

Bruk av direktevirkende orale antikoagulantia og  
andre antitrombotika blant eldre  
hoftebruddspasienter;  
prevalens og kliniske aspekter

*En prospektiv observasjonsstudie ved Diakonhjemmet Sykehus*

Ina Linnerud



Masteroppgave i klinisk farmasi  
Farmasøytisk institutt

UNIVERSITETET I OSLO

15.mai 2016



Bruk av direktevirkende orale antikoagulantia og  
andre antitrombotika blant eldre  
hoftebruddspasienter;  
prevalens og kliniske aspekter

*En prospektiv observasjonsstudie ved Diakonhjemmet Sykehus*

Ina Linnerud



Veiledere:

Førstemanuensis II Kirsten Kilvik Viktil  
Professor og overlege Anette Hysten Ranhoff  
Professor II Espen Molden

Utført ved enheten "Eldre med brudd", Kirurgisk avdeling Diakonhjemmet sykehus, Oslo

© Ina Linnerud

2016

Bruk av direktevirkende orale antikoagulantia og andre antitrombotika blant eldre hoftebruddspasienter; prevalens og kliniske aspekter.

Ina Linnerud

<http://www.duo.uio.no>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo



# Sammendrag

## Hensikt

Bruk av antitrombotiske legemidler er omfattende blant eldre personer, og kan representere en utfordring ved kirurgi i forbindelse med hoftebrudd. Hensikten med denne studien var å kartlegge bruk av antitrombotika, med fokus på direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) hos eldre hoftebruddspasienter, og kliniske aspekter (ventetid på operasjon, liggetid, hemoglobinfall og behov for blodtransfusjon) knyttet til bruk av ulike preparatgrupper. Videre var hensikten å undersøke samsvar mellom DOAK-bruk påvist ved serumkonsentrasjonsanalyse og opplysninger om bruk av disse ved innleggelse, samt estimere halveringstiden ( $T_{1/2}$ ) av DOAK hos pasienter med oppgitt bruk ved innleggelse.

## Metode

Dette var en prospektiv observasjonsstudie av eldre pasienter ( $\geq 65$  år) som ble gjennomført på en ortogeriatrisk enhet. Pasientene ble fortløpende inkludert i perioden oktober 2015 til februar 2016. Det ble foretatt legemiddelsamstemming for å få en oppdatert legemiddelliste. Tid for siste tablettinntak av antitrombotika, tidspunkt for innleggelse og operasjonsstart ble registrert, samt tidspunkter for blodprøvetaking til serumkonsentrasjonsanalyse av DOAK. Det ble tatt blodprøver av alle pasientene for påvisning og bestemmelse av serumkonsentrasjon av DOAK, samt INR-målinger for pasienter med warfarinbehandling. Det ble også registrert opplysninger som hemoglobinverdier, kreatinin (eGFR) og behov for blodtransfusjon. Ved registrert DOAK-bruk ble prøver i tillegg tatt før operasjon, og  $T_{1/2}$  estimert basert på de to serumkonsentrasjonsmålingene ( $T_{1/2} = \ln 2/k_{el}$  [ $k_{el}$ ; eliminasjonskonstanten]).

## Resultat

Det ble inkludert 167 pasienter (122 kvinner), median var alder 84 år (spredning 65-101) og 46,7 % (n=78) av studiepopulasjonen brukte antitrombotika. Elleve pasienter brukte DOAK, 14 pasienter brukte warfarin og 50 pasienter brukte platehemmer. Én pasient brukte både warfarin og platehemmer. DOAK hadde lenger ventetid på operasjon sammenlignet med warfaringruppen, platehemmergruppen og ikke-brukere (median 44 timer vs, hhv 25, 22 og 21 timer,  $P < 0,05$ ). Liggetiden var lenger for DOAK-gruppen enn for platehemmergruppen og ikke-brukere (median 8 døgn vs hhv 6 og 6 døgn,  $P = 0,016$ ), men det var ingen forskjell i liggetid mellom DOAK og warfarin (8 vs 7 døgn,  $P = 0,134$ ). DOAK-brukere hadde et ikke-signifikant større fall i hemoglobin sammenlignet med warfarin, platehemmer og ikke-

brukere (2,2 g/dl vs hhv 1,1 , 1,9 og 1,4 g/dl,  $P > 0,05$ ). Det var ingen forskjell i behov for blodtransfusjon mellom DOAK og ikke-brukere (36,4% vs 20,2%,  $P = 0,223$ ). Det ble avdekket 100 % samsvar mellom opplysning om bruk av DOAK og påvisning ved serumkonsentrasjonsanalyse. Estimert  $T_{1/2}$  hos pasienter med registrert DOAK-bruk var 33, 16,5 og 14,5 timer for henholdsvis dabigatran (n=2), apiksaban (n=4) og rivaroksaban (n=2).

## **Konklusjon**

Nesten halvparten av pasientene brukte antitrombotika, hvorav knappe 7 % brukte DOAK. Det er verdt å merke seg at DOAK-brukere hadde både den lengste ventetiden på operasjon og den lengste liggetiden. Det var ingen forskjell i behov for blodtransfusjon mellom DOAK-brukere og ikke-brukere, men det var antydning til at DOAK-pasientene med redusert nyrefunksjon var utsatt for større hemoglobinfall og behov for blodtransfusjon.

Serumkonsentrasjonsanalysene viste de fleste av DOAK-pasientene hadde høyere serumkonsentrasjon enn referanseområdet ved innkomst, og at nesten halvparten av pasientene hadde for høye serumkonsentrasjoner ved operasjon. Estimering av halveringstiden viste at denne var lenger enn angitt i preparatomtalen. Det burde vurderes om serumkonsentrasjon av DOAK skal måles som et ledd i oppfølgingen av pasientene, særlig hos risikopasienter, da de farmakokinetiske dataene ikke var som forventet.

Til tross for at serumkonsentrasjonen av DOAK var betydelig ved operasjonstidspunktet, tyder våre data på at det ikke er en vesentlig økt risiko for blødningskomplikasjoner. Dette bør studeres videre, og i en større pasientpopulasjon, da det er viktig å ikke unødvendig forlenge ventetid på kirurgi hos disse pasientene.

# English summary

## Aims

The aims were to study prevalence of use of antithrombotic agents, with special focus on direct-acting oral anticoagulants, and their implications on waiting time for surgery, length of stay (LOS), fall in haemoglobin concentration, and blood transfusions in older hip fracture patients. Further, to compare serum concentrations of DOAC to information about use of these drugs at admission and estimate the half-life ( $T_{1/2}$ ) of DOAC in patients who reported use.

## Methodes

A prospective observational study of older ( $\geq 65$  years) hip fracture patients in an orthogeriatric unit. The patients were consecutively included from October 2015 to February 2016, and medication reconciliation was performed to obtain an updated list of medication. Time for last consumed dose of antithrombotic agents was registered, as well as time of admission, start of surgery and time of blood draws. Blood was taken at admission to determinate the serum concentration of DOAC and INR was measured for warfarin users. Information about haemoglobin, creatinine (eGFR) and need for blood transfusion was registered. For users of DOAC blood samples were drawn before surgery, and  $T_{1/2}$  was estimated.

( $T_{1/2} = \ln 2 / k_{el}$  [ $k_{el}$ ; constant of elimination]).

## Results

We included 167 of 204 older patients admitted for hip fractures. Median age was 84 years (range 65-101), 122 (73.1 %) were women and 78 (46.7 %) used antithrombotic agents. 11 (6.6%) patients used DOAC, 14 (8.4 %) warfarin and 50 (29.9 %) platelet inhibitors and one of them in combination with warfarin. Patients using DOAC had longer waiting time for surgery than those using warfarin, platelet inhibitors and non-users (median 44 hours vs, 25, 22 and 21 hours respectively,  $p < 0.05$ ). Length of stay (LOS) was longer for DOAC users than for platelet inhibitor users and non-users (median 8 days vs 6 days for the two other groups,  $p = 0.02$ ), but no difference in LOS between DOAC users and warfarin users. DOAC users had a non-significant greater fall in haemoglobin than users of warfarin, platelet inhibitors and non-users (median 2,2 g/dl vs 1,1, 1,9 and 1,4 g/dl,  $P > 0,05$ ). Blood transfusions were given to 36.4 % of DOAC users vs 20.2 % of non-users ( $p=0.22$ ). Information about use of DOAC and detection in blood were 100 % coherent. Estimated half-



life of DOAC was 33, 16,5 and 14,5 hours respectively for dabigatran (n=2), apixban (n=4) and rivaroxaban (n=2).

### **Conclusions**

Nearly half of the patients used antithrombotic agents, and 6.6% used DOAC. DOAC users had the longest waiting time for surgery og the longest length of stay. There was no difference in the need for blood transfusions between users of DOAC and non-users, but there was a tendency that patients with renal impairment experienced greater fall in haemoglobin and need for blood transfusions.

The analysis of the serum concentrations showed that most of the patients using DOAC had higher serum concentrations than the reference area at admission, and nearly half of the patients had too high concentrations at time of surgery. For half of the patients the estimated half-life was longer than specified in the SPC. It should be discussed whether measurement of serum concentrations of DOACs should part of standard follow-up of patients, particularly for high-risk patients, since the farmacokinetic data were not as expected.

Despite the fact that the serum concentration of DOAC was significant at time of surgery, our data suggest that there is not a substantially increased risk of bleeding complications. This should be studied further and in a larger patient population, as it is important not to unnecessarily prolong the waiting time of surgery for these patients.



# Forord

Dette masterprosjektet ble utført ved enheten ”Eldre med brudd” (EMB) ved Diakonhjemmet sykehus i Oslo, og prosjektet er en del av farmasiutdanningen ved Farmasøytisk institutt, Universitet i Oslo.

Det er mange som har bidratt underveis i arbeidet med masteroppgaven, og en stor takk rettes til alle som har hjulpet til med både små og store problemer, likevel er det noen som må takkes litt ekstra:

Først og fremst vil jeg takke mine meget dyktige veiledere Kirsten K. Viktil, Espen Molden og Anette Hysten Ranhoff. Dere har vært til uvurderlig hjelp i forbindelse med planlegging av studien, datainnsamlingen og selve skriveprosessen. Takk for alle gode råd, konstruktive tilbakemeldinger og god støtte underveis. Jeg vil også takke alle medarbeiderne ved EMB for godt samarbeid i forbindelse med datainnsamlingen., og jeg vil takke Diakonhjemmet sykehusapotek for å ta meg i mot med åpne armer. En takk må samtidig rettes til Senter for Psykofarmakologi for analysering av DOAK-prøvene våre.

En varm og stor takk til Øyvind for all tålmodighet og forståelse gjennom disse fem årene. En stor takk går også til familien min som underveis i utdanningen har støttet og motivert meg. Jeg vil også takke Mamma Irene, Even, Elin og Morten for korrekturlesing av oppgaven.

Til tross for små og store problemer underveis i arbeidet med studien og oppgaven, har dette vært svært lærerikt. Jeg har tilegnet meg ny og spennende kunnskap og nyttige erfaringer i arbeidet med masteroppgaven.

Oslo, mai 2016

Ina Linnerud



# Innholdsfortegnelse

<b>1</b>	<b>Introduksjon</b> .....	<b>1</b>
1.1	<b>Hoftebrudd hos eldre</b> .....	<b>1</b>
1.1.1	Bruddtyper og behandling.....	1
1.2	<b>Legemidler hos eldre</b> .....	<b>3</b>
1.3	<b>Antitrombotika og hoftebrudd</b> .....	<b>5</b>
1.3.1	Indikasjoner for antikoagulasjon.....	5
1.3.2	Blodplatehemmere.....	7
1.3.3	Koagulasjonssystemet.....	8
1.4	<b>Peroral antikoagulasjon</b> .....	<b>9</b>
1.4.1	Warfarin.....	9
1.4.2	Direktevirkende orale antikoagulantia.....	11
1.5	<b>Utfordringer ved bruk av direktevirkende orale antikoagulantia</b> .....	<b>16</b>
1.5.1	Utfordringer i forbindelse med sykehusinnleggelse og kirurgi.....	16
1.6	<b>Hensikt</b> .....	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>Metode</b> .....	<b>18</b>
2.1	<b>Studiedesign</b> .....	<b>18</b>
2.2	<b>Studiepopulasjon</b> .....	<b>18</b>
2.2.1	Inklusjonskriterier.....	18
2.2.2	Eksklusjonskriterier.....	18
2.2.3	Etikk og personvern.....	19
2.3	<b>Legemiddelsamstemming</b> .....	<b>19</b>
2.4	<b>Serumkonsentrasjon av DOAK</b> .....	<b>20</b>
2.5	<b>Dataregistrering</b> .....	<b>21</b>
2.6	<b>Målevariable</b> .....	<b>22</b>
2.7	<b>Statistiske analyser</b> .....	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>Resultater</b> .....	<b>23</b>
3.1	<b>Pasientkarakteristika</b> .....	<b>23</b>
3.2	<b>Bruk av antitrombotika og aspekter knyttet til bruken av disse ved hoftebruddskirurgi</b> .....	<b>25</b>
3.2.1	Bruk av DOAK og andre antitrombotika.....	25
3.2.2	Tid fra siste dose antitrombotika til operasjon og ventetid på operasjon.....	27
3.2.3	Liggetid.....	28
3.2.4	Hemoglobinfall og blodtransfusjon.....	28
3.2.5	Samsvar mellom opplysninger om DOAK-bruk i legemiddelsamstemming og ved måling av serumkonsentrasjon av DOAK.....	29
3.2.6	Eksposering av DOAK.....	30
<b>4</b>	<b>Diskusjon</b> .....	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>Konklusjon</b> .....	<b>41</b>
	<b>Litteraturliste</b> .....	<b>42</b>
	<b>Vedlegg</b> .....	<b>47</b>



# Forkortelser

AUC	Areal under kurven
CYP	Cytokrom P450
DOAK	Direktevirkende orale antikoagulantia
DVT	Dyp venetrombose
EMA	European Medicines Agency
EMB	Eldre med brudd
FDA	US Food and Drug Administration
eGFR	Estimert glomerulær filtrasjonshastighet
IMM	Integrated medicines management
INR	Internasjonalt standardisert skala for måling av protrombintid
LE	Lungeemolisme
LOQ	Laveste verdi for kvantifisering
NSAID	Ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel
PT	Protrombintid
REK	Regionale komiteer for medisinsk helsefaglig forskningsetikk
SLV	Statens Legemiddelverk
SNRI	Selektiv noradrenalinreopptakshemmer
SPC	Summary of product characteristics (preparatomtale)
SSRI	Selektiv serotoninreopptakshemmer
VCORC	Vitamin K-epoksidreduktase





# 1 Introduksjon

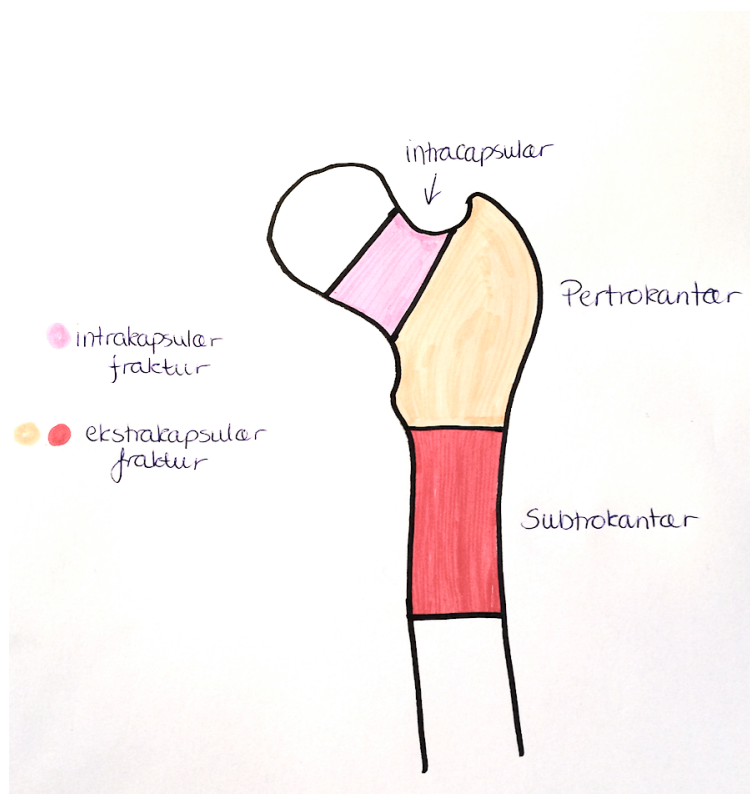
## 1.1 Hoftebrudd hos eldre

I Norge opereres cirka 9.000 pasienter årlig for hoftebrudd (1). Gjennomsnittsalderen blant de som pådrar seg hoftebrudd er cirka 80 år (1) og 70-75 % av disse er kvinner (1, 2). Insidensen av hoftebrudd har ikke økt det siste tiåret, og vil forhåpentligvis holdes konstant (3). Fall er en vanlig årsak til hoftebrudd hos eldre (2). Videre skjer disse bruddene ofte som følge av osteoporose, og Norge er på verdenstoppen av osteoporotiske brudd. Forebygging og behandling av osteoporose er derfor viktig (1). Et hoftebrudd er en traumatisk hendelse for den aktuelle pasienten, og det er risiko for tap av funksjon og økt avhengighet av hjelp (2).

### 1.1.1 Bruddtyper og behandling

Hoftebrudd er en samlebetegnelse for ulike typer brudd øverst i lårbeinet (figur 1). Det kan være brudd innenfor leddkapselen (intrakapsulært), som betegnes som lårhalsbrudd (fractura colli femoris, FCF). Det kan være dislokert (ute av stilling) eller udislokert (står i korrekt anatomisk stilling). Bruddet kan være utenfor leddkapselen (ekstrakapsulært) og klassifiseres i flere underkategorier, blant annet pertrokantær femurfractur (PTFF) og subtrokantær femurfraktur (STFF) (4).

Behandling av hoftebrudd innebærer osteosyntese eller protese. Osteosyntese innebærer operativ bruddbehandling ved at benendene fikseres til hverandre med plater, skruer eller nagler som settes inn parallelt i lårhalsen. Anatomien og mekanikken i hofteleddet vil ofte endres. Udislokerte lårhalsbrudd behandles på denne måten. Det skilles mellom hemiprotese og totalprotese. Ved en hemiprotese erstattes leddhodet (caput) og lårbeinshalsen (collum femoris), mens hofteskålen (acetabulum) er uberørt. Ved totalprotese settes det også en protesedel i hofteskålen. Hemiprotoser brukes i de fleste proteseoperasjoner ved akutte lårhalsbrudd (2, 4).



Figur 1: Inndeling av ulike typer hoftebrudd. Intrakapsulær (lårhalsbrudd, FCF) og ekstrakapsulær femurfraktur (petrokantær og subtrokantær) (4).

Ved påvist hoftebrudd hos en pasient starter man med væskebehandling, smertebehandling og forebygging av delirium. Spinalbedøvelse foretrekkes framfor narkose fordi det innebærer mindre belastning på hjerte-kar-systemet for pasienten (2). Antibiotikaproylakse gis rutinemessig pre- og postoperativt. Postoperative komplikasjoner kan forebygges ved tidlig mobilisering med belastning så raskt som mulig etter operasjon. Pasienter med hoftebrudd bør komme raskt til operasjon, helst innen 24 timer, for å redusere komplikasjoner, liggetid og smerter (5). Preoperativt bør det fokuseres på korrigerende av væske- og elektrolyttforstyrrelse (2). For å øke overlevelsen etter hoftebrudd bør ikke pasientene opereres senere enn 48 timer etter innleggelse. Fordelene med kort ventetid på operasjon er kort tid med faste for pasientene, kort tid med smerter og lavere forekomst av trykksår, infeksjoner (5-8) og delirium (9). Postoperativt skal det fokuseres på forebygging av postoperative komplikasjoner, som pneumoni, delirium og tromboser. For å forebygge tromboser er det, i tillegg til bruk av lavmolekylært heparin, viktig med tidlig mobilisering. Faktorer som kan bidra til rask mobilisering er god væske- og ernæringstilstand og god smertelindring (10).

## 1.2 Legemidler hos eldre

Eldre har økt forekomst av sykdom, og nesten halvparten av eldre over 67 år har hjerte- og karsykdommer, som for eksempel angina pectoris, hjerteinfarkt, hjertesvikt, hjerneslag og atrieflimmer (11). Mer enn 40 % av eldre over 67 år har sykdommer i skjelett- og muskelsystemet, inkludert osteoporose, som gir økt risiko for brudd (12). Andre sykdommer med høy forekomst blant eldre er diabetes type 2, problemer med syn og hørsel og aldersdemens (11). Dette er sykdommer som ofte krever legemiddelbehandling, og tall fra 2011 viser at 91 % av eldre over 65 år fikk utlevert minst ett legemiddel på resept, og at 57 % av de eldre fikk utlevert mer enn fem legemidler (13).

Aldring og sykdomsprosesser fører til endret farmakokinetikk. Distribusjonen av legemidler endres ved økende alder. Distribusjonsvolumet er et tilsynelatende (tenkt) volum som gir et bilde på graden av distribusjon av legemidler ut i vevene. Et stort volum tilsier at et legemiddel i stor grad er fordelt ute i vevet, mens et lite volum betyr at legemidlet holdes i blodbanen (i så tilfelle vil distribusjonsvolumet være tilnærmet likt kroppens blodvolum (cirka 5 L)). Det er flere faktorer som kan påvirke distribusjonsvolumet, som proteinbinding, pH, molekylstørrelse, vann- og fettløselighet (14).

Med økende alder øker kroppens relative fettmengde, mens det intracellulære væskevolumet reduseres. Av den grunn vil fettløselige legemidler få høyere distribusjonsvolum, noe som gjør at utskillelsen forsinkes og virketiden forlenges. Et eksempel på slikt legemiddel er benzodiazepiner (diazepam). Konsekvensen av dette kan bli opphopning av legemiddel i kroppen. Ved bruk av diazepam kan halveringstiden bli inntil 110 timer hos eldre mot 20-59 timer hos ”yngre”. Benzodiazepiner gir uheldige effekter som tretthet, søvnighet, redusert årvåkenhet, muskelsvakhet og svekket balanse, som igjen kan føre til fall og brudd (15). For vannløselige legemidler blir det omvendt: plasmakonsentrasjonen stiger raskt, mens virketiden vil reduseres. Eksempler på slike legemidler er paracetamol, ketoprofen og enalapril (16).

Redusert produksjon av proteinet albumin hos eldre vil føre til lavere grad av proteinbinding. Dette gir økt fri konsentrasjon av legemidlet i blodet. Det er denne fraksjonen som utøver den farmakologiske effekten, så effekten kan derfor bli større ved mindre proteinbinding.

Eksempelvis har diazepam en høy proteinbindingsgrad (til albumin). Hos eldre med lav albumin vil diazepam få høyere fri fraksjon, og kan utøve en større effekt, som igjen kan gi ulike bivirkninger (som nevnt over), som igjen kan føre til fall og brudd hos eldre (17). Warfarin, digoxin og amitriptylin er eksempler på andre legemidler med høy proteinbinding (14).

Fra ung voksen alder reduseres nyrefunksjonen med cirka 1 % årlig (16, 18). For legemidler eller metabolitter som hovedsakelig utskilles via nyrene, vil det ofte kreve forsiktighet ved bruk og nedjustering av dosen. Eksempler på slike legemidler er angiotensinkonvertasehemmere (ACE-hemmere), metformin og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) (16). Legemidler som coxiber, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere (ATII-blokkere) og diuretika kan hos eldre med nedsatt nyrefunksjon bidra til ytterligere forverring av nyrefunksjonen (16), og på grunn av dette bør slike legemidler brukes med forsiktighet, i lave doser eller unngås helt.

Farmakodynamikken endres også med økende alder. Et legemiddels effekt avhenger av antall reseptorer og deres sensitivitet, og reseptortettheten avtar med økende alder. Det betyr at man kan trenge lavere dose av et legemiddel for å få riktig effekt (for eksempel betablokkade). For eldre gjelder ”start low, go slow”. Kroppens evne til å kompensere for overdosering er svekket ved økt alder (for eksempel antidiabetika og antihypertensiva) (14, 16). Dette kan gi henholdsvis hypoglykemi og (ortostatisk) hypotensjon og økt risiko for fall og brudd hos eldre (15).

Multimorbiditet, og derav bruk av mange legemidler, legemiddelinteraksjoner, endret farmakokinetikk, farmakodynamikk og nedsatt legemiddeltoleranse bidrar til økt forekomst av bivirkninger hos eldre. Bivirkninger er ofte underdiagnostisert fordi symptombildet kan oppfattes som forverring av eksisterende sykdom, som tegn på ny sykdom eller som uttrykk for normal aldring. Dessuten gir bivirkninger hos eldre uspesifikke og annerledes manifestasjoner enn hos yngre. Typiske er delirium, vekttap, falltendens og forstoppelse. Eldre er spesielt utsatt for antikolinerge bivirkninger som munntørrehet, obstipasjon, urinretensjon, delirium, ortostatisk blodtrykksfall og svekket kognisjon. Opioider, hypnotika, trisykliske antidepressiva (TCA), antipsykotika, NSAIDs og furosemid er legemidler som gir høy risiko for delirium. Jernpreparater, serotoninreopptakshemmere (SSRI), NSAIDs, bisfosfonater og metformin gir gastrointestinale plager som oppkast, kvalme og diaré (14, 19), som medfører

vekttap og anoreksi (19). Fall er en hyppig ulykkesårsak hos eldre. Legemidler spiller en stor rolle i forbindelse med risiko for fall da mange legemidler gir sedasjon og svekket muskeltonus (psykofarmaka), og ortostatisk hypotensjon (antihypertensiva og nitrater) (19). Legemiddelbruk hos eldre er altså en utfordring generelt. Som nevnt er mange legemidler knyttet til fall med hoftebrudd som mulig konsekvens. Da det er spesielt viktig å ta hensyn til antitrombotikabruk ved kirurgi, studerer vi videre bruk av antitrombotika nettopp hos hoftebruddspasienter.

## **1.3 Antitrombotika og hoftebrudd**

Kardiovaskulære sykdommer er den hyppigste dødsårsaken i Europa, inkludert Norge (20, 21), og medikamentprofylakse er viktig. Tall fra reseptregisteret viser at det i 2015 var cirka 370.800 personer over 65 år som hentet ut resept på blodfortynnende legemidler (22), det vil si legemidler i gruppen B01 «antitrombotiske legemidler», jf. anatomisk kjemisk klassifikasjonssystem (23). Fra 2014 til 2015 var det en økning i antall DOAK-brukere over 65 år på 13.000, mens antall warfarin-brukere hadde en nedgang på cirka 6.400 i samme periode (22). Dette viser at mange eldre personer med behov for oral antikoagulasjonsbehandling har byttet fra warfarin til et DOAK-preparat, selv om faktorer som redusert nyrefunksjon (hos eldre) og begrensede monitoreringsmuligheter er problemstillinger knyttet til DOAK-bruk (24-26). Tall fra 2015 viser at cirka 280.000 personer over 65 år bruker blodplatehemmer (22).

### **1.3.1 Indikasjoner for antikoagulasjon**

#### **Atrieflimmer**

Atrieflimmer er en vanlig forekommende hjerterytmeforstyrrelse med prevalens på 1-2 % i Norge. Tilstanden er ganske sjelden før 50-årsalder, men øker betydelig med økende alder med en prevalens på over 10 % hos eldre over 75-80 år (27, 28). Atrieflimmer gir økt risiko for hjerneslag, hjertesvikt, demens og død. Hjerneslag kan forebygges med inntil to tredjedeler ved forebyggende antikoagulasjonsbehandling (28, 29). Høy alder, klaffefeil, hypertensjon, diabetes mellitus, hjertesvikt og andre strukturelle sykdommer i hjertet er de viktigste risikofaktorer for atrieflimmer (28).

Risikoen for hjerneslag ved atrieflimmer uten klaffesykdom er på cirka 3-4 % årlig, men dersom pasienten tidligere har hatt transitorisk iskemisk anfall (TIA) eller slag, er risikoen økt til 10 %. For å velge riktig behandling er det nødvendig å beregne risiko for tromboemboliske hendelser. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår (tabell 1) er et verktøy for å beregne en slik risiko. Den inkluderer de viktigste risikofaktorene, der alder over 75 år og tidligere hjerneinfarkt eller TIA vektet mest. En skår på 2 innebærer en årlig risiko for hjerneslag på cirka 2 %. Ved skår på 0 anses slagrisikoen å være så lav at det ikke anbefales antitrombotisk behandling, men ved skår 2 eller mer anbefales det antikoagulasjon. Ved skår på 1 anbefales det individuell vurdering om det skal gis oral antikoagulasjon eller ikke. Kvinner under 65 år uten andre risikofaktorer, som har fått 1 poeng i skår på grunn av kjønn, trenger på grunn av lav risiko ikke oppstart med antikoagulasjon (29).

Tabell 1: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår for vurdering av behov for antikoagulasjon (29)

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Kliniske karakteristika	Poengskår dersom til stede
<b>C</b>	Hjertesvikt (svekket venstre ventrikelfunksjon, ejectionsfraksjon ≤40 %)	1
<b>H</b>	Hypertensjon	1
<b>A<sub>2</sub></b>	Alder ≥75 år	2
<b>D</b>	Diabetes	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Hjerneinfarkt/TIA	2
<b>V</b>	Vaskulær sykdom (tidligere hjerteinfarkt, perifer karsykdom, plakk i aorta)	1
<b>A</b>	Alder 65 – 74 år	1
<b>Sc</b>	Kjønn: kvinne	1
<b>Maks skår</b>		9

## Lungeembolisme og dyp venetrombose

Insidens av venøse tromboser (lungeembolisme og dyp venetrombose) er 1 per 1000 personer, men den øker med økende alder. Ved 70-årsalder er insidensen 1 per 200. Det er forstyrrelser i blodets egenskaper, karvegg og/eller blodstrøm som kan utløse venøse tromboser. Det finnes flere risikofaktorer, blant annet immobilisering, traumer (operasjon), malignitet, fedme, hjertesvikt og hjerneslag. Symptomer er smerte, ødem, venestuvning, økt

hudtemperatur og ømhet. Ved mistanke om akutt dyp venetrombose skal man henvises til sykehus. Behandlingen skal hindre lungeembolisme og dyp venetrombose. Behandlingen innebærer antikoagulasjonsbehandling med lavmolekylært heparin med overgang til warfarin eller DOAK (30).

### **Mekaniske hjerteventiler og hjerteaneurisme**

Pasienter med alvorlige hjerteklafflidelser som har fått mekaniske hjerteklaffer trenger livslang antikoagulasjonsbehandling, og foreløpig er det kun warfarin som er vist å gi tilstrekkelig antikoagulasjon (31, 32). Det er ikke forsvarlig å bruke DOAK da det ikke er gjort kliniske studier med disse (32), samt at kasuistikker tilsier at slike legemidler ikke gir tilstrekkelig effekt, og dermed høy risiko for trombose (31).

Aneurisme er en avgrenset utposning på en pulsåre. Aneurismer på venstre hjertekammer oppstår som en følge av ødelagt muskulatur ved hjerteinfarkt. I aneurismet kan det dannes tromber som kan løsne, følge med blodstrømmen og gi skade i andre organer (embolier) (33, 34). Slike aneurismer skal behandles med warfarin for å hindre dannelsen av nye tromber (34).

### **1.3.2 Blodplatehemmere**

En arteriell trombe oppstår i et område der karveggen er skadd, ofte på grunn av aterosklerose, slik at blodplatene fester seg og hoper seg opp. Når tromben har blitt stor, kan røde blodceller henge seg fast, og tromben vil etter hvert blokkere blodåren. Hvis en trombe tilstopper hjertets arterier, fører det til hjerteinfarkt (35). Blodplatehemmende legemidler virker ved å hindre trombocyttenes evne til å aggregere, og dermed reduseres tendensen for dannelse av blodpropp (36, 37).

Indikasjoner for bruk av blodplatehemmere er blant annet akuttbehandling og residivprofylakse ved akutte tromboemboliske tilstander (akutt koronarsykdom, hjerneslag) og profylakse mot kardiovaskulære hendelser ved aterosklerotisk sykdom (36, 37).

Bruk av platehemmere kan i noen tilfeller være problematisk i forbindelse med anestesi og kirurgi. For pasienter som behandles med platehemmere bør risikoen for blødning versus risiko for iskemisk hendelse vurderes, og midlertidig seponering av legemidlet bør vurderes hvis risikoen for blødning er høy (37). Ved bruk av blodfortynnende legemidler er det økt risiko for blødning i spinalkanalen, og for å unngå dette problemet benyttes ofte generell anestesi ved bruk av legemidler som ofte ikke kan seponeres på grunn av høy risiko for kardiovaskulære hendelser, for eksempel clopidogrel.

### 1.3.3 Koagulasjonssystemet

Koagulasjonsfaktorene dannes i leveren og foreligger som proenzymmer eller som kofaktorer. Dannelsen av noen av koagulasjonsfaktorene er avhengig av vitamin K (38). Koagulasjonsfaktorene benevnes med romertall, for eksempel faktor X, og er nummerert i den rekkefølgen de ble oppdaget. Benevnes de med en "a" betyr det at faktoren er aktivert (39). Ved karskade skjer det en lokal aktivering, som er starten på en kaskadereaksjon, av de koagulasjonsfremmende faktorene slik at koagelet kan dannes (38).

#### *Inndeling av koagulasjonssystemet*

Koagulasjonssystemet deles tradisjonelt inn i to (figur 3): det indre (intrinsic) og det ytre (extrinsic) koagulasjonssystem. Det indre systemet består av faktorene XII, XI, IX, VIII, X, V og II, det det betegnes som det indre koagulasjonssystem fordi alle elementene finnes inne i blodbanen. Det ytre systemet består av faktorene III (vevsfaktor), VII, X, V og II, og har fått sitt navn fordi faktor III finnes utenfor blodbanen. Faktor III betegnes nå kun som vevsfaktor (tissue factor, TF). Faktorene X, V og II er felles for begge systemene (39).

#### *Koagulasjonsprosessen*

Fibrinogen er et leverprodusert løselig plasmaprotein som alltid er til stede i blodet. Ved koagulasjonen omdannes fibrinogen til fibrin ved hjelp av enzymet trombin. Fibrinmolekylene polymeriserer slik at lange, uløselige tråder dannes. Fibrintrådene fanger opp blodceller slik at det dannes et blodkoagel, og skaden blir dermed forseglet. Dette nettverket blir etter hvert sterkt bundet slik at det stabiliserer koagelet (38). Trombin kan ikke være til stede i blodet hele tiden på grunn av dets rolle i fibrinogenomdanningen (da ville det vært



koagulering i uskadete blodkar), men i blodet finnes et inaktivt forstadium til trombin: protrombin. Ved karskade vil faktor X aktiveres og omdanne protrombin til trombin (38).

## 1.4 Peroral antikoagulasjon

Mange eldre behandles med orale antikoagulantia, enten som primær tromboseprofylakse ved atrieflimmer eller sekundærforebygging etter dyp venetrombose (DVT) eller lungeembolisme (LE). Her har warfarin (Marevan®) vært viktig i denne behandlingen i femti år, men i de senere år har det tilkommet tre nye direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) på markedet: en faktor IIa-hemmer (dabigatran) og to direkte faktor Xa-hemmere (apiksaban og rivaroksaban) (40). Da disse legemidlene kom, ble de kalt for NOAK (Nye Orale AntiKoagulantia). Senere ble de kalt for DOAK (direktevirkende orale antikoagulantia) siden de ikke var så nye på markedet lenger. NOAK-betegnelsen er fortsatt i bruk, men i dag står den gjerne for «Non-vitamin K-avhengige Orale AntiKoagulantia». Disse to betegnelse lever side om side, men i denne oppgaven har vi valgt å bruke begrepet DOAK (41). Det er ingen rutine å måle serumkonsentrasjonen av DOAK, men redusert nyrefunksjon hos eldre kan potensielt føre til akkumulering i blodet, og dermed risiko for blødningskomplikasjoner (42).

### 1.4.1 Warfarin

#### Virkningsmekanisme

Vitamin K-antagonisten warfarin hemmer enzymet vitamin K-epoksidreduktase (VCORC) (43), som vil føre til vitamin K-mangel og produksjon av dysfunksjonelle koagulasjonsfaktorer (II, VII, IX og X). Dette betyr at koagulasjonen hemmes (figur 2) (44).

Warfarin metaboliseres i leveren av Cytokrom P450 2C9 (CYP2C9) til svakt aktive eller inaktive metabolitter, som skilles ut via nyrene (43). CYP2C9 og VCORC er utsatt for genetisk polymorfisme, noe som kan forklare henholdsvis warfarinfølsomhet og warfarinresistens. Genetiske variasjoner i CYP2C9- og VCORC-genene kan forklare den store interindividuelle variasjonen i dosebehov i cirka 2/3 av tilfellene (44). Det er beskrevet arvelige mutasjoner eller polymorfismer (ulike varianter av et allel) i DNA-et som koder for

disse CYP- og VCORC-enzymene. De ulike variantene av disse genene vil gi ulike dose-behov.

## Monitorering

Effekten av warfarin bestemmes ved hjelp av protrombintid, som måler koagulasjonstiden i sekunder etter tilsetning av vevstromboplastin (tissue factor). Protrombintid er følsom for koagulasjonsfaktorene II, VII og X. Antikoagulasjonseffekten angis som ratio mellom pasientens protrombintid og den målt i normalplasma fra friske personer (45). I 1985 ble det innført et system for standardisering av protrombintid (PT) ved antikoagulasjonsbehandling. Det ble tatt i bruk internasjonale tromboplastinstandarder, og dette ble kalt International Normalized Ratio (INR). INR utledes av formelen (46):

$$INR = \left( \frac{Pasi\text{entplasma}PT - \text{sekunder}}{NormalplasmaPT - \text{sekunder}} \right)^{ISI}$$

ISI (Internasjonal Sensitivity Index) = forholdet mellom eget PT-reagens og referansetromboplastin (45).

Når  $INR = 1$  betyr det at koagulasjonstiden for pasienten er den samme som for normalplasma.  $INR = 2$  indikerer at koagulasjonstiden er dobbelt så lang, og  $INR = 3$  betyr tredobling av koagulasjonstiden. Altså: jo høyere INR-verdi, jo bedre antikoagulasjonseffekt (45). INR måles før behandlingsstart og kontrolleres jevnlig. Hos pasienter med velinnstilt INR-verdi er det tilstrekkelig med hver fjerde uke. For optimal antikoagulasjonsbehandling bør INR-verdien ligge innenfor dokumentert intervall for gitt indikasjon (44). I tabellen nedenfor vises INR-verdier for noen indikasjoner (46):

Tabell 2: INR-mål ved ulike indikasjoner (46)

INR 3,0 (2,5-3,5) eller INR 2,5 + ASA	INR 2,5 (2-3)
Mekanisk hjerteventil	Venøs tromboembolisme (DVT/LE)
Profylakse etter hjerteinfarkt <75 år	Elektrokonvertering av atrieflimmer
Profylakse ved perifere embolier: atrieflimmer, dilatert kardiomyopati, hjerteaneurisme, intrakardiale tromber	
Vurderes ved: tromboembolisk trombe av ukjent årsak, mitralstenose, pulmonal hypertensjon	

ASA = acetylsalisylsyre. DVT=dyp venetrombose, LE= lungeembolisme

## Blødningskomplikasjoner

For å unngå blødningskomplikasjoner på grunn av overdosering er det essensielt at INR-verdien ligger innenfor ønsket intervall, og at INR måles jevnlig (44). Det er viktig å være oppmerksom på at for lav INR-verdi disponerer for terapivikt og utvikling av tromboser. Symptomer på overdosering kan være neseblødning, blødning fra tannkjøttet, blekhet, hematomer rundt ledd, hematuri og blod i avføringen. Mer alvorlige blødninger gir slimhinneblødninger, magesmerter, paralyse på grunn av cerebral blødning, og til slutt hypovolemisk sjokk og død (45). Ved små blødninger som skyldes overdosering, seponeres warfarin i to døgn og dosen innstilles på nytt. Ved større blødninger seponeres behandlingen og det gis langsam intravenøs injeksjon av naturlig antidot (fytomenadion, vitamin K1). Ved alvorlig blødning gis også faktorkonsentrat. Blodtransfusjon av erytrocytter er aktuelt for å erstatte blodtapet, men ikke for å stanse blødning (43-45).

### 1.4.2 Direktevirkende orale antikoagulantia

Bruken av DOAK er økende: i 2014 var det cirka 45.000 brukere av DOAK og i 2015 var antallet cirka 61.000 (22). Det er publisert store studier som ser på DOAK og sammenligner eksisterende behandling (warfarin) med ny behandling (DOAK) ved atrieflimmer. I disse studiene ser det ut til at DOAK er like bra eller bedre enn warfarin i forebygging av slag og

systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, og at blødningene er tilsvarende eller mindre enn ved warfarinbruk, og har dessuten lavere risiko for intrakraniell blødning (47-49). Kvaliteten på warfarinbehandlingen, som sammenlignes med DOAK, vurderes ut i fra tiden pasientene har INR-verdier i det terapeutiske området, angitt i prosent. INR-målet var i alle studiene mellom 2 og 3. I RE-LY-, ARISTOTLE- og ROCKET-AF-studiene var anti-koagulasjonskontrollen til warfarin dårlig, henholdsvis 64 %, 62 % og 55 % i det terapeutiske området. Dette er til stor fordel for DOAK da resultatene i studiene viser at DOAK-ene er like gode eller bedre enn dagens behandling. Populasjonen i disse studiene er heller ikke representative for den virkelige populasjonen som bruker DOAK. Median alder var cirka 70 år i studiene. Eldre pasienter, pasienter med dårlig nyre- eller leverfunksjon og under- og overvektige pasienter ble ekskludert fra studiene. Ved tolkningen av disse studiene bør man ha i mente at warfarinbehandlingen ikke er optimal, og at pasientpopulasjonen ikke nødvendigvis er representativ for DOAK-brukere (50).

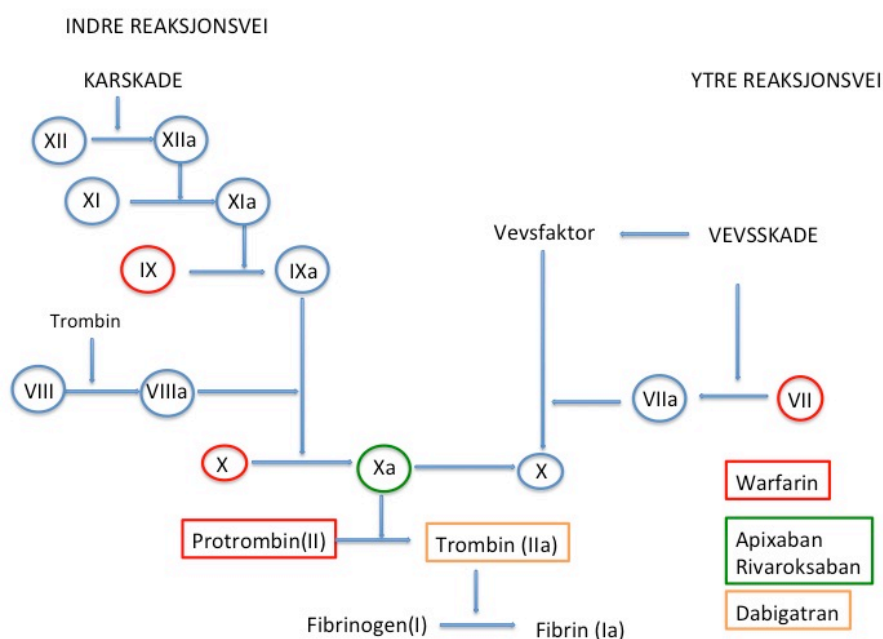
I tiden etter markedsføring, og etter utgivelse av retningslinjer for bruk av DOAK, har bivirkningsrapportering for disse preparatene vært i fokus. Selv om antallet bivirkningsmeldinger for DOAK var flere i 2014 enn i 2013 (på grunna av flere brukere), viser meldingene samme mønster (51, 52). Alle DOAK-ene står på Legemiddelverkets overvåkingsliste (53), og det er sendt inn mange bivirkningsmeldinger til regionalt legemiddelinformasjonssenter (RELIS). Meldingene omfatter hjerne- og mage-tarm-blødninger, og meldinger om dødsfall. Videre er det rapportert meldinger om blodpropp og infarkter som kan skyldes terapivikt, for eksempel på grunn av dårlig etterlevelse av behandlingen. Bivirkningsmeldingene viser en annerledes populasjon enn de kliniske studiene. De viser alder over 80 og 90 år, men det var ofte ikke oppgitt nyrefunksjon i meldingene. Det blir dermed vanskelig å si om pasientene som opplevde bivirkninger fikk optimal dosering justert etter nyrefunksjonen. Flere av meldingene viste at legemidlet var brukt på feil måte og mistanke om interaksjoner som årsak til bivirkning (52).

Den kliniske erfaringen med DOAK er fortsatt begrenset, og det anbefales at man i forkant av oppstart vurderer indikasjon, dosering, forsiktighetsregler og kontraindikasjoner for hver pasient, særlig når det gjelder gamle pasienter (>75 år), nedsatt nyrefunksjon og bruk av mange legemidler (53) (tabell 3).

## Virkningsmekanisme

Dabigatraneteksilat (Pradaxa ®) er et prodrug uten farmakologisk aktivitet, som raskt omdannes til den aktive formen dabigatran i plasma og lever. Dabigatran er en selektiv, kompetitiv og reversibel hemmer av koagulasjonsfaktor IIa (trombin) (24). Siden det er trombin som muliggjør omdannelsen av fibrinogen til fibrin i koagulasjonskaskaden (figur 2), vil en hemming av trombin forebygge utvikling av nye tromber, som består av mye fibrin. Dabigatran skilles hovedsakelig ut via nyrene (cirka 85 %) (53). Halveringstiden til dabigatran er cirka 14 timer hos friske eldre mennesker, men den øker gradvis med reduksjon i nyrefunksjon. Det betyr at pasienter med nedsatt nyrefunksjon har høyere risiko for blødninger på grunn av potensiell akkumulering av dabigatran (53).

Rivaroksaban (Xarelto ®) og apiksaban (Eliquis ®) er selektive direkte faktor Xa-hemmere, og både indre og ytre reaksjonsvei i koagulasjonskaskaden blokkeres (figur 2). Dette medfører hemming av trombindannelsen og utviklingen av tromber hemmes (25, 26). Cirka 1/3 utskilles uforandret via nyrene. Halveringstiden til rivaroksaban er 11-15 timer hos eldre, mens den for apiksaban er tolv timer (25, 26). Figuren nedenfor viser en skisse av koagulasjonssystemet med angitt virkningsmekanisme for warfarin, dabigatran, rivaroksaban og apiksaban.



Figur 2: Modifisert skisse av koagulasjonssystemet med angitt virkningsmekanisme for både direktevirkende orale antikoagulantia (dabigatran, rivaroksaban og apiksaban) og warfarin (38).

## **Monitorering**

Det er per i dag ikke rutine å monitorere DOAK, da disse legemidlene har en forutsigbar dose-respons hos de fleste pasientene (53), og det er angitt i preparatomtalene at det ikke er nødvendig å monitorere DOAK rutinemessig (24-26). Likevel er serumkonsentrasjonsmåling av DOAK i økende grad tilgjengelig på noen sykehus, blant annet Senter for Psykofarmakologi ved Diakonhjemmet sykehus (54). Det er den enkelte legens ansvar å følge opp pasienter som bruker DOAK. Legen bør følge med på, og eventuelt justere dosen, i takt med endringer i den kliniske situasjonen som alder, interaksjoner og nyrefunksjon. Det anbefales å måle kreatinin og estimere glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) en gang i året for pasienter som bruker DOAK (53).

I de godkjente preparatomtalene (SPC) til DOAK er det skissert hvordan man kan gå fram for å gjøre kvalitative analyser for å få en grov indikasjon på antikoagulasjonsgraden. Analysene som beskrives kan ikke brukes til å bestemme konsentrasjon eller overdosering av DOAK (24-26).

## **Blødningskomplikasjoner**

Ved overdosering er det økt risiko for blødning. For alle tre virkestoffene er første bud å seponere behandlingen (24-26). Anbefalingene for apiksaban og rivaroksaban er å gi aktivt kull for å forsøke og redusere absorpsjonen (25, 26). For dabigatran anbefales det adekvat diurese (24). Andre metoder for å håndtere blødningskomplikasjoner, på grunn av overdosering med DOAK, er kirurgisk hemostase eller transfusjon av friskt, frossent plasma eller eventuelt administrering av rekombinant faktor VIIa (NovoSeven®) eller protrombin-komplekskonsentrat (Octaplex ®) (24-26, 53, 55, 56).

For dabigatran har det nå kommet et antidot som er godkjent av European Medicines Agency (EMA) (november 2015) (57) og US Food and Drugs Administration (FDA) (oktober 2015) (58). Idarucizumab (Praxbind ®) er et monoklonalt antistoff-fragment som binder dabigatran og dets metabolitter og nøytraliserer antikoagulasjonseffekten (57). Et antidot for rivaroksaban og apiksaban under utvikling (59).

Tabell 3: Helsedirektoratets informasjon om de ulike direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) (53)

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroksaban</b>	<b>Apiksaban</b>
<b>Koagulasjonsvirkning</b>	Trombinhemmer	Faktor Xa-hemmer	Faktor Xa-hemmer
<b>Utskillelse i urin</b>	85 %	33 % uendret, 33% metabolisert	27 %
<b>Halveringstid ved</b>			
<b>GFR &gt; 80 ml/min</b>	14 timer	8 timer	12 timer
<b>GFR 50-79 ml/min</b>	17 timer	9 timer	14 timer
<b>GFR 30-49 ml/min</b>	19 timer	9 timer	17 timer
<b>GFR &lt; 30 ml/min</b>	28 timer	10 timer	17 timer
<b>Dosering ved AF</b>	150 mg x 2 110 mg x 2 <sup>2</sup>	20 mg x 1 15 mg x 1 <sup>3</sup>	5 mg x 2 2,5 mg x 2 <sup>4</sup>
<b>Seponering ved kirurgi</b>			
<b>Øyeblikkelig hjelp, akutt kirurgi</b>	Operasjonen bør utsettes minst 1 halveringstid (avhengig av nyrefunksjon) <sup>1</sup>	Operasjonen bør utsettes minst 1 halveringstid (avhengig av nyrefunksjon) <sup>1</sup>	Operasjonen bør utsettes minst 1 halveringstid <sup>1</sup>
<b>Elektiv kirurgi-større inngrep</b>	GFR > 50ml/min: 48 timer etter siste tablettinntak GFR 30-50 ml/min: 96 timer	48 timer etter siste tablettinntak	48 timer etter siste tablettinntak
<b>Elektiv kirurgi-små inngrep (tankekstraksjon, føflekketraksjon)</b>	GFR > 50ml/min: 24 timer etter siste tablettinntak GFR 30-50 ml/min: 48 timer.	24 timer etter siste tablettinntak	24 timer etter siste tablettinntak

1: Fra helsedirektoratets informasjonsveileder. De ulike SPC'er nevner ikke spesifikt å vente én halveringstid. I SPC til dabigatran og rivaroksaban: utsettelse i minst 12 timer hvis mulig. Apiksaban: utvise forsiktighet, mtp blødning, ved kirurgi som ikke kan utsettes.

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

3: GFR 15-49 ml/min.

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

## **1.5 utfordringer ved bruk av direktevirkende orale antikoagulantia**

For de fleste pasientene anses det ikke nødvendig å monitorere effekten av DOAK, og dette er en stor praktisk fordel. På den annen side er doseringsmulighetene av DOAK-preparatene relativt "ufleksible". Det finnes riktignok muligheter for å administrere lavere doser av DOAK til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (tabell 3), men det er likevel vanskelig å individualisere behandlingen. Alle DOAK-preparatene skilles ut via nyrene i varierende grad (tabell 3), og eksponeringen kan øke betydelig ved redusert nyrefunksjon (24-26, 53). Pasienter over 85 år har ofte moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og det er viktig å estimere nyrefunksjonen årlig for å kunne administrere riktig dose DOAK. På grunn av den korte halveringstiden til DOAK (24-26) er det viktig at pasienten tar legemidlet til riktig tid hver dag. For glemske pasienter vil det utgjøre en risiko for terapivikt (trombose) å glemme en eller flere doser med DOAK, og det vil være fare for blødningsbivirkninger hvis pasienten tar mer legemiddel enn forskrevet (53).

### **1.5.1 utfordringer i forbindelse med sykehusinnleggelse og kirurgi**

Det er velkjent at overføring av pasienters legemiddelinformasjon mellom ulike omsorgsnivå ofte er mangelfull og/eller feilaktig (60). En utfordring ved akutt innleggelse på sykehus, for eksempel ved hoftebrudd, er å få oversikt over hvilke legemidler pasienten bruker, inkludert blodfortynnende legemidler. Når det gjelder DOAK er det spesielt viktig å avdekke når siste dose er tatt da tidspunkt for operasjon kan avhenge av denne opplysningen. Det er viktig å ha systemer som fanger opp bruken av DOAK via legemiddelsamstemming eller legemiddel-anamnese. Siden mange pasienter ikke alltid kan redegjøre for siste dose DOAK, kan være aktuelt å ta en blodprøve for å avklare serumkonsentrasjonen.

Dersom en pasient med pågående antikoagulasjonsbehandling skal opereres, må det tas spesielle hensyn både på grunn av blødningsfare ved kirurgi, men også i forbindelse med bruk av spinalanestesi da man er redd for blødning i spinalkanalen, som kan gi nevrologiske komplikasjoner (61). Dette er spesielt utfordrende ved akutt kirurgi, som er situasjonen ved hoftebrudd.



I de godkjente preparatomtalene til de ulike DOAK-ene og i Helsedirektoratets informasjonsveileder om de nye antikoagulasjonsmidlene finnes det informasjon om hva som skal gjøres i forbindelse med kirurgiske inngrep (tabell 3) (24-26, 53), således er det viktig å kjenne til når siste dose DOAK er inntatt for å kunne vurdere tidspunkt for kirurgi. Restart av DOAK kan vanligvis gjøres dagen etter ved små inngrep, mens ved større inngrep bør det gå fra én til tre dager avhengig av indikasjon, klinisk situasjon og hemostase (53).

Befolkningen blir stadig eldre, og selv om insidensen av hoftebrudd per i dag holdes konstant, er Norge fortsatt i verdenstoppen når det kommer til osteoporotiske hoftebrudd (3). Videre kan det antas at flere pasienter kommer til å bruke DOAK i årene framover, slik at det er viktig for samfunnet å få mer kunnskap om disse legemidlene i klinisk praksis. Vi mangler spesielt kunnskap om DOAK-ene i forbindelse med hoftebruddskirurgi (24-26), og studier som dette vil gi oss ny informasjon.

## 1.6 Hensikt

Bruk av antitrombotiske legemidler er omfattende blant eldre personer, og kan representere en utfordring ved kirurgi i forbindelse med hoftebrudd. Hensikten med denne studien var som følger:

- kartlegge bruk av antitrombotika, med fokus på direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) hos eldre pasienter innlagt med hoftebrudd ved Diakonhjemmet sykehus, og kliniske aspekter (ventetid på operasjon, liggetid, hemoglobinfall og behov for blodtransfusjon) knyttet til bruk av ulike preparatgrupper.
- undersøke samsvar mellom DOAK-bruk påvist ved serumkonsentrasjonsanalyse og opplysninger om bruk av disse ved innleggelse.
- estimere halveringstid av DOAK hos pasienter med oppgitt bruk ved innleggelse.

## **2 Metode**

### **2.1 Studiedesign**

Dette var en prospektiv observasjonsstudie som ble gjennomført på den ortogeriatriske enheten "Eldre med brudd" (EMB) ved Diakonhjemmet sykehus i Oslo. Eldre pasienter med påvist eller mistanke om hoftebrudd legges direkte inn på egen mottaksstue på sengeavdelingen ved EMB uten å være inntatt akuttmottaket ved sykehuset. EMB tar i mot hoftebruddspasienter fra åtte bydeler i Oslo med et befolkningsgrunnlag på 330.000 innbyggere. Sengeposten har cirka 20 senger og mottaksstua har fire senger, som er i fleksibel bruk sammen med annen ortopedisk akuttkirurgi.

### **2.2 Studiepopulasjon**

Hvert år behandles omtrent 450 eldre med hoftebrudd ved EMB. Ut i fra dette ble det planlagt å inkludere mellom 150 og 200 pasienter med hoftebrudd i inklusjonsperioden 15. oktober 2015 til 15. februar 2016.

#### **2.2.1 Inklusjonskriterier**

Kvinner og menn, 65 år eller eldre, som ble lagt inn med hoftebrudd ved EMB i perioden oktober 2015 til februar 2016, ble forespurt om deltakelse i studien. De som ga skriftlig informert samtykke ble inkludert i studien. For pasienter som ikke kunne samtykke selv, for eksempel på grunn av kognitiv svikt, kunne pårørende signere samtykkeskjemaet, eventuelt ble disse pasientene ikke inkludert i studien hvis ingen var tilgjengelig for samtykke. Pasientene ble inkludert fortløpende på EMB av masterstudenten selv.

#### **2.2.2 Eksklusjonskriterier**

Terminalt syke pasienter, pasienter med språkbarriere, pasienter isolert med smitte og pasienter med alvorlig demens ble ikke forespurt om deltakelse i studien.

### **2.2.3 Etikk og personvern**

Studien ble godkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) (ref. nummer 2015/942) og av forskningsutvalget ved Diakonhjemmet sykehus. Det ble informert om studien til enhetsleder ved EMB før studien startet, og det ble avholdt informasjonsmøte for sykepleierne på avdelingen før oppstart med datainnsamlingen.

## **2.3 Legemiddelsamstemming**

For de inkluderte pasientene ble det innen et døgn etter innleggelse foretatt legemiddelsamstemming etter standard prosedyre for å sikre at man hadde en oppdatert og fullstendig legemiddelliste (62). Ved innleggelse i helgen ble dette utført første virkedag. Det ble utarbeidet et eget skjema med sjekklister til bruk ved legemiddelsamstemming, som tar utgangspunkt i Integrated Medicines Management-modellen (IMM) (vedlegg I) (62). Legemiddelsamstemming ble utført av masterstudenten, annen farmasøyt eller opplært sykepleier.

For de pasientene som håndterte sine egne legemidler, ble det utført et standardisert legemiddelintervju. Det ble registrert legemidler, inkludert styrke, dosering og administrasjonsform, samt om det var fast medisin eller ved behov. Standard sjekklister ble gjennomgått med pasientene. Sjekklister ble brukt for å undersøke om pasientene brukte for eksempel inhalasjonsmedisiner, øyedråper, kremer eller plaster med virkestoff, sprøyter, sovetabletter, beroligende tabletter, reseptfrie legemidler mot for eksempel magebesvær, eller helsekost. Kvinner ble i tillegg spurt om bruk av hormontabletter, og menn ble spurt om bruk av legemidler mot prostata- og potensproblemer. I tillegg til disse standardopplysningene, ble det registrert når siste dose med DOAK og annen antitrombotika (warfarin, DOAK, platehemmere, dalteparin) ble inntatt for de pasientene som brukte dette. Ved uklarheter og manglende informasjon, ble aktuelt omsorgsnivå kontaktet for å innhente opplysningene.

Dersom de inkluderte pasientene ikke kunne intervjues, for eksempel på grunn av svært redusert helsetilstand eller kognitiv svikt, eller pasienten ikke håndterte legemidlene sine selv, ble legemiddelopplysningene innhentet fra aktuelt omsorgsnivå som fastlege, apotek, pårørende, hjemmesykepleie eller sykehjem (aktuell liste).

Oversikten over legemidlene, slik framkommet ved intervju eller aktuell liste, ble sammenlignet med pasientkurven. Manglende samsvar mellom disse listene ble diskutert med lege på post, som avgjorde endelig inntakskurve for pasientene. Uoverensstemmelsene ble dokumentert på samstemmingsskjemaet, men ikke registrert i studiedatabasen da dette ikke skulle brukes videre i denne studien utover å få oppdatert informasjon om legemidler i bruk.

## **Oppfølging**

Alle pasientene ble fulgt av masterstudenten under hele sykehusoppholdet. Masterstudenten gjorde en gjennomgang av alle pasientenes legemiddelregimer med fokus på DOAK-bruk, og det ble lagt særlig vekt på nyrefunksjon (kreatinin), dosering, interaksjoner, hemoglobinfall og behov for blodtransfusjon. Det ble utført interaksjonssøk, opplyst om manglende serumkonsentrasjonsmåling av legemidler med behov for monitorering (eksempelvis digoxin og litium), abnormale labprøver, som for eksempel vitamin B-12, feilaktig dosering av oxycodon (ifølge avdelingens egne retningslinjer for alder og vekt), legemidler som manglet i kurve eller legemidler som var oppført med feil styrke eller dosering i kurven.

Det var ikke i fokus i denne studien å dokumentere antall legemiddelrelaterte problemer (LRP), da sykehusets farmasøyt var fast til stede flere dager i uken i det tverrfaglige behandlingsteamet. De LRP masterstudenten avdekket i forbindelse med legemiddel-samstemming ble først diskutert med klinisk farmasøyt og eventuelt med lege på post, som tok endelig avgjørelse med hensyn til justering i legemiddelregimet, og endring av legemiddelkurven.

## **2.4 Serumkonsentrasjon av DOAK**

Det ble rutinemessig tatt blodprøver av alle pasientene ved inntak. I denne studien ble det sammen med disse prøvene også tatt serumkonsentrasjonsmåling for å undersøke hvorvidt pasienten brukte DOAK eller ikke. Der det ved legemiddelintervju eller legemiddelanamnese ble avdekket DOAK-bruk, ble det i tillegg tatt blodprøve til måling av serumkonsentrasjon av DOAK hver morgen fram til operasjon for å undersøke hvordan denne avtok preoperativt. Prøvene ble sendt til analyse ved Senter for Psykofarmakologi (Diakonhjemmet sykehus).

Halveringstiden til DOAK ble estimert hos de pasientene som hadde to positive serumkonsentrasjonsmålinger (s-kons). Dette ble utført i Microsoft Excel ved å beregne slope (stigningstallet) for å finne eliminasjonskonstanten  $k_{el}$ . Følgende formel ble benyttet i Excel for å estimere  $k_{el}$ :  $k_{el} = \ln(s-kons_1) - \ln(s-kons_2)/tid_2-tid_1$ . Deretter ble halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) avledet fra  $k_{el}$  ved følgende formel  $t_{1/2} = \ln(2)/k_{el}$  (18). For pasienter som hadde serumkonsentrasjon under kvantifiseringsgrensen (LOQ) på prøve nummer to, ble halveringstiden estimert ved å ”anta” at prøve nummer to hadde en serumkonsentrasjon lik den laveste standard. For dabigatran og apiksaban er laveste standard 4nM, men for rivaroksaban er den 3nM.

## 2.5 Dataregistrering

Etter inklusjon ble pasientene tildelt et studienummer, og følgende data ble registrert:

- om pasienten: alder, kjønn, indikasjon for antitrombotika og andre sykdommer, eventuell hjelp til legemiddelhåndtering, bosituasjon (hjemme, sykehjem), liggetid
- legemidler: alle legemidler (administrasjonsform, styrke, dosering, behovsmedisin eller fast medisin) ble registrert etter anatomisk terapeutisk kjemisk legemiddelregister (ATC) (23), tidspunkt for siste tablettinntak av antitrombotika, tid fra operasjon til restart av antitrombotika
- om hoftebruddet: hvor og hvordan det skjedde, tidspunkt for operasjonsstart, type anestesi, delirium, om blodtransfusjon ble gitt
- biokjemi: hemoglobin før og etter operasjon og ved utskrivelse, serumkonsentrasjon(er) av DOAK preoperativt, samt tidspunkt for prøvetaking, kreatinin for å beregne nyrefunksjon og eventuelle andre parametere for å vurdere legemiddelregimet (elektrolytter, blodtrykk, puls).

## 2.6 Målevariable

Følgende parametere ble brukt for å besvare hensikten med studien:

- andel pasienter som bruker følgende antitrombotika: DOAK (inkludert type DOAK), warfarin og platehemmer
- tid fra siste dose antitrombotika til operasjonsstart
- ventetid på operasjon (fra innleggelse til operasjon)
- liggetid (fra innleggelse til utskrivelse)
- hemoglobinfall (differansen av siste hemoglobinprøve før operasjon og første hemoglobinprøve etter operasjon)
- behov for blodtransfusjon.
- tid til restart av antitrombotika etter operasjon
- samsvar mellom serumkonsentrasjon av DOAK og opplysninger om bruk
- endring i serumkonsentrasjon av DOAK preoperativt
- estimering av halveringstid for DOAK

For mange av disse parameterne ble pasienter som brukte DOAK sammenlignet med warfarinbrukere, brukere av platehemmer og ikke-brukere av antitrombotika.

## 2.7 Statistiske analyser

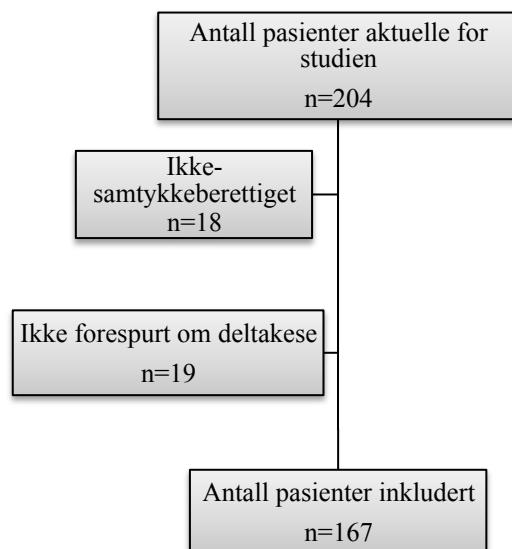
Det ble opprettet en database i Microsoft Excel hvor alle data ble registrert anonymisert. Excel ble i hovedsak brukt til å utføre deskriptive analyser: gjennomsnitt, standardavvik, median, lage tabeller og grafer. Statistikkprogrammet Minitab 17 ble brukt til å utføre statistiske tester, i tillegg til å lage histogrammer, boxplot og scatterplot, samt for å undersøke sammenhenger i dataene. Excel ble også brukt til å beregne halveringstider for DOAK.

Den ikke-parametriske testen Wilcoxon rangsum test ble benyttet for å undersøke signifikante forskjeller i dataene, som forskjeller i liggetid, ventetid, tid fra siste tablettinntak til operasjon og hemoglobinfall. Chi-square test ble brukt for å undersøke sammenhengen mellom bruk av antitrombotika og blødningskomplikasjoner, som stort hemoglobinfall og behov for blodtransfusjon. P-verdi  $< 0,05$  ble vurdert som statistisk signifikant.

# 3 Resultater

## 3.1 Pasientkarakteristika

Det ble inkludert 167 pasienter av totalt 204 innlagte hoftebruddspasienter over 65 år ved enheten ”Eldre med brudd” (EMB) i perioden oktober 2015 til februar 2016 (figur 3). 18 pasienter ble vurdert som ikke-samtykkeberettiget på grunn av kognitiv svikt, langtkommen demens, smitte eller alvorlig sykdom. Én av disse pasientene brukte DOAK. 19 pasienter ble ikke forespurt om deltakelse i studien på grunn av masterstudentens fravær grunnet forelesninger, ferie eller sykdom. Én av disse pasientene brukte DOAK.



Figur 3: Flowchart for inklusjon av pasienter i studien ved enheten Eldre med brudd, Diakonhjemmet sykehus, i perioden 15.oktober 2015 til 15.februar 2016.

Pasientenes gjennomsnittsalder var 83 år (spredning 65 til 101 år), og 73 % av de inkluderte pasientene var kvinner (tabell 4). 76,7 % av pasientene pådro seg hoftebrudd innendørs, og 99,4 % av hoftebruddene skjedde på grunn av fall, hvorav 154 pasienter falt fra egen høyde. 62,9 % av pasientene ble skrevet ut til rehabiliteringsopphold eller korttidsopphold på sykehjem (n=105).

Tabell 4: Demografisk oversikt over inkluderte pasienter (n=167) i studien ved enheten Eldre med brudd, Diakonhjemmet sykehus.

<b>Pasientkarakteristika</b>	
<b>Antall pasienter, n</b> (kvinner n [%])	167 (122 [73])
<b>Alder</b> , gjennomsnitt [SD], (median, spredning)	83 [8,1] (84, 65-101)
<b>Hvor skjedde fallet, n (%)</b>	Hjemme, sykehjem, ute 95 (56,9), 33 (19,8), 39 (23,3)
<b>Fall fra egen høyde, n (%)</b>	154 (92,2)
<b>Antall legemidler ved innkomst*</b> , gjennomsnitt [SD],(spredning)	5,4 [4,3], (0-23)
<b>Antall legemidler ved utreise</b> gjennomsnitt [SD],(spredning)	10,3 [3,8], (2-23)
<b>Liggetid (n=165**),</b> gjennomsnitt [SD], (median, spredning)	6,3 [2,3] (6, 1-18)
<b>Utskrivelse til, n (%)</b>	korttidsplass, sykehjem hjem, annet sykehus, død 105 (62,9), 25 (14,9) 26 (15,6), 9 (5,4), 2 (1,2)

\*etter legemiddelsamstemming, \*\* 2 pasienter døde under oppholdet

Ved operasjon fikk 153 pasienter spinalanestesi og 14 pasienter fikk generell anestesi.

8 pasienter brukte clopidogrel, og 7 av disse fikk generell anestesi. 6 andre pasienter som fikk generell anestesi brukte enten DOAK (n=3), warfarin (n=1) eller acetylsalisylsyre (n=2).

1 pasient fikk generell anestesi på grunn av en annen fraktur som også måtte opereres.



## 3.2 Bruk av antitrombotika og aspekter knyttet til bruken av disse ved hoftebruddskirurgi

### 3.2.1 Bruk av DOAK og andre antitrombotika

Elleve (6,5 %) hoftebruddspasienter brukte DOAK, hvorav tre pasienter brukte rivaroksaban, seks brukte apiksaban og to brukte dabigatran (tabell 5). 15 (9 %) pasienter brukte warfarin, 19 (11,4 %) av pasientene brukte DOAK eller warfarin ved atrieflimmer forebyggende mot slag og systemisk embolisme.

Tabell 5: Oversikt over kjønnsfordeling, alder og indikasjon for inkluderte pasienter behandlet med antitrombotika (n= 78) ved innleggelse ved enheten Eldre med brudd, Diakonhjemmet sykehus. Totalt antall pasienter n = 167

	DOAK	Warfarin	Dalteparin	Platehemmer	Warfarin og platehemmer	Totalt ant pas med antitrombotika
<b>Antall, n (%)</b>	11 (6,6)	14 (8,4)	2 (1,2)	50 (29,9)	1 (0,6)	78 (46,7)
<b>Kvinner</b>	8	9	2	33	1	53
<b>Indikasjon</b>						
AF	8	11	0		0	19
LE/DVT	0	2	2		1	5
Mangler*	3	1	0		0	4
<b>Alder, median</b>	86	87	90	86	77	86
Range	73-95	76-94	90-99	66-101		66-101

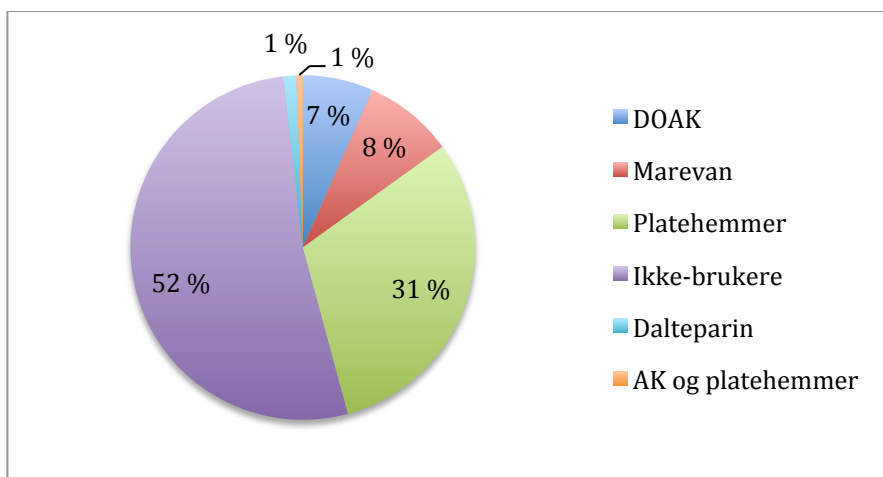
\* Ikke oppgitt indikasjon for bruk av antikoagulantia

AF: atrieflimmer, LE: lungeembolisme, DVT: dyp venetrombose, mangler: mangler sykehistorie,

DOAK: direktevirkende orale antikoagulantia.

Platehemmer: Hemmere av blodplateaggregasjonen (ATC B01A C).

Figur 4 på neste side viser en oversikt over fordelingen av ulike typer antitrombotika i studiepopulasjonen.



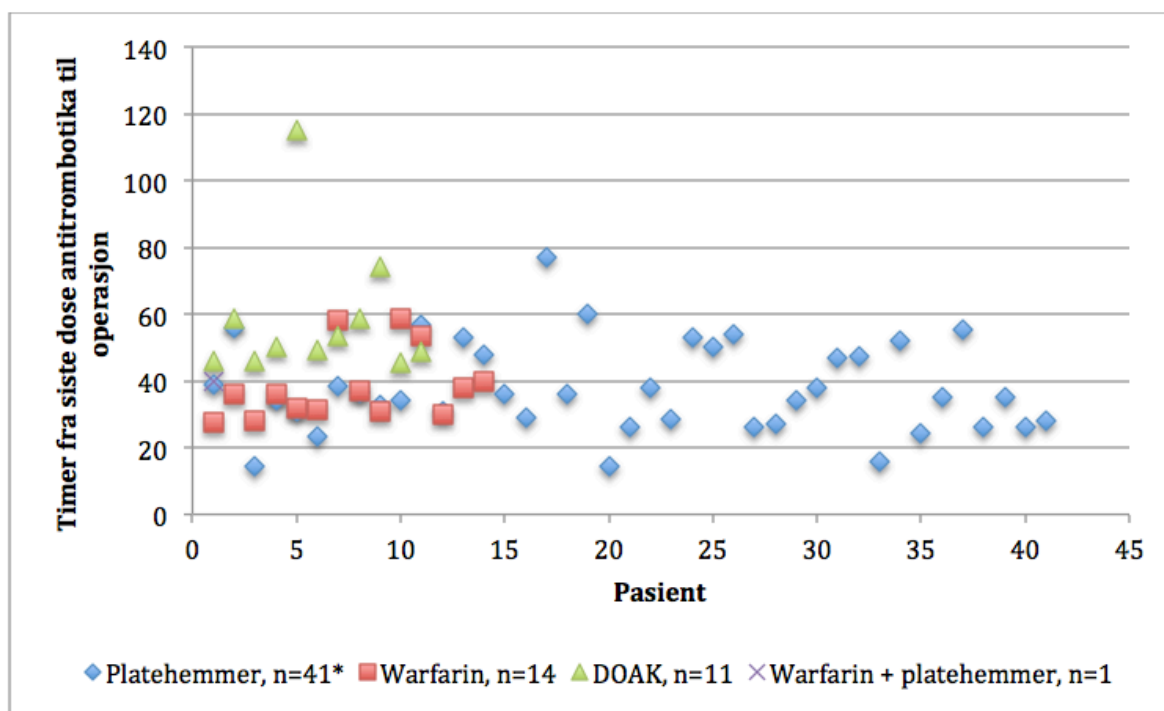
Figur 4: Fordeling av de ulike antitrombotika i studiepopulasjonen ved enheten Eldre med brudd, Diakonhjemmet sykehus, n=167. DOAK= direktevirkende orale antikoagulantia (apiksaban, rivaroksaban og dabigatran). W = warfarin. Platehemmer: Hemmere av blodplateaggregasjonen (ATC B01A C). Ikke-brukere: bruker ikke antitrombotika.

Forskjellene i alder mellom brukere av DOAK, warfarin og platehemmer var ikke statistisk signifikante ( $P > 0,05$ ) (tabell 5). Median alder for pasienter som ikke brukte antitrombotika var 82 år, og forskjellen mellom denne gruppen og DOAK-gruppen var signifikant ( $P = 0,029$ ).

Nyrefunksjonen ble registrert for alle pasientene, og den ble inndelt i ulike grupper for de inkluderte pasientene: Gruppe 1:  $> 90$  ml/min (normal), gruppe 2: 60-90 ml/min (mildt nedsatt), gruppe 3: 30-59 ml/min (moderat nedsatt). Fem DOAK-pasienter brukte redusert dose DOAK: tre pasienter med apiksaban brukte 2,5 mg to ganger daglig. Én pasient med rivaroksaban brukte redusert dose (15 mg) og én pasient med dabigatran brukte redusert dose (110 mg).

### 3.2.2 Tid fra siste dose antitrombotika til operasjon og ventetid på operasjon

Pasientene ble spurt om når de tok siste dose med DOAK, warfarin og platehemmer før de kom til sykehuset (figur 5). For DOAK-gruppen og warfaringruppen ble denne opplysningen innhentet hos samtlige pasienter, men ni av pasientene som brukte platehemmer husket ikke når de tok siste dose, og det ble ikke innhentet videre opplysninger om dette.



Figur 5: Tid fra siste tablettinntak av antitrombotika til operasjon for studiepopulasjonen (n=67) ved enheten Eldre med brudd, Diakonhjemmet sykehus. DOAK= direktevirkende orale antikoagulantia (apiksaban, rivaroksaban og dabigatran). Platehemmer: Hemmere av blodplateaggregasjonen (ATC B01A C).

\*Mangler opplysning om dette for 9 pasienter

Warfaringruppen hadde 36 timer (spredning 28-59) og platehemmergruppen hadde 35 timer (spredning 15-77) fra siste dose antitrombotika til operasjon, mens DOAK hadde 50 timer (spredning 46-115) (tabell 6, figur 5). Forskjellene DOAK versus warfarin ( $P = 0,004$ ), og DOAK versus platehemmer ( $P = 0,001$ ) var signifikante.

Ventetiden på operasjon beregnes fra det tidspunktet pasienten legges inn på mottaksstua til operasjonen startes. Ventetiden i DOAK-gruppen skilte seg ut fra de andre gruppene, median

ventetid i DOAK-gruppen var 44 timer (tabell 6). Median ventetid i warfaringgruppen var 25 timer, i platehemmergruppen var medianen 22 timer og for ikke-brukere av antitrombotika var ventetiden 21 timer. Forskjellene i ventetid mellom DOAK-gruppen versus annen antitrombotika og ikke-bruke var signifikante ( $P < 0,05$ ).

### **3.2.3 Liggetid**

Med liggetid menes her hvor mange døgn pasienten blir liggende på sykehuset fra og med innkomstdato til og med utskrivelsesdato. Median liggetid lå på seks døgn (spredning 1-18 dager) for hele studiepopulasjonen, mens DOAK-gruppen hadde en median liggetid på åtte døgn (spredning 4-10 dager). Denne forskjellen er signifikant forskjellig fra platehemmergruppen og ikke-brukere av antitrombotika (median 8 vs hhv 6 og 6 døgn,  $P =$  hhv 0,017 og 0,016).

### **3.2.4 Hemoglobinfall og blodtransfusjon**

Hemoglobinfall er her definert som differansen av siste hemoglobinprøve før operasjon og første hemoglobinprøve etter operasjon. Median hemoglobinfall i hele studiepopulasjonen var 1,4 g/dl. For pasienter som brukte DOAK var den 2,2 g/dl, for warfarin 1,1 g/dl og for platehemmer var 1,9 g/dl (tabell 6). Det ble ikke funnet noen statistisk sammenheng mellom bruk av antitrombotika og hemoglobinfall i den totale studiepopulasjonen ( $P > 0,05$ ).

23,4 % av studiepopulasjonen hadde behov for blodtransfusjon, hvorav 36,4 % i DOAK-gruppen, fulgt av platehemmergruppen (26 %) og warfaringgruppen (21,4 %) (tabell 6). Den ene pasienten som brukte både warfarin og platehemmer hadde behov for blodtransfusjon. Det ble ikke funnet statistisk signifikant sammenheng mellom bruk av antitrombotika og behov for blodtransfusjon ( $P > 0,05$ ). Det var ingen forskjell i behov for blodtransfusjon mellom DOAK og ikke-brukere (36,4% vs 20,2%,  $P = 0,223$ ).

Tabellen på neste side (tabell 6) viser en oversikt over målevariable som var aktuelle i denne studien:

Tabell 6: Oversikt over aktuelle målevariable i studien ved enheten Eldre med brudd, Diakonhjemmet sykehus. n= 167.

Målevariable	Hele studiepopulasjonen n=167	DOAK N=11	Warfarin N=14	Platehemmer N=50	Warfarin + Platehemmer N=1	Ikkebrukere N=89
<b>Alder, median (range)</b>	84 (65-101)	86 (73-95)	87 (76-94)	86 (66-101)	77	82 (65-101)
<b>Timer fra siste dose anti-trombotika til operasjon, timer</b> Median (range)		50 (46-115)	36 (28-59)	35 (15-77)	40	
<b>Ventetid operasjon, timer</b> Median (range)	23 (3-64)	44 (22-64)	25 (9-56)	22 (8-52)	23	21 (3-64)
<b>Liggetid, dager</b> n=165 Median, (range)	6 (1-18)	8 (4-10)	7 (5-14)	6 (2-14)	7	6 (1-18)
<b>Restart av anti-trombotika, dager</b> Median (range)		4 (3-7)	4 (2-9)	4 (1-10)	4	
<b>Hemoglobinfall, median (range)</b>	1,4 (-2 -4,8)	2,2 (0,3-2,9)	1,1 (0,2-3,9)	1,9 (-2-4,8)	3,9	1,4 (-1,1-4,2)
<b>Blodtransfusjon, n (%)</b>	39 (23,4)	4 (36,4)	3 (21,4)	13 (26)	1 (100)	18 (20,2)

DOAK= direktevirkende orale antikoagulantia (apiksaban, rivaroksaban og dabigatran).

Platehemmer: Hemmere av blodplateaggregasjonen (ATC B01A C). Ikke-brukere: bruker ikke antitrombotika.

Ventetid operasjon: tiden fra innkomst til operasjonsstart. Liggetid: Tiden fra innkomst til utskrivelse.

Hemoglobinfall: er her definert som differansen av siste hemoglobinprøve før operasjon og første hemoglobinprøve etter operasjon

### 3.2.5 Samsvar mellom opplysninger om DOAK-bruk i

#### legemiddelsamstemming og ved måling av serumkonsentrasjon av DOAK

Det ble tatt prøve av 147 pasienter, hvorav 10 prøver var positive for DOAK ved innkomst. For 20 pasienter ble det ikke tatt prøver, og årsakene var oftest vanskelig blodprøvetaking eller behov for å bruke blodet til andre viktigere formål. For samtlige pasienter var DOAK-bruk angitt i legemiddelkurven ved innkomst. Via samstemming av legemiddelopplysninger ble det avdekket 100 % samsvar mellom oppgitt DOAK-bruk og innhentede opplysninger om DOAK-bruk. Én pasient hadde serumkonsentrasjon under kvantifiseringsgrensen (LOQ) ved innkomst, men legemidlet hadde vært seponert i cirka tre døgn før blodprøven ble tatt, det er derfor rimelig å anta at pasienten til daglig brukte sin DOAK-tablett som lå i dosetten. Det

ble avdekket 100 % samsvar mellom oppgitt DOAK-bruk og påvist serumkonsentrasjon av DOAK.

### 3.2.6 Eksponering av DOAK

Alle DOAK-ene har hver sine normalområder for serumkonsentrasjon, gitt at tiden fra siste tablettinntak til blodprøvetaking følges. Tabellen viser den målte serumkonsentrasjonen av de ulike DOAK for de elleve pasientene som brukte disse (tabell 7). Ved serumkonsentrasjonsprøve 1 var syv av analysesvarene utenfor referanseområde. Ved serumkonsentrasjonsprøve 2 var ingen av analysesvarene utenfor referanseområde, men fem pasienter hadde serumkonsentrasjoner i midten av referanseområdet før operasjon. For åtte pasienter ble det tatt ekstra blodprøve, og halveringstiden for disse pasientene ble estimert. Hos seks av pasientene var halveringstiden lenger enn forventet.

Tabell 7: Oversikt over serumkonsentrasjoner og estimert halveringstid for de inkluderte DOAK-pasientene (n=11) i studien ved Eldre med brudd, Diakonhjemmet sykehus.

<b>Apiksaban/ pasient</b>	<b>S-kons 1 (nM)</b>	<b>S-kons 2 (nM)</b>	<b>Estimert halveringstid (normal 12 t)<sup>1</sup></b>
<b>1</b>	383	161	14,4
<b>3<sup>2</sup></b>	576	140	16,2
<b>5</b>	LOQ		
<b>6<sup>2</sup></b>	684	156	18,3
<b>7<sup>2</sup></b>	509		
<b>9</b>	302	76	17,1
<b>Rivaroksaban/ pasient</b>	<b>S-kons 1 (nM)</b>	<b>S-kons 2 (nM)</b>	<b>Estimert halveringstid (normal 11-13 t)</b>
<b>4</b>	168	26	11,1
<b>8<sup>2</sup></b>	1053		
<b>11</b>	2332	382	18,0
<b>Dabigatran/ pasient</b>	<b>S-kons 1 (nM)</b>	<b>S-kons 2 (nM)</b>	<b>Estimert halveringstid (normal 12-14 t)</b>
<b>2</b>	155	LOQ <sup>3</sup>	7,0
<b>10<sup>2</sup></b>	28	17	54,9

Referanseområder DOAK, apiksaban og rivaroksaban: 50-300 nM, dabigatran 100-300 nM

Blankt felt: ingen prøve ble tatt. S-kons: serumkonsentrasjon. DOAK: direktevirkende orale antikoagulantia.

LOQ: S-kons er under laveste grense for kvantifisering. For dabigatran LOQ = 4 nM

1: Normal halveringstid for eldre pasienter oppgitt i preparatomtalen til de ulike legemidlene (24-26).

2: Brukte redusert dose: apiksaban 2,5 mg x 2, rivaroksaban 15 mg x 1, dabigatran 110 mg x 2

3: Estimert ved å anta serumkonsentrasjon lik LOQ=4nM

Tabell 8 viser en oversikt over hvor lenge DOAK-pasientene måtte vente fra de tok siste tablett til operasjonsstart, samt hemoglobinfall og eventuelt behov for blodtransfusjon. Åtte pasienter hadde hemoglobinfall som var større enn medianen (1,4) for studie-populasjonen, og fire pasienter hadde behov for postoperativ blodtransfusjon. Det ble ikke funnet noen forskjell i hemoglobinfall DOAK versus ikke-brukere ( $P = 0,351$ ), og heller ingen forskjell i behov for blodtransfusjon mellom de to gruppene ( $P = 0,247$ ). Fem pasienter brukte redusert dose DOAK, og alle disse pasientene hadde stort hemoglobinfall og fire av disse hadde behov for blodtransfusjon.

Tabell 8: Oversikt over tid fra siste dose til operasjon, hemoglobinfall, blodtransfusjon og nyrefunksjon hos DOAK-pasientene ( $n=11$ ) i studien ved enheten eldre med brudd, Diakonhjemmet sykehus.

DOAK/ pasient	Timer fra siste dose til operasjon	Hemoglobin- fall	Blod- transfusjon postoperativt Antall enheter	Nyrefunksjon (eGFR) 1 > 90 ml/min 2 = 60-90 ml/min 3 = 30-69 ml/min
<b>Apiksaban</b>				
1	46	2,8	0	2
3 <sup>1</sup>	46	2,9	2	3
5	115	0	0	2
6 <sup>1</sup>	50	2,3	4	3
7 <sup>1</sup>	54	2,3	2	3
9	74	1,4	0	2
<b>Rivaroksaban</b>				
4	50	1,7	0	2
8 <sup>1</sup>	59	2,1	2	3
11	49	0,6	0	1
<b>Dabigatran</b>				
2	59	0,3	0	2
10 <sup>1</sup>	46	2,2	0	1

DOAK= direktevirkende orale antikoagulantia (apiksaban, rivaroksaban og dabigatran).

Hemoglobinfall: er her definert som differansen av siste hemoglobinprøve før operasjon og første hemoglobinprøve etter operasjon

1: Brukte redusert dose: apiksaban 2,5 mg x 2, rivaroksaban 15 mg x 1, dabigatran 110 mg x 2

## 4 Diskusjon

Nesten halvparten av hoftebruddspasientene i denne studien ble behandlet med antitrombotika ved innleggelse. Vi har ikke funnet tilsvarende studier som undersøker omfanget av antitrombotikabruk hos hoftebruddspasienter, men ut i fra at 50 % av eldre over 67 år har hjerte-kar-sykdom (11), er det rimelig at halvparten bruker antitrombotika slik som i vår studie. Vi fant videre at nesten 7 % av pasientene brukte et DOAK-preparat ved innleggelse, og i underkant av 10 % brukte warfarin. Andel warfarinbrukere er i tråd med en annen studie fra Norge (63), men her var det ikke undersøkt DOAK-bruk da denne studien ble utført før DOAK-ene ble lansert. Ved oppstart av denne studien, var det så vidt kjent ingen lignende publiserte studier for å kartlegge bruk av DOAK hos hoftebruddspasienter. Nå har det imidlertid blitt publisert en studie fra Nord-Amerika som sammenligner ventetid på operasjon for DOAK- og warfarinpasienter (64). I den aktuelle studien (n=2258) var andelen som brukte warfarin tilsvarende andelen i vår studie, men kun 1,2 % ble behandlet med et DOAK-preparat. Studien samlet data i perioden 2010 til 2014, og siden DOAK-bruken har økt betraktelig de siste årene, kan det være noe av årsaken til at vårt funn på DOAK-bruk er høyere enn i Tran studie. I Norge var det en økning på over 50 % i DOAK-bruk hos eldre over 65 år fra 2013 til 2014 (51, 52), og en medvirkende årsak til dette er blant annet aktiv markedsføring, og at alle DOAK i løpet av 2013 fikk forhåndsgodkjent refusjon ved atrieflimmer (65, 66). Det finnes få studier på prevalensen av atrieflimmer i Europa og Norge, men den er over 10 % hos 75-80-åringer (27, 28). En studie fra Island har studert prevalensen av atrieflimmer i befolkningen fra 2006 til 2008. Resultatene indikerer at menn har en prevalens på 7,5 % til 27,8% fra 65- til 99-årsalder, mens kvinner har en prevalens på 3,3 % til 17 % fra 65 til 99-årsalder (67). I vår studie var cirka 11 % av pasientene under anti-koagulasjonsbehandling med atrieflimmer som indikasjon, og dette samsvarer med ovennevnte forekomst av atrieflimmer, samt forekomsten i studien til Tran (64).

Selv om det nå har kommet en studie som har undersøkt ventetid på operasjon for DOAK-pasienter, studerer de ikke tid fra siste tablettinntak til operasjon (64). Vi har derfor sammenlignet våre pasienters tid fra siste tablettinntak med offisielle retningslinjer fra Helsedirektoratet og informasjon i preparatomtalene til de ulike DOAK-ene. Så vidt kjent har ikke andre studier rapportert dette, derfor kan ikke resultatene i denne studien direkte sammenlignes med andre studier.



Offentlige retningslinjer informerer om at ventetiden bør være minst én halveringstid ved behov for akutt kirurgi (53), men preparatomtalene nevner ikke dette spesifikt. Det står informasjon om elektive prosedyrer med moderat til høy blødningsrisiko, og at ventetiden ved slike operasjoner bør være minst 48 timer. For akuttkirurgi er ikke informasjonen like tydelig, og mye av ansvaret legges derfor på behandlende lege. Det nevnes derimot at man kan operere tidligere hvis det ikke er forsvarlig at operasjonen utsettes. For apiksaban og rivaroksaban nevnes det spesifikt minimum tolv timers ventetid ved akuttkirurgi. Det må av den grunn utvises forsiktighet med hensyn til økt blødningsrisiko, og forventet blødningsrisiko bør avveies mot behovet for akutt kirurgi (24-26).

Ut i fra informasjonen fra Helsedirektoratet (53) ville ventetiden vært alt fra 8 til 28 timer avhengig av type DOAK og nyrefunksjon, men ut i fra anbefalinger i preparatomtalene kan man forvente at tid fra siste tablettinntak til operasjon bør være lang. I vår studie var median tid fra siste dose til operasjon 50 timer. En DOAK-pasient som ventet 22 timer på sykehuset hadde likevel 59 timer fra siste tablettinntak til operasjon, og serumkonsentrasjonen til den aktuelle pasienten hadde falt betydelig før operasjon. For denne pasienten var man derfor innenfor både myndighetenes og produsentens anbefalinger for ventetid ved akuttkirurgi. Funn i denne studien kan antyde at pasienter behandlet med DOAK ventet unødvendig lenge hvis man ser på retningslinjene fra Helsedirektoratet. Ved betydelig økt ventetid øker risikoen for at pasienten får andre komplikasjoner sammenlignet med pasienter som opereres tidligere (5). På den annen side mangler man kunnskap om DOAK-bruk ved hoftebruddskirurgi, så det kan likevel være tryggere å vente lenge. Det står i samtlige preparatomtaler at bruk av DOAK ikke har blitt undersøkt i kliniske studier med pasienter som gjennomgår hoftebruddskirurgi for å evaluere sikkerhet og effekt hos denne pasientgruppen, og at DOAK av denne grunn ikke anbefales brukt hos disse pasientene (24-26). Dette viser at det er nødvendig med slike studier med større pasientgrunnlag for å utvikle retningslinjer for pasienter behandlet med DOAK ved hoftebruddskirurgi. I vår studie hadde DOAK-brukere lenger tid fra siste tablettinntak til operasjon enn det warfarinbrukere hadde (50 vs 36 timer), men dette var forventet da sykehusposten der studien ble utført fulgte retningslinjene om 48 timers ventetid for DOAK-pasienter. Warfarinbrukere får naturlig antidot før operasjon for å korrigere INR, og i forbindelse med ventetid før kirurgi er det derfor mindre problematisk at pasienten bruker warfarin. Pasienten trenger ikke nødvendigvis vente 48 timer på sykehuset da vurdering om tidspunkt for operasjon avhenger av når pasienten tok siste tablett, og dette

understreker betydningen av å innhente konkrete opplysninger om når siste dose DOAK ble tatt.

I denne studien førte DOAK-bruk til nesten dobbelt så lang ventetid på operasjon sammenlignet med warfarinbrukere og ikke-brukere (44 vs 25 og 21 timer). Ventetiden på operasjon for warfarin samsvarer med funn i en annen studie fra Norge (63), men i en annen studie er ventetiden lenger for warfarin og DOAK (64). Ventetiden i vår studie sammenfaller med retningslinjer for elektiv kirurgi med moderat til høy blødningsrisiko (24-26, 53). Ventetiden i denne studien trengte ikke nødvendigvis være på grunn av antitrombotikabruk, men også kapasiteten ved operasjonsstuene og tilgang på ledige kirurger, og eventuelt om hemoglobin- eller væske- og elektrolyttstatus måtte korrigeres før operasjon. Det er viktig for helsepersonell å vite når siste dose DOAK ble tatt slik at pasienten slipper unødvendig lang ventetid på kirurgi. Som nevnt tidligere skal hoftebrudd opereres raskt, og helst innen 24 timer, for å redusere komplikasjoner, liggetid og smerter (5). Til tross for 50 timer fra siste tablettinntak til operasjon, var eksponeringen høy. Da ventetiden ikke førte til ønsket fall i serumkonsentrasjon, kan det indikere at DOAK-pasientene ventet unødvendig lenge på operasjon. Likevel kan ingen konklusjoner trekkes angående operasjon på et tidligere tidspunkt, da hensynet til økt risiko for blødning i spinalkanalene ikke er vurdert her.

I studien var median liggetid seks døgn. Dette samsvarer med forventet og ”normal” liggetid for hoftebruddspasienter ved sengeposten der studien ble gjennomført. At observert liggetid for DOAK-behandelnde pasienter var lenger enn den resterende populasjonen (8 vs 6 dager), er derfor interessant. Det er så vidt kjent ingen andre studier som har undersøkt liggetid for DOAK-behandelnde hoftebruddspasienter. Den økte liggetiden i DOAK-gruppen forklares i stor grad av den økte ventetiden (44 timer), og utover dette var det ingen ekstraordinære årsaker til lenger liggetid hos denne gruppen.

Når ventetiden øker vil liggetiden også øke, og det er større risiko for delirium og andre komplikasjoner. Hoftebruddspasientene er ekstra skjøre, og er dessuten risikopasienter. Det er ikke sikkert denne pasientgruppen er optimale kandidater for bruk av DOAK, særlig med tanke på lang ventetid på operasjon. I slike tilfeller må man sørge for at disse pasientene har det bra under ventetiden og sykehusoppholdet, og de ansatte ved denne sengeposten var oppmerksomme med tanke på observasjon av pasienten og tilrettelegging for et godt sykehusopphold.

Hemoglobinverdier ble målt for å få kontroll på blodtapet, og de største differansene var hos pasienter som brukte platehemmere. Disse pasientene hadde mellom 25 og 56 timer fra siste dose antitrombotika til operasjon, og alle hadde behov for blodtransfusjon. Selv om ventetiden på operasjon er i tråd med retningslinjer for antitrombotikabruk, betyr det ikke at forløpet vil bli uproblematisk. DOAK hadde i vår studie det største hemoglobinfallet, fulgt av platehemmerbrukere. Warfarinbrukere hadde de laveste differansene, men for disse pasientene ble det gitt naturlig antidot for operasjon for å korrigere INR, og dette vil naturligvis være med å påvirke blodtapet. Ved lave hemoglobinverdier gis det blodtransfusjon. Det må gjøres en vurdering når blodtransfusjon skal gis, men ved denne avdelingen er det rutine at hemoglobin faller til cirka 8 g/dl før det blir gitt blodtransfusjon. I vår studie hadde over 1/3 av DOAK-pasientene behov for blodtransfusjon, og 1/5 av både warfarinbrukere og ikke-brukere av antitrombotika. Tallene for warfarin og ikke-brukere er noe høyere i en annen studie gjort tidligere, med 28,2 % av warfarinbrukere og 25,3 % av ikke-brukere som hadde behov for blodtransfusjon (63). I studien til Tran ble det funnet at 37 % av DOAK-brukere hadde behov for blodtransfusjon, 44,6% av warfarinbrukere og 39,3 % av ikke-brukere av antitrombotika (64). For DOAK-brukere er dette tilsvarende som i vår studie, men for de to andre gruppene er dette en god del høyere. En forklaring til forskjellene mellom studiene er at det kan være forskjellige retningslinjer for når det blir gitt blodtransfusjon. Ingen av studiene kunne påvise signifikant forskjell i behov for blodtransfusjon blant brukere av oral antikoagulasjon og ikke-brukere.

Innhenting av riktig legemiddelliste er ofte problematisk. Vi fant ingen uoverensstemmelser ved DOAK-bruk, noe som er positivt. En studie på hjertepasienter viste at det var uoverensstemmelser i legemiddelopplysningene, men ingen av disse dreide seg om bruk av antitrombotika (68). Det er viktig å ha systemer som fanger opp bruken av DOAK, da tidspunkt for operasjon kan avhenge av det. Legemiddelsamstemming er verktøy som kan hjelpe å oppdage bruken av DOAK. Ved denne avdelingen var både leger og sykepleiere oppmerksomme på å spørre pasienten om bruk av blodfortynnende medisiner, noe som kan være medvirkende årsak til at ingen uoverensstemmelser ble funnet. I vår studie ble det tatt serumkonsentrasjonsprøve av pasientene for å avdekke DOAK-bruk som ikke var oppgitt ved innkøst. Det ble ikke funnet noen uoverensstemmelser mellom påviste analysesvar og oppgitt bruk av DOAK, noe som er positivt. I de tilfeller der verken pasienten eller aktuelt omsorgsnivå vet om DOAK brukes, vil en serumkonsentrasjonsanalyse være et nyttig verktøy for å avdekke dette. Det har oppstått tilfeller der pasienter sier at blodfortynnende

medisiner ikke brukes, men DOAK står oppført på medisinlisten. I dag må legen gjøre en vurdering angående operasjon uten å vite om pasienten faktisk bruker DOAK eller ikke, og det er ikke optimalt. Hvis legen venter med operasjon fordi man tror at pasienten bruker DOAK, er dette uheldig hvis pasienten ikke bruker DOAK, og det er risiko for blødningskomplikasjoner hvis pasienten faktisk brukte DOAK. En enkel blodprøve kunne gitt svar på om pasienten hadde brukt DOAK eller ikke, og hvor høy konsentrasjonen hadde vært, til tross for hva pasienten oppgir av bruk.

Vårt funn om at pasientene brukte flere legemidler ved utskrivelse enn ved innkomst (10,3 vs 5,4) skyldes at de rutinemessig ble skrevet ut med legemidler mot smerter, forstoppelse og blodpropp. I tillegg startet mange pasienter med forebyggende behandling mot beinskjørhet. Knappe 20 % av pasientene brukte kalk og vitamin D forebyggende for brudd før innleggelse, mens 5 % brukte benresorpsjonshemmere, som alendronat, zoledronsyre eller denosomab.

Grunnen til at man har retningslinjer om ventetid før kirurgi for DOAK-behandelnde pasienter, er at serumkonsentrasjonen/antikoagulasjonseffekten av DOAK skal falle før operasjonsstart, og aller helst til under referanseområdet. Dette for å minske risiko for blødningskomplikasjoner og blødning i spinalkanalen. Ved innkomst var syv av analyse-svarene over referanseområdene. Disse målingene er litt vanskelig å tolke på grunn av noe usikker tidsangivelse mellom doseinntak og prøvetaking. Generelt kan imidlertid resultatet indikere at eldre og skjøre pasienter, med risiko for fall og brudd, oppnår høyere eksponering av DOAK enn ønskelig ved standard dosering. Mulige forklaringer på dette kan være redusert eliminasjonsevne som følge av nedsatt nyrefunksjon og/eller nedsatt distribusjonsvolum på grunn av nedsatt muskelmasse/kroppsmasseindeks.

Én pasient hadde ekstremt høy serumkonsentrasjon av rivaroksaban ved innleggelse. Selv om prøven ble tatt kun seks timer etter antatt tablettinntak, er dette en verdi som er betydelig høyere enn forventet, og en så høy konsentrasjon innebærer økt risiko for blødningsbivirkninger. Til tross for dette hadde ikke denne pasienten betydelig hemoglobinfall og heller ikke behov for blodtransfusjon. Det kan tyde på at enkeltpasienter kan tolerere høye DOAK-konsentrasjoner uten å få alvorlige bivirkninger.

Selv om tiden fra siste tablettinntak til kirurgi var 50 timer for DOAK-gruppen, hadde fem av elleve pasienter konsentrasjoner midt i referanseområdet i serumprøven som ble tatt før operasjon. Dette er høyere enn ønskelig når man seponerer legemidlet i så god tid. I forbindelse med denne studien var det av praktiske årsaker ikke mulig å ta blodprøve umiddelbart før operasjon, og det gikk i gjennomsnitt seks timer fra blodprøve nummer to til operasjonsstart.

Denne studien inkluderte eldre over 65 år, da ofte skrøpelige pasienter med betydelig redusert nyrefunksjon. Dette vil kunne påvirke eksponeringen av DOAK på grunn av redusert eliminasjonseffektivitet. Halveringstiden til DOAK ble estimert hos aktuelle pasienter, og seks av elleve hadde lenger halveringstid enn forventet ut i fra preparatomtalen. Fire pasienter behandlet med apiksaban hadde mellom to og seks timer lenger estimert halveringstid enn angitt i preparatomtalen. Én pasient behandlet med rivaroksaban hadde en estimert halveringstid som var fem timer lenger enn angitt, og én pasient behandlet med dabigatran hadde estimert halveringstid på 55 timer, noe som er 41 timer lenger enn antatt normal halveringstid. Ut i fra eksponeringen skulle man forventet at halveringstidene var lenger enn dette. Pasientgruppen i denne studien kan imidlertid ha nedsatt clearance (eliminering) og nedsatt distribusjonsvolum. Disse faktorene resulterer i liten påvirkning på halveringstiden, men arealet under kurven (AUC) vil øke mye da dette er styrt av blant annet clearance.

Det er viktig at denne pasientgruppen får riktig dose med DOAK siden effekten ikke monitoreres. Estimering av GFR står derfor sentralt når man skal dosere DOAK til eldre pasienter. Selv om det er estimert høy GFR for en pasient så må denne sees i sammenheng med pasientens kliniske bilde for å vurdere om estimatet er noenlunde korrekt, og eventuelt ta andre prøver for å vurdere nyrefunksjonen, for eksempel Cystatin C (69). Retningslinjene angående dosering av DOAK med hensyn til nyrefunksjon ble fulgt. Fem av pasientene brukte redusert dose DOAK på grunn av redusert nyrefunksjon eller høy alder, men eksponeringen var likevel for høy med tanke på at det hadde gått cirka 50 timer (median) fra siste tablettinntak til prøvetaking.

Pasientene som brukte redusert dose DOAK, hadde alle et stort hemoglobinfall og det var disse fire som hadde behov for blodtransfusjon. For to av disse pasientene ble det kun tatt én prøve, derfor vet vi ikke hvordan serumkonsentrasjonen endret seg, men for disse pasientene var konsentrasjonen 509 og 1053 nM ved innkomst. Det kunne antas at denne ville falle

betydelig etter over 50 timers ventetid på operasjon, men på grunn av mulig nedsatt eliminasjonseffektivitet hadde disse pasientene mest sannsynlig altfor høy konsentrasjon ved operasjonstidspunktet. Eksponeringen av DOAK før operasjon var høy selv om preparat-omtalenes retningslinjer om ventetid ble fulgt. Det er aktuelt å stille spørsmål om ventetiden, og om det er hensiktsmessig for DOAK-pasientene å vente i to døgn på operasjon når det ikke ser ut til å ha ønsket effekt på serumkonsentrasjonen. Siden blødningskomplikasjonene for DOAK-pasientene ikke er signifikant større fra de andre pasientene, er da den lange ventetiden en ulempe for pasientens videre forløp postoperativt? På den annen side, hva med risikopasientene, er det tilfeldig at det var pasientene med nedsatt nyrefunksjon som hadde størst fall i hemoglobin og som hadde behov for blodtransfusjon? Det er viktig å ikke glemme risiko for blødning i spinalkanalen ved bruk av DOAK, da dette er noe som ikke har blitt vurdert her. Da det i denne studien var få pasienter med DOAK-behandling ved innleggelse kan vi ikke generalisere funnene, men våre funn kan være hypotese genererende. Det er altså nødvendig med flere farmakokinetiske studier på "real life" pasienter. Hvis slike studier skal gjøres, bør man ta flere serumkonsentrasjoner av DOAK for å få et bedre bilde på hvordan konsentrasjonen faller. Eksempelvis ved innkomst, umiddelbart før operasjon, eventuelt rett etter operasjon.

Median alder for DOAK-pasientene var 86 år, og i denne alderen er det stor sannsynlighet for at pasientene har en eller flere risikofaktorer. For pasientene inkludert i denne studien skjedde over halvparten av fallene hjemme, men kun 15 % ble skrevet ut til hjemmet. Dette viser at pasientgruppen er skjør, og at hoftebrudd er en alvorlig skade som krever høyere omsorgsnivå etter utskrivelse. Til tross for at DOAK tilsynelatende skal ha en forutsigbar dose-respons, er ikke det tilfellet for pasientgruppen i vår studie. Selv om noen av pasientene brukte redusert dose DOAK var serumkonsentrasjonene likevel for høye ved operasjonstidspunktet. Det er ønskelig med monitorering av effekt hos denne pasientgruppen, selv om det egentlig ikke skal være nødvendig med regelmessig monitorering (24-26).

Det faktum at man ikke kan skreddersy behandlingen kan føre til alvorlige bivirkninger hos denne pasient-gruppen. Nylig kom bivirkningsrapporten for 2015 ut, og meldingene for DOAK omfatter i stor grad blødnings-bivirkninger. I flere av meldingene har pasienten hatt flere risikofaktorer som høy alder, falltendens, redusert nyrefunksjon, lav kroppsvekt, skrøpelig og nedsatt kognitiv funksjon (70). Hos disse pasientene må det gjøres en nytte-risiko-vurdering ved bruk av DOAK, og vurdere om pasienten i utgangspunktet er en god

kandidat for DOAK. Faktorer som redusert nyrefunksjon og dårlig etterlevelse kan føre til for høy konsentrasjon av DOAK. Måling av serumkonsentrasjon av DOAK hadde vært et svært nyttig verktøy i forbindelse med legeoppfølging av risikopasienter, men det er per i dag ingen rutine. For skrøpelige pasienter og sykehjemsbeboere er warfarin muligens det beste alternativet for å kunne skreddersy behandlingen, og for å holde øye med effekt og bivirkninger. Over 50 % av sykehjemsbeboere har minst ett fall årlig, og dermed risiko for skade eller brudd (71). Hvis en skrøpelig sykehjemspasient trenger å operere, er det som sagt viktig at ventetiden for pasienten er kort (5-9). Fram til nå har det vært mulig å reversere effekten av kun warfarin med et antidot, dermed har dette vært en stor fordel med warfarinbruk hos eldre og skrøpelige pasienter i forbindelse med akuttkirurgi og akutte blødninger. På nyåret 2016 lanserte produsenten bak dabigatran antidotet idarusizumab (Praxbind) i Norge, og dette er nå tillatt brukt i spesialisthelsetjenesten. Det vil bli spennende å se om et slikt antidot vil påvirke forskrivningen av dabigatran i framtiden.

### **Styrker**

For å sikre at vi hadde pålitelig informasjon om hvorvidt DOAK og andre antitrombotika ble brukt før innleggelse, ble det foretatt legemiddelsamstemming. Pasienten ble fulgt under hele sykehusoppholdet med tanke på postoperative komplikasjoner, som hemoglobinfall og blodtransfusjon. Det ble tatt serumkonsentrasjonsmåling av DOAK for å verifisere eventuelt inntak av DOAK, og denne serumkonsentrasjonsanalysen gjør at vi med sikkerhet vet om pasientene var under behandling med et DOAK-preparat eller ikke. I forbindelse med legemiddelsamstemming ble det spesifikt spurt om siste inntak av DOAK slik at vi vet omtrentlig tidspunkt for dette. Dette kan gi godt grunnlag for å vurdere farmakokinetiske data, samt vurdere komplikasjoner ut i fra siste dose DOAK til operasjon.

Dette er en innovativ studie da det ikke er gjort lignende studier for å undersøke samsvar mellom DOAK-bruk og serumkonsentrasjon. Dette er viktig da det forventes at DOAK-bruk i befolkningen, inkludert eldre, vil øke framover.

### **Begrensninger**

Studien er kun gjennomført på en enkelt sengeavdeling med eldre hoftebruddspasienter ved ett sykehus slik at funnene i studien ikke kan generaliseres til andre typer kirurgiske

avdelinger eller andre sykehus, og det trengs større kliniske studier for å bekrefte eller avkrefte antydninger denne studien gir. Det har allerede kommet ett antidot, og flere er på vei- det kan potensielt redusere ventetid på operasjon dersom dette tilbys ved sykehusene. I denne studien var det få brukere av DOAK (knappe 7 %), slik at sammenligninger med ikke-brukere, samt brukere av annen type antitrombotika, må tolkes med varsomhet. Dessuten kan mange av de undersøkte målevariablene, som liggetid, hemoglobinfall og blodtransfusjon, påvirkes av andre faktorer enn legemiddelbruk, men dette er ikke kontrollert for her. Vurderinger angående serumkonsentrasjoner og ventetid er basert på blødningskomplikasjoner, som fall i hemoglobin og behov for blodtransfusjon, men risiko for blødning i spinalkanalen er ikke vurdert.



## 5 Konklusjon

Nesten halvparten av pasientene brukte antitrombotika, hvorav knappe 7 % brukte DOAK. Det er verdt å merke seg at DOAK-brukere hadde den lengste ventetiden på operasjon og den lengste liggetiden. Det var ingen forskjell i behov for blodtransfusjon mellom DOAK-brukere og ikke-brukere, men det var antydning til at DOAK-pasientene med redusert nyrefunksjon var utsatt for større hemoglobinfall og behov for blodtransfusjon.

Serumkonsentrasjonsanalysene viste de fleste av DOAK-pasientene hadde høyere serumkonsentrasjon enn referanseområdet ved innkomst, og at nesten halvparten av pasientene hadde for høye serumkonsentrasjoner ved operasjon. Estimering av halveringstiden viste at denne var lenger enn angitt i preparatomtalen. Det burde vurderes om serumkonsentrasjon av DOAK skal måles som et ledd i oppfølgingen av pasientene, særlig hos risikopasienter, da de farmakokinetiske dataene ikke var som forventet.

Til tross for at serumkonsentrasjonen av DOAK var betydelig ved operasjonstidspunktet, tyder våre data på at det ikke er en vesentlig økt risiko for blødningskomplikasjoner. Dette bør studeres videre, og i en større pasientpopulasjon, da det er viktig å ikke unødvendig forlenge ventetid på kirurgi hos disse pasientene.

# Litteraturliste

1. Omsland TK, Holvik K, Meyer HE, Center JR, Emaus N, Tell GS, et al. Hip fractures in Norway 1999-2008: time trends in total incidence and second hip fracture rates: a NOREPOS study. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(10):807-14.
2. Frihagen F, Figved W, Madsen JE, Lofthus CM, Støen RØ, Nordsletten L. Behandling av lårhalsbrudd. *Tidsskr nor legefor.* 2010;16(130):1614-17.
3. Lofthus CM, Osnes EK, Falch JA, Kaastad TS, Kristiansen IS, Nordsletten L, et al. Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. *Bone.* 2001;29(5):413-8.
4. Handoll HH, Parker, M.J. Conservative versus operative treatment for hip fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3).
5. Sosial- og helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd. Oslo. 2005.
6. Moja L, Piatti A, Pecoraro V, Ricci C, Virgili G, Salanti G, et al. Timing matters in hip fracture surgery: patients operated within 48 hours have better outcomes. A meta-analysis and meta-regression of over 190,000 patients. *PLoS One.* 2012;7(10):e46175.
7. Shiga T, Wajima, Z. and Ohe, Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Can J Anaesth.* 2008;55(3):146-54.
8. Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S, Guyatt GH, Schemitsch E, Debeer J, et al. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: systematic review and metaanalysis. *CMAJ.* 2010;182(15):1609-16.
9. Juliebo V, Bjoro K, Krogseth M, Skovlund E, Ranhoff AH, Wyller TB. Risk factors for preoperative and postoperative delirium in elderly patients with hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(8):1354-61.
10. Lindahl AK, Talsnes O, Figved W, Ranhoff AH, Vesterhus EB, Roald OK, et al. Tiltak for økt overlevelse ved hoftebrudd. Oslo. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2014 (ISBN 978-82-8121-852-9).
11. Den norske legeforening. Når du er gammel- og ingen vil ha deg. URL: <http://legeforeningen.no/Emner/Andre-emner/Publikasjoner/Statusrapporter/statusrapport-om-situasjonen-i-helsetjenesten-nar-du-bli-gammel-og-ingen-vil-ha-deg/> [Lest 02.03.16].
12. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The Assessment of Fracture Risk. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;92(3):743-53.
13. Folkehelseinstituttet. Legemiddelbruk i Norge. URL: <http://www.fhi.no/tema/legemidler/legemiddelbruk> [Lest 10.03.16].
14. Wooten JM. Pharmacotherapy considerations in elderly adults. *South Med J.* 2012;105(8):437-45.

15. Norsk legemiddelhåndbok. STOPP-listen. URL: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/315753> [Lest 18.02.16].
16. Norsk legemiddelhåndbok. Årsaker til endret legemiddelvirkning hos eldre. URL: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/153204/?ids=153209 - i153209>. [Lest 19.01.16].
17. Statens legemiddelverk. SPC Valium. URL: <http://slv.no/layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-04697.pdf> [Lest 10.05.16].
18. Rowland M, Tozer, N.T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics, concepts and applications: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
19. Norsk legemiddelhåndbok. Bivirkninger hos eldre. URL: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/153222> [Lest 27.01.16].
20. Einvik G, Dammen, T., Omland, T. Depresjon og kardiovaskulær sykdom- er det en sammenheng? Tidsskr nor legefor. 2010;130(7):729-32.
21. Klemsdal TO, Tonstad, S., Hjermann, I. Hvordan identifisere personer med høy risiko for kardiovaskulær sykdom? Tidsskr nor Legefor. 2004;124(6):799-801.
22. Reseptregisteret. URL: <http://www.reseptregisteret.no/> [Lest 09.05.16].
23. WHO. Structure and principles. URL: [http://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/) [Lest 28.10.15].
24. Statens legemiddelverk. SPC Pradaxa (dabigatran). URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf) [Lest 09.05.16].
25. Statens legemiddelverk. SPC Eliquis (apixaban). URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf) [Lest 09.05.16].
26. Statens legemiddelverk. SPC Xarelto (rivaroksaban). URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf) [Lest 09.05.16].
27. Norsk legemiddelhåndbok. Atrieflimmer. URL: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/s%C3%B8ker/+%2Batrieflimmer/480097> [Lest 30.11.15].
28. Tveit A. Atrieflimmer i Norge. Hjerteforum. 2011;24(3):10-4.
29. Aamodt AH, Sandset PM, Atar D, Tveit A, Russell D. Atrieflimmer og hjerneslag. Tidsskr nor legefor. 2013;133(14):1453-7.
30. Norsk legemiddelhåndbok. Venøs trombose. URL: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/6826?expand=1> [Lest 19.01.16].

31. Norsk legemiddelhåndbok. Antikoagulasjonsbehandling ved hjertekalffproteser. URL: <http://legemiddelhandboka.no/terapi/12695> [Lest 04.04.16].
32. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33(19):2451-96.
33. Store medisinske leksikon. Aneurisme. URL: <https://sml.sn.no/aneurisme>. [Lest 04.04.16].
34. Keeley EC, Hillis, L.D. Left ventricular mural thrombus after acute myocardial infarction. Clin Cardiol. 1996;19(2):83-6.
35. Store medisinske leksikon. Trombose. URL: <https://sml.sn.no/trombose>. [Lest 27.04.16].
36. Statens legemiddelverk. SPC Plavix. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000174/WC500042189.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000174/WC500042189.pdf). [Lest 27.04.16].
37. Statens legemiddelverk. SPC Albyl-E. URL: [http://slv.no/\\_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-07905.pdf](http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-07905.pdf) [Lest 27.04.16].
38. Sand O, Sjaastad, Ø.V., Haug, E. Menneskets fysiologi: Gyldendal; 2011.
39. Store norske leksikon. Kogulasjon. URL: <https://sml.sn.no/koagulasjon> [Lest 13.01.16].
40. Wisløff T, Ringerike T, Hagen G, Reikvam Å, Klemp M. Effekt og kostnadseffektivitet av nye antikoagulantia sammenlignet med warfarin til slagforebygging hos pasienter med atrieflimmer. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2013.
41. Halvorsen S. Non-vitamin K-avhengige orale antikoagulantia (NOAK) ved atrieflimmer- Hva må man vite og hvordan bruke dem i praksis? Hjerteforum. 2015;28(3):21-32.
42. Norsk legemiddelhåndbok. Legemiddeldosering ved mage- og tarmsykdom, leversykdom, hjertesykdom og nevrologisk sykdom. URL: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/?frid=Gk-04-leversv-1> [Lest 18.02.16].
43. Statens legemiddelverk. SPC Marevan. URL: [http://slv.no/\\_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-04456.pdf](http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-04456.pdf) [Lest 03.03.16].
44. Norsk legemiddelhåndbok. Marevan. URL: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/50494/?ids=50547 - i50547> [Lest 07.10.15].
45. Warfarinbehandling i praksis. Tidsskr nor Legefor. URL: [http://legeforeningen.no/PageFiles/25973/Warfarinbehandling\\_i\\_praksis.pdf](http://legeforeningen.no/PageFiles/25973/Warfarinbehandling_i_praksis.pdf) [Lest 08.10.15].
46. Hagve TA, Berg JP. Klinisk biokjemi og fysiologi: Gyldendal; 2015.

47. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
48. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
49. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
50. Vilchez JA, Gallego, P., Lip, G.Y. Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(1):8-20.
51. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2014. URL: [http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Lists/PageAttachments/Bivirkningsrapport-2014---hva-kan-vi-l%C3%A6re/NO/Bivirkningsrapport 2014.pdf](http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Lists/PageAttachments/Bivirkningsrapport-2014---hva-kan-vi-l%C3%A6re/NO/Bivirkningsrapport%202014.pdf) [Lest 28.03.16].
52. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2013. URL: [http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Lists/PageAttachments/Bivirkningsrapport-for-2013-%E2%80%93-hva-kan-vi-l%C3%A6re/NO/Bivirkningsrapport 2013.pdf](http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Lists/PageAttachments/Bivirkningsrapport-for-2013-%E2%80%93-hva-kan-vi-l%C3%A6re/NO/Bivirkningsrapport%202013.pdf) [Lest 02.05.16].
53. Helsedirektoratet. Informasjon om warfarin og de direkte virkende peroral antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban. Oslo. 2015.
54. Diakonhjemmet- Senter for psykofarmakologi. Senter for Psykofarmakologi analyserer nye antikoagulantia. URL: [http://diakonhjemmetsykehus.no/-/psykisk/forside/Helsepersonell/senter-for-psykofarmakologi-sfp/ 314|3328](http://diakonhjemmetsykehus.no/-/psykisk/forside/Helsepersonell/senter-for-psykofarmakologi-sfp/314|3328) [Lest 07.05.16].
55. Norsk legemiddelhandboka. Direkte faktor Xa-hemmere. URL: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/50309?expand=1> [Lest 28.10.15].
56. Norsk legemiddelhandboka. Trombinhemmere. URL: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/50147?expand=1> [Lest 28.10.15].
57. European Medicines Agency (EMA). Praxbind. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003986/smps/Positive/human\\_smop\\_000886.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003986/smps/Positive/human_smop_000886.jsp&mid=WC0b01ac058001d127) [Lest 28.10.15].
58. U.S Food and Drug Administration. FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm> [Lest 28.10.15].
59. Connors JM. Antidote for Factor Xa Anticoagulants. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2471-2.
60. Midlov P, Bergkvist A, Bondesson A, Eriksson T, Hoglund P. Medication errors when transferring elderly patients between primary health care and hospital care. *Pharm World Sci.* 2005;27(2):116-20.

61. Breivik H, Norum H. Regionalanalgesi- fordeler og ulemper. Tidskr nor legefors. 2010;130(4):392-7.
62. Scullin C, Scott MG, Hogg A, McElnay JC. An innovative approach to integrated medicines management. J Eval Clin Pract. 2007;13(5):781-8.
63. Ranhoff AH, Martinsen MI, Holvik K, Solheim LF. Use of warfarin is associated with delay in surgery for hip fracture in older patients. Hosp Pract. 2011;39(1):37-40.
64. Tran T, Delluc A, de Wit C, Petreich W, Le Gal G, Carrier M. The impact of oral anticoagulation on time to surgery in patients hospitalized with hip fracture. Thromb Res. 2015;136(5):962-5.
65. Statens legemiddelverk. Pradaxa (dabigatran) og Xarelto (rivaroksaban) - utvidet refusjon fra 1. januar. URL: [http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Blaa\\_resept\\_og\\_pris/Arkiv/Sider/Pradaxa-\(dabigatran\)-og-Xarelto-\(rivaroksaban\)---utvidet-refusjon-fra-1.-januar.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Blaa_resept_og_pris/Arkiv/Sider/Pradaxa-(dabigatran)-og-Xarelto-(rivaroksaban)---utvidet-refusjon-fra-1.-januar.aspx) [Lest 15.04.16].
66. Statens legemiddelverk. Eliquis - utvidet refusjon fra 15.juli. URL: [http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Blaa\\_resept\\_og\\_pris/Sider/Eliquis---utvidet-refusjon-fra-15.-juli.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Blaa_resept_og_pris/Sider/Eliquis---utvidet-refusjon-fra-15.-juli.aspx). [Lest 15.04.16].
67. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. Europace. 2011;13(8):1110-7.
68. Frei P, Huber LC, Simon RW, Bonani M, Luscher TF. Insufficient medication documentation at hospital admission of cardiac patients: a challenge for medication reconciliation. J Cardiovasc Pharmacol. 2009;54(6):497-501.
69. Norsk legemiddelhandbok. Nedsatt nyrefunksjon. URL: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/88650> [Lest 04.04.16].
70. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2015. URL: [http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Lists/PageAttachments/Bivirkningsrapport-for-2015-%E2%80%93-hva-kan-vi-l%C3%A6re/NO/Bivirkningsrapport 2015.pdf](http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Lists/PageAttachments/Bivirkningsrapport-for-2015-%E2%80%93-hva-kan-vi-l%C3%A6re/NO/Bivirkningsrapport%202015.pdf) [Lest 03.05.16].
71. Fuller GF. Falls in the elderly. Am Fam Physician. 2000;61(7):2159-68, 73-4.

# Vedlegg

Vedlegg I: Skjema for pasientintervju og legemiddelsamstemming

Vedlegg II: Samtykkeskjema

Vedlegg III: Informasjonsark med ytterligere informasjon om studien

# VEDLEGG I: SKJEMA FOR PASIENTINTERVJU OG LEGEMIDDELSAMSTEMMING

## LEGEMIDDELSAMSTEMMING -LEGEMIDDELGJENNOMGANG DIAKONHJEMMET (Legemiddelintervju (LMI)/Aktuell liste (AL))

<b>Pasient:</b>	<b>F.år:</b>
<b>Kjønn:</b>	<b>Stuide-ID:</b>
<b>Post/seng:</b>	<b>Kl.slett inn:</b>
<b>Inn dato:</b>	<b>Kl.slett:</b>
<b>Ut dato:</b>	
<b>Dato operasjon:</b>	
<b>PU:</b>	

<b>Samstemming utført (dato/sign) LMI/AL</b>	<b>DOAK; Nei:</b>	Alkohol
<b>Hvor er fallet skjedd:</b>	<b>Ja: ..... (navn)</b>	Røyk
Hjemme <input type="checkbox"/> Ute <input type="checkbox"/>	<b>Indikasjon:</b>	Ernæring
Sykehjem <input type="checkbox"/> Annet <input type="checkbox"/>	<b>Når tatt siste AT dose?</b>	/Matlyst
Fall fra egen høyde <input type="checkbox"/>	<b>Dato /kl.slett:</b>	Svelgevansker
<b>Bor vanligvis:</b>	<b>Infokilde: #</b>	Falltendens
Hjemme <input type="checkbox"/> Annet <input type="checkbox"/>	<b>Dato/kl restart AT:</b>	Søvn
Sykehjem <input type="checkbox"/>	<b>AT= antitrombotika</b>	

**Multidose:**  
Ja  Nei

**Pas håndterer lm selv:**  
Ja  Nei   
**Lm.info. i innkomsjournal hentet fra:**

Dato	Legemiddel, styrke, dssn	Dose-tidspkt	Endringer/Kommentarer, Annet (til bruk v/ lm-gjennomgang)	Kilde #	Info fra LMI/AL	*Resultat: 1/2/3	<b>Tar du noen andre lm?</b>
							1. Øyedråper <input type="checkbox"/>
							2. Inhalasjoner <input type="checkbox"/>
							3. Søvn <input type="checkbox"/>
							4. Mage/tarm <input type="checkbox"/>
							5. Smerte <input type="checkbox"/>
							6. Injeksjoner <input type="checkbox"/> (B-vit/ osteoporose/ prostata)
							7. HRT/P-pille /erektil dysfunksjon <input type="checkbox"/>
							8. Salve/Krem/ Plaster <input type="checkbox"/>
							9. Reseptfrie lm <input type="checkbox"/>
							10. Naturlm (inkl grapefru <input type="checkbox"/>
							11. Beroligende <input type="checkbox"/>
							Ad. punkt: _____ _____
							<b>Håndterings-problem?</b>
							Svelge; knuse/dele <input type="checkbox"/>
							Få lm ut av pakningen <input type="checkbox"/>
							Inhalere <input type="checkbox"/>
							Huske å ta lm <input type="checkbox"/>
							<b>Bivirkninger/Allergi?</b> _____

### EVENTUELL-MEDIKASJON


# Info er fra:  
pasient (P)  
påørende (PR)  
fastlege (F)  
hjspl (HSP)  
multidose (M)  
sykehjem (SH)  
sh-journal (J)  
FarmaPro (FP)  
annet (A)

Innleggelsesårsak/andre sykdommer/annen info (inkl. cave og opplevde biv'er)	Sosialt/pårørende: Sjekk resepter: <input type="checkbox"/>
--	--

\*Resultat;  
1: kurve endret  
2: ikke diskutert med lege  
3: annet

**SAG (blod) gitt: datoer/ant poser pr gang:**

**Anestesi type:**

**Delirium:**



Skrives ut til:

- hjem                       korttids plass  
 sykehjem som før    sykehjem ny plass

**s-kons DOAK**

prøve 1: \_\_\_\_\_ dato+ kl.slett: \_\_\_\_\_  
 prøve 2: \_\_\_\_\_ dato+ kl.slett: \_\_\_\_\_  
 evt prøve 3: \_\_\_\_\_ dato+ kl.slett: \_\_\_\_\_

Dato	Senk (SR) M:1-12 K:1-17	CRP 0-4	Hvite (leuk) 3,5-10	Tromb 145-390	Hb M:13,4 -17 K:11,7-15,3	MCV 82-98	Ferritin M:30-400 K:10-170	Løs. tr.res M:2,2-5,0 K:1,9-4,4	Folin-syre 10	B-12 150-650	p-INR 0,8-1,2	sAlb 34-45	s-ALAT M:10-70 K:10-45	s-γGT M:15-115 K:10-75	sDigoxin 0,6-1,3

Dato	Vekt	Temp	Puls	BT	Kreatinin K:45-90 M:60-105	GFR	sNa 137-145	sK 3,6 - 5	Urinstof K: 3,1-7,9 M:3,5-8,1	Urins K:155-400 M:230-480	frT4 8-21	TSH 0,5-3,6	sGlu 4-6	HbA1c 4-6	Trop 0-14	ProB 0-60

POTENSIELLE OG REELLE LRP	TILTAK
<b>Ubehandlet indikasjon/Behov for tillegg (1a)</b>	
<b>Risikolegemiddel eller Uhensiktsmessig lm-valg (1c)</b>	
<b>Indikasjon for behandl mangler/Unødvendig legemiddel (1b)</b>	
<b>Interaksjoner (4)</b>	
<b>Dose (for lav/høy) / Ikke optimal adm.form (2a,b,d)</b>	
<b>TDM legemiddel eller Behov for monotorering (6a)</b>	
<b>Diverse</b>  <b>Komplikasjoner:</b> Ifm anstesi:  Postoperativt  Mortalitet under opphold og evt etter 30 dager:	Nyre ok?:                      Lever ok?  Evt Baktsvar (resistens): Blødkultur: Urinstix:

## **VEDLEGG II SAMTYKKESKEJMA OG INFOARK MED UTFYLLENDE INFORMASJON**

### **Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet**

## **”Kartlegging av bruk og monitorering av nye, direktevirkende antikoagulantia (DOAK) hos pasienter som innlegges med hoftebrudd”**

### **Bakgrunn og hensikt**

Dette er et spørsmål til deg om å delta i et forskningsprosjekt for å kartlegge bruk av nye blodfortynnende medisiner som Pradaxa, Xarelto og Eliquis (heretter kalt DOAK) blant pasienter som legges inn med hoftebrudd ved Diakonhjemmet sykehus, Oslo. I studien skal det også undersøkes om disse medisinene kan påvirke operasjonen og eventuelle komplikasjoner som forlenget blødning og liggetid. Du blir forespurt om deltakelse i studien på grunn av ditt hoftebrudd. Det er Diakonhjemmet sykehus som står bak studien.

### **Hva innebærer studien?**

Det vil på vanlig måte bli tatt blodprøver av deg ved innkomst til sykehuset. Dette er allerede en del av rutinen ved innleggelse med hoftebrudd. En liten del av denne blodprøven vil bli brukt å gjøre en ekstra analyse for å undersøke om du har blodfortynnende legemidler i blodet ditt.

En farmasøyt eller en sykepleier vil intervjuer deg om hvilke medisiner du bruker. Vi vil følge en sjekklister for å sikre at vi får med alle opplysningene om dine medisiner. Vi vil spesielt spørre deg om du bruker blodfortynnende legemidler, da det er viktig for oss å vite før operasjonen. Om ikke du husker alle medisinene du bruker, kontakter vi pårørende eller de som hjelper deg med medisinene. Dette er allerede en del av rutinen ved innleggelse med hoftebrudd. Videre danner dette intervjuet grunnlag for at vi kan gjøre en god gjennomgang av dine medisiner (legemiddelgjennomgang) med fokus på de blodfortynnende medisinene.

Rett før operasjonen vil det på vanlig måte tas en ny blodprøve for de av dere som angir at dere bruker blodfortynnende medisiner. Det er også rutine. Det nye er at for de av dere som bruker medisinene Pradaxa, Xarelto eller Eliquis (nye blodfortynnende midler), vil noe av blodprøven bli analysert spesielt på det.

Du vil ikke trenge å forholde deg til flere personer enn det du ellers ville gjort under et sykehusopphold på Diakonhjemmet sykehus. Andre opplysninger som er nødvendig i forbindelse med denne studien, som for eksempel blodprøvesvar, informasjon om hoftebruddet, om eventuelle andre sykdommer, vil være tilgjengelig for medarbeidere i

studien via din elektroniske pasientjournal. Det vil ikke være nødvendig å komme tilbake til sykehuset etter utskrivelse. Alle opplysninger som skal brukes i studien vil bli innhentet under oppholdet.

### **Mulige fordeler og ulemper**

Fordeler: Fordeler for deg vil være at vi sikrer at opplysninger om dine legemidler vurderes spesielt godt i forhold til hoftebruddoperasjonen. Da det tar litt tid å analysere blodprøvene, vil vi ikke kunne bruke de resultatene spesielt i forhold til din operasjon, og du vil følge standard rutine ved avdelingen. På den måten vil det ikke være spesielle fordeler eller ulemper for deg å delta i studien. Men kunnskapen vi får fra studien vil komme fremtidige pasienter til nytte. Det vil gi ny kunnskap om bruk av de nye blodfortynnende medisinene, og hvordan det kan påvirke operasjon ved hoftebrudd. Resultatet for fremtidige pasienter kan bli forbedret livskvalitet eller redusert sykkelighet.

Ulemper: Vi vil intervju deg om hvilke legemidler du bruker, og det kan ta litt tid, fra 5-15 minutter. Noen synes et slikt intervju er litt slitsomt, mens andre synes det er greit. Vi kan innhente opplysninger om dine medisiner fra dine pårørende eller andre som hjelper deg med medisinene.

### **Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?**

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysninger, skjemaer og prøver vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. De fleste opplysningene foreligger allerede i din pasientjournal, men blodprøvesvar om blodfortynnende vil være nye opplysninger. Det kan være aktuelt også å se på andre data om ditt hoftebrudd som registreres i avdelingens kvalitetsregister, f.eks type hoftebrudd, og hvordan det går med deg etter utskrivningen. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til denne navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Denne navnelisten vil bli slettet innen 31.12.2017. Det vil ikke være mulig å identifisere seg selv i resultatene som publiseres når studien er ferdig.

### **Frivillig deltakelse**

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte Kirsten K Viktil telefon 22451580, farmasøyt og avdelingsleder ved Diakonhjemmet Sykehusapotek.

## **Samtykke til deltakelse i "DOAK"-studien**

Jeg er villig til å delta i studien

-----  
(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Stedfortredende samtykke når berettiget, enten i tillegg til personen selv eller istedenfor

-----  
(Signert av nærstående, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-----  
(Signert, prosjektmedarbeider, dato)

## **VEDLEGG III YTTERLIGERE INFORMASJON OM STUDIEN**

**Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer.**

**Ytterligere informasjon om personvern og forsikring finnes i kapittel B – Personvern, økonomi og forsikring.**

### **Kapittel A- utdypende forklaring av hva studien innebærer**

#### **Kriterier for deltakelse**

For å være med i studien må du være en kvinne eller mann over 65 år som er innlagt med hoftebrudd eller mistanke om et hoftebrudd. Pasienter i livets slutfase (terminale pasienter) vil ikke inkluderes i studien.

#### **Bakgrunnsinformasjon om studien**

Norge er på verdenstoppen når det gjelder hoftebrudd, ca 9000 pasienter opereres årlig for dette. Eldre personer er de som oftest får hoftebrudd. I tillegg har eldre en økt forekomst av sykdom, og det er derfor ganske vanlig at eldre bruker mange medisiner. Noen har behov for blodfortynnende behandling i forbindelse med for eksempel hjerterytmeforstyrrelse (atrieflimmer) eller som forebyggende for å unngå blodpropp for eksempel etter tidligere venetromboser (DVT). Eksempler på slike medisiner er Marevan og de nye medisinene Xarelto, Eliquis og Pradaxa (DOAK). Når man bruker slike medisiner er man redd for komplikasjoner i forbindelse med operasjonen og forberedelsene til denne, eksempel kan være forlenget blødning. På dette området har man ikke så mye informasjon når det gjelder de såkalte nye blodfortynnende medisinene (DOAK) vi nå bruker i Norge. På grunnlag av dette vil vi kartlegge omfanget av bruk av disse nye medisinene hos pasienter som legges inn med hoftebrudd. I tillegg vil vi undersøke hvordan bruken av disse kan påvirke operasjonen og eventuelle komplikasjoner i ettertid. For å få god informasjon om bruk er det aktuelt å bruke noe av blodprøvene som rutinemessig tas, til å analysere mengde (konsentrasjon) i blodet av disse nye blodfortynnende.

#### **Undersøkelser, blodprøver og annet**

Ved innkomst skal det tas serumkonsentrasjonsmåling av alle pasienter for å se hvorvidt de nye blodfortynnende medisinene (DOAK) brukes. Denne blodprøven tas samtidig som andre innkomstprøver, slik at det ikke blir en ekstra prøvetaking for pasienten. Kun en liten mengde blod trengs til DOAK analysen. I tillegg vil det for pasienter hvor vi har opplysning om at de bruker DOAK, tas en ekstra blodprøve til serumkonsentrasjonsanalyse av dette umiddelbart før operasjon for å undersøke hvordan serumkonsentrasjonen av DOAK avtar i perioden før operasjonen. Dette tilsvarer prosedyre for de pasienter som bruker andre blodfortynnende medisiner som for eksempel Marevan hvor det tas blodprøver umiddelbart før operasjon for å måle INR. Videre skal det foretas en legemiddelgjennomgang med fokus på bruk av blodfortynnende medisiner. Pasientene vil følges under hele oppholdet med fokus på operasjonskomplikasjoner som blødning, og på legemiddelregimet med fokus på antitrombotisk behandling.

En sykepleier eller en farmasøyt vil intervjuer deg om dine legemidler, dette er også normal prosedyre ved avdelingen. Det eneste er at intervjuet vil ha et ekstra fokus på bruken av DOAK. Dette intervjuet danner grunnlaget for en gjennomgang av din legemiddelbruk med spesielt fokus på den blodfortynnende medisinen (DOAK). Annen informasjon som er nødvendig vil hentes fra din elektroniske pasientjournal.

#### **Tidsskjema**

Alle opplysninger vi skal bruke i studien vil bli innhentet mens du er innlagt på sykehuset. Det er ikke nødvendig at du kommer tilbake etter at du er utskrevet. Blodprøven og legemiddelintervjuet vil foregå som en del av vanlig rutine ved sykehusavdelingen. Du kommer ikke til å bruke noe ekstra tid ved å delta i denne studien.

## **Kapittel B - Personvern, økonomi og forsikring**

**Personvern - Opplysninger som registreres i denne studien er opplysninger fra elektronisk pasientjournal eller fra deg som pasient**

- Data om deg som registreres er: Alder og kjønn, hvordan du bor (hjemme, sykehjem), om du har hjelp med dine medisiner (eks hjemmesykepleie, multidose)
- Om hoftebruddet: Når, hvor (ute, inne) og hvordan skjedde bruddet (eks fall, kollisjon)
- Om sykehusoppholdet: Tidspunkt (dato) for innleggelse og utskrivning, dato/klokkeslett for hofteoperasjon, hvilken type bedøvelse (anestesi) som gis
- Om medisiner: Alle legemidler med styrke, dose, administrasjonsform (for eksempel tabletter, kapsler inhalasjon, mikstur, stikkpiller) registreres ved intervju av deg og evt ved å kontakte relevant omsorgsnivå. Oversikt over legemiddelbruk registreres ved innkomst og ved utreise. Vi registrerer når siste dose av blodfortynnende (DOAK) ble inntatt (opplysning fra deg eller relevant omsorgsnivå spørres), og når denne medisinen startes igjen etter operasjonen
- For å kunne vurdere legemiddelbruk registrerer vi ulike data som blodprøver (eks kreatinin, hemoglobin, serumkonsentrasjon av DOAK), blodtrykk, falltendens, og eventuelt andre sykdommer hvor det brukes legemidler. Dette for å kunne vurdere interaksjoner (om dine legemidler passer sammen) med mest fokus på antikoagulasjon

Alle som er involvert i studien har taushetsplikt.

Diakonhjemmet Sykehus ved administrerende direktør er prosjekteier og databehandlingsansvarlig, delegert til avdelingssjef ved kirurgisk avdeling.

### **Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver**

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

### **Økonomi**

Det koster deg intet å delta i studien, og ingen prosjektmedarbeidere eller prosjekteier får tilskudd eller penger for å gjennomføre studien.

### **Forsikring**

Det er ikke behov for ekstra forsikringer, da dette allerede dekkes av det å være innlagt på sykehus. Alle deltakere i studien er dekket av ordningen med Norsk pasientskadeerstatning (NPE).

### **Informasjon om utfallet av studien**

Du har rett til å få informasjon om resultatet av studien.

