

Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling og sekundær profylakse efter venøs tromboemboli

Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 7. juni 2017.

Medicinrådet har ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS, men alene godkendt, at lægemiddelrekommandationen er udarbejdet på baggrund af en behandlingsvejledning, som tidligere er godkendt af RADS.

Rekommandationer udarbejdet på baggrund af RADS-behandlingsvejledninger viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger.

Gældende fra	1. juli 2017	Version: 2.0 Offentliggjort: Juni 2017
---------------------	--------------	---



Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter
Udarbejdet af	Fagudvalget for antitrombotika under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningerne med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

Konklusion vedr. lægemidlerne

Følgende anbefalinger gælder nye patienter, som ikke er, eller tidligere har været i antikoagulant behandling. Kriterier for skift fremgår af det senere afsnit: Kriterier for skift af behandling.

Kateterdirigeret trombolysebehandling (CDT) af iliofemoral DVT

- Overvej CDT med alteplase af iliofemoral DVT i underekstremiteterne, hvis symptomvarigheden er under 2 uger, og v. poplitea er åbentstående (svag anbefaling for).

Begrundelse

Der er indtil videre evidens af moderat kvalitet for, at kateterdirigeret trombolysebehandling af DVT reducerer risikoen for PTS sammenlignet med antikoagulerende behandling alene. Behandlingen bør kun udføres af læger med erfaring i endovaskulær behandling af venetromboser. Idet kateterdirigeret trombolyse af DVT er en højt-specialiseret behandling, foregår denne kun to steder i landet.

Trombolysebehandling hos patienter med akut massiv LE og kredsløbspåvirkning (hypotension eller shock)

- Anvend trombolysebehandling med alteplase tidligst muligt efter indlæggelse af patienter med akut LE og hypotension eller shock (stærk anbefaling for).

Begrundelse

Der er evidens af høj kvalitet for, at trombolysebehandling af LE hos patienter med akut LE og hypotension eller shock reducerer mortaliteten.

Antikoagulerende behandling af VTE

- Anvend NOAK frem for warfarin
- Af patientsikkerhedsmæssige årsager er det god praksis at anvende apixaban og rivaroxaban frem for dabigatran og edoxaban
- Anvend warfarin til patienter med GFR < 15 ml/min.

Begrundelse

Der er evidens af moderat kvalitet for, at NOAK og warfarin er ligeværdige behandlingsvalg mht. effekt. Da behandlingstiden ofte er kortvarig (3 mdr.), er det vanskeligt at opnå stabil effekt af warfarin (TTI > 70 %). Endvidere er blødningsrisikoen øget i den første måned af warfarinbehandlingen. Der foreligger kun langtidsdata op til 18 måneder, men der akkumuleres hele tiden viden på området. Det er derfor vores vurdering, at også patienter som forventes at være i længerevarende behandling, som førstevalg (hvis det også er patientens præference, og man kan opnå sufficient behandling i forhold til adhærence) opstartes igen i NOAK. Uanset om man har været i behandling før, så vil den første måned med VKA medføre en højere blødningsrisiko end med NOAK.

Derfor foretrækkes behandling med NOAK her frem for warfarin. NOAK er desuden at foretrække hos patienter, hvor der er risiko for interaktioner med warfarin pga. polyfarmaci. Warfarin kan overvejes hos patienter, som man på forhånd ved skal i langtidsbehandling, og hvor man forventer at kunne opnå en TTI > 70 %.

Mht. valget imellem de enkelte NOAK er der evidens af hhv. høj og moderat kvalitet for, at apixaban og rivaroxaban medfører en lavere risiko for en større blødning end warfarin, men ikke evidens for at blødningsrisikoen er lavere end de øvrige NOAK.

Apixaban og rivaroxaban kræver ikke initial behandling med LMWH, hvilket anses for en patientsikkerhedsmæssig fordel, da patienterne ikke skal skifte præparat ved fx sektorovergang. Derfor foretrækkes apixaban og rivaroxaban frem for dabigatran og edoxaban og også frem for warfarin, som også kræver initial behandling med LMWH.

Apixaban og rivaroxaban udskilles i mindre grad renalt end dabigatran og edoxaban og er derfor også at foretrække til patienter med GFR 15-30 ml/min. Ved GFR < 15 ml/min er warfarin fortsat det mest sikre valg. Der er ikke evidens for at fremhæve ét lægemiddel frem for et andet specifikt hos ældre med normal nyrefunktion. Valg af lægemiddel følger derfor samme principper som hos yngre.

Apixaban, edoxaban og rivaroxaban kan anvendes til patienter, som får dosisdispenseret deres medicin maskinelt, og er derfor at foretrække frem for dabigatran i denne situation.

Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Apixaban Rivaroxaban
Overvej (Svag anbefaling for)	Warfarin* Dabigatran Edoxaban
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

*Warfarin anbefales frem for NOAK ved GFR <15 ml/min.

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Mht. warfarin og NOAK skal patienten selv købe lægemidlet på apoteket i primærsektoren. RADS anbefaler derfor, at der blandt de anbefalede NOAK vælges det, der ved indkøb i primærsektoren (gældende AUP tillagt recepturgebyr) er det billigste.

Priserne varierer afhængig af behandlingens længde.

Aktuelt (3. maj 2017) er apixaban billigst, hvis patienten behandles i 90 dage. Det skyldes, at initialdosis af rivaroxaban er dyrere end for apixaban. Den samlede prisforskel for 90 dages behandling er dog lille (<1 kr. per dag) og kan i princippet variere hver 14. dag.

Skal patienten behandles i et år eller mere, er rivaroxaban derimod det aktuelt billigste valg.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Apixaban	10 mg x 2 i 1 uge herefter 5 mg x 2 dgl.	90 dage	28 tbl. à 5 mg + 166 tbl. à 5 mg
Rivaroxaban	15 mg x 2 dgl. i 3 uger herefter 20 mg x 1 dgl.	90 dage	42 tbl. à 15 mg + 69 tbl. à 20 mg

Patienter med VTE og behov for sekundær profylakse

- Fortsæt behandlingen med det lægemiddel, som blev anvendt i den akutte fase.

Begrundelse:

Ved fortsat indikation for sekundær profylakse, bør den initiale behandling fortsættes, da skift af lægemiddel erfaringsmæssigt medfører nedsat adhærens og øger risiko for fejlmedicinering. Der mangler dog endnu erfaring for længerevarende behandling med NOAK udover 18 måneder.

Patienter med VTE og aktiv cancer

- Anvend et LMWH (dalteparin eller tinzaparin) frem for warfarin.

Begrundelse

Effekten af LMWH er fundet bedre end warfarin hos patienter med aktiv cancer, hvilket bl.a. er betinget af, at disse patienter er svære at holde i terapeutisk niveau. LMWH bør derfor generelt være førstevalg. Evidenskvaliteten af studierne af dalteparin og tinzaparin er bedre end enoxaparin, grundet større patientmateriale, hvorfor anbefalingen for enoxaparin nedgraderes.

Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Dalteparin Tinzaparin
Overvej (Svag anbefaling for)	Enoxaparin
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	Warfarin
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. LMWH skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

1. valg	Fragmin (dalteparin) 200 IE/kg x 1 i 30 dage herefter 150 IE/kg x 1
2. valg	Innohep (tinzaparin) 175 IE/kg x 1

Kriterier for igangsætning af behandling

Konstatering af LE eller proksimal DVT er indikation for igangsætning af relevant antikoagulant behandling, da der er klar evidens for, at behandlingseffekten overstiger risikoen for blødning.

Konkurrerende tilstande, der kræver trombocythæmmerbehandling

VTE kan opstå hos patienter, som i forvejen er i primær eller sekundær antitrombotisk profylakse imod arterielle trombotoser. Der vil i så tilfælde være indikation for at starte AK-behandling i fuld dosering for VTE-episoden.

Fortsættelse af samtidig trombocythæmmer afgøres af tyngden af patientens individuelle risiko for arterielle tromboemboliske hændelser. Særligt ved nylige apoplektiske tilfælde, nyligt koronart syndrom eller nylig stentimplantation vil der være indikation for at opretholde trombocythæmmerbehandling.

1. Kombinationen af VKA eller NOAK med enten acetylsalicylsyre eller dipyridamol kan gennemføres under hensyntagen til forventet øget blødningsrisiko i forhold til monoterapi.
2. Kombinationen af VKA med ADP-hæmmer bør kun ske hos patienter med nylige arterielle trombotiske hændelser med stærk indikation for at fastholde ADP-hæmmer; evt. grundet intervention med trombogene stents.
3. Kombinationen af NOAK med ADP-hæmmer frarådes grundet den irreversible hæmning af både trombocytfunktion og koagulation med kun ringe mulighed for at revertere begge antitrombotiske akser i tilfælde af blødning.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Ambulant kontrol under pågående AK-behandling med VKA eller NOAK afhænger af, hvilket middel der anvendes samt patientens alder og komorbiditet.

Generelt for AK-behandling skal patienten som udgangspunkt ses klinisk ved afslutning af den primært planlagte behandlingsvarighed for den aktuelle VTE-tilstand. I praksis 3-6 måneder efter behandlingsstart. Hvis behandlingsvarighed udvides, kontrolleres patienten klinisk, når seponering/fortsættelse af AK-behandling igen skal afgøres.

For langvarigt behandlede patienter (mere end 12 måneder) anbefales årlig kontrol til vurdering af blødningsrisiko og adhærens samt stillingtagen til klinisk gevinst ved fortsat behandling.

For VKA vil kontrolinterval være tæt i starten med INR-styret dosistitrering. Hyppigheden efter opnået terapeutisk INR vil være styret af stabiliteten i behandlingen samt ovenstående generelle anbefaling for AK-behandling.

For NOAK anbefales måling af nyrefunktion hver 3. måned det første år og herefter efter en individuel vurdering afhængig af forløb, komorbiditet, øvrig medicinering samt nyrefunktion.

Kriterier for skift af behandling

Et eventuelt behandlingsskift bør ske efter en samlet individuel vurdering af patienten og på baggrund af bivirkninger, risiko for medikamentspecifik interaktion, patientønske og compliance. Ved warfarinbehandling vurderes endvidere Tid i Terapeutisk Interval (TTI). Patienter, hvor der er behov for forlænget profylakse, kan fortsætte den igangværende behandling med samme lægemiddel.

Patienter, der allerede er sat i behandling med VKA og har dokumenteret gennemsnitlig TTI på ≥ 70 %, kan fortsætte den eksisterende behandling.

Ved skift fra NOAK til VKA seponeres NOAK, når INR ligger i niveau mellem 2 og 3. Ved skift fra VKA til NOAK seponeres VKA, og NOAK påbegyndes i fuld dosis ved INR 2,0-2,5 (se de enkelte produktresuméer).

Ved skift fra et NOAK til et andet NOAK kan den nye NOAK-behandling påbegyndes, når den næste morgendosis skulle have været administreret. Undtagelsen er i situationer, hvor en højere terapeutisk plasmakoncentration må forventes (for eksempel hos patienter med nedsat nyrefunktion). I sådanne tilfælde skal den næste dosis afvente en forventet normaliseret plasmakoncentration. Grundet patientsikkerhed er det, som ovenfor nævnt, u hensigtsmæssigt, at patienter, der er velbehandlede på et NOAK præparat, skiftes til et andet NOAK præparat alene på baggrund af organisatoriske/administrative hensyn.

Behandlingsvarighed og kriterier for seponering af behandling

Når VKA-behandling initieres under pågående trombose, sker seponering af LMWH tidligst efter fem dage, og ved to på hinanden følgende INR-målinger i terapeutisk interval mellem 2,0 og 3,0 og med mindst 24 timers interval. Behandlingsvarighed med VKA eller NOAK afgøres ud fra de kliniske symptomer, evt. i særlige tilfælde understøttet af opfølgende billeddiagnostik, samt måling af D-dimer under pausering af VKA, når der klinisk vurderes at være lav recidivrisiko, og pausering er muligt. Evaluering af recidivrisiko foretages altid efter 3 måneders antikoagulant behandling.

Patienter, som fortsætter antikoagulant behandling ud over 3 måneder, evalueres på ny efter 6, 12 og 24 måneder med henblik på, om deres risikoprofil ændrer sig, så de kan ophøre med behandling. Patienter med recidiv af VTE vil ofte være kandidater til livslang behandling, medmindre det drejer sig om provokerede tromboser eller utilstrækkelig varighed af behandlingen af den primære trombose.

De første uger efter debut af VTE-symptomer er risikoen for progression af sygdommen høj, hvis antikoagulant behandling undlades, pauseres eller gives i subterapeutisk dosis. Derfor anvendes heparin-bridging (terapeutiske doser af LMWH) ved nylig VTE (<3 måneder), såfremt der er indikation for at pausere VKA.

Algoritme

Ikke relevant.

Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Anna-Marie Bloch Münster, ledende overlæge, ph.d., formand, Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase</p> <p>Ole Thorlacius-Ussing, professor, overlæge, dr.med., Region Nordjylland</p> <p>Lars Frost, overlæge, dr.med., ph.d., Region Midtjylland</p> <p>Palle Mark Christensen, speciallæge i almen medicin, ph.d., Region Syddanmark</p> <p>Gunnar Hagemann Jensen, lektor, ledende overlæge, ph.d., Region Sjælland</p> <p>Walter Bjørn Nielsen, overlæge, ph.d., Region Hovedstaden</p> <p>Dorte Damgaard, overlæge, afsnitsleder, ph.d., Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase</p> <p>Axel Brandes, klinisk lektor, overlæge dr.med., Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p>Carsten Toftager Larsen, overlæge, ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p>Peter Kampmann, overlæge, Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p>Finn Ole Larsen, overlæge, ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Onkologi</p> <p>Hanne Krarup Christensen, overlæge, ph.d., Dansk Neurologisk Selskab</p> <p>Morten Schnack Rasmussen, overlæge, Dansk Kirurgisk Selskab</p> <p>Inger Olsen Yderstræde, farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Jakob Stensballe, overlæge, ph.d., Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin</p> <p>Janne Unkerskov, speciallæge i almen medicin, medicinkonsulent, Dansk Selskab for Almen Medicin</p> <p>Søren Paaske Johnsen, cand.med., ph.d., Dansk Epidemiologisk Selskab</p> <p>Steen E. Husted, ledende overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Susanne Lis Larsen, speciallæge i almen medicin, Dansk Selskab for Almen Medicin</p> <p>Anne-Mette Hvas, Professor, MD, ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Biokemi</p> <p>Jørn Dalsgaard Nielsen, overlæge, inviteret af formanden</p> <p>Berit Lassen, speciallæge i almen medicin, inviteret af formanden</p>
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	Anna-Marie Bloch Münster, Ole Thorlacius-Ussing, Peter Kampmann, Morten Schnack Rasmussen, Inger Olsen Yderstræde, Søren Paaske Johnsen, Jørn Dalsgaard Nielsen.

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
2.0	Juni 2017	Planmæssig revurdering