

Effekt
Bivirkninger × *pris* = *Rationel*
Farmakoterapi

Antitrombotisk behandling ved atrieflimren

Af Steen Husted* og Axel Brandes**

Atrieflimren (AF) er den hyppigst forekommende hjertearytmi. Hyppigheden stiger med alderen, og personer over 40 år har en livstidsrisiko på ca. 25 % for at udvikle AF. Det anslås, at prævalensen i Danmark i øjeblikket er på 75-100.000, og hvert år tilkommer 10-15.000 nye patienter med AF. Mange patienter med AF diagnosticeres ikke rettidigt, da tilstanden ofte er asymptomatisk og først opdages ved komplicerende apopleksi, systemisk emboli eller hjertesvigt. Mange patienter med AF er derfor ikke i relevant medicinsk behandling med bl.a. frekvens- eller rytmekontrollerende lægemidler samt med antitrombotika. AF er associeret med en øget risiko for tromboemboliske komplikationer (gennemsnitlig 5 gange forøget risiko for apopleksi) og er ansvarlig for ca. 25 % af alle tilfælde af apopleksi, som oftere er fatale eller med sværere handicap, end det ses hos patienter uden AF.

Alle typer af AF (paroxysmisk, persisterende og permanent) samt atrieflagren indebærer risiko for tromboemboliske komplikationer og håndteres ens ved vurdering af behand-

lingsindikation med antitrombotiske stoffer. I det følgende anvendes forkortelsen AF for alle disse tilstande. AF hos patienter med en oplagt valvulær baggrund, eller hvor AF optræder hos patienter med artificiel mekanisk hjerteklap, skal dog behandles på en særlig måde med hensyn til antitrombotika og er derfor ikke omfattet af denne generelle omtale af såkaldt non-valvulær AF.

Der har i de senere år været stigende interesse for AF i takt med fremkomst af mange nye behandlingsmuligheder, både hvad angår interventionel (ablation) og ikke mindst antitrombotisk terapi med markedsføring af en række nye orale antikoagulantia (NOAK) som alternativ til vitamin K-antagonist- (VKA-) behandling.

Formål

Formålet med denne behandlingsvejledning er, med udgangspunkt i de nye anbefalinger fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS), at redegøre for optimal tværsektoriel håndtering af den antitrombotiske behandling til patienter med AF. Behandlingsvejledningen omfatter både nydiagnosticeret AF og patienter, der allerede er i behandling med VKA eller NOAK.

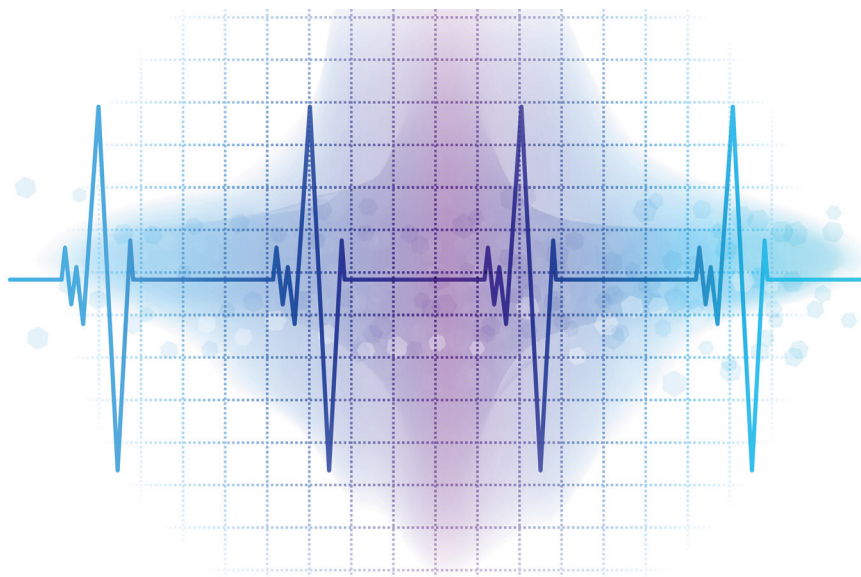
Lægemidler

Behandlingsvejledningen omhandler ud over en omtale af acetylsalicylsyre (ASA) følgende orale antikoagulantia: warfarin (Marevan), phenprocoumon (Marcoumar), dabigatranetexilat (Pradaxa), apixaban (Eliquis) og rivaroxaban (Xarelto).

Karakteristisk for NOAK i forhold til VKA er, at de administreres i fast daglig dosis, og at der ikke dosisjusteres på basis af laboratoriekontrol i lighed med INR-måling for VKA. Stofferne virker direkte hæmmende på enkelte trin i koagulationssystemet, idet dabigatran (den aktive metabolit af dabigatranetexilat) hæmmer trombin, medens rivaroxaban og apixaban begge hæmmer aktiveret faktor X (FXa). Stofferne har ingen interaktion med fødeemner og meget beskedent potentiale for lægemiddelinteraktion. Lægemidlerne har forskellig farmakokinetik, idet dabigatran overvejende (80 %) udskilles uomdannet gennem nyrerne, medens fraktionen er henholdsvis 33% og 25% for rivaroxaban og apixaban. Studier tyder også på forskellig bivirkningsprofil, idet dabigatranetexilat og rivaroxaban giver hyppigere maveblødning end VKA (warfarin) og dabigatranetexilat tillige lidt flere koronare iskæmiske tilfælde end VKA (dog lav absolut risiko).

* Medicinsk Afdeling, Hospitalsenheden Vest

** Hjertemedicinsk afdeling B, Odense Universitetshospital



Alle stofferne er mindst lige så effektive og sikre som warfarin og giver en betydelig risikoreduktion for intracerebrale blødninger. Sikkerheden ved langtidsbehandling er dog uafklaret.

Hidtidig behandling

VKA har i de seneste 30 år været eneste effektive langtids-tromboseprofylakse med en påvist risikoreduktion for apopleksi på 2/3 og med en absolut risikoreduktion, som stiger med stigende blodproprisiko hos AF-patienten. ASA har også været anvendt, men indgår nu ikke længere i behandlingsvalget som tromboseprofylakse ved AF, idet gevinsten ikke overstiger blødningsrisikoen.

Underbehandling er og har været et betydeligt problem og skyldes manglende opsporing, underdiagnosticering eller manglende ønske hos patienten om behandling grundet frygt for bivirkninger, blodprøvetagning eller uvilje til at medvirke til hyppige kontroller.

Behandlingen er foregået både i primær sektor og i hospitalsregi.

Diagnose

Mistanken rejses ved pulspalpation eller hjertestetoskopi (arytmia perpetua), og diagnosen stilles ved EKG-optagelse eller monitorering af hjer-

terytmen under indlæggelse (apopleksi, akutte hjertetilfælde) eller med mobilt overvågningsudstyr (bl.a. Holter). Episoder med AF over 30 sekunder anses for diagnostisk. Ved kontakt i almen praksis og på sygehus bør pa-

tienter over 65 år have udført såkaldt systematisk opportunistisk screening for AF ved pulspalpation.

Beslutning om antitrombotisk behandling træffes på baggrund af en vurdering af risikoen for blodprop sammenholdt med risikoen for at få blødningskomplikationer under behandling med antitrombotika. Patienten bør derfor få en fuld risikovurdering ved henvisning til kardiologisk undersøgelse (med ekkokardiografi), ligesom behandlingsstrategien for rytmeforstyrrelsen desuden ofte vil kræve en langtids-monitorering af hjerterytmen (bl.a. Holter).

Risikofaktorer for tromboemboli

Ved AF stiger risikoen for tromboemboliske komplikationer ved tilstedeværelse af én eller flere risikofaktorer. Tidligere var den mest anvendte risikostratificerings-score CHADS₂-scoren. CHA₂DS₂-VASc-scoren er en videreudvikling af CHADS₂-scoren medind-

Tabel 1. Risikofaktorer for tromboemboli ved AF.

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

dragende flere risikofaktorer og er især bedre til identifikation af reelle lavrisikopatienter, der ikke har behov for AK.

Tabel 1 angiver risikofaktorer for tromboemboli ved AF for hhv. CHADS₂- og CHA₂DS₂-VASC-scoren og den årlige risiko for tromboemboli, som udtrykker den forventede sandsynlighed for at opleve en tromboemboli ud fra de givne risikofaktorer, når patienten ikke får behandling.

Kvindeligt køn betragtes med nogen usikkerhed som selvstændig risikofaktor for tromboemboli og afgiver således ikke alene behandlingsindikation for AK, hvis der ikke er andre risikofaktorer til stede (jf. senere).

Risikofaktorer for blødning

Baseret på dataopsamling fra patienter med AF (Euro Heart Survey) er der udviklet et brugervenligt scoresystem HAS-BLED til prædiktering af alvorlig

blødning under AK-behandling (Tabel 2).

Behandlingskriterier

Tidligere har der været fokus på at identificere patienter med høj risiko for tromboemboli. Risikostratificeringssystemerne er ikke særligt nøjagtige hertil. Man har derfor forladt denne tankegang med inddeling i højrisiko, intermediær risiko og lavrisiko og fokuserer udelukkende på at identificere patienter med reel lav risiko, der ikke har behov for AK-behandling. Som en konsekvens heraf har alle patienter, der ikke er reelle lavrisiko-patienter med en CHA₂DS₂-VASC-score på 0, indikation for profylaktisk AK-behandling (CHA₂DS₂-VASC-score \geq 1), som anført i figur 1.

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 interaktionspo-

tentialer, 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.

Det er i den forbindelse vigtigt at slå fast, at patienter med indikation for AK-behandling alle har gavn heraf uanset HAS-BLED-score, dokumenteret ved lavere mortalitet og risiko for invaliderende apopleksi.

Øget blødningsrisiko influerer udelukkende på præparatvalg og opfølgning og afgør ikke, om patienten skal sættes i AK-behandling eller ej. Ved øget blødningsrisiko forsøges risikofaktorer for blødning modificeret (f.eks. ved blodtrykssænkning, tæt INR-kontrol etc.).

Lægemedievalg

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

Ved valg af lægemiddel indgår den forventede kvalitet af VKA-behandling, vurderet som tid i terapeutisk interval (TTI), samt følgende forhold:

- Den enkelte patient, der overvejes sat i VKA-behandling skal kunne opnå en TTI \geq 70 %
 - Hyppig blodprøvetagning og patientens mulighed for kontakt med behandler
 - Patientens medikament-specifikke interaktionspotentialer
 - Bivirkningsprofil for de enkelte orale antikoagulantia i forhold til den konkrete patient
- Patientens evne til compliance, særligt forstået som
- o Angst for bivirkninger eller interaktion
 - o Angst for nålestik (blodprøve)
 - o Patientens ressourcemæssige forhold

Tabel 2. Kliniske karakteristika i »HAS-BLED Bleeding Risk Score«.

| Kliniske karakteristika | Mulige point |
|--|--------------|
| H Hypertension | 1 |
| A Abnorm lever- eller nyrefunktion (1 point for hver) | 1 eller 2 |
| S Tidligere apopleksi | 1 |
| B Tidligere blødning | 1 |
| L Labil INR | 1 |
| E Alder over 65 år | 1 |
| D Lægemedler med indflydelse på koagulation Stort alkoholforbrug (1 point for hver) | 1 eller 2 |

Maksimal mulig score er 9 point.

Definitioner

Hypertension: Ukontrolleret arteriel hypertension med systolisk BT > 160 mmHg

Abnorm nyrefunktion: Kronisk dialyse, tilstand med nyretransplantation eller S-creatinin > 200 μ mol/l

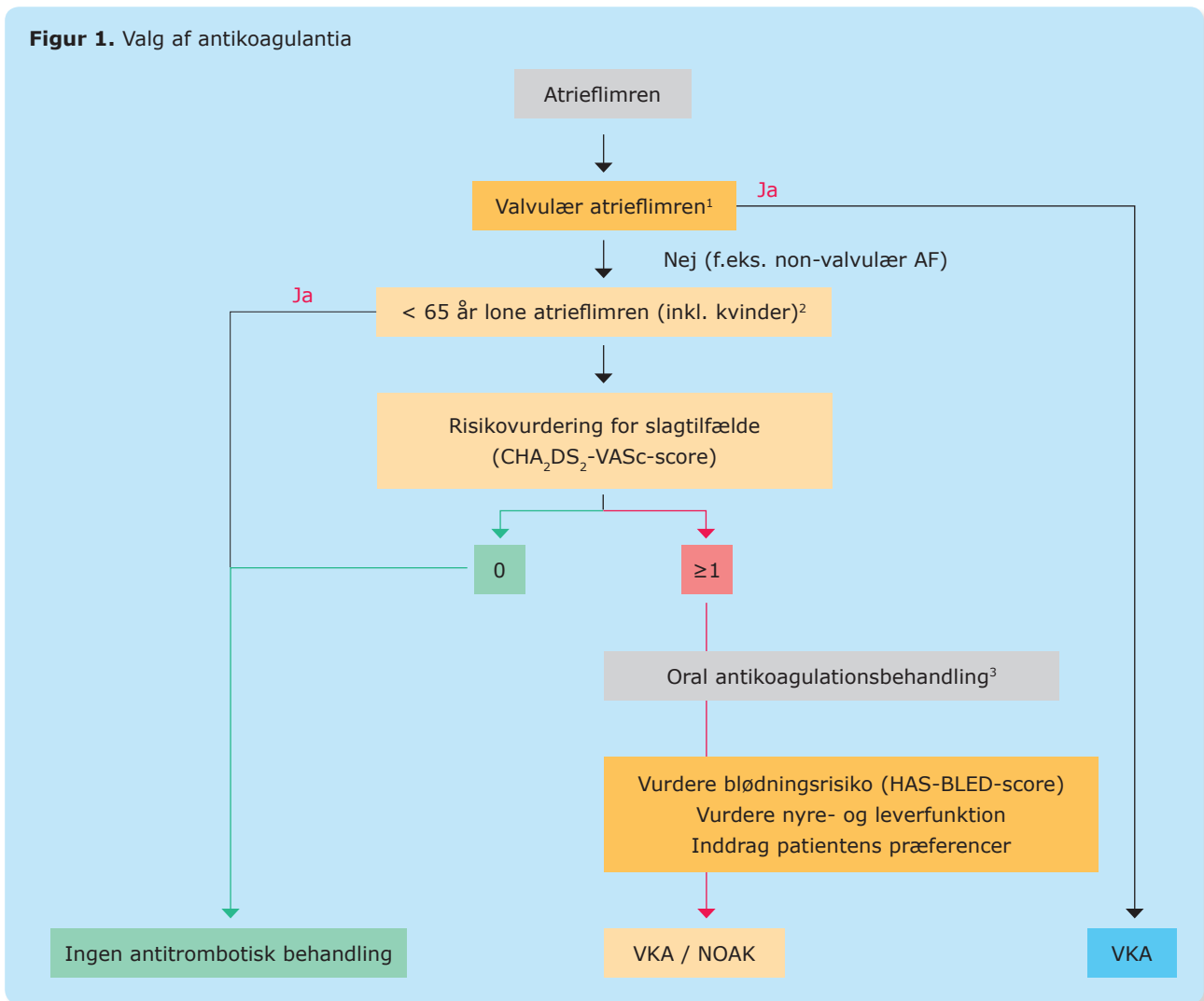
Abnorm leverfunktion: Kronisk leversygdom eller forandringer i levertallene (bilirubinforhøjelse > 2 gange øvre grænse af normalområdet, ALAT > 3 gange øvre grænse af normalområdet)

Blødning: Anamnestisk større blødning eller anæmi

Labil INR: Tid i terapeutisk interval < 60%

Drugs (lægemedler): Trombocythæmmere som ASA og NSAID

Alkohol: > 8 genstande om ugen

Figur 1. Valg af antikoagulantia

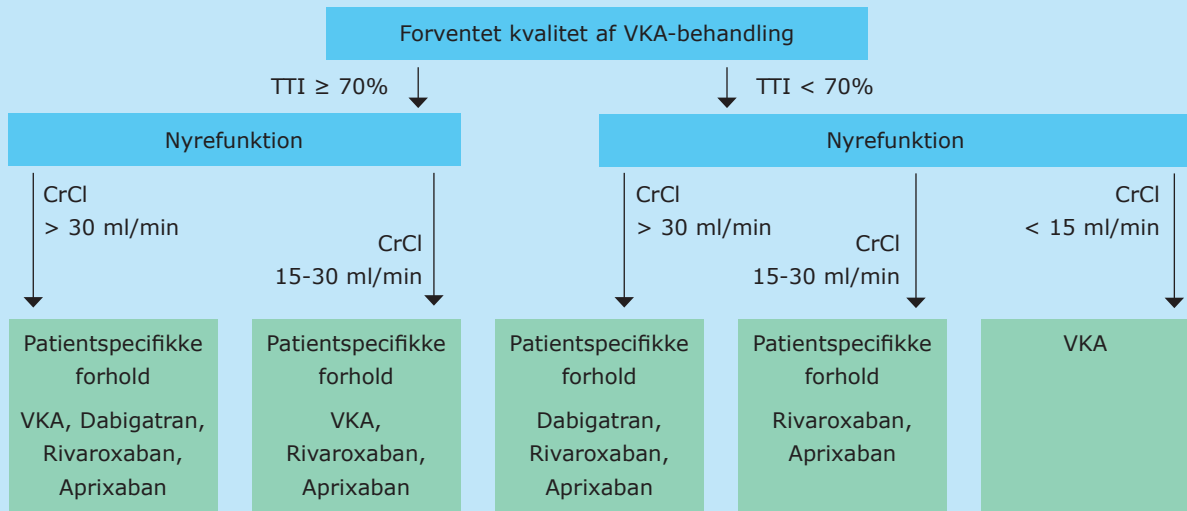
Farver: CHA₂DS₂-VAS_c; grøn = 0, rød ≥1

AF = Atrieflimren; CHA₂DS₂-VAS_c = se tekst; HAS-BLED = se tekst; OAK = Oral antikoagulationsbehandling; NOK = ny oral antikoagulationsbehandling; VKA = vitamin K-antagonist

- 1) Inkl. reumatisk hjertesygdom og hjerteklapprotoser
- 2) Uden andre risikofaktorer eller strukturel hjertesygdom
- 3) For behandling med VKA forudsættes TTI ≥ 70%

Lone atrieflimmer er defineret som atrieflimmer uden anden samtidig kardiovaskulær sygdom

Flowchartet er tilpasset danske forhold fra ESC GUIDELINES

Figur 2. Flowchart ved non-valvulær atrieflimren og -flagren**Vedrørende dosering henvises til nedenstående doseringsskema**

Dosering afhænger af alder, nyrefunktion, vægt og tidligere blødningstendens (HAS-BLED-score).

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

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

Der foreligger kun begrænset videnskabelig dokumentation fra kliniske studier med phenprocoumon. For VKA er warfarin derfor det i hidtidige danske guidelines anbefalede præparat.

Doseringsskema

Lægemiddel Dosis

Warfarin Individuel dosering på baggrund af blodprøvekontrol (INR mellem 2,0 og 3,0 med mål-værdi på 2,5)

Dabigatran-etexilat Den anbefalede dosis er 150 mg 2 x dagligt.

Dosisreduktion:

Til følgende to patientgrupper er den anbefalede dosis 110 mg to gange dagligt:

- Patienter på 80 år eller derover
- Patienter i samtidig behandling med verapamil

Tilsvarende dosisreduktion bør overvejes til voksne 75-80 år med lav tromboembolisk risiko og høj blødningsrisiko samt ved nedsat nyrefunktion (GFR 30-50 ml/min).

Dabigatranetexilat bør ikke anvendes ved CrCl < 30 ml/min

OBS:

- Kapslen udtages af blisterpakningen umiddelbart før indtagelse, da indholdet nedbrydes af fugt
- Kapslen skal indtages ubrudt. Indtagelse af indholdet fra brudt kapsel medfører stærkt forøget serumkoncentration med risiko for blødning

Rivaroxaban 20 mg x 1 ved normal nyrefunktion.

15 mg ved GFR 15-30 ml/min

Rivaroxaban bør ikke anvendes ved CrCl < 15 ml/min. Ved CrCl 15-30 anbefales tæt kontrol.

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 CrCl mellem 15 og 29 ml/min kan apixaban anvendes med forsigtighed og med dosisreduktion til 2,5 mg x 2

Apixaban bør ikke anvendes ved CrCl < 15 ml/min. Ved CrCl 15-30 anbefales tæt kontrol.

- o Bopæl i forhold til behandlende læge/klinik og biokemisk kontrol
- o Erhverv og rejseaktivitet
- Nyrefunktion målt som creatinin-clearance (CrCl), se nedenfor.
- Leverfunktion (patienter med betydeligt reduceret leverfunktion kan vanskeligt behandles med VKA)
- Alder (yngre patienter kan lettere oplæres i selvmonitorering, mens blødningsrisiko *a priori* er større hos ældre)
- Komorbiditet (VKA kan være svært at styre ved bl.a. svær hjerteinsufficiens, polyfarmaci med risiko for VKA-interaktion, tidligere maveblødning eller dyspeptiske gener etc.)

Ved vurdering af optimalt behandlingsvalg for den enkelte patient anbefales af RADS, at man først vurderer muligheden for anvendelse af VKA, og ved fravalg vurderer de tre øvrige behandlingsmuligheder uprioriteret.

Det er væsentligt at understrege, at TTI >70%, der kræves ved anvendelse af VKA, lettest opnås ved anvendelse af selvmonitorering eller -test, hvilket derfor anbefales om muligt hos patienter, hvor dette lægemiddel foretrækkes.

Seponeringskriterier og pauser

Der henvises til PRAB-rapport fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH; www.dsth.dk) og Trombokardiologirapporten fra Dansk Cardiologisk Selskab (DCS; www.cardio.dk).

Behandlingsskift

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 TTI.

Ved skift af behandling fra VKA til nyt oralt antikoagulans bør der være en begrundet formodning om et bedre behandlingsmæssigt resultat end det, som kan opnås med VKA.

Dårlig compliance anses ikke for et velegnet kriterium, som kan begrunde et skift fra VKA til NOAK.

Kvalitetskontrol

Ved brug af VKA (warfarin) rekommanderes det, at kun behandlingssteder, som kan dokumentere et INR mellem 2 og 3 med et gennemsnitligt Tid i Terapeutisk Interval (TTI) på $\geq 70\%$ af patienterne i VKA-behandling, kan påtage sig at videreføre behandlingen. I modsat fald bør søges andre lægemidler, hvor kvalitetskravet er dækket ind uden monitorering, eller patienten kan henvises til et andet behandlingssted, som kan opfylde kravene.

Øvrige overvejelser

AF er en kronisk lidelse, hvor der, udover INR-kontrol hos patienter i VKA-behandling, er behov for minimum 2-4 årlige kontroller med særlig fokus på compliance, blodtryk, komorbiditet, nyrefunktion og anden medicinsk behandling uanset typen af AK-behandling.

Afhængigt af lægemiddelvalget er der betydelige forskelle i, hvordan monitoreringen af den enkelte patients antikoagulationsbehandling bør tilrettelægges (se produktresumé for de enkelte præparater).

Uafhængigt af valg af antikoagulans 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).

Korrespondance

Steen Elkjær Husted, steehust@rm.dk.

Referencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på www.irf.dk.

RADS' behandlingsvejledning med baggrundsnotat, behandlingsvejledning og diverse bilag kan downloades på www.regioner.dk.