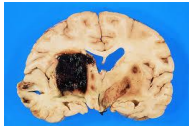


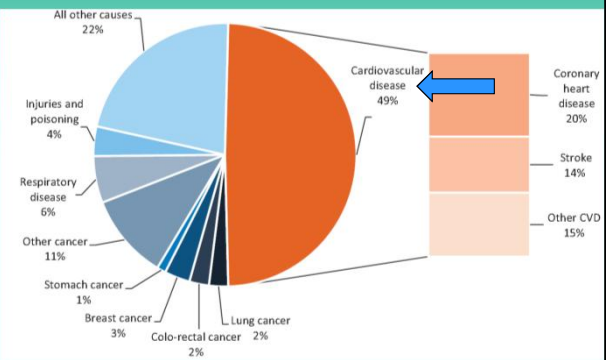
# Trombocythæmmere & Antikoagulantia

**Erik Lerkevang Grove**

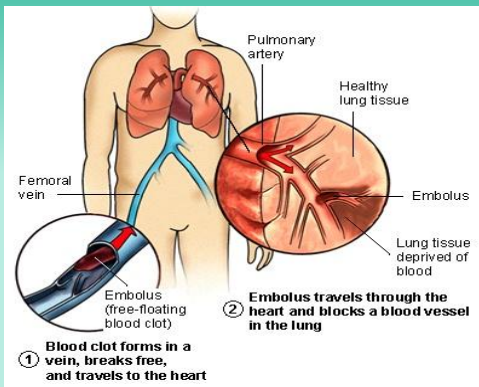
Afdelingslæge, klinisk lektor, ph.d., FESC  
Fagområdespecialist i Trombose & Hæmostase  
Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, Skejby



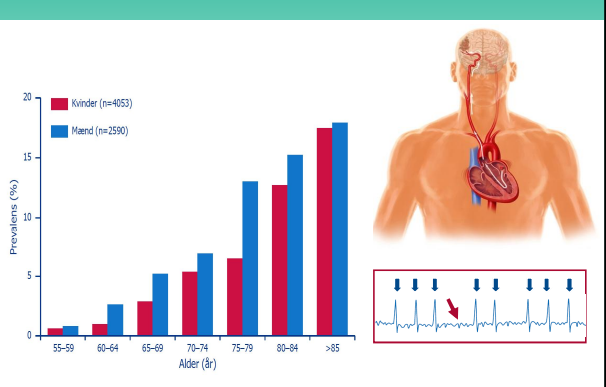
## Aterotrombose = hyppigste dødsårsag!



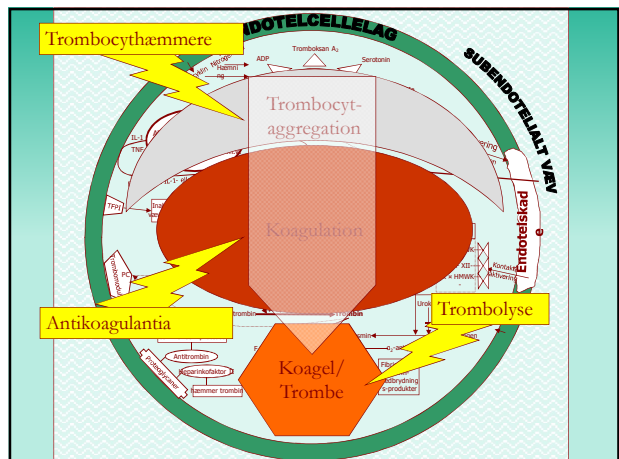
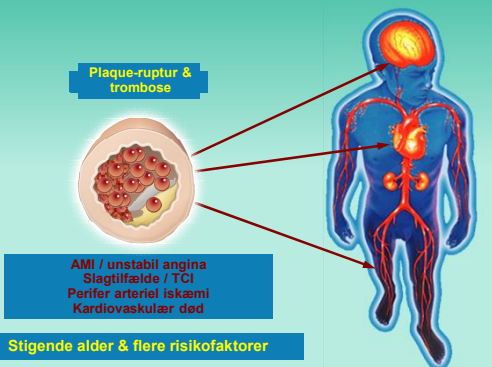
### 1) Venøs tromboembolisme: DVT & LE



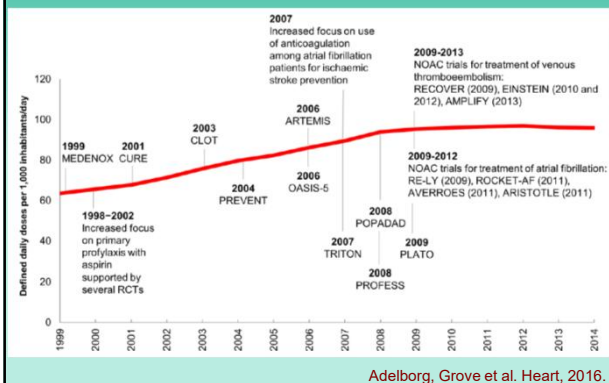
### 2) Apopleksi: 20-25% relateret til AFLI



### 3) Arteriel tromboembolisme



## Forbrug af antitrombotika i DK



## Acetylsalicylsyre (ASA)

- Var tidligere det hyppigst anvendte lægemiddel i verden
- Trombocythæmmende effekt selv i lave doser.
- $T_{1/2}$  kun ca 20 min., men virkningen irreversibel, hvorfor den antiaggregatoriske effekt varer i hele trombocytens levetid (7-10 dage).
- Virker i høje doser analgetisk, antipyretisk og antiinflammatorisk.

## Acetylsalicylsyre - indikationer

- Primær profylakse anbefales generelt ikke.
- Til gengæld særdeles god evidens for beh. af:

- Stabil & ustabil angina pectoris
- Alle typer AKS
- Efter TCI / iskæmisk apopleksi / by-pass op.
- Andre: carotisstenose, claudicatio etc



## Acetylsalicylsyre - doser



- Hvis umiddelbar indsættende effekt ønskes gives støddosis på 300 mg x 1.
- Vedligeholdelsesdosis 75 mg x 1 / dag.
- Større doser er ikke mere effektive mhp. forebyggelse af iskæmiske events – til gengæld øges blødningsrisikoen!

## Acetylsalicylsyre

- Hyppigste bivirkninger er gastrointestinale gener og blødninger.

**100 år på bagen, men vi bliver stadig klogere...**

- Dosis
- Dispensering (EC coating, ext. release)
- Dosisregime (once- vs twice daily)
- Stadig obligat del af flerstof beh?

- Kontraindiceret ved trombocytopeni eller betydende blødningsrisiko.

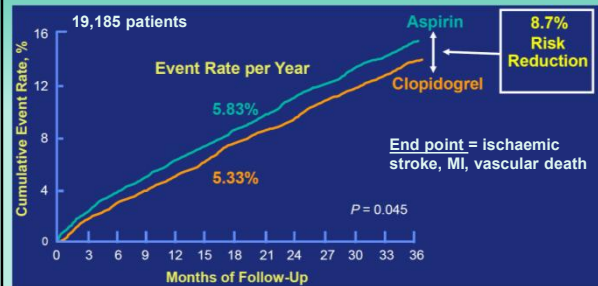
## Clopidogrel (Plavix®)

- 75 mg x 1 / dag.
- Indiceret hos patienter med:
  - Indikation for ASA men intolerans herfor
  - AKS og/eller PCI
  - Iskæmisk apopleksi.
  - Evt. ved perifer arteriel insufficiens, TAVI mv.
- Aktuelt den foretrukne ADP-hæmmer ved AKS ved samtidig indikation for AK-behandling.

## Behandlingsvarighed med clopidogrel

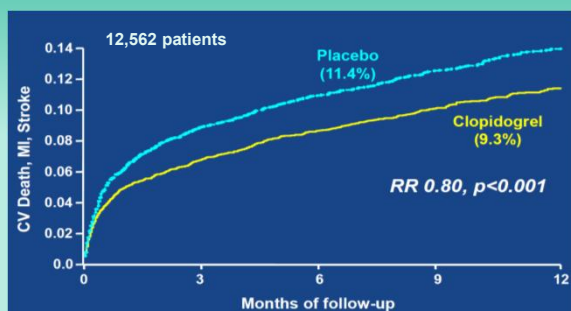
- Ved ASA intolerans og indikation for ASA gives clopidogrel livslangt.
- AKS: oftest 12 mdr uafhængigt af +/- PCI.
- Ved høj blødningsrisiko (fx samtidig beh. med både ASA og AK-beh.) reduceres varigheden til 1-6 mdr.

## CAPRIE: aspirin vs. clopidogrel



Lancet 1996; 348: 1329-39.

## CURE: clopidogrel in NSTEMI ACS



NEJM 2001;345:494-502.



## Prasugrel (Eflient®) & Ticagrelor (Brillique®)

**TRITON TIMI-38: Prasugrel bedre end clopidogrel.**  
**PLATO: Ticagrelor bedre end clopidogrel.**

- Hæmmer (clopidogrel) ADP-induceret trombocyt-aggregation.
- Mere effektive (reduktion af KV events) - men lidt højere blødningsrisiko.
- Anv. i 12 mdr sammen med ASA til forebyggelse af KV komplikationer efter AKS.


**PEGASUS-studiet: længerevarende behandling med ticagrelori reduceret dosis.**

- Ticagrelor kan endvidere anv. til 'forebyggelse af aterosklerotiske hændelser hos ptt med tidligere AMI og en høj risiko for at udvikle en aterosklerotisk hændelse'....

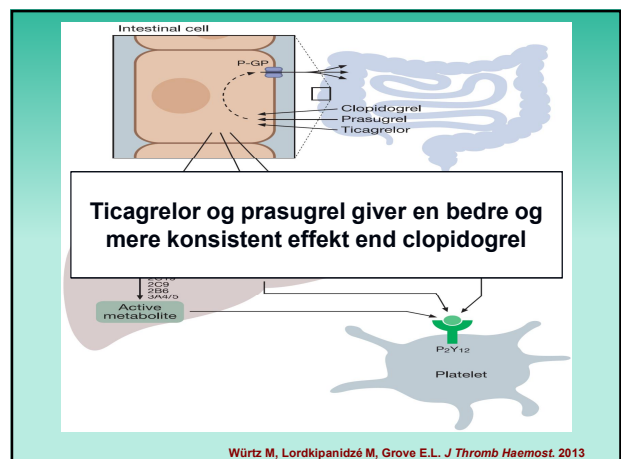



### DCS's Nationale Behandlingsvejledning 2017

- Behandlingsvarigheden af ticagrelor i tillæg til ASA kan evt. forlænges op til 30 måneder ud over de første 12 måneder efter grundig vurdering af patientens blødnings- og tromboiserisiko (tilstedeværelse af flere af flg. risikofaktorer: tidligere AMI/stenttrombose, diabetes, perifer arteriel sygdom, nedsat nyrefunktion, flerfars- eller hovedstammesygdom).
- Ved fortsættelse udover de første 12 mdr. reduceres ticagrelor dosis til 60 mg x 2 dagligt.



UNIVERSITY OF AARHUS



## Prasugrel (Eient®) & Ticagrelor (Brillique®)

Begge farmaka er mere effektive end clopidogrel.

### Prasugrel:

- 60 mg bolus, herefter 10 mg x 1 dagligt, dog 5 mg x 1 ved alder  $\geq 75$  år eller vægt < 60 kg.

### Ticagrelor:

- 180 mg bolus, herefter 90 mg x 2 dgl i 12 mdr.
- Evt længerevarende beh. med 60 mg x 2 dgl.

## Vigtigste kontraindikationer for Clopidogrel, Prasugrel & Ticagrelor

- Alle 3 kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion.
- Prasugrel desuden ved tidligere apopleksi/TCI.
- Ticagrelor ved tidligere ICH.

## Bivirkninger & forsigtighedsregler for Clopidogrel, Prasugrel & Ticagrelor

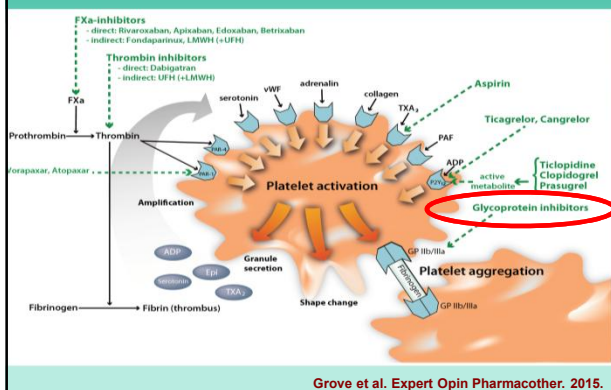
- Hyppigst: blødninger og GI gener.
- Clopidogrel: sjældent knoglemarvs suppression.
- Prasugrel/Ticagrelor: evt udslæt
- Ticagrelor: åndenød, evt. bradykardi.
  
- Obs ved nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion, øget blødningsrisiko og (ticagrelor) enkelte interaktioner.

## Dipyridamol (Persantin®)

...men RLK (RM) anbefaler ikke længere dét behandlingsvalg – og ptt som allerede er i beh, bør skiftes til clopidogrel

- Antitrombotisk (og kardilaterend)
- Dosis: 200 mg x 2.
- Kan anv. med ASA som sekundær profylakse ved iskæmisk apopleksi/TCI.
- **Hyppigt (>10%)** ses kvalme, diarré, hovedpine og svimmelhed.
  
- Hos patienter med indikation for både ASA og ADP-hæmmer (fx efter PCI), seponeres dipyridamol til fordel for clopidogrel/prasugrel/ticagrelor.

## Glykoproteinhæmmere 1(3)



## Glykoproteinhæmmere 2(3)

- Abciximab (Reopro®), eptifibatid og tirofiban.
- Administreres i.v. (bolus + infusion) og anvendes altid sammen med heparin + peroral trombocythæmning.
  
- **Bivirkninger:**
  - Blødninger (beh. med trombocyt koncentrat).
  - Trombocytopeni.



### Glykoproteinhæmmere 3(3)

- Kan anv. i forb. med primær PCI (STEMI), hvor der ses reduktion af kardielle events specielt hos højrisikopatienter (fx diabetikere).
- Kan overvejes ved NSTEMI uden sufficient forbehandling og ved "bail-out PCI".
- Aftagende forbrug bl.a. grundet cangrelor (Kengrexal®).

### Cangrelor (Kengrexal®)

- IV ADP-hæmmer, der effektivt inhiberer trombocyttaggregationen.
- Kan overvejes ved PCI af AKS-ptt som ikke er forbehandlet med en oral ADP-hæmmer.
- Kort halveringstid.
- Anvendes 'off-label' bl.a. som 'bridge' ml KAG og akut CABG.

### Antikoagulantia

- Vitamin-K-antagonister (VKA)
- Non-VKA Orale AntiKoagulantia (NOAK)
- Hepariner (UFH og LMH)
- Andre: fondaparinux, bivalirudin mv.

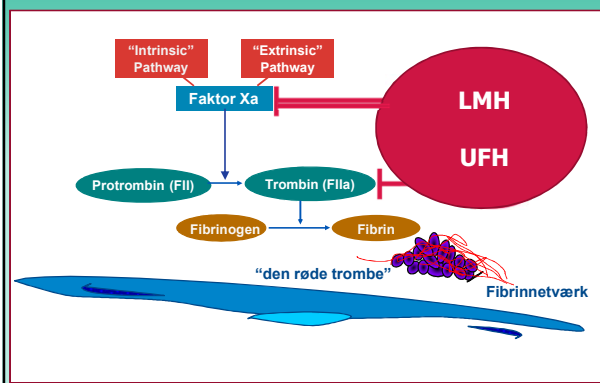
### Fondaparinux (Arixtra®)

- Faktor-Xa-hæmmer.
- Kan anv. til forebyggelse af VTE hos medicinske og kirurgiske ptt. + som antikoagulans ved PCI-behandling af ptt. med AKS.
- 2,5 mg s.c. x 1/d (dog 1,5 mg v/ GFR 20-50 mL/min).
- Bivirkninger: blødninger.
- Effekten kan evt kvantificeres ved anti-faktor-Xa.
- Ingen antidot.

### Bivalirudin (Angiox®)

- Trombinhæmmer; gives som bolus + infusion.
- Antikoagulans ved PCI og AKS med PCI.
- Bivirkninger: blødning.
- Dosisreduktion/forsigtighed ved nyreinsufficiens.
- Ingen antidot, (evt hæmodialyse).

### Heparin





## Heparin

- Hæmmer FXa + FIIa og gives når den anti-trombotiske eff. ønskes straks.
- **UFH** anv. bl.a. til **STEMI**-ptt forud for PCI + i komb. med trombolyse til beh. af **hæmodynamisk betydende LE**.
- **LMH** anvendes til behandling og forebyggelse og beh. af tromboembolisk sygdom (DVT, LE, sjældent AKS) hos medicinske og kirurgiske ptt.
- Protamin er antidot.

## LMH vs UFH

- Kan doseres efter vægt – ikke behov for monitorering(APTT)/dosisjustering.
- Sjældnere HIT og mindre tendens til osteoporose ved langvarig behandling.



- Dalteparin (Fragmin®), tinzaparin (Innohep®) og enoxaparin (Klexane®) generelt ligeværdige?

## Perorale antikoagulantia

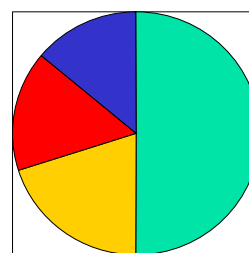
### Vitamin-K antagonister:

- Warfarin (Marevan®)
- Phenprocoumon (Marcoumar®)

### Non-VKA Orale AntiKoagulantia (NOAK):

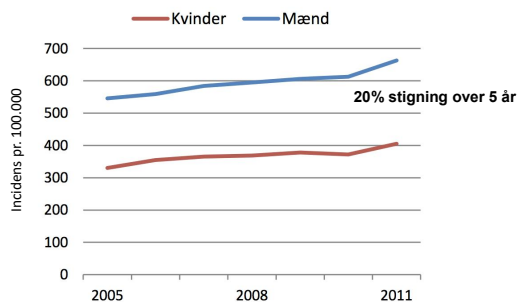
- Dabigatran etexilat (Pradaxa®)
- Rivaroxaban (Xarelto®)
- Apixaban (Eliquis®)
- Edoxaban (Lixiana®)

## Indikationer for VKA-behandling



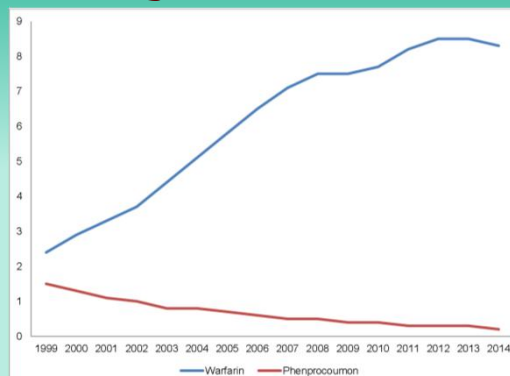
■ Atriefibrillen ■ VTE ■ Mek.hjerteklapper ■ Andre

## AFLI incidens



Ref: Dansk Institut for Folkesundhed 2014

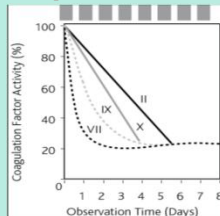
## VKA: salg i Danmark 1999 - 2014



## Virkningsmekanisme for VKA

- Blokerer færdiggørelsen af de vit-K afhængige koagulationsfaktorer i leveren (II, VII, IX, X).
- Aktiviteten heraf falder efter behandlingsopstart:
- Men det gør Protein C og S også...
- Så initialt er der faktisk risiko for en **protrombotisk tilstand!**

- Derfor ofte nødvendigt med: **heparin**



## Vitamin K Antagonister

Efterhånden anvendes (næsten) kun én type...

|  | 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<br>(0,5-10,0 mg/dag) | 5 mg/dag<br>(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                           |

## Indledning af VKA-behandling

1. Tabl/dag, dag 1-4: 2
2. INR, dag 5: 1,8, 1,8 - 2,4, 2,5 - 3,0, 3,1 - 3,5, > 3,5

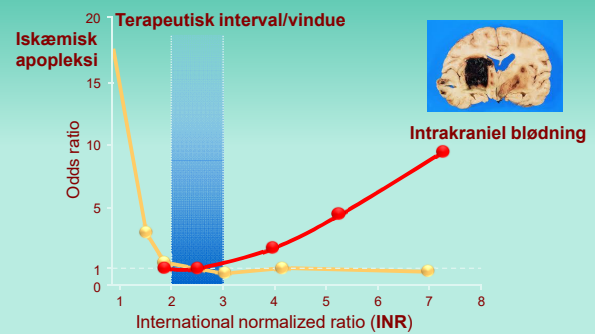
....men lavere dosis til ældre!

| 4. INR, dag 8: | dosis, idet dosis er angivet som antal tabletter per uge. |    |    |   |   |
|----------------|---|----|----|---|---|
| < 1,8          | 16  | 13 | 10 | 6 | 4 |
| 1,8 - 2,4      | 14  | 11 | 8  | 5 | 3 |

Såfremt umiddelbar effekt ønskes indledes straks (og samtidig med VKA) beh. med s.c. LMH (min 5 dage - seponeres når INR er >2).

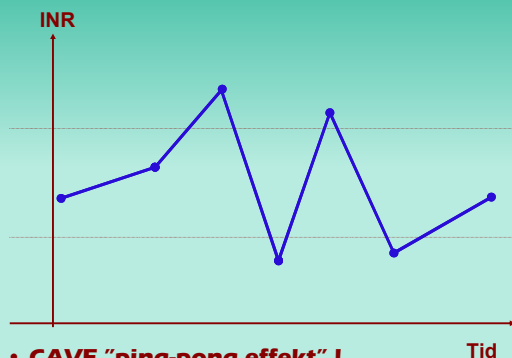
6. Dosisjustering: Brug nomogram (jvf. undermodulet Justering af "skæv" INR, algoritmetabellen) til justering af vedligeholdelsesdosis.

## VKA-behandling & komplikationer



ACC/AHA/ESC guidelines: Fuster V et al. *Circulation* 2006;114:e257-e354.

## Monitorering af VKA-behandling



- CAVE "ping-pong effekt" !

## VKA interaktioner

Mange – så ved ordination af nye farmaka til ptt i VKA-beh, skal man være ekstra opmærksom (INR) et stykke tid.

Se: [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk)  
(bl.a. NSAID, paracetamol, SSRI, antibiotika, naturlægepræparater, Cordarone mv).

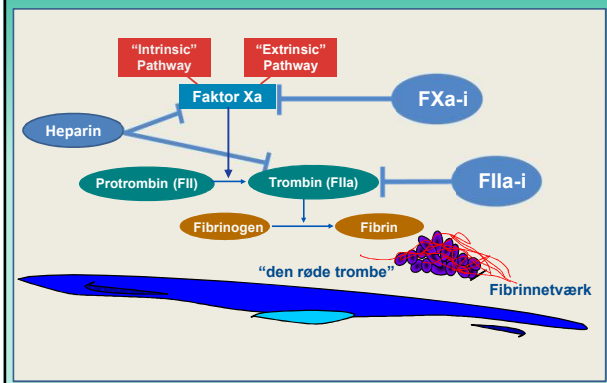
Non-farmakologiske forhold: gastroenteritis, feber, thyreotoxicose etc.

## Begrænsninger ved VKA-behandling

- Behov for tæt kontrol (INR).
- Smalt terapeutisk vindue.
- Langsomt indsættende & aftagende effekt.
- Talrige farmakologiske interaktioner.
- Non-farmakologiske forhold: gastroenteritis, feber, alkohol, kostrestriktioner mv.
- Hyppigt involveret i utilsigtede hændelser.
- Blødningsrisiko inkl. intrakranielle blødninger.

→ utilstrækkelig anvendelse!

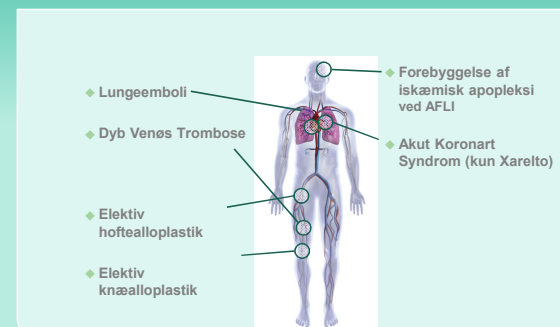
## Virkningsmekanisme for NOAK



## NOAK - Farmakologi

|                       | Warfarin    | Dabigatran                   | Rivaroxaban                | Apixaban                     | Edoxaban                   |
|-----------------------|-------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| <b>Tid til effekt</b> | 3-5 dage    | 2-3 timer                    | 1-3 timer                  | 1-2 timer                    | 1-2 timer                  |
| <b>Halveringstid</b>  | 20-60 timer | 7-17 timer                   | 5-13 timer                 | 8-15 timer                   | 10-14 timer                |
| <b>Elimination</b>    | 100 % galde | 80 % renal<br>20 % non-renal | 35% renal<br>65% non-renal | 30 % renal<br>70 % non-renal | 50% renal<br>50% non-renal |
| <b>Dosering</b>       | 1 / dag     | 2 / dag                      | 1 / dag                    | 2 / dag                      | 1 / dag                    |
| <b>Monitorering</b>   | INR         | Nej                          | Nej                        | Nej                          | Nej                        |
| <b>Antidot</b>        | Ja          | Ja                           | Nej                        | Nej                          | Nej                        |

## Indikationer for NOAK



## Vigtigste kontraindikationer

- Aktiv blødning.
- Høj blødningsrisiko (andre antikoagulantia, lever- eller nyresygdom; CrCl < 15-30 mL/min).
- Graviditet og amning.
- Mekaniske hjerteklapper el. mitralstenose.
- Hyppige "svipsere" (dårlig compliance)
- Obs på svampemidler, HIV-beh og (kun Pradaxa) verapamil

Yderligere information: se produktresumé.

## Almindelige bivirkninger



- Blødninger.
- Kvalme og andre gastrointestinale gener.
- Andre: feber, træthed, hudkløe, ødemer, ekstremitetssmerter og hovedpine.

Yderligere information: se produktresumé.



## Modificerbare risikofaktorer for blødning

| Modifiable bleeding risk factors:                                   | Non-modifiable bleeding risk factors: |
|---|---------------------------------------|
| Hypertension (especially when systolic blood pressure is >160 mmHg) | Age (>65 years) (≥75 years)           |
| Labile INR <60%   |                                       |
| Medical use of antiplatelet/anti-inflammatory drugs                 |                                       |
| Excess alcohol  |                                       |
| Potential for drug-drug interactions                                |                                       |
| Anaemia   |                                       |
| Impaired renal function   |                                       |
| Impaired liver function   | Growth differentiation factor-15      |
| Reduced platelet count or function                                  | Serum creatinine/estimated CrCl       |

- Sep NSAID
- Dim prednisolon
- Dim alkohol
- Cresc antihypertensiv beh.

## Guidelines for AK-behandling: ESC

Internationale guidelines inkl. ESC 2016 anbefaler NOAK fremfor VKA hos hovedparten af ptt med AFLI!

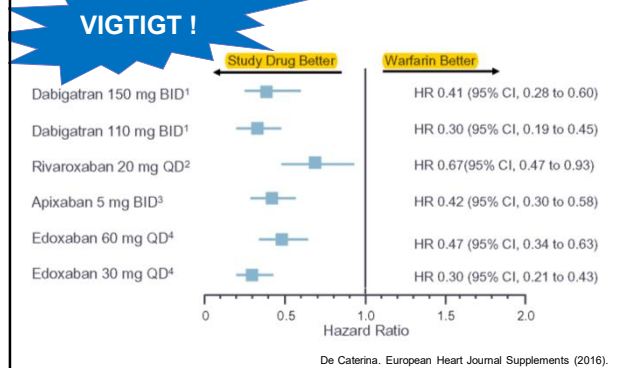
| Recommendations   | Class* | Level# |
|---|--------|--------|
| When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a vitamin K antagonist. | I      | A      |

## Guidelines for AK-behandling: RADS

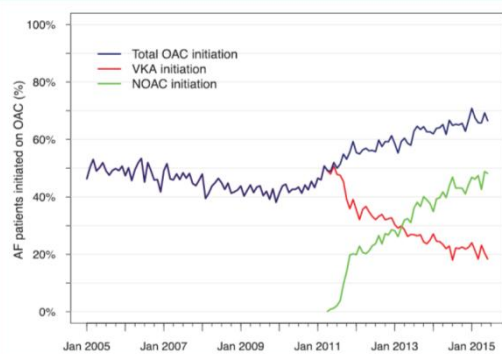
| RADS Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin |   |
|---|---|
|   | <b>Patienter med non-valvulær atrieflimren</b> (såvel paroxystisk, permanent som persisterende AF)  |
| <b>Anvend</b> (Stærk anbefaling for)            | Til minimum <b>75 %</b> af patienterne et af følgende sidestillede lægemidler: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban</li> <li>• Edoxaban</li> <li>• Rivaroxaban</li> </ul> Til <b>25 %</b> af patienterne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warfarin (TTI ≥70 %)</li> </ul> |
| <b>Overvej</b> (Svag anbefaling for)            | • Dabigatran  |
| <b>Anvend ikke</b> (Stærk anbefaling imod)      | • Warfarin med TTI <60 % vurderet over 6 mdr., dog anbefales behandlingsskift efter 3 mdr. ved labile INR værdier   |

RADS. Behandlingsvejledning for oral antikoagulerende behandling ved non-valvulær AFLI. 2016.

## Intrakraniel blødning: NOAK vs VKA



## Valg af AK-behandling til nye AFLI patienter



## Valg af AK-behandling til nye AFLI patienter

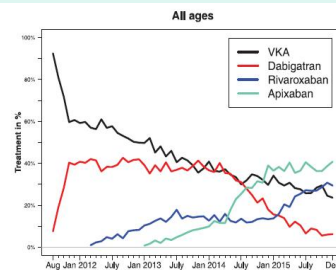
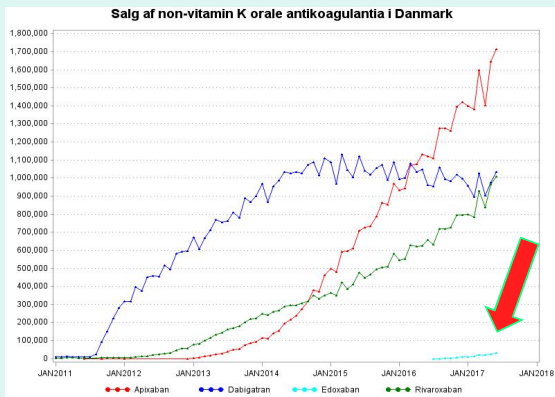


Figure 3. Time trends from 2011 to 2015. Percentages per months for first-time initiators of vitamin K antagonists (VKA), dabigatran, rivaroxaban, and apixaban from 22 August 2011 to 31 December 2015.

Stærk et al. Scientific Reports. 2016.

## NOAK: totalforbrug for alle indikationer



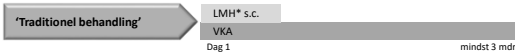
## NOAK- studier på VTE

|                  | Dabigatran                         | Rivaroxaban                                  | Apixaban                       | Edoxaban                                     |
|------------------|------------------------------------|--|--------------------------------|--|
| Product name     |                                    |  |                                |  |
| Study            | RE-COVER I                         | EINSTEIN III                                 | AMPLIFY                        | Hokusai VTE                                  |
| Publication      | Schulman, NEJM 2009;361:2342-2352  | Bueller, NEJM 2012;366:1287-1297             | Agnelli, NEJM 2013;369:799-808 | Bueller, NEJM 2013;369:1406-1415             |
| principle        | Recurrent VTE or VTE-related death |  |                                |  |
| Primary endpoint | Recurrent VTE or VTE-related death |  |                                |  |
| Safety endpoint  | Major bleeding (ISTH)              | Major (ISTH) or clinically relevant bleeding | Major bleeding (ISTH)          | Major (ISTH) or clinically relevant bleeding |

**NOAK er lige så effektive som LMH/VKA og giver færre blødninger**

## Behandlingsstrategier ved DVT & LE

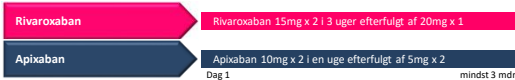
### Dual therapy – overlap



### Dual terapi – med skift



### Single terapi - oral



\* eller UFH eller Fondaparinux

## NOAK - opstart

- **Opmærksomhed på nyrefunktion**
- **Flere indikationer – ikke samme doser.**
- **Compliance!**
- **Ptt. i NOAK-behandling skal også have grundig information og et kontaktkort !**
- **Evt dosisreduktion i hh til alder, nyrefunktion og vægt samt ko-medicinering.**

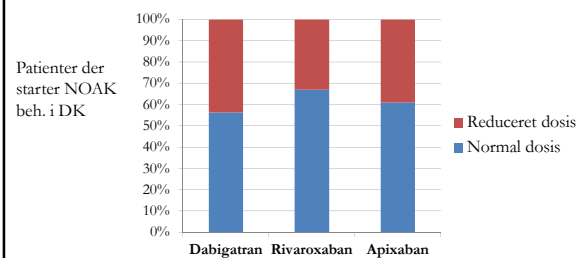
## Hvem skal have reduceret dosis?

| Dabigatran  | Rivaroxaban       | Apixaban   | Edoxaban          |
|---|-------------------|--|-------------------|
| Alder ≥ 80 år   | eGFR 15-50 ml/min | Min 2 af følgende:<br>Alder ≥ 80 år<br>Vægt ≤ 60 kg<br>S-krea ≥ 133 µmol/l | eGFR 15-50 ml/min |
| + Verapamil   |                   |  | Vægt ≤ 60 kg      |
| Overvej ved:<br>Alder 75-80 år<br>eGFR 30-50 ml/min<br>Høj blødningsrisiko<br>GI-problemer* |                   | eGFR 15-29 ml/min  | + P-gp-hæmmere    |
| Ved kombination med (dobbel)-trombocythæmmende behandling                                   |                   |  |                   |

\* Gastritis, osofagitis, reflux

## Dosering af NOAK

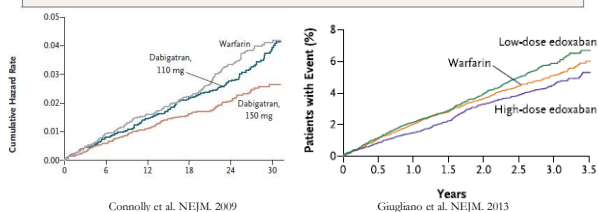
Påfaldende mange får den lave NOAK dosis...



Hellfrützsch, Husted, Grove et al. BCPT. 2016

## Dårligere apopleksiforebyggelse ved reduceret dosis

Figure 1. Cumulative Hazard Rates for the Primary Outcome of Stroke or Systemic Embolism, According to Treatment Group.



## De warfarin-behandlede patienter man kan overveje at skifte:

- Patienter med svært regulerbar INR (som ikke er forårsaget af dårlig compliance).
- Patienter der pga en lang medicinliste har stor risiko for interaktioner med warfarin.
- Patienter, der af praktiske årsager har svært ved at få foretaget INR-kontroller.
- Hvis patienten ønsker det.



## NOAK - opfølgning

- ✓ Trombo-emboliske events
- ✓ Blødning - eller andre bivirkninger
- ✓ Compliance!
- ✓ Ko-medicinering inkl PN medicin
- ✓ Blodprøve
- ✓ Blodtryk

## Konklusion 1(3)

- Flere ptt i antitrombotisk beh.
- Flere nye antitrombotika.
- Flere kombinationsmuligheder.
- Langt de fleste med AFLI bør AK-behandles - hovedparten med NOAK fremfor warfarin.
- Ved NOAK: CAVE mekaniske klapper, mitralstenose og svær nyreinsufficiens – tjek nyrefkt før & under beh.

## Konklusion 2(3)

### Fordele ved NOAK:

- Ensartet dosering
- Ikke behov for monitorering dvs nemmere logistik
- Ikke behov for injektionsbehandling ved opstart
- Ikke behov for 'bridging'
- Ikke påvirkelig af kostens vitamin-K indhold
- Langt færre farmakologiske interaktioner
- Mindst lige så effektiv som VKA
- Mere sikker end VKA – færre IC blødninger

– Hvad ville DU vælge??

## Konklusion 3(3)

- Blødningsrisikoen hos ptt i AK-beh kan reduceres; gennemgå medicinliste, optimer blodtryksbeh etc.
- Husk INFORMATION & kontaktkort til alle i AK-beh.
- Husk at selvstyret AK-behandling er en god og effektiv behandlingsmulighed, ikke mindst til ved mekaniske klapper.
- Husk mulighed for sparring med samarbejdspartnere, fx Tromboseklinik.