

Rationel FARMAKOTERAPI

Antikoagulantia og trombocythæmmere – del 2: Behandlingsprincipper



På nuværende tidspunkt er der defineret terapeutiske INR-intervaller og behandlingstider for langt de fleste indikationer for K-vitamin antagonist, jf. Tabel 1.

Venøs tromboemboli

AK-behandlingens varighed ved venøs tromboemboli (dyb venøs trombose (DVT) og lungeemboli (LE)) er omdiskuteret. Der foreligger 3 velgennemførte nyere studier, som samstemmende viser, at DVT og LE opstået hos patienter med temporære risikofaktorer i form af operation, traume, temporær immobilisation, langvarig bus- eller flyrejse, østrogenbehandling, infektion eller tilstedeværelse af Baker cyste kan behandles i 6 uger, mens patienter med permanente risikofaktorer anbefales behandlet i 3-6 måneder. Hvorvidt 3 måneders behandling er tilstrækkelig, er under heftig debat, og meget tyder på, at 6 måneders behandling er nødvendig for

at reducere recidivfrekvensen tilstrækkeligt.

Længerevarende AK-behandling (behandling uden kendt afslutningsdato) anbefales ved aktiv cancer, recidiv af venøs tromboemboli hos patienter med permanent risiko samt ved medfødt trombofili, såfremt der optræder et eller flere uprovokerede venøse tromboemboliske tilfælde.

Behandling af DVT og LE

Patienter med DVT kan behandles med lavmolekylær heparin (LMH) 1×dgl. s.c. uden APTT-kontrol. Behandlingen indledes straks og samtidig med start af peroral AK-behandling. Behandlingen gives i mindst 5 dage. INR bør være > 2,0 i mindst 2 dage før seponering af LMH. Ved LMH-behandling i mere end 5 døgn kontrolleres trombocyt-tal 1-2 gange ugentligt de første par uger (på grund af risiko for heparininduceret trombocytopeni).

Samme behandling anvendes

Tabel 1.

Indikation	INR-niveau	Behandlingsvarighed
Dyb venetrombose (DVT)	2,0-3,0	6 uger eller (3)-6 måneder*
Lungeemboli (LE)	2,0-3,0	6 uger eller (3)-6 måneder*
Recidiv af DVT og LE	2,0-3,0	12 måneder, evt. vedvarende
Venøs tromboemboli (VTE) ved familiær trombofili	2,0-3,0	12 måneder, evt. vedvarende
Kronisk atrieflimmer	2,0-3,0	Vedvarende
Post-AMI (anteriore infarkter)	2,0-3,0	3 måneder
Mekaniske mitralklapper, mekaniske aortaklapper + risikofaktorer (fx atrieflimmer)	2,5-3,5	Vedvarende
Mekaniske aortaklapper uden risikofaktorer	2,0-3,0	Vedvarende
Biologiske hjerteklapproteser	2,0-3,0	3 måneder

*Se tekst

AUGUST 2000

**Antikoagulantia og
trombocythæmmere – del 2:
Behandlingsprincipper 1**

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktionsgruppe:
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)
Hanne Dalsgaard
Steffen Thirstrup
Karin Friis Bach

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

ved ikke-livstruende LE, hvor trombolysebehandling ikke findes indiceret. Såfremt trombolysebehandling er indiceret, suppleres med intravenøs infusion af ufraktioneret heparin (UFH) efter overstået trombolyse, og peroral AK-behandling indledes. Behandlingen styres efter APTT-måling, og der stiles mod en forøgelse af APTT til 1,5-2,5 gange udgangsværdien. Behandlingen fortsættes i mindst 5 dage, eller indtil INR har været i terapeutisk niveau i mindst 2 dage. Meget tyder på, at UFH efter trombolyse kan erstattes af LMH, men den endelige videnskabelige dokumentation foreligger endnu ikke. Patienter med temporære risikofaktorer kan behandles i 6 uger med LMH s.c. 1×dgl. uden tillæg af AK-behandling, men dette kræver individuel vurdering. Behandling af gravide med DVT eller LE er en specialstopgave.

Kronisk atrieflimren

Talrige populationsbaserede undersøgelser har påvist en udtalt underbehandling af atrieflimren hos såvel ældre som yngre.

Risiko for cerebral emboli ved atrieflimren afhænger dels af patientens alder dels af tilstedeværelse af én eller flere risikofaktorer i form af hypertension, diabetes mellitus, tidligere apopleksi, TCI eller underliggende hjertesygdom. Generelt er der en risiko på omkring 4% per år for udvikling af cerebral emboli hos ubehandlede. Mange store randomiserede undersøgelser har vist en reduktion af denne risiko til ca. 2% per år ved AK-behandling. Behandlingsgevinsten udtrykt som Numbers Needed to Treat (NNT) ligger mellem 15 og 50 behandlede patienter per 1 undgået event, afhængig af risikofak-

torerne (laveste tal hos ældre). Imidlertid har flere observationelle studier påvist, at blødningsrisikoen ved AK-behandling i rutinesituationen kan komme op på omtrent samme niveau som gevinsten ved AK-behandlet atrieflimren (NNT for sværere blødning ligger mellem 15 og 36 i Danmark). Disse tal understreger vigtigheden af en god AK-behandlingskontrol.

Behandling af kronisk atrieflimren

Lav risiko: < 65 år og uden risikofaktorer: Ingen eller acetylsalicylsyre 75-150 mg dgl.

Intermediær risiko: > 65 år uden andre risikofaktorer: AK-behandling, subsidiært acetylsalicylsyre efter individuelt skøn.

Høj risiko: Alle aldre med en eller flere risikofaktorer: AK-behandling.

Alternativ behandling ved nedsat forventet patientcompliance eller utilfredsstillende AK-kontrol af anden årsag: Acetylsalicylsyre 75-150 mg dgl.

DC-konvertering af atrieflimren/atrieflagren

Akut opstået atrieflimren < 48 timers varighed: Kardiovertering uden forudgående AK-behandling.

Akut opstået atrieflimren > 48 timers varighed: Minimum 3 ugers AK-behandling i niveau (INR 2-3) før eventuel kardiovertering. Efter DC-konvertering yderligere 4 ugers AK-behandling.

Paroksyttisk atrieflimren: Risiko-vurdering og behandlingsindikation som for kronisk atrieflimren, men den videnskabelige dokumentation for behandlingseffekt er svagere. Hyppige og længerevarende anfald taler for AK-behandling. Ved tidligere eller nyopstået TCI/apopleksi eller ved andre tilfælde med perifere embolier er der som ho-

vedregel indikation for AK-behandling (INR 2,0-3,0).

Arteriosklerotisk hjertelidelse

Primær prævention

En række studier over effekten af acetylsalicylsyre (ASA) som primær prævention har vist, at ASA-behandling ikke reducerer den kardiovaskulære mortalitet, men signifikant reducerer risikoen for non-letalt myokardieinfarkt. Gevinsten er størst hos patienter med stor risiko for kardiovaskulær sygdom, mens patienter med en relativ lav risiko nemt taber behandlingsgevinsten på grund af den øgede risiko for blødningskomplikationer.

Sekundær prævention

Der er gennemført 6 store randomiserede undersøgelser af ASA som langtidsbehandling efter akut myokardieinfarkt. Disse 6 studier samt 139 andre er inddraget i en metaanalyse gennemført af Antiplatelets Trialist i 1994. Metaanalysen viste signifikant effekt af acetylsalicylsyre som sekundær profylakse efter AMI og tromboembolisk apoplexi.

Akut koronarsyndrom

Akut myokardieinfarkt

ASA forbedrer signifikant prognosen for patienter med akut koronarsyndrom, og effekten er formentlig bedre, jo tidligere behandling gives. Der bør således til alle (i fravær af klar kontraindikation) gives tabl. acetylsalicylsyre 250-300 mg præhospitalt (bedst som bruse-tablet), om muligt allerede inden ambulancens ankomst.

ST-elevationsmyokardieinfarkt

Myokardieinfarkt med EKG-verificeret ST-elevation behandles hurtigst muligt for at opnå reperfusion

af en formodet okkluderet koronararterie med enten trombolyse eller primær PTCA-behandling. Efter trombolysebehandling anvendes indtil videre ufraktioneret heparin i.v. med APTT-kontrol.

Tromboseprofylakse efter

stentimplantation i koronarkar

Patienter, der har fået implanteret en stent i et koronarkar i forbindelse med PTCA-behandling, efterbehandles alle med stoffer, der hæmmer trombocyttaggregationen. Hos alle gives clopidogrel (Plavix), initialt 300 mg efterfulgt af 75 mg 1×dgl. i 28 dage og altid i kombination med ASA, der fortsættes livslangt efter seponering af clopidogrel. Clopidogrel har en væsentlig lavere risiko for at inducere trombocytopeni end det tidligere anvendte ticlopidin, og rutinemæssig kontrol af hæmatologiske parametre er derfor ikke nødvendig. Ved komplikationer kan suppleres med glykoprotein IIb/IIIa-antagonister.

Non Q-myokardieinfarkt og

ustabil angina pectoris

Flere store randomiserede undersøgelser hos patienter med ustabil angina pectoris eller non-Q-infarkt har dokumenteret, at behandling med s.c. LMH givet i vægtbaserede doseringer uden blodprøvekontrol er mindst ligeså effektiv som APTT-styret i.v. infusion af UFH. Effekten er størst hos patienter, som har stigning i troponin-T og/eller hos patienter med EKG-forandringer i form af ST-depression. LMH bør også anvendes i ventetiden til koronarrevaskularisering, enten i form af PTCA-behandling eller bypass-operation, men der er ikke sikker videnskabelig dokumentation for behandling udover 7 dage.

Til ustabil angina pectoris og non-Q-myokardieinfarkt kan der anvendes dalteparin (Fragmin) 120 IE/kg s.c. 2×dgl., maks. 10.000 IE 2×dgl., eller enoxaparin (Klexane) 1 mg/kg s.c. 2×dgl. Patienterne skal endvidere behandles med ASA 75-150 mg dgl., og denne behandling fortsættes livslangt.

Apoplexia cerebri

Profylakse med ASA (75-150 mg) er altid indiceret ved iskæmisk (dvs. ikke hæmorrhagisk) apopleksi, inklusiv TCI. Behandlingen kan evt. suppleres med Persantin Retard (dipyridamol) 200 mg 2×dgl. (tilskudsansøgning til Lægemiddelstyrelsen). Anbefalingen bygger på en post hoc subgruppe-analyse fra ét større europæisk studie, og effekten har ikke kunnet bekræftes i andre undersøgelser. Kvalme og hovedpine er de vigtigste bivirkninger.

Hvis ASA ikke tåles, anvendes clopidogrel (Plavix) 75 mg dgl. (tilskudsansøgning til Lægemiddelstyrelsen) eller – billigere – ASA kombineret med en protonpumpehæmmer.

AK-behandling er indiceret ved apopleksi, som skyldes emboli fra hjertet eller fra store centrale blodkar, fx aortabuen. Atrieflimren er en meget vigtig indikation for AK-behandling hos patienter med apopleksi eller TCI.

Blødning under antikoagulationsbehandling

Behandling af patienter med høj INR uden tegn på blødning:

INR-værdi 4,5-6,0: Pause i AK-behandling i 1-2 døgn. Ny INR og efterfølgende evt. dosisreduktion, hvis der ikke foreligger god forklaring på den høje værdi.

INR-værdi > 6,0: Pause i AK-be-

handling i 1-2 døgn. Der gives 3-5 mg fytomenadion p.o. Måling af ny INR, evt. yderligere 3 mg fytomenadion ved fortsat INR over 6,0. Genoptag behandlingen, evt. i reduceret dosis, såfremt den høje INR-værdi er uforklaret.

Behandling af blødningskomplikationer

Mindre blødninger: INR kontrolleres, evt. gives fytomenadion 1-5 mg p.o. for at få INR nedsat til terapeutisk niveau. Blødning standses ved konventionelle metoder.

Større blødninger: Patienten indlægges akut. INR bestemmes, hvorefter der gives 10 mg fytomenadion intravenøst, evt. også friskfrosset plasma eller infusion af protrombin-kompleks-præparat. Efter en blødningsepisode genoptages AK-behandlingen. Oftest stiles initialt mod et INR-niveau på 1,5-2,0. Såfremt dette ikke medfører blødning, øges dosis efter 1 uge, så patienten kommer i terapeutisk niveau.

Ved blødning under behandling med UFH eller LMH gives antidoten protaminsulfat. 1 mg protaminsulfat neutraliserer virkningen af 100 IE UFH. Ved LMH synes den neutraliserende virkning at være lidt mindre, ved større blødninger under LMH-behandling kan man vejledes af måling af faktor Xa.

Ved blødning under behandling med trombocythæmmere gives trombocyt-koncentrat.

Tromboemboli under behandling

Den hyppigste årsag til tromboemboliske komplikationer under AK-behandling er INR under terapeutisk niveau. Progression af venetromber under behandling ses typisk ved visse maligne sygdomme (pancreas- eller lungecancer). Arterielle okklusioner under optimal

AK-behandling kan skyldes udtalte arteriosklerotiske forandringer. Før man øger AK-behandlingen, bør behandlingsstabiliteten, herunder compliance, vurderes. Ved en ned-sat stabilitet bør denne søges styrket ved fx bedre patientinfor-mation og tættere kontrol. Såfremt dette ikke er tilstrækkeligt, kan in-tensiteten af AK-behandlingen øges til en INR-værdi på max. 4,0, eller behandlingen kan kombineres med andre antitrombotiske medi-kamenter (specialistopgave). Ved venøse tromboemboliske kompli-kationer kan gives LMH i terapeu-tisk dosering, og AK-behandlingen reguleres til terapeutisk niveau. Hvis patienten har malign sygdom, og trombosen er opstået ved INR > 2,0, kan længerevarende LMH-be-handling være indiceret. Ved arteri-elle trombotiske komplikationer kan acetylsalicylsyre 75-150 mg dgl. gives, og AK-behandlingen re-guleres til et INR-niveau på 2,0 - 3,0.

Kombinationsbehandling

Man kan overveje kombinationsbe-handling ved dels igangværende behandling med ASA hos patienter med indikation for AK-behandling, og dels ved igangværende AK-be-handling hos patienter med indi-kation for ASA-behandling.

AK-behandling er mere effektiv end ASA ved artificiel hjerteklap, DVT, LE og atrieflimren. Hos pa-tienter med en af disse tilstande kan der være indikation for supple-rende ASA-behandling ved samti-dig cerebrovaskulær sygdom eller iskæmisk hjertesygdom. Ligeledes kan ASA være indiceret hos patien-ter i AK-behandling, såfremt der optræder akutte koronarsyndro-mer (ustabil angina pectoris og akut myokardieinfarkt) eller akutte

Tabel 2: Prissammenligning for forskellige antikoagulantia og trombocythæmmere.

	Dosis	Pris pr. døgn v/70 kg
K-vitamin antagonist		
<i>Warfarin</i>		
Marevan 2,5 mg; 250 stk.	7,5 mg dgl. (individuel)	1,70 kr.
<i>Fenprocoumon</i>		
Marcoumar 3 mg; 250 stk.	3 mg dgl. (individuel)	1,15 kr.
Lavmolekylært heparin		
<i>Dalteparin</i>		
Fragmin 10.000 IE/ml; 5×0,72 ml	120 IE/kg 2×dgl. s.c. ¹	141,95 kr. *
Fragmin 25.000 IE/ml; 5×0,6 ml	200 IE/kg 1×dgl. s.c. ²	122,40 kr. *
<i>Enoxaparin</i>		
Klexane 100 mg/ml; 10×0,8 ml	1 mg/kg 2×dgl. s.c. ¹	135,50 kr. *
Klexane 100 mg/ml; 10×1 ml	1,5 mg/kg 2×dgl. s.c. ²	150,65 kr. *
<i>Tinzaparin</i>		
Innohep 20.000 IE/ml; 6×0,7 ml	175 IE/kg 1×dgl. s.c. ³	117,25 kr. *
Trombocythæmmere		
<i>Acetylsalicylsyre</i>		
Hjertemagnyl 75 mg; 100 stk.	75 mg dgl.	0,30 kr. (H)
<i>Dipyridamol</i>		
Persantin Retard 200 mg; 60 stk.	200 mg 2×dgl.	4,95 kr. *
<i>Clopidogrel</i>		
Plavix 75 mg; 84 stk.	75 mg dgl.	18,95 kr. *

Priser beregnet uden tilskud. Priser for perioden 07.08.-20.08.2000.

1. Ustabil angina pectoris og non-Q-AMI. 2. DVT. 3. DVT og LE. * Ikke generelt tilskudsberettiget.
H. Håndkøb, tilskud til særlige patientgrupper.

cerebrovaskulære symptomer (TCI eller apopleksi). Ved kombinations-behandling anbefales lavdosis ASA (75-100 mg) og moderat intensitet AK-behandling (INR 2,0-3,0). Der er ikke dokumentation for, at en sådan kombinationsbehandling øger risikoen for alvorlige blød-ningskomplikationer i forhold til AK-behandling i monoterapi.

Antitrombotisk behandling i for-bindelse med invasive under-søgelser og kirurgiske indgreb

Den øgede blødningsrisiko ved in-vasive indgreb i såvel diagnostisk som terapeutisk øjemed nødven-diggør en temporær sænket anti-koagulationsintensitet. Flere for-skellige metoder kan anvendes:

1. Temporær ophør med AK-be-handling med henblik på en re-duceret INR-værdi under opera-

tion (warfarin pause i 2-4 dage, fenprocoumon pause i 4-8 dage). AK-behandlingen genoptages med vedligeholdelsesdosis in-den for et døgn efter operation.
2. Skift fra AK-behandling til LMH før operation.
3. Ved tandekstraktion uændret AK-behandling og mundskyl-ning med antifibrinolytika (tra-nexamsyre).

Jens Flensted Lassen
Steen Dalby Kristensen
Hjertemedicinsk afdeling B
Skejby Sygehus

LITTERATUR
Referenceliste fås ved henvendelse til Insti-tuttet eller via hjemmesiden www.irf.dk