophør/pausering af trombocythæmmer-behandling henvises til RADS-notaterne om iskæmisk hjertesygdom.

17 Algoritme

Beslutningsscenarier

Beslutningsscenarier i forbindelse med valg af behandling for patienter, der starter AK-behandling		
Klinisk problemstilling	Overvej at vælge	Kommentar
Manglende information om kvalitet af warfarinbehandling	Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban	Anvendelse af warfarin forudsætter TTI på ≥ 70 %
Sikker sektorovergang	Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban	Aktuelt ingen tvær-sektoriel platform for dosering og styring af warfarinbehandling
Høj alder med komorbide tilstande og varierende helbred, herunder hyppige infektioner og varierende fødeindtagelse	Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Vanskeligt at gennemføre warfarinbehandling med høj TTI hos ældre, skrøbelige patienter. Dabigatran kan ikke dosis-dispenseres
Nedsat nyrefunktion samt uræmi	Se tabel 6	
Forventet lav TTI vurderet ved SAME-TT ₂ R ₂ score ≥ 2	Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban	Se afsnit om lægemiddelvalg
Patientønske om hyppig kontrol	Warfarin	Kontrolinterval bør ikke overstige fire uger
Patientønske om lave direkte udgifter til medicin	Warfarin	Warfarin har lavere egenbetaling end NOAK
Ønske om sjældnere kontrol	Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban	Der anbefales kontrol mindst to gange årligt, hyppigere ved nyrefunktionsnedsættelse eller ændringer i nyrefunktionen
Reduktion i interaktionsrisiko	Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Warfarin har mange drug-to-drug og føde-interaktioner
Hyppige operationer	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
Præference for én daglig dosis	Edoxaban Rivaroxaban Warfarin	
Uafhængighed af fødeindtagelse	Apixaban Dabigatran Edoxaban	Warfarinbehandling vanskelig at gennemføre med høj TTI hos patienter med varierende fødeindtagelse Absorption af rivaroxaban afhængig af fødeindtagelse
Behov for maskinel dosisdispensering	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

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Monitoreringen vil omfatte henholdsvis opfølgningen på antallet af patienter, som sættes i behandling, antallet af behandlede patienter med NOAK og antallet behandlet med Warfarin. Ligeledes vil behandlingskvalitet af den iværksætte VKA-behandling søges monitoreret (TTI >70 %). For nuværende er der ingen koordineret regional eller national indsats, som tilvejebringer kvalitetsdata og synliggør behandlingskvaliteten i de enkelte praksis eller klinikker. Det betyder, at hospitalsafdelingerne i dag er i den situation, at de udskriver patienter i VKA-behandling til en ikke kendt behandlingskvalitet og en potentielt mindre sikker behandling.

Dansk AtrieFlimrenDataBase (DKAF) under RKKP (<http://www.rkkp.dk/>) indsamler sundhedsfaglige data om patienter med atrieflimren fra alle sygehuse og almen praksis i Danmark. DKAF skal herved medvirke til at sikre en høj kvalitet i behandlingen og ensrette indsatsen for patienter med atrieflimren. Data vil fra almen praksis dog af tekniske grunde tidligst kunne foreligge i 2018.

Databasen inkluderer både sygehuse og lægepraksis, og vil dermed kunne fremme koordinationen mellem sektorerne og sikre, at overgangen mellem sektorer sker uden kvalitetsbrist.

Efterlevelsesmål

Alle patienter diagnosticeret med AF skal vurderes med henblik på valg af AK-behandling. Behandling med VKA forudsætter en INR (Internationalised Normal Ratio) på mellem 2,0 og 3,0 med mål værdi på 2,5 (bilag 6). TTI for INR-værdien skal for den enkelte patient mindst udgøre 70 % af behandlingstiden for at sikre behandlingens effekt (antitrombotisk) og sikkerhed (blødning) (4).

Behandling med NOAK forudsætter høj adhærens. Dette bør af behandlende læge kontrolleres ved at tjekke "sundhed.dk" eller "medicin.serveren".

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Baggrundsnotatet revurderes senest tre år efter publicering. I den mellemliggende periode kan opdatering forekomme ved ændringer i de medtagne lægemidlers produktresumé, udvidelse af indikationsområde, eller hvis der introduceres nye lægemidler på området.

20 Referencer

1. Dansk Atrieflimren Database, RKKPtle.
2. RG, Hart, Benavente O, McBride R PL. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131(7):492-501.
3. Mikkelsen AP1, Hansen ML2, Olesen JB2, Hvidtfeldt MW2, Karasoy D2, Husted S3, Johnsen SP4, Brandes A5, Gislason G6, Torp-Pedersen C7 LM. Substantial differences in initiation of oral anticoagulant therapy and clinical outcome among non-valvular atrial fibrillation patients treated in inpatient and outpatient settings. *Europace*. 2015 Oct 5. pii: euv242. (Epub ahead of print).
4. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 335(7616):
5. IRF.
http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/blod_og_bloddannende_organer/midler_mod_blodpropper_b_01.htm.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;361(12):1139-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717844>
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(22):2093-104. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1310907%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24251359>
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;365(11):981-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21870978>
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;365(10):883-91. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21830957%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1009638
10. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I, et al. Meta-analysis: Effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. Vol. 154, *Annals of Internal Medicine*. 2011. p. 472-82.
11. EPAR - sammendrag for offentligheden : Pradaxa [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf
12. EPAR - sammendrag for offentligheden : Xarelto [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000944/WC500057109.pdf
13. EPAR - sammendrag for offentligheden : Eliquis [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002148/WC500107773.pdf
14. EPAR - sammendrag for offentligheden : Lixiana [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002629/WC500189048.pdf
15. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur* [Epub ahead print]. 2015;
16. Maja Hellfritsch, Erik LerkevangGrove, Steen ElkjærHusted LR, Birgitte Klindt Poulsen, Søren Paaske Johnsen, Jesper Hallas and AP. Clinical events preceding switching and discontinuation of

oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. Eur Soc Cardiol. 2016;Europace d.

17. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. Chest [Internet]. 2013;144(5):1555–63. Available from:
<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?doi=10.1378/chest.13-0054>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669885>

21 Fagudvalgets sammensætning

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

22 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' baggrundsnotat er præciseret af hensyn til patienterne.
2.4	2016.12	Konklusion vedr. dabigatran er konsekvensrettet som følge af identificeret fejl

23 Bilagsoversigt

1. Søgestrategi og litteraturflow
2. GRADE profiler
3. Farmakologisk gennemgang og kommentarer
4. Kvalitet af antikoagulationsbehandling med vitamin K-antagonister
5. Organisatoriske tiltag ved antikoagulationsbehandling
6. Patienter med non-valvulær atrieflimren og tidligere apopleksi og/eller TCI

Bilag 1 – Søgstreng og litteraturflow

Søgstreng

Søgningen er foretaget i Pubmed, september 2015

Population

“Atrial Fibrillation”[Mesh] OR atrial fibrillation*[Title/Abstract] 42,823

Intervention og komparatorer

“Anticoagulants”[Majr] OR “Coumarins”[Majr] OR “warfarin”[MeSH] OR “warfarin”[Title/Abstract] OR “vitamin k antagonists”[Title/Abstract] OR “DU 176b”[Title/Abstract] OR “edoxaban”[Title/Abstract] OR “BIBR 1048”[Title/Abstract] OR “dabigatran”[Title/Abstract] OR “pradaxa”[Title/Abstract] OR “pradax”[Title/Abstract] OR “BAY 59 7939”[Title/Abstract] OR “rivaroxaban”[Title/Abstract] OR “xarelto”[Title/Abstract] OR “BMS 562247”[Title/Abstract] OR “apixaban”[Title/Abstract] OR (“aspirin”[MeSH] OR “aspirin”[Title/Abstract]) AND (“Anticoagulants”[Majr] OR “Coumarins”[Majr] OR “warfarin”[MeSH] OR “warfarin”[Title/Abstract] OR “vitamin k antagonists”[Title/Abstract])) 58,891

Studietype

“Clinical Trial, Phase III”[Publication Type] OR “Clinical Trials, Phase III as Topic”[Mesh] OR “Clinical Trial, Phase IV”[Publication Type] OR “Clinical Trials, Phase IV as Topic”[Mesh] OR “Clinical Trial, Phase II”[Publication Type] OR “Clinical Trials, Phase II as Topic”[Mesh] OR “Controlled Clinical Trial”[Publication Type] OR “Controlled Clinical Trials as Topic”[Mesh] OR “controlled clinical trial” OR “controlled clinical study” OR “Randomized Controlled Trial”[Publication Type] OR “Randomized Controlled Trials as Topic”[Mesh] OR “randomized controlled trial” OR “randomized controlled study” OR randomised controlled trial*[Title/Abstract] OR randomised controlled stud*[Title/Abstract] OR systematic[sb] OR “Meta-Analysis”[Publication Type] OR “Meta-Analysis as Topic”[Mesh] 708,018

Bilag AF 1

Dok.nr.: 242082

Eksklusionskriterier

Population

“Animals”[Mesh] NOT “Humans”[Mesh]

3,759,657

Studie type

“Clinical Trial, Phase I”[Publication Type] OR “Clinical Trials, Phase I as Topic”[Mesh] OR
“Comment”[Publication Type] OR “Editorial”[Publication Type] OR “Letter”[Publication
Type] OR “Case Reports”[Publication Type] OR “Review”[ptyp] OR “Practice
Guideline”[ptyp]

4,317,784

Total

4 OR 5

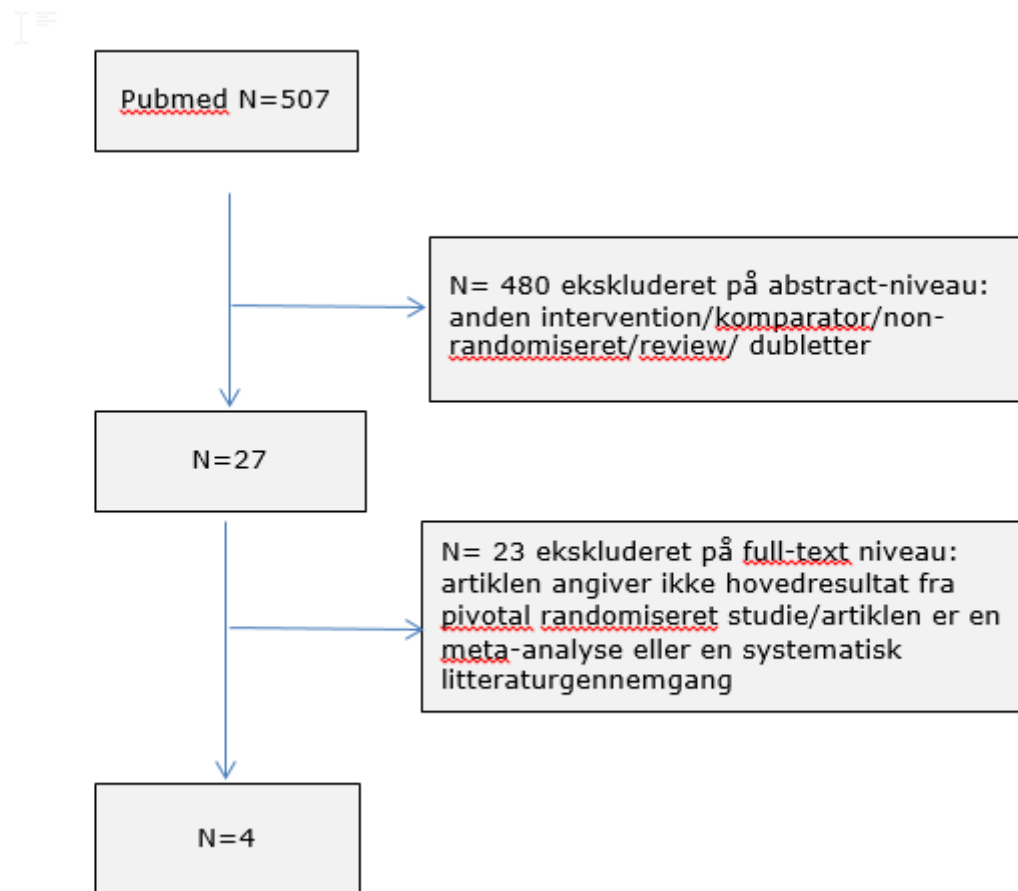
7,882,801

Totals

7 (1 AND 2 AND 3) NOT 6

507

Litteraturflow



BILAG 2: GRADE profiler
Date: 2016-05-09

Dok. Nr. 242083

Question: Should Dabigatran 150 mg vs warfarin be used for atrial fibrillation?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dabigatran 150 mg	Warfarin	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalitet (all cause) (follow-up median 2 years)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	438/6076 (7.2%)	487/6022 (8.1%)	HR 0.88 (0.77 to 1)	9 fewer per 1000 (from 18 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								0%		-		
Apopleksi/systemisk tromboemboli												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	134/6076 (2.2%)	199/6022 (3.3%)	HR 0.66 (0.53 to 0.82)	11 fewer per 1000 (from 6 fewer to 15 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
intrakranielle blødninger												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	36/6076 (0.59%)	87/6022 (1.4%)	0.40 (0.27 to 0.6)	9 fewer per 1000 (from 6 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
								0%		-		
GI blødning												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	182/6076 (3%)	120/6022 (2%)	HR 1.5 (1.19 to 1.89)	10 more per 1000 (from 4 more to 17 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
								0%		-		
Større blødning - not measured												

¹ Uklar risiko for bias for sequence allocation og allocation concealment, og hvorvidt incomplete outcome data er behandlet.

² Konfidensinterval krydser "nul effekt"

Date: 2016-05-09

Question: Should Edoxaban 60mg vs warfarin be used for atrial fibrillation?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Edoxaban 60mg	Warfarin	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalitet (all cause)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	773/7035 (11%)	839/7036 (11.9%)	HR 0.92 (0.83 to 1.01)	9 fewer per 1000 (from 19 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Apopleksi/systemisk thromboemboli												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	296/7035 (4.2%)	337/7036 (4.8%)	HR 0.87 (0.73 to 1.04)	6 fewer per 1000 (from 13 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
intrakranielle blødninger												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	61/7012 (0.87%)	132/7012 (1.9%)	HR 0.47 (0.34 to 0.63)	10 fewer per 1000 (from 7 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								0%		-		
GI blødning												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision	none	232/7012 (3.3%)	190/7012 (2.7%)	HR 1.23 (1.02 to 1.5)	6 more per 1000 (from 1 more to 13 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		-		
Større blødning - not measured												

¹ 95% CI krydser "nul effekt"

Author(s): KHH

Date: 2016-05-09

Question: Should Apixaban vs warfarin be used for atrial fibrillation?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Apixaban	Warfarin	Relative (95% CI)	Absolute			
Mortalitet (all cause)													
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	603/9120 (6.6%)	669/9081 (7.4%)	HR 0.89 (0.8 to 1)	8 fewer per 1000 (from 14 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL	
								0%		-			
Apopleksi/systemisk thromboemboli													
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	212/9120 (2.3%)	265/9081 (2.9%)	HR 0.79 (0.66 to 0.95)	6 fewer per 1000 (from 1 fewer to 10 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL	
								0%		-			
Intrakranielle blødninger													
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	52/9088 (0.57%)	122/9052 (1.3%)	HR 0.42 (0.3 to 0.58)	8 fewer per 1000 (from 6 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL	
								0%		-			
GI blødning													
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	105/9088 (1.2%)	119/9052 (1.3%)	HR 0.89 (0.7 to 1.14)	1 fewer per 1000 (from 4 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT	
								0%		-			
Større blødning - not measured													

¹ Uklar risiko for bias vedr. sequence generation og allocation concealment, høj risiko for bias vedr. incomplete outcome data addressed

² 95% konfidensinterval krydser "nul effekt"

³ 95% konfidensinterval krydser både threshold for "appreciable benefit" og "appreciable harm"

Date: 2016-05-09

Question: Should Rivaroxaban vs warfarin be used for atrial fibrillation?

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Rivaroxaban	Warfarin	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalitet (all cause)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	582/7081 (8.2%)	632/7090 (8.9%)	0.92 (0.82 to 1.04)	7 fewer per 1000 (from 16 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								0%		-		
Apopleksi/systemisk thromboemboli												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	269/7131 (3.8%)	306/7133 (4.3%)	HR 0 (0.75 to 1.03)	5 fewer per 1000 (from 11 more to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								0%		-		
intrakranielle blødninger												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	55/7111 (0.77%)	84/7125 (1.2%)	HR 0.67 (0.47 to 0.93)	4 fewer per 1000 (from 1 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
GI blødning												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	224/7081 (3.2%)	154/7090 (2.2%)	HR 1.60 (1.29 to 1.98)	13 more per 1000 (from 6 more to 21 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
								0%		-		
Større blødning - not measured												

¹ unclear allocation concealment, høj risiko for incomplete outcome data addressed (efficacy and safety)

² 95% CI krydser "nul effekt"

Farmakologisk gennemgang og kommentarer til behandling med apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto) og edoxaban (Lixiana)

1. Indledning

De udvalgte lægemidler er beskrevet med baggrund i tilsvarende dokumenter fra e-Dok, Region Midtjylland, de relevante produktresuméer hos EMA og den nationale kardiologiske behandlingsvejledning, NBV www.cardio.dk

For fuldstændig information vedrørende effekt, bivirkninger, interaktioner, dosering med videre henvises til de godkendte produktresuméer, som kan downloades fra <http://www.ema.europa.eu>

Præparaterne er gennemgået med følgende afsnit:

1. Indikationer og doseringsforslag
2. Vigtige kontraindikationer
3. Vigtige interaktioner
4. Behandlingsskift
5. Håndtering af trombose under behandling
6. Kardiovertering (NVAF)
7. Håndtering ved behov for akut kirurgi/invasive indgreb
8. Håndtering ved elektiv kirurgi
9. Postoperativ genoptagelse af behandling
10. Håndtering af overdosering/forgiftning
11. Monitorering og håndtering af blødning
12. Specielle bemærkninger
13. Patientvejledning

Vedrørende dosering og håndtering ved elektiv hofte- eller knæalloplastik henvises til relevant baggrundsnotat, "Tromboseprofylakse til ortopædkirurgiske patienter" <http://www.regioner.dk/medicinsite/rads/behandlingsvejledninger/~media/67D6B12A1DA34219B5A455CD5A37B017.ashx>

Monitorering og håndtering af blødning: se bilag "Blødning under antitrombotisk behandling"

<http://www.regioner.dk/medicinsite/rads/behandlingsvejledninger/~media/6F4A7DFC74AD41F68E3E60F45057E8C5.ashx>.

2. Apixaban (Eliquis)

2.1 Indikationer og dosering (til voksne)

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) med en eller flere risikofaktorer, såsom apopleksi eller transitorisk iskæmisk attack (TIA) i anamnesen, alder ≥ 75 år, hypertension, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvigt (NYHA-klasse ≥ 2).

Dosering: 5 mg 2 gange dagligt.

Dosisreduktion: 2,5 mg 2 gange dagligt hos patienter med mindst to af følgende:

Alder ≥ 80 år, kropsvægt ≤ 60 kg eller serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l).

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne.

Dosering: 10 mg 2 gange dagligt i de første 7 dage efterfulgt af 5 mg 2 gange dagligt.

Behandlingsvarighed minimum 3 måneder.

Forebyggelse: 2,5 mg 2 gange dagligt efter afsluttet minimum 6 måneders akut behandling.

2.2 Vigtige kontraindikationer

Mekanisk hjerteklap

Aktiv klinisk signifikant blødning

Svært nedsat nyrefunktion (GFR < 15 ml/min)

Organskade med høj risiko for blødning

Leversygdom forbundet med koagulationsdefekt

Samtidig behandling med andre antikoagulantia, dog ikke ved behandlingsskift til og fra apixaban, eller når ufraktioneret heparin (UFH) gives for at opretholde åbent centralt vene- eller arteriekateter

Svær ukontrolleret hypertension

Graviditet og amning

2.3 Vigtige interaktioner

Brugen af apixaban frarådes hos patienter, som får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika (som f.eks. ketokonazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) og HIV-proteasehæmmere.

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig indgift af kraftige CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon) og apixaban til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF og til forebyggelse af recidiverende DVT og LE. Samtidig brug ved behandling af DVT eller LE anbefales ikke, da virkningen kan være kompromitteret.

Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID, herunder acetylsalicylsyre).

Apixaban bør anvendes med forsigtighed ved samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen ved at hæmme trombocyttaggregationen.

Lægemedler forbundet med alvorlig blødning er kontraindiceret til samtidig brug med apixaban, f.eks. UFH, lavmolekylære hepariner (LMH), heparinderivater, vitamin-K antagonister og andre orale antikoagulantia.

2.4 Behandlingsskift

Skift til/fra warfarin

Fra warfarin til apixaban:

Warfarin seponeres. Når INR er faldet til 2,0-2,5, kan behandling med apixaban påbegyndes straks, dog optimalt dagen efter.

Fra apixaban til warfarin:

Fortsæt apixaban mindst 2 dage efter, at patienten er påbegyndt warfarin. Efter 2 dages samtidig behandling, måles INR inden næste planlagte dosis apixaban.

Samtidig behandling fortsættes, indtil INR er $\geq 2,0$.

Skift til/fra parenteral antikoagulans

Fra LMH eller UFH til apixaban:

Apixaban påbegyndes på det tidspunkt, hvor næste planlagte subkutane injektion af LMH skulle være givet (seponeres), eller på tidspunktet for seponering af kontinuerlig intravenøs UFH-behandling.

Fra apixaban til parenteral antikoagulans:

Første dosis LMH administreres på tidspunktet for næste planlagte administration af apixaban (som seponeres).

2.5 Håndtering af trombose under behandling

I tilfælde af trombose under behandling med apixaban, overvejes det, om patienten skal have foretaget en analyse af den antikoagulerende effekt (Anti-Xa). Der er yderst sparsomme data for behandling med trombolyse i relation til apopleksi under apixabanbehandling. Beslutning om trombolyse bør bero på individuel vurdering af blødningsrisiko på baggrund af tidspunkt for sidste medicinindtag, apixabans antikoagulerende effekt vurderet ved hjælp af koagulationsanalyserne, nyrefunktion og generel blødningsrisiko hos patienten.

2.6 Kardiovertering (NVAF)

Patienter kan forblive på apixaban i forbindelse med kardiovertering.

2.7 Håndtering af apixaban ved behov for akut kirurgi/invasive indgreb

Apixaban pauseres, og hvis muligt udsættes indgrebet mindst 12 timer efter sidste indtag af lægemidlet. Behov for tromboseprofylakse afgøres individuelt.

2.8 Håndtering af apixaban ved elektiv kirurgi

Der findes ingen specifik antidot.

Følgende anbefales:

- Lav blødningsrisiko: Pausering af apixaban 1-2 dage før indgrebet.
- Høj blødningsrisiko: Pausering af apixaban 2-3 dage før indgrebet.

Der skal ikke anvendes bridging ifm. anvendelse af apixaban.

Se evt. www.DSTH.dk, Retningslinjer for Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling.

2.9 Postoperativ genoptagelse af apixaban

Vær opmærksom på lokale retningslinjer, så dobbelt ordination af antikoagulerende (AK)-behandling undgås.

- Lav blødningsrisiko: 6-10 timer postoperativt genoptages behandling med 2,5 mg. Herefter 2,5 mg 2 gange dagligt med eventuel øgning efter 2-3 dage (hvis patienten fik terapeutisk dosis præoperativt).

- Høj blødningsrisiko: 8-12 timer postoperativt genoptages behandling med 2,5 mg. Herefter 2,5 mg 2 gange dagligt med eventuel øgning efter 4-5 dage (hvis patienten fik terapeutisk dosis præoperativt).

2.10 Håndtering af overdosering/forgiftning med apixaban

Aktivt kul, hvis indtag af apixaban er sket indenfor 1-2 timer pga. hurtig absorption. Indtagelse af 20 mg apixaban med administration af aktivt kul efter hhv. 2 og 6 timer medførte en gennemsnitlig reduktion i AUC med hhv. 50 % og 27 % og påvirkede ikke C_{max}.

Apixabans halveringstid er ca. 12 timer og forventes elimineret efter 5 halveringstider, svarende til 60 timer.

Pausér behandling samt kontakt koagulationslaboratorium for estimat af blødningsrisiko.

2.11 Monitorering og håndtering af blødning, se bilag "blødning under antitrombotisk behandling".

2.12 Bemærk

Apixaban kan tages sammen med eller uden mad.

Eliquis-tabletter kan knuses, røres ud i f.eks. vand eller æblejuice.

Kan administreres via en nasogastrisk sonde knust og opblandet i 60 ml vand, se evt. produktresumé.

2.13 Patientinformation

Alle patienter skal have udleveret et patientoplysningskort og modtage vejledning i: Tegn eller symptomer på blødning, og hvornår man skal kontakte sundhedspersonale, herunder i risikosituationer for nedsat nyrefunktion som ved akut sygdom med eks. diarré, opkast, dehydrering eller feber.

Vigtigheden af god compliance.

Nødvendigheden af altid at have patientoplysningskortet på sig.

Behovet for at oplyse sundhedspersonale om, at man tager apixaban, hvis man skal opereres eller have foretaget andre former for indgreb.

HUSK

At indberette alle alvorlige bivirkninger, inklusiv blødninger, til Sundhedsstyrelsen via www.meldenbivirkning.dk.

3. Dabigatran (Pradaxa)

3.1 Indikationer og dosering (til voksne)

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) med en eller flere risikofaktorer, såsom tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), alder ≥ 75 år, hjertesvigt (NYHA-klasse ≥ 2), diabetes mellitus, hypertension.

Dosering 150 mg x 2 dagligt. Vedrørende dosisreduktion, se efterfølgende.

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne.

Til de fleste patienter anbefales en dosis på 150 mg x 2 dagligt.

Ved DVT og LE, efter forudgående parenteral antikoagulationsbehandling i mindst 5 dage, samt ved forebyggelse af recidiverende DVT og LE anvendes 150 mg x 2 dagligt.

DVT/LE og NVAF

Nedsat dosis på 110 mg x 2 dagligt anbefales til:

Patienter ≥ 80 år

Patienter i samtidig behandling med verapamil. Pradaxa og verapamil bør tages på samme tid

Nedsat dosis på 110 mg x 2 dagligt bør overvejes til:

Patienter mellem 75 og 80 år

Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR < 50 ml/min)

Patienter med gastritis, øsofagitis eller gastroøsofageal reflux

Patienter med øget risiko for blødning (HAS-BLED score ≥ 3)

Nedsat dosis på 110 mg x 2 dagligt bør overvejes ved samtidig behandling med acetylsalicylsyre (ASA) eller Clopidogrel (AKS-patienter). ASA eller Clopidogrel kan anvendes, hvis indiceret, men triple behandling skal konfereres med speciallæge.

3.2 Vigtige kontraindikationer

Mekanisk hjerteklap

Aktiv klinisk signifikant blødning

Svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min)

Organskade med høj risiko for blødning

Leversygdom forbundet med koagulationsdefekt

Samtidig behandling med systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol eller dronedaron

Samtidig behandling med andre antikoagulantia, dog ikke ved behandlingsskift til og fra dabigatran, eller når ufraktioneret heparin (UFH) gives for at opretholde åbent centralt vene- eller arteriekateter

Svær ukontrolleret hypertension

Graviditet og amning

3.3 Vigtige interaktioner

Samtidig administration af P-gp-inhibitorer forventes at resultere i en øget dabigatran plasmakonzentration.

Kombination med følgende potente P-gp-inhibitorer er kontraindiceret: systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol og dronedaron. Tacrolimus anbefales ikke.

Forsigtighed bør udvises ved samtidig brug af svage til moderate P-gp-inhibitorer, f.eks. amiodaron, posaconazol, quinidin, verapamil (se ovenfor) og ticagrelor (se nedenfor).

Samtidig indtagelse af P-gp-induktorer som rifampicin, prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*), carbamazepin eller phenytoin forventes at resultere i nedsatte dabigatran-koncentrationer og bør undgås.

Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID, herunder acetylsalicylsyre). Dabigatran bør anvendes med forsigtighed ved samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen ved at hæmme trombocyttaggregationen. Dabigatran bør ikke kombineres med de kraftige trombocythæmmere ticagrelor og prasugrel. Lægemidler forbundet med alvorlig blødning er kontraindiceret til samtidig brug med dabigatran, f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (LMH), heparinderivater, vitamin-K antagonister og andre orale antikoagulantia.

3.4 Behandlingsskift

Skift fra warfarin til dabigatran

Warfarin-behandlingen seponeres. Når INR er $<2,0$, påbegyndes behandling med dabigatran.

Skift fra dabigatran til warfarin

Ved kreatinin-clearance ≥ 50 ml/min, påbegyndes warfarin 3 dage før ophør med dabigatran.

Ved kreatinin-clearance 30-50 ml/min, påbegyndes warfarin 2 dage før ophør med dabigatran.

INR som mål for warfarins effekt kan først anvendes mindst 2 dage, efter dabigatran er seponeret, idet dabigatran kan øge INR.

Skift til/fra parenteral antikoagulans

Dabigatran gives 0-2 timer før næste planlagte dosis af LMH, som samtidig seponeres. Ved UFH påbegyndes dabigatran med det samme ved seponeringen af den kontinuerlige intravenøse infusion.

Skift fra dabigatran til parenterale antikoagulantia:

Behandling med LMH påbegyndes 12 timer efter indtagelse af den sidste dosis dabigatran, som seponeres.

3.5 Håndtering af trombose under behandling

I tilfælde af trombose under behandling med dabigatran, bør patienten have foretaget en analyse af den antikoagulerende effekt af dabigatran (APTT, ECT, DTT). Der er yderst sparsomme data for behandling med trombolyse under dabigatranbehandling, og beslutning om dette bør bero på individuel blødningsrisiko afhængig af tidspunkt for sidste medicinindtag, dabigatrans antikoagulante effekt vurderet ved hjælp af koagulationsanalyserne omtalt ovenfor, nyrefunktion og generel blødningsrisiko hos patienten.

3.6 Kardiovertering (NVAF)

Patienter kan forblive på dabigatran i forbindelse med kardiovertering.

3.7 Håndtering ved behov for akut kirurgi/invasive indgreb

Ved akutte indgreb bør dabigatran pauseres, og hvis muligt udsættes indgrebet mindst 12 timer efter sidste indtag af lægemidlet. Hvis kirurgi ikke kan vente, kan dialyse anvendes.

Når det er absolut nødvendigt hurtigt at modvirke den antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot Praxbind (idarucizumab) tilgængelig. Når dabigatrans antikoagulerende virkning reverteres, udsættes patienten for den trombotiske risiko ved den underliggende sygdom. Se bilag "Blødning under antitrombotisk behandling".

3.8 Håndtering af dabigatran ved elektiv kirurgi

Følgende anbefales:

- Lav blødningsrisiko: Pausering af dabigatran 1-3 dage før indgrebet.
- Høj blødningsrisiko: Pausering af dabigatran 2-4 dage før indgrebet.

Der skal ikke anvendes bridging ifm. anvendelse af dabigatran.

Se evt. www.DSTH.dk, Retningslinjer for Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling.

3.9 Postoperativ genoptagelse af dabigatran

Vær opmærksom på lokale retningslinjer, så dobbelt ordination af antikoagulerende (AK)-behandling undgås.

Genoptagelse af dabigatran afhænger af kreatinin-clearance og af patientens blødningsrisiko.

- *Lav blødningsrisiko:*

GFR >50 ml/min. 1-4 timer postoperativt 110 mg, derefter 110 mg x 2 daglig. Evt. øgning efter 2-3 dage*

GFR 30-50 ml/min.** 1-4 timer postoperativt 75 mg, derefter 110 mg x 1 daglig. Evt. øgning efter 2-3 dage*

- *Høj blødningsrisiko:*

GFR >50 ml/min. 6-12 timer postoperativt 75 mg, derefter 75 mg x 2 daglig. Evt. øgning efter 4-5 dage*

GFR 30-50 ml/min.** 6-12 timer postoperativt 75 mg, derefter 75 mg x 1 daglig. Evt. øgning efter 4-5 dage*

* Øgning af dosis vedrører patienter, som præoperativt fik terapeutisk dosering

** Gælder også for patienter over 75 år med normal nyrefunktion

3.10 Håndtering af overdosering/forgiftning med dabigatran

Dabigatran er følsomt for aktivt kul og kan fjernes fra ventriklen ved aspiration. Pga. hurtig absorption er dette dog kun effektivt indenfor 1-2 timer efter indtag.

Den ikke-proteinbundne del kan fjernes ved hæmodialyse.

Vedrørende anvendelse af den specifikke antidot Praxbind (idarucizumab), se bilag "Blødning under antitrombotisk behandling".

3.11 Monitorering og håndtering af blødning, se bilag "Blødning under antitrombotisk behandling".

3.12 Bemærk

Pradaxa® kapslen kan tages med eller uden mad.

Kapslerne skal opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

Kapslerne må IKKE dosisdispenseres.

Til Pradaxa® i blisterpakninger findes en speciel doseringsæske, hvor kapslerne forbliver i blisterarket. Denne kan rekvireres uden beregning via apoteket eller sygehusapoteket.

3.13 Patientinformation

Alle patienter skal have udleveret et patientoplysningskort og modtage vejledning i: Tegn eller symptomer på blødning, og hvornår man skal kontakte sundhedspersonale, herunder i risikosituationer for nedsat nyrefunktion som ved akut sygdom med eks. diarré, opkast, dehydrering eller feber.

Vigtigheden af god compliance.

Nødvendigheden af altid at have patientoplysningskortet på sig.

Behovet for at oplyse sundhedspersonale om, at man tager apixaban, hvis man skal opereres eller have foretaget andre former for indgreb.

HUSK

At indberette alle alvorlige bivirkninger, inklusiv blødninger, til Sundhedsstyrelsen via www.meldenbivirkning.dk.

4 Rivaroxaban (Xarelto)

4.1 Indikationer og dosering (til voksne)

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF), med en eller flere risikofaktorer såsom tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), alder ≥ 75 år, hjertesvigt (NYHA-klasse ≥ 2), diabetes mellitus, hypertension.

Dosering: 20 mg 1 gang dagligt. Ved GFR 15-49 ml/min: 15 mg 1 gang dagligt.

Behandling af dyb venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebyggelse af recidiverende DVT og LE.

Dosering: 15 mg 2 gange dagligt i de første tre uger og derefter fortsat behandling med 20 mg 1 gang dagligt.

Ved GFR 15-49 ml/min: Initialt 15 mg 2 gange dagligt i tre uger, dernæst 20 mg 1 gang dagligt. Dosisreduktion fra 20 mg dagligt til 15 mg dagligt bør overvejes, hvis blødningsrisiko vejer tungere end risiko for recidiverende DVT og LE.

Efter akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjertemarkører i kombination med acetylsalicylsyre (ASA) eller med ASA og clopidogrel til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser.

Dosering: 2,5 mg 2 gange dagligt. Forsat behandling vurderes efter 12 mdr.

Forsigtighed ved alder >75 år og ved vægt <60 kg.

4.2 Vigtige kontraindikationer

Mekanisk hjerteklap

Aktiv klinisk signifikant blødning

Svært nedsat nyrefunktion (eGFR <15 ml/min)

Organskade med høj risiko for blødning

Leversygdom forbundet med koagulationsdefekt

Samtidig behandling med andre antikoagulantia, dog ikke ved behandlingsskift til og fra rivaroxaban, eller når ufraktioneret heparin (UFH) gives for at opretholde åbent centralt vene- eller arteriekateter

Svær ukontrolleret hypertension

Graviditet og amning

4.3 Vigtige interaktioner

Rivaroxaban bør ikke anvendes til patienter i samtidig systemisk behandling med azolantimykotika (som f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) eller HIV-proteasehæmmere.

Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID- herunder acetylsalicylsyre og andre trombocyttaggregationshæmmere).

Lægemidler forbundet med alvorlig blødning er kontraindiceret til samtidig brug med rivaroxaban, f.eks. UFH, lavmolekyleære hepariner (LMH), heparinderivater, vitamin-K antagonister og andre orale antikoagulantia.

4.4 Behandlingsskift

Skift til/fra warfarin:

Fra warfarin til rivaroxaban:

Warfarin seponeres. Når INR er faldet til 2,0-2,5, kan behandling med apixaban påbegyndes straks, dog optimalt dagen efter.

Fra rivaroxaban til warfarin:

Rivaroxaban og warfarin gives samtidigt, indtil INR >2.

I de første to dage af skifteperioden gives forventet vedligeholdelsesdosis af warfarin, hvorefter denne doseres ud fra INR-målinger.

I den periode, hvor rivaroxaban og warfarin gives samtidig, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis rivaroxaban, men før den næste dosis, da rivaroxaban kan medføre forhøjet INR.

Skift til/fra parenteral antikoagulans

Fra LMH eller UFH til rivaroxaban:

Rivaroxaban påbegyndes 0-2 timer, før næste planlagte subkutane injektion af LMH skulle være givet (seponeres), eller på tidspunktet for seponering af kontinuerlig intravenøs behandling med UFH.

Fra rivaroxaban til LMH:

Første dosis LMH administreres på tidspunktet for næste planlagte administration af rivaroxaban (som seponeres)

4.5 Håndtering af trombose under behandling

I tilfælde af trombose under behandling med rivaroxaban overvejes det, om patienten skal have fortaget en analyse af den antikoagulerende effekt (Anti-Xa). Der er yderst sparsomme data for behandling med trombolyse under rivaroxabanbehandling, og beslutning om dette bør bero på individuel blødningsrisiko afhængig af tidspunkt for sidste medicinindtag, rivaroxabans antikoagulante effekt vurderet ved hjælp af koagulationsanalyserne, nyrefunktion og generel blødningsrisiko hos patienten.

4.6 Kardiovertering (NVAF)

Patienter kan forblive på rivaroxaban i forbindelse med kardiovertering.

4.7 Håndtering af rivaroxaban ved behov for akut kirurgi/invasive indgreb:

Ved behov for akut kirurgi skal rivaroxaban pauseres, og hvis muligt udsættes indgrebet i mindst 12 timer efter sidste indtag af lægemidlet. Behov for tromboseprofylakse afgøres individuelt.

4.8 Håndtering af rivaroxaban ved elektiv kirurgi:

Der findes ingen specifik antidot.

Følgende anbefales:

- Lav blødningsrisiko: Pausering af rivaroxaban 1-2 dage før indgrebet.
- Høj blødningsrisiko: Pausering af rivaroxaban 2-3 dage før indgrebet.

Der skal ikke anvendes bridging ifm. anvendelse af rivaroxaban.

Se evt. www.DSTH.dk, Retningslinjer for Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling.

4.9 Postoperativ genoptagelse af rivaroxaban:

Vær opmærksom på lokale retningslinjer, så dobbelt ordination af antikoagulerende (AK)-behandling undgås.

Genoptagelse af rivaroxaban afhænger af patientens blødningsrisiko.

Ved kreatinin-clearance >30 ml/min. og lav blødningsrisiko 6-10 timer postoperativt 10 mg, herefter 10 mg x 1 dagligt og evt. øgning efter 2-3 dage.

Ved kreatinin-clearance >30 ml/min. og høj blødningsrisiko 8-12 timer postoperativt 10 mg, herefter 10 mg x 1 dagligt og evt. øgning efter 4-5 dage.

Øgning af dosis vedrører patienter, som præoperativt fik terapeutisk dosering.

4.10 Håndtering af overdosering/forgiftning med rivaroxaban:

Rivaroxaban er delvist følsomt for aktivt kul og kan fjernes fra ventriklen ved aspiration. På grund af en hurtig absorption er dette dog kun effektivt indenfor 1-2 timer fra indtag.

Rivaroxaban har en høj proteinbinding, hvorfor hæmodialyse næppe vil have effekt. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer og forventes elimineret efter 5 halveringstider.

Pausér behandling samt kontakt koagulationslaboratorium for estimat af blødningsrisiko.

4.11 Monitorering og håndtering af blødning, se bilag "Blødning under antitrombotisk behandling".

4.12 Bemærk

Tabl. 15 mg og 20 mg skal indtages sammen med mad.

Tabletterne kan knuses og blandes med vand eller æblemos lige før indtagelse, tabl. 15 mg og 20 mg skal efterfølges af mad.

Xarelto kan administreres via en nasogastrisk sonde knust og opblandet i vand.

Administration af knuste Xarelto 15 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter skal straks efterfølges af enteral ernæring.

4.13 Patientinformation:

Alle patienter skal have udleveret et patientoplysningskort og modtage vejledning i: Tegn eller symptomer på blødning, og hvornår man skal kontakte sundhedspersonale, herunder i risikosituationer for nedsat nyrefunktion som ved akut sygdom med eks. diarré, opkast, dehydrering eller feber.

Vigtigheden af god compliance.

Nødvendigheden af altid at have patientoplysningskortet på sig.

Behovet for at oplyse sundhedspersonale om, at man tager rivaroxaban, hvis man skal opereres eller have foretaget andre former for indgreb.

5 Edoxaban (Lixiana)

5.1 Indikationer og dosering (til voksne)

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAf) med en eller flere risikofaktorer, såsom kongestivt hjertesvigt, hypertension, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere apopleksi eller transitorisk iskæmisk anfald (TIA).

Dosering: 60 mg 1 gang dagligt. Behandling med edoxaban hos patienter med NVAF bør være langvarig.

Dosisreduktion: 30 mg 1 gang dagligt anbefales hos patienter med en eller flere af følgende faktorer:

Moderat eller svært nedsat nyrefunktion (eGFR 15-50 ml/min.), lav legemsvægt ≤ 60 kg og/eller anvendelse sammen med følgende P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere: Ciclosporin, dronedaron, erythromycin eller ketoconazol.

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE. Bør ikke anvendes hos patienter med lungeemboli, som er hæmodynamisk ustabile, eller som evt. gennemgår trombolyse eller lungeembolektomi, da edoxabans sikkerhed og virkning ikke er blevet klarlagt i disse kliniske situationer.

Dosering: 60 mg 1 gang dagligt efter indledende anvendelse af parenteral antikoagulation i mindst 5 dage. Edoxaban og indledende parenteral antikoagulation må **ikke** administreres samtidigt.

Behandlingsvarigheden bør tilpasses individuelt.

Dosisreduktion: 30 mg 1 gang dagligt anbefales hos patienter med de ovennævnte faktorer.

Anbefalet dosering ved NVAF, DVT og LE

Anbefalet dosis		60 mg 1 gang dagligt
Dosisanbefaling for patienter med en eller flere af følgende kliniske faktorer:		
Nedsat nyrefunktion	Moderat eller svært (eGFR 15-50 ml/min)	30 mg 1 gang dagligt
Lav legemsvægt	≤ 60 kg	
P-gp-hæmmere	Ciclosporin, dronedaron, erythromycin, ketoconazol	

5.2 Vigtige kontraindikationer

Mekanisk hjerteklap

Aktiv klinisk signifikant blødning

Svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 15 ml/min)

Organskade med høj risiko for blødning

Leversygdom forbundet med koagulationsdefekt

Samtidig behandling med andre antikoagulantia, dog ikke ved behandlingsskift til og fra edoxaban, eller når ufraktioneret heparin (UFH) gives for at opretholde åbent centralt vene- eller arteriekateter

Svær ukontrolleret hypertension

Graviditet og amning

5.3 Vigtige interaktioner

Edoxaban metaboliseres via hydrolyse, konjugation eller oxidation med CYP3A4/5 (< 10 %).

Edoxaban er substrat for effluks-transportproteinet P-gp og bør anvendes med forsigtighed ved administration sammen med P-gp induktorer og hæmmere.

Anvendelse af edoxaban sammen med ciclosporin, dronedaron, erythromycin eller ketoconazol kræver en dosisreduktion til 30 mg 1 gang dagligt.

Pga. forhøjet blødningsrisiko er samtidig administration af edoxaban og andre antikoagulantia kontraindiceret.

Trombocythæmmere sammen med edoxaban anbefales ikke.

Ved absolut indikation for samtidig trombocythæmning administreres højest 100 mg acetylsalicylsyre (ASA) og blandt ADP (P2Y₁₂)-receptor blokkere anvendes clopidogrel.

Samtidig behandling med NSAID og edoxaban anbefales ikke.

5.4 Behandlingsskift

Skift til/fra warfarin

Fra warfarin til edoxaban:

Seponer warfarin og start behandling med edoxaban, når INR er $\leq 2,5$.

Fra edoxaban til warfarin:

Til patienter, der aktuelt får 60 mg dagligt, administreres edoxaban 30 mg dagligt sammen med en passende warfarin dosis.

Til patienter, der aktuelt får 30 mg dagligt, administreres edoxaban 15 mg dagligt sammen med en passende warfarin dosis.

Der må ikke gives støddosis warfarin.

Når INR ≥ 2 , seponeres edoxaban. Efter 14 dage, hvis INR ≥ 2 ikke er opnået, seponeres edoxaban, og warfarin titreres til INR 2-3.

INR bør måles lige inden den daglige dosis edoxaban.

Skift fra dabigatran, rivaroxaban og apixaban

Skift til/fra Non-vitamin-K antagonist Orale AntiKoagulantia (NOAK)

Fra NOAK til edoxaban:

Seponer dabigatran, rivaroxaban eller apixaban og start behandling med edoxaban på tidspunktet for den næste dosis af oral antikoagulantia.

Fra edoxaban til NOAK:

Seponer edoxaban og start NOAK på tidspunktet for den næste planlagte dosis edoxaban.

Skift til/fra parenteral antikoagulans

Fra LMH eller UFH til edoxaban:

Edoxaban påbegyndes på det tidspunkt, hvor næste planlagte subkutane injektion af LMH skulle være givet (seponeres). Intravenøst kontinuerlig UFH behandling seponeres, og start behandling med edoxaban 4 timer senere.

Fra edoxaban til parenteral antikoagulans:

Første dosis LMH administreres på tidspunktet for næste planlagte administration af edoxaban, som seponeres.

5.5 Håndtering af trombose under behandling

I tilfælde af trombose under behandling med edoxaban overvejes det, om patienten skal have foretaget en analyse af den antikoagulerende effekt (anti-Xa). Der er yderst sparsomme data for behandling med trombolyse i relation til apopleksi under edoxabanbehandling. Beslutning om trombolyse bør bero på individuel vurdering af blødningsrisiko på baggrund af tidspunkt for sidste medicinindtag, edoxabans antikoagulerende effekt vurderet ved hjælp af koagulationsanalyserne omtalt ovenfor, nyrefunktion og generel blødningsrisiko hos patienten.

5.6 Kardiovertering (NVAF)

Edoxaban kan ikke anvendes i forbindelse med kardiovertering.

5.7 Håndtering af edoxaban ved behov for akut kirurgi/invasive indgreb

Edoxaban pauseres, og hvis muligt udsættes indgrebet mindst 24 timer efter sidste indtag af lægemidlet. Behov for tromboseprofylakse afgøres individuelt.

5.8 Håndtering af edoxaban ved elektiv kirurgi

Der findes ingen specifik antidot.

Følgende anbefales:

- Lav blødningsrisiko: Pausering af edoxaban 1,5-3 dage før indgrebet.
- Høj blødningsrisiko: Pausering af edoxaban 2-4 dage før indgrebet.

Der skal ikke anvendes bridging ifm. anvendelse af dabigatran.

Se evt. www.DSTH.dk, Retningslinjer for Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling.

5.9 Postoperativ genoptagelse af edoxaban

Vær opmærksom på lokale retningslinjer, så dobbelt ordination af antikoagulerende (AK)-behandling undgås.

Behandlingen med edoxaban bør genoptages, så snart der er opnået tilstrækkelig hæmostase, idet der tages hensyn til, at den antikoagulerende effekt sætter ind efter 1-2 timer.

- Lav blødningsrisiko (eGFR >30 ml/min): 1-4 timer postoperativt genoptages behandling med 30 mg. Herefter 30 mg dagligt med eventuel øgning efter 2-3 dage (hvis patienten fik terapeutisk dosis præoperativt).
- Lav blødningsrisiko (eGFR ≤30 ml/min): 1-4 timer postoperativt genoptages behandling med 15 mg. Herefter 15 mg dagligt med eventuel øgning efter 2-3 dage (hvis patienten fik terapeutisk dosis præoperativt).
- Høj blødningsrisiko (eGFR >30 ml/min): 6-12 timer postoperativt genoptages behandling med 30 mg. Herefter 30 mg dagligt med eventuel øgning efter 4-5 dage (hvis patienten fik terapeutisk dosis præoperativt).
- Høj blødningsrisiko (eGFR ≤30 ml/min): 6-12 timer postoperativt genoptages behandling med 15 mg. Herefter 15 mg dagligt med eventuel øgning efter 4-5 dage (hvis patienten fik terapeutisk dosis præoperativt).

5.10 Håndtering af overdosering/forgiftning med edoxaban

Tidlig administration af aktivt kul kan overvejes. Er dog ikke undersøgt.

Pausér behandling samt kontakt koagulationslaboratorium for estimat af blødningsrisiko.

For livstruende blødninger, der ikke kan kontrolleres ved behandling med transfusion eller hæmostase, har administrationen af 4-faktor protrombinkomplekskoncentrat med 50 IE pr. kg vist sig at reversere virkningen af edoxaban, 30 minutter efter infusionen er gennemført.

På grund af edoxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet kan dialyseres.

5.11 Monitorering og håndtering af blødning, se særskilt supplement: Blødning under antitrombotisk behandling.

5.12 Bemærk

Edoxaban kan tages sammen med eller uden mad.

5.13 Patientinformation

Alle patienter skal have udleveret et patientoplysningskort og modtage vejledning i: Tegn eller symptomer på blødning, og hvornår man skal kontakte sundhedspersonale, herunder i risikosituationer for nedsat nyrefunktion som ved akut sygdom med eks. diarré, opkast, dehydrering eller feber.

Vigtigheden af god compliance.

Nødvendigheden af altid at have patientoplysningskortet på sig.

Behovet for at oplyse sundhedspersonale om, at man tager edoxaban, hvis man skal opereres eller have foretaget andre former for indgreb.

HUSK:

At indberette alle alvorlige bivirkninger, inklusiv blødninger, til Sundhedsstyrelsen via www.meldenbivirkning.dk.

Kvalitet af antikoagulationsbehandling med Vitamin K-antagonister.

Behandling med *Vitamin K-antagonister (VKA)* kræver regelmæssig måling af den forlængelse af koagulationstiden, som behandlingen medfører. Koagulationstidens forlængelse måles i enheden *International Normalised Ratio, INR*. Det forudsættes, at patienterne varetages af personale dedikeret hertil og passende uddannet, og at de også varetager follow-up af patienterne. Ligeledes forudsættes anvendelse af velbeskrevet procedure på hvert sted for varetagelse af antikoagulationsbehandlingen.

Kontrol af INR varetages normalt ambulant, mindst én gang hver 4.-5. uge for stabile patienter¹, hyppigere for mindre stabile med lav *TTR/TTI (Time in Therapeutic Range/ Tid i Terapeutisk Interval)*.

Det forudsættes, at det enkelte behandlersted har en *TTR/TTI* for samtlige patienter uanset indikation på i gennemsnit mindst 70 % målt over 1 år ved Rosendaal-metoden^{2, 3}. Af statistiske og erfaringsmæssige årsager anbefales, at hvert center varetager behandling af mindst 400 patienter⁴.

For patienter, der selvtester eller varetager selvstyring af deres VKA-behandling, forudsættes brug af et INR måleinstrument med en maksimal bias på 5 % og en maksimal variations koefficient på 5 % samt måling én gang pr. uge samt registrering centralt med telemedicin eller anden dataoverførsel.

Selvtest/selvmonitorering synes at have en højere kvalitet, hvad angår *TTI*, og for outcome parametre er i et nyligt Cochrane review vist halvering af antal i trombo-emboliske tilfælde og 35 % reduktion i mortalitet⁵, baseret på 18 studier med i alt 4.723 deltagere, mens en ny RCT baseret på 2.922 patienter ikke kunne vise forskel i tid til første apopleksi, større blødningsepisode eller død⁶. Et RCT fra 2011 viste en 8 % bedring i *TTI* fra 72 % til 80 % ved selvtest og telemedicinstyring⁷.

¹ Schulman, S., Care of Patients Receiving Long-term Anticoagulant Therapy in England. JMed 2003;349:675-83.).

² Rosendaal FR. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulation. Thromb Haemost 1993;69:236-9

³ Wallentin L et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial, The Lancet 2010;376:975-83.

⁴ Matchar et al. Community Impact of Anticoagulation Services: rationale and design of the Managing Anticoagulation Services Trial (MAST) J Trombosis and Trombolysis 2000;9:suppl.1 p.7-11.

⁵ Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. The Cochrane Collaboration, the Cochrane Library 2012, Issue 4. <http://www.thecochranelibrary.com>

⁶ Matchar, DB et al. NEJM 2010 363;17, 1608-1620

⁷ Christensen H et al. Home Management of Oral Anticoagulation via Telemedicine versus Conventional Hospitalbased Treatment. Telemed. E Health. 2011, April: 17(3): 169-76.

Definition af TTI (Tid i Terapeutisk Interval)

Kvaliteten af styringen af antikoagulationsbehandling med *Vitamin K-antagonister (VKA)* forudsætter;

1. At der anvendes en målemetode til bestemmelse af *INR (International Normalized Ratio)* og et apparat i stand til at yde en bias og variationskoefficient på analysen på hhv. under 5% og 5%, men gerne under hhv. 3% og 3% for at sikre hhv. optimalt absolut niveau og bedre intraindividuelle biologiske variationer^{8, 9, 10}.
2. At det dosis-justerende personale er i stand til at styre patienterne, så gennemsnit af *TTI* målt i % er så tæt på 100 som muligt, målt hos den enkelte patient.

Rekommandationen til monitoreringskvaliteten er generelt internationalt blevet betragtet som værende minimum 70% af tiden under behandling indenfor terapeutisk interval. En nylig analyse af Dabigatran studiet har i subgrupper vist, at ved en *TTI* på 70% som behandlings kvalitet er VKA omtrent ligeværdig med Dabigatran vurderet på outcome parametre¹¹. Men jo højere *TTI*, jo bedre effekt fås på antal af apopleksier og død¹².

TTI måles for den enkelte patient og på behandlerniveau efter Rosendaals metode^{13, 14}. Princippet er, at for den enkelte patient er det ønskede terapeutiske interval defineret til fx 2,0 – 3,0 med en gennemsnitlig opnået INR værdi på 2,5.

En lige linje trækkes mellem de enkelte INR resultater fra måling til måling. Areal afskåret, hvor denne linje krydser hhv. 3,0 opad eller 2,0 nedad relateret til areal indenfor 2,0 – 3,0 og andelen af areal indenfor i forhold til udenfor, udtrykkes i %. I praksis aflæses i computersystemer dog tiden, der afskæres på tidsaksen, når den fiktive lige linje mellem to INR punkter krydser den øvre og nedre grænse for *TTI*.

Behandlerkvaliteten udtrykkes som et gennemsnit af alle patienters *TTI* uanset indikation målt over 1 år for den pågældende klinik. Rekommandationen er min. 70%. Det tilstræbes, at *TTI* er så høj som muligt.

⁸ Lassen J.F, Brandslund I, Antonsen S. International Normalized Ratio for Prothrombin Times in patients Taking Oral Anticoagulants: Critical difference and probability of Significant Change in Consecutive Measurements. Clin. Chem 41/3, 444-447:1995.

⁹ Lassen, J.F, Kjeldsen J., Antonsen S, Hyltoft Petersen P, Brandslund I. Interpretation of Serial measurements of International Normalized Ratio for Prothrombin Times in Monitoring Oral Anticoagulant Therapy. Clin. Chem. 41/8, 1171-1176 (1995).

¹⁰ Kvalitetssikring og kvalitetskrav til laboratoriemedicinske aktiviteter i almen praksis. Regionernes Lønnings- og Takstnævn (RLTN) og Praktiserende Lægers Organisation (PLO). 2010

¹¹ Wallentin L et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial, The Lancet 2010;376:975-83.

¹² Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. The Cochrane Collaboration, the Cochrane Library 2012, Issue 4. <http://www.thecochranelibrary.com>

¹³ Rosendaal FR. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulation. Thromb Haemost 1993;69:236-9

¹⁴ Azar AJ, Deckers JW, Rosendaal FR, van Bergen PF, van der Meer FJ, Jonker JJ, Briët E. Assessment of therapeutic quality control in a long-term anticoagulant trial in post-myocardial infarction patients. Thromb Haemost, 1994 sep;72(3):347-51

18.maj 2016

Organisatoriske tiltag ved Antikoagulationsbehandling

RADS anbefaler, at regionerne:

1. Sikrer, at de enkelte klinikker monitorerer kvaliteten af AK-behandlingen på individniveau i form af en Tid i Terapeutisk Interval (TTI), og at den dokumenteres i patient journalen. Kvalitetsmålet: INR skal ligge i niveau i 70 % af tiden eller derover i en periode på 3 mdr.
I visse tilfælde – f.eks. patienter der udebliver/aflyser kontroller, har mange indlæggelser og hvor der ændres på medicin, der påvirker INR kan det give mere mening, at perioden ændres til 6 eller 12 mdr.
2. Sikrer, at de enkelte klinikker kan dokumentere, at de kan måle kvaliteten på populationsniveau, så den kan give anledning til løbende selvevaluering og kvalitetsudvikling på klinikkniveau. Kvalitetsmålet: 70 % af patienterne skal ligge med TTI over 70 % i en periode på 3 mdr. I visse tilfælde kan man på klinikkniveau vælge en periode på 6 eller 12 mdr. F.eks. vil det i en klinik med få patienter i en population med mange sårbare patienter give mere mening med et længere perspektiv på kvaliteten. Ligesom kvalitetstiltag i mange tilfælde skal have mere end 3 mdr. for at slå igennem.
3. Etablerer en fælles tværsektoriel IT-plattform med støtteredskaber og kvalitetssikring.
4. Stiller krav om årskontrol.
5. Sikrer en klar ansvarsfordeling og håndtering af sektorovergange. Den behandlende læge har ansvaret for behandlingskvaliteten, indtil ansvaret er overdraget, og ny dosis er ordineret af (eller pt. har haft kontakt med) den sundhedsperson, der har accepteret at videreføre behandlingen.
6. Informerer læger i primærsektoren om akut telefonnummer, som kan anvendes ved behov for rådgivning vedr. blødningskomplikationer og behandling.
7. Sikrer tværsektoriel brug af antitrombotika patientkort med angivelse af indikation, behandling og dosering, begrundelse for valg, seponeringsdato, initierende læge/afd. og tlf.nummer.

Baggrund for anbefalingerne

1) Krav om dokumentation af kvaliteten

I Almen Praksis vil en patient med TTI under 70 % typisk føre til en intensiveret indsats, skift til NOAK eller henvisning til AK-Klinik. Er TTI på populationsniveau under 70 %, vil det kunne initiere en organisationsændring, som kan understøttes af regionale konsulenter og den lokale AK-klinik.

F.eks. kan det dreje sig om en indsats med intensiv oplæring og undervisning af de læger og det klinikpersonale, der håndterer ordination af Marevan ud fra INR, samt sikre, at der opnås større rutine med måling og ordination – f.eks. ved at opgaven løses af færre personer, der får større erfaring med området.

TTI måles ved hjælp af Rosendaalmetoden, som er en beregningsmetode, der for at være praktisk anvendelig, skal kunne udføres automatisk lokalt af IT systemet.

I Primær Praksis er softwaremodulet Sentinel udviklet. Softwaremodulet kan automatisk opsamle data fra den elektroniske patientjournal (EPJ) og fra pop-up vinduer og derfra automatisk udregne TTI. De praktiserende læger kan via Dak-e (Dansk Almen Medicinsk kvalitetsenhed) få genereret rapporter, der både på patientniveau og på populationsniveau giver klinikken overblik over patienter i AK-behandling og en tilbagemelding på kvaliteten af AK-behandlingen, som kan benchmarkes på kommuneniveau, regionsniveau og på landsplan. Her kan patienter, der falder ud af INR kontrollerne, også hurtigt opfanges og indkaldes, ligesom der er overvågning af, om indikationen for at fortsætte behandlingen fortsat er til stede. De enkelte systemhuse har mulighed for at udvikle lignende kvalitetsovervågningssystemer via udregning af TTI-værdierne, men uden mulighed for benchmarking. Sentinel AK-værktøjet har været anvendt i 2013-14. Aktuelt (maj 2016) er Sentinel-værktøjet ikke aktivt, og Almen Praksis kan ikke kvalitetssikre indsatsen på AK området før Sentinel igen er aktivt, eller alle 10 systemhuse, som leverer software til primær praksis, har udviklet lignende værktøj.

På regionsklinikkerne er der ligeledes udviklet IT-systemer, der håndterer kvaliteten af AK-behandlingen. Her vil en patient TTI under 70 % også føre til en intensiveret indsats, skift til NOAK eller i sjældne tilfælde - af patientsikkerhedsmæssige årsager - til seponering uden skift til NOAK. Er TTI på populationsniveau under 70 %, vil en AK-klinik kunne initiere en organisationsændring på baggrund af en auditproces eller afklare, om der er socioøkonomiske forhold i optageområdet, der giver særlige udfordringer med compliance og dermed lave eller meget svingende TTI-værdier.

2) Fælles tværsektoriel IT-plattform

En samlet IT-løsning nationalt eller regionalt for primær- og sekundærsektoren har følgende fordele:

- Patientadgang til egne data sker via kun én elektronisk journal uanset hvem, der er ansvarlig behandler
- Data kan tilgås af behandlere i begge sektorer
- Fælles platform faciliterer sektorovergange
- Der skabes platform for tværsektorielt samarbejde, hvor deling af data kan forebygge utilsigtede hændelser (UTH)

En fælles IT-plattform giver mulighed for fælles udvikling og løbende ajourføring af IT-støtteredskaber

- Dosisberegning af Marevan
- Måling af TTI

- Behandling. Redskab giver forslag til valg af behandling ud fra beregning af trombo-serisikoen vha. CHA2DS2-VASC scoren, blødningsrisikoen ved HAS-BLED score og kendskab til TTI, nyre, levertal samt medicinstatus
- Beregning af risikoscore og
- Evaluering af behandling.
- Udfyldelse af standard årskontrol

Mulig opbygning af behandlerdatabase

- Der kan oprettes en **behandlerdatabase** (ikke en kvalitetsdatabase som RKKP) med en offentlig myndighed som Dataansvarlig. Databasen skal kunne håndtere sikker login og overvågning af adgang og brug, så der sikres, at der kun kan ses på de patienter, man har i et behandlingsforløb, og at der er samtykke fra patienterne til datadeling. Den offentlige myndighed kan eventuelt overlade datahåndtering til data-behandler efter instruks i databehandleraftale.
- Patienterne giver efter information samtykke til at deltage med **deling af data** i be-handlerdatabasen (det præciseres, at kun sundhedspersoner med behandlingsansvar kan tilgå data). Dette samtykke kan med fordel indhentes ved første kontakt i læ-gens journalsystem, hvor der eventuelt elektronisk kan registreres, at der er indhen-tet samtykke. Det skal undersøges, om det er tilstrækkeligt, at lægen markerer, at der er samtykke, eller om patienten gennem **sikker logon med egen identifikation (nem-id) skal afgive sit samtykke**.
- Når der er registret patientsamtykke til, at lægen videregiver de specifikke oplysnin-ger til AK-behandlingsdatabasen, kan lægen som dataansvarlig lave en aftale med databehandler om at videregive oplysningerne til AK-behandlingsdatabasen. Der kan ligeledes i en **databehandleraftale** overlades data fra lægens journalsystem, hvor databehandler instrueres i at systematisere og give **beslutningsstøtte** til brug for AK-behandlingen hos den dataansvarlige (lægeklinikken).

Dak-e har udviklet en sådan model for tværsektoriel IT platform, og FMK (Det fælles medi-cinkort) vil ligeledes kunne udvikle nogle af de samme funktionaliteter. Fælles sundheds-plattform med fælles epj-moduller udvikles aktuelt af Region Sjælland og Region Hovedsta-den, og her vil der også være mulighed for at udvikle et fælles AK-modul, der kan leve op til de nævnte funktionaliteter.

3) Krav om årskontrol

Patienter med atrieflimren, VTE eller iskæmisk hjertesygdom bør, som andre kronikere, til-bydes en årskontrol. Denne bør som minimum omfatte en vurdering af behandlingskvalite-ten, blødningsrisiko, fortsat indikation for behandling, medicinafstemning/sanering, mål for den fortsatte behandling og evt. plan for udredning/behandling og involvering af samar-bejdspartnere (kommune/andre specialer).

Årskontrollen skal gennemføres af den klinik/praksis, der aktuelt har behandlingsansvaret ift. den givne indikation (atrieflimren mv).

Se eksempler på årskontrolfrase i slutningen af dokumentet.

4) Klar ansvarsfordeling ved sektorovergange

Der rapporteres fortsat mange utilsigtede hændelser ved AK-behandling, involverende både de Nye Orale Anti Koagulantia (NOAK) og Warfarin. Det er karakteristisk, at hændelserne ofte involverer sektorovergange – mange gange i form af svigt i kommunikation ved overlevering af behandlingsansvar.

AK-behandlingen påbegyndes ofte på hospitalet /regionale AK klinikker, mens den fortsatte kontrol varetages i Almen Praksis. Når patienten har været indlagt af anden årsag, skal kontrollerne af AK behandlingen tilbage til Almen Praksis. Det er i begge tilfælde nødvendigt, at udskrivende afdeling sikrer, at relevante oplysninger om dosis og seneste INR værdier videregives og er modtaget, inden behandlingen overdrages. Ligesom det sikres, at patienten har fået tid hos egen læge til videre kontrol. Videregivelse af oplysninger skal foregå via sikker kommunikation (epikrisemodul eller anden IT platform) for at forebygge UTH, der skyldes, at fax ikke når frem til rette modtager, eller at oplysninger ikke kan læses på fax. Når Almen Praksis henviser til AK-klinikker eller indlægger patienten på en hospitalsafdeling, er det ligeledes afgørende, at relevante oplysninger om dosis og seneste INR værdier videregives, og er modtaget, inden behandlingen overdrages.

Dosering af Warfarin sker ofte via hjemmeplejen. Kommunikation om ændring af dosis til hjemmeplejen bør af patientsikkerhedsmæssige årsager også ske elektronisk, og det sikres, at hjemmeplejen orienteres både ved indlæggelse og udskrivelse.

Nedenstående UTH er et eksempel på manglende kommunikation mellem sektorerne.

Marevanoverdosering på grund af manglende kommunikation mellem sektorerne

Patient i livslang Marevanbehandling velreguleret med 4 tabletter ugentligt. Indlægges til elektiv skulderoperation. Efter vellykket operation udskrives patienten ved en fejl med 14 tabletter ugentligt.

Kontrol af INR-værdi 1 uge efter udskrivelse: 8.

Egen læge indlægger patienten akut, der udskrives dagen efter med fortsat pausering af Marevanbehandling, indtil INR-værdien er i niveau. 5 dage senere er INR passende og Marevanbehandlingen genoptages med 4 tabletter om ugen.

Hjemmeplejen, der doserer medicinen, er ikke orienteret om hændelsen og fortsætter dosering efter første udskrivningsnotat, det vil sige 14 tabletter ugentligt. 1 uge senere indlægges patienten akut med INR på 8,0.

I ovenstående case er der 4 utilsigtede hændelser:

- Hospitalsafdelingen udskriver patienten med forkert dosering.
- Hjemmeplejen reagerer ikke på den betydelige øgning af Marevandosering.
- Hjemmeplejen er ikke opmærksom på indlæggelse på grund af overdosering.

- Egen læge får ikke kommunikeret til hjemmeplejen, at Marevandosis skal reduceres.

Der rapporteres fortsat mange utilsigtede hændelser om AK-behandling, involverende både NOAK og Marevan. Det er karakteristisk, at hændelserne ofte involverer sektorovergange – mange gange i form af svigt i kommunikation ved overlevering af behandlingsansvar.

Det er vigtigt, at alle sundhedspersonaler løbende indberetter alle UTH for at afdække og dokumentere de væsentligste risikoområder.

Eksempler på årskonsultationer som individuelt tilpasset den enkelte patient og klinik (suppleres eller indskrænkes).

Typisk vil standard laboratorieprøver ligge som faste prøvepakker i webreq/elektronisk lab.bestilling.

Frasen kan kopieres ind i journalnotatet.

Frase årskontrol iskæmisk apopleksi uden kendt atrieflimren

Prøver:

Laboratorie analyser (Hgb, Kolesterol-tal, HbA1c, Na, K, EGFR), EKG, hjemmeBT, vægt.

Medicingennemgang: Herunder

- Bivirkninger
- Compliance
- Interaktion

Spørg til relevante forhold vedrørende

- Comorbiditet
- Motion, tobak, alkohol
- Funktionsevne

Planlæg konsultationer i løbet af året:

F.eks. opfølgning af BT-værdier/kolesteroltal/HbA1c

Kvalitetsvurdering:

- Fortsat indikation for pladehæmmer behandling?
- Har der været blødninger?
- Events?

Evt henvisning/kontakt til

Neurolog

Kardiolog

Kommunalt livsstils-tilbud /rehab/visiterende sygepl. i kommune

Mål (lægens/patientens) for perioden indtil næste årskontrol vedrørende:

Livskvalitet :

Livsstil:

LDL:

BT:

Andet:

Årsag til, at evt, målsætningsarbejde udskydes/opgives:_____

Frase årskontrol Atrieflimmer uden apopleksi/iskæmisk hjertesygdom

Årskontrol

Forudgået af hjemmeblodtryksmåling samt laboratorie analyser (HbA1c ALAT EKG, Hgb, TSH, eGFR)

Spørg til relevante forhold vedrørende

- Comorbiditet
- Motion, tobak, alkohol

Blødningsrisiko:

Has Bled score

Kvalitetsvurdering:

- Relevant AK-behandling – CHA₂DS₂-VASc score.
- Er TTI>70 %?
- Er hjertefrekvensen under 80 % ?
- HAS-BLED score?
- Events – Tromboemboliske eller blødninger, hvis tilfældet hvilke

Medicingennemgang: Herunder

- Bivirkninger
- Compliance
- Interaktion

Stillingtagen til henvisning /kontakt til

AK-center – er patienten kandidat til selvmonitorering?

Indikation for ny ekkocardiografi?

Mål (lægens/patientens) for perioden indtil næste årskontrol vedrørende:

Livskvalitet:

Livsstil:

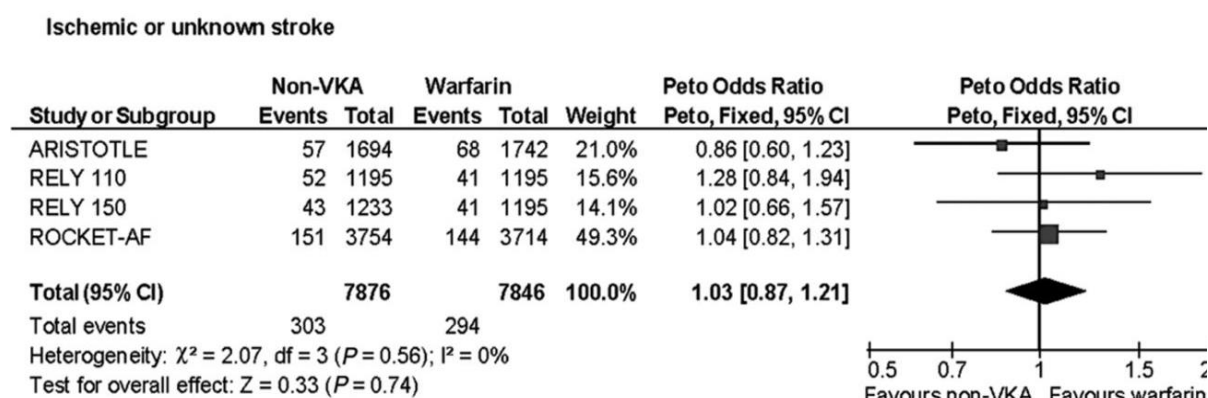
Andet:

Årsag til, at evt. målsætningsarbejde udskydes/opgives: _____

Patienter med non-valvulær atrieflimren og tidligere apopleksi og/eller TCI

Patienter med tidligere apopleksi/TCI udgjorde en stor andel af patienterne i studierne af patienter med non-valvulær atrieflimren, således at i alt 14.527 patienter med tidligere apopleksi/TCI blev inkluderet i RE-LY, ROCKET-AF og ARISTOTLE studierne. Patienter med tidligere apopleksi/TCI havde en øget risiko for iskæmisk apopleksi sammenlignet med patienter uden apopleksi (1). Af figuren nedenfor fremgår det, at NOAK og warfarin havde en sammenlignelig effekt med hensyn til forebyggelse af iskæmisk apopleksi hos patienter med tidligere apopleksi. Patienter med tidligere apopleksi/TCI havde også en øget risiko for intrakranielle blødninger sammenlignet med patienter uden apopleksi. Denne risiko var som i hovedstudierne signifikant lavere hos patienter med tidligere apopleksi/TCI behandlet med NOAK sammenlignet med warfarin. Da den absolutte risiko var højere, sås der op til absolut 1 % flere intrakranielle blødninger årligt hos patienter med tidligere apopleksi/TCI behandlet med warfarin sammenlignet med NOAK (2-4). På vegne af European Society of Cardiology er der for nylig publiceret en vejledning vedr. valg af oralt antikoagulantium. Her vurderes NOAK som gruppe at være superior til warfarin og foreslås som første valg til patienter med tidligere apopleksi/TCI (5). På baggrund af ovenstående foretrækkes NOAK fremfor warfarin hos de fleste patienter med tidligere apopleksi/TCI. Noter, at edoxaban ikke er medtaget i dette bilag, da der ved udgivelsestidspunktet (juni 2016) fortsat ikke er publiceret en detaljeret analyse vedrørende patienter med tidligere stroke.

Forest plot of the effects of nonvitamin-K-antagonists (non-VKAs) vs warfarin on efficacy outcomes (ischemic or unknown stroke) in patients with atrial fibrillation (AF) and previous stroke or TIA. Ntaios G et al. Stroke 2012;43:3298-3304



	<u>Previous Stroke/TIA</u>		<u>No previous Stroke/TIA</u>	
		Warfarin		Warfarin
<u>Dabigatran 110 mg % per year</u>	0.25	1.28	0.22	0.63
HR versus <u>warfarin</u> ()	0.20 (0.08-0.47)		0.35 (0.21-0.57)	
<u>Dabigatran 150 mg % per year</u>	0.53		0.27	
HR versus <u>warfarin</u> ()	0.41 (0.21—0.79)		0.43 (0.27-0.68)	
Rivaroxaban % per year	0.59	0.80	0.39	0.68
HR versus warfarin	0.74 (0.47-1.15)		0.57 (0.34-0.97)	
Apixaban % per year	0.55	1.49	0.29	0.65
HR versus warfarin	0.37 (0.21-0.67)		0.44 (0.30-0.66)	

Referencer bilag AF 6:

1. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:3298-304.
2. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1157-63.
3. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11:315-22.
4. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:503-11.
5. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FW, Velthkamp R, Lip GY. Choosing a particular oral anti-coagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2016 Feb 4.