


## Non vitamin-K per orale antikoagulanter (NOAK) – i praktisk bruk

RELIS - Dagskurs 10.02.17  
Charlotte L. Stokes spesialist indremedisin/geriatri  
Overlege seksjon for klinisk farmakologi HUS




## NOAK eller DOAK ?

Først: **NOAC** = **N**ew **d**irect **o**ral **a**nticoagulants

Ikke nye lenger: **DOAC**  
**D**irect **o**ral **a**nticoagulants

Andre: **NOAC** fortsatt  
**N**on vitamin K antagonist oral **a**nticoagulants



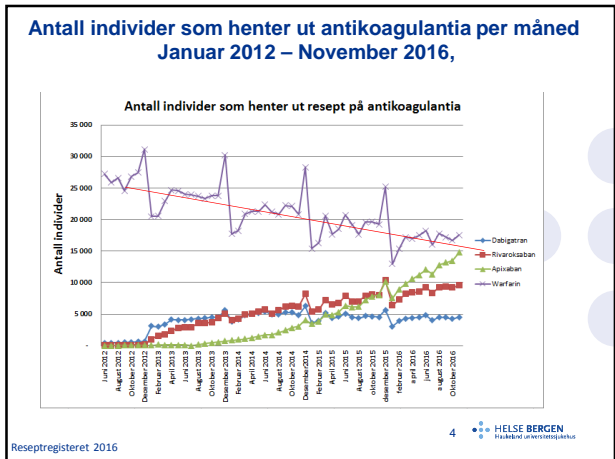
## Warfarin (Marevan®) var i 50 år vært eneste per orale antikoagulant på markedet

Fra 2012 har vi fått flere nye midler ;

- Dabigatran (Pradaxa®)
- Rivaroxaban (Xarelto®)
- Apiksaban (Eliquis®)
- Edoksaban (Lixiana®)




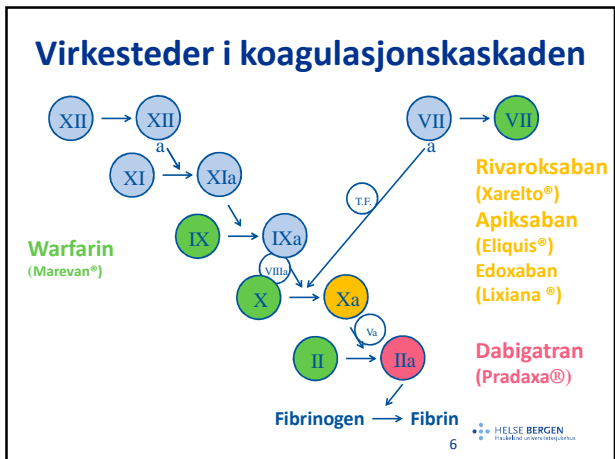
86 millioner til nye slagmedisiner på blå resept

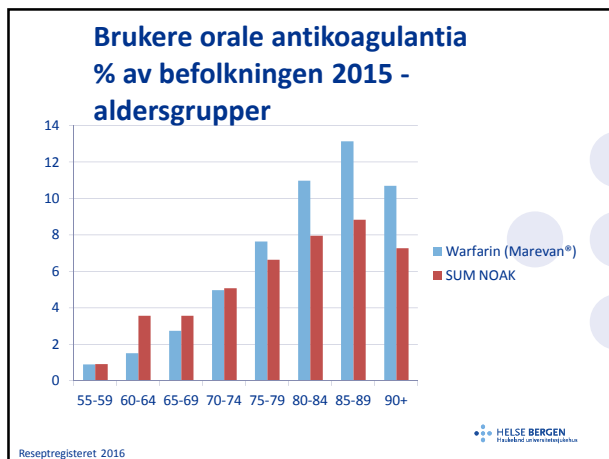
## Effektdokumentasjon NOAK - store randomiserte studier -

- RE-LY (dabigatran vs warfarin) n = 18.000
- ROCKET-AF (rivaroxaban vs warfarin) n = 14.000
- ARISTOTLE (apixaban vs warfarin) n = 18.000
- ENGAGE AF-TIMI 48 (edoksaban vs warfarin) n = 20000
- ....og mange flere studier....

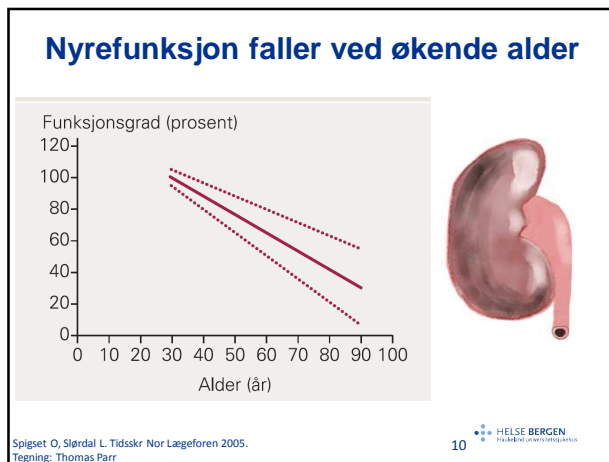
- Hovedfunn:
- De nye midlene var (minst) like gode som warfarin (non-inferior / «ikke dårligere enn»)
- Studiene viste lavere forekomst av intrakraniell blødning enn på warfarin, men økt andel GI blødning

Indikasjon	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®	Warfarin Marevan®
Etter leddkirurgi i kne og hofter	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
DVT/LE akutt og residiv behandling	Etter heparin sc i 5 dager	Ja	Ja	Etter heparin sc i 5 dager	Ja – initial overlappning med heparin
Slagprofylakse ved atrieflimmer	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Akutt koronar syndrom	Nei	Ja, lav dose m platehemmer	Nei	Nei	Nei
Kunstige hjerteklaffer eller mitralklaff stenose	Nei	Nei	Nei	Nei	Ja
Profylakse Trombose Indremed/kreft	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei



Farmakologiske egenskaper	Dabigatran Pradaxa	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®	Warfarin Marevan®
Tid til C max	0,5-2 timer	2-4 timer	3-4 timer	1-2 timer	4-5 dager før AK effekt
Biotilgjengelighet	6-7%	80-100 (10mg) 66% (20mg)	50% (doser opp til 10mg)	62%	
T½ t	14-17 t	8-9 t	12-14	10-14 timer	37-89 timer
CYP metabolisme	Ingen	CYP3A4/CYP2J2	CYP 3A4/3A5	CYP 3A4/3A5	CYP2C9/3A4
P-glykoprotein	Er substrat	Er substrat	Er substrat	Er substrat	Ingen effekt
Renal eliminasjon	85%	33% uendret 33% metabolisert	27% resten i galle	50%	Metabolittene utskilles i urin
Varighet Antikoagulasjon (beregnet)	1-3 døgn avh. av GFR	1-2 døgn	1-2 døgn	1-2 døgn	4-5 døgn



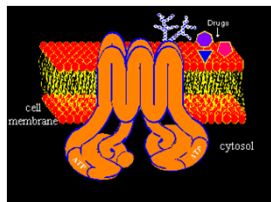
### Samtidig bruk av platehemmere

Klinisk bilde	Akut koronar syndrom	Stakk koronar sykdom	Hjernerisiko	Hemmeriktilt med antikoagulerende behandling
Aspirin	Aspirin + P2Y12 hemmere	Aspirin + platehemmer	Aspirin + platehemmer	Aspirin + platehemmer
Vardi trombose - initial behandling (Beter 2 mg)	Aspirin + platehemmer	Aspirin + platehemmer	Aspirin + platehemmer	Aspirin + platehemmer
Store trombose - vedlikeholdende behandling (Beter 75 mg)	Aspirin + platehemmer	Aspirin + platehemmer	Aspirin + platehemmer	Aspirin + platehemmer
Trombose - vedlikeholdende behandling	Aspirin + platehemmer	Aspirin + platehemmer	Aspirin + platehemmer	Aspirin + platehemmer

- | Hemmere av CYP3A4 – kan øke blødningsrisiko   | Induktører av CYP3A4 – øker fare for terapivikt   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Diltiazem (Cardizem®)</li> <li>Verapamil (Verakard®)</li> <li>Erytromycin (Abbotcin®, Ery-Max®)</li> <li>Klaritromycin (Klacid®)</li> <li>Flukonazol (Diflucan®)</li> <li>Flere kanozoler = soppmedisiner</li> <li>Anti-Hiv-medisiner</li> <li>Grapefrukt-juice</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Karbamazepin, Tegretol®</li> <li>Fenytoin (Epinat®)</li> <li>Fenobarbital (Fenemal®)</li> <li>Rifampicin</li> <li>Johannesurt</li> </ul> |

## P-gp: Transmembraneflukspumpe Substrater

- Amiodaron (Cordarone®)
- Dronedaron (Multaq®)
- Cyclosporin
- Takrolimus
- CYP3A4 hemmere
  - Soppmidler
  - Makrolider
  - Verapamil
  - Grapefruktjuice
  - Anti HIV medisiner



<http://images.medscape.com/>  
Spigseth, Molden. Tidsskriftet 24. 2008.

HELSE BERGEN  
13

## Bivirkningsmeldinger 2015

	Totalt antall meldinger	Dødelige	Brukere
Rivaroksaban	90	11	25 490
Dabigatran	47	8	13 846
Apixsaban	59	11	21 511
Warfarin	78	34	69 305
<b>Sum</b>	<b>274</b>	<b>64</b>	<b>130 152*</b>

\*6969 pasienter har byttet behandling i 2015. Dette tallet viser derfor ikke antall unike individer.

Pasientene i flere av meldingene har hatt høy alder, falltendens, redusert nyrefunksjon, lav kroppsvekt, skrøpelighet og nedsatt kognitiv funksjon.

En del har hatt samtidig bruk av andre legemidler som gir økt blødningsstendens.

Ofta kan det være hensiktsmessig å benytte warfarin nettopp fordi det gir mulighet til å måle både effekt og blødningsrisiko.

Legemiddelverket: Bivirkningsrapportene 2014/2015

HELSE BERGEN

## Norsk registerstudie 2013-2015

A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants

Sigrun Halvorsen<sup>1,2</sup>, Waleed Ghammi<sup>1,2</sup>, Ingunn Frøde Tsvete<sup>1</sup>, Cecilie Hoxmark<sup>3</sup>, Pål Falck<sup>4</sup>, Oddvar Solbø<sup>4</sup>, Christian Jonasson<sup>2</sup>



32700 antikoagulasjonsnaive pasienter med atrieflimmer warfarin n=11400, dabigatran n=7900, rivaroksaban n=6800 og apixsaban n=6500

### Hovedresultat:

Pasienter på apixsaban og dabigatran hadde lavere risiko enn de på warfarin for større blødning mens dette gjaldt ikke de på rivaroxaban

Brukere av dabigatran og rivaroksaban hadde høyere risiko for gastrointestinal blødning enn warfarinbrukere, mens apixsabanbruk hadde ikke dette.

Halvorsen S et al. European Heart Journal September 27, 2016

HELSE BERGEN

## Risiko for blødning ved dabigatran, rivaroxaban og apixaban vs warfarin

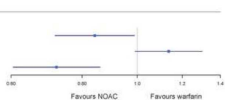
OAC	IR	HR (95% CI)	P
Warfarin	2.67	1 (ref.)	
Dabigatran	2.43	1.20 (1.01, 1.57)	0.037
Rivaroxaban	3.33	1.37 (1.12, 1.69)	0.003
Apixaban	2.16	0.77 (0.59, 1.02)	0.068
<b>ICH</b>			
Warfarin	1.20	1 (ref.)	
Dabigatran	0.45	0.46 (0.30, 0.70)	<0.001
Rivaroxaban	1.19	0.93 (0.67, 1.29)	0.606
Apixaban	0.80	0.56 (0.36, 0.86)	0.009
<b>Other</b>			
Warfarin	7.33	1 (ref.)	
Dabigatran	3.75	0.63 (0.54, 0.74)	<0.001
Rivaroxaban	6.60	0.95 (0.83, 1.10)	0.505
Apixaban	5.51	0.71 (0.60, 0.85)	<0.001

Halvorsen S et al. European Heart Journal September 27, 2016

HELSE BERGEN

## Risiko for blødning (alle typer) for dabigatran, rivaroksaban og apixsaban sammenliknet med warfarin ved alder > 75 år

OAC	IR	HR (95% CI)	P
Warfarin	14.64	1 (ref.)	
Dabigatran	10.00	0.84 (0.72, 0.99)	0.036
Rivaroxaban	14.68	1.14 (0.99, 1.30)	0.067
Apixaban	10.82	0.72 (0.61, 0.86)	<0.001



Halvorsen S et al. European Heart Journal September 27, 2016

HELSE BERGEN

## Helsedirektoratets veileder om bytte fra Warfarin (Marevan®) til NOAK

Følg anvisningene for bytte nøye for å unngå uønskede hendelser

Pass på at INR ikke faller for lavt før behandling med nytt legemiddel (NOAK) startes opp

Obs multidossebrukere-  
Unngå  
dobbeltskrivning!



HELSE BERGEN

HELSE BERGEN

Statens Legemiddelverk (SLV) Metodevurdering Praxbind

## Antidot mot NOAK

Giftinformasjonen  
22 99 13 00

**Idaruzicumab (Praxbind®) antidot mot dabigatran feb 2016**

**Indikasjoner:**  
ved akutt kirurgi/akutte prosedyrer  
ved livstruende eller ukontrollert blødning

- (2 x 2,5 g/50 ml) adm. som iv infusjoner over 5 -10 minutter hver, eller som bolus
- Pris 20-30000 kr/pakke (i sykehusenes antidotlagre)

Antidoter mot faktor Xa hemmere under utvikling: ingen godkjent ennå

- **Andexanet alfa:** FXa Inhibitor ( rivaroksaban, apixaban, edoxaban) antidot er søkt men ennå ikke godkjent av FDA
- **Aripazine:** en tredje agens under utprøving mot alle NOAK og LMWH

## Hva må legen huske på?

### Individualisere behandling!!

- Indikasjon for antikoagulasjon? Dokumenter nytte-risiko vurdering
  - Blodprøver ved start og oppfølging (hematologi, nyre, lever)
  - Involvere pårørende eller kommunale tjenester ?
- Skisser kontrollopplegg – skrøpelige trenger hyppigere kontroll
  - x 2-3 årlig, hyppigere hos noen?
  - Kontroll kreatinin/GFR, klinisk blødningstendens, etterlevelse
- Gi pasienten god informasjon
  - Viktig å ta regelmessig
  - Opplys om bruk ved kontakter med helsevesenet
  - Oppsøke lege ved blødningsproblematikk
  - Pasientkort

**Pasientkort**

Ha med deg dette kortet til enhver tid

Du må ha kortet med deg når du tar blodprøver, gjennomgår dialyse, operasjon, skal inn på sykehus eller skal reise. Kortet er viktig for å sikre riktig behandling.

**Eligius**  
Eliquis

## Farmasøytens rolle

Informasjon ved utlevering i apotek

- Husk å ta omtrent til samme tid hver dag
  - Rivaroksaban tas med mat
  - Dabigatran kapsel tas hel! Må ligge i blisterpakke til bruk
- Spør pasienten om hun har pasientkort/medisinliste med seg
- Minn dem på informere om bruk ved kontakt med helsevesenet

Gi info ved interaksjoner: f eks NSAID bruk  
Råd ved glemte tablett- se Helsedirektoratets veileder  
Ved bivirkninger: be pasienten ta kontakt med forskriver

**Pasientkort**

Xarelto 2,5 mg  
Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg

• Ha alltid dette kortet med deg  
• Ha alltid fram kortet til legen eller helsevesenet når du besøker et sykehus.

**HELSBERGEN**  
Helse Bergen

Meld bivirkninger til RELIS!!

## Nettressurser

<https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-warfarin-og-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban>

<http://legeforeningen.no/Utdanning/Nettkurs/>

<https://www.magicapp.org/app#/guideline/578+>

<http://legeforeningen.no/Emner/Andre-emner/Publikasjoner/Veiledere/Warfarinbehandling-i-praksis/>

<https://relis.no/>

**SKILLS** emnekurs i legemiddelgjennomgang

Modul 3. Antikoagulasjonsbehandling med Warfarin og DOAK. Deling: 45 min

**HELSBERGEN**  
Helse Bergen

Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse (2013, under oppdatering)  
v1.2 | published on 2016-10-11

## Hovedbudskap

Trygg bruk av NOAK er avhengig av;

Riktig indikasjon, individualisert dosering og regelmessig oppfølging

God etterlevelse hos pasienten - Apoteketansatte kan bidra til dette!

Bruk av NOAK kan være enklere for pasienten enn warfarin

Warfarin er fortsatt god behandling

Janusinfo.se Vecka 3 2017

## Tilgjengelighet av Laboratorieanalyser ?

### Status per dags dags dato;

Mange sykehus inkludert HUS har bare , «gamle prøver» koagulasjonsprøver INR og APTT, kan bli påvirket av men kan ikke kvantifisere NOAK

Rikshospitalet; har både eldre og noen nye koagulasjonsanalyser (indirekte serumkonsentrasjonsmåling), HUS planlegger å innføre indirekte serumkonsentrasjonsmåling

Diakonhjemmet og St Olavs; kan måle serumkonsentrasjoner (kromatografi)

Farmakologiportalen.no Helsedirektoratets veileder. IS-2050.  
OUS.no



## Situasjoner med behov for laboratorieanalyser?

### ØH situasjoner:

Ved akutte traumer og blødning  
Ved akutt trombotisk hjerneslag og indikasjon for trombolyse  
Ved akutt sykdom med redusert nyre eller leverfunksjon  
Ved overdose

### Ute av kroppen?

Før elektiv kirurgi

### Riktig dosering?

Ved kroppsvekt i ytterpunktene  
Ved interaksjonsrisiko  
Gamle skrøpelige

Kontroll av etterlevelse



Helsedirektoratets informasjon om warfarin og de per orale antikoagulasjonsmidlene IS-2050.  
Lundgaard et al. Tidsskriftet 2016.

