

Effekt
Bivirkninger \times pris = Rationel Farmakoterapi

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 ≥ 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 dose-

ring kan ses i doseringskemaet side 3.

For særligt motiverede patienter kan selvmonitored 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 selvmonitored 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 ≥ 30 - < 50 ml/min påbegyndes warfarin 2 dage før ophør med NOAK.

* Trombosecenter Aalborg, Aalborg Universitetshospital

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 acetylsalicylsyre 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 antikoagulant 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 antikoagulant (vitamin K-antagonist eller NOAK).

Forholdsregler før kirurgiske procedurer

Pausering med NOAK afhænger af den kirurgiske blødningsrisiko (lav, intermedier 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 kreatininclearance 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.

Stillingtagen til individuel risikostratificering mht. alternativ tromboseprofylakse, se retningslinjen om perioperativ håndtering af antitrombotisk profylakse fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostases hjemmeside, http://www.dsth.dk/03e_rapporter.html. 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

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

Dabigatran

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

Rivaroxaban

Pauser 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, atrieflimmer 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 nyrene (se skema), skal en tilstrækkelig diurese oprettholdes, 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.

Korrespondance

Torben Bjerregaard Larsen, tobl@rn.dk

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med referencer samt forfatternes habilitetserklæringer på www.irf.dk.

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. 27 % renalt
Halveringstid ved GFR > 80 ml/min	37-89 timer (R-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 15-49 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.

*Pris d. 29 september 2014 beregnet ud fra billigste pakningsstørrelse. Pris for warfarin er angivet ud fra et dosisinterval på 2,5-7,5 mg/døgn.

Tabellen er udarbejdet af IRF

HPV-vaccination uden for vaccinationsprogrammet

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.

Korrespondance

Søren Brostrøm sbro@sst.dk.

* Sygehuse og beredskab, Sundhedsstyrelsen