

Peroral antitrombotisk behandling med K-vitaminantagonister og trombocythæmmere

Peroral antitrombotisk behandling har til formål at hæmme eller reducere trombedannelse i hjerte, arterier eller vener uden samtidig at medføre en for stor risiko for blødning.

Brugen af trombocythæmmere og perorale K-vitaminantagonister (AK-midler) er steget betydeligt de seneste år, dels på grund af bedre videnskabelig dokumentation for behandlingseffekt, og dels fordi flere patienter sættes i behandling nu end tidligere. Denne udvikling skyldes især en væsentligt øget hyppighed af ballon- og stentbehandling af patienter med iskæmisk hjertesygdom og et øget antal af AK-behandlede patienter med atrieflimren. Det bliver derfor tiltagende hyppigt at møde patienter, der er i forskellige former for kombinationsbehandling med de ovennævnte præparater.

Formålet med denne artikel er at give en kort oversigt over indikationerne for peroral AK-behandling og trombocythæmmere samt give en beskrivelse af de forskellige kliniske situationer, hvor kombina-

tionsbehandling med præparaterne kan komme på tale.

Trombedannelse

Trombedannelse i et blodkar opstår typisk som følge af endotelcellebeskadigelse, der medfører en lokal kraftig aktivering af det hæmostatiske system. Aktiverede trombocytter spiller størst rolle ved arterielle tromboser, mens trombin og den efterfølgende omdannelse af fibrinogen til fibrin spiller størst rolle ved dannelsen af venøse tromber. Trombocythæmmere påvirker i væsentlig grad førstnævnte del, mens AK-behandling i højere grad påvirker sidstnævnte del.

Trombocythæmning

Trombocytter aktiveres fortrinsvis via receptorer på overfladen. Den aktiverede trombocyt frigiver substanser, der yderligere stimulerer trombocytten til aggregation, herunder tromboxan A₂ (TXA₂) og adenosindifosfat (ADP). Trombocytaggregationen kan hæmmes af lægemidler, der blokerer TXA₂-

November 2005

Peroral antitrombotisk behandling med K-vitaminantagonister og trombocythæmmere side 1

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

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>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

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

Tabel 1. K-vitaminantagonister.

	Fenprocoumon (Marcoumar)	Warfarin (Marevan)
Maksimal effekt efter indtagelse	47-72 timer	36-72 timer
Plasmahalveringstid (t _{1/2})	6-8 døgn (168 timer)	1-2 døgn (36 timer)
Vedligeholdelsesdosis (spredning)	3 mg/dag (0,5-10,0 mg/dag)	5 mg/dag (1,0-20,0 mg/dag)
Ny steady-state efter ændret dosis eller tillæg af interfererende lægemiddel	28 dage	7 dage
Evalueret i klinisk kontrollerede undersøgelser	Kun få	Ja
Udskilles i modermælk	ja	nej

Tabel 2. Indikationer for K-vitaminantagonister med terapeutiske INR-intervaller og behandlingsvarigheder.

Indikation	INR/niveau	Behandlingsvarighed
Dyb venetrombose (DVT)	2,0-3,0	6 måneder, evt. livslang
Lungeemboli (LE)	2,0-3,0	6 måneder, evt. livslang
Recidiv af DVT og LE	2,0-3,0	12 måneder, oftest livslang
Venøs tromboemboli (VTE) ved familiær trombofili	2,0-3,0	12 måneder, oftest livslang
Kronisk atrieflimmer	2,0-3,0	Livslang
Post-AMI (anteriore infarkter)	2,0-3,0	3 måneder*
Mekaniske mitralklapper, mekaniske aortaklapper + risikofaktorer (f.eks. atrieflimmer)	2,5-3,5	Livslang
Mekaniske aortaklapper uden risikofaktorer	2,0-3,0	Livslang
Biologiske hjerteklappoteser	2,0-3,0	3 måneder
Klapplastik	2,0-3,0	3 måneder

* I Danmark anvendes istedet ofte kombinationen ASA/clopidogrel.

syntesen (acetylsalicylsyre (ASA)), samt af lægemidler, der blokerer ADP-induceret aggregation (clopidogrel).

Trombocythæmmere

Acetylsalicylsyre

Acetylsalicylsyre (ASA) er den mest udbredte perorale trombocythæmmer. Den blokerende effekt opnås ved lave vedligeholdelsesdoser af ASA, men for at få en hurtigt indsættende effekt kræves, at første dosis er mindst 300 mg. Anbefalet vedligeholdelses dosis er 75-150 mg dagligt. I Danmark anbefales oftest 75 mg (tabel 3). Der opnås ikke større effekt ved doser over 150 mg, men blødningsrisikoen øges. Præparatet er klinisk effektivt, men er kun en forholdsvis svag hæmmer, idet trombocytter fortsat kan stimuleres til aggregation af f.eks. trombin, adenosindifosfat, adrenalin og serotonin.

Clopidogrel

Clopidogrel hæmmer trombocytaggregationen ved at blokere ADP-receptoren irreversibelt. Doseringen er 75 mg dagligt. Hvis fuld effekt ønskes inden for de første 24 timer, skal der gives en støddosis på 300 mg eller 600 mg. Efter seponering af såvel ASA som clopidogrel normaliseres koagulationen først, når

der er dannet nye trombocytter i en periode, hvor der ikke længere er aktivt medikament i cirkulation. I praksis er koagulationen normaliseret efter 3-7 dage. Hvis seponering forud for kirurgiske indgreb overvejes, skal risikoen uden clopidogrelbehandling altid opvejes mod betydningen af den øgede kirurgiske blødningsrisiko – dvs en individuel vurdering. Eventuelt kan anden antitrombotisk behandling vælges peri- og umiddelbart postoperativt (f.eks. lavmolekylært heparin). Generelt skal der udvises stor forsigtighed ved seponering af clopidogrel hos patienter, der nyligt har fået indsat stents i hjertets kransårer (specielt inden for første måned ved almindelige stents og inden for de første 6 måneder ved medicinafgivende stents – se senere). Seponering er næppe nødvendig ved tandekstraktion og lignende mindre indgreb.

Dipyridamol

Dipyridamol i kombination med ASA bruges herhjemme fortsat som sekundær profylakse efter cerebral iskæmi (ikke-hæmorrhagisk apopleksi inkl. transitorisk cerebral iskæmi (TCI)). Dipyridamol hæmmer optagelsen af adenosin i trombocytter. Herved opnås en hæmning af funktionen og en

kardilaterende virkning. Den anbefalede dosis af dipyridamol er 200 mg×2 dagligt. (Der kan søges om individuelt tilskud hos Lægemiddelstyrelsen). Imidlertid bygger anbefalingen kun på en post-hoc subgruppeanalyse i et større europæisk studie. Effekten har ikke kunnet bekræftes i andre undersøgelser. Præparatet har en udtalt bivirkningsprofil i form af kvalme og hovedpine hos en ikke ubetydelig del af patienterne (i nogle materialer op til 30 %) og bør under alle omstændigheder seponeres hos patienter, der har indikation for clopidogrelbehandling, så de to stoffer ikke gives i kombination.

K-vitaminantagonister

I Danmark er der registreret to præparater til peroral AK-behandling (fenprocoumon og warfarin). Præparaterne virker ved at hæmme leversyntesen af de K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer. Warfarin er det hyppigst anvendte præparat. Følsomheden for K-vitaminantagonister øges med alderen, og vedligeholdelsesdosis er typisk ca. halveret ved alder > 70 år sammenlignet med yngre.

Ny steady-state efter ændret vedligeholdelsesbehandling kan – på grund af forskelle i halveringstiderne – først vurderes efter 7 dage

ved warfarinbehandling og efter 28 dage ved behandling med fenprocoumon. Andre forskelle på de to præparater fremgår af tabel 1.

Lægemiddelinteraktioner ved K-vitaminantagonister kan inddeles i interaktioner, der skyldes en ændret metabolisering, og i interaktioner, der skyldes en ændring i den antitrombotiske aktivitet (f.eks. kombination med andre »blodfortyndende« præparater. Ved ændringer i metaboliseringen vil der ofte være en vis tidsforskydning fra tillæg af et nyt interagerende lægemiddel, til effekten ses på koagulationsstatus. Der er mange interaktioner med K-vitaminholdige fødemidler men hvis blot kosten er varieret og stabil, er det ikke et betydende klinisk problem. Derimod bør fænomenet have i mente ved vurdering af AK-behandlingen hos svært regulerbare

patienter. Det anbefales, at alle medicinændringer, inklusiv start på naturmedicin oplyses til den læge, der har ansvaret for AK-behandlingen. Ved tillæg af et kendt eller potentielt interagerende lægemiddel til en igangværende AK-behandling, tages ny INR efter en uge, og dosis justeres herefter. Dette gælder både for warfarin og fenprocoumon. I øvrigt henvises til interaktionsdatabasen på www.interaktionsdatabasen.dk.

I sjældne tilfælde giver præparaterne bivirkninger i form af erytem, hårtab, diaré og hudnekrose og evt. feber. Overdosering medfører blødningsrisiko og behandles med ophør/pause af behandlingen og evt. indgift af K-vitamin. En god og sikker AK-behandling forudsætter en omhyggelig behandlingskontrol, der omfatter bestemmelse af INR, en vurdering af om den målte INR-

værdi ligger inden for det ønskede terapeutiske interval, og en klinisk patientkontrol hvor risikofaktorer, bivirkninger og komplikationer vurderes.

AK-behandling gennemføres bedst ved at undgå hyppige dosissændringer der ofte blot øger risikoen for, at INR bringes uden for terapeutisk interval (ping-pong-effekt). Enkeltstående INR-værdier over terapeutisk interval (men under INR-værdi 4,5) kan ofte blot ses an. I stedet afventes en ny INR-værdi efter 1-2 uger. Hvis INR-værdien fortsat er uden for terapeutisk interval, ændres dosis. Behandling af børn og gravide er en specialstopgave. Ved laktation bør warfarin foretrækkes. Der er defineret terapeutiske INR-intervaller og optimale behandlingsvarigheder for langt de fleste indikationer for K-vitaminantagonister, jf. tabel 2.

Tabel 3. Indikationer for perorale trombocythæmmere.		
Iskæmisk hjertesygdom	Anbefaling	Kommentar
Primær profylakse	Generelt ingen behandling.	Blødningsrisiko større end gevinst. Kan overvejes ved tilstedeværelse af risikofaktorer.
Stabil angina	75 mg ASA livslangt	Henvisning til KAG.
Ustabil angina + non-ST-infarkt)	Bolus: Clopidogrel 300mg. Efterbehandling: 75mg ASA livslangt og 75mg clopidogrel i 1 år (herefter sep.).	KAG snarest muligt, helst inden for 48 timer.
ST-elevationsinfarkt	Bolus: 300-500 mg ASA i.v. (alternativt 300mg ASA, der tygges) og clopidogrel 300 mg. Efterbehandling: ASA 75 mg livslangt og clopidogrel 75 mg i 1 år (herefter sep.).	Akut overflyttelse til primær PCI (ballonbehandling er førstevalgsbehandling i Danmark. Trombolyse bør kun undtagelsesvist anvendes)
Efter stentbehandling	ASA 75 mg livslangt og clopidogrel 75 mg i 1 år (herefter sep.).	Clopidogrel kan evt*. seponeres allerede efter 1 måned ved alm. stents og efter 6 måneder ved medicinafgivende stents.
Efter CABG	ASA 75 mg dagligt livslangt.	
Iskæmisk apoplexi/TCI	ASA 75-150 mg, evt. dipyridamol.	Dipyridamol har næppe stor effekt men derimod generende bivirkninger.
Claudicatio	ASA 75-150 mg til alle.	
Carotisstenose	ASA 75-150 mg til alle.	
KAG: Koronararteriografi, CABG: Koronar bypassoperation, PCI: Perkutan koronar intervention (ballonbehandling/stent), TCI: Transitorisk cerebral iskæmi, ASA: acetylsalicylsyre. NB: Ved ulcus eller dyspepsi suppleres ASA med protonpumpehæmmer, og ved ASA-allergi gives i stedet clopidogrel 75 mg med samme indikationer og varighed som ASA. * ved bivirkninger, eller hvis clopidogrel af anden årsag ønskes stoppet eller begrænset mest muligt (f.eks. ved samtidig AK-behandling).		

Adressemærkatet er udskrevet
fra Lægeforeningens edb-register.
Adresseændringer m.v. bedes
meddelt til DADL,
Registreringsafdelingen,
Esplanaden 8C,
1263 København K.
(Benyt venligst ændringsmeddelelsen
i Ugeskrift for Læger).

Indikationerne for perorale
trombocythæmmere fremgår af ta-
bel 3.

Kombinationsbehandling

AK-behandling og ASA

Anbefales hos patienter i igang-
værende ASA-behandling, som ud-
vikler indikation for AK-behand-
ling og vice versa. AK-behandling
er mere effektiv end ASA til patien-
ter med kunstig hjerteklap, dyb ve-
netrombose, lungeemboli og atrie-
flimmer. Udvikler disse patienter
cerebrovaskulær sygdom eller
iskæmisk hjertesygdom, er der of-
test indikation for kombinations-
behandling f.eks. med lavdosis ASA
(75-100 mg dagligt) og moderat AK-
behandlingsintensitet (INR 2-3).
Kombinationen øger næppe risi-
koen for alvorlig blødningskompli-
kation, men der mangler under-
søgelser.

AK-behandling, ASA og clopidogrel

Som det fremgår af tabel 3, anbefa-
les clopidogrelbehandling til mange
forskellige typer hjertepatienter,
hyppigst som stabiliserende be-
handling under og efter akutte kor-
onare syndromer og som sekundær
profylakse efter stentimplantation.
Imidlertid er den videnskabelige
dokumentation for effekten af clo-
pidogrelbehandlingen ved disse til-
stande opnået i studier, hvor AK-
behandling har været kontraindi-
ceret. Der er således ingen sikker
viden om effekten af at kombinere
disse behandlingsprincipper. Valg
af antitrombotisk behandling i
disse tilfælde er således pragma-
tisk og bør nøje vurderes i forhold
til risiko.

Blødningsrisikoen er stort set
ens for ASA og clopidogrel. Kombi-
neres behandlingerne, er der en
moderat øget blødningsrisiko i for-

hold til ASA eller clopidogrel i mo-
noterapi. Såfremt der samtidig gi-
ves protonpump hæmmer, kan ri-
siko for gastrointestinal blødning
mindskes for begge stoffer og for
kombinationen. Der er ingen inter-
aktion mellem warfarin og clopi-
dogrel. Såfremt clopidogrel gives
som profylakse mod stenttrombose
efter implantation af stents i koro-
narkarrene hos en patient, som
samtidig har en stærk indikation
for AK-behandling (se tabel 2), bør
de tre stoffer gives i kombination.
Kombinationsbehandlingstiden
kan dog sandsynligvis nedsættes
til 1 måned ved almindelige metal-
stents og til 6-9 måneder ved medi-
cinafgivende stents. Derefter
fortsættes AK-behandling og ASA
livslangt. Stents er trombogene,
indtil de er epiteldækket. Medici-
nafafigivende stents beskytter mod
arvævsdannelse og genfors-
nævring ved at hæmme celledel-
ling. Dermed hæmmes epitelialise-
ringen, hvilket nødvendiggør en
længere behandlingstid med clopi-
dogrel.

Jens Flensted Lassen
Steen Dalby Kristensen
Hjertemedicinsk afdeling B, Skejby Sygehus

REFERENCER
Se uforkortet artikel med referencer på
www.irf.dk.

IRF har siden sidst
anmeldt følgende nye præparat:

Emselex (darifenacin)

Du kan læse anmeldelsen på
www.irf.dk (præparatnyt)

Som noget nyt tilbyder IRF nu også
studieanmeldelser, hvor du kan få
IRFs vurdering af nye udvalgte stu-
dier. IRF har indtil nu anmeldt føl-
gende 3 studier:

- CATIE-studiet (antispykotika)
- Paracetamol forstærker virk-
ningen af AK-behandling
- ASCOT-BPLA -studiet

Du kan læse anmeldelserne på
www.irf.dk (nyheder/anmeldelser af
studier)

Rettelse

I Rationel Farmakoterapi nr. 10 er der en typografisk fejl i Tabel 1, se den
rettede tabel på www.irf.dk (publikationer/Rationel Farmakoterapi).