



Udfordringer og muligheder ved AK-behandling ved atrieflimmer anno 2014

Af Torben Bjerregaard Larsen*

Baggrund – valg af antikoagulantia

Nyeste opgørelse viser, at der i øjeblikket er omkring 100.000 patienter i AK-behandling i Danmark, fortrinsvist med vitamin K-antagonister (VKA), heraf halvdelen på grund af atrieflimmer. Ifølge Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, anbefales det, at behandlingen kun varetages af behandlingssteder, som kan dokumentere et INR-niveau mellem 2 og 3 med et gennemsnitligt Tid i Terapeutisk Interval (TTI) på $\geq 70\%$.

Hvis det ikke er muligt at bedre TTI, forsøges andre lægemidler, hvor kvalitetskravet er dækket ind uden monitorering. Den kunne eksempelvis være behandling med non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAK). De tre NOAK, der markedsføres i Danmark (2014), dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto) og apixaban (Eliquis), regnes generelt for at være ligeværdige til behandling af atrieflimmer. I visse situationer kan det være nødvendigt med dosisreduktion. En sammenligning og anbefalinger om dosering kan ses i doseringsskemaet side 3.

For særligt motiverede patienter kan selvmonitoreret eller selvstyret AK-behandling med warfarin være en mulighed. Ifølge et systematisk Cochrane review og en kommenteret Udenlandsk Medicinsk Teknologivurdering (KUMTV) fra Sundhedsstyrelsen er selvstyret AK-behandling mere effektiv end konventionel behandling udført i primærsektoren og har sammenlignelig kvalitet med den, der opnås på højt specialiserede afdelinger i sekundærsektoren. KUMTV viste således, at kvaliteten af selvmonitoreret behandling er 10 procentpoints bedre, målt på TTI (71,8 % versus 61,8 %) i forhold til konventionel behandling. Disse udenlandske erfaringer kan dog ikke altid overføres til danske forhold, hvor kvaliteten i mange praksis er ganske høj. Oplæring tilbydes i øjeblikket i alle 5 regioner, men der er varierende ventetider på oplæring. Patienter kan henvises på tværs af regioner ved henvendelse til Patientkontoret i de respektive regioner.

Skift mellem antikoagulantia

Samtidig behandling med warfarin og NOAK er normalt kontraindiceret, medmindre det sker som led i et skift fra NOAK til en vitamin K-antagonist. I disse situationer kan man kortvarigt (et par dage) behandle med begge midler (på samme måde som opstart af AK-behandling under dække af lavmolekylært heparin). Da det kan have alvorlige konsekvenser for patienterne, bør den ordinerende læge have skærpet opmærksomhed på, at eventuel tidligere ordination af warfarin er seponeret og INR faldet til under 2 inden opstart af NOAK.

I praksis foregår skift fra warfarin til NOAK på følgende måde:

Når INR er faldet til omkring 2 eller derunder, kan NOAK-behandling påbegyndes.

Nogle patienter ønsker dog at skifte tilbage til warfarin på grund af bivirkninger i form af mavesmerter og/eller dyspepsi (ses hos 10-15 %, der behandles med Pradaxa).

Skift af behandling fra NOAK til warfarin:

Ved kreatininclearance ≥ 50 ml/min påbegyndes behandling med warfarin 3 dage før ophør med NOAK. Ved kreatininclearance $\geq 30 - < 50$ ml/min påbegyndes warfarin 2 dage før ophør med NOAK.

Behandling med flere antikoagulantia

Samtidig behandling med flere antikoagulantia er som anført normalt kontraindiceret. Behandling med antikoagulantia og trombocythæmmere (eksempelvis acetylsalicylsyre eller clopidogrel) er kun indiceret i tre tilfælde, hvor patienten i tillæg til atrieflimmer har

1. mekanisk hjerteklap i mitralposition
2. nyligt AKS (akut koronarsyndrom) indenfor 6-12 måneder
3. cerebrovaskulære stents.

Behandling med 2 trombocythæmmere (eksempelvis acetylsalisylsyre og ticagrelor (Brilique)) efter AKS sammen med AK-behandling er forbundet med en meget høj blødningsrisiko, og dette anbefales ikke. Ofte vælges da f.eks. behandling med clopidogrel, evt. ASA og AK-behandling. Hvis disse patienter sættes i trippelbehandling, bør de følges tæt i samråd med kardiologer.

Patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom af ældre dato (over 1 år) er godt beskyttet på et antikoagulans og har ikke yderligere gavn af tillæg af trombocythæmmer. Opdager man patienter, der på den måde er i dobbelt behandling, skal man seponere trombocythæmmeren. Patienter med apopleksi og atrieflimmer behandles udelukkende med et antikoagulans (vitamin K-antagonist eller NOAK).

Forholdsregler før kirurgiske procedurer

Pausering med NOAK afhænger af den kirurgiske blødningsrisiko (lav, intermediaær eller høj). Der anbefales pausering 1-3 dage før indgreb ved normal nyrefunktion og yderligere 1-2 dage ved nyre- eller leverpåvirkning. Vær opmærksom på, at beregnet krea-tininclearance er afhængig af vægt og ligger til grund for de kliniske studier. Ved brug af eGFR i stedet kan nyrefunktionen overvurderes, eksempelvis hos ældre lavvægtige kvinder, hvor kreatininclearance kan være lavere end eGFR, der ikke er vægtjusteret. Man anvender ikke lavmolekylært heparin til bridging ved behandling med NOAK.

Stillingtonagen til individuel risiko-stratificering mht. alternativ tromboseprofylakse, se retningslinjen om perioperativ håndtering af antitrombotisk profylakse fra [Dansk Selskab for Trombose og Hæmostases hjemmeside](#). På samme hjemmeside findes en nyttig on-line applikation, der kan anvendes til håndtering af patienter i oral AK-behandling, som skal gennemgå et operativt indgreb, og som kræver pause med den orale AK-behandling <http://dsth.dk/-bridging/>. Herunder følger generelle anbefalinger før kirurgiske indgreb, men pausering af den antikoagulerende behandling er altid en afvejning og vurdering af indgrebets blødningsrisiko og patientens tromboserisiko (tandbehandlinger bør ikke føre til afbrydelse af AK-behandling):

Apixaban

Pausér med Eliquis (5 mg) 1-2 dage før indgreb ved normal nyrefunktion og 2-4 dage før ved GFR < 50 ml/min.

Dabigatran

Pausér med Pradaxa (150 mg) 1½-3 dage før indgreb ved normal nyrefunktion og 3-5 dage før ved GFR < 50 ml/min.

Rivaroxaban

Pausér med Xarelto (20 mg) 1-2 dage før indgreb ved normal nyrefunktion og 2-4 dage før ved GFR < 50 ml/min.

Når patienten bløder

Der findes ingen specifik antidot for NOAK, men disse er under udvikling. Effekten af vitamin K-antagonister kan modvirkes af vitamin K, men den maksimale virkning indtræffer først efter 1½ døgn, og vitamin K kan ikke anbefales som eneste akutte behandling. I stedet bør protrombin-kompleks-koncentrat (Octaplex) eller plasma (kun ved warfarinbehandling) overvejes. Ved mindre blødning kan en kort pause overvejes, men det er vigtigt ikke at afbryde en antikoagulationsbehandling, der er indikation for, specielt hos patienter med høj tromboserisiko (nylig venøs trombose, atrieflimren hos ældre med flere risikofaktorer og hos patienter med mekaniske hjerteklapper). Kontakt til relevant specialafsnit er tilrådeligt.

Følgende kan generelt anbefales:

- Lægemidlet pauseres evt. (NOAKs har kort halveringstid i forhold til vitamin K-antagonister)
- Mål hæmoglobin, væsketal og nyrefunktion.
- Patienten bør udredes og behandles for anden årsag til blødning.
- Kompression og evt. kirurgisk intervention.
- Da NOAK i varierende grad udskilles gennem nyrerne (se skema), skal en tilstrækkelig diurese opretholdes, dvs. minimum 100 ml/time. Dialyse kan overvejes ved dabigatranrelateret alvorlig/livstruende blødning, men virker ikke ved de andre NOAK eller warfarin.
- Alvorlige eller livstruende blødninger behandles med transfusion af erythrocytter, frisk frosset plasma og trombocytter i balance i henhold til volumenbehov. Der kan overvejes supplerende støttende behandling med protrombin-kompleks-koncentrat (Octaplex) 25 IE/kg, som kan gentages.
- Ved høj INR uden blødning:
- INR 4,5-10: pause
- INR >10: pause og giv 2,5 mg vitamin K oralt eller i.v.
- Man bør ikke administrere 10 mg vitamin K ad gangen, medmindre man ønsker at afbryde VKA-behandlingen i længere tid.

Sammenligning af farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber for oral antikoagulansbehandling

Sammenligning af farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber for oral antikoagulansbehandling				
Lægemiddel	Warfarin (Marevan, Waran, Warfarin "orion")	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)
Koagulationsvirkning	Indirekte virkende antikoagulans	Direkte trombinhæmmer	Faktor Xa-hæmmer	Faktor Xa-hæmmer
Tid til C _{max}	Ikke relevant, der går 4-5 dage, før effekt indtræder	0,5-2 timer	2-4 timer	3-4 timer
Elimination (af absorberet lægemiddel)	100 % hepatisk	ca. 80 % renalt	ca. 35 % renalt	ca. 50 % renalt
Halveringstid ved GFR > 80 ml/min	37-89 timer (IR-warfarin), 21-43 timer (S-warfarin)	14 timer	7-11 timer	10-12 timer
Varighed af antikoagulationsvirkning	4-5 døgn	1-3 døgn	1-2 døgn	1-2 døgn
Dosering	Efter INR-mål 2,5 (2,0-3,0)	150 mg × 2	20 mg × 1	5 mg × 2
Dosisreduktion	Ikke relevant	110 mg × 2 Alder > 80 år samtidig behandling med verapamil Overvejes til patienter mellem 75-80 år med lav tromboembolisk risiko og høj blødningsrisiko samt ved nedsat nyrefunktion (GFR 30-50 ml/min).	15 mg × 1 GFR 15-29 ml/min	2,5 mg × 2 Ved GFR 15-29 ml/min eller ved to af følgende: Alder > 80 år Vægt < 60 kg Serumkreatinin > 133 µmol/l
Kontraindikation ved nedsat nyrefunktion	Nej	GFR < 30 ml/min	GFR < 15 ml/min	GFR < 15 ml/min
Særlige forhold		Kapslen udtages af blisterpakningen umiddelbart før indtagelse, da indholdet nedbrydes af fugt. Kapslen skal indtages ubrudt.	Skal indtages med måltid	
Dosisdispensering	Ikke relevant	Nej	Ja	Ja
Pris ved normal daglig dosis [†]	0,90-2,70 kr.	25,40 kr.	22,00 kr.	24,70 kr.

Tabellen er udarbejdet af Nanna Hovelsø Jensen

* Trombosecenter Aalborg, Aalborg Universitetshospital

Korrespondance

Torben Bjerregaard Larsen, tobl@rn.dk

Litteraturreferencer

1. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D, Heneghan CJ. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. Cochrane database Syst. Rev. 2010;:CD003839.
2. Lip GYH, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 60:738-46.
3. <http://www.regioner.dk/sundhed/medicin/r%C3%A5det+for+anvendelse+af+dyr+sygehusmedicin+rads/behandlingsvejledninger>

Habilitet

Torben Bjerregaard Larsen

Nyrefunktion afgørende for AK-behandling

Af Nanna Hovelsø Jensen og Thor Grønlykke, IRF

Svært nyresvigt er karakteriseret ved kreatininclearance under 30 ml/min og medfører betydeligt øget risiko for både blodpropper og blødning. Alle non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAK) kræver særlig opmærksomhed ved nyresygdom; således er dabigatran (Pradaxa) kontraindiceret ved svær nyresygdom, mens rivaroxaban (Xarelto) og apixaban (Eliquis) kræver dosisjustering. Imidlertid eksisterer to forskellige anbefalinger til behandling af svært nyresyge med apixaban (Eliquis), som kan forvirre. Til patienter med kreatininclearance 15-29 ml/min anbefaler RADS 5 mg \times 2, mens det europæiske produktresumé anbefaler 2,5 mg \times 2.

Apixabans renale elimination opgøres flere steder til 27 %. Der er tilsyneladende tale om 27 % af den administrerede dosis. Da absorptionen af stoffet kun er 50 %, er den renale elimination af det farmakologisk aktive stof derfor mindst ca. 50 %. Dette stemmer bedre overens med, at nedsat nyrefunktion rent faktisk har betydning, og understreger, at klinikere skal være meget forsigtige med at behandle nyresyge og må stoppe behandlingen hos patienter med ustabil nyrefunktion f.eks. i forbindelse med akut sygdom. Det fremgår af den amerikanske lægemiddelmyndigheds, Food and Drug Administration (FDA) godkendelse af apixaban, at den maksimale lægemiddelkoncentration er uændret hos svært nyresyge, mens AUC er ca. 40-50% højere. De amerikanske myndigheder vurderede, at der ikke er grund til at nedsætte dosis alene på basis af svært nedsat nyrefunktion, hvorfor den godkendte dosis til svært nyresyge i USA 5 mg \times 2. Imidlertid gælder, at dosis skal nedsættes til 2,5 mg \times 2, hvis to af følgende karakteristika er gældende: Alder \geq 80 år, kropsvægt \leq 60 kg, serumkreatinin \geq 133 mikromol/l, hvilket er i overensstemmelse med RADS-anbefalingerne. Apixaban bør under alle omstændigheder ikke anvendes ved kreatininclearance $<$ 15 ml/min.

Data fra fase 3-studiet, der ligger til grund for godkendelsen af apixaban til behandling af non-valvulær atrieflimren, viste en ikke-signifikant reduktion i antallet af hændelser med apixaban med en tendens til lavest risiko for gruppen, der fik 2,5 mg \times 2. Studiet viste generelt ingen effekt på dødeligheden ved at bruge apixaban fremfor warfarin hos den del af patienterne, der var velbehandlede på warfarin og havde tid i terapeutisk interval (TTI) over 72 %. En stor del af patienterne i studiet blev inkluderet i Europa og hos denne gruppe, der var relativt velbehandlede (TTI 66 %), sås ingen signifikant forskel i dødelighed.

IRF vurderer, at behandling af svært nyresyge fortsat bør ske med warfarin, der er en velkendt behandling til denne komplicerede patientgruppe, og ikke med NOAK. Hvis der alligevel skal behandles med apixaban, kan dette anvendes som beskrevet i produktresumeeet for Europa dvs. 2,5 mg \times 2 dagligt.

HPV-vaccination uden for vaccinations-programmet

Af Bolette Søborg og Søren Brostrøm*

I foråret 2014 godkendte det europæiske lægemiddelagentur (EMA) en ansøgning om udvidelse af indikationen for anvendelsen af den tetravalente HPV-vaccine Gardasil fra markedsføringsindehaverne. Godkendelsen omfattede en indikationsudvidelse til forebyggelse af præmaligne anale læsioner og analcancer. Gardasil er således nu godkendt til brug fra 9-års-alderen til forebyggelse af dysplasi i cervix, vulva og vagina, præmaligne anale læsioner, cervixcancer og analcancer samt kondylomer.

EMAs revurdering og godkendelse var baseret på de samme videnskabelige data, som lå til grund for den forrige revurdering i 2011.

Der er løbende diskussion, om HPV-vaccination i børnevaccinationsprogrammet bør udvides til at omfatte drenge. Udvidelse af indikationen for den tetravalente HPV-vaccine åbner endnu engang op for debatten.

Forud for indførsel af nye vaccinationer i børnevaccinationsprogrammet vurderer Sundhedsstyrelsen, hvorvidt en række kriterier er opfyldt, herunder sygdommens udbredelse, alvorlighed samt bivirkningsprofilen på vaccinen. Ud fra ovennævnte kriterier finder Sundhedsstyrelsen fortsat ikke, at der er grundlag for at tilbyde HPV-vaccination til alle drenge. En central udfordring er, at den største effekt opnås ved vaccination af de drenge, der senere springer ud som mænd, der har sex med mænd. Da denne gruppe

vanskeligt kan identificeres, må man, for at opnå den potentielle gevinst på forebyggelse af analcancer, vaccinere alle drenge før seksuel debut.

Sundhedsstyrelsen mener, at indikationsudvidelsen for Gardasil-vaccinen giver danske læger et ekstra redskab, som lægen kan anvende ved det individuelle skøn i forhold til at tilbyde vaccinen til personer med særlig risiko, f.eks. til unge mænd, der er tiltrukket af mænd.

* Sygehuse og beredskab, Sundhedsstyrelsen

Korrespondance

Søren Brostrøm sbro@sst.dk.

Institut for Rationel Farmakoterapi - Axel Heides Gade 1 - 2300 København S - tlf. +45 72 22 74 00 - E-mail: irf@dkma.dk