

# Warfarin saman med blodplatehemming

Behandling av pasientar som treng både peroral antikoagulasjon og blodplatehemming er ein utfordrande balansegang mellom risikoar – bløding, trombose og tromboemboli. Bruken av warfarin, acetylsalisylsyre og klopidogrel er avhengig av indikasjonen for behandling og av risikoen.

Se også kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

## Harald Vik-Mo

[harald.vik-mo@ntnu.no](mailto:harald.vik-mo@ntnu.no)

Hjertemedisinsk avdeling

St. Olavs hospital

og

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Antitrombotisk behandling med medikament som verkar på koagulasjonen (warfarin, heparin) eller på blodplatefunksjonen (acetylsalisylsyre, klopidogrel) er vanleg ved hjertesjukdom, men om ein skal velje antikoagulasjon eller blodplatehemming er sterkt avhengig av tilstanden. Ved akutt koronarsyndrom og etter perkutan koronar intervensjon (PCI) med innsetting av intrakoronar stent er kombinasjonen av acetylsalisylsyre og tienopyridin (klopidogrel, tiklopidin eller prasugrel) standardbehandling (1). Mange pasientar med koronar hjertesjukdom har andre tilstandar med sterk indikasjon for langvarig antikoagulasjonsbehandling, som atrieflimmer, mekaniske hjarteklaffar eller venøs tromboemboli. Det gjeld òg 5–10 % av dei som gjennomgår perkutan koronar intervensjon med stenting (2, 3). Warfarin åleine gjev ikkje tilstrekkeleg vern mot residiv etter akutt koronarsyndrom eller mot stenttrombose samanlikna med blodplatehemmarar (4, 5). For mange pasientar er det derfor sterk indikasjon for både effektiv blodplatehemming og warfarin. Peroral antikoagulasjon saman med blodplatehemmarar vil gje auka risiko for bløding, mens mangelfull blodplatehemming vil auka risikoen for trombose (fig 1).

Det finst i dag ingen prospektive, randomiserte studiar om kva som er den optimale kombinasjonen av warfarin og blodplatehemmarar, difor varierer praksisen sterkt. I denne artikkelen omtalast indikasjonar for kombinert bruk av warfarin og blodplatehemmarar, og det er enkelte råd om korleis ein kan gje effektiv antitrombotisk behandling med minst mogleg risiko for komplikasjonar.

## Materiale og metode

Artikkelen er bygd på ikkje-systematisk literatursøking i PubMed og på den kliniske erfaringa som intervensjonskardiolog forfatteren har.

## Noverande retningslinjer

Ved akutt hjarteinfarkt blir det i internasjonale retningslinjer tilrådd livslang behandling med acetylsalisylsyre (75–100 mg dagleg) og klopidogrel (75 mg dagleg) i 12 månader, utan omsyn til annan behandling i akuttfasen (4). Etter innsetting av stent er rådet kombinert bruk av acetylsalisylsyre og tienopyridin (klopidogrel er mest vanleg, alternativt tiklopidin eller prasugrel) i 3–4 veker ved rein metallstent, i 9–12 månader etter innsetting av medikamentdekkta stent (1, 6). Også her er anbefalinga livslang behandling med acetylsalisylsyre. Dersom pasienten har akutt koronarsyndrom, er behandlingstida med klopidogrel 9–12 månader, uavhengig av stenttype (1).

Ved stabil angina pectoris blir det tilrådd acetylsalisylsyre 75 mg dagleg som livslang behandling. Peroral antikoagulasjon åleine har ingen plass som antitrombotisk profylakse etter perkutan koronar intervensjon (1), og warfarin åleine har berre ei svak tilråding som profylakse etter akutt koronarsyndrom hos dei som ikkje toler blodplatehemmarar (4).

Atrieflimmer er vanlegaste indikasjonen for langvarig behandling med warfarin. Internasjonale retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling var for ikkje lenge sidan omtalt i Tidsskriftet (7). Det er sterk indikasjon for warfarin ved atrieflimmer hos pasientar med moderat til høg risiko for tromboemboli, definert som to eller fleire risikofaktorar i tillegg til atrieflimmer: alder > 75 år, diabetes mellitus, hypertensjon, hjertesvikt og tidlegare hjerneslag eller TIA (transitorisk iskemisk attack). Tidlegare hjerneslag er rekna som dobbelt risikofaktor (7, 8). Optimalt INR-nivå (International Normalized Ratio) ved atrieflimmer er 2,5 (2,0–3,0). Ved ein risikofaktor i tillegg til atrieflimmer blir acetylsalisylsyre og warfarin rekna som likeverdige, og acetylsalisylsyre som monoterapi blir tilrådd ved atrieflimmer utan tilleggsrisiko for tromboemboli (7, 8).

## Blodplatehemmarar og warfarin saman

Det er nyleg publisert eit europeisk konsensusdokument om antitrombotisk behandling av atrieflimmerpasientar som får perkutan koronar intervensjon (3). Hos dei som treng langvarig warfarinbehandling, blir det brukt ulike regime: Anten trippelbehandling med warfarin, acetylsalisylsyre og klopidogrel (det mest vanlege), warfarin saman med anten klopidogrel eller acetylsalisylsyre eller seponering av warfarin i perioden pasienten treng to blodplatehemmarar (2). Det finst ingen randomiserte studier der ein har samanlikna desse tre.

Ut frå overvasjonsstudiane, og med tilråding frå konsensusdokumentet, synest trippelbehandling vere det beste alternativet for pasientar der det er sterk indikasjon for warfarin (3). Ved trippelbehandling er det dokumentert låg risiko for emboliske hjerneslag og stenttrombose, men risikoen for alvorlege blødingar er auka. Ut frå overvasjonsstudiar er det 6–12 % som årleg får alvorleg bløding ved trippelbehandling (2, 5), mest ved langvarig kombinasjonsbehandling i meir enn 30 dagar og i samband med PCI-prosedyre (2, 9). Risikoen for bløding er størst dersom warfarin blir erstatta med lågmolekylært heparin, og risikoen har nær samband med intensiteten i antikoagulasjonsbehandlinga (9). Ved kombinasjonen acetylsalisylsyre i lågdosering og antikoagulasjon med låg intensitet (INR 2,0–2,5) vart det i den norske WARIS II-studien berre funne auke i mindre alvorlege blødingar samanlikna med acetylsalisylsyre åleine (10).

Risikoen for stenttrombose er størst dei første 30 dagane etter ein PCI-prosedyre og er i denne perioden like stor med rein metall-

## Hovedbudskap

- Der det er behov for både blodplatehemming og antikoagulasjon er kombinasjonen warfarin, acetylsalisylsyre og klopidogrel mest brukt
- Denne kombinasjonen gjev god profylakse mot koronartrombose, stenttrombose og tromboemboli, men auka risiko for bløding
- Blødingsrisikoen blir redusert ved nøye INR-kontroll og ved å korte ned tida med behandling med to blodplatehemmarar

stent som med medikamentdekket stent. Det er større risiko for sein stenttrombose ved bruk av medikamentdekket stent, og risikoen er høy i fleire år (11, 12).

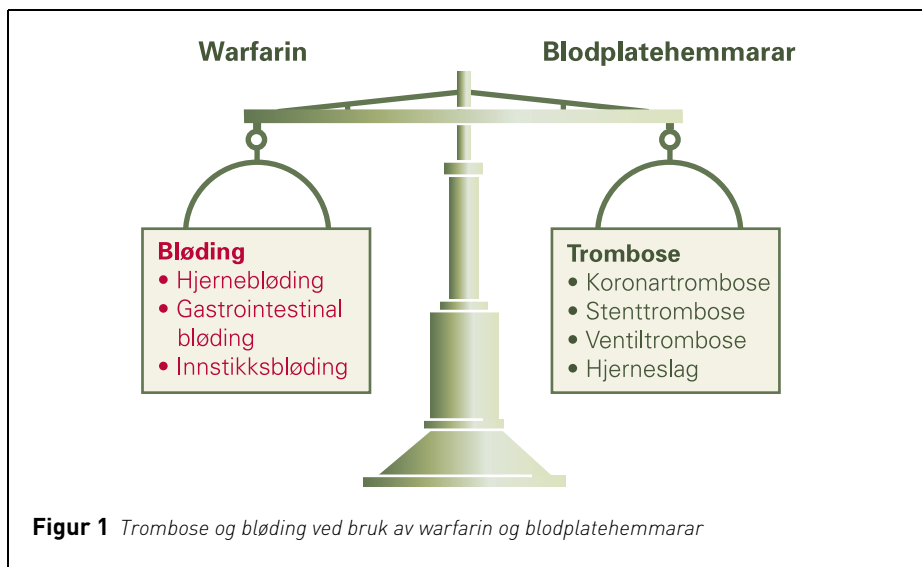
**Kombinasjonsbehandling – tiltak for risikoreduering**

Hos dei som har låg risiko for tromboemboli, bør ein vurdere om warfarin kan seponerast i perioden der pasienten treng to blodplatehemmarar. Warfarin skal ikkje seponerast hos dei som har høg risiko for tromboemboli, slik som tidlegare hjerneslag, mitralstenose og mekanisk hjarteklaff. Ved djup venetrombose, lungeemboli og trombe i venstre ventrikkel skal warfarin brukast i ein avgrensa periode, og då bør ein vurdere om perkutan koronar intervensjon kan utsettast til warfarinbehandlinga er avslutta.

Det har vore vanleg å erstatte warfarin med heparin eller lågmolekylært heparin hos pasientar med akutt koronarsyndrom eller hos dei som skal gjennomgå elektiv perkutan koronar intervensjon med stenting. Det har vist seg dette behandlingsregimet gjev auka risiko for tromboemboli i perioden utan warfarin og auka risiko for bløding i perioden med både heparin og warfarin. Nye studiar har vist at det blir mindre risiko for bløding og tromboemboli om ein ikkje seponerer warfarin, men i staden for å gå over til lågmolekylært heparin reduserer INR-nivået i den perioden det er nødvendig å kombinere warfarin med blodplatehemmarar (3, 9).

Det er godt dokumentert at langvarig dobbel blodplatehemming gjev mindre risiko for stenttrombose, og tilrådinga i internasjonale retningslinjer er sterk (1, 6). Det er ikkje tilsvarende god dokumentasjon av langtids effekt av dobbel blodplatehemming etter akutt koronarsyndrom utan perkutan koronar intervensjon, og tilrådinga om bruk er langt svakare (4). Ved sterk indikasjon for warfarin hos pasientar med akutt koronarsyndrom som ikkje får PCI-behandling, bør ein derfor vurdere behandling med berre ein enkelt blodplatehemmar i tillegg til warfarin utanom akuttfasen.

Transradial tilgang gjer det mindre naudsynt å senke INR-nivået under ein PCI-prosedyre enn femoral tilgang. Dei som treng langvarig peroral antikoagulasjon, bør vanlegvis få rein metallstent for å unngå den lange perioden med to blodplatehemmarar (3). Ved tillegg av blodplatehemmarar er det vanleg å redusere INR-nivået med ei halv eining for å redusere risikoen for bløding, slik at INR 2,0–2,5 vil vere optimalt nivå for dei fleste pasientar med atrieflimmer (3,7). Optimalt INR-nivå ved trippelbehandling må tilpassast individuelt – behandlinga krev nøye kontroll av INR-nivået og ein må vere spesielt merksam på interaksjon med andre legemiddel. Alternativ medisinsk eller kirurgisk behandling bør vurderast nøye før perkutan koronar intervensjon med stenting hos pasientar med stor blødingsrisiko. For å redusere risikoen for bløding er det i nye internasjonale retningslinjer tilrådd langtidsbe-



handling med warfarin åleine (INR 2,0–3,0) etter at behandlingsperioden med blodplatehemmarar er avslutta (3). Pasientar som ikkje brukar warfarin, skal ha livslang behandling med ein blodplatehemmar, vanlegvis acetylsalisylsyre (1, 6).

**Tilråding**

Valet av behandling er avhengig av indikasjonen for antikoagulasjon og risikoen hos den enkelte pasienten. Ved sterk indikasjon for warfarin er kontinuerleg bruk av dette midlet saman med klopidogrel (75 mg dagleg) og acetylsalisylsyre (75 mg dagleg) vanlegvis det beste behandlingsregimet. Warfarin bør brukast kontinuerleg utan overgang til lågmolekylært heparin, og INR-nivået bør reduserast til nedre terapeutiske område, vanlegvis INR 2,0–2,5, ved atrieflimmer (3). Ved akutt koronarsyndrom utan perkutan koronar intervensjon bør ein vurdere kort behandlingstid med to blodplatehemmarar eller berre ein blodplatehemmar i tillegg til warfarin. Transradial arterietilgang ved PCI-prosedyren vil gje lågare risiko for bløding. Det blir tilrådd bruk av rein metallstent hos dei som berre treng 3–4 veker behandling med to blodplatehemmarar (2, 3). Dei som får medikamentdekket stent, bør ta to blodplatehemmarar i 9–12 månader, kombinert med warfarin ut frå den tromboemboliske risikoen (3). Etter at behandlingsperioden er avslutta, blir det tilrådd langtidsbehandling med warfarin åleine (INR 2,0–3,0) (3). Ved låg tromboembolisk risiko og dermed mindre sterk indikasjon for warfarin, kan ein seponere dette midlet i den perioden pasienten får behandling med acetylsalisylsyre og klopidogrel.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

**Litteratur**

1. Silber S, Albertsson P, Avilés FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 804–47.

2. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. Eur Heart J 2007; 28: 726–32.

3. Lip GH, Huber K, Andreotti F et al; Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2010; 31: 1311–8.

4. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909–45.

5. Rubboli A, Milandri M, Castelvetri C et al. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anti-coagulation undergoing coronary stenting. Cardiology 2005; 104: 101–6.

6. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. Catheter Cardiovasc Interv 2007; 69: 334–40.

7. Tveit A. Nye internasjonale retningslinjer for antitrombotisk behandling ved atrieflimmer. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 1332–5.

8. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Europace 2006; 8: 651–745.

9. Karjalainen PP, Vikman S, Niemelä M et al. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. Eur Heart J 2008; 29: 1001–10.

10. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 347: 969–74.

11. Spaulding C, Daemen J, Boersma E et al. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 2007; 356: 989–97.

12. Vik-Mo H, Slette M, Hegbom K. Antitrombotisk behandling etter perkutan koronar intervensjon med stent. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 436–9.

*Manuskriptet ble mottatt 30.9. 2009 og godkjent 16.9. 2010. Medisinsk redaktør Are Breaun.*