

IS-2050

# **Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban**

Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen  
antikoagulasjon

Versjon: 2.2  
April 2015

## Innhold

1. Introduksjon .....	4
2. Råd til leger som forskriver direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler .....	6
3. Praktiske råd ved kirurgiske inngrep.....	7
4. Tiltak ved utvikling av alvorlige blødninger under behandling med antikoagulasjonsmidler .....	8
5. Praktiske råd ved behandling med medikamentell intravenøs trombolyse av akutt hjerneinfarkt ved samtidig bruk av perorale antikoagulasjonsmidler .....	9
6. Råd ved bruk av direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler og platehemmere.....	9
7. Informasjon og praktiske kliniske råd .....	10
Tabell 1. Allmenn oversikt .....	12
Tabell 2. Indikasjoner .....	13
Tabell 3. Dosering av DOAK .....	13
Tabell 4. Kirurgi.....	14
Tabell 5. Anestesi.....	16
Tabell 6. Småkirurgi og medisinske prosedyrer (elektive) .....	17
Tabell 7. Kardiologi.....	19
Tabell 8. Nevrologi.....	21
Tabell 9. Blødning og blødningsrisiko .....	22
Tabell 10. Bytte mellom ulike blodfortynnende legemidler .....	24
Tabell 11. Overdosering/forgiftning/interaksjoner .....	25
Tabell 12. Etterlevelse av behandlingen, bivirkninger .....	27
Tabell 13. Svangerskap og amming .....	29
Tabell 14. Laboratoriekontroll .....	30
8. Generell informasjon om de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene.....	33
9. Forebygging av bivirkninger .....	39
10. Melding av bivirkninger .....	40
11. Laboratorieanalyser ved behandling med direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler .....	41
12. Referanser .....	48
Vedlegg 1.....	49

## Forkortelser

APCR:	Aktivert protein C-resistens
APTT:	Aktivert partiell tromboplastintid
ASA:	Acetylsalisylsyre
CYP:	Cytokrom P-450 enzym
DIC:	Disseminert intravaskulær koagulasjon
DOAK:	Direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler
DVT:	Dyp venetrombose
eGFR:	estimert GFR
GFR:	Glomerulær filtrasjonsrate
INR:	Internasjonal Normalisert Ratio
LE:	Lungeembolisme
NOAK:	Nye perorale antikoagulasjonsmidler*
NOKLUS:	Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus
NSAID:	Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs)
NYHA:	New York Heart Association (vedrørende funksjonell klassifisering av hjertesvikt i klassene NYHA I-IV)
P-gp:	P-glykoprotein (effluks transport protein)
POCT:	Point of Care Testing (pasientnær testing)
RELIS:	Regionalt legemiddelinformasjonscenter
RE-LY:	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (Klinisk multisenterstudie; ClinicalTrials.gov number, NCT00262600)
SEE:	Systemisk embolisme
SLV:	Statens legemiddelverk
SNRI:	Selektive noradrenalin- og serotoninreopptakshemmere (Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors)
SPC:	Summary of Product Characteristics (preparatomtale)
SSRI:	Selektive serotoninreopptakshemmere (selective serotonin reuptake inhibitor)
TIA:	Transitorisk iskemisk atakk
TT:	Trombintid
UFH:	Ufraksjonert heparin
VTE:	Venøs tromboembolisme

\*Forkortelsen NOAK er erstattet med DOAK, se over

## 1. Introduksjon

Dette dokumentet inneholder råd til behandlende lege vedrørende praktisk håndtering av gitte kliniske situasjoner for pasienter som allerede er satt på behandling med de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene (DOAK) dabigatran, apixaban og rivaroksaban. Videre gis kortfattet informasjon om de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene, melding av bivirkninger og relevant informasjon om laboratorieanalyser. Dokumentet foreligger også i en kortversjon.

Det understrekes at alle leger som vil forskrive blodfortynnende legemidler må søke utfyllende informasjon og sette seg nøye inn i preparatomtalen. De må følge indikasjoner, dosering, forsiktighetsregler og kontraindikasjoner nøye. For mer detaljerte opplysninger om de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene henvises det bl.a. til preparatomtalen, Summary of Product Characteristics (SPC), om de enkelte substanser på hjemmesiden til Statens legemiddelverk ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

De nye legemidlene skiller seg fra warfarin ved at det ikke rutinemessig legges til grunn en overvåking av blodfortynningsgraden. Legen må derfor følge opp de enkelte pasienter og eventuelt endre doseringen i takt med endringer i pasientenes kliniske situasjon (alder, interagerende legemidler, nyrefunksjon).

En nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antitrombotisk behandling med tverrfaglig sammensetning ble nedsatt av Helsedirektoratet i samarbeid med Statens legemiddelverk etter oppnevning av representanter fra Den norske legeforening, Norges Farmaceutiske Forening, Norsk Sykepleierforbund, Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon og Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (Noklus). Den nasjonale rådgivende spesialistgruppen står ansvarlig for informasjonen i gjeldende dokument. Dokumentet har vært gjenstand for faglige innspill og kommentarer i relevante fagmiljø, og er gjenstand for fortløpende oppdatering. Takk for innspill fra arbeidsgruppen for utarbeidelse av faglige retningslinjer innen antitrombotisk behandling v/overlege Per Olav Vandvik, Sykehuset Innlandet, avd. sjef Arnljot Tveit, Vestre Viken, overlege Eivind Berge, Oslo universitetssykehus og overlege Anders Dahm, Oslo universitetssykehus. Takk til seniorrådgiver Hilde Røshol, Statens legemiddelverk og professor David Russell, Oslo universitetssykehus. Takk til overlege Bjørn Bendz, Oslo universitetssykehus, som sammen med overlege Jan Eritsland, Oslo universitetssykehus, har utarbeidet kapittel 6 om bruk av antikoagulasjonsmidler og platehemmere. Takk til overlege Atle Brun, Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland Universitetssjukehus for utarbeidelse av råd angående bruk av estimert og reell GFR.

Kapittel 7 i dokumentet er utviklet av en gruppe nedsatt av Legemiddelkomiteen på Oslo Universitetssykehus. Gruppen besto av: Professor Per Morten Sandset (leder, avdeling for blodsykdommer), overlege Geir Stray Andreassen (ortopedisk avdeling), overlege Sigrun Halvorsen (hjertemedisinsk avdeling), overlege Carola Henriksson (klinisk-kjemisk avdeling), overlege Anne Flem Jacobsen (fødeavdelingen OUS), overlege Per Wiik Johansen (klinisk farmakologi), professor David Russell (nevrologisk avdeling OUS), farmasøyt Jorun Berge Foss (Sykehusapotekene), farmasøyt Hanne Stenberg-Nilsen (RELIS) og avdelingsoverlege Steinar Madsen (Statens legemiddelverk). Takk for oppdateringer fra de berørte legemidelfirma; Pfizer, Bristol-Myers Squibb Norway, Boehringer-Ingelheim Norway, Bayer AS og Takeda Nycomed AS.

*April 2015*

## Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjonsbehandling

### **Per Morten Sandset,**

spesialist i hematologi, prof., forskningsleder, Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon, Oslo universitetssykehus HF

### **Waleed Ghanima,**

spesialist i hematologi, overlege, dr.med., Medisinsk avdeling, Sykehuset Østfold Fredrikstad

### **Lene G. Dalbak**

spesialist i allmennmedisin, fastlege, Lillestrøm legesenter

### **Stephan Ore**

spesialist i allmennmedisin, sykehjemslege ved Oppsalhjemmet i Oslo

### **Anne Hege Aamodt**

spesialist i nevrologi, overlege, PhD, Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF

### **Jan Eritsland**

spesialist i kardiologi, overlege, dr.med., Kardiologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus HF

### **Per Wiik Johansen**

spesialist i klinisk farmakologi, overlege, dr.med., Avdeling for farmakologi, Oslo Universitetssykehus HF

### **Kristine Lundereng**

spesialist i klinisk farmasi, klinisk farmasøyt, Sykehusapoteket i Levanger, Sykehusapotekene i Midt-Norge HF/Medisinsk avdeling Sykehuset Levanger, Helse Nord-Trøndelag HF.

### **Anne Vegard Stavelin**

bioingeniør, PhD, Noklus, Haraldsplass Diakonale Sykehus, Bergen

### **Ann-Helen Kristoffersen**

spesialist i medisinsk biokjemi, overlege/PhD, Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland Universitetssykehus/Noklus, Haraldsplass Diakonale Sykehus, Bergen

### **Vigdis Bache Semb**

Master i helsefagvitenskap, sykepleier, Tromboseklinikken, Bærum sykehus, Vestre Viken HF

### **Per Westli**

Landsforeningen for hjerte- og lungesyke (LHL)

### **Steinar Madsen**

spesialist i kardiologi, medisinsk fagdirektør/avdelingsoverlege, Statens legemiddelverk

### **Øyvind Melien**

spesialist i klinisk farmakologi, dr. med., seniorrådgiver, Helsedirektoratet

## 2. Råd til leger som forskriver direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler

- Direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler har i omfattende kliniske utprøvningsprogrammer vist like god effekt og sikkerhet som tradisjonelle antikoagulasjonsmidler.
- Oppstart med direkte virkende peroralt antikoagulasjonsmiddel igangsettes av behandlende lege etter en nøye vurdering av indikasjoner, dosering, forsiktighetsregler og kontraindikasjoner i forhold til den enkelte pasient.
- Sett deg nøye inn i preparatomtalen før evt. bruk, se SPC ([legemiddelverket.no](http://legemiddelverket.no)) for informasjon om indikasjoner, dosering, forsiktighetsregler og kontraindikasjoner og følg disse nøye.
- Følg anvisningene i preparatomtalen vedrørende kontrollopplegg og følg opp pasientene med henblikk på dosejustering i henhold til alder, nyrefunksjon, leverfunksjon og legemiddelinteraksjoner.
- Alle antikoagulasjonsmidler har betydningsfulle interaksjoner med andre legemidler. Slå opp i preparatomtalen eller en interaksjonsdatabase for å vurdere eventuelle interaksjoner før du skriver ut DOAK eller warfarin. [www.legemiddelinteraksjoner.no](http://www.legemiddelinteraksjoner.no)
- Ønsket behandlingseffekt og redusert risiko for blødning kan oppnås ved riktig oppfølging fra legens side og med god etterlevelse (compliance) fra pasientens side. Pasienter må få grundig informasjon om at legemiddelet skal tas nøyaktig som bestemt og at de ikke må slutte uten etter avtale med legen.
- Vær spesielt oppmerksom på pasienter med nedsatt nyrefunksjon, for eksempel hos pasienter med kjent nyresykdom, eldre og pasienter med hjertesvikt, diabetes mellitus og hypertensjon.
- De direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene er kontraindiserte eller skal brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon og ved mistanke om blødning/økt blødningsrisiko og/eller leversykdom. Det anbefales derfor å analysere kreatinin og eGFR, samt hemoglobin, trombocytter, ALAT og gamma-GT før oppstart og ved eventuelle komplikasjoner/bivirkninger. Oppstartsverdier av INR og APTT kan være nyttige med tanke på eventuelle senere behov for vurdering av antikoagulasjonsgrad.
- Det anbefales at man måler kreatinin og estimerer GFR minst en gang årlig. Vurder hyppigere måling ved kjent nedsatt nyrefunksjon, skrøpeligheit og polyfarmasi.
- Vær spesielt oppmerksom på at en eventuell reduksjon i pasientens nyrefunksjon under behandling med de nye perorale antikoagulasjonsmidlene kan føre til akkumulering av legemiddel og økt blødningsfare. Kreatinin og eGFR bør derfor vurderes ved endringer i pasientens tilstand som kan påvirke nyrefunksjon (f.eks akutt sykdom eller forverring av tilstand og/eller oppstart av legemidler som kan påvirke nyrefunksjon).
- Ved betydelig skrøpeligheit og polyfarmasi bør spesiell forsiktighet vises.

Overvei seponering ved falltendens med risiko for alvorlige blødninger og ved demens når pasienten vanskelig kan oppfatte og formidle alvorlige blødningssymptomer.

- Peroral antikoagulasjonsbehandling innebærer økt risiko for blødninger og ved manglende virkning risiko for blodpropp.
- Ved evt. bytte fra warfarin (Marevan) til direkte virkende peroralt antikoagulasjonsmiddel, må anvisningene for gjennomføring av bytte følges nøye (se preparatomtale og nedenfor) for å unngå uønskede hendelser. Pass på at INR ikke faller for lavt i denne overgangsfasen, jfr. de anvisninger som er gitt for de enkelte direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler, før behandling med nytt legemiddel (DOAK) startes opp.
- Vær spesielt oppmerksom på evt. bytte hos pasienter som får sine medisiner ferdigpakket i multidose. Det må kontrolleres spesielt at pasienter som starter opp med et direkte virkende peroralt antikoagulasjonsmiddel ved evt. feil eller misforståelse ikke fortsetter med tidligere gitt antikoagulasjonsmiddel samtidig. En slik kombinasjon kan få svært alvorlige følger.
- Merk at pasienter med kunstige hjerteklaffer ikke skal behandles med de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene.
- Bruk ved andre sykdomstilstander enn de som omfattes av indikasjonen kan medføre alvorlige konsekvenser.
- Alle de nye antikoagulasjonsmidlene står på Legemiddelverkets overvåkingsliste. Bivirkninger meldes til RELIS (se nedenfor). Det er viktig å få meldinger om både blødninger og terapivikt (tromboembolisme). Legen bør være nøye med å beskrive den kliniske situasjonen omkring bivirkningen, og resultater av laboratorieprøver (APTT, INR, hemoglobin, trombocytter, kreatinin/eGFR, leverprøver) dersom disse foreligger.
- For de fleste pasienter er det ikke nødvendig å monitorere effekten av legemidlene, og måling av konsentrasjon er kun indisert i helt spesielle situasjoner. Ved enkelte norske sykehus er det tilgjengelig laboratorieanalyser for DOAK. I de fleste tilfeller gjelder fortsatt at den enkelte lege må følge opp pasientene og eventuelt endre doseringen i takt med endringer i pasientens kliniske situasjon (alder, interagerende legemidler, nyrefunksjon)

### 3. Praktiske råd ved kirurgiske inngrep

Tabell 4-6 i kapittel 7 gir konkrete råd om tiltak ved ulike kirurgiske inngrep, mens tabell 9 i kapittel 7 gir råd om tiltak ved økt blødningsrisiko og blødning.

## 4. Tiltak ved utvikling av alvorlige blødninger under behandling med antikoagulasjonsmidler

Vurder tidspunkt for siste legemiddelinntak og pasientetterlevelse. Ta hemoglobin, trombocytter, kreatinin/eGFR, ALAT, gamma-GT, APTT og INR. Blodtrykk stabiliseres.

Det finnes foreløpig ikke antidoter mot de direkte virkende perorale antikoagulantia og det er heller ikke gjennomført studier som viser nytten av koagulasjonsfaktorkonsentrater hos pasienter med alvorlige blødninger. Våre anbefalinger er basert på klinisk skjønn og data fra små dyrestudier og effekt på koagulasjonssystemet hos friske frivillige som har fått antikoagulerende middel. Tre ulike preparater er aktuelle ved særlig alvorlig blødning, spesielt hjerneblødning:

1. Protrombinkomplekskonsentrat (PCC) inneholder koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X i ikke-aktivert form og varierende mengder med antikoagulantene protein C og protein S. Preparatene er rensset fra humant plasma og er primært utviklet som antidot for å reversere effekten av warfarin. I Norge er det 3 markedsførte preparater; Confidex<sup>®</sup> fra CLS Behring, Octaplex<sup>®</sup> fra Octapharma og Prothromplex<sup>®</sup> fra Baxter.
2. Aktivert protrombinkomplekskonsentrat (aPCC) inneholder koagulasjonsfaktorene II, IX og X, hovedsakelig ikke-aktiverede former, og faktor VII i aktivert form. Aktivert PCC er rensset fra humant plasma og er primært utviklet for å behandle pasienter med koagulasjonsfaktor VIII eller IX mangel som har utviklet antistoff (=inhibitor) mot disse faktorene. Aktivert PCC kalles derfor ofte faktor VIII «by-passing reagent». Det foreligger ett markedsført preparat; Feiba<sup>®</sup> fra Baxter.
3. Rekombinant aktivert faktor VII (Eptacog alfa, NovoSeven<sup>®</sup>, fra NovoNordisk) er primært utviklet for å behandle bløderpasienter med inhibitor, men har forsøksvis vært benyttet ved en rekke ulike blødningstilstander med usikker effekt.

Foreliggende data kan tyde på at PCC er mest velegnet til å motvirke effekten av faktor Xa-hemmere (rivaroksaban og apixaban), mens aktivert PCC (aPCC) kanskje er mer velegnet ved alvorlig blødning på trombinhemmer (dabigatran). Vi anbefaler å gi 30-50 IE/kg PCC (Confidex<sup>®</sup>, Octaplex<sup>®</sup> eller Prothromplex<sup>®</sup>) eller 50-80 IE/kg aktivert PCC (Feiba<sup>®</sup>). Dersom behandling med aktivert PCC (Feiba<sup>®</sup>) er aktuell, men ikke er tilgjengelig, bør en uansett gi PCC. Forsøksvis kan en alternativt vurdere bolusdose av aktivert faktor VII-konsentrat (NovoSeven<sup>®</sup>) 90 µg/kg ( i.v., men effekten av NovoSeven er ikke dokumentert i studier). I tillegg iverksettes blodtrykkskontroll. Ved behandling med warfarin er strakstiltakene en rask normalisering av INR i tillegg til blodtrykkskontroll. Gi PCC 20-30 IE/kg og 5-10 mg vitamin K langsomt (20 min) i.v., evt. gjentatte doser. PCC normaliserer INR raskt, men effekten er forbigående og gis derfor i kombinasjon med vitamin K som virker etter 4-6(8) timer.

## 5. Praktiske råd ved behandling med medikamentell intravenøs trombolyse av akutt hjerneinfarkt ved samtidig bruk av perorale antikoagulasjonsmidler

Systemisk trombolyse ved antikoagulasjon er generelt kontraindisert, men kan være aktuelt i enkelte tilfeller. Se også kapittel 6, tabell 8.

*Warfarin:* Dersom pasienten behandles med warfarin og INR er  $< 1.8$ , anses medikamentell intravenøs trombolytisk behandling som forsvarlig når det ikke er andre kontraindikasjoner (1).

*DOAK:* Det foreligger ikke data fra studier av trombolyse eller trombektomi ved akutt hjerneinfarkt hos pasienter på DOAK (1-4). Medikamentell intravenøs trombolyse kan vurderes individuelt hos pasienter med akutt hjerneinfarkt på DOAK dersom sykehistorie og blodprøver (se nedenfor) indikerer at det ikke er noen terapeutisk antikoagulasjonseffekt (2-4). Mulig nytteeffekt av trombolyse veies mot blødningsrisiko i det enkelte tilfelle ut fra de tilgjengelig opplysninger. Vurdering av alvorlighetsgrad og varighet av utfallssymptomene, karstatus og radiologiske undersøkelser vil kunne gi støtte til å avgjøre type akuttbehandling. Men inntil det foreligger raske og pålitelige målemetoder for koagulasjonseffekten av DOAK og bedre dokumentasjon fra studier bør man være tilbakeholden med intravenøs trombolyse. Mekanisk trombektomi kan vurderes istedet.

*Dabigatran:* Dersom koagulasjonsprøver (APTT, INR) og nyrefunksjon er normale og tiden siden forrige tablettinntak er minst 12 timer, kan intravenøs trombolyse vurderes. Mekanisk trombektomi kan være et alternativ (1-4).

*Rivaroksaban og apixaban:* APTT og INR har liten nytteverdi. Intravenøs trombolytisk behandling kan vurderes dersom tiden siden forrige tablettinntak er minst 12 timer. Mekanisk trombektomi kan være et alternativ (1-4).

## 6. Råd ved bruk av direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler og platehemmere

Kombinasjoner av ulike antitrombotiske prinsipper, intensitet av behandlingen og varighet av behandlingen påvirker blødningsrisikoen. Erfaringer fra registre og randomiserte studier på pasienter med atrieflimmer behandlet med peroral antikoagulasjon viser at 30 – 40% av pasientene i kortere eller lengre tid også behandles med platehemmer, som regel acetylsalisylsyre (ASA). Risikoen for alvorlig blødning under behandling med kombinasjonen antikoagulasjon + ASA ser ut til å øke med en faktor på 1,5 – 1,6. Ved dobbel platehemmende behandling (ASA + klopido-rel) i tillegg til antikoagulasjon øker risikoen for alvorlig blødning ytterligere, kanskje med en faktor 2,5 – 4. Generelt ser det ut til i subgruppeanalyser fra de store studiene med DOAK mot warfarin ved ikke-klaffeassosiert atrieflimmer at fordelene med DOAK sammenlignet med warfarin opprettholdes, uavhengig av om pasientene har brukt ASA i tillegg eller ikke.

Den økte risikoen for alvorlige blødninger ved kombinasjon antikoagulasjon + platehemming tilsier at indikasjonen for å iverksette slik behandling må være god. Den vanligste konstellasjonen er atrieflimmer + koronarsykdom. Mens pasienter med atrieflimmer og koronarsykdom i kronisk stadium vanligvis kan behandles med antikoagulasjon alene, er det ved akutte koronarsyndromer sterk indikasjon for platehemming. Ved stabil koronarsykdom med implantasjon av vanlig metallstent anbefales dobbel platehemmende behandling i 4 uker (ASA + klopido­grel) og i 3 - 6 måneder ved medikamentavgivende stent. Ved akutt koronarsyndrom anbefales dobbel platehemmende behandling i 12 måneder (ASA + tikagrelor eller prasugrel, evt. klopido­grel) og deretter enkel platehemming videre. I kombinasjon med antikoagulasjon reduseres tiden for dobbel platehemmende behandling til 3-6 måneder.

Ved god indikasjon for antikoagulasjon anser noen at dette alene er tilstrekkelig antitrombotisk behandling utover 1 år, mens andre tilrår antikoagulasjon i kombinasjon med en platehemmer på ubestemt tid. Problemstillingen krever randomiserte studier før det kan bli enighet og man må kjenne pasientens risikoprofil og koronaranatomi før man ordinerer behandlingen.

Disse retningslinjene medfører at mange pasienter på peroral antikoagulasjon samtidig må bruke ulike platehemmende medikamenter en periode, på individuell basis ønskes denne på grunn av blødningsrisiko redusert innenfor det som anses forsvarlig. Dette gjelder spesielt tiden for dobbel platehemmende behandling. Det er å anmerke at vi foreløpig ikke har randomiserte studier på kombinasjoner av platehemmere og DOAK. Anbefalinger blir derfor basert på observasjonelle data og "ekspertkonsensus".

Ved akutt koronarsyndrom anbefales DOAK seponert i akuttfasen. Antikoagulasjonen ivaretas med hepariner. I kombinasjon med antikoagulasjon anbefales foreløpig ASA + klopido­grel og ikke de nyere platehemmerene tikagrelor eller prasugrel. Når pasienten er i stabil fase, kan DOAK startes igjen sammen med platehemmende behandling.

## 7. Informasjon og praktiske kliniske råd

Dette kapittel<sup>1</sup> inneholder informasjon om de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene og warfarin (farmakokinetikk, indikasjoner m.v.) og konkrete praktiske råd for håndtering av kliniske situasjoner der pasienter står på antikoagulasjonsbehandling. Rådene som gis er spesifisert i kolonner for de enkelte antikoagulasjonsmidler gjennom hele vedlegget; hhv for dabigatran, rivaroksaban, apixaban og warfarin. Det understrekes at det er variasjon i tilgjengelig underliggende dokumentasjon for de råd som gis. Rådene er basert på en kombinasjon av tilgjengelig kunnskap, klinisk erfaring og skjønn i et bredt

1 Dette kapittel er utviklet av en gruppe nedsatt av Legemiddelkomiteen på Oslo Universitetssykehus. Gruppen besto av: Professor Per Morten Sandset (leder, avdeling for blodsykdommer), overlege Geir Stray Andreassen (ortopedisk avdeling), overlege Sigrun Halvorsen (hjertemedisinsk avdeling), overlege Carola Henriksson (klinisk-kjemisk avdeling), overlege Anne Flem Jacobsen (fødeavdelingen OUS), overlege Per Wiik Johansen (klinisk farmakologi), professor David Russell (nevrologisk avdeling OUS), farmasøyt Jorun Berge Foss (Sykehusapotekene), farmasøyt Hanne Stenberg-Nilsen (RELIS) og avdelingsoverlege Steinar Madsen (Statens legemiddelverk).

fagmiljø. Vi har gjort visse tilpasninger for å standardisere og forenkle rådene som gis om bruken av de omtalte legemidler.

Behandlerne må nøye vurdere bruken av disse praktiske råd i forhold til den konkrete kliniske problemstilling. Ved behov for å drøfte håndtering av kliniske situasjoner kan det tas kontakt med vakthavende lege ved Avdeling for blodsykdommer ved Oslo universitetssykehus, telefon 02770.

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivarokksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 1 Allmenn oversikt</b>				
Koagulasjonsvirkning	Trombinhemmer	Faktor Xa-hemmer	Faktor Xa-hemmer	Vitamin K-antagonist, hemmer faktor II, VII, IX og faktor X
Biotilgjengelighet	6-7 %	80-100 % (10 mg) - 66 % (20 mg) <sup>1</sup>	50 % (doser opp til 10 mg)	Nesten 100 %
Proteinbinding	35 %	92-95 %	87 %	
Tid til Cmax	0.5-2 timer	2-4 timer	3-4 timer	Cmax ikke relevant 4-5 dager for AK-effekt
Metabolisme	10 %	60-70 %	25 %	90-100 % metaboliseres
CYP metabolisme	Ingen	CYP3A4 og CYP2J2	CYP3A4/5	CYP2C9 og CYP3A4
P-glykoprotein (P-gp)	Er substrat	Er substrat	Er substrat	Ingen effekt
Utskillelse i urinen	85 %	ca 33 % uendret; ca 33 % metabolisert	27 % utskilles i urin; resten utskilles i galle og direkte i tarm	Metabolittene utskilles i urinen
Halveringstid ved GFR >80 ml/min	14 timer	8 timer	12 timer	37-89 timer (R-warfarin), 21-43 timer (S-warfarin)
Halveringstid ved GFR 50-79 ml/min	17 timer	9 timer	14 timer	37-89 timer (R-warfarin), 21-43 timer (S-warfarin)
Halveringstid ved GFR 30-49 ml/min	19 timer	9 timer	17 timer	37-89 timer (R-warfarin), 21-43 timer (S-warfarin)
Halveringstid ved GFR <30 ml/min	28 timer	10 timer	17 timer	37-89 timer (R-warfarin), 21-43 timer (S-warfarin)
Beregning av varighet av antikoagulasjonsvirkning	1-3 døgn Avhengig av GFR	1-2 døgn	1-2 døgn	4-5 døgn
Rebound ved seponering	Nei <sup>2</sup>	Nei <sup>2</sup>	Nei <sup>2</sup>	Nei
Antidot	Nei	Nei	Nei	PCC Ferskfrosset plasma (2-4 E) Vitamin K (langsom effekt)

<sup>1</sup> For 15-20 mg tabletter med rivarokksaban gjelder tilnærmet 100% biotilgjengelighet når tablett tas med mat.

<sup>2</sup> I den samlede kliniske dokumentasjonen som ligger til grunn for legemidlenes godkjente bruksområder finnes ingen klare holdepunkter for en «rebound effekt» vedrørende de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivarokksaban og apixaban

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 2 Indikasjoner (fullstendig indikasjonstekst må alltid leses før behandling påbegynnes)</b>				
Akutt koronarsyndrom	Nei	Ja	Nei	Nei
Atrieflimmer	Ja	Ja	Ja	Ja
Elektrokonvertering	Se kardiologi	Ja	Se kardiologi	Ja
Postoperativ profylakse ved kne- og hoftekirurgi	Ja	Ja	Ja	Ja
Dyp venetrombose - akutt	Ja	Ja	Ja	Ja
Lungeembolisme - akutt	Ja	Ja	Ja	Ja
Venøs trombose - sekundærprofylakse	Ja	Ja	Ja	Ja
Kunstige hjerteklaffer	Nei	Nei	Nei	Ja
Tromboseprofylakse hos indremedisinske pasienter	Nei	Nei	Nei	Nei
Tromboseprofylakse hos kreftpasienter	Nei	Nei	Nei	Nei

### Tabell 3 Dosering av DOAK

OBS! Behandlingsvarighet bestemmes ut fra den kliniske indikasjonen. Bivirkninger og terapivikt skal meldes til RELIS i din helseregion (<http://www.relis.no/meldeskjema>).

Akutt koronarsyndrom	–	2,5 mg x 2. ASA: 75-100 mg bør også tas daglig, eller 75-100 mg ASA i tillegg til 75 mg klopidogrel eller standard daglig dose tiklopidin.	–	–
Postoperativ trombose-profylakse etter gjennomgått elektiv kne- og hofteprotese kirurgi	110 mg x 1 startes 1-4 timer etter kirurgi deretter 220 mg x1 eller 150 mg x1 <sup>1</sup>	10 mg x 1 startes 6-10 timer etter kirurgi	2.5 mg x 2 startes 12-24 timer etter kirurgi	Individuelt tilpasset dosering
Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjon.	Kontraindisert	Kontraindisert	Kontraindisert	1. For tolokks aortaventiler innsatt etter år 2000 kan INR ligge på ca. 2.5 (2.0-3.0) 2. For kunstige hjerteklaffer bør INR ligge på ca. 3 (2.5-3.5)

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivarokksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 3 Dosering av DOAK</b>				
OBS! Behandlingsvarighet bestemmes ut fra den kliniske indikasjonen. Bivirkninger og terapivikt skal meldes til RELIS i din helseregion ( <a href="http://www.relis.no/meldeskjema">http://www.relis.no/meldeskjema</a> ).				
Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	150 mg x 2 110 mg x 2 <sup>1</sup>	20 mg x1 15 mg x1 <sup>2</sup>	5 mg x 2 2.5 mg x 2 <sup>4</sup>	Doseres etter INR mål 2.5 (2.0-3.0)
Behandling av akutt dyp venetrombose/lungeemboli	150 mg x 2 110 mg x 2 <sup>1</sup> med minst 5 dagers parenteral antikoagulasjon innledningsvis	15 mg x 2 i 3 uker deretter 20 mg x1	10 mg x 2 i 1 uke, deretter 5 mg x 2	Doseres etter INR mål 2.5 (2.0-3.0)
Forebygging av tilbakevendende dyp venetrombose eller lungeemboli	150 mg x 2 110 mg x 2 <sup>1</sup> med minst 5 dagers parenteral antikoagulasjon innledningsvis	20 mg x1 15 mg x1 <sup>3</sup>	2,5 mg x 2	Doseres etter INR mål 2.5 (2.0-3.0)

Fotnoter

1) pasienter  $\geq 80$  år, pasienter som samtidig bruker verapamil. Andre tilstander etter individuell vurdering, se SPC.

2) GFR 15-49 ml/min.

3) GFR 15-49 ml/min og blødningsrisiko antatt høyere enn risiko for tilbakevendende DVT eller LE

4) eGFR 15-29 ml/min eller 2 av følgende:  $\geq 80$  år,  $\leq 60$  kg, kreatinin  $\geq 133 \mu\text{mol/l}$

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivarokksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 4 Kirurgi (kan oftest utføres når medikamentet har vært seponert svarende til minst én halveringstid)</b>				
Generelle tiltak før kirurgi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mål Hb, trombocytter, kreatinin, ALAT, gamma-GT, eGFR, APTT<sup>5</sup>, INR<sup>5</sup></li> <li>Identifiser tid fra siste dose</li> <li>Er APTT og INR forhøyet, vurder PCC. Normal APTT tyder på ingen eller lav konsentrasjon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mål Hb, trombocytter, kreatinin, ALAT, gamma-GT, eGFR, APTT, INR</li> <li>Identifiser tid fra siste dose</li> <li>Usikker nytte av APTT og INR, høy konsentrasjon kan foreligge selv ved normal APTT og INR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mål Hb, trombocytter, kreatinin, ALAT, gamma-GT, eGFR, APTT, INR</li> <li>Identifiser tid fra siste dose</li> <li>Usikker nytte av APTT og INR, høy konsentrasjon kan foreligge selv ved normal APTT og INR</li> </ul>	Mål Hb, trombocytter, kreatinin, ALAT, gamma-GT, eGFR, APTT, INR

Fotnoter

5) APTT og INR i første rekke aktuelt for større kirurgiske inngrep

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 4 Kirurgi (kan oftest utføres når medikamentet har vært seponert svarende til minst én halveringstid)</b>				
Øhj kirurgi, akutt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle tiltak før kirurgi</li> <li>• Operasjonen bør utsettes, helst én halveringstid (avhengig av nyrefunksjon) eller til APTT er normalisert</li> <li>• Vurdér PCC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle tiltak før kirurgi</li> <li>• Operasjonen bør utsettes, helst én halveringstid. Usikker nytte av APTT og INR (se over)</li> <li>• Vurdér PCC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle tiltak før kirurgi</li> <li>• Operasjonen bør utsettes, helst én halveringstid. Usikker nytte av APTT og INR (se over)</li> <li>• Vurdér PCC</li> </ul>	Dersom INR er for høy for aktuelt inngrep gis PCC, evt vitamin K i tillegg (1-3 mg)
Elektiv kirurgi - større inngrep eller høy blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan opereres 48 timer etter siste tablettinntak ved GFR&gt;50 ml/min og 96 timer etter ved GFR 30-50 ml/min.</li> <li>• Start dabigatran postoperativ dag 1-3 avhengig av hemostase og indikasjon for antikoagulasjon; vurder supplerende profylakse-dose med LMV heparin inntil behandling med dabigatran kan starte.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan opereres 48 timer etter siste tablettinntak.</li> <li>• Start rivaroksaban postoperativ dag 1-3 avhengig av hemostase og indikasjon for antikoagulasjon; vurder supplerende profylakse-dose med LMV heparin inntil behandling med rivaroksaban kan starte.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan opereres 48 timer etter siste tablettinntak.</li> <li>• Start apixaban postoperativ dag 1-3 avhengig av hemostase og indikasjon for antikoagulasjon; vurder supplerende profylakse-dose med LMV heparin inntil behandling med apixaban kan starte.</li> </ul>	Warfarin seponeres i samsvar med gjeldende retningslinjer. Se:»Marevan og kirurgi» fra Nycomed. Utgave 2 eller:»Warfarin i praksis»: <a href="http://legeforeningen.no/Pag/efiles/25973/warfarinbehandling%20i%20praksis.pdf">http://legeforeningen.no/Pag/efiles/25973/warfarinbehandling%20i%20praksis.pdf</a>
Elektiv kirurgi - små inngrep	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan opereres 24 timer etter siste tablettinntak ved GFR&gt;50 ml/min og 48 timer etter ved GFR 30-50 ml/min.</li> <li>• Dabigatran kan vanligvis starte dagen etter operasjon.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan opereres 24 timer etter siste tablettinntak</li> <li>• Rivaroksaban kan vanligvis starte dagen etter operasjon.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan opereres 24 timer etter siste tablettinntak</li> <li>• Apixaban kan vanligvis starte dagen etter operasjon.</li> </ul>	
Thoraxkirurgi	Se elektiv kirurgi - større inngrep	Se elektiv kirurgi - større inngrep	Se elektiv kirurgi - større inngrep	Se elektiv kirurgi/inngrep
Karkirurgi	Se elektiv kirurgi - større inngrep	Se elektiv kirurgi - større inngrep	Se elektiv kirurgi - større inngrep	Se elektiv kirurgi/inngrep

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 5 Anestesi</b>				
Regional anestesi	Kan utføres 48 timer etter siste tablettinntak - avhengig av nyrefunksjon	Kan utføres 48 timer etter siste tablettinntak	Kan utføres 48 timer etter siste tablettinntak	Warfarin seponeres i samsvar med gjeldende retningslinjer - se "Warfarinbehandling i praksis"
Spinal og epidural anestesi	Som ved regional anestesi. Se nærmere informasjon i SPC. Det bør gå minst 24 timer etter siste administrering av tablett før et epiduralkateter fjernes. Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste dosen.	Som ved regional anestesi. Se nærmere informasjon i SPC. Det bør gå minst 24 timer etter siste administrering av tablett før et epiduralkateter fjernes. Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste dosen.	Som ved regional anestesi. Se nærmere informasjon i SPC. Det bør gå minst 24 timer etter siste administrering av tablett før et epiduralkateter fjernes. Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste dosen.	Som ved regional anestesi.

**Tabell 6 Småkirurgi og medisinske prosedyrer (elektive)**

Skopi uten biopsi	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak
Skopi med biopsi	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Arteriepunksjoner, sentralt venekateter	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Tannsten og tanntrekking	Lokal behandling - skylle eller tampong med traneksamsyre	Lokal behandling - skylle eller tampong med traneksamsyre	Lokal behandling - skylle eller tampong med traneksamsyre	Lokal behandling - skylle eller tampong med traneksamsyre	INR bør være under 3.0
Større tanninngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Spinalpunksjon	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Kristabiopsi	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak
Sternalpunksjon	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak
Akupunktur	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Pleuratapping	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Tatovering	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 6 Småkirurgi og medisinske prosedyrer (elektive)</b>				
Elektromyografi (EMG)	Se elektiv kirurgi - små inngrep Ingen tiltak	Se elektiv kirurgi - små inngrep Ingen tiltak	Se elektiv kirurgi - små inngrep Ingen tiltak	Se elektiv kirurgi - små inngrep Ingen tiltak
Kataraktoperasjon	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Prostatabiopsi	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Leverbiopsi	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Hudbiopsi, fjerning av nevus og lignende	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Angiografi	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Øyelokksoperasjoner	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Hudtransplantasjon	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Elektrokonvulsiv behandling (ECT)	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Botulinuminjeksjoner	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Intramuskulære eller dype subkutane injeksjoner	Settes umiddelbart før neste dose ("trough"-nivå) - unngå maks ("peak") medikamentnivå	Settes umiddelbart før neste dose ("trough"-nivå) - unngå maks ("peak") medikamentnivå	Settes umiddelbart før neste dose ("trough"-nivå) - unngå maks ("peak") medikamentnivå	Unggås hvis INR>2.0 målt injeksjonsdagen

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivarokksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 7 Kardiologi</b>				
Akutt koronarsyndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UAP/NSTEMI - seponer dabigatran og gi ASA og ADP-reseptor blokker. Etter 12 t, gi subkutant LMV heparin. Deretter lokale rutiner ved angiografi lab.</li> <li>• Ved STEMI som skal til primær PCI eller trombolyse: gi ASA og ADP-reseptor blokker. Deretter lokale rutiner ved angiografi lab.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UAP/NSTEMI - seponer rivarokksaban og gi ASA og ADP-reseptor blokker. Etter 12 t, gi subkutant LMV heparin. Deretter lokale rutiner ved angiografi lab.</li> <li>• Ved STEMI som skal til primær PCI eller trombolyse: gi ASA og ADP-reseptor blokker. Deretter lokale rutiner ved angiografi lab.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UAP/NSTEMI - seponer apixaban og gi ASA og ADP-reseptor blokker. Etter 12 t, gi subkutant LMV heparin. Deretter lokale rutiner ved angiografi lab.</li> <li>• Ved STEMI som skal til primær PCI eller trombolyse: gi ASA og ADP-reseptor blokker. Deretter lokale rutiner ved angiografi lab.</li> </ul>	
PCI og trippelbehandling	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Om mulig; seponer 1 døgn før PCI ved GFR &gt;50 ml/min; &gt;2 døgn ved GFR 30-50 ml/min</li> <li>•Tilbakeholden med DES hos pasienter med behov for antikoagulasjon. Trippel-behandling med ASA, klopidogrel og dabigatran 110 mg x 2 i 1 måned kan vurderes (gjelder BMS), deretter dabigatran og ASA (warfarin best dokumentert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Om mulig, seponer 1 døgn før PCI</li> <li>• Tilbakeholden med DES</li> <li>• Det finnes foreløpig ikke data på sikkerhet ved trippel-behandling med ASA, klopidogrel og rivarokksaban</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Om mulig, seponer 1 døgn før PCI</li> <li>• Tilbakeholden med DES</li> <li>• Det finnes foreløpig ikke data på sikkerhet ved trippel-behandling med ASA, klopidogrel og apixaban</li> </ul>	INR 2.3 (2.0-2.5)

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 7 Kardiologi</b>				
Elektiv elektrokonvertering ved atrieflimmer	Pasienter kan fortsette behandling med dabigatran i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan gjennomføres etter minst 3 ukers behandling med 150 mg x 2 (ev 110 mg x 2 hos pasienter &gt;80 år)</li> <li>• Kontroller at pasienten har tatt medikamentet i henhold til forskrivning i minst 3 uker før konvertering</li> <li>• Videre behandling med antikoagulantia skal vurderes individuelt, men skal uansett fortsette i minst 4-6 uker</li> </ul>	Behandling kan starte eller fortsette hos pasienter som har behov for konvertering. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontroller at pasienten har tatt medikamentet i henhold til forskrivning i minst 3 uker før konvertering</li> <li>• Videre behandling med antikoagulantia skal vurderes individuelt, men skal uansett fortsette i minst 4-6 uker.</li> </ul>	Pasienter kan fortsette behandling med apixaban i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontroller at pasienten har tatt medikamentet i henhold til forskrivning i minst 3 uker før konvertering</li> <li>• Videre behandling med antikoagulantia skal vurderes individuelt, men skal uansett fortsette i minst 4-6 uker.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• INR skal ha vært i terapeutisk nivå &gt;2.2 i minimum 3 uker før konvertering</li> <li>• Behov for antikoagulasjon videre skal vurderes individuelt, men skal uansett fortsette i minst 4-6 uker</li> </ul>
Transøsofagus ekko	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	INR <2.8
Venstresidig hjertekaterisering	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	INR <2.8
Pacemakerinnleggelse	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	INR <2.8

## Tabell 8 Nevrologi

Trombolyse ved hjerneinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuell vurdering basert på tid fra siste dose og nyrefunksjon</li> <li>• Trombolyse kan gis dersom APTT og INR er normale</li> <li>• Dersom APTT eller INR er økt eller det er &lt;12 timer siden siste tablettinntak, bør ikke trombolyse gis; vurder istedet mekanisk trombekтоми</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuell vurdering basert på tid fra siste dose</li> <li>• Begrenset nytte av APTT og INR</li> <li>• Dersom det er &lt;12 timer siden siste tablettinntak, bør ikke trombolyse gis; vurder istedet mekanisk trombekтоми</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuell vurdering basert på tid fra siste dose</li> <li>• Begrenset nytte av APTT og INR.</li> <li>• Dersom det er &lt;12 timer siden siste tablettinntak, bør ikke trombolyse gis; vurder istedet mekanisk trombekтоми</li> </ul>	<p>Kan utføres ved INR&lt;1.8</p> <p>Ved INR ≥ 1.8 bør mekanisk trombekтоми vurderes</p>
Hjerneblødning	Se avsnitt om blødning	Se avsnitt om blødning	Se avsnitt om blødning	Se avsnitt om blødning

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 9 Blødning og blødningsrisiko</b>				
Generelle tiltak ved blødning	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mål Hb, trombocytter, kreatinin, eGFR, ALAT, gamma-GT, APTT, INR</li> <li>• Identifiser tid fra siste dose</li> <li>• Vurdér mekanisk kompresjon</li> <li>• Vurdér blodtransfusjon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mål Hb, trombocytter, kreatinin, eGFR, ALAT, gamma-GT, APTT, INR</li> <li>• Identifiser tid fra siste dose</li> <li>• Vurdér mekanisk kompresjon</li> <li>• Vurdér blodtransfusjon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mål Hb, trombocytter, kreatinin, eGFR, ALAT, gamma-GT, APTT, INR</li> <li>• Identifiser tid fra siste dose</li> <li>• Vurdér mekanisk kompresjon</li> <li>• Vurdér blodtransfusjon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mål Hb, trombocytter, kreatinin, eGFR, ALAT, gamma-GT, APTT, INR</li> <li>• Vurdér mekanisk kompresjon</li> <li>• Vurdér blodtransfusjon</li> <li>• Vurdér vitamin K</li> </ul>
Mindre blødninger	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle tiltak ved blødning</li> <li>• Hopp over 2-4 doser</li> <li>• Fortsett når blødning har stoppet (vurdér indikasjon)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle tiltak ved blødning</li> <li>• Hopp over 1-2 doser</li> <li>• Fortsett når blødning har stoppet (vurdér indikasjon)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle tiltak ved blødning</li> <li>• Hopp over 2-4 doser</li> <li>• Fortsett når blødning har stoppet (vurdér indikasjon)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle tiltak ved blødning</li> <li>• Hopp over 1-3 doser; deretter ny INR kontroll</li> <li>• Vurdér vitamin K 1-3 mg p.o.</li> <li>• Fortsett når blødning har stoppet (vurdér indikasjon)</li> </ul>
Akutt gastrointestinal blødning	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle tiltak ved blødning</li> <li>• Stopp inntil blødningskilde er identifisert og behandlet</li> <li>• Vurdér PCC 30-50 E/kg, ev aktivert PCC (aPCC) 50-80 E/kg dersom dette er tilgjengelig</li> <li>• Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert dose videre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle tiltak ved blødning</li> <li>• Stopp inntil blødningskilde er identifisert og behandlet</li> <li>• Vurdér PCC 30-50 E/kg</li> <li>• Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert dose videre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle tiltak ved blødning</li> <li>• Stopp inntil blødningskilde er identifisert og behandlet</li> <li>• Vurdér PCC 30-50 E/kg</li> <li>• Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert dose videre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle tiltak ved blødning</li> <li>• Stopp inntil blødningskilde er identifisert og behandlet</li> <li>• Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert dose videre</li> <li>• Vurdér vitamin K (1-5 mg)</li> <li>• Vurdér PCC 20-30 E/kg</li> </ul>

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 9 Blødning og blødningsrisiko</b>				
Hjerneblødning	<p>Generelle tiltak ved blødning og i tillegg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gi PCC 30-50 E/kg eller alternativt aktivert PCC (aPCC) 50-80 E/kg dersom dette er tilgjengelig</li> <li>• Alternativt kan rekombinant aktivert faktor VII (NovoSeven) 90 µg/kg iv forsøkes, men dokumentasjon for effekt mangler</li> </ul>	<p>Generelle tiltak ved blødning og i tillegg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gi PCC 30-50 E/kg</li> <li>• Alternativt kan rekombinant aktivert faktor VII (NovoSeven) 90 µg/kg iv forsøkes, men dokumentasjon for effekt mangler</li> </ul>	<p>Generelle tiltak ved blødning og i tillegg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gi PCC 30-50 E/kg</li> <li>• Alternativt kan rekombinant aktivert faktor VII (NovoSeven) 90 µg/kg iv forsøkes, men dokumentasjon for effekt mangler</li> </ul>	<p>Generelle tiltak ved blødning +</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gi vitamin K 5-10 mg +</li> <li>• Gi PCC 20-30 E/kg</li> </ul>
Blødningsbetinget anemi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vurdér seponering inntil årsak er avklart, ev behandlet</li> <li>• Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert dose videre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vurdér seponering inntil årsak er avklart, ev behandlet</li> <li>• Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert dose videre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vurdér seponering inntil årsak er avklart, ev behandlet</li> <li>• Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert dose videre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vurdér seponering inntil årsak er avklart, ev behandlet</li> <li>• Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert intensitet (lavere INR) videre</li> </ul>
Anemi av ukjent årsak	Som ved blødningsbetinget anemi; anemi er en generell risikofaktor for blødning - vurdér indikasjon og dose	Som ved blødningsbetinget anemi; anemi er en generell risikofaktor for blødning - vurdér indikasjon og dose	Som ved blødningsbetinget anemi; anemi er en generell risikofaktor for blødning - vurdér indikasjon og dose	Som ved blødningsbetinget anemi; anemi er en generell risikofaktor for blødning - vurdér indikasjon og intensitet
Store menstruasjonsblødninger	Vurdér traneksamsyre, ev hormonspiral	Vurdér traneksamsyre, ev hormonspiral	Vurdér traneksamsyre, ev hormonspiral	Vurdér traneksamsyre, ev hormonspiral

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 9 Blødning og blødningsrisiko</b>				
Slag mot hode eller større muskelgrupper, risiko for kompartment-syndrom	Pasienten bør oppsøke lege (må informeres om dette); Generelle tiltak ved blødning og i tillegg: • vurdér midlertidig seponering • observasjon 24 t - vurdér CT eller relevant diagnostikk	Pasienten bør oppsøke lege (må informeres om dette); Generelle tiltak ved blødning og i tillegg: • vurdér midlertidig seponering • observasjon 24 t - vurdér CT eller relevant diagnostikk	Pasienten bør oppsøke lege (må informeres om dette); Generelle tiltak ved blødning og i tillegg: • vurdér midlertidig seponering • observasjon 24 t - vurdér CT eller relevant diagnostikk	Pasienten bør oppsøke lege (må informeres om dette); Generelle tiltak ved blødning og i tillegg: • vurdér midlertidig seponering • observasjon 24 t - vurdér CT eller relevant diagnostikk
<b>Tabell 10 Bytte mellom ulike blodfortynnende legemidler</b>				
Overgang fra warfarin til DOAK	Warfarin seponeres, dabigatran startes ved INR <2.0	Profylaktisk behandling ved atrieflimmer: warfarin seponeres, rivaroksaban startes ved INR ≤3.0  Behandling/profylakse mot venøs trombose (DVT/LE): warfarin seponeres, rivaroksaban startes ved INR ≤2.5	Warfarin seponeres, apixaban startes ved INR < 2.0	Ikke relevant

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 10 Bytte mellom ulike blodfortynnende legemidler</b>				
Overgang fra DOAK til warfarin	Tidspunktet for start av warfarin skal styres etter GFR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved GFR <math>\geq 50</math> ml/min: warfarin startes 3 dager før seponering av dabigatran</li> <li>• Ved GFR 30-50 ml/min: warfarin startes 2 dager før seponering av dabigatran</li> </ul> Dabigatran kan påvirke INR. Effekten er ubetydelig ved lav plasmakonsentrasjon og INR test bør derfor utføres så lang tid som mulig etter siste dose, optimalt rett før neste dose	Start warfarin sammen med rivaroksaban inntil INR er $\geq 2.0$ ; warfarindosering etter gjeldende retningslinjer ved oppstart.  Rivaroksaban kan påvirke INR. Effekten er ubetydelig ved lav plasmakonsentrasjon og INR test bør derfor utføres så lang tid som mulig etter siste dose, optimalt rett før neste dose	Start warfarin sammen med apixaban. Etter 2 dagers samtidig behandling tas en INR-prøve før neste planlagte dose av apixaban. Forsett samtidig administrering av apixaban og warfarin inntil INR er $\geq 2.0$  Apixaban kan påvirke INR. Effekten er ubetydelig ved lav plasmakonsentrasjon og INR-test bør derfor utføres så lang tid som mulig etter siste dose, optimalt rett før neste dose	Ikke relevant
<b>Tabell 11 Overdosering/forgiftning/interaksjoner</b>				
Generelle tiltak ved overdose/forgiftning	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mål Hb, trombocytter, kreatinin, eGFR, ALAT, gamma-GT, APTT, INR</li> <li>• Identifiser tid fra siste dose</li> </ul> Hopp over to doser - vurder i forhold til nyrefunksjonen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mål Hb, trombocytter, kreatinin, eGFR, ALAT, gamma-GT, APTT, INR</li> <li>• Identifiser tid fra siste dose</li> </ul> Hopp over en dose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mål Hb, trombocytter, kreatinin, eGFR, ALAT, gamma-GT, APTT, INR</li> <li>• Identifiser tid fra siste dose</li> </ul> Hopp over to doser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mål Hb, trombocytter, INR</li> </ul> Seponer én eller to dager - deretter ny INR-kontroll
Feilaktig dosering (eksempel, dobbel eller tredobbel dose)	Hopp over to doser - vurder i forhold til nyrefunksjonen	Hopp over en dose	Hopp over to doser	Seponer én eller to dager - deretter ny INR-kontroll

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 11 Overdosering/forgiftning/interaksjoner</b>				
Forgiftning/villet overdose	<ul style="list-style-type: none"> <li>Generelle tiltak ved overdose/ forgiftning</li> <li>Oppretthold høy diurese</li> <li>Vurdér aktivt kull (ved inntak &lt;2 timer forut)</li> <li>Vurdér dialyse (lite klinisk erfaring)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Generelle tiltak ved overdose/ forgiftning</li> <li>Usikker nytte av APTT og INR</li> <li>Vurdér aktivt kull (ved inntak &lt;2 timer forut)</li> <li>Høy proteinbinding - ingen effekt av dialyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Generelle tiltak ved overdose/ forgiftning</li> <li>Usikker nytte av APTT og INR</li> <li>Vurdér aktivt kull (ved inntak &lt;2 timer forut)</li> <li>Høy proteinbinding - ingen effekt av dialyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Generelle tiltak ved overdose/ forgiftning</li> <li>Vurdér aktivt kull (ved inntak &lt;2 timer forut)</li> <li>Gi vitamin K - individuell dosering, ev gjentatt avhengig av INR (daglig måling)</li> </ul>
Interaksjoner med legemidler Det anbefales å bruke en interaksjonsdatabase for å avklare interaksjonsrisiko <a href="http://www.legemiddelinteraksjoner.no">www.legemiddelinteraksjoner.no</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Samtidig bruk av platehemmer og NSAIDs gir økt blødningsfare</li> <li>Ingen interaksjon med CYP-hemmere</li> <li>P-gp-hemmere gir økt plasmakonsentrasjon og blødningsfare; bl.a. kinidin, ketokonazol, itraconazol, ciklosporin, dronedaron, klaritromycin og HIV-midler</li> <li>P-gp-induktorer gir redusert plasmakonsentrasjon/effekt; bl.a. rifampicin, karbamazepin, fenytoin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Samtidig bruk av platehemmer og NSAIDs gir økt blødningsfare</li> <li>CYP3A4 og P-gp-hemmere gir økt plasmakonsentrasjon og blødningsfare; bl.a. azol-antimykotika (eks. itraconazol, ketokonazol) eller HIV-protease-hemmere (eks. ritonavir)</li> <li>CYP3A4 og P-gp-induktorer gir redusert plasmakonsentrasjon; bl.a. rifampicin, karbamazepin, fenytoin og fenobarbital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Samtidig bruk av platehemmer og NSAIDs gir økt blødningsfare</li> <li>CYP3A4 og P-gp-hemmere gir økt plasmakonsentrasjon og blødningsfare; bl.a. azol-antimykotika (eks. itraconazol, ketokonazol) eller HIV-protease-hemmere (eks. ritonavir)</li> <li>CYP3A4 og P-gp-induktorer gir redusert plasmakonsentrasjon; bl.a. rifampicin, karbamazepin, fenytoin og fenobarbital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mange ulike interaksjoner</li> <li>Samtidig bruk av platehemmer og NSAIDs gir økt blødningsfare</li> <li>Hemmere av CYP2C9 (bl.a. flukonazol og amiodaron) og CYP3A4 vil øke effekten (og blødningsfaren), mens induktorer av CYP2C9 (bl.a. rifampicin) og CYP3A4 vil redusere effekten</li> </ul>
Interaksjoner med naturlegemidler	Trolig redusert effekt ved bruk av Johannesurt (=Hypericum perforatum) - P-gp / CYP-induktor	Trolig redusert effekt ved bruk av Johannesurt (=Hypericum perforatum) - P-gp / CYP-induktor	Trolig redusert effekt ved bruk av Johannesurt (=Hypericum perforatum) - P-gp / CYP-induktor	Mange interaksjoner, bl.a. Johannesurt (CYP2C9 og CYP3A4-induksjon)
Interaksjoner med mat og alkohol	Ingen kjente	Ingen kjente	Ingen kjente	Mange interaksjoner, bl.a. variasjon i vitamin K i kosten

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 12 Etterlevelse av behandlingen, bivirkninger</b>				
Etterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skal tas morgen og kveld på omtrent samme tid hver dag</li> <li>• Kapslene kan tas med eller uten mat, skal svelges hele med vann og må ikke knuses, tygges eller løses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tas én eller to ganger daglig, avhengig av indikasjon; bør tas på omtrent samme tid hver dag</li> <li>• Svelges hele med vann, 15 mg og 20 mg tabl tas med mat. 2.5 mg og 10 mg tabl tas med eller uten mat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skal tas morgen og kveld på omtrent samme tid hver dag.</li> <li>• Svelges med vann, med eller uten mat.</li> </ul>	Tablettene doseres individuelt basert på INR monitorering. Hele døgndosen tas på omtrent samme tid hver dag. Svelges hele med vann. Viktig med regelmessig kosthold med daglig inntak av grønnsaker og jevnlig blodprøver for oppfølging av behandlingen.
Multidose og dosett	Bør ikke legges i dosett/multidose. Kapslene skal oppbevares i originalpakningen, fordi de er følsomme for fuktighet. Må derfor gis separat som tillegg til legemidler gitt i dosett/multidose. En spesialdesignet dosett til bruk for dabigatran finnes tilgjengelig og kan benyttes. Denne kan fås eller bestilles i apotek.	Kan gis i dosett/multidose.	Kan gis i dosett/multidose	Gis separat som tillegg til multidose (i overenstemmelse med dagspesifikk dosering)
Vær spesielt oppmerksom på evt. bytte hos pasienter som får sine medisiner ferdigpakket i <b>multidose</b> . Det må kontrolleres spesielt at pasienter som starter opp med et nytt antikoagulasjonsmiddel ved evt. feil eller misforståelse ikke fortsetter med tidligere gitt antikoagulasjonsmiddel samtidig. Slik dobbeltbehandling kan få svært alvorlige følger.				

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 12 Etterlevelse av behandlingen, bivirkninger</b>				
Glemt tablett	<p>Antikoagulasjonseffekt inntretr raskt (1-3 timer) etter ny tablett</p> <p>Uteglemt tablett tas dersom det er mer enn 6 timer til neste dose. Hvis det er kortere enn 6 timer til neste dose, hopper man over den uteglemte dosen.</p>	<p>Antikoagulasjonseffekt inntretr raskt (1-3 timer) etter ny tablett</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved dosering én gang daglig:</li> </ul> <p>Uteglemt dose tas så snart pasienten husker det, men det må ikke tas mer enn én tablett på samme dag</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved dosering to ganger daglig:</li> </ul> <p>Uteglemt dose tas så snart pasienten husker det, men det må ikke tas mer enn to 15 mg tabletter på samme dag. I dette tilfellet kan to 15 mg tabletter tas samtidig.</p>	<p>Antikoagulasjonseffekt inntretr raskt (1-3 timer) etter ny tablett</p> <p>Dersom en dose blir glemt bør pasienten ta apixaban umiddelbart og fortsette behandlingen to ganger daglig som tidligere</p>	<p>Uteglemt dose tas så snart pasienten husker det samme dag - flere uteglemte doser kompenseres over 1-3 dager</p>
Forsiktighetsregler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doseendring ved nedsatt nyrefunksjon. Se SPC</li> <li>• Forsiktighet (vurdér dosereduksjon) eller kontraindikasjon ved økt blødningsstendens (f.eks. nedsatt leverfunksjon, anemi, trombocytopeni) (se pakningsvedlegg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doseendring ved nedsatt nyrefunksjon. Se SPC</li> <li>• Forsiktighet (vurdér dosereduksjon) eller kontraindikasjon ved økt blødningsstendens (f.eks. nedsatt leverfunksjon, anemi, trombocytopeni) (se pakningsvedlegg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved eGFR 15-29 ml/min eller 2 av følgende: <math>\geq 80</math> år, <math>\leq 60</math> kg, kreatinin <math>\geq 133 \mu\text{mol/l}</math> bør laveste dose apixaban brukes; 2,5 mg x2. Se SPC.</li> <li>• Forsiktighet (vurdér dosereduksjon) eller kontraindikasjon ved økt blødningsstendens (f.eks. nedsatt leverfunksjon, anemi, trombocytopeni) (se pakningsvedlegg)</li> </ul>	<p>Forsiktighet (vurdér dosereduksjon) eller kontraindikasjon ved økt blødningsstendens (f.eks. nedsatt leverfunksjon, anemi, trombocytopeni) (se pakningsvedlegg)</p>

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 12 Etterlevelse av behandlingen, bivirkninger</b>				
Informasjonsmaterieill	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparatomtale (SPC)</li> <li>• Pakningsvedlegg</li> <li>• Informasjonsbrosjyre til helsepersonell (fra produsent)</li> <li>• Pasientkort (fra produsent)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparatomtale (SPC)</li> <li>• Pakningsvedlegg</li> <li>• Informasjonsbrosjyre til helsepersonell (fra produsent)</li> <li>• Pasientkort (fra produsent)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparatomtale (SPC)</li> <li>• Pakningsvedlegg</li> <li>• Informasjonsbrosjyre til helsepersonell (fra produsent)</li> <li>• Pasientkort (fra produsent)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparatomtale (SPC)</li> <li>• Pakningsvedlegg</li> <li>• "Warfarin i praksis"</li> <li>• Informasjonsbrosjyre til helsepersonell (fra produsent)</li> <li>• Pasientkort (fra produsent)</li> <li>• Informasjonsbrosjyre til pasient (fra produsent)</li> </ul>
Bivirkninger	<p><b>Mistanke om legemiddelbivirkning som medfører død, livstruende skade, sykehusinnleggelse/forlenget sykehusopphold, varige alvorlige følger og/eller nye/uventede reaksjoner skal meldes til RELIS i henhold til Legemiddelforskriften. Meldeskjema finnes her: <a href="http://www.relis.no/Bivirkninger">http://www.relis.no/Bivirkninger</a>.</b></p> <p><b>For nye antikoagulantia er det ønskelig at alle bivirkninger meldes - spesielt alle blødninger og tilfelle av ny blodpropp - for å få utvidet kunnskap om sikkerhet av disse legemidlene i vanlig klinisk bruk. Det oppfordres derfor til lavere terskel enn ellers for å melde mistenkte bivirkninger!</b></p> <p><b>Allerede kjente bivirkninger er beskrevet i den godkjente preparatomtalen (SPC) - se <a href="http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch__80333.aspx">http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch__80333.aspx</a></b></p>			
<b>Tabell 13 Svangerskap og amming</b>				
Bruk i svangerskap	Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig (ikke data fra gravide; reproduktiv toksisitet beskrevet i dyreforsøk)	Kontraindisert (ikke data fra gravide; reproduktiv toksisitet beskrevet i dyreforsøk)	Ikke anbefalt (ingen data fra gravide; ikke beskrevet reproduktiv toksisitet i dyreforsøk)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teratogen effekt uke 6-12, også risiko ved senere bruk</li> <li>• Kan være indisert i deler av svangerskapet hos kvinner med høy tromboserisiko (kunstige hjerteventiler, o.a.)</li> </ul>

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 13 Svangerskap og amming</b>				
Oppstart etter fødsel	Vente til amming er avsluttet. Hvis ikke amming er aktuelt, oppstart evt 1 uke etter fødsel	Vente til amming er avsluttet. Hvis ikke amming er aktuelt, oppstart evt 1 uke etter fødsel	Vente til amming er avsluttet. Hvis ikke amming er aktuelt, oppstart evt 1 uke etter fødsel	1-7 dager postpartum, avhengig av trombose og blødningsrisiko.
Amming	Kontraindisert	Kontraindisert	Kontraindisert	Amming er trygt; warfarin går ikke over i morsmelk
<b>Tabell 14 Laboratoriekontroll</b>				
Prøvetaking før oppstart	Hb, trombocytter, kreatinin, eGFR, ALAT og gamma-GT (evt. APTT og INR)	Hb, trombocytter, kreatinin, eGFR, ALAT og gamma-GT (evt. APTT og INR)	Hb, trombocytter, kreatinin, eGFR, ALAT og gamma-GT (evt. APTT og INR)	Hb, trombocytter, kreatinin, eGFR, ALAT og gamma-GT (evt. APTT og INR)
Kontroll/oppfølging	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skal normalt ikke monitoreres</li> <li>• Det anbefales å måle kreatinin og estimere GFR minst en gang årlig. Vurder hyppigere måling ved kjent nedsatt nyrefunksjon, skrøpeligheit og polyfarmasi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skal normalt ikke monitoreres</li> <li>• Det anbefales å måle kreatinin og estimere GFR minst en gang årlig. Vurder hyppigere måling ved kjent nedsatt nyrefunksjon, skrøpeligheit og polyfarmasi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skal normalt ikke monitoreres</li> <li>• Det anbefales å måle kreatinin og estimere GFR minst en gang årlig. Vurder hyppigere måling ved kjent nedsatt nyrefunksjon, skrøpeligheit og polyfarmasi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• INR kontroll hver 4.-6. uke.</li> <li>• Svært stabile: lengre intervaller. Ustabile: kortere intervaller.</li> </ul>
Indikasjon for laboratoriekontroll	Kan være aktuelt ved blødning, kirurgi/traume; overdosering/intoksikasjon; og ved indikasjon for trombolytisk behandling	Kan være aktuelt ved blødning, kirurgi/traume; overdosering/intoksikasjon; og ved indikasjon for trombolytisk behandling	Kan være aktuelt ved blødning, kirurgi/traume; overdosering/intoksikasjon; og ved indikasjon for trombolytisk behandling	Regelmessig INR monitorering (se over)

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivarokksaban	Apixaban	Warfarin
<b>Tabell 14 Laboratoriekontroll</b>				
Tolkning av APTT og INR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• APTT - 70-90 sek - høy plasmakonsentrasjon</li> <li>• APTT &gt;90 sek forenlig med mulig overdosering</li> <li>• INR &gt;1.5 (sykehusmetoder) forenlig med overdosering</li> </ul>	Usikker nytte av APTT og INR; normale verdier ses til tross for høy plasmakonsentrasjon, men høy APTT og INR kan tyde på høy konsentrasjon/overdosering	Usikker nytte av APTT og INR; normale verdier ses til tross for høy plasmakonsentrasjon, men høy APTT og INR kan tyde på høy konsentrasjon/overdosering	INR mål 2.5 (2.0-3.0) for de fleste indikasjonene INR mål 3.0 (2.5-3.5) - kunstige hjerteklaffer med høy risiko - enkelte arterielle indikasjoner INR mål 2.3 (2.0-2.5) - kombinasjon med ASA
Påvirkning på andre laboratorieanalyser	Koagulasjonsprøver kan påvirkes mye; bør unngå utredning under behandling. Prøve bør tas før oppstart eller cirka 1 uke etter seponering.	Koagulasjonsprøver kan påvirkes mye; bør unngå utredning under behandling. Prøve bør tas før oppstart eller cirka 1 uke etter seponering.	Koagulasjonsprøver kan påvirkes mye; bør unngå utredning under behandling. Prøve bør tas før oppstart eller cirka 1 uke etter seponering.	K-vitamin avhengige faktorer blir lave (faktor II, VII, IX og X og protein C og S). Prøve bør tas før oppstart eller cirka 2 uker etter seponering.

## Fotnoter

### Glomerulær filtrasjons-rate (GFR)

Ved de fleste norske sykehuslaboratorier får man oppgitt estimert GFR (eGFR) samtidig med kreatinverdi. Det benyttes en formel (MDRD eller CKD-EPI) som beregner GFR i mL/min/1.73m<sup>2</sup> ved hjelp av kreatinverdi, alder og kjønn, og denne verdien benyttes til å gjøre en første vurdering av pasientens nyrefunksjon. Dersom GFR er over 60, har pasienten en nyrefunksjon som ikke tilsier dosereduksjon. Dersom GFR er under 60, bør det tas hensyn til kroppsstørrelse og GFR bør justeres i forhold til pasientens overflate (reell GFR\*). Overflate beregnes ved hjelp av formel for body surface area (BSA) som finnes på <http://halls.md/body-surface-area/bsa.htm>. Reell GFR = estimert GFR/1.73 x BSA. Eks. eGFR = 59 hos kvinne 1.60m og 45kg. BSA = 1.41m<sup>2</sup>. Reell GFR = 59/1.73 x 1.41 = 48.1 mL/min. Denne kan beregnes ved hjelp av kalkulator som finnes på <http://nevro.legehandboka.no/skjema-kalkulatorer/kalkulatorer/diverse/egfr-kalkulator-30424.html>. Den reelle GFR bør benyttes for vurdering av om dosen av antikoagulasjonsmiddelet skal reduseres eller ikke. Hos pasienter med redusert muskelmasse (obs eldre), raskt endrende nyrefunksjon, eller ekstreme dietter kan det være nødvendig å gjøre en nøyaktig GFR måling (iohexol clearance eller Cr-EDTA clearance) for å kunne oppnå en tilstrekkelig sikker bestemmelse av pasientens nyrefunksjon.

\*Reell GFR er fortsatt en estimert GFR, men er nå basert på kroppsoverflate (høyde og vekt), i tillegg til kreatinverdi, alder og kjønn. Se også vedlegg 1, side 49.

Warfarinbehandling i praksis 2. utg. - Tidsskrift for den norske legeforening - <http://legeforeningen.no/PageFiles/25973/Warfarinbehandling%20i%20praksis.pdf>

**Medikamenter**

<b>Generisk navn</b>	<b>Legemiddel</b>
Apixaban	Eliquis
Dabigatran	Pradaxa
Rivarokksaban	Xarelto
Eptacog alfa	NovoSeven (NovoNordisk)
Protrompleks konsentrat	Prothromplex (Baxter) --- Octaplex (Octapharma)
Traneksamsyre	Cyklokapron

## 8. Generell informasjon om de nye antikoagulasjonsmidlene

### Dabigatran etexilat (Pradaxa)

#### Farmakokinetikk/dynamikk

Dabigatran etexilat er en direkte faktor IIa-(trombin) hemmer. Dabigatran etexilat er et inaktivt prodrug som omdannes raskt til det farmakologisk aktive dabigatran etter inntak. Biotilgjengeligheten er lav og dabigatran doseres derfor høyere enn de to andre nye perorale antikoagulasjonsmidlene. Maksimal konsentrasjon oppnås 0.5 - 2 timer etter inntak. Dabigatran metaboliseres ikke via CYP450-systemet, men er substrat for efflukstransportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Dabigatran skilles for det meste ut gjennom nyrene (85%). Legemiddelet har en gjennomsnittlig halveringstid på om lag 14 timer hos friske, eldre mennesker. Halveringstiden øker gradvis med reduksjon i GFR (28 timer v/GFR < 30 ml/min), og det er risiko for akkumulering av dabigatran med økt blødningsrisiko ved betydelig nedsatt nyrefunksjon. Dosereduksjon kan være nødvendig (se SPC), og ved GFR < 30 ml/min er dabigatran kontraindisert. Til tross for den korte halveringstiden bør man være oppmerksom på at dabigatran bør seponeres et par dager før kirurgi og andre prosedyrer (lengre ved nedsatt nyrefunksjon) for å redusere blødningsrisiko under prosedyren. Hos de fleste pasienter har legemiddelet en forutsigbar dose-respons, og trenger ikke monitoreres rutinemessig.

#### Godkjente indikasjoner for dabigatran

*Atrieflimmer (110 mg og 150 mg kapsler):*

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer, slik som:

- tidligere slag eller TIA (transitorisk iskemisk attack)
- symptomatisk hjertesvikt  $\geq$  New York Heart Association (NYHA) klasse 2
- alder  $\geq$  75 år
- hjertesvikt  $\geq$  New York Heart Association (NYHA) klasse 2
- Diabetes mellitus, hypertensjon

*Dyp venetrombose og lungeembolisme (110 og 150 mg).*

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebygging av residiverende dyp vene trombose (DVT) og lunge-emboli (LE) hos voksne.

*Forebygging av venøs trombose ved hofte- og knekirurgi (75 mg og 110 mg kapsler):*

Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

#### Dosering

Doseringsanvisning må følges nøye, se [preparatomtale](#) pkt. 4.2. Husk justering av dose ved nedsatt nyrefunksjon. Lenken peker til et samledokument for alle styrker og legemiddelformer.

#### Hvordan ta legemiddelet?

Kapslene kan tas med eller uten mat og skal svelges hele med vann. Kapslene må ikke knuses eller åpnes da dette kan gi økt blødningsrisiko.

**Glemt dose** ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer eller DVT/LE:

Det er viktig å ta legemiddelet til fast tid som bestemt av legen. Dersom legemiddelet glemmes, vil beskyttelsen mot hjerneinfarkt eller blodpropp raskt tapes.

Dersom en dose glemmes, kan denne dosen tas opptil 6 timer før neste planlagte dose. Dersom det gjenstår mindre enn 6 timer til neste planlagte dose skal den glemte dosen utelates.

Det må ikke tas dobbel dose som en erstatning for glemt dose.

### **Overgang ved evt. bytte fra warfarin til dabigatran**

Dersom det finnes indikasjon for å bytte fra warfarin til dabigatran ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer skal warfarin-behandlingen stoppes og dabigatran startes opp når INR<2.0.

### **Forsiktighetsregler**

Se [preparatomtale](#) pkt. 4.4. Lenken peker til et samledokument for alle styrker og legemiddelformer.

### **Kontraindikasjoner**

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min)
- Aktiv klinisk blødning
- Skade eller tilstand med signifikant økt risiko for større blødninger
- Samtidig behandling med andre antikoagulasjonsmidler som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært (LMV) heparin (enoksaparin, dalteparin, tinzaparin), heparinderivater (fondaparinuks), perorale antikoagulasjonsmidler (warfarin, rivaroksaban, apixaban), unntatt i situasjoner som bytte til eller fra dabigatran eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent
- Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, ciklosporin, itraconazol og dronedaron
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling

### **Svangerskap og amming**

Kontraindisert

### **Interaksjoner**

Se preparatomtale for beskrivelse av interaksjonsrisiko, evt. foreta et [interaksjonssøk](#).

Bl.a. må forsiktighet utvises ved evt. samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen ved å hemme plateaggregasjonen.

Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko omfatter bl.a. bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert acetylsalisylsyre (ASA), klopidogrel, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og selektive noradrenalin- og serotoninreopptakshemmere (SNRI), evt. andre legemidler som kan svekke hemostasen. Data fra fase III-studien RE-LY hos pasienter med atrieflimmer viste at samtidig bruk av platehemmere, ASA eller klopidogrel doblet forekomsten av større blødninger både med dabigatran etexilat og warfarin.

Interaksjoner med legemidler som påvirker efflukstransportproteinet P-gp kan forekomme. Sterke P-gp-hemmere som ketokonazol, dronedaron, amiodaron, kinidin, klaritromycin og verapamil, forventes å gi økt konsentrasjon av dabigatran. Ketokonazol og dronedaron er kontraindiserte ved behandling med dabigatran. Dersom dabigatran kombineres med amiodaron, kinidin eller klaritromycin skal dette skje under nøye klinisk observasjon. Ved kombinasjon av dabigatran med verapamil, anbefales dosereduksjon av dabigatran.

Samtidig behandling med P-gp-indusere som rifamipicin, karbamazepin, fenytoin eller Johannesurt forventes å gi redusert konsentrasjon av dabigatran og bør unngås.

### Refusjon

Dabigatran har refusjon på blå resept for alle godkjente indikasjoner. Se informasjon i [Legemiddelsøk for dabigatran](#). Informasjon om blå resept fremkommer under fanen «Refusjon»

### Rivaroksaban (Xarelto)

Rivaroksaban er en direkte faktor Xa-hemmer. Maksimal konsentrasjon oppnås 2 - 4 timer etter peroralt inntak. Biotilgjengeligheten er høy; 80-100 % ved dosen 2,5 mg og 10 mg, uavhengig av om dosen tas på fastende eller ikke-fastende mage. Oral biotilgjengelighet for 20 mg tablettene er 66% pga redusert absorpsjon. Inntak sammen med mat gir nesten fullstendig absorpsjon. Både 15 mg og 20 mg tablettene av rivaroksaban skal tas sammen med mat.

Rivaroksaban metaboliseres via CYP450-systemet og er samtidig også substrat for transporteffluksproteinet P-gp. Metaboliseringen via CYP450 omfatter ca. 2/3 av inntatt dose og skjer via CYP3A4 og CYP2J2, samt via CYP-uavhengige mekanismer. Ca. 1/3 av aktivt virkestoff utskilles uforandret via nyrene.

Rivaroksaban har kort halveringstid (ca. 8 timer) hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hos eldre er terminal halveringstid 11-13 timer. Halveringstiden øker til ca. 10 timer ved GFR < 30 ml/min. Risiko for akkumulering er mindre enn for dabigatran. Ved GFR < 15 ml/min anbefales rivaroksaban ikke brukt. Legemiddelet har en forutsigbar dose-responsrelasjon hos de fleste pasienter, og trenger ikke monitoreres rutinemessig.

### Godkjente indikasjoner for rivaroksaban

#### *Atrieflimmer (15 og 20 mg tabl):*

Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffe-assosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som hjertesvikt, hypertensjon, alder  $\geq 75$  år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall.

#### *Dyp venetrombose og lungeembolisme (15 og 20 mg tabl):*

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE) og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT/LE hos voksne.

#### *Forebygging av venøs trombose ved hofte- og knekirurgi (10 mg tabl):*

Forebygging av venøs trombose hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.

*Forebygging av aterotrombotiske hendelser (2,5 mg tabl).*

Rivaroksaban, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopido­grel eller tiklopidin, er indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet

### **Dosering**

Doseringsanvisning finnes i [preparatomtalen](#) pkt. 4.2. Denne må følges nøye. Lenken peker til et samledokument for alle styrker og legemiddelformer.

### **Hvordan ta legemiddelet?**

Svelges hele med vann, 15 mg og 20 mg tabletter skal tas sammen med mat. 2,5 mg og 10 mg tabletter kan tas med eller uten mat.

**Glemt dose** i forbindelse med forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer:

Dersom en dose glemmes bør pasienten ta rivaroksaban umiddelbart og fortsette neste dag som anbefalt med én daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for en glemt dose.

*NB! Ved glemt dose i forbindelse med behandling av DVT eller LE og forebygging av tilbakevendende DVT eller LE: se preparatomtalen.*

### **Overgang ved evt. bytte fra warfarin til rivaroksaban**

Dersom det finnes indikasjon for å bytte fra warfarin til rivaroksaban ved forebygging av slag og systemisk embolisme ved atrieflimmer skal warfarin-behandlingen stoppes og oppstart med rivaroksaban startes når INR er  $\leq 3,0$ .

Ved behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall startes rivaroksaban når INR er  $\leq 2,5$ .

### **Forsiktighetsregler**

Se [preparatomtalen](#) pkt. 4.4. Lenken peker til et samledokument for alle styrker og legemiddelformer.

### **Kontraindikasjoner**

- Klinisk signifikant aktiv blødning.
- Lesjoner eller tilstander med betydelig risiko for alvorlig blødning
- Samtidig behandling med andre antikoagulasjonsmidler med noen unntak, se preparatomtale
- Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko
- Svangerskap og amming
- Ved indikasjonen etter hendelser med akutt koronarsyndrom (se over) gjelder også følgende kontraindikasjon: Samtidig behandling av akutt koronarsyndrom med platehemmere hos pasienter med tidligere slag eller et forbigående iskemisk anfall (TIA)

### **Svangerskap og amming**

Kontraindisert

### **Interaksjoner**

Se preparatomtale for nærmere beskrivelse av interaksjonsrisiko, evt. foreta et [interaksjonssøk](#).

Bl.a. må det utvises forsiktighet ved evt. samtidig behandling med med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert acetylsalisylsyre, og blodplateaggregasjonshekkere, da disse legemidlene øker blødningsrisikoen.

Bruk av rivaroksaban er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som både hemmer CYP3A4 og P-gp, slik som azol-antimykotika (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehekkere (eks. ritonavir). Vær også oppmerksom på at inntak av grapefrukt kan gi økt konsentrasjon av rivaroksaban og forsiktighet bør utvises.

Sterke induktorer av CYP3A4 vil gi nedsatt plasmakonsentrasjon av rivaroksaban, slik som rifampicin. Fenytoin, karbamazepin, fenobarbital og Johannesurt er også sterke induktorer av CYP3A4. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av rivaroksaban og slike legemidler og bruk av Johannesurt bør unngås.

Interaksjonsproblematikken i forhold til næringsmidler er ikke tilstrekkelig kartlagt, men så langt synes det å være få interaksjoner.

### Refusjon

Rivaroksaban har refusjon på blå resept for alle godkjente indikasjoner. Se informasjon i [Legemiddelsøk for rivaroksaban](#). Informasjon om blå resept fremkommer under fanen «Refusjon»

### Apixaban (Eliquis)

Apixaban er en direkte faktor Xa-hekkere. Maksimal konsentrasjon oppnås 3 - 4 timer etter peroralt inntak. Biotilgjengeligheten er om lag 50% ved doser opp til 10 mg. Legemiddelet har en forutsigbar dose-respons og kort halveringstid hos de fleste pasientene (12 timer), og skal ikke monitoreres rutinemessig. Apixaban metaboliseres via CYP450-systemet og er samtidig substrat for transportproteiner, bl.a. P-gp. Metaboliseringen skjer i hovedsak via CYP3A4/5, samt med mindre bidrag fra CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2J2.

Omlag 25 % av apixaban skilles ut renalt, resten via GI-traktus. Halveringstiden øker til ca. 17 timer ved GFR < 30 ml/min. Risiko for akkumulering av apixaban er mindre enn for dabigatran, og kan benyttes ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon GFR 15-30 ml/min må dosen reduseres til 2,5 mg to ganger daglig. Ved GFR < 15 ml/min eller hos pasienter som gjennomgår dialyse er apixaban ikke anbefalt.

#### Godkjent indikasjon for apixaban

*Forebygging av venøs trombose ved hoft- og knekirurgi (2,5 mg tabl):*

Forebygging av venøs trombose hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hoft- eller kneprotesekirurgi.

*Atrieflimmer (5 mg, 2,5 mg tabl):*

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥ 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse ≥ II).

*Dyp venetrombose og lungeembolisme (5 og 2,5 mg tabl):*

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne

### Dosering

Doseringsanvisning finnes i [preparatomtalen](#) pkt 4.2. Denne må følges nøye. Anbefalt dose ved atrieflimmer er 5 mg tatt peroralt to ganger daglig.

### Hvordan ta legemiddelet?

Svelges med vann, med eller uten mat. Tabletten kan knuses.

**Glemt dose** i forbindelse med forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer:

Dersom en dose blir glemt, bør pasienten ta apixaban umiddelbart og fortsette behandlingen to ganger daglig som tidligere.

### Overgang ved evt. bytte fra warfarin til apixaban

Dersom det finnes indikasjon for å bytte fra warfarin til apixaban ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, skal warfarin-behandlingen stoppes og oppstart av apixaban-behandling skjer ved INR <2.0.

### Forsiktighetsregler

Se [preparatomtalen](#) pkt. 4.4. Lenken peker til et samledokument for alle styrker og legemiddelformer.

### Kontraindikasjoner

- Klinisk signifikant aktiv blødning.
- Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko

### Svangerskap og amming

Kontraindisert

### Interaksjoner

Se preparatomtale for nærmere beskrivelse av interaksjonsrisiko, evt. foreta et [interaksjonssøk](#).

Bl.a. må forsiktighet utvises ved evt. samtidig behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert acetylsalisylsyre. Andre hemmere av blodplateaggregasjon eller andre antitrombotiske midler er ikke anbefalt samtidig med apixaban.

Interaksjonspotensiale for apixaban foreligger. Bl.a. er bruk av apixaban ikke anbefalt hos pasienter som samtidig behandles med sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, slik som azol-antimykotika (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) og HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir).

Det er ikke nødvendig med dosejustering ved samtidig behandling med moderate hemmere, men samtidig behandling bør innebære økt årvåkenhet. Vær også oppmerksom på at inntak av grapefrukt kan gi økt konsentrasjon av apixaban og forsiktighet bør utvises.

Samtidig behandling med sterke induktorer av CYP3A4 og P-gp kan føre til reduksjon i nivå av apixaban og slik behandling må utføres med forsiktighet. Samtidig bruk av Johannesurt bør unngås.

### **Refusjon**

Apixaban har refusjon på blå resept for alle godkjente indikasjoner. Se informasjon i [Legemiddelsøk for apixaban](#). Informasjon om blå resept fremkommer under fanen «Refusjon».

## **9. Forebygging av bivirkninger**

Med de nye blodfortynnende legemidlene legges det til grunn at blodfortynningsgraden ikke trenger monitorering av antikoagulasjonsgraden annet enn i spesielle situasjoner. Ved enkelte norske sykehus er det tilgjengelig laboratorieanalyser for DOAK. I de fleste tilfeller gjelder fortsatt at den enkelte lege må følge opp pasientene og eventuelt endre doseringen i takt med endringer i pasientens kliniske situasjon (alder, interagerende legemidler, nyrefunksjon). Etterlevelse er vanligvis lavere i det virkelige liv enn i kliniske studier. Det er ikke mulig å anslå hva dette kan bety for effekten av de nye legemidlene.

Det er viktig at legene og apotekene innprenter pasienten om at de må ta de nye perorale antikoagulasjonsmidlene helt nøyaktig slik det er angitt på resepten. Et praktisk tips til pasientene kan for eksempel være å legge inn en alarm på mobiltelefon som varsler at man skal ta medisinen, og bruke ukedosett. Merk at dabigatran ikke skal tas ut av blisterpakning før det administreres, og egner seg derfor ikke til bruk i dosett. Imidlertid finnes tilgjengelig en spesialdesignet dosett til bruk for dabigatran som kan benyttes. Denne kan fås eller bestilles fra apotek.

### **Doseringen av de nye legemidlene må tilpasses pasientens kliniske situasjon**

For dabigatran vurderes dosereduksjon til 110 mg to ganger daglig basert på individuell risiko for tromboembolisme og risiko for blødning hos pasienter i alderen 75-80 år. For pasienter  $\geq 80$  år anbefales dosen redusert (se preparatomtale). Ved nedsatt nyrefunksjon må også dosen justeres da nedsatt nyrefunksjon kan føre til akkumulering av legemiddel og økt blødningsrisiko. Kreatinin og eGFR analyseres initialt (se kap. 11) for vurdering av evt. dosereduksjon. Kreatinin og eGFR bør også vurderes ved endringer i pasientens tilstand som kan påvirke nyrefunksjon (f.eks dersom en pasient får hjertesvikt og settes på ACE-hemmer eller angiotensinreseptorblokker).

For apixaban er det anbefalt dosereduksjon ved forebygging av slag og systemiske embolier hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer når minst to av følgende karakteristika foreligger; alder  $\geq 80$  år, kroppsvekt  $\leq 60$  kg, eller serumkreatinin  $\geq 133$   $\mu\text{mol/l}$ .

For rivaroksaban er det anbefalt dosereduksjon bl.a. ved forebygging av slag og systemiske embolier hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer ved moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30-59 ml/min) og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15-29 ml/min).

Det er viktig at legene har et mest mulig standardisert kontrollopplegg for pasienter som begynner med de nye antikoagulasjonsmidler. Før oppstart og ved eventuelle komplikasjoner/bivirkninger anbefales det at nyrefunksjonen undersøkes (kreatinin og eGFR). Dette bør også gjøres ved endring i pasientens tilstand eller endret medisinerings (se avsnitt over). I tillegg anbefales at det tas prøver til analysing av hemoglobin, trombocytter, ALAT og gamma-GT (samt evt. INR og APTT) før oppstart og ved komplikasjoner/bivirkninger (se kap. 10).

## 10. Melding av bivirkninger

Alle de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene (dabigatran, rivaroksan og apixaban) står på Legemiddelverkets overvåkingsliste. Bivirkninger meldes til RELIS. Det er viktig å få meldinger om både blødninger og terapivikt (tromboemboliske hendelser). Legen bør være nøye med å beskrive den kliniske situasjonen omkring bivirkningen, og resultater av laboratorieprøver (APTT, INR, hemoglobin, trombocytter, kreatinin/eGFR, ALAT og gamma-GT) dersom disse foreligger.

### Bivirkningsmelding til Regionalt legemiddelinformasjonscenter (RELIS)

For de nye antikoagulasjonsmidlene er det meget viktig at alle bivirkninger meldes for å få utvidet kunnskap om deres sikkerhet i vanlig klinisk bruk. Det oppfordres til lavere terskel enn ellers for å melde mistenkte bivirkninger.

Helsepersonell skal sende bivirkningsmelding ved mistanke om sammenheng mellom en reaksjon og et legemiddel.

- Leger og tannleger har plikt til å melde alle mistenkte alvorlige eller uventede bivirkninger ved bruk av legemidler.
- Farmasøyter har ikke meldeplikt, men oppfordres til å rapportere.

*Meld heller en gang for mye enn en gang for lite!*

### Hvordan melder jeg som helsepersonell en bivirkning?

Du kan melde ved å sende inn et meldeskjema og/eller ved å sende utskrift av journal, epikrise eller brev. Det er viktig for vurderingen av bivirkningen at meldingen inneholder så fullstendig informasjon som mulig om hendelsen, og relevante omstendigheter (se ovenfor).

Meldingen sendes til det **regionale legemiddelinformasjonscenteret (RELIS)** i din helseregion ([www.relis.no/meldeskjema](http://www.relis.no/meldeskjema))

### Meldeskjema for bivirkninger

[www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema)  
[www.relis.no/meldeskjema](http://www.relis.no/meldeskjema)

### Tilleggsinformasjon ved mistenkt bivirkning av antikoagulantia

Fra nettsiden i lenken ovenfor kan skjemaet «Tilleggsinformasjon ved mistenkt bivirkning av antikoagulantia» lastes ned.

## Bivirkningsmelding for pasienter

Pasienter kan selv melde bivirkninger av medisiner til Legemiddelverket ved hjelp av meldeskjema på Internett. Tidligere har bare helsepersonell kunnet melde bivirkninger. Pasienter kan også melde på vegne av pårørende.

[www.legemiddelverket.no/pasientmelding](http://www.legemiddelverket.no/pasientmelding)

## 11. Laboratorieanalyser ved behandling med direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler

Hovedbudskap
De direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene gis i fast dose og for de fleste pasienter er rutinemessig monitorering av antikoagulasjonsgraden ikke nødvendig.
De direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene er kontraindiserte eller skal brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon og ved mistanke om blødning/økt blødningsrisiko og/eller leversykdom. Det anbefales derfor å analysere kreatinin, eGFR, hemoglobin, trombocytter, ALAT og gamma-GT ved oppstart og ved eventuelle komplikasjoner/bivirkninger. I tillegg bør INR og APTT analyseres ved komplikasjoner/bivirkninger og vurderes før oppstart for å ha en utgangsverdi for eventuelle senere behov for vurdering av antikoagulasjonsgrad.
INR skal alltid analyseres ved overgang fra warfarin til de direkte virkende antikoagulasjonsmidlene.
INR og APTT analysert på sykehus kan benyttes til kvalitativ vurdering av overdosering av dabigatran, mens det er mindre nyttig for rivaroksaban og apixaban. Tid mellom siste legemiddelinntak og blodprøvetaking er viktig for adekvat tolkning av resultatene.
Det er foreløpig liten kunnskap om hvilken effekt de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene har på INR-metoder som brukes til pasientnær analysering, og det anbefales derfor ikke å analysere INR på disse metodene under behandling.
Normal trombintid kan indikere svært lav/ingen konsentrasjon av dabigatran. Normalt resultat for Anti-Xa-analysen (kalibrert med heparin) kan indikere svært lav/ingen konsentrasjon av rivaroksaban eller apixaban. Høye verdier av trombintid eller Anti-Xa-analysen kan ikke benyttes til å si om pasienten er overdosert.
Dersom utredning av trombosetendens er aktuelt, bør dette gjøres før oppstart med legemidlene eller etter avsluttet behandling. Analyseresultatene kan bli feil (falsk normale eller falsk patologiske resultater) under behandling.
Konsentrasjonsbestemmelse for dabigatran, rivaroksaban og apixaban er etablert ved enkelte sykehuslaboratorier i Norge.

Det foreligger nå publiserte resultater\* for dabigatran vedrørende assosiasjon mellom plasmakonsentrasjonsnivå av DOAK og kliniske utfall. Monitorering av antikoagulasjonsgraden er ikke nødvendig rutinemessig, men måling kan være indisert i situasjonene beskrevet i tabell 1.

### **Undersøkelse av nyrefunksjon med kreatinin og GFR/kreatinin clearance**

De ulike antikoagulasjonsmidlene utskilles i varierende grad via nyrene (dabigatran 85 %, rivaroksaban 33 % og apixaban 27 %). Ved nedsatt nyrefunksjon er det fare for akkumulering av legemiddelet med påfølgende økt blødningsrisiko, og det er derfor anbefalt å analysere kreatinin og estimere glomerulær filtrasjonsrate (GFR) før oppstart av behandlingen og ved mistanke om forverret nyrefunksjon. Vær oppmerksom på at nyrefunksjonen kan reduseres i betydelig grad ved interkurrent sykdom hos risikopasienter (diabetes, hypertensjon, hjertesvikt, eldre) og hos pasienter med allerede kjent redusert nyrefunksjon, og at dette ikke nødvendigvis initialt kan måles i økt kreatinin og redusert GFR. I slike tilfeller må midlertidig dosereduksjon/seponering vurderes avhengig av indikasjon, blødningsrisiko og tromboiserisiko osv. og pasientene må følges opp tett.

Ved behandling med DOAK, bør man måle kreatinin og estimere GFR minst en gang årlig. Vurder hyppigere måling ved kjent eller mistenkt nedsatt nyrefunksjon, skrøpeligheit og polyfarmasi. Ved nedsatt nyrefunksjon er det viktig å vurdere dosereduksjon, tilsvarende reduksjonen i GFR (se Summary of Product Characteristics (SPC) for dosejustering ved nedsatt GFR (gå inn på [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no) og søk på aktuelle legemiddel i "Legemiddelsøk").

### **Estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR)**

Ved de fleste norske sykehuslaboratorier får man oppgitt estimert GFR samtidig med kreatininverdi. Det benyttes en formel (MDRD eller CKD-EPI) som estimerer GFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) ved hjelp av kreatininverdi, alder og kjønn, og denne verdien benyttes til å gjøre en første vurdering av pasientens nyrefunksjon. Dersom GFR er over 60, har pasienten en nyrefunksjon som ikke tilsier dosereduksjon. Dersom GFR er under 60, bør det tas hensyn til kroppsstørrelse og GFR bør justeres i forhold til pasientens overflate (reell GFR). Overflate beregnes ved hjelp av formel for body surface area (BSA) som finnes på <http://halls.md/body-surface-area/bsa.htm>. Reell GFR = estimert GFR x BSA/1.73. Den reelle GFR bør benyttes for vurdering av om dosen av antikoagulasjonsmiddelet skal reduseres eller ikke. Se eksempel på beregning i vedlegg 1 s. 49. Se evt. verktøy for beregning i Norsk Elektronisk Legehåndbok ved innlegging av data for kreatinin, kjønn og alder fås eGFR, og dersom man legger til høyde og vekt, fås reell GFR (<http://nevro.legehandboka.no/skjema-kalkulatorer/kalkulatorer/diverse/egfrkalkulator-30424.html>).

Hos pasienter med redusert muskelmasse (obs eldre), raskt endrende nyrefunksjon eller ekstreme dietter kan det være nødvendig å gjøre en nøyaktig GFR måling (iohexol clearance eller Cr-EDTA clearance) for å kunne oppnå en tilstrekkelig sikker bestemmelse av pasientens nyrefunksjon.

### **Aktuelle laboratorieanalyser før oppstart av behandling og ved evt. komplikasjoner/bivirkninger**

\*Reilly P.A. et al., J Am Coll Cardiol 2014;63:321-8.

De nye perorale antikoagulasjonsmidlene er kontraindiserte eller skal brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon og ved mistanke om blødning/økt blødningsrisiko og/eller leversykdom. Det anbefales derfor å analysere hemoglobin, trombocytter, ALAT og gamma-GT samtidig med kreatinin og eGFR før oppstart og ved eventuelle komplikasjoner/bivirkninger. INR skal alltid analyseres ved overgang fra warfarin til nye antikoagulasjonsmidler, og dabigatran eller apixaban skal ikke startes før INR er under 2.0, mens rivaroksaban kan startes når INR er under eller lik 3.0 (ved profylakse mot atrieflimmer) og under eller lik 2.5 (ved behandling/profylakse mot DVT, lungeemboli). Oppstartsverdier av INR og APTT kan være nyttige med tanke på eventuelle senere behov for vurdering av antikoagulasjonsgrad, men fordi APTT-analysen er lite holdbar ved forsendelse, kan oppstartsverdier være vanskelig å få til i allmennpraksis. INR og APTT bør imidlertid alltid analyseres sammen med de andre analysene nevnt over ved mistanke om akkumulering eller ved komplikasjoner/bivirkninger, og da bør man sørge for riktig preanalytisk behandling av prøve til APTT<sup>2</sup>.

### Måling av antikoagulasjonsgrad i behandlingsløpet

Selv om rutinemessig monitorering ikke er aktuelt, vil det kunne være nyttig å analysere effekten av behandlingen i visse situasjoner (5,6), se tabell 1. Hovedsakelig dreier det seg om å få et inntrykk av blødningsrisiko eller årsak til blødning (akkumulering/overdosering). Ved trombose under behandling er det interessant å vurdere mulig lave konsentrasjoner av medikamentet som eventuell årsak til redusert antikoagulasjonseffekt. Denne indikasjonen er ikke inkludert i tabellen, fordi tolkingen i denne situasjonen er usikker da det terapeutiske området ikke er kjent, og fordi man ikke har noe mål på "langtidsetterlevelse". Indikasjonene vil kunne endres med økende kunnskap innen dette feltet. I litteraturen er det allerede foreslått ytterligere indikasjoner for analysering, og disse omfatter medikamentkonsentrasjon før oppstart og etter 1-2 uker (steady state), før og etter introduksjon av mulig interagerende medikamenter, før større kirurgiske inngrep og ved ekstrem kroppsvekt.

Tabell 1: Situasjoner der det kan være nyttig å måle antikoagulasjonsgraden

Blødning under behandlingen
Akutt kirurgi
Alvorlig traume
Mistanke om overdosering/intoksikasjon*
Mistanke om legemiddelinteraksjon (som kan gi økt blødningsrisiko)

\*Overdosering (akkumulering) kan forekomme ved nedsatt nyrefunksjon, hos eldre og spesielt dersom pasienten samtidig har lav vekt

Tabell 2 viser hvilke type analyser som er aktuelle for å vurdere antikoagulasjonsgraden. Kromatografisk konsentrasjonsbestemmelse av legemiddelkonsentrasjon er mindre aktuelt ved akutte blødningstilstander, fordi det her er nødvendig med kort svartid, men slike analyser kan bidra til å komplettere bildet i ettertid.

<sup>2</sup> For å få plasma tilstrekkelig platefritt må prøve til APTT sentrifugeres (minimum 2000 g i 15 min) og analyseres innen en time, ellers må prøven fryses. Dersom de preanalytiske kravene ikke kan oppfylles, må pasienten sendes til sykehuslaboratorium for prøvetaking til APTT analysering, inntil evt. ny informasjon om holdbarhet av APTT foreligger.

Standardisering av metoder og utvikling av pasientnært måleutstyr er under utvikling internasjonalt (6).

**Tabell 2: Type analyser som er aktuelle for vurdering av antikoagulasjonsgraden**

Kvalitativ vurdering med koagulasjonsanalysene INR, APTT, TT eller anti-Xa (kalibrert med lavmolekylært eller ufraksjonert heparin).

Kvantitativ vurdering med funksjonelle koagulasjonsanalyser der resultatet relateres til kalibrator for det aktuelle legemiddel (konsentrasjonsbestemmelse) - er etablert for rivaroksaban (anti-Xa metode) ved Oslo universitetssykehus og dabigatran er under etablering

Kromatografisk konsentrasjonsbestemmelse (væskekromatografisk metode koblet til massespektrometri) - er tilgjengelig for rivaroksaban, dabigatran og apixaban ved Diakonhjemmets sykehus

### **De nye antikoagulasjonsmidlene og effekt på INR**

INR er kun standardisert for å måle effekten av antikoagulasjonsbehandling med warfarin og ikke for de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene. Ulike studier (7,8) viser at dabigatran og rivaroksaban har liten effekt på INR, analysert med Owren-metoder som benyttes på norske sykehus, samt Simple Simon (Owren-metode) som brukes i primærhelsetjenesten. Det må høye konsentrasjoner til for å få INR-verdier over normalområdet (INR > 1.2). Det samme ser ut til å gjelde for apixaban (9). Ved mistanke om overdose, har det liten verdi å analysere INR alene, resultatet må tolkes i sammenheng med APTT-resultatet (se nedenfor).

Foreløpig er det liten kunnskap om hvilken påvirkning DOAK har på INR-metoder som brukes til pasientnær analysering (point of care testing; POCT). Det finnes et par studier der rivaroksaban er tilsatt plasma og analysert på CoaguChek XS, men ingen studier på dabigatran og apixaban og de mest brukte POCT-metodene i Norge (Thrombotrack og CoaguChek). Før det foreligger mer data anbefales det derfor å ikke analysere INR på disse instrumentene hos pasienter som får behandling med de nye antikoagulasjonsmidlene. Ved analyse av INR på andre POCT-metoder er det rapportert tilfeller både med svært høye INR-verdier (INR 7.0 – 8.0) og kun lett forhøyede verdier (INR ca. 2.0) hos pasienter med terapeutiske doser dabigatran (10,11).

### **De direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene og effekt på APTT**

APTT benyttes hovedsakelig ved mistanke om blødersykdom (høy APTT kan sees ved mangel på koagulasjonsfaktorer i det indre koagulasjonssystem), disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) eller ved monitorering av heparinbehandling. APTT kan også øke ved for eksempel lupus antikoagulant, warfarin-behandling og leversykdom. De vanligst brukte APTT-metodene i Norden vil øke og anta verdier over øvre referansegrense ved terapeutiske doser dabigatran, mens APTT ikke behøver å øke før det foreligger en overdosering av rivaroksaban (7,8). Det vil si at normal APTT kan foreligge ved terapeutiske doser rivaroksaban. Foreløpig er det få rapporter for apixaban, men sannsynligvis har dette legemiddelet liten effekt på APTT (9).

### Tolkning av INR og APTT-resultater i sammenheng

Forslag til tolkning av INR og APTT for å få en grov indikasjon på konsentrasjonen av dabigatran i plasma er publisert, se tabell 3 (modifisert etter [www.ssth.se](http://www.ssth.se)). Man bør være mer forsiktig ved tolkning av INR og APTT for rivaroksaban og apixaban fordi disse analysene kan være normale selv ved høye legemiddelkonsentrasjoner (5,8,9). Betydningen av å måle INR og APTT ved behandling med rivaroksaban er foreløpig usikker, men det er ikke anbefalt å analysere INR og APTT ved apixaban-behandling. For å kunne vurdere INR- og APTT-resultater hos pasienter som behandles med de nye antikoagulasjonsmidlene, må hvert laboratorium teste ut egne reagenser, helst på pasienter som får disse legemidlene der konsentrasjonen bestemmes samtidig. Et alternativ er analyse av APTT og INR i plasma tilsatt økende konsentrasjoner av legemidlene. Den kunnskapen som foreligger vedrørende sensitivitet for de nye legemidlene i ulike målemetoder er for det meste basert på slike in vitro studier med tilsatt legemiddel, og det gjenstår å se om pasientprøver oppfører seg på samme måte.

Tid mellom siste inntak av legemiddel og blodprøvetaking er av stor betydning for tolkning av resultatet (6). Høyeste konsentrasjon forventes ca. 1,5-3 timer etter inntak av legemiddelet, og dersom høye verdier (INR og APTT) finnes rett før ny dose/legemiddelfastende er overdosering/akkumulering sannsynlig. Dette gjelder også for måling av legemiddelkonsentrasjon (se eget avsnitt nedenfor).

Tabell 3: Kvalitativ vurdering av INR og APTT ved behandling med dabigatran

INR	APTT	Konsentrasjon i plasma
Forhøyet	Forlenget	Høy konsentrasjon (overdose/akkumulering)
Normal	Forlenget	Sannsynlig terapeutisk konsentrasjon*
Normal	Normal	Lav eller ingen konsentrasjon

Tolkningsforslaget gjelder under forutsetning av at INR er utført på sykehusmetoder eller Simple Simon. Data for Thrombotrack og CoaguChek foreligger ikke foreløpig. \*Ingen publiserte studier er foreløpig designet for å finne terapeutisk område, men man vet gjennomsnittlig konsentrasjon og spredning fra studier der legemiddelkonsentrasjon ble analysert.

### De direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene (dabigatran) og effekt på trombintid (TT)

Analysen Trombintid (TT) er lite utbredt i Norge, men finnes i stor utstrekning i andre land. TT utføres vanligvis sammen med INR, APTT og fibrinogen ved blødningsutredning for å bestemme videre utredning. TT blir patologisk forlenget ved lave nivå av eller dysfunksjonelt fibrinogen og ved behandling med heparin eller kontaminering (prøvetaking fra kateter med heparinlås). Fordi TT er svært følsom for trombinhemmere kan normal TT indikere at dabigatran er svært lav/ikke tilstede i blodet (12). TT kan kun brukes til å vurdere tilstedeværelse av dabigatran, men ikke til en kvantitativ vurdering av dabigatrankonsentrasjonen. Behandling med faktor Xa-hemmere (rivaroksaban og apixaban) påvirker ikke TT.

## **De direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene (rivaroksaban og apixaban) og effekt på Anti-faktor Xa**

Anti-faktor Xa-analysen finnes ved flere laboratorier i Norge. Analysen utføres vanligvis kun for å vurdere doseringen av lavmolekylært heparin (i noen tilfeller også av ufraksjonert heparin) hos enkelte pasienter som gravide, barn og pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Anti-faktor Xa-analysen (kalibrert mot heparin) ser ut til å være svært sensitiv for rivaroksaban og apixaban, og normal verdi kan indikere at rivaroksaban eller apixaban konsentrasjon er svært lav/ikke tilstede (12). Det er viktig å merke seg at denne analysen ikke kan si noe om reell konsentrasjon av medikamentene. Behandling med dabigatran vil ikke påvirke anti-faktor Xa-analysen. For å få et estimat av konsentrasjonen av rivaroksaban og apixaban må anti-faktor Xa-analysen kalibreres med det aktuelle legemiddel (rivaroksaban eller apixaban).

### **Konsentrasjonsbestemmelse ved bruk av koagulasjonsanalyser**

Koagulasjonsanalyser med kalibrator for det aktuelle legemiddelet finnes kommersielt tilgjengelig (for eksempel ecarin- eller trombintid-baserte metoder for bestemmelse av dabigatran-konsentrasjon, og anti-Xa-metoder for bestemmelse av rivaroksaban- og apixaban-konsentrasjon). Dabigatran, rivaroksaban og apixaban må analyseres med ulike metoder og hvert legemiddel må ha egen kalibrator (6).

Slike analyser bør sannsynligvis være tilgjengelige ved flere sykehuslaboratorier i Norge dersom bruken av de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene blir utbredt. De kommersielle analysene er relativt enkle å sette opp og det vil være mulig å gi ut resultater som øyeblikkelig hjelp. De analysene som finnes på markedet i dag er gode nok til å vurdere akkumulering/overdosering, men vi vet foreløpig lite om hvor egnet de er til å vurdere underdosering (lave konsentrasjoner) og etterlevelse. Flere studier behøves for å finne ut av dette, og det arbeides internasjonalt for å lage anbefalinger angående bruk av laboratorieanalyser. Slike analyser er tilgjengelige for rivaroksaban ved Oslo universitetssykehus og det arbeides med å sette opp analyse for dabigatran og apixaban.

### **Konsentrasjonsbestemmelse ved bruk av kromatografiske metoder**

Dersom det er et lineært forhold mellom konsentrasjon og antikoagulasjonseffekt, kan konsentrasjonsbestemmelse av DOAK, både i det høye og lave konsentrasjonsområdet, utføres mer nøyaktig ved bruk av kromatografiske metoder koblet til massespektrometri (f. eks. UPLC-MSMS-metodikk) enn ved koagulasjonsanalyser (se over). Slik konsentrasjonsbestemmelse vil kunne være nyttig for å validere de raskere kommersielle koagulasjonsanalysene, med tanke på å validere terapiområder, og vil også være nyttig for videre forskning og utvikling innen dette feltet. For å kunne være til nytte i øyeblikkelig hjelp situasjoner må svartiden på slike analyser være kort. Dette er imidlertid en utfordring da metodene er svært arbeidskrevende, og sannsynligvis ikke vil kunne være tilgjengelige på kveld/natt/i helger. Slike analyser er tilgjengelige for dabigatran, rivaroksaban og apixaban ved Diakonhjemmets sykehus. Se informasjon på [www.farmakologiportalen.no](http://www.farmakologiportalen.no)

## De direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene og effekt på andre koagulasjonsanalyser

Flere koagulasjonsanalyser vil kunne påvirkes av de nye antikoagulasjonsmidlene (se tabell 4). Grad av påvirkning vil være avhengig av type medikament (dabigatran, rivaroksaban eller apixaban) og konsentrasjonen (prøvetakings-tidspunkt i forhold til tablettinntak (toppkonsentrasjon (peak) versus bunnkonsentrasjon (trough)), men også av type reagens brukt til analysen. Påvirkningen vil derfor kunne være ulik ved ulike laboratorier. Dersom tromboseutredning er aktuelt bør dette gjøres før pasientene settes på behandling med de medikamentene eller omtrent 1 uke etter avsluttet behandling.

Tabell 4: Påvirkning på andre koagulasjonsanalyser ved behandling med direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler

Analyse	Dabigatran <sup>(7, 13, 14)</sup>	Rivaroksaban <sup>(8,14,15)</sup>	Apixaban <sup>(9)</sup>
Fibrinogen	Enkelte reagenser gir falsk lave resultater. De fleste reagenser påvirkes ikke	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke (Claus)
D-dimer	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke
Koagulasjonsfaktorer	Falskt lave	Falskt lave	Falskt lave
Lupus Antikoagulant	Både screen og confirm tester kan øke for APTT, SCT og DRVVT. Resultatene vil kunne bli falsk positive (falske negative er også rapportert).		
Aktivert protein C resistens (APCR)	Økning som kan gi falsk normale resultater (APTT baserte assay).		
Antitrombin (chromogen)	Økning v/reagens basert på trombin (FIIa). Kan gi falsk normale resultat	Økning v/reagens basert på FXa. Kan gi falsk normale resultat	Økning v/reagens basert på FXa. Kan gi falsk normale resultat.
Protein S fritt	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke
Protein S clot	Falsk høy	Falsk høy	Falsk høy
Protein C (chromogen)	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke
Protein C clot	Falsk høy	Falsk høy	Ingen studier

## 12. Referanser

1. Diener H-C, Foerch C, Riess H, Röther J, Scroth G, Weber R. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. *Lancet Neurol* 2013;12:677-88.
2. Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas. Kliniska råd - Nya perorala antikoagulantia för [HYPERLINK "http://ssth.se/images/documents/VP130528D.pdf"](http://ssth.se/images/documents/VP130528D.pdf)dabigatran, [HYPERLINK "http://ssth.se/images/documents/VP120912R.pdf"](http://ssth.se/images/documents/VP120912R.pdf)rivaroxaban och [HYPERLINK "http://ssth.se/images/documents/VP130528A.pdf"](http://ssth.se/images/documents/VP130528A.pdf)apixaban 2012-13.
3. Heidelbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgen J, Sinnaeve P, Camm P, Kirchhof P. Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-651.
4. Alberts MJ, Bernstein RA, Naccarelli GV, Garcia DA. Using dabigatran in patients with stroke: a practical guide for clinicians. *Stroke* 2012;43:271-279.
5. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e44S-88S.
6. Harenberg J, Marx S, Erdle S, Kramer R. Determination of the anticoagulant effects of new oral anticoagulants: an unmet need. *Expert Rev Hematol* 2012;5:107-13.
7. Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thrombosis and haemostasis* 2011;105:371-8.
8. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2011;9:133-9.
9. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM and Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2013;110:283-294
10. Baruch L, Sherman O. Potential inaccuracy of point-of-care INR in dabigatran-treated patients. *Ann Pharmacother* 2011;45:e40.
11. DeRemer CE, Gujral JS, Thornton JW, Sorrentino RA. Dabigatran falsely elevates point of care international normalized ratio results. *Am J Med* 2011;124:e5-6.
12. Favalaro EJ, Bonar R, Butler J and Marsden R. Laboratory testing for the new anticoagulants: a review of current practice, *Pathology* 2013;45(4):435-7.
13. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM: Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012;107:985-997.
14. Martinuzzo, ME, Barrera, LH, D'Adamo MA et al. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int J Lab Hematol* 2013 Epub ahead of print.
15. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. *Thrombosis research* 2012;129:492-8.

## Vedlegg 1

Justering av estimert GFR (eGFR) i forhold til kroppsstørrelse (basert på kroppsoverflate, BSA)			
Eksempler	Estimert GFR* (eGFR)	Reell GFR ** = eGFR x BSA/1.73	Konsekvens
Kvinne 160 cm 45 kg BSA = 1.41 m <sup>2</sup>	59 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	59 x 1.41/1.73 = 48.1 mL/min	Reell GFR < 50 mL/min. Dosereduksjon må vurderes avhengig av medikament.
Kvinne 160 cm 45 kg BSA = 1.41 m <sup>2</sup>	35 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	35 x 1.41/1.73 = 28.5 mL/min	Reell GFR < 30 mL/min. Dosereduksjon eller kontraindikasjon avhengig av medikament.
Mann 185 cm 95 kg BSA = 2.21 m <sup>2</sup>	49 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	49 x 2.21/1.73 = 62.6 mL/min	Reell GFR > 50 mL/min. Vurder om pasienten skal behandles med normal dose (ikke redusert)

\*Estimert GFR (eGFR) er den verdien de fleste laboratorier gir ut etter analysing av kreatinin (beregnes ved hjelp av MDRD eller CKD-EPI formel).

\*\*Reell GFR beregnes ut fra eGFR, høyde og vekt (kroppsoverflate), så selv om den kalles reell er det fortsatt en estimert GFR.

Hos en person med en liten kropp (overflate mindre enn 1.73m<sup>2</sup>) kan den reelle GFR være lavere enn eGFR (eksempel 1 og 2). Hos en person med en stor kropp (overflate mer enn 1.73m<sup>2</sup>) kan den reelle GFR være høyere enn eGFR (eksempel 3). Den reelle GFR bør benyttes til vurdering av om dosen skal justeres på bakgrunn av nyrefunksjon, da denne tar hensyn til kroppsoverflate i tillegg til kreatinin, alder og kjønn.

For beregning av BSA: se: <http://halls.md/body-surface-area/bsa.htm>

Kalkulator for beregning av eGFR og reell GFR kan finnes på: <http://nevro.legehandboka.no/skjema-kalkulatorer/kalkulatorer/diverse/egfr-kalkulator-30424.html>

For ytterligere diskusjon omkring kreatininanalysing og estimert GFR

– se <http://nkdep.nih.gov/resources/ckd-drug-dosing-508.pdf>

Ved behov for mer nøyaktig bestemmelse av GFR må iohexol-clearance eller Cr-EDTA clearance utføres.

Notater