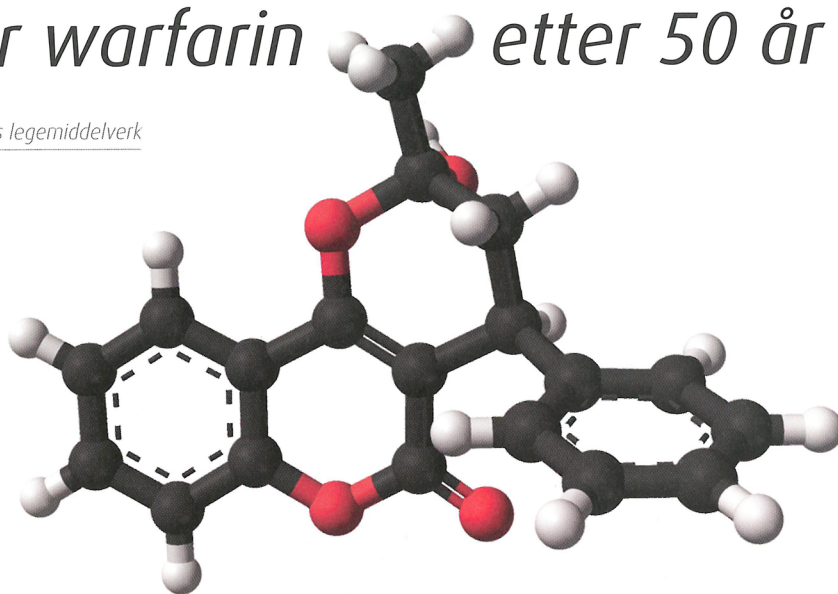


# Antikoagulasjon

## – konkurranse for warfarin etter 50 år

■ STEINAR MADSEN • KRISTIN SVANQVIST *Statens legemiddelverk*

Warfarin ble godkjent i Norge i 1962, og feirer derfor snart 50 år. I løpet av få år er det kommet tre nye legemidler som tar opp kampen med warfarin. Disse tre legemidlene er alle prøvd ut i store pasientstudier og har vist seg å være like effektive som warfarin ved ulike tilstander.



Fordelen med de nye legemidlene (TABELL 1, s. 12) er at behandlingen ikke behøver å kontrolleres på samme måte som med warfarin. Det er likevel snakk om dosejusteringer i ulike situasjoner (alder, nyrefunksjon, interaksjoner). Siden blodfortynningsgraden ikke måles er det særlig viktig at pasientene får riktig dose og at legen justerer dosen dersom pasientens tilstand endrer seg. Ulempen med

de nye legemidlene er at de koster mye mer enn warfarin. På den annen side kan man spare et betydelig antall INR-prøver. Fastlegene tar om lag 1 million INR-prøver årlig. I tillegg kommer prøver som tas på sykehus, sykehjem og andre institusjoner.

### Hvilke pasienter bruker blodfortynning i Norge?

I 2010 var det om lag 89 000 pasienter som fikk utlevert warfarin på norske apotek. Av disse er det omtrent 50 000 som har atrieflimmer. Resten fordeler seg på kunstige hjerteklaffer, venøs tromboemboli (VTE), hjertesvikt, medfødt tendens til blodproppdannelse og andre tilstander.

Det er trolig en underbehandling av pasienter med atrieflimmer (både kronisk og anfallsvis) på grunn av at både leger og pasienter har en viss motvilje mot warfarin, særlig gjelder dette de eldste pasientene. Det er trolig at de nye legemidlene vil føre til at flere pasienter får behandling i tråd med gjeldende retningslinjer.

### Pasientutvelgelse og informasjon

*All blodfortynning medfører økt risiko for blødninger – slik at uansett hvilket legemiddel man velger krever det nøyaktig diagnose, god informasjon og oppfølging av pasienten. SE FAKTABOKS 1.*

I forbindelse med lanseringen av de nye legemidlene blir det utarbeidet informasjonsmateriell som består av tre deler: Preparatomtale, forskrivningsveiledning (en forkortet versjon av preparatomtalen) og pasientkort. På samme måte som ved warfarinbehandling bør alle pasienter utstyres med pasientkort der dose og årsaken til behandlingen er angitt.

### Farmakologiske egenskaper

Det er forskjeller mellom legemidlene når det gjelder farmakologiske egenskaper. Noen sentrale opplysninger finnes i TABELL 2 (s. 13), for øvrig henvises det til preparatomtalene.

Dabigatran skiller overveiende ut i urinen og vil derfor få høyere konsentrasjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Kort tid etter at dabigatran ble tatt i bruk høsten 2011 ble det meldt om blødningstilfeller i flere land hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. De europeiske legemiddelmyndighetene innførte derfor krav om undersøkelse av nyrefunksjonen før oppstart av behandling og jevnlig kontroll under pågående behandling.

Apixaban og rivaroxaban skiller delvis ut i urinen, og dosejustering kan være nødvendig. Ingen av de nye legemidlene anbefales brukt hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon.

Dabigatran skal ikke brukes ved glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 30 ml/min, mens apixaban og rivaroxaban ikke anbefales ved GFR < 15 ml/min.

### Måling av blodfortynningsgrad

Blodfortynningsgraden ved de nye legemidlene kan måles med spesifikke metoder, men på de fleste norske sykehus er disse metodene for tiden ikke tilgjengelige.

aPPT og INR er tilgjengelige på norske sykehus og kan gi nyttige opplysninger i akutte situasjoner (større blødninger, akutte operasjoner). For tolkning av svarene bør en spesialist konsulteres.

Det finnes ingen spesifikk motgift mot de nye legemidlene, og ved akutt kirurgi og større blødninger bør en rådspørre en spesialist om mulige behandlingsalternativer.

### Sjekkliste ved antikoagulasjonsbehandling

FAKTABOKS 1

- Skal pasienten ha antikoagulasjon?
- Hva sier retningslinjene?
- Hvilket legemiddel er best egnet for pasienten?
- Hvor lenge skal han eventuelt ha behandling?
- Har pasienten større risiko for blødninger enn vanlig?
- Bruker pasienten legemidler som er kontraindisert eller har betydelige interaksjoner?
- Har legen sjekket interaksjonstabellen?
- Greier pasienten å ta medisiner riktig?
- Hvilken dose skal han ha?
- Hvilket kontrollopplegg er nødvendig?
- Har pasienten fått informasjon om å kontakte lege eller apotek før han bruker reseptfrie legemidler eller naturmidler?
- Har pasienten fått beskjed om å kontakte lege ved blødninger eller tegn på terapivikt?
- Har pasienten fått pasientkort?
- Har pasienten fått beskjed om å lese pakningsvedlegget?
- Er det nødvendig med spesialistvurdering?

## Uavklarte problemstillinger

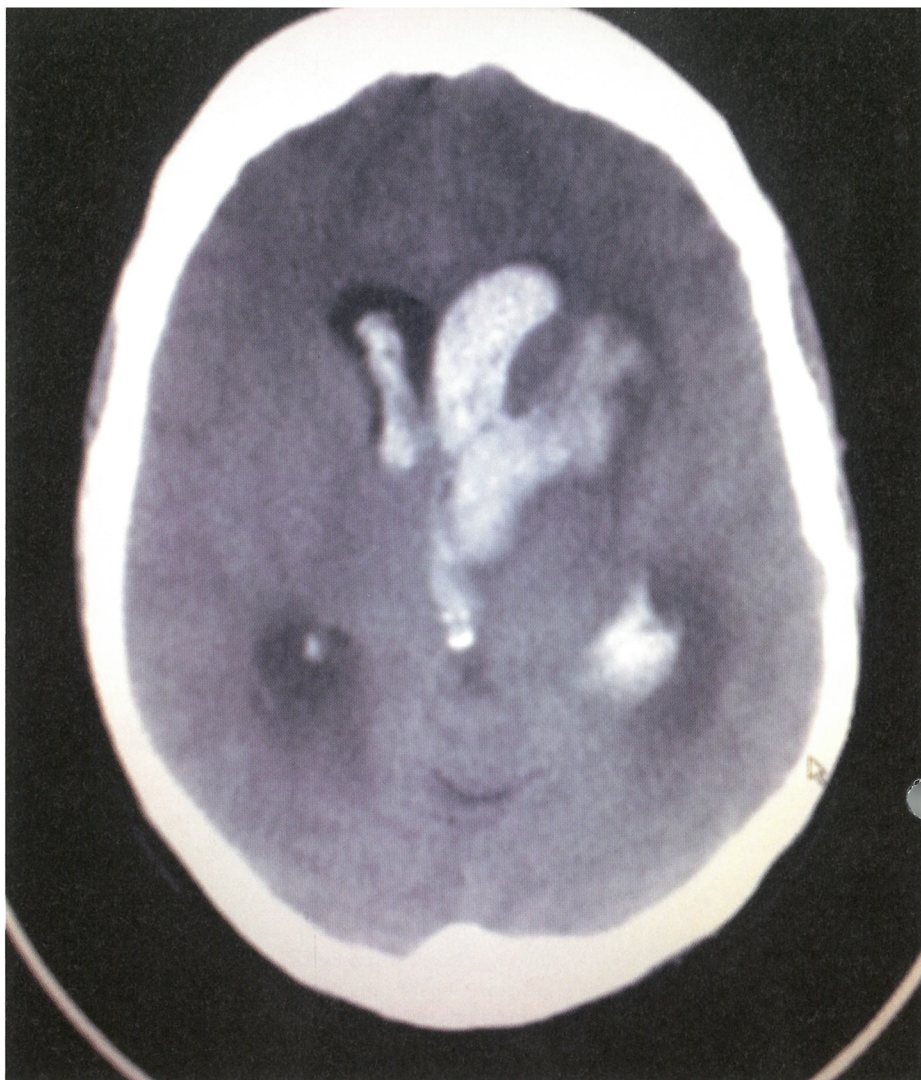
Det kan oppstå en lang rekke problemstillinger hos pasienter som bruker blodfortynnende legemidler, slik som blødninger, akutt sykdom, tannbehandling, graviditet og nyresvikt bare for å nevne noen. Lang erfaring med warfarin har lært oss hva vi bør gjøre i ulike situasjoner, tilsvarende erfaring finnes ikke med de nye legemidlene. Det vil etter hvert bli laget norske retningslinjer. Svenska Sällskapet för Hemostas och Trombos har laget en klinisk veileder som gir nyttige råd (1). Det er viktig at de nye legemidlene bare brukes i henhold til preparatmtalen (2). Alle leger som forskriver disse midlene må sette seg godt inn i preparatmtalen og eventuelt spørre en spesialist om råd.

## Bivirkninger og terapivikt

Med alle antikoagulasjonsmidler kan pasientene oppleve både bivirkninger (særlig blødninger) og terapivikt (blodpropp). I de store studiene som sammenligner warfarin med de nye legemidlene er det noen fellestrekk som går igjen.

Pasienter som får god warfarinbehandling har omtrent like gode resultater som med de nye legemidlene. Kvaliteten på warfarinbehandling måles ved såkalt TTR (Time in Therapeutic Range). I RE-LY-studien (dabigatran versus warfarin ved atrieflimmer) var TTR for de norske sentrene som var med i studien 70 prosent (3). Dette regnes som et godt resultat. Hvor høy TTR er i norsk allmennpraksis har vi ingen sikre tall på, men det ligger trolig i samme område. Det er derfor usikkert hvor stor en eventuell klinisk fordel vil være med de nye legemidlene i Norge. Dette må man ta hensyn til når en regner på kostnadene.

Alle studiene har vist betydelig reduksjon



Alle studiene har vist betydelig reduksjon av intrakranielle blødninger sammenlignet med warfarin.

av intrakranielle blødninger sammenlignet med warfarin. Årsaken til dette er usikker, men kan ha sammenheng med at warfarin påvirker flere koagulasjonsfaktorer enn de nye legemidlene og at det kan ha større betydning i hjernen. De nye legemidlene står på Legemiddelverkets overvåkningsliste. Vi ber leger være nøye med å melde alle bivirkninger til RELIS (4). Legene bør beskrive den kliniske situasjonen rundt bivirkningen. Forelå det for eksempel nyresvikt eller var det

manglende etterlevelse eller uheldig dosering? Slik informasjon er nyttig når det gjelder å identifisere problemstillinger som bør tas med når vi skal lage retningslinjer for riktig bruk.

Det er viktig at legene følger indikasjonen. De nye legemidlene er for eksempel ikke utprøvd på pasienter med kunstige hjerteklaffer. Det er meldt om to tilfeller av ventiltrombose i Norge etter at pasientene skiftet fra warfarin til dabigatran. Atrieflimmerpasienter med alvorlige klaffefeil og kunstige hjerteklaffer skal behandles med warfarin inntil det eventuelt foreligger resultater fra kliniske studier med de nye legemidlene.

Legemidler som øker blødningsfaren (platehemmere, NSAIDs) bør bare kombineres med blodfortynnende legemidler når det er helt nødvendig behandling.

## Refusjon

Per 1. desember 2011 er dabigatran (Pradaxa) ikke på blå resept for behandling av atrieflimmer. For pasienter der det er vanskelig å holde INR innenfor terapeutisk område (målverdi 2,5, spredning 2,0–3,0), eller som har warfarinresistens, kan det søkes om individuell refusjon på blå resept. Fastlegen kan søke om individuell refusjon dersom behandling med dabigatran er anbefalt eller påbegynt

TABELL 1. Perorale blodfortynnende legemidler

VIRKESTOFF	HANDELSNAVN	VIRKNINGSMÅTE	GODKJENTE INDIKASJONER (1.12.2011)	MULIGE FREMTIDIGE INDIKASJONER
Warfarin	Marevan Warfarin Orion	Vitamin K-antagonist	Atrieflimmer VTE Tromboseprofylakse M.fl.	
Apixaban	Eliquis	Faktor Xa-hemmer	Tromboseprofylakse ved hofte- og knekirurgi	Atrieflimmer? DVT/VTE*?
Dabigatran	Pradaxa	Faktor IIa-hemmer	Tromboseprofylakse ved hofte- og knekirurgi Atrieflimmer	
Rivarozaban	Xarelto	Faktor Xa-hemmer	Tromboseprofylakse ved hofte- og knekirurgi	Atrieflimmer og DVT anbefalt godkjent, venter på vedtak i EU-kommisjonen Akutt koronarsykdom?

\* VTE, venøs tromboemboli; DVT, dyp venetrombose

av spesialist i indremedisin eller av sykehus. Pasientene kan også delvis få dekket utgiftene til legemidlene gjennom bidragsordningen.

Legemiddelverket arbeider med å vurdere kostnadseffektiviteten av behandling med dabigatran i forhold warfarin. Vurderingen forventes å være ferdig våren 2012.

Både dabigatran og rivaroxaban (Xarelto) har refusjon for postoperativ tromboseprofylakse ved kne- og hoftekirurgi.

## Konklusjon

Nye antikoagulasjonsmidler gjør behandlingen enklere for pasientene, de slipper INR-kontroller. Samtidig kan dette gi en utfordring når det gjelder etterlevelse av behandlingen siden pasientene ikke behøver å komme til regelmessig kontroll. Det er ikke grunnlag for å skifte pasienter som er velregulert på warfarin over på nye legemidler.

Alle leger må sørge for god oppfølging av pasientene. Det er viktig både for å unngå blødninger og terapivikt uansett terapivalg. Risikoen ved nye antikoagulasjonsmidler må ikke undervurderes.

VIRKESTOFF	DOSERING (GODKJENTE OG NYE INDIKASJONER)	HALVERINGSTID	UTSKILLELSE	INTERAKSJONER
Apixaban	2,5 mg x 2 5 mg x 2	12 timer	27% utskilles i urinen	Økt konsentrasjon med hemmere av CYP3A4 og P-glykoprotein, redusert konsentrasjon med induktorer av CYP3A4 og P-glykoprotein
Dabigatran	150 mg x 1 220 mg x 1 110 mg x 2 150 mg x 2	12-14 timer	85 % utskilles i urinen	Hemmere av P-glykoprotein gir økt konsentrasjon, bruk sammen med ciklosporin, takrolimus og ketokonazol er kontraindisert
Rivaroxaban	10 mg x 1 15 mg x 1 20 mg x 1	7-11 timer	33 % umetabolisert via nyrene 67 % metaboliseres og skilles ut i feces og via nyrene	Økt konsentrasjon med hemmere av CYP3A4 og P-glykoprotein, redusert konsentrasjon med induktorer av CYP3A4

TABELL 2. Farmakologiske egenskaper

## REFERANSER

1. Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas. Nye perorala antikoagulantia – kliniska råd. [www.ssht.se](http://www.ssht.se)
2. Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk. [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)
3. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for

stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975-83.

4. RELIS. [www.relis.no](http://www.relis.no)

[steinar.madsen@legemiddelverket.no](mailto:steinar.madsen@legemiddelverket.no)  
[kristin.svanqvist@legemiddelverket.no](mailto:kristin.svanqvist@legemiddelverket.no)

## UiO : Universitetet i Oslo

### Norges fremste lederutdanning for helsesektoren: Erfaringsbasert mastergrad i helseadministrasjon

Søknadsfrist: 1. mars 2012

Det erfaringsbaserte masterprogrammet i helseadministrasjon er et høyere studium med 30 studieplasser. Gjennom studiet skal studentene utvikle ferdigheter som er nødvendige for ledelse i helsesektoren. Det blir blant annet lagt vekt på ledelse av utviklings- og omstillingsprosesser, analyse og forståelse av endringer i befolkningens bruk av helsetjenester, helseøkonomi og vurdering av kvalitet og effektivitet i helsesektoren.

#### Spennende fagmiljø

Ved avdelingen vil du møte de fremste forskerne innen helseledelse, helseadministrasjon og helseøkonomi i Norge. Våre forskere arbeider med aktuelle helsepolitiske spørsmål i nært samarbeid med helseforvaltningen og helsesektoren for øvrig.

#### Inspirerende studentmiljø

Studieperioden gir deg en unik mulighet til å møte andre framtidige ledere i helsetjenesten gjennom gruppeprosesser, samarbeid og ekskursjoner. Du blir del av et nettverk som møtes etter studiet gjennom årlige samlinger.

#### 1 1/2 års studium, med muligheter for deltidsstudium

Studiet starter i midten av august og krever fulltids deltakelse i høstsemesteret, samt en uke i januar og to dager i februar. I vårsemesteret skal det også tas to valgfrie ukeskurs. Tredje semester er avsatt til arbeid med masteroppgaven. Andre og tredje semester kan tas over en lengre periode. Studiet er gratis med unntak av semesteravgiften.

#### Opptak

Det kreves utdanning fra minimum bachelornivå, samt minst tre års erfaring fra helsesektoren. I søknaden må du eller arbeidsgiver begrunne hvorfor du vil ha nytte av utdannelsen, og vi ønsker at du legger ved et anbefalelsesbrev og oppgir en referanseperson. Søknadsskjema: se våre nettsider.



Avdeling for helseledelse og helseøkonomi  
Postboks 1089 Blindern, 0317 Oslo

<http://www.uio.no/studier/program/erf-helseadm-master>