

# Anton Pottegård

## Farmakoepidemiologiske aspekter af behandling med vitamin K-antagonister

### Pharmacoepidemiological Aspects of Vitamin K Antagonist Treatment

Projektet udføres på Forskningsenheden for Klinisk Farmakologi (det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Institut for Sundhedstjenesteforskning). Professor Jesper Hallas er hovedvejleder og læge Søren Friis (Kræftens Bekæmpelse) er medvejleder.

#### Baggrund

Behandling med perorale vitamin K-antagonister (VKA) er i dag standardbehandling i den profylaktiske behandling mod tromber, der opstår i de venøse kar. I Danmark anvendes de to VKA warfarin (Marevan®) og phenprocoumon (Marcoumar®). Flere og flere patienter kommer i behandling med VKA og forbruget af VKA er steget med 535 % fra 1997 til 2010 (2,9 mio. DDD til 15,6 mio. DDD). Behandling med VKA er dog, som med alle lægemidler, forbundet med en række risici. Norske tal angiver at op mod 50 % af modtagne bivirkningsindberetninger omhandler antitrombotisk behandling og at warfarin er det lægemiddel, der giver anledning til flest bivirkninger med dødeligt udfald. En dansk opgørelse over ordinationsfejl, indrapporteret som utilsigtede hændelser, har fundet, at warfarin var det næsthøjest involverede lægemiddel.

Trods at VKA-behandling således er ganske udbredt, og har været det i mange år, er der stadig en række ubesvarede spørgsmål. Tre af disse spørgsmål vil, formuleret som tre selvstændige studier, udgøre et 3-årigt ph.d.-projekt.

#### 1. studie: Sammenhængen mellem VKA-behandling og cancer

Tidligere studier har antydnet en cancer-beskyttende effekt ved brug af VKA, især i forhold til prostatacancer. Indtil videre er der dog ikke blevet fremlagt endegyldige beviser for denne sammenhæng.

I anden sammenhæng har vi oparbejdet en database med 450.000 cancertilfælde og 3.200.000 kontrolpersoner via Danmarks Statistik. Ved hjælp af dette materiale vil vi derfor udføre et case-control-studie, hvor vi vil undersøge effekten af langtids-VKA-brug på risikoen for at udvikle cancer.

#### 2. studie: Observationelt estimat af den profylaktiske effekt af VKA-behandling over for venøs tromboemboli.

Behandling med VKA har længe været gængs praksis som recidivprofylakse mod venøse tromber, uden at der foreligger regelrette randomiserede studier der dokumenterer effekten. Det vil idag være uetisk at gennemføre et sådant studie. Ud fra studier hvor man sammenligner forskellige varigheder af VKA-behandling kan man skønne at ca. 90 % af venøse tromber forebygges ved brug af VKA. Problemstillingen er svær at belyse i et observationelt studie, da man ved at sammenligne VKA-brugere med ikke-brugere vil finde en øget forekomst af venøse tromber blandt brugerne, da det jo netop er baggrunden for deres brug af VKA.

Ved hjælp af TromboBase, som følger ca. 2.000 fynboers VKA-behandling, vil vi forsøge at klassificere disse patienters tid i hhv. behandlet og ikke-behandlet, og derefter opgøre hvor mange venøse tromber der opstår inden for disse to tidsvinduer. Ud fra dette kan man estimere effekten af VKA.

#### 3. studie: Screening for interaktioner med VKA ud fra TromboBase.

Lægemiddelinteraktioner med VKA er et hyppigt og velkendt problem. Der er dog et væsentligt problem, idet mange af disse undersøgelser er meget dårligt belyst. Det er således i høj grad usikkert hvor stor klinisk betydning mange af interaktionerne har.

Via TromboBase kan vi følge en stor gruppe VKA-patienter ganske tæt. Da vi har data på den enkelte patients INR-målinger (løbende måling af behandlingseffekt), og kan tilkoble data fra receptindlæsninger, vil vi kunne kortlægge om udsving i INR er associeret med anvendelse af bestemte lægemidler. Derigennem kan vi, på et stort antal patienter, få kortlagt hvilke lægemidler der interagerer med VKA-behandling.