

Monitorering av DOAK

Onsdag 18. oktober 2017

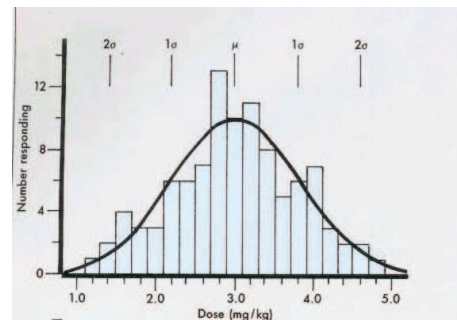
Georg Sager
Fagområdet Klinisk Farmakologi
Laboratoriemedisin UNN Tromsø

DOACs – Good or bad guys?
Pharmacologic properties and some other things...

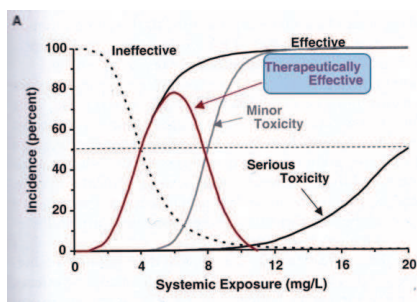
What do we know?

Leaving warfarin – a travel from hell to heaven?

Utfordringen ved individ-tilpasset farmakoterapi
Mennesker, og ikke minst syke mennesker, er forskjellige



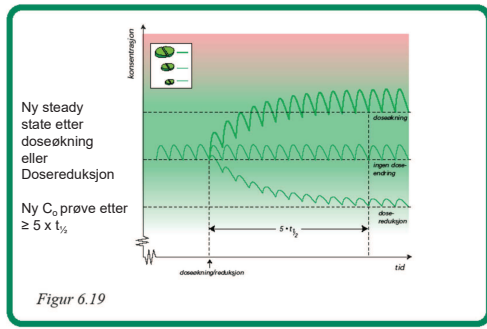
Utfordringen ved individ-tilpasset farmakoterapi
Legemidler er forskjellige, og av og til er forskjelligheten stor



Hvorfor TDM (Therapeutic drug monitoring)?

- Fravær av symptomer og kliniske tegn på respons eller manglende respons
 - Eksempler: Epilepsi, kardiale arrytmier, antikoagulasjon
- Mistanke om toksisitet (alvorlige bivirkninger)
- Mistanke om manglende adherence / compliance
- Påvise ny steady state konsentrasjon ved endring av dosering
 - Nb! Ny prøve første etter 5 t_{1/2}
- Endring i fysiologi/patofysiologi slik som nyre- og hjertefunksjon
- Potensielle legemiddel interaksjoner

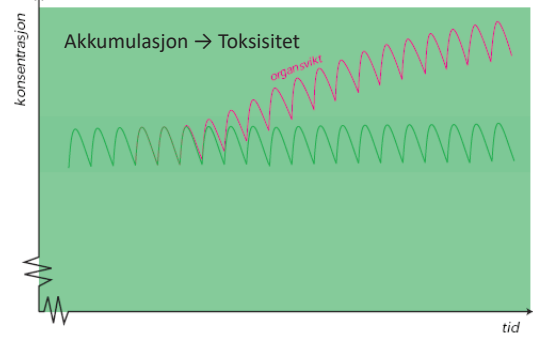
FARMAKOLOGI



Figur 6.19

Doseendring – Ny steady state

Organsvikt, jfr. eldre mennesker / nyrefuksjon redusert



Leaving warfarin – a travel from hell to heaven?

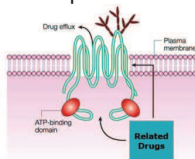
- Pro - warfarin
 - God kunnskap om farmakologiske egenskaper
 - Gjelder spesielt «storforbrukerne» – de eldre
 - Et av de få legemidler hvor man direkte kan monitorere farmakologisk effekt
 - Antidot eksisterer og (relativt) enkel å få tak i
 - Legemidlet er billig
- Kontra - warfarin
 - Komplisert dosering – non-compliance
 - Stor interaksjonsfare
 - Lite V_d med høy proteinbinding
 - Høy alvorlig toksisitet – dødelighet
 - Høy kostnad ved å etablere PNA med høy kvalitet

DOACs – Good (gg) or bad guys (bb)?

- «Fifty shades of grey» - gråfargen blir stadig lysere!
- Pharmacologic properties - What do we know?
 - DOACs (direct oral anticoagulants)
 - They directly inhibit a single target (= gg)
 - Faktor IIA – Dabigatran; Faktor XA – Rivaroxaban, Apixaban og Edoxaban
 - Halveringstid Mellom 5 – 17 timer (= gg)
 - Renal eliminasjon
 - Dabigatran 80 % (= bg); Rivaroxaban 50 % (= bg); Apixaban 33 % (= gg); Edoxaban 27 % (= gg)
 - Interaksjoner
 - Dabigatran - P-gp (= bg); Rivaroxaban - P-gp (= bg) + CYP 3A4 (= bg); Apixaban - P-gp (=bg) + CYP 3A4 = bg; Edoxaban - P-gp (= bg) + CYP 3A4 (= bg)
 - – Antidot - Dabigatran (gg)

Interaksjoner P-gp/CYP3A4- Eksempler

- P-glykoprotein (=ABCB1 = MDR)
 - Eksempel: Reduserer digoksin absorpsjon
- CYP 3A4
 - «Cytokrom P-450 3A4 – kroppens viktigste arena for legemiddelinteraksjoner»
 - Olav Spigset & Espen Molden



No. 24, 18. desember 2008
Tidsskr Nor Legeforen 2008
128:2832-5

Bruk av interagerende legemidler og risiko for blødning

- Taiwan - 91 000 pasienter
- Interagerende Im: atorvastatin, digoxin, verapamil, diltiazem, amiodaron, ...konazolol, ciclosporin, erythroycin, claritromycin, dronedaron, rifampin, fenitoin
- Økt risiko for alvorlig blødning ved samtidig bruk av amiodaron, flukonazol, rifampin og fenitoin

JAMA | Original Investigation
Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Chang S-H, et al., JAMA okt. 2017

OBJECTIVE: Non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) are promising alternatives to warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. However, the safety of NOACs when used with concurrent medications is unclear. We evaluated the association between use of NOACs with and without concurrent medications and risk of major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

DESIGN: Retrospective cohort study using data from the Taiwan National Health Insurance Research Database, which covers the entire population. The study was conducted from 2000 to 2014, with follow-up until December 31, 2016.

SETTING: Taiwan.

PARTICIPANTS: 91,000 patients with nonvalvular atrial fibrillation who were treated with NOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban) or warfarin. We excluded patients with valvular disease, chronic kidney disease, or liver disease.

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: Major bleeding events were defined as intracranial or intraspinal hemorrhage, or bleeding from a site that required transfusion or surgery. We found that the use of NOACs with concurrent medications was associated with a higher risk of major bleeding compared with NOACs without concurrent medications. The risk of major bleeding was also higher in patients who used NOACs with concurrent medications compared with patients who used warfarin with concurrent medications.

CONCLUSIONS: The use of NOACs with concurrent medications is associated with a higher risk of major bleeding compared with NOACs without concurrent medications. The risk of major bleeding was also higher in patients who used NOACs with concurrent medications compared with patients who used warfarin with concurrent medications.

Antidot mot Dabigatran (Pradaxa™)

• Idarusizumab (Praxbind)

- væske til inj./inf.
- Bruksområde: Ved alvorlige blødninger forårsaket av dabigatran.

- Kontakt [Giftinformasjonen](#) ved behov.

• Per i dag:

- Betydelig utviklingsarbeid for å finne antidoter mot alle DOACs
 - Søknader om godkjenning inne hos FDA

Laboratoriemålinger – fordeler og ulemper ved hhv. funksjonelle (indirekte metoder) og kromatografisk analyse

Funksjonelle

(indirekte metoder) *)

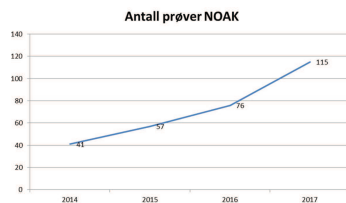
- OK nøyaktighet, med unntak av svært lave og svært høye verdier
- Kort holdbarhet i glasset
- Dyre
- Ofte (?) heldøgn
- Kort svartid, pasientnært

Kromatografisk analyse

- Regnes pt som «gullstandard»
- Høy nøyaktighet
- Billige
- Lang svartid, få laboratorier, ingen ø.hj.analyse

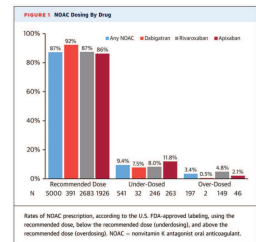
- *) For spørsmål ta kontakt med overlege Maria Averina, Medisinsk Biokjemi, UNN

Serumkonsentrasjonsmålinger med massespektrometri ved Senter for psykofarmakologi



Suboptimal dosering ?

- 5700 pas. USA
- 87 % riktig dose
- 9,4 % underdosert
- 3,4% overdosert
- Feildoserte: eldre, kvinner
- Overdosering: Økt risiko for død
- Underdosering: Økt kardiovaskulær hospitalisering



Steinberg et al. The ORBIT-AF II Registry. NOAC Dosing and Outcomes in AF, JACC 2016

TDM – What and how to do it!

- Mest fordelaktig nytte/risiko-profil.
 - Nb. Kan variere for ulike indikasjoner, men per i dag:
- Dabigatran
 - 100 - 300 nmol/l - prøve skal tas nær 12 timer etter siste dose
- Apiksaban
 - 50 - 300 nmol/L - prøve skal tas nær 12 timer etter siste dose
- Rivaroksaban
 - 50 - 300 nmol/L - prøve skal tas nær 12 timer etter siste dose
- Nb! <http://www.farmakologiportalen.no>

TDM - Status Nord-Norge

- UNN-Tromsø – Klinisk farmakologi – Massespektrometri laboratoriet
 - Metodene er utviklet
 - Aventer rutine analysering til innflytting i nye A10 på UNN
 - Nye instrumenter skal installeres
 - Alle metoder må verifiseres
 - DOAC-analysene på UNN Tromsø starter medio – ultimo vår 2018
- Inntil da må de sendes til St. Olav eller andre steder (jfr. Farmakologi-portalen)

Oppsummering

- 80 – 94% av nye brukere får NOAK
- Nye og utvidede indikasjonsområder kommer
- Flere tablettstyrker
- Suboptimal dosering
- Referanseområdene for apiksaban og rivaroksaban OK
 - 50 - 300 nmol/l
- (Ikke) referanseområde for dabigatran, eller ny nedre grense ???
 - 50 i stedet for 100 nmol/l ???, 50 – 300 nmol/l
- Ulike referanseområder for ulik behandlingsindikasjon
???