

# Henvendelser til RELIS om nye antikoagulasjonsmidler

Tina Nguyen



Masteroppgave for graden Master i farmasi  
Avdeling for Samfunnsfarmasi  
45 studiepoeng

Farmasøytisk institutt  
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

November 2020

Muskelplager Leddplager  
Antiepileptika Trombocytopeni  
Antihypertensiva Antikoagulantia  
Antitrombotika Rivaroksaban Behandling Blødningsrisiko  
Kosttilskudd Ekkymose NSAIDs  
Kreftmedisin Blodtrykksfall  
Doserings VKA Kreftpasient Farmakokinetikk  
Legemiddelbytte Heparin Nyrepasient DOAK Søvnmangel  
Warfarin Dosejustering Edoksaban  
Antidepressiva Seponering Alkohol Hematuri  
Apiksaban Tungpusthet Bivirkninger  
Munntørrhet  
Blodplatehemmer  
Allmenntilstand  
Svimmelhet  
Hodepine

# Henvendelser til RELIS om nye antikoagulasjonsmidler

Tina Nguyen



Farmasøytisk institutt  
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

November 2020

Veiledere

Professor Anne Gerd Granås, Seksjon for galenisk farmasi og samfunnsfarmasi,  
Farmasøytisk institutt, UiO.

Professor Harald Thidemann Johansen, Seksjon for farmakologi og farmasøytisk biovitenskap,  
Farmasøytisk institutt, UiO.

Cand.pharm. Anne Katrine Eek, Avdeling for farmakologi, RELIS Sør-Øst, Oslo  
universitetssykehus.

© Tina Nguyen

2020

Henvendelser til RELIS om nye antikoagulasjonsmidler

Tina Nguyen

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

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Sammendrag

## Bakgrunn

All behandling med antikoagulantia bør gjøres etter individuell vurdering av hver enkelt pasient, særlig for den eldre pasientgruppen. Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) mottar mange henvendelser som omhandler dette. Warfarin har i mange år vært enerådende i Norge som peroralt antikoagulantium. Siden 2012 har bruken av direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) stadig økt, og i stor grad erstattet warfarin. Statens legemiddelverk (SLV) og RELIS ønsket økt kunnskap om denne nye legemiddelgruppen, spesielt på bivirkninger av DOAK. Helsepersonell ble oppfordret til å melde alle hendelser knyttet til mistenkte bivirkninger ved bruk av antikoagulantia, samt opplysninger om sykehistorie og annen legemiddelbruk i et eget tilleggsskjema.

## Hensikt

Studere hvilke legemiddelrelaterte spørsmål helsepersonell har til RELIS i forbindelse med bruk av DOAK, og mer spesifikt se hva som er utfordringene ved bruk av DOAK hos eldre ( $\geq 65$  år).

## Metode og materiale

Datamaterialet er innhentet fra RELIS sin offentlige, nettbaserte elektroniske spørsmål- og svar database. Metoden er en retrospektiv dokumentanalyse av spørsmål og svar, såkalte kasus. Ved å finlese spørsmål og svar fra RELIS, kan man finne og tolke mønstrene i datamaterialet, klassifisere dem, tolke teksten og deretter forhåpentligvis besvare hensikten. Helsedirektoratets nasjonale råd om DOAK og de nasjonale behandlingsretningslinjene for antikoagulasjonsbehandling danner en faglig basis. Det ble identifisert 606 kasus ved søk på DOAK i RELIS sin database. Alle kasus ble gjennomgått, og de 586 kasus som omhandlet DOAK ble videre kategorisert i Excel i henhold til RELIS sine forhåndssette 15 kategorier. RELIS sin kategori for "eldre" ble gjennomgått i detalj. I tillegg ble det laget tre egendefinerte kategorier.

## Resultater

Av 586 kasus var det flest henvendelser om legemiddelinteraksjoner (N=320 henvendelser), bivirkninger (N=124 henvendelser), alternativ medisin (N=119 henvendelser), behandling (N=102 henvendelser) og legemiddelbytte (N=102 henvendelser). Det var 72 henvendelser som omhandlet eldre, hvor det var flest om legemiddelinteraksjoner (N=26), særlig for samtidig behandling med DOAK og antidepressiva (N=8), mens spørsmål om bivirkninger (N=17) omhandlet i 10 tilfeller DOAK. Henvendelser om legemiddelbytte (N=17 tilfeller) gjaldt hyppigst for bytte mellom warfarin og DOAK (N=14), hvor INR-måling (N=6) var en av årsakene. Spørsmål angående dosering (N=14) omhandlet i flest tilfeller reduksjon/økning av dose (N=9). For fire av fem henvendelser ble det vurdert slik at helsepersonell med rette søkte faglig vurdering fra RELIS. For en av fem kunne man funnet svar på problemstillingen på egen hånd, gitt at man hadde bedre kjennskap til nasjonale råd og behandlingsretningslinjene for antikoagulasjonsbehandling.

## Konklusjon

Det er behov for oppdatering av Helsedirektoratets nasjonale råd om DOAK, samt mer detaljert informasjon i de nasjonale behandlingsretningslinjene for antikoagulasjonsbehandling om enkelte pasientsituasjoner som forekommer hyppig ved bruk av DOAK generelt og hos den eldre pasientgruppen spesielt. Dette vil kunne gjøre det enklere for helsepersonell å foreta en god og faglig vurdering om når og hvordan pasienter skal behandles med DOAK.

# Forord

Denne masteroppgaven ble utført ved Universitetet i Oslo, Seksjon for galenisk farmasi og samfunnsfarmasi i forskningsgruppen PharmaSafe. Masteroppgaven ble utført i samarbeid med RELIS Sør-Øst.

Jeg ønsker å rette en stor takk til mine tre veiledere professor Anne Gerd Granås, professor Harald Thidemann Johansen og cand.pharm. Anne Katrine Eek for en god og kontinuerlig veiledning, oppfølging og detaljerte tilbakemeldinger i løpet av forskningsprosjektet, samt motiverende ord. Det har vært en lærerik opplevelse å få gått inn på dybden av direktevirkende orale antikoagulantia.

Til slutt vil jeg takke min familie og mine nærmeste medstudenter for støtten og motivasjonen jeg har fått gjennom hele studietiden.

## Forkortelser

**AF:** atrieflimmer

**AMD:** våt aldersrelatert makuladegenerasjon

**APTT:** aktivert partiell tromboplastintid

**ASA:** acetylsalisylsyre

**CABG:** koronar bypasskirurgi

**CK:** kreatinkinase

**CrCl:** kreatininclearance

**CRNM:** klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger

**CYP2C9:** cytokrom P450 2C9

**CYP3A4:** cytokrom P450 3A4

**DOAK:** direktevirkende orale antikoagulantia

**DVT:** dyp venetrombose

**EMA:** European Medicine Agency

**ESC:** European Society of Cardiology

**FDA:** Food and Drug Administration

**FXa:** aktivert faktor X

**GFR:** glomerulær filtrasjonshastighet

**GIB:** gastrointestinale blødninger

**ICH:** intrakranielle blødninger

**INR:** internasjonal normalisert ratio

**LE:** lungeemboli

**LIC:** läkemedelsinformations-centraler

**LM:** legemiddel

**LMVH:** lavmolekylære hepariner

**MT:** markedsføringstillatelse

**NVAF:** ikke-valvulær atrieflimmer

**NSAIDs:** ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

**OAC:** oral antikoagulantia

**OTC:** over-the-counter

**PE:** pulmonal embolisme  
**P-glykoprotein:** P-gp  
**PIM:** potensielt uhensiktsmessige legemidler  
**PKK:** protrombinkomplekskonsentrat  
**PPI:** protonpumpehemmer  
**RCT:** randomisert kontrollert studie  
**RELIS:** regionale legemiddelinformasjonsentre  
**SAE:** alvorlig bivirkning  
**SE:** systemisk emboli  
**SLV:** Statens legemiddelverk  
**SNRI:** serotonin- og noradrenalinreopptaksinhibitor  
**SPC:** statistisk prosesskontroll  
**SSRI:** selektiv serotoninreopptaksinhibitor  
**THA:** total hofteprotese kirurgi  
**TIA:** transitorisk iskemisk anfall  
**TKA:** total kneartroplastikk  
**TPK:** trombocyt-partikkelkonsentrasjon  
**TTR:** tid i terapeutisk område  
**VKA:** vitamin-K-antagonist  
**VKORC1:** vitamin K-epoksid-reduktase kompleks-1  
**VTE:** venøs tromboembolisme  
**WHO:** World Health Organization



# Innholdsfortegnelse

<b>1</b>	<b>Introduksjon.....</b>	<b>1</b>
1.1	Bruken av orale antikoagulantia.....	1
1.2	Klinisk risikoskår for hjerneslag og systemisk embolisme.....	2
1.3	Fordeler og ulemper i behandling med warfarin vs. DOAK.....	3
1.4	Utvikling i bruken av warfarin i Norge.....	5
1.5	Bruken av DOAK i Norge.....	6
1.6	Utfordringer hos eldre og bruken av DOAK hos spesielle pasientgrupper.....	7
1.6.1	Eldre pasienter.....	7
1.6.2	Kreftpasienter.....	7
1.6.3	Pasienter med nedsatt nyrefunksjon.....	8
1.6.4	Pasienter med nedsatt leverfunksjon.....	8
1.6.5	Pasienter med ekstremt høy eller lav kroppsvekt.....	9
1.7	Kjønnsforskjeller i bruken av DOAK hos eldre.....	10
1.8	Ulempene og fordelene ved warfarin blant eldre.....	11
1.9	Antidot for orale antikoagulantia.....	13
1.9.1	Reversering av antikoagulasjonseffekten ved behandling med warfarin.....	13
1.9.2	Reversering av antikoagulasjonseffekten ved behandling med dabigatran.....	13
1.9.3	Reversering av antikoagulasjonseffekten ved behandling med faktor Xa-hemmere.....	13
1.9.4	Håndtering av blødninger fra DOAK.....	14
1.10	Virkningsmekanismene til DOAK.....	14
1.11	Sammenligning av indikasjoner for ulike DOAK.....	16
1.12	Norske retningslinjer for DOAK.....	23
1.13	RELIS.....	23
1.13.1	Behandling av henvendelsene internt på RELIS.....	25
1.13.2	Proessen med å stille spørsmål til RELIS.....	25
1.13.3	Eksempel på spørsmål om DOAK og svar fra RELIS.....	27
<b>2</b>	<b>Forforståelse.....</b>	<b>30</b>
<b>3</b>	<b>Hensikt.....</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>Metode.....</b>	<b>32</b>
4.1	Metodevalg.....	32
4.2	Induktiv tilnærming.....	32
4.3	Reliabilitet.....	33
4.4	Litteratursøk.....	33
4.5	Søk og utvalg av kasuistikker fra RELIS sin database.....	34
4.6	Etske hensyn og anonymitet.....	34
4.7	Kategorisering av legemiddelhenvendelser.....	34
4.8	Utdypning av egendefinert hovedkategori.....	39
<b>5</b>	<b>Resultater.....</b>	<b>40</b>
5.1	Spørsmål helsepersonell har om bruk og forskrivning av DOAK hos eldre.....	42
5.1.1	Type legemiddelinteraksjon.....	43
5.1.2	Interaksjon med alternativ medisin.....	46
5.1.3	Bivirkninger.....	47
5.1.4	Behandling i spesielle situasjoner.....	49
5.1.5	Type legemiddelbytte og årsak.....	51

5.2	Vurdering av tilgjengelig informasjon for helsepersonell .....	54
<b>6</b>	<b>Diskusjon .....</b>	<b>55</b>
6.1	Oppsummering av hovedfunn.....	55
6.2	Type legemiddelinteraksjon hos eldre.....	55
6.2.1	DOAK og antidepressiva .....	55
6.2.2	DOAK og antiepileptika.....	57
6.2.3	DOAK og NSAIDs .....	59
6.2.4	Interaksjon med alternativ medisin hos eldre.....	60
6.3	Bivirkninger hos eldre .....	62
6.3.1	Trombocytopeni.....	62
6.3.2	Tungpusthet, munntørrehet, bitter smak og svekket matlyst.....	63
6.4	Behandling i spesielle situasjoner hos eldre.....	64
6.4.1	Kreftpasienter .....	64
6.4.2	Pasienter med svekket nyrefunksjon.....	66
6.4.3	Pasienter med ekstrem overvekt/undervekt.....	66
6.4.4	Pasienter som skal utføre tannoperasjon .....	67
6.5	Legemiddelbytte hos eldre .....	68
6.5.1	Legemiddelbytte på grunn av alkohol .....	68
6.5.2	Legemiddelbytte på grunn av INR-måling.....	70
6.5.3	Legemiddelbytte av andre årsaker .....	72
6.6	Vurdering av helsepersonell.....	73
6.7	Helsedirektoratets nasjonale råd og norske retningslinjer om DOAK.....	73
6.7.1	Legemiddelbytte .....	73
6.7.2	Interaksjoner med legemidler og alternativ medisin .....	74
6.7.3	Behandling i spesielle situasjoner .....	75
6.8	Styrker og svakheter med studien .....	76
<b>7</b>	<b>Konklusjon .....</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>Litteraturliste .....</b>	<b>78</b>

# 1 Introduksjon

## 1.1 Bruken av orale antikoagulantia

Årlig er det omtrent 3 millioner pasienter som lider av atrieflimmer (AF) på verdensbasis (1). For venøs tromboembolisme (VTE), som både omfatter dyp venetrombose (DVT) og pulmonal embolisme (PE), ble det rapportert en årlig insidensrate på 0,75 - 2,69 per 1000 innbyggere i land fra Vest-Europa, Nord-Amerika, Australia og Argentina (2). Innen 2030 er det estimert 14 - 17 millioner atrieflimmerpasienter i Europa, med 120 000 - 215 000 nydiagnostiserte pasienter hvert år (3). Pasienter med AF har 5 ganger økt risiko for å utvikle hjerneslag eller VTE. Risikoen for hjerneslag eller VTE og mortalitet reduseres dersom pasienten behandles profylaktisk med orale antikoagulantia (OAC) (4).

Vitamin-K-antagonisten (VKA), warfarin, var den første OAC som kom på markedet, godkjent av Food and Drug Administration (FDA) i 1954. Atrieflimmerpasienter behandlet med VKA fikk redusert hjerneslag med 2/3 og mortalitet med 1/4 sammenlignet med kontrollgruppene (acetylsalisylsyre (ASA) eller ingen behandling). Warfarin har blitt brukt hos mange atrieflimmerpasienter over hele verden. I flere tiår var warfarin enerådende som oral antikoagulasjonsbehandling på verdensbasis, frem til DOAK ble utviklet som profylakse mot hjerneslag og VTE (1, 3, 4).

Både direkte trombinhemmere og faktor Xa-hemmere omtales som DOAK. Dabigatran er en direkte trombinhemmer, mens rivaroksaban, apiksaban og edoksaban er faktor Xa-hemmere (5). I fire store randomiserte fase III studier ble effekten av henholdsvis dabigatran (RE-LY), rivaroksaban (ROCKET-AF), apiksaban (ARISTOTLE) og edoksaban (ENGAGE AF-TIMI 48) sammenlignet med warfarin hos atrieflimmerpasienter. Godkjenningen av preparatene ble basert på disse studiene. Resultatene fra studiene viste at samtlige DOAK var minst like effektive som warfarin i forebygging av hjerneslag eller systemisk embolisme (SE). Ved bruk av de ulike DOAK-preparatene var forekomsten av intrakranielle blødninger (ICH) signifikant lavere sammenlignet med warfarin (3, 5).

## 1.2 Klinisk risikoskår for hjerneslag og systemisk embolisme

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår er et risikoskår-skjema introdusert av European Society of Cardiology (ESC) i retningslinjene fra 2010 (3) (se tabell 1). Dette skjemaet kan brukes for å vurdere risikoen pasienten har for hjerneinfarkt/transitorisk iskemisk anfall (TIA) og tromboembolisme ved AF. Dette kan gi et grunnlag for å velge riktig medisinsk behandling (6).

Minimum skår på skalaen for menn er 0 poeng og 1 poeng for kvinner. Menn kan maksimalt få 8 poeng, mens kvinner kan få maksimalt 9 poeng. En CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår på 0 poeng hos menn eller 1 poeng hos kvinner, tyder på at risikoen for hjerneslag er så lav at det ikke anbefales å gi antikoagulasjonsbehandling. Dersom skåren er 1 poeng hos menn eller 2 poeng hos kvinner, foreslås det individuell vurdering på om man skal gi peroral antikoagulasjonsbehandling eller ingen behandling. Hvis skåren derimot er  $\geq 2$  poeng hos menn eller  $\geq 3$  poeng hos kvinner, anbefales det antikoagulasjonsbehandling (7). Kvinner  $< 65$  år uten andre risikofaktorer for hjerneinfarkt og som får 1 poeng via CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc på bakgrunn av hunkjønn alene, har lav risiko og dermed ikke behov for antikoagulasjonsbehandling (6).

Helt siden CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår ble innført i de europeiske retningslinjene, har den hatt stor anvendelse og forenklet avgjørelsen om oral antikoagulasjonsbehandling hos atrieflimmerpasienter. ESC-retningslinjene anbefaler å estimere risikoen for hjerneslag hos atrieflimmerpasienter basert på dette skår-skjemaet (3). Flere uavhengige kohortstudier, kohortstudier fra allmennpraksis og grupper av eldre har validert skåren (6). Denne skåren er konsistent på å identifisere lavrisikopasienter med AF som ikke trenger antitrombotisk behandling. Belgrade atrieflimmer-prosjektet testet de ulike risikostratifiseringskjemaenes CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, CHADS<sub>2</sub> og van Walravens evne til å predikere risikoen for tromboembolisme hos "lone" atrieflimmerpasienter i en kohortstudie med 12-års oppfølging. "Lone" atrieflimmerpasienter er definert som pasienter  $\leq 60$  år med AF og ingen evidens for assosiert kardiopulmonal sykdom eller andre sykdommer, inkludert hypertensjon. Generelt har disse atrieflimmerpasientene lav risiko for AF-komplikasjoner, inkludert tromboembolisme, og ingen tromboseprofylakse eller ASA er anbefalt. Det resulterte i at CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår identifiserte atrieflimmerpasienter som hadde "virkelig lav risiko" for tromboembolisme. Det var det eneste risikostratifiseringskjemaet som hadde en signifikant predikeringssevne for tromboembolisme blant atrieflimmerpasienter (8).

Det var kun CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skjemaet som signifikant predikerte et fravær av hjerneslag hos pasienter, mens CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>- og van Walraven-skårene fikk ikke samme resultat. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skjemaet skårer minst like bra og muligens bedre enn CHADS<sub>2</sub>-skår i å identifisere ”høyrisikopasienter” som utvikler hjerneslag og tromboembolisme i ettertid (9).

Tabell 1: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår til risikostratifisering av atrieflimmerpasienter.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: C – Hjertesvikt, H – Hypertensjon, A<sub>2</sub>-Age ≥ 75 år, D – Diabetes, V – Vaskulær sykdom, A – Age 65-74 år, Sc – kjønnskategori: kvinne (6).

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

### 1.3 Fordeler og ulemper i behandling med warfarin vs. DOAK

Ved warfarin-behandling kan man bruke internasjonal normalisert ratio (INR)-monitorering for å direkte måle graden av antikoagulasjon. Det er etablert en protokoll for å reversere legemidlets (LM) virkning ved for høy antikoagulasjonsgrad. DOAK har ikke en pålitelig metode for å monitorere DOAK sin antikoagulasjonseffekt i klinisk praksis, i motsetning til warfarin. Det er ikke før nå nylig at det er blitt utviklet flere terapeutiske strategier for å håndtere blødninger for de som blir behandlet med DOAK (1).

Ved utvikling av alvorlige blødninger ved warfarin, skal man raskt normalisere INR og stabilisere blodtrykket. Dette gjøres ved å administrere protrombinkomplekskonsentrat (PKK) 20-30 IE/kg og 5-10 mg vitamin K langsomt (20 min.) intravenøst, eventuelt gjentatte doser (10). Warfarin er effektivt ved forebygging av hjerneslag hos atrieflimmerpasienter, når det gis innenfor riktig terapeutisk område (3, 11).

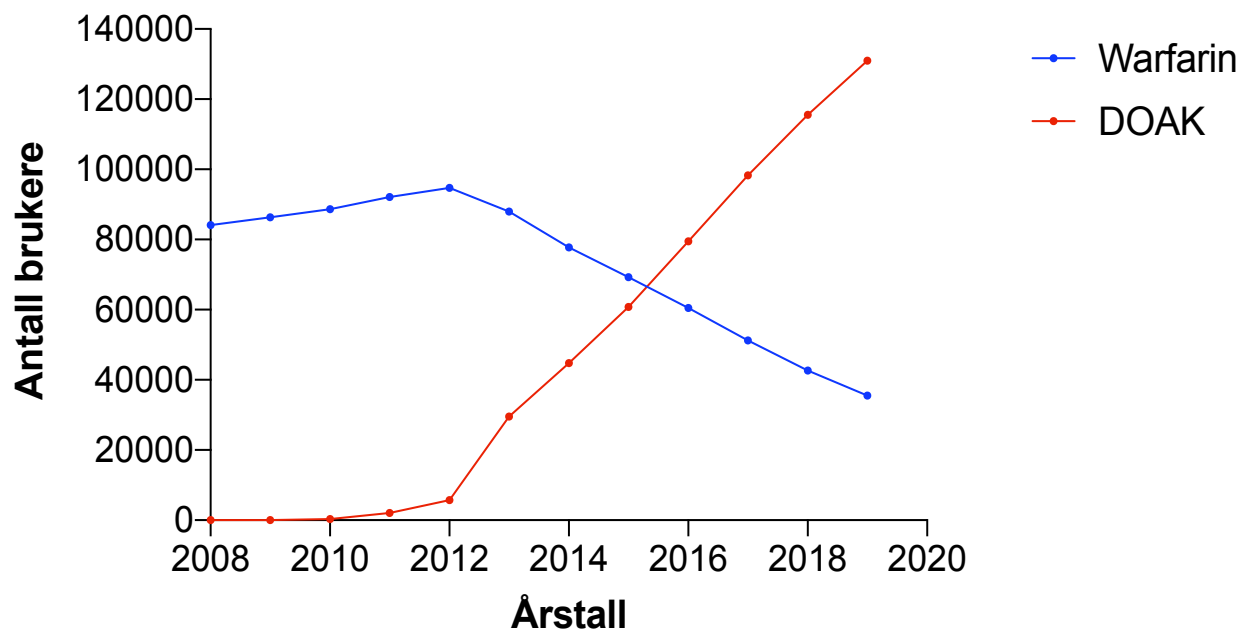
Ulempene ved warfarin er legemidlets smale terapeutiske vindu, behov for jevnlig INR-monitorering, dosejusteringer, interaksjoner med en del legemidler og mat, samt genetiske variasjoner i enzymene cytokrom P450 2C9 (CYP2C9) og vitamin K-epoksidreduktase (VKORC1). CYP2C9 er et leverenzym som spiller en viktig rolle i oksidativ metabolisme av en rekke legemidler, bl.a. warfarin. To genvarianter av CYP2C9 genlokus som koder for CYP2C9 har vist seg å svekke hydroksyleringen av warfarin *in vitro*. Dette har blitt assosiert med redusert warfarindose, mer tid på å oppnå en stabil dose, høyere risiko for blødninger under initieringsfasen av behandlingen og signifikant høyere blødningsrate. Genetiske variasjoner i VKORC1 genlokus påvirker dosebehovet av warfarin. Bærere av 1173TT genotypen hadde en signifikant lavere dose av warfarin enn de som var bærere av CC- eller CT-genotypen. Grunnet genetiske variasjoner i CYP2C9- og VKOR-genene kan dette forklare omtrent 2/3 av doserespons-variasjonene hos de som går på warfarin. På grunn av de nevnte faktorene, kan dette komplisere bruken av legemidlet (3, 11-13).

Kliniske studier har vist at DOAK-preparatene er minst like effektive som warfarin i forebygging av hjerneslag eller SE hos atrieflimmerpasienter. Fordelen med DOAK fremfor warfarin er at DOAK ikke krever INR-monitorering eller dosejustering for å oppnå en optimal effekt. DOAK kan gi en forbedret sikkerhetsprofil med færre bivirkninger sammenlignet med warfarin. Det har heller ikke blitt påvist variasjoner i genetiske faktorer som kan påvirke doseresponsen av DOAK per dags dato (1, 3, 11).

Både DOAK og warfarin forebygger hjerneslag ved AF. En metaanalyse som sammenlignet warfarin med DOAK viste at DOAK-pasientene fikk 19 % færre hjerneslag eller SE, hovedsakelig en reduksjon i hemorragisk hjerneslag. Dødeligheten ble redusert med 10 % hos DOAK-gruppen, samt at forekomsten av ICH ble halvert. Ulempen var at gastrointestinale blødninger (GIB) var mer frekvente ved DOAK (3).

#### 1.4 Utvikling i bruken av warfarin i Norge

Reseptregisteret i Norge viser at det var 84 152 warfarin-brukere i 2008. I 2012 nådde bruken av warfarin sitt toppunkt med 94 714 brukere. Fra 2013 og frem til 2019 har antall warfarin-brukere sunket til kun 35 535 personer. Antall DOAK-brukere har i samme periode steget fra null til 131 007 brukere (se figur 1) (14, 15). Tall fra reseptregisteret er opplysninger om legemidler som er utlevert etter resept fra apotek siden 2004, samt legemidler til sykehus, men ikke på individnivå (16).

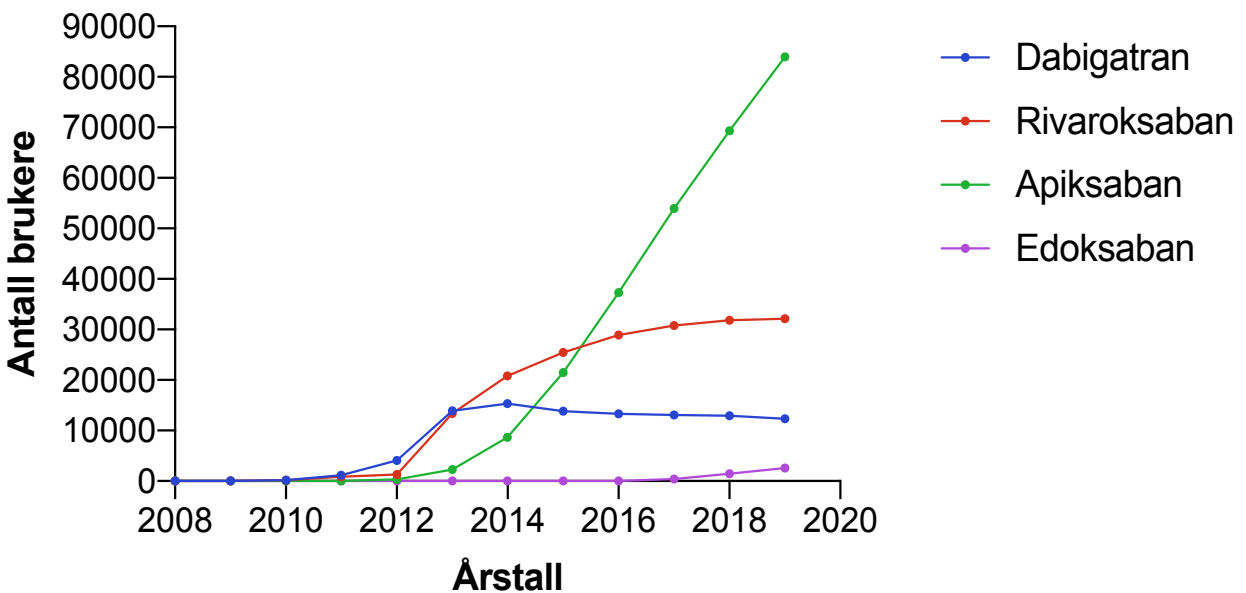


Figur 1: Utviklingen av antall warfarin-brukere sammenlignet med DOAK-brukere fra 2008-2019, hentet fra Reseptregisteret (15).

## 1.5 Bruken av DOAK i Norge

Dabigatran (Pradaxa) fikk norsk markedsføringstillatelse (MT) i oktober 2008. Omtrent et halvt år senere kom rivaroksaban (Xarelto). Apiksaban (Eliquis) fikk MT i mai 2011 og edoksaban (Lixiana) fikk MT i juni 2015 (17-20).

Figur 2 viser utviklingen av antall brukere av de ulike DOAK-preparatene i tidsperioden 2008-2019. Det er flest brukere av apiksaban og færrest brukere av edoksaban. Antall brukere av rivaroksaban, apiksaban og edoksaban har økt fra da de kom ut på markedet og frem til 2019, sammenlignet med dabigatran. For dabigatran økte antall brukere da de kom på markedet i 2008 (< 5 brukere) og frem til 2014 (15 361 brukere), men fra 2015-2019 har det blitt redusert til 12 363 brukere (15).



Figur 2: Antall brukere av de ulike DOAK-preparatene fra 2008-2019, hentet fra Reseptregisteret (15).



## 1.6 utfordringer hos eldre og bruken av DOAK hos spesielle pasientgrupper

### 1.6.1 Eldre pasienter

Den eldre befolkningen har ofte flere komorbiditeter og tar flere legemidler samtidig. De kan ofte ha en renal og/eller hepatisk sykdom sammenlignet med yngre mennesker, som igjen kan redusere eliminasjonen av de fleste legemidler. Av den grunn er denne pasientgruppen spesielt utsatt for bivirkninger (21). Den eldre pasientgruppen har også høy risiko for å få AF og VTE, da høy alder er en signifikant risikofaktor (22). AF er relatert til både økt iskemisk og hemorragisk risiko, og må tas i betraktning hos eldre atrieflimmerpasienter (21).

Vedvarende smerter rammer ofte eldre mennesker og er hyppigst assosiert med muskel- og skjelettlidelser. Langvarige smerter eller utilstrekkelig behandling er assosiert med en rekke ugunstige utfall hos eldre, som for eksempel svekket funksjon, fall, sakte rehabilitering, depresjon og angst, redusert sosialisering, søvn- og appetittforstyrrelser og større helsekostnader. Selv om det fins behandling som kan redusere disse ugunstige utfallene, kan også selve behandlingen øke helserisikoen og morbiditet (23).

Den eldre populasjonen er utsatt for depresjon. Desto flere samtidige sykdommer pasienten har, jo større risiko er det for å få depresjon. Helsedirektoratet anbefaler at eldre pasienter tilbys psykoterapi på lik linje med yngre voksne, ved moderat til alvorlig depresjon. Antidepressiva er aktuelt ved mer alvorlig depresjon. En pasient med depresjon som er ubehandlet kan få redusert livskvalitet og livslengde (24).

### 1.6.2 Kreftpasienter

Kreftpasienter har økt risiko for venøs og arteriell tromboembolisme og blødningshendelser. Antikoagulasjonsbehandling hos denne pasientgruppen er komplisert, på grunn av komorbiditeter som kan påvirke legemidlets effekt (f.eks. svekket nyrefunksjon, kvalme og oppkast), trombotisk risiko (f.eks. samtidig AF), blødningsrisiko (f.eks. trombocytopeni), legemiddelinteraksjoner mellom antikoagulantia og kreftlegemidler, underernæring eller undervekt og pasientens preferanser (f.eks. tungvint med laborietesting, ubehag med injeksjoner og legemiddelkostnader). Av den grunn har det vært økt behov for å finne en optimal

antikoagulasjonsbehandling. Lavmolekylære hepariner (LMVH) har vært grunnmuren i behandling av kreft-assosiert VTE. Det har derimot blitt utført flere kliniske studier som har sammenlignet bruken av DOAK med LMVH. Dette var for å kunne gi et oralt doseringsalternativ som kan være mer kostnadseffektiv og ikke krever frekvent labmonitorering (25). Som respons har to store retningslinjer nå anbefalt bruken av rivaroksaban og edoksaban som alternativer til LMVH i kreft-assosiert VTE-behandling ved gitte kriterier (26, 27).

### 1.6.3 Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med kronisk nyresykdom er en risikogruppe for tromboemboliske- og blødningshendelser. Alle DOAK-preparatene elimineres gjennom nyrene i ulik grad. Forandringer i pasientens renale clearance må tas i betraktning når det kommer til dosering av disse legemidlene. For dabigatran skjer 80 % av eliminasjonen av legemidlet gjennom nyrene og henholdsvis 50 %, 35 % og 27 % hos edoksaban, rivaroksaban og apiksaban. Det er derfor viktig at pasienter som skal behandles med DOAK får undersøkt nyrefunksjonen, monitoreres jevnlig, minst årlig eller mer frekvent dersom pasienten har andre komorbiditeter og risikofaktorer i tillegg. Renal dosejustering betyr at en må redusere dosen eller frekvensen av legemiddelregimet. Nylige studier viser at opptil 32 % av pasientene får feil dose av DOAK, der vanligste årsak kommer av subterapeutisk dosering ved svekket nyrefunksjon. DOAK er trygg og effektiv behandling hos pasienter med moderat kronisk sykdom (kreatininclearance (CrCl) 30-50 mL/min). Dabigatran, rivaroksaban og edoksaban krever dosejustering ved svekket nyrefunksjon, og bør unngås ved alvorlig svekket nyrefunksjon (CrCl < 30 mL/min). Edoksaban bør unngås hos de med normal nyrefunksjon (CrCl > 95 mL/min). Apiksaban er den som undergår renal eliminasjon minst av de nevnte DOAK-preparatene og kan være et godt valg ved alvorlig svekket nyrefunksjon (25).

### 1.6.4 Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter med svekket leverfunksjon er utsatt for blødningskomplikasjoner og trombotiske hendelser. Endringer i hepatisk funksjon kan påvirke DOAK sin biotransformasjon i ulik grad. Hele 75 % av apiksaban elimineres gjennom leveren og henholdsvis 65 %, 50 % og 20 % hos rivaroksaban, edoksaban og dabigatran. Alle DOAK-preparatene er derfor kontraindiserte hos pasienter med alvorlig leversykdom. Dabigatran, apiksaban og edoksaban kan være alternativ behandling hos pasienter med moderat hepatisk dysfunksjon og krever ingen dosejustering. Alle DOAK-preparatene kan vurderes hos pasienter med mildt svekket leverfunksjon uten form for

dosejustering. På grunn av mangel på dokumentasjon er optimal antikoagulasjonsbehandling for denne pasientgruppen usikker. Det er anbefalt å utføre blodprøver for å evaluere hepatisk funksjon og koagulasjonsparametere før initiering og periodisk ved DOAK-behandling (25).

#### 1.6.5 Pasienter med ekstremt høy eller lav kroppsvekt

Det har ikke blitt etablert en optimal antikoagulasjonsbehandling og doseringsregime for pasienter med ekstrem kroppsvekt (ekstremt høy/lav kroppsvekt). Det har vekket bekymring ved bruken av DOAK hos denne pasientgruppen, da det er begrenset data for å veilede legene, samt at ekstrem kroppsvekt kan påvirke clearance av legemidlet og medføre bivirkninger. Fikserte doser kan føre til redusert legemiddeleksponering hos overvektige pasienter og motsatt hos undervektige pasienter basert på farmakokinetiske endringer av legemidlet (25).

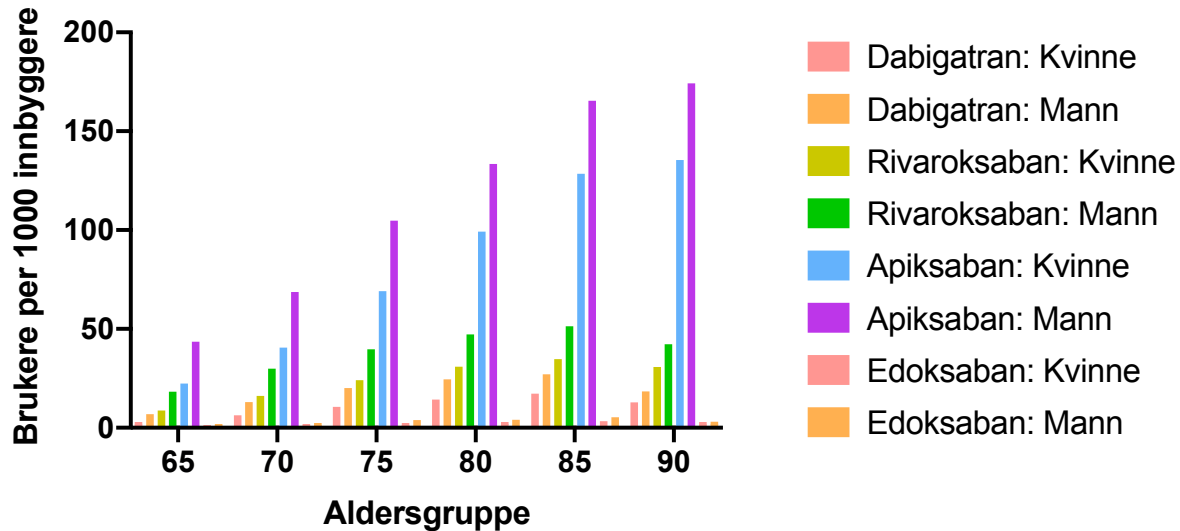
Flere store, randomiserte kliniske studier som evaluerte bruken av DOAK i AF- eller VTE-studiepopulasjoner hadde ikke vekt som eksklusjonskriterie. Subgruppe-analyser av disse studiene fant ingen forskjell i effekt eller sikkerhet hos overvektige pasienter, der dette ble også bekreftet i metaanalyser. Likevel er populasjoner med ekstrem kroppsvekt vært svært underrepresentert i studiene. For pasienter med ekstrem overvekt (vekt > 120 kg og/eller 40 kg/m<sup>2</sup>) er det blitt anbefalt å bruke rivaroksaban eller apiksaban med forsiktighet, men at dabigatran, edoksaban bør unngås (25).

For undervektige pasienter spiller nyrefunksjon en viktig rolle ved bruken av DOAK. I tillegg til at de ofte har andre komorbiditeter (f.eks. alder, skrøpelighet og svekket nyrefunksjon) som predisponerer for bivirkninger. For pasienter med lav kroppsvekt (< 60 kg) er det anbefalt å bruke redusert dose av apiksaban eller edoksaban, men en bør unngå dabigatran og rivaroksaban. Det bør også tas hensyn til etnisitet hos pasienter med lavkroppsvekt. En koreansk studie viste at pasienter < 60 kg ble behandlet med normale doser av DOAK eller warfarin. Det ble konkludert med at DOAK var en mer trygg og sikker behandling enn warfarin hos pasienter med ekstremt lav kroppsvekt (< 50 kg) (25).

På grunn av mangel på data og at internasjonale grupper anbefaler at en bør utvise forsiktighetsregler ved bruken av DOAK hos denne pasientgruppen, bør pasientene bli fulgt opp med labmonitorering for å oppnå effekt og forebygge bivirkninger (25).

## 1.7 Kjønnforskjeller i bruken av DOAK hos eldre

I 2019 var det flere menn enn kvinner per 1000 innbyggere som brukte DOAK. Figur 3 illustrerer hvordan bruken av DOAK fordeler seg mellom aldersgrupper og kjønn (15).



Figur 3: Brukere per 1000 innbyggere i hver aldersgruppe fordelt på kjønn og legemiddelgruppe, hentet fra Reseptregisteret (15).

Høy alder i seg selv er en signifikant risikofaktor for AF og VTE. Prevalensen for AF er høyere blant den eldre populasjonen, med 9 % for pasienter > 65 år, sammenlignet med 2 % for pasienter < 65 år. Prevalensen for AF er 8-34 % hos pasienter med kronisk nyresykdom som gjennomgår en hemodialyse, en sykdom som generelt forverres med alderen. Risikoen for å få VTE fordobles for hvert tiende år etter fylte 40 år. Den største utfordringen ved VTE er tilbakefall. Av den grunn er antikoagulasjonsbehandling livsviktig for å behandle pasienter med AF og VTE, særlig hos den eldregruppen som er i risikosonen. Siden alder også er en uavhengig risikofaktor for både blødnings- og tromboemboliske hendelser, kan det føre til noe usikkerhet i forskrivningen av antikoagulasjon (22, 28).

## 1.8 Ulempene og fordelene ved warfarin blant eldre

Til tross for at warfarin ble ansett som gullstandarden i profylakse mot AF og VTE, er warfarin stadig mindre brukt. Dette skyldes risikoen for blødninger og vanskeligheter med å regulere INR. Med økende alder er det flere faktorer å ta hensyn til ved forskrivning av warfarin til eldre. Insidensen for warfarin-relaterte blødninger øker med 5 % årlig for pasienter  $\geq 75$  år. Det er vanskeligheter med dårlig etterlevelse, kognitiv svekkelse, legemiddelinteraksjoner og polyfarmasi (bruk av  $\geq 5$  legemidler samtidig). Som en konsekvens av dette, viser studier at kun 50-60 % av pasientene med AF kvalifiserer for OAC-behandling (29-31). DOAK har kort halveringstid, mens warfarin har lang halveringstid. De pasientene som bør bruke warfarin fremfor DOAK er derfor de med forventet dårlig etterlevelse (10).

### 1.6.3 Effekt og sikkerhet ved behandling av eldre med DOAK

DOAK-preparatene er mer effektive og sikre enn warfarin hos eldre. Det er særlig blitt vist reduksjon i den mest fryktede og alvorligste blødningskomplikasjonen ved antikoagulasjonsbehandling, som er ICH (14, 30). DOAK har en raskt innsettende effekt ved inntak av legemidlet, få interaksjoner med mat og andre legemidler og ingen behov for jevnlig monitorering, da det foreløpig ikke er vurdert at det er nødvendig (30).

En systematisk gjennomgang og metaanalyse av randomiserte studier sammenlignet effekt og blødningsutfall av DOAK med VKA hos pasienter  $\geq 75$  år. Disse pasientene ble behandlet for akutt VTE (DVT og/eller lungeemboli (LE)) eller forebyggende behandling mot hjerneslag ved AF. Det ble funnet at alle DOAK hadde enten like god eller bedre effekt i reduksjon av risiko for hjerneslag eller SE ved AF, og risiko for tilbakevendende VTE hos eldre, sammenlignet med warfarin. Det ble observert signifikant høyere risiko for GIB med dabigatran 150 mg og 110 mg, men lavere risiko for ICH enn VKA. Det ble foreslått forsiktighet ved forskrivning av dabigatran hvor det er samtidig risikofaktor for GIB hos eldre. Det ble observert en signifikant lavere risiko for store blødninger for apiksaban, edoksaban 60 mg og 30 mg, mens rivaroksaban viste lignende risiko sammenlignet med VKA. Begrensede publiserte data for apiksaban, edoksaban og rivaroksaban indikerer at det er nødvendig med videre studier for å finne ut mer om blødningsrisikoene ved bruken av de nevnte DOAK-preparatene hos eldre (22).

En studie rekrutterte 232 atrieflimmerpasienter  $\geq 75$  år som tidligere hadde gått på VKA (warfarin eller acenokumarol), LMVH, fondaparinuks og/eller blodplatehemmere. Tidligere behandling ble byttet til DOAK på grunn av TTR  $< 50$  % og/eller lav etterlevelse av tidligere behandling og/eller vansker med periodevise kontroller. De fleste pasientene satte pris på den nye behandlingen. Det ble ansett som enkelt å innta legemidlet, samt at det reduserte behovet for hjelp fra familiemedlemmer og hjelpepleiere. Ingen pasient følte at behandlingen var verre enn den forrige eller ville gå tilbake til VKA. Det ble konkludert med at DOAK er et godt alternativ til tradisjonell antitrombotisk behandling. Effekt og sikkerhet var assosiert med en høyere etterlevelse hos pasientene, noe som gav et godt grunnlag for å være førstevalget ved langtids antikoagulasjonsbehandling (32). TTR estimerer prosentandelen av tiden av når pasientens INR er innenfor ønsket behandlingsområde/-mål. Dette er brukt som en indikator for antikoagulasjonskontroll og for å evaluere kvaliteten av warfarin-behandlingen. Det er et viktig verktøy for å vurdere fordeler og ulemper ved behandlingen (33).

En systematisk gjennomgang og metaanalyse undersøkte hvilken DOAK som har minst blødningsrisiko hos eldre med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF). Blødningsrisiko spiller en viktig rolle når det forskrives antikoagulantia til pasientene, da insidensen for NVAF øker med alderen. Gastrointestinale og intrakranielle blødninger er mer vanlig i den eldre populasjonen. Eldre har i tillegg større risiko for fall og påfølgende blødninger. Metaanalysen viste at apiksaban og dabigatran gav signifikant lavere risiko for store blødninger, samt en bedre sikkerhetsprofil for NVAF-pasienter  $> 65$  år, enn warfarin. Rivaroksaban har derimot en lignende risiko for store blødninger, men det er noen studier som har rapportert økt risiko for store blødninger, sammenlignet med warfarin. Når DOAK-preparatene ble direkte sammenlignet med hverandre, indikerte analysen at apiksaban hadde minst risiko for store blødninger, etterfulgt av dabigatran, rivaroksaban og til slutt warfarin (28). To studier i metaanalysen rapporterte at apiksaban hadde lavest risiko for GIB sammenlignet med warfarin, dabigatran og rivaroksaban (34). Dabigatran viste minst risiko for ICH (35).

En metaanalyse så på effekten og sikkerheten av DOAK sammenlignet med warfarin hos atrieflimmerpasienter > 75 år. Det ble funnet at DOAK som gruppe hadde bedre effekt enn warfarin i forebygging av hjerneslag eller SE, med en lignende risiko for store blødninger, men signifikant lavere ICH hos DOAK-pasienter. Apiksaban var den eneste DOAK som signifikant reduserte risikoen for SE, store blødninger og ICH sammenlignet med warfarin (30).

## **1.9 Antidot for orale antikoagulantia**

### **1.9.1 Reversering av antikoagulasjonseffekten ved behandling med warfarin**

Dersom det oppstår alvorlige blødninger ved bruken av warfarin kan en oppheve antikoagulasjonseffekten ved å gi PKK (14). Man kan også motvirke effekten av warfarin ved tilførsel av vitamin K ved overdosering og forgiftning. Det er funnet særlig høyt innhold av vitamin K i grønne bladgrønnsaker, soyaolje, rapsolje, okselever, majones og planteoljemargarin (36). Det oppstår omtrent 1,5 % alvorlige eller livstruende blødninger årlig. Dette medfører at flere tusen pasienter i Norge får akutt reversering ved for høy antikoagulasjonseffekt hvert år (14).

### **1.9.2 Reversering av antikoagulasjonseffekten ved behandling med dabigatran**

I 2015 ble idarusizumab (Praxbind) godkjent som antidot for pasienter under pågående dabigatran-behandling som utviklet alvorlige blødninger og/eller har behov for akutt kirurgi (14). Hvis man ikke har idarusizumab tilgjengelig, kan man benytte Feiba 50 IE/kg istedenfor (37). Før dette har det ikke vært noen tilgjengelige antidot for DOAK. Behovet for reversering er derimot langt mindre for DOAK sammenlignet med warfarin, på grunn av kortere halveringstid (14).

### **1.9.3 Reversering av antikoagulasjonseffekten ved behandling med faktor Xa-hemmere**

Andexanet alfa (Ondexxya) fungerer som antidot mot en faktor Xa-hemmer (apiksaban eller rivaroksaban) ved livstruende eller ukontrollerte blødninger. Den er kun til bruk på sykehus, og har blitt vist å være effektiv i å hindre faktor Xa-hemmeres antikoagulasjonseffekt i blant annet to fase III-studier, samt fase IIIb/IV studie (ANNEXA-4) hos pasienter med akutte, alvorlig blødninger. Preparatet fikk innvilget MT i EU fra april 2019 (38). Det er imidlertid ikke tilgjengelig i Norge enda. Ved alvorlige, livstruende blødninger under behandling med faktor Xa-hemmere (rivaroksaban, apiksaban eller edoksaban), kan Feiba 50 IE/kg benyttes (37).

Ciaparantag (Aripazine) er en bredspektrert antidot som opphever effekten til alle DOAK og heparinoider (ufraksjonert heparin og lavmolekylært heparin). Antidoten har blitt testet i fase II-studier, men det er foreløpig ingen fase III-studier av legemidlet enda (14).

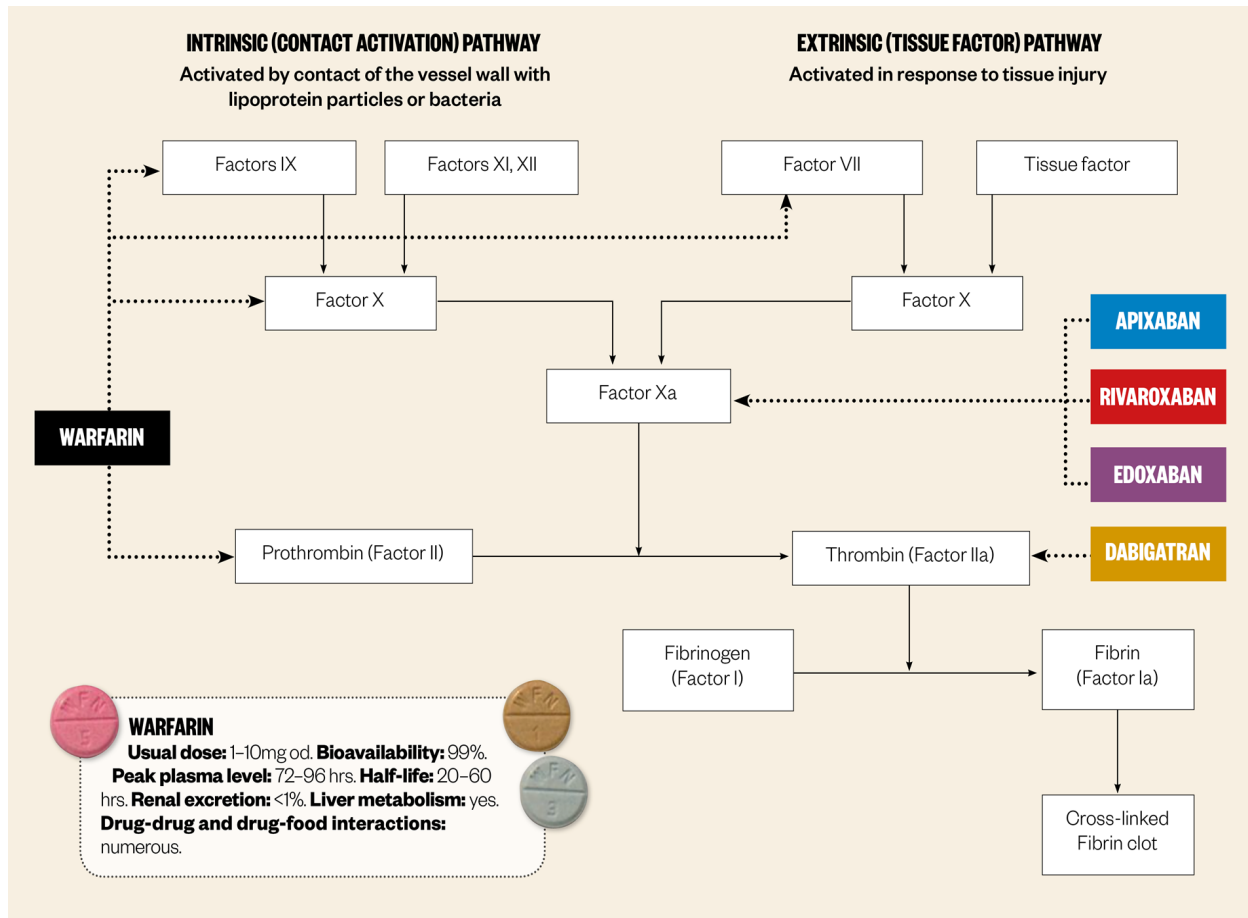
#### 1.9.4 Håndtering av blødninger fra DOAK

Til tross for en effektiv og trygg behandling med idarusizumab ved reversering av dabigatran, er forebyggende arbeid største prioritet. Dette omfatter riktig bruk av OAC, nøye vurdering av nytte/risiko-profil av pasienten, riktig dosering, regelmessig oppfølging og tilstrekkelig informasjon om legemidlet. Legemidlet er i tillegg veldig kostbart (29798 kr per pakning), og forbeholdes akutte omstendigheter, som f.eks. livstruende/ukontrollerte blødninger, akutt kirurgi eller hasteoperasjoner. Ved blødninger som følge av DOAK, råder norske og europeiske retningslinjer å gi støttende behandling og fysisk/instrumentell hemostase ved behov, samt PKK (Confidex, Octaplex og Prothromplex) for alvorlige blødninger for pasienter som bruker faktor Xa-hemmere (rivaroksaban, apiksaban) eller aktivert PKK (Feiba) for dabigatran (14, 39).

#### 1.10 Virkningsmekanismene til DOAK

Dabigatran eteksilat er et prodrug som omdannes til den aktive formen dabigatran av mikrosomale karboksylestaser i leveren. Dabigatran har en direkte og reversibel hemmende effekt på trombin. Den binder seg til både fritt og platepluggbundet trombin og forhindrer dermed trombinaktivering. Apiksaban, rivaroksaban og edoksaban har en direkte og reversibel hemmende effekt på aktivert faktor X (FXa). De hemmer dermed omdanningen av protrombin til trombin under propageringsfasen i koagulasjonsfasen. Dette medfører også til redusert blodplatepluggdannelse induert av trombin. Dermed hemmer de ulike legemidlene ulike trinn i koagulasjonskaskaden, slik at fibrindannelsen forhindres (se figur 4) (40, 41).





Figur 4: DOAK-preparatenes angrepspunkter i ulike trinn i koagulasjonskaskaden for å forhindre blodproppdannelse (42).

### 1.11 Sammenligning av indikasjoner for ulike DOAK

Følgende seks tabeller viser en oversikt over 25 store kliniske studier som viser en sammenligning av de ulike DOAK-preparatene med andre legemidler for samme indikasjon. Tabellene oppsummerer studier av:

- Forebygging av hjerneslag og SE hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer
- Behandling av akutt DVT eller LE
- Forebygging av tilbakevendende DVT eller LE
- Postoperativ tromboseprofylakse etter gjennomgått elektiv kneprotese kirurgi
- Postoperativ tromboseprofylakse etter gjennomgått elektiv hofteprotese kirurgi
- Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom

Basert på sammenligning av effekt, dosering og bivirkninger av de ulike DOAK-preparatene, settes det en subjektiv anbefaling for foretrukket legemiddel i forhold til indikasjon, fra skala 1-4, der 1 er mest foretrukket legemiddel og 4 er minst foretrukket.

- Dersom preparatet er mer effektivt enn kontrollpreparatet telles dette positivt. Det telles negativt dersom preparatet er like eller mindre effektivt enn kontrollpreparatet.
- Dersom preparatet har færre bivirkninger enn kontrollpreparatet telles dette positivt og motsatt hvis det har flere bivirkninger.
- Dersom preparatet må doseres flere ganger enn de andre DOAK-preparatene er dette negativt, da det er i sammenheng med pasientens etterlevelse og motsatt ved færre doseringer per dag.

Jeg har vurdert primære effektendepunkter og sekundære sikkerhetsendepunkter av legemidlene. I slutten av hver tabell har jeg gjort en egen helhetlig vurdering av hvilket preparat det kan tenkes å være mest foretrukket legemiddel for den enkelte indikasjon (se tabell 2-7).

Tabell 2: Studier av forebygging av hjerneslag og SE hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer.

Legemiddel	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Studie	RE-LY (43).	ROCKET-AF (44).	ARISTOTLE (45), AVERROES (46).	ENGAGE AF-TIMI 48 (47).
Type studie	Enkeltblindert randomisert kontrollert studie (RCT) (43).	Dobbeltblindert RCT (44).	ARISTOTLE, AVERROES: Dobbeltblindert RCT (45) (46).	Dobbeltblindert RCT (47)
Antall pasienter	18113 (43).	14264 (44).	ARISTOTLE: 18201 (45). AVERROES: 5599 (46).	21105 (47).
Hensikt	Sammenlignet blindet dabigatran (110 mg eller 150 mg, 2 ganger daglig) med ikke-blindet dosejustert warfarin hos AF-pasienter med økt risiko for hjerneslag (43).	Sammenlignet rivaroksaban (20 mg daglig) med dosejustert warfarin hos AF-pasienter med økt risiko for hjerneslag (44).	ARISTOTLE: Sammenlignet apiksaban (5 mg, 2 ganger daglig) med warfarin hos AF-pasienter med minst én tilleggssrisikofaktor for hjerneslag (45).  AVERROES: Sammenlignet apiksaban (5 mg, 2 ganger daglig) med ASA (81-324 mg) hos AF-pasienter med økt risiko for hjerneslag (46).	Sammenlignet edoksaban (60 mg eller 30 mg daglig) med dosejustert warfarin hos moderat til høyrisiko AF-pasienter (47).
Resultater: Primære effektendepunkter	Lavere prosentandel for dabigatran i begge styrker i reduksjon av hjerneslag eller SE, sammenlignet med warfarin. Dabigatran 110 mg møtte kriteriene for "non-inferiority", mens dabigatran 150 mg møtte kriteriene for "superiority" (43).	Signifikant lavere prosentandel for rivaroksaban i reduksjon av hjerneslag eller SE, sammenlignet med warfarin, men møtte kun kriteriene for "non-inferiority" (44).	ARISTOTLE: Apiksaban hadde en signifikant lavere prosentandel i reduksjon av hemoragisk hjerneslag, sammenlignet med warfarin, men ikke for iskemisk eller usikker form for hjerneslag eller SE, og møtte kriteriene for "superiority". Det var signifikant lavere risiko for all-årsaks død for apiksaban-gruppen ift. warfarin-gruppen (45).  AVERROES: Apiksaban hadde en signifikant lavere prosentandel enn ASA i reduksjon av hjerneslag (iskemisk og ikke hemoragisk) og SE. Ingen signifikant forskjell i all-årsaks død mellom gruppene (46).	Signifikant lavere prosentandel i reduksjon av hemoragisk hjerneslag for edoksaban i begge styrker. Det var signifikant høyere risiko for iskemisk hjerneslag med edoksaban 30 mg enn warfarin. Det var ingen signifikant forskjell i reduksjon av SE mellom gruppene.  Begge edoksaban-gruppene møtte kriteriene for "non-inferiority" (47).
Primære sikkerhetsendepunkter	Dabigatran 110 mg hadde en signifikant lavere risiko for store blødninger enn warfarin, men dette gjaldt ikke for dabigatran 150 mg. Det var signifikant lavere risiko for store eller små og intrakranielle blødninger for dabigatran i begge styrker, sammenlignet med warfarin. Dabigatran 150 mg hadde derimot en signifikant høyere risiko for GIB enn warfarin.  Ingen forskjell i risikoen for all-årsaks død for noen av gruppene. Dyspepsi er den eneste bivirkningen som var signifikant mer frekvent ved dabigatran ift. warfarin (43).	Det var ingen forskjell i reduksjon av store blødninger, klinisk relevante ikke-store blødninger (CRNM) eller død sammenlignet med warfarin. Det var en signifikant reduksjon i intrakranielle og fatale blødninger for rivaroksaban. Det var derimot signifikant større prosentandel som fikk store GIB hos rivaroksaban enn warfarin (44).	ARISTOTLE: Det var signifikant lavere risiko for store blødninger (ICH og andre lokasjoner blødninger, men ikke for GIB) eller CRNM. Det var en lignende bivirkningsprofil for begge grupper (45).  AVERROES: Ingen signifikant forskjell i store blødninger ved apiksaban-gruppen, sammenlignet med ASA-gruppen. Det var signifikant reduksjon i mindre blødninger ved apiksaban-gruppen, samt signifikant færre alvorlige bivirkninger ift. ASA-gruppen (46).	Det var signifikant lavere risiko for store blødninger, CRNM og mindre blødninger og død som følge av kardiovaskulære årsaker for edoksaban i begge styrker, sammenlignet med warfarin. Lavdose edoksaban hadde signifikant lavere risiko for ulike typer blødninger enn høydose edoksaban. Det var lignende bivirkningsprofil mellom gruppene (47).
Konklusjon	Dabigatran 110 mg er ikke dårligere enn warfarin i reduksjon av hjerneslag og SE, men hadde lavere risiko for store blødninger.  Dabigatran 150 mg var mer effektiv enn warfarin i reduksjon av hjerneslag og SE, men lignende risiko for store blødninger (43).	Rivaroksaban er ikke dårligere enn warfarin i forebygging av hjerneslag eller SE. Ingen signifikant forskjell i risiko for store blødninger og CRNM, selv om ICH og fatale blødninger skjedde mindre frekvent hos rivaroksaban-gruppen (44).	ARISTOTLE: Apiksaban var mer effektiv i forebygging mot hjerneslag eller SE, forårsaket mindre blødninger og det var lavere risiko for mortalitet sammenlignet med warfarin (45).  AVERROES: Apiksaban er mer effektiv enn ASA i forebygging av hjerneslag og SE, med færre av mindre blødninger og alvorlige bivirkninger enn ASA (46).	Edoksaban i begge styrker er ikke dårligere enn warfarin i forebygging av hjerneslag eller SE og var assosiert med signifikant lavere risiko for blødninger og død som følge av kardiovaskulære årsaker (47).
Tinas "vurdering"	3	4	1	2
	Apiksaban var mer effektiv enn warfarin i forebygging mot hjerneslag eller SE og får høyest skår. Dabigatran, rivaroksaban og edoksaban er ikke dårligere enn warfarin, men edoksaban får høyere skår pga. signifikant lavere risiko for blødninger og død, mens dabigatran får noe lavere skår fordi dabigatran 150 mg hadde lignende risiko for store blødninger (dette gjelder ikke for dabigatran 110 mg) og til slutt rivaroksaban med lavest skår, pga. ingen forskjell i store blødninger og CRNM.			

Tabell 3: Studier av behandling av akutt DVT eller LE.

Legemiddel	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Studie	RE-COVER (48), RE-COVER II (49).	EINSTEIN-PE (50), EINSTEIN-DVT (51).	AMPLIFY (52).	Hokusai-VTE (53).
Type studie	RE-COVER, RE-COVER II: dobbelblindet RCT (48) (49).	EINSTEIN-PE, EINSTEIN-DVT: randomisert, "open-label" studie (50) (51).	Dobbelblindet RCT (52).	Dobbelblindet RCT (53).
Antall pasienter	RE-COVER: 2564 (48). RE-COVER II: 2589 (49).	EINSTEIN-PE: 4832 (50). EINSTEIN-DVT: 3449 (51).	5395 (52).	8292 (53).
Hensikt	RE-COVER: Sammenlignet dabigatran (150 mg daglig, 2 ganger daglig, som initielt fikk ufraksjonert heparin eller fraksjonert LMVH i gj.snittlig 9 dager) med dosejustert warfarin hos pasienter med akutt VTE (48).  RE-COVER II: Sammenlignet dabigatran (150 mg, 2 ganger daglig, som initielt fikk LMVH eller ufraksjonert heparin i 5-11 dager) med dose-justert warfarin (49) hos pasienter med akutt VTE.	EINSTEIN-PE: Sammenlignet rivaroksaban (15 mg, 2 ganger daglig i 3 uker, etterfulgt av 20 mg daglig) med subkutan enoksaparin (1 mg/kg, 2 ganger daglig, etterfulgt av warfarin eller acenokumarol) i 3, 6 eller 12 måneder hos pasienter med akutt symptomatisk PE med eller uten DVT (50).  EINSTEIN-DVT: Sammenlignet rivaroksaban (15 mg, 2 ganger daglig i 3 uker, etterfulgt av 20 mg daglig) med subkutan enoksaparin, (etterfulgt av warfarin eller acenokumarol) hos pasienter med akutt, symptomatisk DVT (51).	Sammenlignet apiksaban (10 mg, 2 ganger daglig i 7 dager, etterfulgt av apiksaban 5 mg, 2 ganger daglig) med warfarin (som initielt fikk subkutan enoksaparin) hos pasienter med akutt VTE (52).	Sammenlignet edoksaban (60 mg eller 30 mg daglig, som initielt fikk enoksaparin eller ufraksjonert heparin) med warfarin (som initielt fikk heparin) hos pasienter med akutt VTE (53).
Resultater: Primære effektendepunkter	RE-COVER: Det var høyere prosentandel som fikk tilbakevendende VTE hos dabigatran- gruppen, sammenlignet med warfarin-gruppen, der dabigatran møtte kriteriene for "non-inferiority" (48).  RE-COVER II: Det var høyere prosentandel som fikk tilbakevendende VTE hos dabigatran- gruppen, sammenlignet med warfarin-gruppen, men møtte kriteriene for "non-inferiority" (49).	EINSTEIN-PE: Det var høyere prosentandel for rivaroksaban ift. sammenlignet med standardbehandling, der rivaroksaban møtte kriteriene for "non-inferiority" (50).  EINSTEIN-DVT: Rivaroksaban hadde en lavere prosentandel for tilbakevendende VTE enn standardbehandlingen, og møtte kriteriene for "non-inferiority" (51).	Lavere prosentandel i reduksjon av tilbakevendende symptomatisk VTE eller død relatert til VTE for apiksaban sammenlignet med standard- behandlingen, der apiksaban møtte kriteriene for "non- inferiority" (52).	Lavere prosentandel i reduksjon av tilbakevendende symptomatisk VTE for edoksaban, sammenlignet med warfarin, der edoksaban møtte kriteriene for "non- inferiority" (53).
Primære sikkerhetsendepunkter	RE-COVER: Det var signifikant lavere prosentandel som fikk store eller CRNM hos dabigatran-gruppen, sammenlignet med warfarin-gruppen. Det var lignende relativ risiko for blødninger for begge gruppene, utenom en høyere insidens for GIB for dabigatran sammenlignet med warfarin. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene i frekvensen av bivirkninger, utenom høyere forekomst av dyspepsi for dabigatran-gruppen (48).  RE-COVER II: Det ble observert færre store blødninger eller CRNM hos dabigatran-gruppen, sammenlignet med warfarin-gruppen, og generelt andre blødninger. Det var lignende bivirkningsprofil, utenom dyspepsi som var mer vanlig for dabigatran-gruppen enn warfarin- gruppen (49).	EINSTEIN-PE: Det var ingen forskjell i forekomst av CRNM, men det var signifikant lavere prosentandel for store blødninger for rivaroksaban sammenlignet med standardterapi. Bivirkningsprofil var lignende for begge grupper (50).  EINSTEIN-DVT: Ingen signifikant forskjell i store blødninger eller CRNM, med lignende bivirkningsprofil (51).	Signifikant lavere prosentandel for store blødninger eller CRNM for apiksaban, sammenlignet med standardbehandlingen, men ellers lignende bivirkningsprofil for begge grupper (52).	Signifikant lavere prosentandel for CRNM for edoksaban, men ingen signifikant forskjell i store blødninger, sammenlignet med warfarin, men lignende risiko for død og andre bivirkninger hos begge grupper (53).
Konklusjon	RE-COVER: Dabigatran er ikke dårligere enn warfarin, med en lignende sikkerhetsprofil (48).  RE-COVER II: Dabigatran er ikke dårligere enn warfarin, med signifikant lavere risiko for klinisk relevante blødninger eller andre blødninger (49).	EINSTEIN-PE: Rivaroksaban er ikke dårligere enn standardbehandling og hadde en potensielt forbedret nytterisiko-profil (50).  EINSTEIN-DVT: Rivaroksaban er ikke dårligere enn enoksaparin-VKA behandling, med lignende sikkerhetsprofil (51).	Apiksaban er ikke dårligere enn warfarin og var assosiert med signifikant mindre blødninger (52).	Edoksaban er ikke dårligere enn warfarin og førte til mindre risiko for blødninger (53).
Tinas "vurdering"	2	4	2	3
Alle DOAK-preparatene er ikke dårligere enn standardbehandling, men både dabigatran og apiksaban hadde signifikant lavere risiko for store blødninger eller CRNM sammenlignet med standardbehandling og fikk dermed høyere skår enn de andre DOAK-preparatene. Edoksaban skårer høyere enn rivaroksaban, da det har signifikant færre CRNM enn standardbehandling i motsetning til rivaroksaban, da det var ingen forskjell i CRNM.				

Tabell 4: Studier av forebygging av tilbakevendende DVT eller LE.

Legemiddel	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Studie	RE-MEDY, RE-SONATE (54).	EINSTEIN Extension (55), EINSTEIN Choice (56).	AMPLIFY-EXT (57).	Se tabell 6 for edoksaban.
Type studie	Dobbelblindet RCT (54).	EINSTEIN Extension, Choice: Dobbelblindet RCT (55, 56).	Dobbelblindet RCT (57).	
Antall pasienter	RE-MEDY: 2866 (54). RE-SONATE: 1353 (54).	EINSTEIN Extension: 1196 (55). EINSTEIN Choice: 3396 (56).	2486 (57).	
Hensikt	RE-MEDY: Sammenlignet dabigatran (150 mg, 2 ganger daglig) med warfarin hos VTE-pasienter som hadde fullført minst 3 måneders initial behandling (54).  RE-SONATE: Sammenlignet dabigatran (150 mg, 2 ganger daglig) med placebo hos VTE-pasienter som hadde fullført minst 3 måneders initial behandling (54).	EINSTEIN Extension: Sammenlignet rivaroksaban (20 mg daglig) med placebo hos pasienter med bekreftet symptomatisk DVT eller PE som hadde fullført 6-12 måneder med behandling (enten VKA eller rivaroksaban) (55).  EINSTEIN Choice: Sammenlignet rivaroksaban (20 mg eller 10 mg daglig) med ASA (100 mg daglig) hos pasienter som allerede hadde fullført 6-12 måneder med antikoagulasjonsbehandling (56).	Sammenlignet apiksaban (2,5 mg eller 5 mg, 2 ganger daglig) med placebo hos pasienter med VTE som hadde fullført 6-12 måneder med antikoagulasjonsbehandling (57).	
Resultater: Primære effektendepunkter	RE-MEDY: Dabigatran-gruppen hadde en høyere prosentandel enn warfarin-gruppen i forebygging av tilbakevendende eller fatal VTE, men møtte kriteriene for "noninferiority" (54).  RE-SONATE: Dabigatran-gruppen hadde en signifikant lavere prosentandel enn placebo-gruppen i forebygging av tilbakevendende eller fatal VTE (54).	EINSTEIN Extension: Rivaroksaban-gruppen hadde en signifikant lavere prosentandel enn placebo-gruppen i forebygging av tilbakevendende VTE, og møtte kriteriene for "superiority" (55).  EINSTEIN Choice: Lavere prosentandel for rivaroksaban i begge styrker i reduksjon av symptomatisk tilbakevendende fatal eller ikke-fatal VTE ift. ASA, og møtte kriteriene for "superiority" (56).	Signifikant lavere prosentandel i reduksjon av symptomatisk tilbakevendende VTE eller død som følge av VTE hos begge apiksaban-gruppene sammenlignet med placebo-gruppen, og møtte kriteriene for "superiority" (57).	
Primære sikkerhetsendepunkter	RE-MEDY: Det var færre store blødninger eller CRNM med dabigatran-gruppen enn med warfarin-gruppen, med signifikant høyere risiko for akutte koronare syndromer for dabigatran-gruppen enn warfarin-gruppen (54).  RE-SONATE: Dabigatran hadde en signifikant høyere risiko for store blødninger eller CRNM sammenlignet med placebo (54).	EINSTEIN Extension: Rivaroksaban-gruppen hadde en signifikant høyere risiko for CRNM, men ingen signifikant forskjell i store blødninger (55).  EINSTEIN Choice: Ingen signifikant forskjell i store blødninger eller CRNM, sammenlignet med ASA, men lignende bivirkningsprofil for alle gruppene (56).	Lavere prosentandel for store blødninger og død for begge apiksaban-gruppene, ift. placebo-gruppen. Det var høyere prosentandel for CRNM for apiksaban i begge styrker sammenlignet med placebo, men ellers lignende bivirkningsprofil for alle gruppene (57).	
Konklusjon	Dabigatran er ikke dårligere enn warfarin, men mer effektiv enn placebo i forebygging av tilbakevendende og fatal VTE, samt lavere risiko for blødninger ift. warfarin, men høyere risiko for blødninger enn placebo (54).	EINSTEIN Extension: Rivaroksaban er mer effektiv enn placebo i forebygging av tilbakevendende VTE, men en høyere risiko for CRNM (55).  EINSTEIN Choice: Rivaroksaban er mer effektiv enn ASA, men signifikant økt risiko for blødninger (56).	Apiksaban i begge styrker var mer effektive enn placebo, med lignende sikkerhetsprofil (57).	
Tinas "vurdering"	3	2	1	
Dabigatran, rivaroksaban og apiksaban var signifikant bedre enn placebo, men apiksaban skåret høyere med signifikant færre store blødninger enn placebo. For rivaroksaban var det ingen forskjeller i store blødninger eller CRNM, mens dabigatran hadde en høyere risiko for store blødninger eller CRNM sammenlignet med placebo.				

Tabell 5: Studier av postoperativ tromboseprofylakse etter gjennomgått elektiv kneprotese kirurgi.

Legemiddel	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Studie	RE-MODEL (58).	RECORD 3 (59).	ADVANCE-2 (60).	STARS E-3 (Ikke godkjent indikasjon) (61).
Type studie	Dobbeltblindet RCT (58).	Dobbeltblindet RCT (59).	Dobbeltblindet RCT (60).	Dobbeltblindet RCT (61).
Antall pasienter	2076 (58).	2531(59).	3057 (60).	716 (61).
Hensikt	Sammenlignet dabigatran (150 mg eller 220 mg daglig) med subkutan enoksaparin (40 mg daglig) hos pasienter som skulle utføre en total kneartroplastikk (TKA) (58).	Sammenlignet rivaroksaban (10 mg daglig) med subkutan enoksaparin (40 mg daglig) hos pasienter som skulle gjennomføre en TKA (59).	Sammenlignet apiksaban (2,5 mg, 2 ganger daglig) med subkutan enoksaparin (40 mg daglig) hos pasienter etter en elektiv unilateral eller bilateral TKA (60).	Sammenlignet edoksaban (30 mg daglig) med subkutan enoksaparin (20 mg, 2 ganger daglig) som tromboseprofylakse hos pasienter etter en TKA (61).
Resultater: Primære effektendepunkter	Lavere prosentandel for VTE og død under behandling med dabigatran 220 mg-gruppen, men høyere prosentandel ved dabigatran 150 mg-gruppen ift. enoksaparin-gruppen. Dabigatran i begge styrker møtte kriteriene for "non-inferiority" (58).	Signifikant lavere prosentandel for VTE eller all-årsaks død under behandling ved behandling med rivaroksaban sammenlignet med enoksaparin. Det var signifikant færre symptomatiske VTE hendelser med rivaroksaban enn med enoksaparin (59).	Signifikant lavere prosentandel for VTE og all-årsaks død under behandling med apiksaban sammenlignet med enoksaparin (60).	Signifikant lavere prosentandel for VTE ved behandling med edoksaban, sammenlignet med enoksaparin. Ingen VTE-relaterte død oppstod i noen av gruppene (61).
Primære sikkerhetsendepunkter	Ingen signifikant forskjell i insidens av store ikke-fatale blødninger, eller akutte koronare hendelser under behandling eller oppfølging (58).	Insidens for store og CRNM var lik for begge grupper, samt lignende bivirkningsprofil (59).	Ingen forskjell i store blødninger eller CRNM hos begge grupper, samt lignende bivirkningsprofil (60).	Ingen forskjell i store blødninger, CRNM eller mindre blødninger. Insidensen for bivirkninger var noe lavere for edoksaban-gruppen, sammenlignet med enoksaparin-gruppen, men ingen forskjell i insidens av alvorlige bivirkninger mellom gruppene (61).
Konklusjon	Dabigatran i begge styrker er ikke dårligere enn enoksaparin i forebygging av trombose, og hadde en lignende sikkerhetsprofil (58).	Rivaroksaban er mer effektiv enn enoksaparin som tromboseprofylakse, med en lignende sikkerhetsprofil (59).	Apiksaban er mer effektiv enn enoksaparin som tromboseprofylakse, med en lignende sikkerhetsprofil (60).	Edoksaban er mer effektiv som tromboseproylakse enn enoksaparin, med en lignende sikkerhetsprofil (61).
Tinas "vurdering"	3	1	2	1
	Både rivaroksaban, apiksaban og edoksaban er mer effektive enn enoksaparin som tromboseprofylakse med en lignende sikkerhetsprofil. Siden apiksaban doseres mer frekvent enn de førstnevnte, trekkes dette noe negativt. Dabigatran får en lavere skår, da det ikke er dårligere enn enoksaparin.			

Tabell 6: Studier av postoperativ tromboseprofylakse etter gjennomgått elektiv hofteprotese kirurgi.

Legemiddel	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Studie	RE-NOVATE (62).	RECORD 1 (63), RECORD 2 (64)	ADVANCE-3 (65).	STARS J-V (Ikke godkjent indikasjon) (66).
Type studie	Dobbeltblindet RCT (62).	RECORD 1 (63), RECORD 2: Dobbeltblindet RCT (64)	Dobbeltblindet RCT (65).	Dobbeltblindet RCT (66).
Antall pasienter	3494 (62).	RECORD 1: 4541 (63). RECORD 2: 2509 (64)	5407 (65).	610 (66).
Hensikt	Sammenlignet dabigatran (220 mg eller 150 mg daglig) med subkutan enoksaparin (40 mg daglig) hos pasienter som fikk tromboseprofylakse etter en total hofteprotese kirurgi (THA) (62).	RECORD 1: Sammenlignet rivaroksaban (10 mg daglig) med subkutan enoksaparin (40 mg daglig) som tromboseprofylakse hos pasienter etter en THA (63).  RECORD 2: Sammenlignet rivaroksaban (10 mg daglig) med placebo injeksjon, eller subkutan enoksaparin (40 mg daglig) med placebotablett hos pasienter som skulle utføre elektiv THA (64).	Sammenlignet apiksaban (2,5 mg, 2 ganger daglig) med subkutan enoksaparin (40 mg daglig) hos pasienter som gjennomførte en THA (65).	Sammenlignet edoksaban (30 mg daglig) med subkutan enoksaparin (20 mg, 2 ganger daglig) hos pasienter etter en THA (66).
Resultater: Primære effektendepunkter	Dabigatran 220 mg hadde en lavere prosentandel for VTE og all-årsaks død under behandling, mens dabigatran 150 mg hadde en høyere prosentandel sammenlignet med subkutan enoksaparin 40 mg daglig. Dabigatran i begge styrker møtte kriteriene for "non-inferiority". Det var ingen signifikant forskjell i VTE og VTE-relatert død, ved sammenligning av dabigatran i begge styrkene med enoksaparin (62).	RECORD 1: Signifikant lavere prosentandel for VTE eller all-årsaks død ved rivaroksaban-gruppen sammenlignet med enoksaparin-gruppen, men ingen forskjell i symptomatiske VTE-hendelser (63).  RECORD 2: Signifikant lavere prosentandel i reduksjon av VTE, symptomatiske VTE-hendelser og all-årsaks død med behandling av rivaroksaban ift. enoksaparin (64).	Signifikant lavere prosentandel for VTE eller all-årsaks død under behandling for apiksaban-gruppen, sammenlignet med enoksaparin-gruppen (65).	Signifikant lavere prosentandel for VTE for edoksaban-gruppen, sammenlignet med enoksaparin-gruppen (66).
Primære sikkerhetsendepunkter	Ingen signifikant forskjell i store blødninger med noen av dosene av dabigatran sammenlignet med enoksaparin, og heller ikke forskjeller i akutte koronare hendelser, samt en lignende bivirkningsprofil (62).	RECORD 1: Ingen signifikant forskjell i store blødninger eller andre bivirkninger mellom gruppene (63).  RECORD 2: Ingen stor forskjell i blødningstendenser eller andre bivirkninger mellom gruppene (64).	Ingen signifikant forskjell for store blødninger eller CRNM, samt en lignende bivirkningsprofil (65).	Ingen signifikant forskjell i insidens for store blødninger, CRNM eller alvorlige bivirkninger (SAE) for noen av gruppene, men edoksaban hadde en signifikant reduksjon i mindre blødninger enn enoksaparin (66)
Konklusjon	Dabigatran er ikke dårligere enn enoksaparin som tromboseprofylakse, med en lignende sikkerhetsprofil (62).	RECORD 1: Rivaroksaban var mer effektiv som tromboseprofylakse sammenlignet med enoksaparin, med en lignende sikkerhetsprofil (63).  RECORD 2: Rivaroksaban var mer effektiv som tromboseprofylakse for VTE, samt symptomatiske VTE hendelser sammenlignet med enoksaparin, med en lignende sikkerhetsprofil (64).	Apiksaban var signifikant mer effektiv som tromboseprofylakse sammenlignet med enoksaparin, med en lignende sikkerhetsprofil (65).	Edoksaban var signifikant bedre enn enoksaparin som tromboseprofylakse, med en lignende sikkerhetsprofil (66).
Tinas "anbefaling"	3	1	2	1
Både rivaroksaban, apiksaban og edoksaban er mer effektive enn enoksaparin som tromboseprofylakse med en lignende sikkerhetsprofil. Siden apiksaban doseres mer frekvent enn de førstnevnte, trekkes dette noe negativt. Dabigatran får en lavere skår, da det ikke er dårligere enn enoksaparin.				

Tabell 7: Studie av forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom.

Legemiddel	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Studie	Ikke godkjent indikasjon (10).	ATLAS ACS 2-TIMI 51 (67).	Ikke godkjent indikasjon (10).	Ikke godkjent indikasjon (10).
Type studie		Dobbelblindet randomisert kontrollert studie (RCT) (67).		
Antall pasienter		15526		
Hensikt		Sammenlignet rivaroksaban (2,5 mg eller 5 mg, 2 ganger daglig) med placebo hos pasienter som nylig har hatt akutt koronar syndrom (67).		
Resultater: Primære effektendepunkter		Det var signifikant lavere prosentandel for rivaroksaban i begge styrker i reduksjon av risiko for død som følge av kardiovaskulære årsaker, hjerteinfarkt eller hjerneslag, sammenlignet med placebo. Rivaroksaban 2,5 mg hadde en signifikant reduksjon i risikoen for død som følge av kardiovaskulære årsaker og av andre årsaker, noe som ikke gjaldt for rivaroksaban 5 mg (67).		
Primære sikkerhetsendepunkter	Rivaroksaban i begge styrker hadde en signifikant høyere prosentandel for store blødninger som ikke var relatert til koronar bypasskirurgi (CABG), mindre blødninger og intrakranielle blødninger, sammenlignet med placebo, uten økt risiko for fatale blødninger eller andre bivirkninger. Rivaroksaban 2,5 mg resulterte i færre fatale blødningshendelser enn rivaroksaban 5 mg (67).			
Konklusjon	Rivaroksaban er mer effektiv enn placebo i reduksjon av risikoen for død som følge av kardiovaskulære årsaker, hjerteinfarkt eller hjerneslag hos pasienter med nylig har hatt akutt koronar syndrom, med økt risiko for blødninger, men ikke for fatale blødninger (67).			
Tinas "vurdering"	4	1	4	4
Det er kun rivaroksaban som har dette som godkjent indikasjon og er mer effektiv enn placebo, og av den grunn trekkes dette positivt. I motsetning til de andre DOAK-preparatene som ikke har dette som en godkjent indikasjon.				

Det har ikke blitt utført kliniske studier som har studert på samtlige DOAK-preparater på enhver godkjent indikasjon hos den eldre brukergruppen.

Dersom det f.eks. hadde blitt utført en randomisert kontrollstudie av den eldre populasjonen med samme gitte betingelser, hvor det hadde blitt studert effekt og sikkerhetsprofil av de ulike DOAK-preparatene på samme indikasjon og kommet frem til et funn som kunne avklart hvilket DOAK-preparat som ville gitt best effekt, færrest bivirkninger og best pasientetterlevelse, ville dette gitt et bedre faglig grunnlag for legene ved valg og forskrivning av foretrukket preparat for den enkelte indikasjonen. En slik studie ville også gitt bedre dokumentasjon ved bruken av DOAK hos eldre pasienter, hvordan en skal bruke DOAK i ulike gitte pasientsituasjoner og bli benyttet videre i norske retningslinjer for DOAK.



### **1.12 Norske retningslinjer for DOAK**

”Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban – Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon” er et dokument med nasjonale faglige råd utgitt av Helsedirektoratet i april 2015. Nasjonale faglige råd skal avdekke behovet for nasjonale råd og praktiske eksempler til pasienter og befolkning på faglige områder, som f.eks. bruken av warfarin og DOAK (68). Det er en nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antitrombotisk behandling med tverrfaglig sammensetning som er faglig ansvarlige for informasjonen i dokumentet. Dokumentet inneholder råd til behandlende lege om hvordan man skal utføre praktisk håndtering av bestemte gitte kliniske situasjoner, der pasienter er under behandling av dabigatran, apixaban eller rivaroksaban. Det gis også informasjon om de ulike DOAK-preparatene, melding av bivirkninger og relevant informasjon om laboratorieanalyser (10).

”Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse” ble publisert i mai 2020 av Norsk Selskap for Trombose og Hemostase. Dette dokumentet er en adaptasjon og oppdatering av de amerikanske retningslinjene for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse. Praktiske råd fra Helsedirektoratet og SLV hentet fra ”Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban” versjon 2.2 er også tatt med i retningslinjene (69).

### **1.13 RELIS**

RELIS startet sin virksomhet ved to sentre i 1995 (70). Siden 2001 har RELIS hatt fire regionale sentre på hvert sitt universitetssykehus; RELIS Nord-Norge (Tromsø), RELIS Midt-Norge (Trondheim), RELIS Vest (Bergen) og RELIS Sør-Øst (Oslo). Sentrene er tilknyttet de farmakologiske avdelingene ved sykehusene og samarbeider tett med de klinisk farmakologiske fagmiljøene. RELIS finansieres via tilskudd fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD), der SLV forvalter tilskuddene (70, 71).

RELIS tilbyr en gratis, produsentuavhengig spørsmål- og svartjeneste og bistår helsepersonell i legemiddelhenvendelser. De fleste svarene som skrives, publiseres offentlig i en søkbar database (RELIS database). RELIS databasen er tilgjengelig via hjemmesiden [www.relis.no](http://www.relis.no). Databasen inneholder legemiddelhenvendelser som er mottatt siden starten i 1995 og frem til i dag. Det kan blant annet være spørsmål om legemiddelbivirkninger, kombinasjoner av legemidler og/eller naturmidler, behandling av spesielle pasientgrupper (f.eks. gravide, ammende, barn og eldre), dokumentasjon på effekt/sikkerhet av nye legemidler og off-label bruk av legemidler. I slutten av 2019 var det omlag 33 000 av totalt nesten 50 000 legemiddelutredninger som er søkbare og tilgjengelige på nett for eksterne brukere. I tillegg er det også over 1500 utredninger fra tre svenske legemiddelinformasjonsentre som er tilgjengelige. Tilgjengeligheten av de svenske utredningene er en følge av et nordisk samarbeid mellom RELIS og tre svenske läkemedelsinformationscentraler (LIC) i henholdsvis Göteborg (LUPP), Umeå (ELINOR) og Uppsala (ULIC). Det nordiske samarbeidet innebærer at sentrene kan benytte RELIS-databasen i sitt daglige arbeid, publisere sine legemiddelutredninger gjennom RELIS sin hjemmeside. Det er kontinuerlig vedlikehold og utvikling av databasen, hvor det samarbeides med ekstern leverandør og de svenske legemiddelsentrene (71).

Spørsmål til RELIS blir sendt inn via e-post, web-skjema (70 %) eller telefon (28 %). Dette er en tjeneste for helsepersonell, der brukere av tjenesten er hovedsakelig leger, tannleger, farmasøyter, sykepleiere, helsesøstre og jordmødre. Leger (65 %) (av dem er det 57 % innenfor spesialisthelsetjenesten) og farmasøyter (21 %) utgjør den største andelen (71).

Siden 2003 har RELIS behandlet spontane bivirkningsmeldinger som helsepersonell sender inn. RELIS vurderer hendelsesforløp, årsakssammenheng og gir skriftlig tilbakemelding til melder. Bivirkningsmeldingene blir registrert i den nasjonale bivirkningsdatabasen i samarbeid med SLV, som videreformidler informasjon til World Health Organization (WHO) og European Medicine Agency (EMA). På denne måten blir de norske bivirkningsrapportene en del av både nasjonal og internasjonal legemiddelovervåking (71).

### 1.13.1 Behandling av henvendelsene internt på RELIS

Henvendelsene blir fordelt hver morgen. De fordeles blant annet ut ifra hvem som har kapasitet og/eller hvem som har spesiell kunnskap innenfor det fagfeltet spørsmålet gjelder. Alle ansatte på RELIS har høy fagkompetanse. De er enten leger eller farmasøyter med et minimumskrav om mastergrad eller tilsvarende. Tidsfrist på når helsepersonell får svar på sin henvendelse er avhengig av når de trenger å få svar på spørsmålet. Ønsket svartid på henvendelsen kan også krysses av på spørreskjemaet. Svar på henvendelsen blir kvalitetssikret ved at det er alltid to ansatte fra RELIS som ser gjennom og foretar dobbelkontroll. Den som sitter med henvendelsen kan også henvende seg til andre ansatte som kan ha mer kompetanse innen fagområdet (72).


### 1.13.2 Prosessen med å stille spørsmål til RELIS

Helsepersonell kan henvende seg til RELIS på ulike måter, hovedsakelig enten ved å fylle ut et spørsmålsskjema (web-basert) som sendes inn til RELIS eller ved å ringe direkte til RELIS. Det er i tillegg mulig å sende inn spørsmål via e-mail (73).

Ved å utfylling av spørsmålsskjemaet må følgende opplysninger fylles ut: ”spørsmål” – hva gjelder spørsmålet?, ”fullt navn”, ”profesjon”, ”telefon”, ”e-post”, ”arbeidssted”, ”fylke”, ”ønsket svartid”, ”om spørsmålet gjelder en pasient (ja/nei)” og dersom man ”ønsker å få svaret tilsendt per post”, må man legge inn adresse i feltet under spørsmålet. Under ”profesjon” må det opplyses om man er lege, farmasøyt, sykepleier, tannlege eller annet. Aktuelt ”fylke” oppgis under ”fylke”. Under ønsket svartid kan følgende velges; ikke viktig, 2-4 dager, 1 uke, 1-2 uker, over 2 uker (se figur 5) (73).

Dersom det er ønskelig å kontakte RELIS per telefon angående faglige henvendelser, skal helsepersonell kontakte det RELIS-senteret som er tilknyttet egen helseregion. Sentrene kan kontaktes direkte både via telefon og ved å sende e-post (70).


[Hjem](#) > Still Spørsmål



**Haster det? Ring oss!**

Du kan også ringe om du ønsker å diskutere en problemstilling

**Kontakt oss**



**OBS! Personvern**

Spørsmålsskjemaet sendes ikke over et kryptert nett. Sensitive, identifiserbare personopplysninger må derfor ikke legges inn.

## Still Spørsmål

Spørsmål

Fullt navn

Profesjon

Telefon

E-post

Arbeidssted


Fylke

Ønsket svartid

Gjelder spørsmålet en pasient?  Ja  Nei

Om du vil ha svaret tilsendt per post fyller du inn adresse i feltet under:

**Ikke helsepersonell? Søk hjelp på disse sidene:**

 [tryggmammamedisin.no](http://tryggmammamedisin.no)

Figur 5: Spørsmålsskjema til RELIS (73).

### 1.13.3 Eksempel på spørsmål om DOAK og svar fra RELIS

Figur 6-8 viser eksempler på spørsmål til RELIS fra helsepersonell og hvordan RELIS har svart. Eksemplene omhandler legemiddelbytte, legemiddelinteraksjon, bivirkninger, behandling, dosering og farmakokinetikk tilsendt fra helsepersonell til RELIS. Disse eksemplene illustrerer datagrunnlaget for denne masteroppgaven, og viser at en kasus kan omhandle flere ulike problemstillinger og kodes i en eller flere ulike kategorier.

# RELIS

Produsentuavhengig legemiddelinformasjon  
for helsepersonell

RELIS Midt-Norge  
Tlf: 72 82 91 10  
E-post: [midt norge@relis.no](mailto:midt norge@relis.no)  
[www.relis.no](http://www.relis.no)

Utredningen er utarbeidet på grunnlag av tilgjengelig litteratur og ressurser på publiseringstidspunktet. Innholdet i utredningen oppdateres ikke etter publisering. Helsepersonell er selv ansvarlig for bruk av utredningens innhold i rådgivning eller pasientbehandling.

RELIS database 2013; spm.nr. 4646, RELIS Midt-Norge

Dato for henvendelse: 22.05.2013

NB! Denne utredningen er mer enn 5 år gammel

## Antikoagulantia, alkohol og nyrefunksjon

### SPØRSMÅL:

En kvinne på over 90 år som veier 69 kg er sprek, men har atrieflimmer. Hun har ikke villet bruke warfarin (Marevan) fordi hun vil kunne ta seg en dram i sosiale anledninger. Aktuelle laboratorieprover er: Kreatinin 87 mikromol/L (referanseområde: 45-90 mikromol/L), kreatinin clearance (CrCL) 30 ml/min og INR 1,18. Strengt tatt er INR ikke normal, men lettere forhøyet. Leverprover er normale. Har dette noen betydning for eventuell bruk av rivaroksaban (Xarelto) eller dabigatran (Pradaxa)?

### SVAR:

#### *Interaksjon med alkohol*

I de godkjente norske preparatomtalene (SPC) for rivaroksaban og dabigatran er det ikke angitt noe kjent interaksjonspotensiale med alkohol i moderate mengder (1, 2). Dette er også gjentatt i Helsedirektoratets informasjonsbrosjyre om de nye perorale antikoagulantia og i oppslagsverket Lexicomp (3, 4). For warfarin er det angitt at alkoholinntak bør begrenses til et minimum, for eksempel to flasker øl eller 1-2 glass vin. Ved store alkoholinntak øker risikoen for hypoprotrombinemi og blødning (5). Akutt alkoholinntak i større mengder kan redusere metabolismen av warfarin og øke INR. Kronisk, daglig bruk av alkohol øker metabolismen av warfarin og reduserer INR (4). For personer uten leversykdom er det ingen interaksjonsproblematikk mellom warfarin og alkohol i moderate mengder (6).

#### *Kreatininclearance (CrCL)*

For rivaroksaban til pasienter med moderat (CrCL 30–49 ml/min) eller alvorlig (CrCL 15–29 ml/min) nedsatt nyrefunksjon gjelder følgende doseringsanbefalinger til forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer 15 mg én gang daglig. Begrensede kliniske data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon indikerer at plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban er betydelig forhøyet, og rivaroksaban skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Bruk hos pasienter med CrCL < 15 ml/min anbefales ikke (1). Anbefalt dosering av dabigatran for pasienter over 80 år er 110 mg to ganger daglig, redusert dosering bør også vurderes for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dabigatran er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (2).

Vær oppmerksom på at nyrefunksjonen kan reduseres i betydelig grad ved interkurrent sykdom hos risikopasienter (diabetes, hypertensjon, hjertesvikt, eldre) og hos pasienter med allerede kjent redusert nyrefunksjon. Dersom GFR er under 60, bør det tas hensyn til kroppsstørrelse og GFR bør justeres i forhold til pasientens overflate (reell GFR). Estimert CrCL er beregnet ut fra en kroppsoverflate på 1,73 m<sup>2</sup>. I slike tilfeller må midlertidig

Figur 6: En kasus som omhandlet både legemiddelbytte og legemiddelinteraksjon (74).

NB! Denne utredningen er mer enn 5 år gammel

## Overgang fra dabigatran til warfarin

### SPØRSMÅL:

En eldre mann skal i forbindelse med ablasjonsbehandling for paroksyskisk atrieflimmer erstatte dabigatran (Pradaxa) med warfarin (Marevan). Fastlege spør, med referanse til felleskatalogteksten til Pradaxa, om det stemmer at dabigatran kan gi lave INR-verdier og hvordan warfarinbehandlingen skal startes/styres de første dagene.

### SVAR:

Anbefalingene gitt i Felleskatalogen om seponering av dabigatran etter tre dagers behandling med warfarin er farmakokinetisk fornuftige (1). Man forventer full effekt av warfarin først etter 4-5 dagers behandling. Dabigatran har en halveringstid på mellom 7 og 17 timer og vil følgelig være ute av kroppen i løpet av 2-3 dager.

Helsedirektoratet har i samarbeid med Statens Legemiddelverk utarbeidet informasjon om de nye koagulasjonshemmerne (2). Der står det at det skal høye dabigatrankonsentrasjoner til for å gi INR over normalområdet (> 1,2). Dette gjelder sykehusinstrumenter. INR-metoder som brukes til pasientnær analysering i allmennpraksis er mindre undersøkt, men det finnes rapporter på svært høye INR-verdier (> 8), hos pasienter som har fått terapeutiske doser dabigatran.

Vi anbefaler derfor, dersom det er praktisk mulig, at INR måles med sykehusinstrument i den aktuelle overgangsfasen for å unngå feilkilder. INR kan med fordel tas før oppstart med warfarin, for å få en utgangsverdi. INR-målingen bør utføres så tett opptil neste dose av dabigatran som mulig, for å minimalisere eventuell effekt av dabigatran på INR-verdien. Vi anbefaler for øvrig oppstart med warfarin "som vanlig", eksempelvis etter mal gitt i publikasjon fra legeföreningen (3).

### Referanser

1. Felleskatalogen. Pradaxa. <http://www.felleskatalogen.no/> (Sist endret: 05. februar 2013).
2. Helsedirektoratet. Informasjon om de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apiksaban. IS-2050. Januar 2013 <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-de-nye-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apiksaban/Publikasjoner/67338%20Helse%20IS-2050%20Informasjon-8k.pdf> (12. juli 2013).
3. Reikvam Å, Sandset PM. Warfarinbehandling i praksis. Tryggere antikoagulasjon. 2. utgave, 2010. Skriftserie for leger, Den Norske Legeförening.

Figur 7: En kasus som omhandlet både legemiddelbytte, bivirkninger og behandling (75).

## Manglende effekt av apiksaban ved overvekt?

### SPØRSMÅL:

En eldre atrieflimmerpasient fikk en tromboembolisk hendelse til tross for å ha tatt apiksaban 5 mg to ganger daglig som forskrevet. Pasienten er overvektig. Lege spør om apiksaban har dårligere effekt enn warfarin hos overvektige? Og burde i så fall overvektige bruke høyere apiksabandose?

### SVAR:

Preparatomtalen for apiksaban angir kriterier for dose *reduksjon* ved atrieflimmer: lav kroppsvekt, høy alder og redusert nyrefunksjon, hvorav to av tre kriterier må være oppfylt (1). Dette begrunnes med at lav kroppsvekt og høyere alder er risikofaktorer for blødning, mens redusert nyrefunksjon fører til redusert eliminasjon av apiksaban fra kroppen. Ifølge preparatomtalen har ikke kroppsvekt, utover de nevnte kriteriene, betydning for doseringen (1).

En nylig publisert systematisk oversiktsartikkel diskuterer de nye, direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) i relasjon til kroppsvekt (2). Ved svært høy vekt (120 kg) er det vist om lag 30 % lavere eksponering for apiksaban sammenliknet med en kroppsvekt på 65-85 kg. Dette kan henge sammen med økt distribusjonsvolum, det vil si økt kroppsmasse til å fordele dosen på, og redusert serumkonsentrasjon (2). Forfatterne konkluderer imidlertid med at det for tiden ikke er grunnlag for å gjøre doseendringer ved bruk av apiksaban blant overvektige, men at dette er et område som krever mer forskning, spesielt blant sykelig overvektige. I noen tilfeller kan det være aktuelt å monitorere nivået av anti-Faktor Xa, men for tiden finnes det ikke veletablerte analysemetoder for dette (2).

En analyse av data fra ARISTOTLE-studien viser det såkalte "fedmeparadokset" ("obesity paradox") blant atrieflimmerpasienter (3). Høyere kroppsmasseindeks (BMI) var assosiert med lavere risiko for død og for et samleendepunkt bestående av hjerneslag, systemisk embolisme, hjerteinfarkt og død. BMI hadde ingenting å si på hjerneslag/systemisk embolisme isolert. Det var i all hovedsak ingen forskjell på warfarin og apiksaban ved ulike BMI-grupper. Imidlertid antydte studien en forskjell i alvorlig blødning, hvor apiksaban ga lavere blødningsrisiko sammenliknet med warfarin kun for normalvektige/overvektige og ikke for pasienter med fedme (BMI 30 kg/m<sup>2</sup>). Som forfatterne anfører kan fedmeparadokset være forklart av metodologiske årsaker, som seleksjonsbias (normalvektige hadde flere risikofaktorer for slag) og konfundering (overvektige kan være behandlet med en rekke hjertemidler som påvirker endepunktene) (3). Medianvekten i ARISTOTLE var også 82 kg, slik at det er begrenset grunnlag til å konkludere om svært overvektige (2).

De europeiske retningslinjene for atrieflimmer, som kom i 2016, angir DOAK som foretrukket fremfor warfarin blant kvalifiserte pasienter (4). Retningslinjene angir ingen doseendringer av DOAK ved overvekt.

### KONKLUSJON

Figur 8: En kasus som omhandlet både dosering og farmakokinetikk (76).

## 2 Forforståelse

Min forforståelse for bruken av DOAK hos eldre pasienter har vært gjennom jobberfaring som farmasøyt på apotek, samt hvordan jeg har benyttet RELIS databasen for å søke svar på problemstillinger som dukker opp i en vanlig apotekhverdag. Jeg har også lært en del om DOAK i løpet av farmasistudiet. Det var ikke før jeg jobbet på apotek og utleverte DOAK, at jeg merket at DOAK oftere ble benyttet av eldre, sammenlignet med warfarin. Den eldre gruppen er også de som bruker flest legemidler samtidig, såkalt polyfarmasi. Dette gjorde meg mer nysgjerrig på hvordan de eldre klarte å trygt kombinere bruken av DOAK og andre legemidler, f.eks. med antidepressiva eller ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), da det kan føre til økt blødningsrisiko. Bruken av antidepressiva og NSAIDs er såpass vanlig hos den eldre gruppen, noe som fikk meg til å lure på om det var grunnen til at det kanskje var derfor mange pasienter fikk foreskrevet protonpumpehemmer (PPI). Jeg ble også nysgjerrig på hvorfor DOAK generelt ble mer benyttet enn warfarin, og hvorfor det alltid står ”Brukes som avtalt med legen” eller ”Dosering etter INR” på doseringsetiketten på warfarin. Dette vekket spørsmål som: ”Betydde det at pasienten vet hvordan man skal dosere warfarin selv?” eller ”Hvordan vet pasientene hvordan de skal dosere antall tabletter basert på INR?”. Av den grunn har jeg en spesiell interesse for spørsmål relatert til DOAK. Ved å gjennomføre denne masteroppgaven vil jeg få svar på disse problemstillingene.



### **3 Hensikt**

Hensikten med denne studien er å studere hvilke legemiddelrelaterte spørsmål helsepersonell har til RELIS i forbindelse med bruk av DOAK, og mer spesifikt se hva som er utfordringene ved bruk av DOAK hos eldre ( $\geq 65$  år).

Følgende problemstillinger undersøkes og besvares i denne studien:

- Hvilke legemiddelrelaterte spørsmål har helsepersonell i forbindelse med forskrivning og bruk av DOAK?
- Hvilke utfordringer forekommer hyppigst i forbindelse med bruken av DOAK hos eldre?
- Er de nasjonale behandlingsretningslinjene for antikoagulasjonsbehandling detaljerte nok til å kunne vurdere god behandling av pasientene?

## 4 Metode

### 4.1 Metodevalg

Datamaterialet er innhentet fra RELIS sin offentlige, elektroniske spørsmål- og svar database. Det ble fokusert på henvendelser som omhandlet bruk av DOAK. Den kvalitative metoden som ble brukt var dokumentanalyse. Det er en metode der en bruker dokumentene som gjenstand for studiens objekt. Hensikten med dokumentanalyse er å finne og tolke mønstrene i datamaterialet, for å klassifisere dem, tolke teksten og deretter forhåpentligvis generalisere resultatene.

Dokumentanalyse er en forskningsmetode, hvor en ofte unngår etiske problemstillinger, da de fleste dokumentene som analyseres ligger i det offentlige domene, som i dette tilfelle. Her blir data samlet for å studere sammenhenger og relevant informasjon om de forholdene i samfunnet en ønsker mer forskning på.

Dette er en retrospektiv dokumentanalyse, da dette er foreliggende datamateriale som er produsert for et annet formål enn forskning og ikke datamateriale som er generert av forskeren selv. Her må man vurdere om det er tilstrekkelig relevante data til å kunne besvare problemstillingene (77-79).

### 4.2 Induktiv tilnærming

Det ble benyttet en induktiv tilnærming, det vil si ”fra empiri til teori”, som strategi ved gjennomførelsen av undersøkelsen. Det betyr at det ble samlet inn data om kasusene. Hensikten var å finne frem til mer generelle mønstre som kunne bli gjort om til mer spesifikke teorier eller hypoteser. Ordet ”indusere” kommer fra det latinske ”in” og ”ducere”, som betyr *å føre inn i*, som handler om at man trekker beslutninger fra det spesielle til det mer allmenn kjente. For å unngå at den induktive prosessen skulle bli tilfeldig synsing, ble gjennomgangen av kasusene kategorisert systematisk, som igjen kunne styrke overførbarheten av funnene. Intensjonen med kategoriseringen av kasusene skulle gi innsikt og kunnskap om bruken av DOAK blant den eldre befolkningen (78-80).

### **4.3 Reliabilitet**

Reliabilitet kommer fra det engelske ordet "reliability" og betyr pålitelighet. Reliabilitet knyttet til forskning handler om hvor pålitelig datamaterialet er. Det er basert på gjentakelsen av innhenting, bearbeidingen og analysen av data, og om man oppnår de samme resultatene. Det fins to ulike metoder for å teste datamaterialets reliabilitet på; test-retest-reliabilitet og interreliabilitet. Test-retest-reliabilitet betyr at man gjennomfører samme undersøkelse på samme gruppe, men ved to forskjellige tidspunkter. Dersom en får de samme resultatene, tilsier dette høy reliabilitet. Interreliabilitet betyr at flere uavhengige forskere bruker samme metode for å undersøke samme fenomen. Dersom forskerne kommer frem til samme resultat, er også dette tegn på høy reliabilitet. Da metoden for datainnsamlingen ofte kan påvirkes av forskeren selv, kan datamaterialet tolkes forskjellig fra en annen forsker, til tross for at en bruker samme metode. Repeterbarhet er derfor sjelden et viktig kriterium på om dataens pålitelighet er ivaretatt. Av den grunn må etterprøvbarehet sikres med andre strategier (78, 79). I dette studiet har ikke interreliabilitet eller andre strategier blitt testet.

### **4.4 Litteratursøk**

Det ble utført søk i PubMed og Google Scholar på vitenskapelige artikler med kombinasjoner av søkeordene: "dabigatran", "rivaroxaban", "apixaban", "edoxaban", "acute coronary syndrome", "venous thromboembolism", "thromboprophylaxis", "knee replacement", "knee arthroplasty", "hip replacement", "hip arthroplasty", "atrial fibrillation", "pulmonary embolism", "trial" og "study". Søkeordene ble valgt basert på godkjente indikasjoner som DOAK ble brukt til. Dette var for å finne relaterte kliniske studier om DOAK og godkjente indikasjoner for DOAK, for å kunne sammenligne de ulike DOAK-preparatene for samme indikasjon. Det ble funnet 25 vitenskapelige artikler som ble publisert fra 2007 til 2015 for de kliniske studiene, og de ble gjennomgått i detalj (se tabell 2-7).

Det ble også utført søk i PubMed, Google Scholar og universitetsbiblioteket sine sider for å finne relevante vitenskapelige artikler. Dessuten ble vitenskapelige artikler anbefalt av veilederne og fagbøker ble også brukt for å besvare resten av masteroppgaven.

#### **4.5 Søk og utvalg av kasuistikker fra RELIS sin database**

RELIS publiserer alle sine svar på henvendelser i en åpen, søkbar database på nettsiden [www.relis.no](http://www.relis.no). For å finne alle spørsmål og svar ble det utført søk i databasen til RELIS. Følgende søkeord ble benyttet: ”DOAK”, ”NOAK”, ”direktevirkende orale antikoagulantia”, ”nyere orale antikoagulantia”, ”edoksaban”, ”rivaroksaban”, ”apiksaban” og ”dabigatran”. Videre ble søket filtrert ved å velge ”se flere svar” og deretter huket av for ”Spørsmål og svar – Norsk” og ”Spørsmål og svar – Svensk”. Resultatet av søket var totalt 606 kasus. Det betyr at det var en eller flere av søkeordene ble nevnt i kasusene.

#### **4.6 Etiske hensyn og anonymitet**

På nettsiden der helsepersonell kan stille spørsmål til RELIS, står det at spørsmålsskjemaet ikke skal sendes over et kryptert nett. Dermed frarådes helsepersonell å legge inn personopplysninger i spørsmålsskjemaet. Alle kasus som publiseres på [www.relis.no](http://www.relis.no) sine nettsider skal ikke kunne gjenkjennes. Av personvern hensyn må derfor alle opplysninger som kan bidra til gjenkjenning av en spesifikk pasient fjernes før publisering. Noen av svarene inneholder opplysninger om kjønn, alder, sykdommer eller legemidler. Tidvis er profesjonen til spørsmålsstiller angitt. Dato for kasusen og hvilken RELIS-region i Norge, evt. Sverige, er oppgitt.

#### **4.7 Kategorisering av legemiddelhenvedelser**

Ved første gjennomlesing ble hver enkel kasus lagt inn fortløpende i et Excel-ark med variablene løpenummer, årstall, spørsmålsnummer, land, tittel og lenke til henvendelsene. Hver kasus ble tildelt et løpenummer. Løpenummer og årstall ble sortert fra minst til størst. Kasusene ble sortert ut ifra om de handlet om DOAK (ja/nei). Kasus som ikke omhandlet DOAK ble ekskludert.

I den andre gjennomlesingen ble kasusene videre kategorisert i RELIS sine 15 kategorier (se tabell 8) og tre egendefinerte kategorier (se tabell 9). Det var kun kasus der alder  $\geq 65$  år og ”eldre” ble omtalt som ble kategorisert i kategorien ”eldre”. Flere av kasusene kunne inneholde flere temaer som dekket flere av RELIS sine kategorier og de egendefinerte kategoriene ”LM-bytte” og ”Kommentar, interaksjoner”, og ble da sortert inn i relevante kategorier. Av den grunn var det flere henvendelser for hver kategori enn av det totale antall kasus som omhandlet DOAK.

Etter diskusjon med veilederne ble det bestemt at jeg skulle gå i dybden på RELIS sin kategori for "eldre", med fokus på temaene legemiddelbytte, legemiddelinteraksjon, interaksjon med alternativ medisin, bivirkninger, behandling, dosering og farmakokinetikk. Kasus som ikke omhandlet eldre er kun beskrevet kort i henhold til de 15 kategoriene.

I den tredje gjennomlesingen ble henvendelser om eldre videre kategorisert i den egendefinerte kategorien "LM-bytte" og i RELIS sine seks kategorier: "Interaksjoner", "Interaksjon med alternativ medisin", "Bivirkninger", "Behandling", "Dosering" og "Farmakokinetikk". Flere av henvendelsene kunne inneholde flere temaer som dekket flere av RELIS sine kategorier og "LM-bytte". Disse henvendelsene ble sortert inn i relevante kategorier basert på kasusens innhold. Disse syv hovedkategoriene ble videre inndelt i seks egendefinerte underkategorier. Det ble derfor flere antall tilfeller for hver kategori sammenlignet med det totale antall henvendelser som omhandlet DOAK og eldre. I tabell 10 gis det en nærmere beskrivelse og eksempler på disse.

Tabell 8: Oversikt og beskrivelse av RELIS sine 15 kategorier (81).

<b>RELIS sine kategorier</b>	<b>Beskrivelse av kategori</b>
<b>Administrasjon og dosering</b>	Legemidlers doseringsform, administrasjonstype, hyppighet, mengde og varighet av dosering.
<b>Alternativ medisin</b>	Midler som benyttes terapeutisk, som ikke er registrert som legemiddel eller omfattes av konvensjonell vestlig medisinsk behandling.
<b>Amming</b>	Legemidler som gis til ammende.
<b>Annet</b>	Henvendelser som ikke tilhører en av de andre kategoriene.
<b>Barn</b>	Legemidler som gis til barn < 18 år, hvis det er spesifikt omtalt.
<b>Behandling</b>	Legemidlers bruk i profylakse og behandling av sykdom.
<b>Bivirkninger</b>	Uønskede og skadelige reaksjoner som oppstår ved normal bruk eller akseptert dosering av legemidler som benyttes ved diagnostikk, behandling, profylakse, anestesi eller andre prosedyrer.
<b>Eldre</b>	Legemidler som gis til eldre > 65 år, hvis det er spesifikt omtalt.
<b>Farmakokinetikk</b>	Absorpsjon, biotransformasjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon av legemidler.
<b>Graviditet</b>	Legemidler som gis til gravide.
<b>Interaksjoner</b>	Kvantitativ eller kvalitativ endret virkning av et legemiddel, tilsiktet eller uønsket, på grunn av samtidig, forutgående eller påfølgende bruk av andre legemidler, kjemikalier eller næringsmidler.
<b>Litteratur og identifikasjon</b>	Brukes om tilgjengelighet og identifikasjon av legemidler, og bakgrunnsinformasjon eller litteraturforespørsler om legemidler.
<b>Produktegenskaper</b>	Legemidlers holdbarhet, forlikelighet, stabilitet, sammensetning og fremstillingsprosedyre, samt håndtering og miljøeffekter.
<b>Toksisitet</b>	Brukes om toksisitet av legemidler og kjemikalier.
<b>Virkningsmekanisme</b>	Legemidler farmakologiske effekt på celler, vev eller fysiologiske prosesser.

Tabell 9: Beskrivelse og ett eksempel for hver av tre egendefinerte kategorier.

Ny hovedkategori	Beskrivelse	Eksempel
<b>LM-bytte</b>	Henvendelser om hvordan en skulle foreta bytte av DOAK fra ett annet legemiddel og motsatt.	Bytte fra DOAK til warfarin eller motsatt.
<b>Kan helsepersonell finne svarene selv, er svar tilgjengelige, eller er det forståelig at RELIS (eller andre aktører) forespørres?</b>	Henvendelser om problemstillinger som helsepersonell klarte å vurdere og komme fram til en løsning selv, eller om RELIS (eller andre aktører) burde blitt kontaktet for å finne frem til en løsning.	<p>Henvendelser der en tenkte at helsepersonell kunne finne fram til svaret selv, var f.eks. spørsmål om enkle interaksjoner mellom kjente legemidler eller henvendelser der en skulle foreta legemiddelbytte mellom kjente legemidler med klare retningslinjer for de nevnte indikasjonene.</p> <p>Ved spørsmål om f.eks. interaksjoner mellom legemidler og alternativ legemiddel eller legemiddelbehandling til off-label indikasjon, kunne det tenkes å være litt mer utfordrende å finne frem til en løsning på egen hånd.</p> <p>Spørsmålet ble vurdert som enten ja/nei i forhold til om helsepersonell selv kunne finne frem til svaret.</p>
<b>Kommentar, interaksjoner</b>	Dette var alt DOAK interagerende med, som ikke var klassifisert som legemidler.	Interaksjoner med mat, drikke og lignende.

Tabell 10: Beskrivelse og ett eksempel for hver egendefinert *underkategori*.

Ny underkategori	Beskrivelse	Eksempel
<b>Type LM-bytte</b>	Hovedkategorien "LM-bytte" ble delt inn i underkategorien "Type LM-bytte" for typiske legemiddelbytter det var gjentatte henvendelser om.	Bytte mellom warfarin og DOAK.
<b>Årsak til LM-bytte</b>	Hovedkategorien "LM-bytte" ble delt inn i underkategorien "Årsak til LM-bytte" for å finne årsakssammenheng bak LM-bytte.	Bytte fra apiksaban til dabigatran pga. bivirkninger fra apiksaban.
<b>Type LM-interaksjon</b>	Hovedkategorien "Interaksjoner" ble delt inn i underkategorien "Type LM-interaksjon" for typiske legemiddelinteraksjoner det var gjentatte henvendelser om.	Interaksjon mellom DOAK og antidepressiva.
<b>Type interaksjon med alternativ medisin</b>	Hovedkategorien "Interaksjon med alternativ medisin" ble delt inn i underkategorien "Type interaksjon med alternativ medisin" for typiske interaksjoner med alternativ medisin det var gjentatte henvendelser om.	Interaksjon mellom DOAK og kosttilskudd for ledd- og muskelplager.
<b>Behandling i spesielle situasjoner</b>	Hovedkategorien "Behandling" ble delt inn i underkategorien "Behandling i spesielle situasjoner". Dette er henvendelser om hvordan en skal gi riktig OAC-behandling til en pasient i en bestemt situasjon.	Seponering av ett legemiddel.
<b>Dosering i spesielle situasjoner</b>	Hovedkategorien "Dosering" ble delt inn i underkategorien "Dosering i spesielle situasjoner". Dette er henvendelser om hvordan en skulle foreta justering av en OAC-dose i en bestemt situasjon.	Reduksjon/økning av legemiddeldose.



#### **4.8 Utdypning av egendefinert hovedkategori**

Ved gjennomgang av de aktuelle kasusene, ble hver kasus vurdert om det virket rimelig at helsepersonell selv kunne ha svart på spørsmålet eller om det var nødvendig å søke råd hos RELIS. Grunnen til at dette ble gjort var for å delvis kunne svare på hensikten om ”de nasjonale behandlingsretningslinjene for antikoagulasjonsbehandling var detaljerte nok til å kunne vurdere god behandling pasientene?”. Dersom løsningen på problemstillingen ble funnet ved å søke i lett tilgjengelige databaser og generelle, norske retningslinjer for DOAK, ble spørsmålet vurdert som ”enkelt nok” til at helsepersonell selv kunne ha funnet svaret. Hvis det derimot var vanskelig å finne svar selv uten å gå dypt inn i noe tyngre faglitteratur, ble problemstillingen vurdert som utfordrende og det ville være hensiktsmessig å søke råd hos RELIS. Tilgjengelige databaser og retningslinjer kan f.eks. være; Felleskatalogen, Norsk legemiddelhåndbok, ”Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse” (69) , ”Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban” av Helsedirektoratet (10).

## 5 Resultater

Det ble identifisert 606 kasus ved søk på DOAK i RELIS databasen. Etter gjennomlesing av kasesene, ble 586 kasus som omhandlet DOAK tatt med videre. De resterende 20 kasesene handlet ikke om DOAK og ble derfor ekskludert. Kasusene ble videre kategorisert i både tre egendefinerte kategorier og i RELIS sine 15 kategorier (se figur 9).

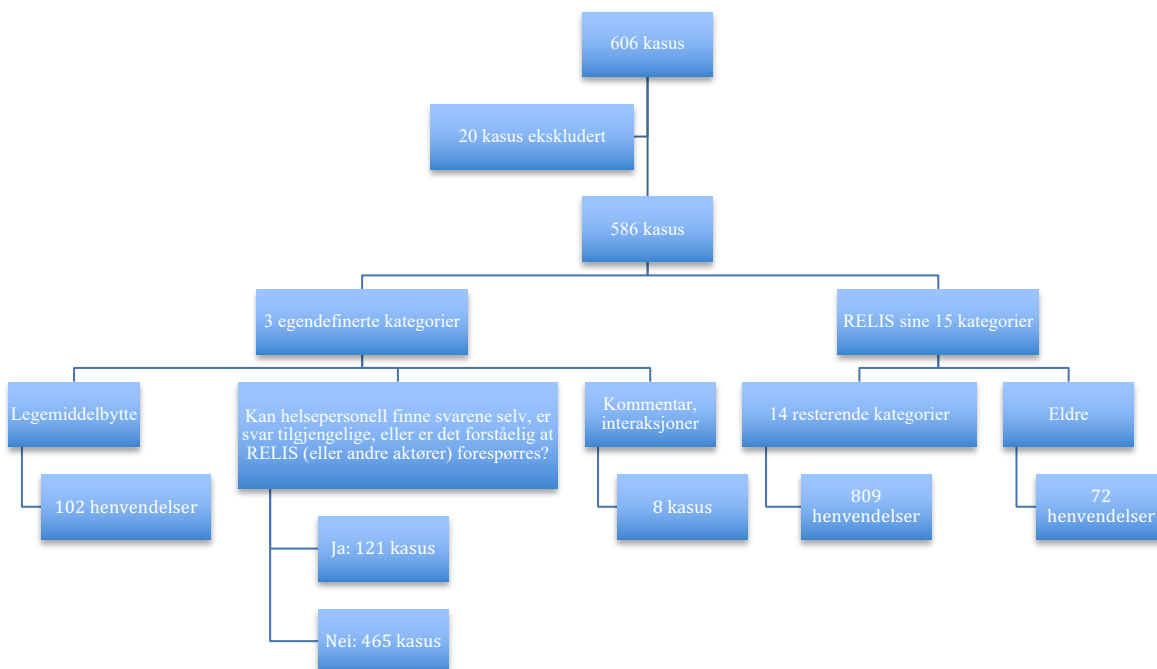
En kasus kan inneholde en eller flere ulike problemstillinger. Av den grunn er summen av antall kasus lavere enn summen av kasus i de 15 kategoriene fra RELIS og de 3 egendefinerte kategoriene. De 586 kasus som ble allokert utgjorde totalt 881 ”treff” på RELIS sine kategorier.

Av de samme 586 kasus gjaldt:

102 henvendelser om ”LM-bytte”.

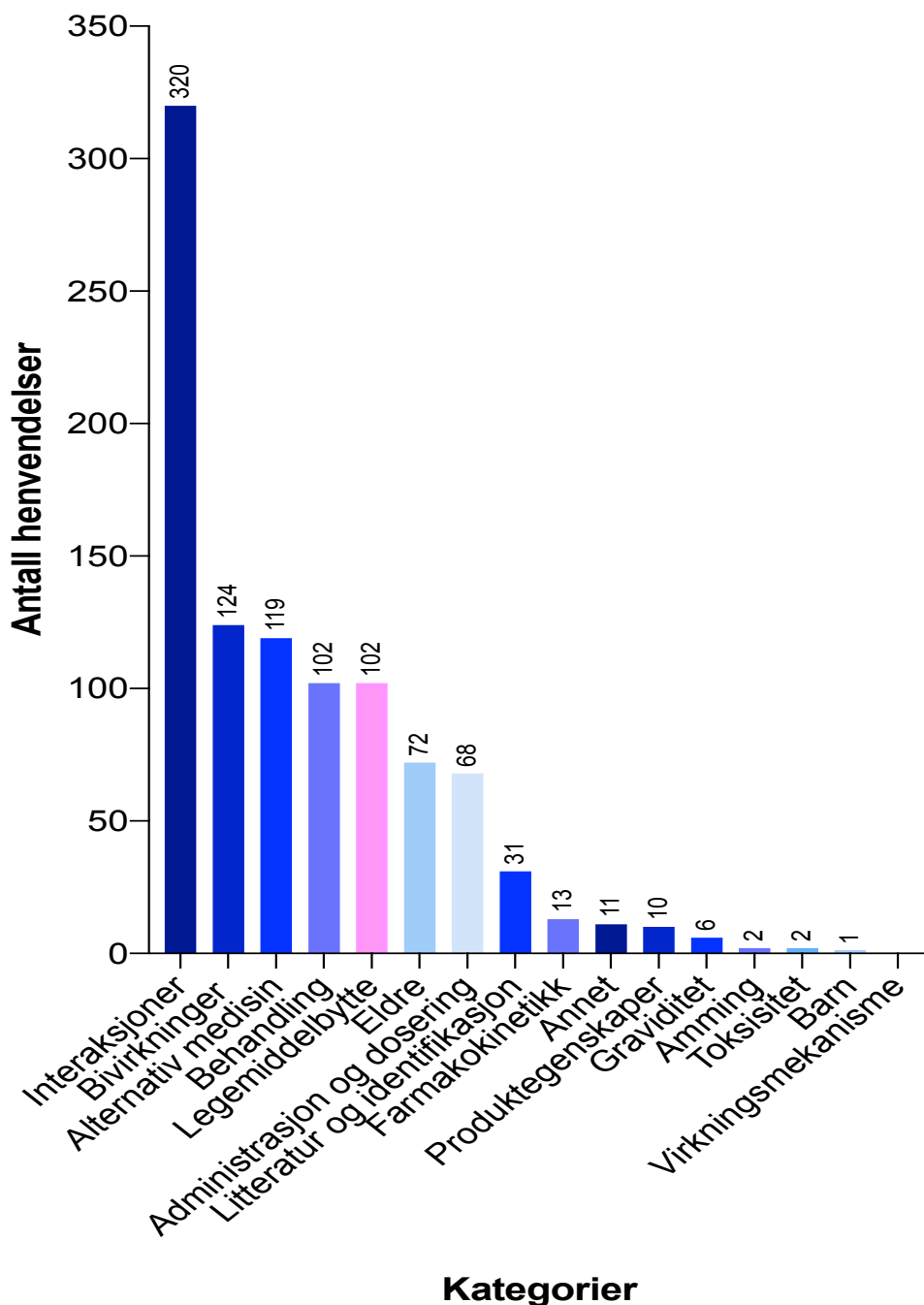
121 (20,6 %) kasus som ble vurdert til at helsepersonell som hadde stilt spørsmål til RELIS selv kunne ha funnet svar i tilgjengelige kilder; f.eks. Felleskatalogen, Norsk legemiddelhandbok, ”Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse” (69), ”Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban” av Helsedirektoratet (10).

8 (1,4 %) kasus som omhandlet DOAK som interagererte med mat, drikke og annet, utenom andre legemidler.



Figur 9: Kategorisering av kasus som omhandlet DOAK i RELIS sine kategorier og egendefinerte kategorier.

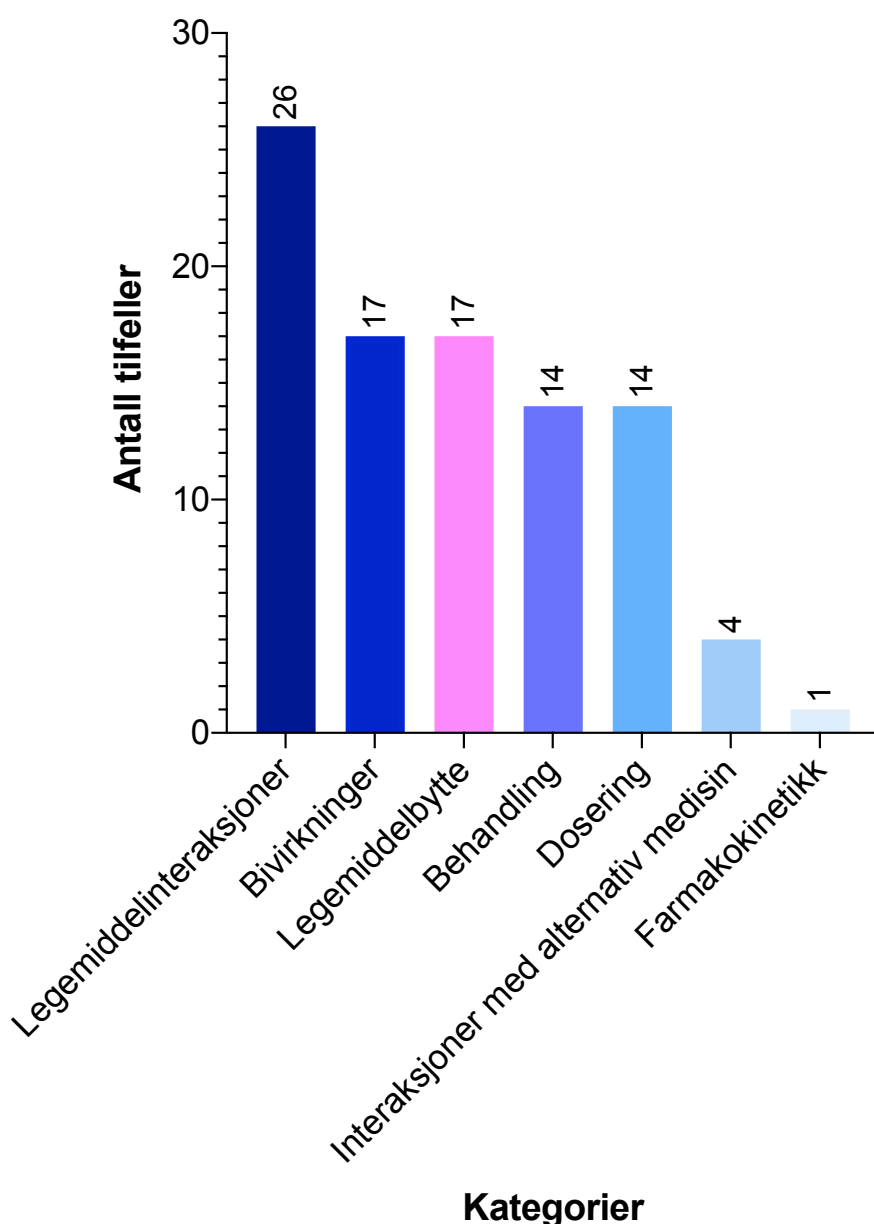
Figur 10 viser at det var flest henvendelser til RELIS som omhandlet legemiddelinteraksjoner (N=320 henvendelser). Videre fordeling av henvendelsene innenfor de ulike kategoriene var; bivirkninger (N=124 henvendelser), alternativ medisin (N=119 henvendelser), behandling (N=102 henvendelser) og LM-bytte (N=102 henvendelser). Det er færrest henvendelser om eldre (N=72 henvendelser) og administrasjon og dosering (N=68 henvendelser). Det er et fåtall henvendelser i resterende kategorier. RELIS sine kategorier er markert i ulike blåfarger, mens egendefinert kategori ”LM-bytte” er markert i rosa farge. N<sub>1</sub>= antall henvendelser.



Figur 10: Antall henvendelser om DOAK ift. RELIS sine kategorier og egendefinert kategori ”LM-bytte” for totalt 586 kasus.

## 5.1 Spørsmål helsepersonell har om bruk og forskrivning av DOAK hos eldre

Jeg valgte å gå mer i dybden på henvendelsene om DOAK som gjaldt eldre. Henvendelsene ble utforsket med tanke på å få en detaljert oversikt over de utfordringene som er knyttet til behandling av eldre og DOAK. Eldre pasienter er en kompleks pasientgruppe med polyfarmasi og komorbiditeter. Av den grunn ble temaene interaksjoner med legemidler og alternativ medisin, bivirkninger, behandling, dosering, farmakokinetikk og legemiddelbytte vektlagt. De 72 henvendelsene ble gjennomlest og kategorisert i syv kategorier som vist i figur 11, gav til sammen 93 ”tilfeller”. Henvendelsene for eldre omhandlet hyppigst legemiddelinteraksjoner, bivirkninger og legemiddelbytte.



Figur 11: Antall tilfeller om DOAK og eldre ift. RELIS sine kategorier og egendefinert kategori ”LM-bytte” for 72 henvendelser.

Nedenfor følger en detaljert beskrivelse om hva det ble spurt om angående ”LM-interaksjon, ”Interaksjoner med alternativ medisin” (se tabell 11), ”Bivirkninger” (se tabell 12), ”Behandling”, ”Dosering” og ”Farmakokinetikk” (se tabell 13) og ”LM-bytte (se tabell 14). Både type og mulige årsaker er beskrevet nedenfor. N<sub>2</sub> = antall tilfeller.

Tabell 11: Resultater for hovedkategoriene ”LM-interaksjon” og ”Interaksjon med alternativ medisin” med tilhørende underkategorier. (\*Ett tilfelle omhandlet en kombinasjon av DOAK, NSAIDs og antitrombotiske midler, derav totalt 26 tilfeller).

LM-interaksjon (N=26)							
Type LM-interaksjon	DOAK og anti-depressiva	DOAK og kreft-medisin	DOAK og NSAIDs*	DOAK og antitrombotiske midler*	DOAK og anti-epileptika	DOAK og anti-hypertensiva	Andre
Antall tilfeller	8	3	4	3	2	3	4
Interaksjoner med alternativ medisin (N=4)							
Type interaksjon med alternativ medisin	Kosttilskudd for ledd- og muskelplager			Kosttilskudd for søvn			
Antall tilfeller	3			1			

### 5.1.1 Type legemiddelinteraksjon

#### DOAK og antidepressiva

I åtte av 26 tilfeller ble det stilt spørsmål om bruken av kombinasjonen antidepressiva og DOAK. For apiksaban var det tre tilfeller. Det ble stilt spørsmål om å redusere apiksabandosen, da helsepersonell var klar over at legemiddelkombinasjonen kunne gi økt blødningsrisiko. I ett annet tilfelle lurte helsepersonell om det var mulig å redusere enten sertralin-dosen eller apiksaban-dosen for å minske blødningsrisiko. Det var også spørsmål om hvilken antidepressiva som var best egnet for en pasient som gikk på apiksaban. For rivaroksaban var det fire tilfeller. Det var ett tilfelle hvor det var spørsmål om hvordan en skulle følge opp pasienten ved kombinasjonsbehandling av rivaroksaban og paroksetin.

Et annet tilfelle var det spørsmål om det var mer vitenskapelig dokumentasjon tilgjengelig angående økt blødningsfare ved kombinasjonsbehandling av rivaroksaban og duloksetin, da pasienten opplevde god effekt av duloksetin. I et annet tilfelle ble det spurt om hvordan en skulle forholde seg til økt blødningsrisiko ved kombinasjonsbehandling av rivaroksaban og venlafaksin, da pasienten hadde god effekt av venlafaksin. Det ble også spurt av en lege om det var forsvarlig å legge til en mindre dose selektiv serotoninreopptaksinhibitor (SSRI) eller mirtazapin i kombinasjonsbehandling med rivaroksaban, da legen var klar over blødningsfaren. For dabigatran var det ett tilfelle, hvor legen hadde sett på interaksjoner mellom SSRI og dabigatran og lurte på om det fantes antidepressiva som ikke interagerer med dabigatran.

### **DOAK og kreftmedisin**

Det var tre tilfeller hvor det ble stilt spørsmål om bruken av antikoagulantia hos kreftpasienter. Det var spørsmål om warfarin var et likeverdig alternativ til enoksaparin hos en pasient med metastaserende prostatakraft eller om det gav større risiko for alvorlige/fatale blødninger. Helsepersonell tenkte at DOAK ikke hadde dokumentasjon som tilsa bruk hos denne pasientgruppen, da sykehuset anbefalte antikoagulasjonsbehandling hos kreftpasienten. Det var spørsmål om interaksjon mellom anastrozol og apiksaban hos en brystkreftpasient og iskemisk hjertesykdom, og om anastrozol burde anvendes hos denne pasienten. Det ble også stilt spørsmål om bruk av rivaroksaban hos en annen brystkreftpasient som gikk på letrozol.

### **DOAK og NSAIDs**

Det var fire tilfeller som omhandlet samtidig bruk av NSAIDs og DOAK. For apiksaban var det to tilfeller. Det ble stilt spørsmål om det var aktuelt med koksiber pga. neseblødninger ved kombinasjonsbehandling av apiksaban og Orudis mot ledd- og ryggmerter. Det ble også stilt spørsmål om risiko for bivirkninger ved behandling av senebetennelse, så lenge pasienten gikk på apiksaban og Arthrotec. For rivaroksaban var det ett tilfelle, hvor det ble stilt spørsmål om det kunne føre til økt blødningsrisiko ved kombinasjonsbehandling med glukosamin, siden pasienten hadde slitasjegikt. For dabigatran var det ett tilfelle, hvor det ble det spurt om RELIS hadde erfaring med kombinasjonsbehandling med Ibus, som pasienten brukte for revmatoid artritt. Det ble også oppgitt at det forelå risiko for gastrointestinale bivirkninger pga. NSAIDs.

### **DOAK og antitrombotiske midler**

Det var tre tilfeller angående DOAK og antitrombotiske legemidler. Det ene spørsmålet omhandlet hvorvidt kombinasjonen av dipyridamol og rivaroksaban var trygg, da helsepersonell hadde gjort søk på Felleskatalogen og sjekket ”Sjekkliste for farmasøyter” for dipyridamol på interaksjonsoversikten. I et annet tilfelle ble det stilt spørsmål om det forelå erfaring med dabigatran og andre antikoagulantia (ASA var oppgitt som en del av medisinalisten). Det var også spørsmål om interaksjoner mellom donepezil og pasientens legemidler (rivaroksaban og ASA var en del av medisinalisten). I dette tilfelle gjorde RELIS spørsmålsstiller oppmerksom på at pasienten brukte både ASA og rivaroksaban, som kan øke blødningsfaren.

### **DOAK og antiepileptika**

Det var to tilfeller som omhandlet henholdsvis kombinasjonene av dabigatran/karbamazepin og edoksaban/karbamazepin. I det ene tilfellet lurte helsepersonell på om det var ”verre” å kombinere karbamazepin med dabigatran, enn med rivaroksaban. Pasienten sto i utgangspunktet på rivaroksaban, men byttet over til dabigatran pga. legemiddelinteraksjon med karbamazepin. I det andre tilfellet ble det spurt om det var trygt å bruke edoksaban hos en pasient som også ble behandlet med karbamazepin, da helsepersonell var klar over legemiddelinteraksjon mellom karbamazepin og de andre DOAK-preparatene.

### **DOAK og antihypertensiva**

Det var tre tilfeller om kombinasjonsbruken av DOAK og antihypertensiva. Helsepersonell lurte på om det var en interaksjon mellom Tracleer og dabigatran, om denne kombinasjonen var trygg og videre monitorering av behandlingen. Det ble også stilt spørsmål om interaksjoner mellom legemidler på pasientens medisinaliste kunne være forklaringen på pasientens gjentatte stressfrakturer (rivaroksaban og blodtrykksmedisiner var på pasientens medisinaliste). Et annet spørsmål handlet om kombinasjonsbehandling av dabigatran/rivaroksaban/apiksaban med amlodipin, siden det ble gjort søk på Felleskatalogen, hvor det sto at konsentrasjonen av amlodipin kunne bli påvirket av enzymet cytokrom P450 3A4 (CYP3A4).

## **Andre**

Det var fire tilfeller om kombinasjonsbehandling av DOAK og andre legemidler. En lege lurte på om det var en interaksjon mellom pantoprazol og apiksaban, siden legen ved hjelp av Felleskatalogen fant ut at pantoprazol interagerer med legemidler som ble metabolisert via CYP450-systemet. Det var spørsmål om det var interaksjon mellom prednisolon og rivaroksaban og om det var forsvarlig å fortsette med rivaroksaban, så lenge en ikke kunne monitorere antikoagulasjonseffekten. En annen lege ba om en vurdering fra RELIS og spurte om det var nødvendig med en reduksjon av apiksabandosen ved kombinasjonsbehandling med Tetralysal, etter at legen hadde gjort søk på interaksjoner på Felleskatalogen. Det var også ett tilfelle, hvor det var spørsmål på om det var en interaksjon mellom acetylcystein og dabigatran, siden pasienten fikk blødninger etter kombinasjonsbruk.

### **5.1.2 Interaksjon med alternativ medisin**

Det var fire tilfeller om interaksjon mellom DOAK og alternativ medisin, der tre tilfeller omhandlet kosttilskudd for ledd- og muskelplager (Gelenk, Nutrilenk, Collagen Plus) og ett tilfelle var om kosttilskudd for søvn (Sedix). I ett tilfelle stilte helsepersonell på vegne av pasienten om det var rapportert noen interaksjoner mellom Gelenk og legemidlene pasienten brukte (dabigatran var på pasientens medisinliste), siden pasienten ønsket å forsøke Gelenk mot leddsmerter. I ett annet tilfelle ble det spurt om kombinasjonen mellom Nutrilenk og apiksaban var uproblematisk, siden pasienten opplevde god effekt av Nutrilenk mot slitasjesmerter i kneet. Det var ett tilfelle, hvor det stilt spørsmål om pasienten kunne bruke Collagen Plus som kosttilskudd, der dabigatran var et av legemidlene pasienten brukte. I ett tilfelle ble det spurt om det var kjente eller teoretiske interaksjoner mellom Sedix og legemidlene pasienten brukte (apiksaban var på pasientens medisinliste).



Tabell 12: Resultater for hovedkategorien ”Bivirkninger” med herunder svaralternativene: ”Ja/Nei/Uvisst”, samt hvilket virkestoff som er knyttet til bivirkningene under ”Ja” og ”Uvisst”.

<b>Bivirkninger (N=17)</b>			
<b>Bivirkning som følge av DOAK</b>	<b>”Ja”</b>	<b>”Nei”</b>	<b>”Uvisst”</b>
Antall tilfeller	10	6	1
<b>”Ja”</b>	Lav/Høy INR	Trombocytopeni	Andre
Antall tilfeller	3	2	5
<b>Virkestoff</b>	Dabigatran, rivaroksaban	Dabigatran, rivaroksaban	Apiksaban: hematuri, blødningsrisiko, hodepine, svimmelhet, dårlig allmenntilstand og blodtrykksfall.  Dabigatran: økt aktivert partiell tromboplastintid (APTT).  Rivaroksaban: tungpusthet, munntørhet, bitter smak, svekket matlyst og ekkymose.
<b>”Uvisst”</b>	Forverring av psoriasis		
<b>Virkestoff</b>	Apiksaban		

### 5.1.3 Bivirkninger

Det var totalt 17 spørsmål tilknyttet bivirkninger. I seks av tilfellene vurderte RELIS at bivirkningene ikke var tilknyttet bruk av DOAK, i ti tilfeller skyldtes bivirkningene DOAK, mens i ett tilfelle var årsakssammenhengen usikker. I tabell 12 er det oppgitt hvilken DOAK som var koblet til de ulike bivirkningene som pasientene i kasusene opplevde ved bruken av de ulike legemidlene.

I tre tilfeller ble det stilt spørsmål om bivirkningen kunne være høy/lav INR. Fastlegen spurte om det stemte at dabigatran kunne gi lave INR-verdier etter å ha gjort søk på dabigatran i Felleskatalogen. En annen lege meldte til RELIS om en pasient som opplevde forhøyede verdier av INR og APTT ved feilbruk av dabigatran. Helsepersonell lurte på om pasientens sirkulasjonskollaps kunne forklare leverprøvene (pasienten hadde også høy INR-verdi, der rivaroksaban var på pasientens medisinliste). I dette tilfelle svarte RELIS at forhøyet rivaroksaban-dose kunne være et av årsaksalternativene til forhøyet INR-verdi.

Det var to tilfeller om bivirkningen, trombocytopeni. Isolert trombocytopeni defineres som trombocyttopartikkelkonsentrasjon (TPK)  $< 100-150 \cdot 10^9/L$  defineres (82). En lege spurte om spontane hudblødninger og lave TPK-verdier skyldtes dabigatran. I et annet tilfelle lurte helsepersonell på om hvilket legemiddel som mest sannsynlig har forårsaket trombocytopeni, da det hadde blitt gjort søk på Felleskatalogen at rivaroksaban var et av legemidlene som kunne gi trombocytopeni.

Det var fem tilfeller som omhandlet andre bivirkninger. En lege spurte om forskjell i blødningsrisiko ved bruken av apiksaban og warfarin. Det ble stilt spørsmål om ekkymoser på underekstremiteter hos en pasient som brukte blant annet rivaroksaban, da ekkymoser ikke ble observert når pasienten brukte warfarin. Det var en pasient som opplevde hodepine, svimmelhet, dårlig allmenntilstand og blodtrykksfall ved bruk av apiksaban. En annen pasient opplevde tungpusthet, munntørhet, bitter smak og svekket matlyst av rivaroksaban. En allmennpraktiker lurte på om hematuri var en vanlig bivirkning ved antikoagulasjon hos eldre kvinner, siden pasienten fikk hematuri ved bruken av apiksaban.

Det var ett tilfelle, der spørsmålet om bivirkningen var tilknyttet DOAK eller ikke var uvisst. Helsepersonell lurte på om RELIS hadde dokumentasjon eller erfaring med at apiksaban kunne forverre psoriasis, da pasienten opplevde forverret psoriasis etter legemiddelbytte fra warfarin til apiksaban. RELIS hadde ingen dokumentasjon om dette, men fant to kasuistikker som beskrev denne bivirkningen ved DOAK. Det ble foreslått seponering, samt forsøke og se om et annet antikoagulasjonsmiddel kunne forbedre pasientsituasjonen.

Tabell 13: Resultater for behandling i spesielle situasjoner med hovedkategoriene ”Behandling”, ”Dosering” med tilhørende underkategorier og ”Farmakokinetikk”.

<b>Behandling (N=14)</b>				
<b>Behandling i spesielle situasjoner</b>	Seponering av DOAK	Antikoagulantia til kreftpasient/adjuvant kreftbehandling med hjertesykdom	Antikoagulantia til pasient med svekket nyrefunksjon	Andre
Antall tilfeller	2	3	2	7
<b>Dosering (N=14)</b>				
<b>Dosering i spesielle situasjoner</b>	Reduksjon/økning av dose	Tiltak ved tannoperasjon	Variasjon av inntakstidspunkt	Dosering av warfarin ved LM-bytte
Antall tilfeller	9	2	2	1
<b>Farmakokinetikk (N=1)</b>				
Antall tilfeller	1			

#### 5.1.4 Behandling i spesielle situasjoner

##### Seponering av DOAK/Tiltak ved tannoperasjon

Det var to tilfeller hvor det ble stilt spørsmål om hvordan en skulle seponere DOAK, som også går under underkategorien ”Tiltak ved tannoperasjon”. I det ene tilfellet lurte farmasøyten om pasienten skulle hoppe over apiksabandosen på tannoperasjonsdagen. I det andre tilfellet stilte legen spørsmål om oppdatert råd om seponering av apiksaban hos en pasient som skulle trekke tenner.

##### Antikoagulantia til kreftpasient/adjuvant kreftbehandling med hjertesykdom

I tre tilfeller handlet spørsmålet om antikoagulasjonsbehandling hos kreftpasienter. I ett tilfelle ble det spurt om warfarin var et likeverdig alternativ til enoksaparin hos en pasient med metastaserende prostatakraft, da helsepersonell tenkte at DOAK ikke hadde dokumentasjon som tilsa bruk hos denne pasientgruppen. En sykehjemslege spurte om pasienten burde bruke warfarin eller DOAK hos en prostatakreftpasient med atrieflimmer og nylig hjerteinfarkt. I ett annet tilfelle ble det spurt om anastrozol kunne anvendes hos en brystkreftpasient med iskemisk hjertesykdom som også brukte apiksaban.

### Antikoagulantia til pasient med svekket nyrefunksjon/Dosering av warfarin ved LM-bytte

Det var to tilfeller som gjaldt bruken av antikoagulantia til pasienter med redusert nyrefunksjon. Det ble stilt spørsmål om rivaroksaban var et godt valg for en atrieflimmerpasient med redusert nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) på 45 ml/min). I en annen henvendelse som også går under underkategorien ”Dosering av warfarin ved LM-bytte” spurte en lege om når en kunne starte opp igjen med antikoagulasjonsbehandling etter at pasienten ble innlagt for akutt prerenal nyresvikt. Pasienten tok i utgangspunktet rivaroksaban. Det ble stilt spørsmål om pasienten heller skulle behandles med warfarin og eventuelt når man kunne starte behandlingen.

### Andre

Det var syv henvendelser til RELIS som var enkelttilfeller. Det var spørsmål om hvordan en skulle starte/styre warfarin-behandlingen de første dagene hos en pasient som skulle bytte fra dabigatran til warfarin i forbindelse med ablasjonsbehandling for paroksysisk atrieflimmer. Det ble stilt spørsmål om valg av antikoagulantia til en pasient med trombocytopeni eller med våt AMD, hvordan en skulle vurdere GFR ved bruk av DOAK, bruk av adrenergikum eller tadalafil til en atrieflimmerpasient, samt bruken av peroralt østrogen til en pasient med hjertesykdom som gikk på apiksaban.

### Reduksjon/økning av dose/Farmakokinetikk

Det var ni tilfeller om økning eller reduksjon av DOAK-dose. Det ble stilt spørsmål om redusert dose av rivaroksaban var tilstrekkelig for å forebygge hjerneslag, da dosen ble redusert grunnet økt blødningsrisiko. Det var også spørsmål om behov for doseendring (reduksjon/økning) grunnet vekt/alder/nyresvikt eller behov for doseendring (reduksjon/økning) på grunn av legemiddelinteraksjon. Det er ett tilfelle som går under både underkategorien ”Reduksjon/økning av dosering” og hovedkategorien ”Farmakokinetikk”. Det ble stilt spørsmål om overvektige burde bruke høyere apiksabandose og om apiksaban hadde dårligere effekt enn warfarin hos overvektige pasienter. Det var også ett tilfelle hvor det ble spurt om sirkulasjonskollaps kunne forklare leverprøvene og høy INR, der RELIS forklarte at pasientens høye INR ikke nødvendigvis var et uttrykk for leversvikt, men kunne skyldes høy dose av rivaroksaban og at man burde evaluere doseringen på nytt.

### Variasjon av inntakstidspunkt

Det var to tilfeller om dosering av DOAK angående variasjon av inntakstidspunktet. Begge spørsmålene handlet om det var mulig at inntaket av DOAK kunne avvike noe, i forhold til dosering hvor det ble angitt at det skulle tas med 12 timers mellomrom.

Tabell 14: Resultater for hovedkategorien "LM-bytte" med underkategoriene "Type LM-bytte" og "Årsak til LM-bytte".

LM-bytte (N=17)					
Type LM-bytte	Bytte mellom warfarin og DOAK	Bytte mellom DOAK	Bytte mellom blodplatehemmer og DOAK/warfarin	Bytte mellom heparin og DOAK	
Antall tilfeller	14	1	1	1	
Årsak til LM-bytte	Alkohol	INR-måling	Bivirkninger	Riktig antikoagulantia til pasient med en bestemt sykdom	Andre
Antall tilfeller	3	6	2	5	1

#### 5.1.5 Type legemiddelbytte og årsak

For kategorien "Bytte mellom warfarin og DOAK" var det 14 tilfeller som gjaldt legemiddelbytte mellom warfarin og DOAK (f.eks. bytte fra warfarin til DOAK og motsatt, fortsette med warfarin eller bytte fra warfarin til DOAK, fortsette med DOAK eller bytte til en annen antikoagulantia). Det var ett tilfelle for hver av de andre underkategoriene: "Bytte mellom DOAK" (bytte fra apiksaban til dabigatran), "Bytte mellom blodplatehemmer og DOAK/warfarin" (bytte fra ASA til apiksaban/warfarin) og "Bytte mellom heparin og DOAK" (bytte fra dalteparin til dabigatran).

#### **Bytte mellom warfarin og DOAK**

Under denne kategorien ble det stilt spørsmål om å bytte mellom warfarin og DOAK på grunn av INR-måling, samtidig inntak av alkohol, finne riktig antikoagulantia til pasient med en bestemt sykdom, bivirkninger og annen årsak.

### Alkohol

Det var tre tilfeller som omhandlet spørsmål om å bytte fra warfarin til DOAK på grunn av interaksjoner mellom alkohol og warfarin. I to av tilfellene skyldtes det av at pasienten var en alkoholmisbruker. I det ene tilfellet var pasienten en alkoholiker med relativt stabilt inntak, men de siste INR-verdiene var forhøyet. I det andre tilfellet var det spørsmål om det var indikasjon for å bytte fra warfarin til DOAK hos en alkoholmisbruker. I ett tilfelle ville ikke pasienten bruke warfarin grunnet ønske om å drikke alkohol ved sosiale anledninger og pasientens INR-verdi var lettere forhøyet.

### INR-måling

Det var fem tilfeller der helsepersonell stilte spørsmål om bytte fra warfarin til DOAK på grunn av INR-måling av ulike årsaker. En pasient ønsket å slippe INR-målinger, en annen pasient ble stresset av INR-målinger og ønsket selv å bytte fra warfarin til DOAK, mens en pasient syntet var for tungvint å gå til legekantor for å ta blodprøver. Andre årsaker var vansker med å titrere warfarin-dosen ift. INR hos en pasient med redusert nyrefunksjon, mens for en annen pasient var det også problematisk å regulere warfarin-dosen ift. INR.

### Bivirkninger

I ett tilfelle ble det stilt spørsmål om å bytte fra warfarin til edoksaban, på grunn av interaksjon mellom warfarin og bikalutamid, hvor det ble mistenkt at legemiddelkombinasjonen var årsaken til store utslett hos pasienten.

### Riktig antikoagulantia til pasient med en bestemt sykdom

Det var fire tilfeller som var relatert til valg av riktig antikoagulantia til pasienter med en spesifikk sykdom. Det var spørsmål om å bytte fra dabigatran til warfarin på grunn av ablasjonsbehandling for en pasient med paroksysatisk atrieflimmer, fortsette eller bytte fra dabigatran til en annen antikoagulantia for en pasient med trombocytopeni. I ett tilfelle var det spørsmål om en pasient med prostatakreft, som hadde gjennomgått en frakturoperasjon, om å enten starte opp igjen med warfarin (warfarin ble seponert og dalteparin ble gitt i forbindelse med frakturoperasjonen) eller bytte til DOAK. Det ble også stilt spørsmål om å bytte fra rivaroksaban til warfarin hos en pasient med moderat nyresvikt.

## Andre

Det var ett tilfelle der RELIS ikke visste bakgrunnen for ønske om å skifte fra warfarin til dabigatran, og hvilken INR-verdi pasienten hadde på det aktuelle tidspunktet var ukjent.

### **Bytte mellom DOAK**

Under denne kategorien ble det stilt spørsmål om å bytte mellom DOAK pga. bivirkninger. Det var ett tilfelle, hvor det ble stilt spørsmål fra helsepersonell om en pasient som skulle bytte fra apiksaban til dabigatran, på grunn av bivirkninger fra apiksaban.

### **Bytte mellom blodplatehemmer og DOAK/warfarin**

Under denne kategorien ble det stilt spørsmål om å bytte mellom blodplatehemmer og DOAK/warfarin, fordi en ønsket å finne riktig antikoagulantia til pasient med en bestemt sykdom. Det var ett tilfelle der pasienten med våt aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) skulle bytte fra ASA til apiksaban på grunn av paroksysmal atrieflimmer. Spørsmålet var om pasienten burde bruke ASA, apiksaban eller warfarin med tanke på risiko for våt AMD.

### **Bytte mellom heparin og DOAK**

Under denne kategorien ble det stilt spørsmål om å bytte mellom heparin og DOAK grunnet INR-måling. Det var ett tilfelle, hvor det var utfordringer for pasienten å regulere warfarin-dosen ift. INR og at INR-prøvene måtte tas hjemme, samt vansker med å venepunkttere pasienten med dalteparin. Spørsmålet var om et alternativ var å bytte fra dalteparin til dabigatran.

## 5.2 Vurdering av tilgjengelig informasjon for helsepersonell

Vurderingen av tilgjengelig informasjon for helsepersonell er blitt gjort for totalt 586 kasus som omhandlet DOAK. I 20,6 % av 586 kasus ble det vurdert at helsepersonell kunne løst problemstillingen på egen hånd, siden svar er tilgjengelig i litteraturen. I 79,4 % av tilfellene var det forståelig at helsepersonell søkte om faglige råd hos RELIS, siden svar var vanskelige å finne (se tabell 15).

Tabell 15: Resultater for egendefinert kategori ”Kan helsepersonell finne svarene selv, er svar tilgjengelige, eller er det forståelig at RELIS (eller andre aktører) forespørres?” for totalt 586 kasus.

Kan helsepersonell finne svarene selv, er svar tilgjengelige, eller er det forståelig at RELIS (eller andre aktører) forespørres?	Antall kasus av totalt 586 kasus	Prosentandel (%)
Ja	121	20,6 %
Nei	465	79,4 %

Kategorien ”Kan helsepersonell finne svarene selv, er svar tilgjengelige, eller er det forståelig at RELIS (eller andre aktører) forespørres?” er tatt med for å vurdere helsepersonell sin faglige kjennskap til norske retningslinjer og annen faglitteratur om DOAK og hvordan de kan håndtere DOAK når de møter på utfordringer som kan oppstå med disse legemidlene.

I visse tilfeller kan man tenke seg at helsepersonell kunne ha funnet svaret på en problemstilling relatert til DOAK på egen hånd, selv om de valgte å kontakte RELIS. Ved gjennomgang av 121 av de 586 kasusene ble det vurdert at helsepersonell på en ”enkel” måte kunne ha funnet svar selv. For de resterende 465 kasus så ble problemstillingene betraktet som mer utfordrende, der helsepersonell hadde behov for å søke råd hos RELIS.



## 6 Diskusjon

### 6.1 Oppsummering av hovedfunn

Over halvparten av henvendelsene til RELIS om DOAK gjaldt legemiddelinteraksjoner. Henvendelser om bivirkninger, alternativ medisin, behandling og legemiddelbytte utgjorde hver for seg en femdel, og henvendelser om administrasjon og dosering utgjorde en tidel. For kategorien "eldre" (72 henvendelser) var det i tillegg til spørsmål om legemiddelinteraksjoner, en rekke spørsmål om legemiddelbytte mellom warfarin og DOAK, interaksjon mellom DOAK, antidepressiva og kosttilskudd for ledd- og muskelplager, enkelthendelser i forbindelse med behandling i spesielle situasjoner, reduksjon/økning av dose og bivirkninger tilknyttet DOAK.

### 6.2 Type legemiddelinteraksjon hos eldre

#### 6.2.1 DOAK og antidepressiva

Det var høyest antall tilfeller med interaksjoner mellom DOAK og antidepressiva. Helsepersonell som stilte spørsmål til RELIS i forbindelse med interaksjon mellom DOAK og antidepressiva, var klar over legemiddelinteraksjonen, men ville ikke nødvendigvis seponere noen av legemidlene. Helsepersonell uttrykte i flere kasus at pasienten hadde god effekt av antidepressiva-behandlingen. Det var spørsmål relatert til hvordan en skulle redusere dosen av enten DOAK eller antidepressiva, hvordan en skulle følge opp pasienten ved kombinasjonsbehandling, om det fantes antidepressiva som ikke interagerer med DOAK, eller hvilken antidepressiva som var best egnet i kombinasjon med DOAK. Dette tyder på at helsepersonell ønsket å fortsette med kombinasjonsbehandlingen, men de var usikre på hvordan de skulle håndtere slike legemiddelinteraksjoner på grunn av blødningsrisiko.

I statistisk prosesskontroll-dokumentet (SPC) til hver enkelt DOAK står det at en bør bruke DOAK med forsiktighet når det gis samtidig med SSRI eller SNRI, på grunn av økt blødningsfare. I SPCen til dabigatran står det at SSRI og SNRI signifikant øker risikoen for blødninger og at det bør gjøres en nøye nytte-risiko vurdering før bruk. Det skal kun gis dabigatran hvis fordelene oppveier ulempene (som her er blødningsrisikoen). I SPCen til de andre DOAK-preparatene står det ingenting om hvordan en skulle håndtere denne legemiddelkombinasjonen, utenom en advarsel om å være observant på økt blødningsrisiko (17-20).

En retrospektiv observasjonsstudie så på prevalensen av legemiddelinteraksjoner med DOAK hos eldre og hospitaliserte pasienter. Av de pasientene som hadde potensielle farmakodynamiske interaksjoner, var det 80 % som tok enten SSRI eller SNRI (desvenlafaksin, paroksetin, sertralin, citalopram, venlafaksin, escitalopram, duloksetin eller fluoksetin). Det var ingen tilfeller der pasienter som tok interagerende legemidler som var kontraindiserte (83). En retrospektiv populasjonsbasert kohortstudie undersøkte blødningsrisikoen ved kombinasjonsbehandling av DOAK eller VKA med SSRI. Det ble funnet flest hendelser med GIB, etterfulgt av hjerneblødninger og så blødningsanemi. Det ble funnet en signifikant økt blødningsrisiko ved kombinasjonsbehandling med SSRI eller annen antidepressiva og DOAK, sammenlignet med VKA. Det ble derimot konkludert med at kombinasjonsbehandling av SSRI med DOAK eller VKA hadde ingen vesentlig påvirkning på store eller klinisk relevante blødninger, sammenlignet med kombinasjonsbehandling av disse antikoagulasjonsmidlene med andre antidepressiva ved sykehusutskrivning (84).

I Helsedirektoratets nasjonale faglige råd om DOAK oppgis det råd til leger som forskriver DOAK om å følge anvisningene i preparatomtalen og følge opp pasienten i henhold til legemiddelinteraksjoner. For dabigatran oppgis det at en bør utvise forsiktighet ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen ved å hemme plateaggregasjonen, der SSRI og serotonin- og noradrenalinreopptaksinhibitor (SNRI) er nevnt. Det står derimot ikke noe om hvilken antidepressiva som er best egnet i kombinasjonsbehandling med DOAK, eller antidepressiva som ikke interagerer med DOAK, men derimot generelle tiltak ved overdose/forgiftning og blødninger (10). I norske retningslinjer for DOAK oppgis det at bruk av legemidler med mulighet for kjent interaksjon med de nye antikoagulantia, anbefales det dosejustering i henhold til legemidlets preparatomtale, eller eventuelt velge et annet legemiddel. Det anbefales også å bruke en interaksjonsdatabase for å avklare interaksjonsrisiko mellom DOAK og andre legemidler (69). Siden det ikke står spesifikke og klare retningslinjer om hvordan en skal håndtere kombinasjonsbehandling av antidepressiva og DOAK, kan det medføre vanskeligheter for helsepersonell å gjøre en riktig vurdering i legemiddelbehandling i en slik pasientsituasjon.

### 6.2.2 DOAK og antiepileptika

Det var to tilfeller som omhandlet interaksjon mellom DOAK og antiepileptika. I begge tilfellene tydet det på at helsepersonell ønsket å finne riktig antikoagulasjonsmiddel som kunne kombineres med antiepileptika-behandlingen, til tross for at de var klare over interaksjonsproblematikken.

I det ene tilfellet var det spørsmål om en kunne bruke edoksaban i kombinasjon med karbamazepin. I SPCen til edoksaban oppgis det at samtidig bruk av edoksaban og karbamazepin kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av edoksaban og bør brukes med forsiktighet (20). I SPCen til karbamazepin står det at samtlige DOAK kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av den direktevirkende perorale antikoagulant, som igjen medfører risiko for trombose. Dersom samtidig bruk var nødvendig ble det anbefalt tett oppfølging av tegn og symptomer på trombose (85). Det var imidlertid sett i en kasuistikk at edoksaban kunne kombineres med karbamazepin hos en 88 år gammel pasient som fikk behandling med karbamazepin for kronisk essensiell trigeminusnevralgi. Han ble innlagt på sykehuset og ble diagnostisert for NVAF. Pasienten fikk først apiksaban, og så ble det byttet over til edoksaban. Per dags dato står pasienten fortsatt på edoksaban og karbamazepin-behandling, med trygg oppfølging etter 18 måneder fra edoksaban ble initiert (86).

I det andre tilfellet var det spørsmål om sammenligning av legemiddelkombinasjonen av henholdsvis karbamazepin/dabigatran og karbamazepin/rivaroksaban. Karbamazepin kan påvirke antikoagulasjonseffekten til både dabigatran og rivaroksaban. Årsaken er at karbamazepin inducerer bl.a. P-glykoprotein (P-gp) og CYP3A4, der særlig rivaroksaban metaboliseres bl.a. via CYP3A4 og dabigatran er substrat for P-gp (87). I en kasusrapport ble det rapportert om en 53 år gammel mann som opplevde symptomer på kortpusthet og respiratoriske brystmerter etter bytte fra dalteparin til rivaroksaban, som tromboseprofylakse mot partiell kneartroplastikk. Pasienten gikk også på karbamazepin for epilepsi. Det ble trolig en redusert konsentrasjon av rivaroksaban som resulterte i PE (88). En annen kasusrapport beskriver en 55 år gammel mann som hadde opplevd smerter og hevelser i høyre legg. Pasienten ble behandlet for epilepsi med karbamazepin, men hadde i tillegg fire måneder tidligere startet med rivaroksaban 20 mg daglig grunnet venetrombose i høyre legg. Det ble målt for lav blodkonsentrasjon av rivaroksaban og preparatet ble derfor seponert. Det ble startet behandling med LMVH, etterfulgt av fenprokumon (89).

En annen kasusrapport beskriver to pasienter, der den ene pasienten var en 53 år gammel mann som fikk karbamazepin og dabigatran (150 mg, 2 ganger daglig) for behandling av epilepsi og atrieflimmer. På grunn av for lav blodkonsentrasjon av dabigatran, ble dosen økt til 150 mg, 3 ganger daglig. Den andre pasienten var en 66 år gammel kvinne med bipolar lidelse og tidligere PE og DVT. Hun byttet fra warfarin til dabigatran og fikk for lave blodkonsentrasjoner av dabigatran. Dette medførte seponering av dabigatran og hun gikk tilbake til warfarin (90).

Hjerneslag og cerebrovaskulære sykdommer er hovedårsaken (30-40 %) til symptomatisk epilepsi blant eldre. De fleste pasienter trenger langvarig behandling med antiepileptika. Det er derfor ikke sjeldent at pasienter må ha kombinasjonsbehandling med DOAK og antiepileptika. Kombinasjonsbehandlingen kan likevel føre til farmakologiske interaksjoner med alvorlige konsekvenser for pasientens helse. Antiepileptika kan føre til redusert absorpsjon eller økt metabolisme av DOAK, som igjen medfører redusert antitrombotisk effekt, samtidig som redusert metabolisme av DOAK kan føre til økt risiko for blødninger. Denne legemiddelinteraksjonen er særlig viktig hos epilepsi-pasienter. Dette er fordi krampeanfallet eksponerer pasienten for potensielle traumatiske skader, som kan være farlige for pasienter under antikoagulasjonsbehandling. Eldre antiepileptika som virker på cytochrom P450 isoenzymer, spesielt CYP3A4, som f.eks. fenobarbital, fenytoin og karbamazepin har større sannsynlighet for å gi en signifikant reduksjon av effekten av DOAK signifikant (spesielt faktor Xa-hemmere). Nyere antiepileptika derimot, som f.eks. lamotrigin eller pregabalin påvirker ikke CYP eller P-gp signifikant og har liten sannsynlighet for at de påvirker effekten av DOAK (87).

Det står ingenting om hvordan en skal håndtere kombinasjonsbehandling av DOAK og antiepileptika skal håndteres, noe om anbefalte antiepileptika som en kan bruke i kombinasjonsbehandling med DOAK eller hvilke DOAK-preparater som er mest foretrukket i slik behandling i norske retningslinjer eller i Helsedirektoratets nasjonale faglige råd om DOAK (10) (69). I norske retningslinjer om DOAK står det at P-gp induktoren karbamazepin gir redusert plasmakonsentrasjon/effekt av både dabigatran og rivaroksaban og henviser til preparatomtalen på SLV sin hjemmeside for mer utfyllende informasjon (69). Det samme står oppgitt i Helsedirektoratets nasjonale faglige råd for DOAK under tabell 11 "Overdosering/forgiftning/interaksjoner" for både dabigatran og rivaroksaban (10).

### 6.2.3 DOAK og NSAIDs

Det var fire spørsmål om kombinasjonsbehandling med NSAIDs og DOAK. Pasientene hadde enten muskel- eller leddplager og brukte NSAIDs for å behandle dette, samtidig som de gikk på DOAK. Basert på spørsmålene helsepersonell stilte til RELIS angående kombinasjonsbehandlingen av DOAK og NSAIDs, kan det tyde på at helsepersonell var klar over at det kunne foreligge en risiko ved kombinasjonsbehandlingen, men at de gjerne ville søke råd hos RELIS om pasienten likevel kunne fortsette på kombinasjonsbehandlingen for å behandle muskel- eller leddplagene. Det kan også tenkes at pasienten hadde behov for adekvat smertebehandling, der helsepersonell måtte vurdere nytte-/risikoprofilen ved denne kombinasjonsbehandlingen.

Beers' kriterier for bruk av potensielt uhensiktsmessige legemidler (PIM) hos eldre er en eksplisitt liste av PIM som bør unngås hos eldre mennesker generelt, samt de med spesifikke sykdommer eller syndromer, de som har fått foreskrevet redusert legemiddeldose eller blir nøye monitorert eller behandles med forsiktighet. Her ble det generelt anbefalt at kronisk bruk av NSAIDs, bør unngås hos høyrisikogrupper som har risiko for GIB eller magesår. Høyrisikogruppene inkluderer bl.a. alder > 75 år og de som tar antikoagulasjonsmidler. Det oppgis at PPI eller misoprostol kan redusere risikoen, men ikke eliminere den (91).

En dansk observasjonsstudie benyttet landsdekkende pasientregistre for å studere risikoen for GIB hos atrieflimmerpasienter som brukte kombinasjonen OAC og NSAIDs. Pasientene tok enten VKA, apiksaban, rivaroksaban eller dabigatran. Av 41 183 pasienter var det 21 % av DOAK-pasientene og 18 % av VKA-pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med NSAIDs. Samlet ble DOAK uten kombinasjonsbehandling assosiert med lavere risiko for GIB enn VKA, mens risikoen for GIB i begge grupper ble fordoblet ved kombinasjonsbehandling med NSAIDs. Det ble anbefalt at leger burde utvise forsiktighet ved forskrivning av NSAIDs for atrieflimmerpasienter som tar DOAK eller VKA (92).

En koreansk kasus-kontrollstudie hadde som hensikt å evaluere risikoen for blødningshendelser hos atrieflimmerpasienter som brukte kombinasjonsbehandling av NSAIDs eller SSRI og DOAK. Risikoen for blødningshendelser var høyere hos pasienter som tok kombinasjonsbehandling av NSAIDs og DOAK, sammenlignet med de som ikke tok noen av legemidlene. Risikoen for øvre GIB var også høyere hos pasienter som tok kombinasjonsbehandling med NSAIDs uten PPI, sammenlignet med ingen legemiddelbruk. Det ble konkludert med at når NSAIDs er nødvendig for DOAK-brukere med atrieflimmer, anbefales det at leger monitorerer blødningshendelsene og vurderer bruken av PPI, særlig for de som bruker kombinasjonsbehandling eller ved initiering av DOAK-behandling (93).

I Helsedirektoratets nasjonale råd for DOAK står det under tabell 11 "Overdosering/forgiftning/interaksjoner" at samtidig bruk av NSAIDs gir økt blødningsfare for dabigatran, rivaroksaban og apiksaban og det må utvises forsiktighet (10). Det samme oppgis i de norske retningslinjene for DOAK under "Interaksjoner med dabigatran/rivaroksaban/apixaban: Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk", og for mer utfyllende informasjon så henvises det til preparatomtalen på Legemiddelverkets hjemmeside (69).

#### 6.2.4 Interaksjon med alternativ medisin hos eldre

Det var fire tilfeller med interaksjon mellom kosttilskudd (Gelenk, Nutrilenk, Collagen plus og Sedix) og DOAK, med flest tilfeller for pasienter som brukte kosttilskudd for muskel- og leddplager. Det kan tenkes at de heller vil benytte kosttilskudd mot sine plager, fordi det har gitt dem god effekt. Dette ble sett i ett tilfelle, der pasienten opplevde god effekt av Nutrilenk. Det kan også være at pasienten hadde lyst til å forsøke å bruke kosttilskudd mot sine plager, før de benyttet seg av reseptpliktige legemidler. Det kan også tenkes at eldre som bruker kosttilskudd ved siden av sitt legemiddelregime ikke informerer legen om dette, men at det kan bli fanget opp på apoteket. Det kan også være at eldre pasienter ikke er klare over interaksjonen mellom kosttilskudd og DOAK eller ikke får spesifikk informasjon om dette på apoteket eller hos legen, og dermed tenker at det går greit å bruke det.

De aller fleste pasientene som går på DOAK får heller ikke jevnlig månedlig oppfølging av helsepersonell om bruken av DOAK. Selv om det kan være ønskelig for pasienten å slippe legemiddelmonitorering og færre legebesøk, resulterer det også i mindre pasientveiledning og kunnskap angående interaksjoner mellom antikoagulasjonsmidler og kosttilskudd (94). Det fins lite eller ingen tilgjengelig kunnskap når det gjelder kombinasjonsbruk av mat eller urtemedisiner med DOAK. I teorien kan mat eller urter som hemmer/induserer CYP3A4 interagere med farmakokinetikken til DOAK, men det eksisterer ikke direkte evidens på disse interaksjonene. Det er heller ingen dokumentasjon angående farmakodynamiske interaksjoner mellom DOAK med mat eller urtemedisiner. Noen matvarer og urtemedisiner interagerer med P-gp farmakokinetisk *in vitro*, men det er ingen tilgjengelig informasjon om disse substansene interagerer med DOAK og hvordan en eventuell interaksjon arter seg i klinisk praksis (95).

En amerikansk studie undersøkte prevalensen av "over-the-counter" (OTC) produkter (reseptfrie legemidler og kosttilskudd) som kunne ha potensielle alvorlige interaksjoner med apiksaban og vurdering av pasientens kunnskap om potensielle interaksjoner. Av respondentene som rapporterte var det 1/3 som tok minst ett OTC-produkt med potensielt alvorlige interaksjoner med apiksaban daglig/fleste dager. Det var 20,2 % av respondentene som inntok jevnlig (daglig/fleste dager) kosttilskudd med en potensielt alvorlig interaksjon med apiksaban. Pasienter som inntok jevnlig OTC produkt med en potensielt alvorlig interaksjon med apiksaban hadde mindre kunnskap om potensielle OTC interaksjoner, enn de som ikke tok det jevnlig. Det ble rapportert at 2/3 av respondentene forhørte seg med helsepersonell angående kombinasjonsbruken av OTC og apiksaban. Av den grunn var de også signifikant mer kunnskapsrike om potensielle interaksjoner med NSAIDs, enn de som ikke gjorde det. Det var derimot ingen signifikant forskjell i kunnskap om potensielle interaksjoner med ASA, Johannesurt eller fiskeolje (94).

I "Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban" under "Interaksjoner med naturlegemidler" og i "Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse" er det kun oppgitt Johannesurt som "trolig gir redusert effekt" ved samtidig bruk av DOAK. Det står ikke hvordan en skal håndtere interaksjoner med ulike typer alternativ medisin, og om det kan kombineres (10, 69).

### 6.3 Bivirkninger hos eldre

Det ble funnet tre tilfeller med lav/høy INR, to tilfeller med trombocytopeni og fem tilfeller med ulike bivirkninger (hematuri, blødningsrisiko, hodepine, svimmelhet, dårlig allmenntilstand, blodtrykksfall, økt APTT, tungpusthet, munntørret, bitter smak, svekket matlyst og ekkymose). Kun de sjeldne og mindre vanlige bivirkningene ved DOAK blir omtalt nærmere nedenfor.

#### 6.3.1 Trombocytopeni

I SPCen til dabigatran og rivaroksaban er trombocytopeni oppført som en mindre vanlig bivirkning (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere) eller sjelden bivirkning (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere) ved dabigatran og en mindre vanlig bivirkning ved rivaroksaban (17, 18).

En kaserapport beskriver to kasuistikker om trombocytopeni ved bruken av dabigatran. Den ene pasienten var en 73 år gammel mann som fikk administrert dabigatran for hjerneinfarkt i tre dager, der pasientens TPK-verdi ble redusert drastisk. Det ble foreslått at dabigatran hadde forårsaket trombocytopeni og purpura, og legemidlet ble dermed seponert. Dette førte til at TPK-verdien normaliserte seg igjen. En annen kasus omhandlet en 75 år gammel kvinne som erstattet warfarin med dabigatran i forebygging av hjerneinfarkt. Hennes TPK-verdi falt signifikant og dabigatran ble seponert. TPK-verdien normaliserte seg igjen. Årsaken til trombocytopeni kunne muligens være på grunn av interaksjon mellom dabigatran og trombin sin sterke bindingsaffinitet (96). En annen kaserapport beskriver en 66 år gammel atrieflimmerpasient som hadde fått rivaroksaban og flekainid i flere måneder, og som måtte til akuttavdelingen på grunn av mørkfarget avføring og utslett som hadde utviklet seg de siste dagene. TPK-verdien var for lav. Rivaroksaban og flekainid ble seponert under behandlingen og TPK-verdien normaliserte seg i løpet av seks dagers periode på sykehuset (97). I en annen kaserapport ble det beskrevet om en 75 år gammel mann med paroksysmal atrieflimmer som utviklet intrakranielle blødninger under warfarin-behandling. Da warfarin ble erstattet med rivaroksaban falt TPK-verdien drastisk, men den normaliserte seg etter at rivaroksaban ble seponert. Utvikling av trombocytopeni og TPK-verdiens raske normalisering ble observert igjen etter at rivaroksaban på nytt ble seponert etter nytt forsøk på administrering (98).



Den europeiske databasen med rapporterte bivirkninger viser at trombocytopeni er oppgitt som en bivirkning av dabigatran i 215 kasus i aldersgruppen 65-85 år og 59 kasus i aldersgruppen > 85 år. For rivaroksaban var trombocytopeni oppgitt som en bivirkning for 327 kasus i aldersgruppen 65-85 år og 73 kasus i aldersgruppen > 85 år (99).

WHO sin bivirkningsdatabase rapporterte 842 kasus med trombocytopeni for rivaroksaban. Det var oppgitt 177 kasus for aldersgruppen 65-74 år og 280 kasus for aldersgruppen  $\geq 75$  år. Det var rapportert tre kasus med trombocytopeni for rivaroksaban i Norge. Det var rapportert 435 kasus for trombocytopeni for dabigatran, hvor det var oppgitt 85 kasus for aldersgruppen 65-74 år og 204 kasus for aldersgruppen  $\geq 75$  år. Det var én kasus med trombocytopeni rapportert for dabigatran i Norge (100).

### 6.3.2 Tungpusthet, munntørrehet, bitter smak og svekket matlyst

Det var ett tilfelle der pasienten opplevde munntørrehet, tungpust, bitter smak og svekket matlyst etter oppstart av rivaroksaban. I SPCen til rivaroksaban er det kun munntørrehet som er oppgitt som en mindre vanlig bivirkning, men de andre bivirkningene er ikke nevnt (18). Det kan være at bitter smak og svekket matlyst har sammenheng med munntørrehet, siden vansker med å smake og svelge er orale symptomer på munntørrehet (101).

Det er oppgitt i NHS retningslinjene for forskrivning, monitorering og behandling av OAC at munntørrehet er en mindre vanlig bivirkning ved rivaroksaban (102). En retrospektiv kohortstudie så på langvarig bruk og sikkerhet av tre ulike DOAK-preparater (dabigatran, rivaroksaban og apiksaban) hos pasienter med NVAF. Det ble rapportert ett tilfelle med tungpusthet ved bruken av dabigatran (103).

Den europeiske databasen over rapporter om antatte bivirkninger viser at munntørrehet er blitt observert ved rivaroksaban i 115 kasus i aldersgruppen 65-85 år og 15 kasus i aldersgruppen > 85 år. Det er blitt oppgitt 4249 kasus for tung pust i aldersgruppen 65-85 år og 1330 kasus i aldersgruppen > 85 år. Redusert appetitt er blitt rapportert som en bivirkning i 218 kasus i aldersgruppen 65-85 år og 47 kasus i aldersgruppen > 85 år (99).

WHO sin bivirkningsdatabase rapporterer 287 kasus for munntørhet for rivaroksaban med 70 kasus for aldersgruppen 65-74 år og 82 kasus for aldersgruppen  $\geq 75$  år. Det er rapportert én kasus med munntørhet i Norge. WHO rapporterer 497 kasus for redusert appetitt for rivaroksaban, med 102 kasus i aldersgruppen 65-74 år og 172 kasus for de  $\geq 75$  år. Det er oppgitt 145 kasus for dysgeusi for rivaroksaban. Dysgeusi er definert som smaksforstyrrelser og omfatter bitter smak, men det er ikke spesifisert hvilken smaksforstyrrelse det gjelder i kasusene. Det er oppgitt 39 kasus for aldersgruppen 65-74 år og 32 kasus for aldersgruppen  $\geq 75$  år. Det er rapportert 2029 kasus for tung pust for rivaroksaban. Det er 430 kasus i aldersgruppen 65-74 år og 649 kasus i aldersgruppen  $\geq 75$  år (100).

WHOs internasjonale bivirkningsdatabase, kalt VigiBase, mottar spontanrapporter om mistenkte legemiddelbivirkninger fra varierte kilder. På grunn av stor grad av underreportering til databasen, kan ikke spontanrapportene alene brukes til å beregne insidens av en bivirkning eller konkludere årsakssammenheng mellom det aktuelle legemidlet og bivirkningen, da en ikke kjenner det reelle antall hendelser som har forekommet og som ikke har blitt rapportert. WHO understreker at datauttrekk fra bivirkningsdatabasen ikke representerer WHOs offisielle syn (104).

## **6.4 Behandling i spesielle situasjoner hos eldre**

### 6.4.1 Kreftpasienter

Det ble funnet tre tilfeller med spørsmål om bruk av DOAK til to prostatakreftpasienter og én brystkreftpasient. I ett tilfelle ble det spurt om warfarin var et likeverdig alternativ til enoksaparin hos en prostatakreftpasient, da helsepersonell ikke hadde kjennskap til bruk av DOAK hos denne pasientgruppen. Det kan tenkes at helsepersonell ville vurdert å bruke DOAK hos denne pasienten, dersom det fantes god nok dokumentasjon på at DOAK kunne blitt benyttet hos prostatakreftpasienter. Generelt kan det være at det er for lite dokumentasjon angående bruk av DOAK hos kreftpasienter.

Det er noen få randomiserte, åpne kliniske studier som har sammenlignet bruken av edoksaban, rivaroksaban eller apiksaban med dalteparin (LMVH) hos kreftpasienter (105-108). Hokusai VTE Cancer-studien studerte kreftpasienter med VTE. Edoksaban-gruppen (LMVH i minst 5 dager, etterfulgt av edoksaban 60 mg daglig) ble sammenlignet med dalteparin-gruppen (200 IU/kg subkutant daglig i 1 måned, etterfulgt av 150 IU/kg daglig) i minst 6 måneder. Det var ingen signifikant forskjell i risiko for tilbakevendende VTE mellom gruppene, men signifikant høyere risiko for store blødninger hos edoksaban-gruppen sammenlignet med dalteparin-gruppen (105). SELECT-D-studien studerte kreftpasienter med PE, tilfeldig PE eller symptomatisk nedre-ekstremitets proksimal DVT. Rivaroksaban-gruppen (15 mg, to ganger daglig i 3 uker, og så 20 mg daglig) ble sammenlignet med dalteparin-gruppen (200 IU/kg subkutant daglig i 1 måned, etterfulgt av 150 IU/kg daglig) i totalt 6 måneder. Det ble konkludert med at rivaroksaban var assosiert med relativt lav tilbakevendelse av VTE, men høyere risiko for CRNM sammenlignet med dalteparin (106). ADAM VTE-studien så på kreftpasienter med VTE. Apiksaban-gruppen (10 mg, to ganger daglig i syv dager, etterfulgt av 5 mg, 2 ganger daglig) ble sammenlignet med dalteparin-gruppen (200 IU/kg subkutant i 1 måned, etterfulgt av 150 IU/kg daglig) i over 6 måneder. Det var ingen signifikant forskjell i store blødninger mellom gruppene. Det var signifikant lavere risiko for VTE hos apiksaban-gruppen, sammenlignet med dalteparin-gruppen (107). Caravaggio-studien randomiserte kreftpasienter med DVT eller PE. Apiksaban-gruppen ble sammenlignet med dalteparin-gruppen (samme dosering i begge grupper som i ADAM VTE-studien) i 6 måneder. Apiksaban var minst like effektiv som subkutant dalteparin i behandling av kreft-assosiert VTE, uten økt risiko for store blødninger (108). I Hokusai VTE Cancer-, ADAM VTE- og Caravaggio-studien ble brystkreftpasienter inkludert. Det ble ikke spesifikt nevnt at prostatakreftpasienter ble inkludert i studiene, men de var heller ikke nevnt i eksklusjonskriteriene (105, 107, 108). I SELECT-D-studien ble ingen av de ovennevnte kreftpasient-gruppene spesifikt nevnt, men de var heller ikke omtalt i eksklusjonskriteriene (106).

I Helsedirektoratets anbefalinger om DOAK oppgis det at verken dabigatran, rivaroksaban eller apiksaban skal brukes som tromboseprofylakse hos kreftpasienter under tabell 2 "Tromboseprofylakse hos kreftpasienter" (10). Norske retningslinjer for DOAK gir en svak anbefaling ved bruk av LMVH framfor DOAK som tromboseprofylakse hos kreftpasienter. Det oppgis at apiksaban og rivaroksaban har foreløpige data fra RCT på profylaktisk bruk hos kreftpasienter, men at det ikke har blitt identifisert direkte sammenligninger av profylaksedoser med heparin mot DOAK (69).

#### 6.4.2 Pasienter med svekket nyrefunksjon

Det var to tilfeller som gjaldt bruk av OAC til pasienter med redusert nyrefunksjon. I begge tilfellene omhandlet spørsmålene til RELIS om valget av antikoagulantia til en pasient med svekket nyresvikt, og om OAC kunne være et egnet valg for pasienten. Det kan være vanskelig å vurdere adekvat antikoagulasjonsbehandling og riktig dosering og valg av OAC for en pasient med redusert nyrefunksjon, siden det er flere forsiktighetsregler en må ta hensyn til.

I den ene henvendelsen til RELIS fra 2016, ble det spurt om rivaroksaban var et godt valg for en atrieflimmerpasient med redusert nyrefunksjon (GFR 45 ml/min). Dette kunne helsepersonell funnet svar på i norske retningslinjer for DOAK under "Pasienter som behandles med rivaroksaban" (69), i Helsedirektoratets nasjonale anbefalinger for DOAK oppgis det i tabell 3 under "Dosering av DOAK" (10). I den andre henvendelsen til RELIS fra 2018, ble det stilt spørsmål om hvordan man starter behandlingen med warfarin ved overgang fra rivaroksaban til warfarin. Svaret på dette står i norske retningslinjer for DOAK under "Ved bytte fra DOAK til warfarin"(69) og i Helsedirektoratets nasjonale råd for DOAK under tabell 10 "Bytte mellom ulike blodfortynnende legemidler – Overgang fra DOAK til warfarin" (10). Siden det var henvendelser til RELIS som ble gjort etter at de norske retningslinjene og de nasjonale rådene for DOAK ble publisert, ville det vært mulig for helsepersonell å finne svar på egen hånd.

#### 6.4.3 Pasienter med ekstrem overvekt/undervekt

Det var flest spørsmål som handlet om doseendringer (økning/reduksjon av dose av DOAK) ved unormal vekt. I de tre spørsmålene tilknyttet dette, handlet det ene om behov for økning av dose ved overvekt, mens de to andre handlet om dosering ved undervekt.

Det er begrenset dokumentasjon på effekt og sikkerhet ved bruken av DOAK hos pasienter med ekstrem kroppsvekt (dvs. < 50 kg eller > 150 kg). Når DOAK ble sammenlignet med VKA i AF- og VTE-studiene, var det ingen signifikant forskjell i effekt og sikkerhet ved DOAK hos overvektige pasienter sammenlignet med de med lavere kroppsvekt, til tross for farmakokinetiske og farmakodynamiske endringer hos overvektige pasienter. En metaanalyse av VTE-pasienter indikerte at effekt og sikkerhet ved bruken av DOAK ble opprettholdt hos pasienter med en kroppsvekt > 100 kg. Siden det var få pasienter med ekstrem kroppsvekt i studiene, var effekten og sikkerheten ved DOAK hos disse pasientene usikker. Distribusjons-

volumet til DOAK er relatert til kroppsvekt, og dermed kan ekstrem kroppsvekt påvirke legemidlets effekt eller sikkerhet (109). På grunn av begrenset dokumentasjon på dette området, kan det være vanskelig for helsepersonell å vurdere riktig dosering av DOAK til en overvektig/undervektig pasient, og dermed henvender de seg til RELIS for å få svar.

Det ble gjennomført en systematisk oversiktsstudie som så på effekten og sikkerheten av DOAK-preparatene sammenlignet med warfarin i VTE-behandling av ekstremt overvektige pasienter, og en metaanalyse som inkluderte fem retrospektive observasjonsstudier ble utført. Det ble funnet at DOAK-preparatene var minst like effektive som warfarin i reduksjon av VTE tilbakefall og store blødninger. Det ble konkludert med at bruken av DOAK-preparatene hos ekstremt overvektige pasienter (kroppsvekt > 120 kg eller KMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) var minst like effektive som warfarin, med tanke på effekt og sikkerhet. Det ble oppfordret til å utføre en RCT for å bekrefte at DOAK-preparatene er minst like effektive som warfarin hos ekstremt overvektige pasienter og for å understøtte deres funn (110).

#### 6.4.4 Pasienter som skal utføre tannoperasjon

Det var to henvendelser, en fra 2015 og én fra 2018 fra helsepersonell om tiltak tilknyttet bruk av DOAK ved en tannoperasjon. En kan finne svar på begge henvendelsene i Helsedirektoratets nasjonale råd for DOAK under tabell 6 ”Småkirurgi og medisinske prosedyrer (elektive) – Tannsten og tanntrekking” (10). Begge henvendelsene ble stilt etter Helsedirektoratets nasjonale råd om bruken av DOAK ble publisert. Det kan tyde på at helsepersonell som stilte spørsmål om denne problemstillingen ikke var klar over at det var publisert norske retningslinjer om dette temaet og DOAK. Det kan også være at de henvendte seg til RELIS for å få en bekreftelse på hvordan en skulle håndtere antikoagulasjonsbehandling i forbindelse med en tannoperasjon, på grunn av bekymring for blødningskomplikasjoner.

En prospektiv observasjonsstudie sammenlignet forekomsten av postoperative blødningshendelser etter en tannekstraksjon hos eldre pasienter som enten fikk DOAK eller VKA uten seponering eller modifikasjon av antikoagulasjonsbehandlingen, samt evaluering av risikofaktorer som påvirket postoperative blødninger etter en tannekstraksjon hos pasienter som fikk DOAK-behandling. Det ble sett signifikante forskjeller i forlenging av APTT og forsinkelse mellom siste legemiddeladministrasjon til tannoperasjon ble utført. Det ble konkludert med at tannekstraksjoner trygt kunne utføres hos pasienter som fikk DOAK-

behandling, uten seponering i forkant og at lokale homeostatiske prosedyrer er tilstrekkelig for å forhindre postoperative blødninger (111). En annen studie så på insidensen av blødningskomplikasjoner etter en tannimplantatoperasjon hos pasienter som gikk på rivaroksaban, uten seponering eller modifisering av legemiddeldose. De som gikk på rivaroksaban (18 pasienter) i over 6 måneder før implantatoperasjonen, ble sammenlignet med en kontrollgruppe (39 friske personer). Det ble konkludert med at tannoperasjon hos pasienter som fikk rivaroksaban trygt kunne utføre lokale homeostatiske prosedyrer, uten å seponere eller å modifisere rivaroksaban-dosen (112). En studie evaluerte insidensen av blødningskomplikasjoner etter en tannimplantatoperasjon hos pasienter som fikk dabigatran etter en spesifikk protokoll. De som gikk på dabigatran (29 pasienter) i over 6 måneder før implantatoperasjonen ble sammenlignet med en kontrollgruppe (42 friske personer). Det ble konkludert med at tannimplantatoperasjonen hos pasienter som tok dabigatran trygt kunne utføres 12 timer etter siste dose av dabigatran, forutsatt at lokale homeostatiske prosedyrer ble fulgt og at ny legemiddeldose ble tatt 8 timer etter operasjonen (113).

## **6.5 Legemiddelbytte hos eldre**

### **6.5.1 Legemiddelbytte på grunn av alkohol**

Det var tre tilfeller der det ble stilt spørsmål om hvordan en skulle håndtere kombinasjonen alkohol og warfarin og om inntak av alkohol var god nok grunn til å bytte fra warfarin til DOAK. I to av tilfellene var pasientene alkoholmisbrukere, og i det tredje tilfellet hadde en pasient med forhøyet INR-verdi et ønske om å drikke alkohol ved sosiale anledninger.

I SPCen til Marevan (warfarin) oppgis at det skal utvises særlig forsiktighet ved alkoholisme. Det står også alkoholmisbrukere kan ha vansker med å gjennomføre behandlingen, da det er en forutsetning at pasienten har evne til å overholde den forskrevne doseringen nøyaktig. Det oppgis at alkoholinntak bør begrenses til et minimum, f.eks. 2 flasker øl eller 1-2 glass vin, der et større inntak kan øke risikoen for hypoprotrombinemi og blødninger (114). Det kan være problematisk å følge doseringen til warfarin så nøyaktig som mulig, dersom mengden og hyppigheten av alkoholinntaket i stor grad varierer og det ikke blir tatt hensyn til warfarin-dosen. Dersom de to andre pasientene som led av alkoholisme hadde hatt et stabilt og jevnt alkoholinntak som ikke blir endret, kan det teoretisk sett være enklere å justere warfarin-dosen ift. INR. Hyppige INR-kontroller kan være en fordel i forbindelse med å gi riktig warfarin-dosering hos alkoholmisbrukere. I motsetning til dersom pasienten får DOAK, hvor en ikke kan

monitorere antikoagulasjonseffekten og dermed risikere blødningsrisiko. I SPCen til warfarin (Marevan) oppgis det at warfarin er kontraindisert hos pasienter med økt blødningsrisiko, der alkoholisme er nevnt som en av punktene, da oppfølging kan være vanskelig og at antikoagulerende behandling ikke kan administreres sikkert, samt at høyt alkoholinntak med samtidig leversvikt forsterker warfarin-effekten (115). Det betyr at alkohol kan påvirke warfarin sin antikoagulasjonseffekt og dermed blant annet føre til økt blødningsrisiko, dersom det er dårlig etterlevelse av warfarin. Warfarin er ikke anbefalt til alkoholikere, av den grunn at det kan være utfordrende for denne pasientgruppen å etterleve denne behandlingen.

En kasusrapport handlet om en 58 år gammel pasient som fikk warfarin-behandling (samt ASA) i forebygging av iskemisk hjerneslag. Pasienten hadde stabil INR, men verdien økte når han begynte å ha et konstant inntak av øl, selv om det var et lavt inntak. Etter at pasienten sluttet å drikke ble INR-verdien normalisert. Denne kasuistikken avslører et potensiale for at også et lavt alkoholinntak kan forhøye INR-verdiene. Det anbefales at man bør vise forsiktighet når pasienten står på mange legemidler. Når warfarin og alkohol tas samtidig er det viktig med tett oppfølging med INR-kontroller (116).

I ”Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse” står det at det er ingen kjente interaksjoner mellom alkohol og dabigatran/apiksaban/rivaroksaban under ”Interaksjoner med mat og alkohol”, men at alkoholmisbruk er en faktor som er forbundet med økt blødningsrisiko (69). I ”Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban - nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon” oppgis det i tabellen for ”Interaksjoner med mat og alkohol at det er ”ingen kjente” interaksjoner for DOAK, og ”mange interaksjoner, bl.a. variasjon i vitamin K i kosten” for warfarin” (10).

I de europeiske retningslinjene for behandling av atrieflimmer oppgis det at overdrevent alkoholinntak er en modifiserbar risikofaktor for blødninger ved OAC-behandling. Overdrevent alkoholinntak defineres som > 14 enheter per uke, og telles som 1 poeng i HAS-BLED-skåringskjema. HAS-BLED-skåringskjema har moderat til sterk evidens for å predikere blødningsrisiko hos en pasient (117).

I de europeiske retningslinjene for DOAK hos atrieflimmerpasienter står det at det er viktig å evaluere modifiserbare risikofaktorer for blødninger, som f.eks. overdrevent alkoholinntak ved DOAK-behandling (118), selv om alkohol ikke er nevnt i noen av SPCene til DOAK-preparatene (17-20).

Selv om det ikke står spesifikt nevnt i de norske retningslinjene eller i Helsedirektoratets nasjonale råd om håndtering av alkoholinntak hos DOAK-pasienter, er det viktig å ta hensyn til at alkohol er en faktor som kan gi økt blødningsrisiko, samt at det ikke finnes en metode for å måle antikoagulasjonseffekten av DOAK-preparatene enda. Av den grunn kan det være risikofylt å bytte over fra warfarin til DOAK. På en annen side kan det fra pasientens perspektiv være noe mer lettvint for en alkoholmisbruker som har jevnt alkoholinntak å bruke DOAK fremfor warfarin, dersom de synes warfarin-behandlingen er mer tungvint og ikke opplever økt blødningstendens ved bruk av DOAK.

En prospektiv ikke-intervensjons registerstudie, kalt GARFIELD-AF, hentet data fra pasienter med nyligdiagnostisert AF fra 35 land. Her ble det sett på nøkkelfaktorer som var avgjørende for valg mellom DOAK og VKA. Resultatene viste at forskrivning av DOAK var mer foretrukket blant pasienter med moderat alkoholinntak. Her var både pasienter som var avholdende, til de med alt fra lett til moderat til høyt alkoholinntak inkludert (119).

### 6.5.2 Legemiddelbytte på grunn av INR-måling

Det var seks spørsmål som handlet om legemiddelbytte mellom DOAK og warfarin/heparin på grunn av INR-målinger. Siden det var flere pasienter som ønsket å unngå INR-målinger, kan det tenkes at legen ønsket å bytte fra warfarin til DOAK, fordi dette var pasientens ønske, og ikke nødvendigvis på grunn av medisinske årsaker. Dersom pasienten uttrykker at det er enklere å bruke DOAK fremfor warfarin, er det større sannsynlighet for at pasienten inntar legemidlet kontinuerlig og dermed oppnår høyere etterlevelse. I andre tilfeller var det problemer med å justere warfarin-dosen ift. INR, noe som kan være utfordrende for pasienten som tilstreber en adekvat warfarin-behandling. I slike tilfeller kan det dermed være mer praktisk å bruke DOAK, der INR-målinger ikke er nødvendige. Pasienten må likevel følge doseringen til DOAK så nøyaktig som mulig og ha god etterlevelse av DOAK-behandlingen.



En amerikansk studie viste at atrieflimmerpasientene som byttet fra warfarin til DOAK skyldtes oftere en bekymring i forhold til brukervennligheten til warfarin (37,5 %), enn en klinisk årsak (16,5 %). De vanligste årsakene til bytte var ustabil INR, utfordringer med tilgang til laboratorier for å ta blodprøver eller behov for jevnlig blodprøver for dosejusteringer og bekymringer relatert til sin egen etterlevelse (120). En annen amerikansk prospektiv studie viste derimot at det kun var 31,7 % som foretrakk DOAK fremfor warfarin, etter å ha sammenlignet alle potensielle fordeler ved begge legemidlene. De som ønsket DOAK var pasienter som hadde lavere tid i terapeutisk område (TTR) sammenlignet med de som foretrakk warfarin (121). En studie så på VTE-pasienters tanker om preferanser og bekymringer rundt antikoagulasjonsbehandling. Da var det 70,1 % av pasientene som var komfortable med å bruke DOAK, fordi det var utfordrende å monitorere INR ved warfarin-behandling. Resterende som var uenige, var ofte eldre pasienter og det var mindre sannsynlig at de fikk foreskrevet DOAK ved oppstart av antikoagulasjonsbehandling. Kun 17,7 % var sterkt enige om at jevnlig INR-målinger ville gjøre det mindre sannsynlig at de ville bruke legemidlet. Dette var oftere pasienter som fikk foreskrevet DOAK som deres initielle behandling og ikke de som startet med warfarin, de som gikk på DOAK som nåværende behandling, eller de som ikke fikk noen form for antikoagulasjonsbehandling (122). En kanadisk undersøkelse viste at det å slippe å ta blodprøver var signifikant viktigere for dabigatran- og rivaroksaban-pasienter, enn for apiksaban- og warfarin-pasienter. Andre faktorer som spilte en rolle ved bruken av antikoagulasjonsmidler var effekten av legemidlet i forebygging av hjerneslag, sikkerhetsprofilen til legemidlet og legeanbefaling. anbefaling fra farmasøyt og langvarig klinisk erfaring med legemidlet spilte derimot en mindre viktig rolle for valg av legemiddel (123). En kinesisk studie så på atrieflimmerpasienter som enten fikk dabigatran eller warfarin som antikoagulasjonsbehandling. Hovedgrunnene for å avslutte med warfarin skyldtes bivirkninger (andre bivirkninger enn blødninger) (42,9 %), INR-monitorering (25,7 %) og mindre blødninger (11,4 %). Det var ingen forskjell i hvor fornøyde de var med behandlingen. Det var høyere frafall hos pasienter som fikk dabigatran-behandling sammenlignet med de som fikk warfarin. Dette skyldtes hovedsakelig at dabigatran var dyrere enn warfarin og at det ikke var dekket gjennom medisinsk forsikring da undersøkelsen ble gjennomført (124).

I norske retningslinjer for DOAK står det at pasienter som har hatt tidligere ustabil INR ikke bør ikke ha utvidede kontrollintervaller, samt at INR bør følges tettere i forbindelse med livsstilsendringer, ferier, seponering eller oppstart av annen medikasjon (69). I Helsedirektoratets nasjonale faglige råd om DOAK står det under tabell 14 ”Laboratoriekontroll” ved ustabil INR, så skal man ha kortere intervaller i forbindelse med kontroll/oppfølging (10).

De europeiske retningslinjene i behandlingen av atrieflimmer anbefaler at leger informerer pasienten om fordeler og ulemper ved behandlingsalternativene. Det anbefales at legen diskuterer potensiell byrde ved behandlingen og inkluderer pasientens meninger om det, når det tas en beslutning om hvilken behandling som skal benyttes. For pasienter som går på VKA med lav TTR, f.eks.  $TTR < 70\%$ , er det følgende behandlingsalternativer: enten bytter man fra VKA til DOAK og prøver å sikre god etterlevelse, eller at man forbedrer TTR gjennom faglig rådgivning til pasienten og tar mer frekvente INR-kontroller (117).

### 6.5.3 Legemiddelbytte av andre årsaker

Det var tre eldre kasus (fra 2011-13), der det ble stilt spørsmål om å bytte fra dalteparin til dabigatran, warfarin til dabigatran og wafarin til rivaroksaban. Det fantes på dette tidspunktet ikke norske retningslinjer eller nasjonale råd for bruk av DOAK, og det er derfor forståelig at det var vanskeligere for helsepersonell å finne svar på hvordan disse byttene skulle gjøres. Det var derimot kasus fra etter januar 2013 og frem til 2018, hvor det ble stilt spørsmål om å bytte fra warfarin til DOAK og motsatt, og hvor det var offentlig tilgang på tidligere utgaver av ”Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban” (125) og ”Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse” (begge var publisert i 2013) (126). Dette tyder på at helsepersonell i disse kasusene ikke har benyttet seg av eller hadde kjennskap til de norske retningslinjene om bruk av DOAK, og dermed henvendt seg til RELIS angående denne problemstillingen. Disse retningslinjene dekket spørsmålene om legemiddelbytte fra warfarin til dabigatran, apiksaban og rivaroksaban og motsatt, samt bytte fra hepariner til DOAK. De eldre og de nyeste utgavene av nasjonale råd og norske retningslinjer for DOAK dekker imidlertid ikke temaene om å bytte fra apiksaban til dabigatran, fra ASA til apiksaban eller warfarin eller fra warfarin til edoksaban (10, 69, 125, 126).

## **6.6 Vurdering av helsepersonell**

I 20,6 % av totalt 586 kasus, ble det vurdert at helsepersonell kunne ha løst problemstillingen på egen hånd, fordi det etter mitt syn finnes tilgjengelig litteratur som gav svar på spørsmålene. Årsakene til at helsepersonell henvender seg til RELIS for å få svar på en problemstilling kan være av flere grunner.

En grunn kan være at de ikke vet hvilke kilder som skal benyttes for å finne svaret på problemstillingen, eller at de ikke kjenner til de norske retningslinjene om DOAK. Det kan være mangel på nok faglig kunnskap om DOAK til å vite hvordan de skal håndteres. En annen grunn kan være et ønske om å dobbeltsjekke med RELIS at behandlingen som gis er riktig. En tredje grunn være at helsepersonell ikke har kapasitet til å finne ut svaret på egen hånd, har for dårlig tid på sykehuspost eller apotek eller ikke har litteratur tilgjengelig. En fjerde grunn er at man sparer tid på at RELIS finner ut av problemstillingen. Det kan heller ikke utelukkes at de nasjonale behandlingsretningslinjene for antikoagulasjonsbehandling ikke er fulldekkende nok i alle pasientsituasjoner til å gi helsepersonell svar på alle problemstillinger tilknyttet bruk av DOAK som de møter på.

## **6.7 Helsedirektoratets nasjonale råd og norske retningslinjer om DOAK**

### **6.7.1 Legemiddelbytte**

Det er mangelfull informasjon i Helsedirektoratets nasjonale råd og norske retningslinjer om DOAK for hvordan en skal håndtere en pasientsituasjon, der pasienten går på DOAK-behandling og er en alkoholmisbruker eller ønsker å drikke alkohol ved anledning. Det står kun at alkohol er forbundet med økt blødningsrisiko i de norske retningslinjene (69), noe som kan gjøre det vanskelig for helsepersonell å vurdere om bruk av DOAK er trygt hos pasienter som lider av alkoholisme eller ønsker å drikke alkohol ved behov.

Det står både i Helsedirektoratets nasjonale råd og norske retningslinjer om DOAK at en bør ha tettere intervaller med INR-monitorering, samt at det står i retningslinjene at en bør følge med på pasientens livsstil og evt. vurdere seponering og oppstart av annen antikoagulantia ved ustabil INR (10, 69). Det står derimot ikke spesifikke og detaljerte vilkår, hvilke faktorer eller hvilke labprøver en bør vurdere og om pasientens ønske om å bytte legemiddel er en faktor som skal tas med i betraktningen. Dette kan være en utfordring for helsepersonell som skal foreta en vurdering og foreta legemiddelbytte fra warfarin til DOAK.

Verken Helsedirektoratets nasjonale råd eller retningslinjer om DOAK dekker informasjon om hvordan en foretar legemiddelbytte mellom to DOAK-preparater, mellom blodplatehemmer og DOAK eller VKA eller mellom edoksaban og warfarin.

#### 6.7.2 Interaksjoner med legemidler og alternativ medisin

Det står i Helsedirektoratets nasjonale råd og norske retningslinjer om DOAK at helsepersonell bør følge anvisning i preparatomtalen for legemidlet, følge opp i forbindelse med legemiddelinteraksjoner eller eventuelt velge et annet legemiddel ved interaksjon mellom DOAK og antidepressiva (10, 69). Det mangler mer detaljert beskrivelse i Helsedirektoratets råd og norske retningslinjer om DOAK om håndtering av denne kombinasjonsbehandlingen, da antidepressiva er vanlig å bruke hos eldre. Det bør tas med en nærmere beskrivelse av hvilke antidepressiva som kan gi lavest blødningsrisiko ved kombinasjon med DOAK, hvordan man øker/reducerer dosen av legemidlene og hvilke labprøver eller andre faktorer en bør ta hensyn til ved oppfølging av pasienten.

Det oppgis i både Helsedirektoratets nasjonale råd og norske retningslinjer om DOAK kun tre antiepileptikum (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital), hvor det står at disse legemidlene kan gi redusert plasmakonsentrasjon av DOAK og økt blødningsfare, og at det bør utvises forsiktighet (10, 69). Det mangler derimot nærmere beskrivelser for helsepersonell om hva en bør gjøre dersom en må foreta denne kombinasjonshandlingen hos denne pasientgruppen, f.eks. i henhold til justering av dosering av legemidlene, hvilke antiepileptika som er tryggere å kombinere med de ulike DOAK-preparatene og hvordan pasienten bør følges opp.

Det oppgis at samtidig bruk av NSAIDs i kombinasjon med DOAK kan gi økt blødningsrisiko og at en derfor må utvise forsiktighet, samt henvisning for mer utfyllende informasjon til preparatomtalen på SLV sin side i både Helsedirektoratets nasjonale råd og retningslinjer om DOAK (10, 69). Dette kan være problematisk for helsepersonell, i tilfeller der en faktisk må bruke NSAIDs for å gi nok smertebehandling, fordi det er dette som har gitt best effekt hos pasienten og det er ingen andre smertestillende alternativer som har gitt nok effekt. Her burde det fremkomme mer informasjon om hvilke typer NSAIDs som er tryggere i bruk hos eldre, samt at en bør vurdere PPI ved kombinasjonsbehandling for å redusere blødningsrisiko.

Det er kun oppgitt Johannesurt som kan interagere med DOAK i både retningslinjene og de nasjonale rådene om DOAK (10, 69). Dette er ikke tilstrekkelig informasjon eller råd til helsepersonell angående bruk av alternativ medisin hos denne pasientgruppen. Det er trolig ikke mulig å nevne alle mulige kosttilskudd og alternative medisiner som en bør unngå ved kombinasjon med DOAK i retningslinjene. Det fins for lite dokumentasjon på interaksjoner mellom plantebaserte produkter og legemidler. Det fins interaksjonsstudier på noen få plantebaserte produkter, men der kunnskap finnes er denne basert på kasuistikker av varierende kvalitet (127). Av denne grunn anbefales det i utgangspunktet ikke å anbefale kombinasjonsbehandling med DOAK og alternativ medisin, på grunn av sikkerhetsmessige årsaker og grunnet for lite kunnskap angående gjeldende tema.

### 6.7.3 Behandling i spesielle situasjoner

I Helsedirektoratets nasjonale råd for kreftpasienter oppgis det at verken dabigatran, rivaroksaban eller apiksaban kan brukes som tromboseprofylakse hos kreftpasienter (10). I de norske retningslinjene om DOAK derimot, er det en svak anbefaling om bruk av LMVH framfor DOAK som tromboseprofylakse hos kreftpasienter. Det oppgis at DOAK hos kreftpasienter trolig har en sammenlignbar effekt på VTE med LMVH. Det blir begrunnet med forslag om LMVH framfor DOAK på grunn av usikkerhet rundt blødningsrisiko ved bruk av DOAK i denne pasientgruppen. Det ble oppgitt en liste, men den var ikke uttømmende for ulike typer kreftpasienter, der en ved fare for blødningsrisiko ikke skulle vurdere DOAK hos kreftpasienten (69).

Både i retningslinjene og nasjonale råd om DOAK står det tilstrekkelig informasjon om bruken av DOAK hos pasienter med svekket nyrefunksjon, til at helsepersonell kan gjøre en selvstendig vurdering i denne pasientsituasjonen (10, 69).

I Helsedirektoratets nasjonale råd om DOAK oppgis det at overdosering kan forekomme dersom pasienten er eldre og spesielt ved samtidig lav vekt. Det står også informasjon om dosereduksjon for apiksaban ved atrieflimmerpasienter der kroppsvekt  $\leq 60$  kg er en av faktorene (10). I de norske retningslinjene om DOAK oppgis det at de har ikke hatt kapasitet til å lage anbefalinger for dosering av DOAK ved overvekt (69).

I forbindelse med prosedyrer som inkluderer tannsten, tanntrekking og større tanninngrep, står dette godt nok detaljert i Helsedirektoratets nasjonale råd om DOAK til at helsepersonell kan ta en selvstendig vurdering i denne pasientsituasjonen (10).

## **6.8 Styrker og svakheter med studien**

Det er flere begrensninger ved denne studien. Verken test-retest-reliabilitet eller interreliabilitet er blitt testet av hvordan kasusene ble kategorisert i henhold til RELIS sine kategorier. Da kasusene inneholder temaer som dekker flere av RELIS sine kategorier, kan det være lett å kategorisere feil. Kun kasus der alder  $\geq 65$  år er oppgitt eller når "eldre" ble spesifikt nevnt i kasusene ble kategorisert som "eldre". Dette kan være en svakhet ved studien, da det kan være at kasus som omhandlet eldre pasienter, hvor alder/eldre ikke er nevnt i kasusen, ikke har blitt inkludert og at henvendelser for kategorien "eldre" kan være underestimert.

Det kan hende spørsmålet fra helsepersonell til RELIS og svaret fra RELIS i en kasus kan tolkes på en annen måte av en annen forsker. Da repeterbarhet alene ikke er et kriterium for å ivareta dataens pålitelighet, må man utføre andre strategier for å påvise det.

I stedet for å utføre dokumentanalyse av henvendelser kunne man f.eks. utført f.eks. intervjuer av helsepersonell om deres kjennskap til bruken av DOAK hos den eldre pasientgruppen, hvilke problemstillinger de har i forbindelse med bruken av DOAK og bakgrunnen til det. Dette kunne avklart hvilke problemstillinger helsepersonell har med DOAK og hvilke fagområder som det trengs mer forskning eller bedre nasjonale veiledere.

I tabellene 2-7 har jeg utført en subjektiv anbefaling for preferert DOAK-preparat i forhold til indikasjon basert på gjennomgang av store kliniske studier, og sammenligning mellom de ulike preparatene for hver enkelt indikasjon. Det er bygget på en subjektiv sammenligning og ikke en metaanalyse eller en klinisk studie. Av den grunn er ikke dette nok for å anbefale det virkestoffet som er mest egnet til den enkelte indikasjonen for leger som skal forskrive DOAK til sine pasienter. Hadde det blitt utført f.eks. en klinisk studie, der en hadde sammenlignet alle DOAK-preparatene mot hverandre for en bestemt indikasjon med samme betingelser for den samme studiepopulasjonen og kommet frem til samme konklusjon, ville dette styrket mine funn og anbefalinger.

## 7 Konklusjon

I forbindelse med forskrivning og bruk av DOAK var flest henvendelser fra helsepersonell relatert til legemiddelinteraksjoner. Utfordringer som forekom hyppigst i forbindelse med bruken av DOAK hos eldre var legemiddelbytte mellom warfarin og DOAK, interaksjoner relatert til DOAK, antidepressiva og kosttilskudd for ledd- og muskelplager, behandling av eldre i spesielle situasjoner og justering av dose av antikoagulantia. Dette viser at ikke alt er kjent når det gjelder utfordringer tilknyttet forskrivning og bruk av antikoagulantia. Det er behov for mer kunnskap og veiledning.

De nasjonale behandlingsretningslinjene for antikoagulasjonsbehandling var ikke detaljerte nok i alle pasientsituasjoner, til at helsepersonell kunne vurdere god behandling av pasientene som gikk på DOAK ved enkelte situasjoner. Basert på disse funnene er det behov for oppdatering av Helsedirektoratets nasjonale råd om DOAK, samt mer detaljert informasjon i de nasjonale behandlingsretningslinjene for antikoagulasjonsbehandling om enkelte pasientsituasjoner som forekommer hyppig ved bruk av DOAK generelt og hos den eldre pasientgruppen. Dette vil hjelpe helsepersonell i å ta en god og faglig vurdering ved behandling av pasientene som går på DOAK.

## 8 Litteraturliste

1. Rawal A et al. Current status of oral anticoagulant reversal strategies: a review. *Ann Transl Med.* 2019;7(17):411-.
2. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost.* 2014;12(10):1580-90.
3. Kirchhof P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
4. Staerk L et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2016;38(12):907-15.
5. Bui C. Direktevirkende antikoagulantia - DOAK Store norske leksikon: Store norske leksikon; 2019 [updated 18.12.2019; cited 2020 25.08]. Available from: [https://snl.no/direktevirkende\\_antikoagulantia\\_-\\_DOAK](https://snl.no/direktevirkende_antikoagulantia_-_DOAK).
6. Aamodt A et al. Atrieflimmer og hjerneslag. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2013;133(14):1453-7.
7. Norsk legemiddelhandbok. Tabell 3 CHA2DS2-VASc  
Norsk legemiddelhandbok: Norsk legemiddelhandbok; [cited 2020 06.09]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/T8.15/Tabeller>.
8. Potpara T et al. Reliable identification of "truly low" thromboembolic risk in patients initially diagnosed with "lone" atrial fibrillation: the Belgrade atrial fibrillation study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(2):319-26.
9. Lip G. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: when, how, and why? *Eur Heart J.* 2013;34(14):1041-9.
10. Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon. Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban [Electronic report]. Oslo: Helsedirektoratet; 2015 [cited 2020 03.11]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/antikoagulasjonsmidlene-warfarin-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban>.
11. Vranckx P et al. The Significance of Drug-Drug and Drug-Food Interactions of Oral Anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7(1):55-61.
12. Norsk legemiddelhandbok. Warfarin Norsk legemiddelhandbok: Norsk legemiddelhandbok; [cited 2020 20.08]. Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.5.1/Legemidler\\_ved\\_blodsykdommer](https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.5.1/Legemidler_ved_blodsykdommer).



13. D'Andrea G et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*. 2005;105(2):645-9.
14. Rutherford O et al. Antidotbehandling ved bruk av direktevirkende antikoagulasjonsmidler. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2018:1-8.
15. Statistikk fra Reseptregisteret [Internet]. 2020 [cited 05.07.20]. Available from: <http://www.reseptregisteret.no/>.
16. Folkehelseinstituttet. Om Reseptregisteret [Electronic article]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2005 [updated 23.07.2020; cited 2020 04.11]. Available from: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/reseptregisteret/om-reseptregisteret/>.
17. Felleskatalogen. SPC (Pradaxa) Oslo: Felleskatalogen; [cited 2020 05.07]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_no.pdf).
18. Felleskatalogen. SPC (Xarelto) Oslo: Felleskatalogen; [cited 2020 05.07]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_no.pdf).
19. Felleskatalogen. SPC (Eliquis) Oslo: Felleskatalogen; [cited 2020 05.07]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_no.pdf).
20. Felleskatalogen. SPC (Lixiana) Oslo: Felleskatalogen; [cited 2020 05.07]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_no.pdf).
21. Caldeira D et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;81:209-14.
22. Sharma M et al. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2015;132(3):194-204.
23. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *Pain Med*. 2009;10(6):1062-83.

24. Helsedirektoratet. Psykiske lidelser hos eldre Oslo: Helsedirektoratet; 2019 [updated 02.05.2019; cited 2020 08.10]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/psykiske-lidelser-hos-eldre>.
25. Chen A et al. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):1-27.
26. Khorana A et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1891-4.
27. Michael B et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(11):1289-303.
28. Lobraico-Fernandez J et al. Elderly Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Drugs R D.* 2019;19(3):235-45.
29. Sadlon A, Tsakiris D. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:1-25.
30. Malik A et al. Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age. *Am J Cardiol.* 2019;123(12):2051-7.
31. Masnoon N et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230.
32. Pasca S et al. Direct Oral Anticoagulants for Very Elderly People With Atrial Fibrillation: Efficacy and Safe Enough? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(1):58-63.
33. Farsad B et al. Evaluation of Time in Therapeutic Range (TTR) in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Receiving Treatment with Warfarin in Tehran, Iran: A Cross-Sectional Study. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(9):4-6.
34. Abraham N et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1014-22.
35. Amin A et al. Risk of stroke/systemic embolism, major bleeding and associated costs in non-valvular atrial fibrillation patients who initiated apixaban, dabigatran or rivaroxaban compared with warfarin in the United States Medicare population. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(9):1595-604.
36. Melien Ø et al. Vitamin K i matvarer og effekt av warfarin. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2003;123:1862-3.

37. Tvedt T. Forhøyet INR og behandling av blødninger ved behandling med Marevan eller DOAK Helse Bergen: Helse Bergen; 2019 [updated 08.10.2019; cited 2020 18.10]. Available from: <https://kvalitet.helse-bergen.no/docs/pub/dok24604.pdf>.
38. European Medicines Agency. SPC (Ondexxya) Amsterdam: European Medicines Agency; [updated 01.04.2020; cited 2020 18.10]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_en.pdf).
39. Felleskatalogen. Praxbind Oslo: Felleskatalogen; [updated 28.08.2020; cited 2020 10.09]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/praxbind-boehringer-ingelheim-612071>.
40. Schwarb H, Tsakiris D. New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. Dent J 2016;4(1):1-11.
41. Ganetsky M et al. Dabigatran: Review of Pharmacology and Management of Bleeding Complications of This Novel Oral Anticoagulant. J Med Toxicol. 2011;7(4):281-7.
42. Connelly D. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation 2016 [cited 2020 03.11]; 297(7893):[1-4 pp.]. Available from: <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/infographics/new-oral-anticoagulants-for-stroke-prevention-in-atrial-fibrillation/20201755.article>.
43. Connolly S et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51.
44. Patel M et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.
45. Granger C et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92.
46. Connolly S et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364(9):806-17.
47. Giugliano R et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104.
48. Schulman S et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361(24):2342-52.
49. Schulman S et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation. 2014;129(7):764-72.
50. Büller H et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 2012;366(14):1287-97.

51. Bauersachs R et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510.
52. Agnelli G et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808.
53. Büller H et al. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15.
54. Schulman S et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):709-18.
55. Wells P et al. Long-term Anticoagulation With Rivaroxaban for Preventing Recurrent VTE: A Benefit-Risk Analysis of EINSTEIN-Extension. *Chest*. 2016;150(5):1059-68.
56. Weitz J et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1211-22.
57. Agnelli G et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699-708.
58. Eriksson B et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2178-85.
59. Lassen M et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2776-86.
60. Lassen M et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807-15.
61. Fuji T et al. Safety and Efficacy of Edoxaban, an Oral Factor Xa Inhibitor, Versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis After Total Knee Arthroplasty: The STARS E-3 Trial. *Thromb Res*. 2014;134(6):1198-204.
62. Eriksson B et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370(9591):949-56.
63. Eriksson B et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2765-75.
64. Kakkar A et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9632):31-9.

65. Lassen M et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2487-98.
66. Fuji T et al. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. *Thromb J.* 2015;13(1):27-.
67. Mega J et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(1):9-19.
68. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige råd Helsedirektoratet: Helsedirektoratet; 2019 [updated 06.02.2019; cited 2020 24.10]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/produkter/om-helsedirektoratets-normerende-produkter#nasjonalefagligeraad>.
69. Vandvik P. Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse MAGICapp: Norsk Selskap for Trombose og Hemostase; 2020 [updated 27.05.2020; cited 2020 03.11]. Available from: [https://files.magicapp.org/guideline/b91add9d-87c2-498c-8237-241d8d08b4e2/published\\_guideline\\_4246-2\\_0.pdf](https://files.magicapp.org/guideline/b91add9d-87c2-498c-8237-241d8d08b4e2/published_guideline_4246-2_0.pdf).
70. RELIS. Om RELIS RELIS: RELIS; [cited 2020 31.10]. Available from: <https://relis.no/content/3581/Om%20RELIS>.
71. RELIS. RELIS årsrapport 2019 [Electronic report]. RELIS: RELIS; 2020 [cited 2020 03.11]. Available from: <https://relis.no/multimedia/492/RELIS-Arsrapport-2019>.
72. Eek A. 2020.
73. RELIS. Still Spørsmål RELIS: RELIS; [cited 2020 20.08]. Available from: [https://relis.no/still\\_sporsmal](https://relis.no/still_sporsmal).
74. RELIS. Antikoagulantia, alkohol og nyrefunksjon RELIS: RELIS; 2013 [updated 22.05.2013; cited 2020 20.08]. Available from: [https://relis.no/sporsmal\\_og\\_svar/4-4646?source=relisdb](https://relis.no/sporsmal_og_svar/4-4646?source=relisdb).
75. RELIS. Overgang fra dabigatran til warfarin RELIS: RELIS; 2013 [updated 15.07.2013; cited 2020 20.08]. Available from: [https://relis.no/sporsmal\\_og\\_svar/3-8099?source=relisdb](https://relis.no/sporsmal_og_svar/3-8099?source=relisdb).
76. RELIS. Manglende effekt av apiksaban ved overvekt? RELIS: RELIS; 2017 [updated 22.06.2017; cited 2020 20.08]. Available from: [https://relis.no/sporsmal\\_og\\_svar/5-4839?source=relisdb](https://relis.no/sporsmal_og_svar/5-4839?source=relisdb).
77. Babar Z. Pharmacy Practice Research Methods [Electronic book]. Singapore: Springer Singapore Pte. Limited; 2020 [cited 2020 03.11]. Available from: <https://link-springer-com.ezproxy.uio.no/book/10.1007%2F978-981-15-2993-1>.

78. Malterud K. Kvalitative forskningsmetoder for medisin og helsefag. 4. utg. ed. Oslo: Universitetsforlaget; 2017.
79. Johannessen A et al. Introduksjon til samfunnsvitenskapelig metode. 5. utg. ed. Oslo: Abstrakt 2016.
80. Merriam S. Qualitative research: a guide to design and implementation. 2nd ed. San Francisco: Jossey-Bass; 2009.
81. RELIS. RELIS databasemanual. 2013.
82. Lee E, Lee A. Thrombocytopenia. Prim Care. 2016;43(4):543-57.
83. Forbes H, Polasek T. Potential drug-drug interactions with direct oral anticoagulants in elderly hospitalized patients. Ther Adv Drug Saf. 2017;8(10):319-28.
84. Sheikh Rezaei S et al. SSRI co-medication with NOAC or VKA does not increase hospitalisation for bleeding: A retrospective nationwide cohort study in Austria 2010-2015. J Geriatr Psychiatry. 2019;34(8):1194-9.
85. Felleskatalogen. SPC (Tegretol Retard) Oslo: Felleskatalogen; [updated 05.04.2018; cited 2020 26.10]. Available from: [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatmtaler/Spc/0000-07239.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatmtaler/Spc/0000-07239.pdf).
86. Di Gennaro L et al. Carbamazepine interaction with direct oral anticoagulants: help from the laboratory for the personalized management of oral anticoagulant therapy. J Thromb Thrombolysis. 2019;48(3):528-31.
87. Galgani A et al. Pharmacokinetic Interactions of Clinical Interest Between Direct Oral Anticoagulants and Antiepileptic Drugs. Front Neurol. 2018;9:1067-.
88. Risselada A et al. Pulmonary embolism due to interaction between rivaroxaban and carbamazepine. Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157(52):1-3.
89. Stöllberger C, Finsterer J. Recurrent venous thrombosis under rivaroxaban and carbamazepine for symptomatic epilepsy. Neurol Neurochir Pol. 2017;51(2):194-6.
90. Laureano M et al. Measurement of Dabigatran Drug Levels to Manage Patients Taking Interacting Drugs: A Case Report. Am J Med. 2016;129(10):247-8.
91. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2015;63(11):2227-46.
92. Olsen A et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulation and non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. Eur Heart J. 2019;6(5):292-300.

93. Lee M et al. Concomitant Use of NSAIDs or SSRIs with NOACs Requires Monitoring for Bleeding. *Yonsei Med J.* 2020;61(9):741-9.
94. Tarn D et al. Prevalence and Knowledge of Potential Interactions Between Over-the-Counter Products and Apixaban. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(1):155-62.
95. Di Minno A et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev.* 2017;31(4):193-203.
96. Kang H et al. Thrombocytopenia induced by dabigatran: two case reports. *BMC Neurol.* 2017;17(1):1-4.
97. Pop M et al. Drug-induced thrombocytopenia after anticoagulation with rivaroxaban. *Am J Emerg Med.* 2018;36(3):1-2.
98. Mima Y et al. Acute thrombocytopenia after initiating anticoagulation with rivaroxaban. *Intern Med.* 2014;53(21):2523-7.
99. Europeisk database over rapporter om antatte bivirkninger [Internet]. [cited 20.10.2020]. Available from: <http://www.adrreports.eu/no/index.html>.
100. VigiAccess [Internet]. [cited 18.10.2020]. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>.
101. Birkeland J, Løkken P. Munntørhet - forekomst, diagnostikk og kliniske problemer. *Nor Tannlegeforen Tid.* 2005;115(11):636-40.
102. Foster A. Oral Anticoagulants (VKA and NOAC) - Guidelines for prescribing, monitoring and management Wirral Medicines Management: Wirral Medicines Management; 2015 [cited 2020 03.11]. Available from: [https://mm.wirral.nhs.uk/document\\_uploads/guidelines/AnticoagulantOralGuidelinesforprescribingmonitoringandmanagement.pdf](https://mm.wirral.nhs.uk/document_uploads/guidelines/AnticoagulantOralGuidelinesforprescribingmonitoringandmanagement.pdf).
103. Al-Khalili F et al. The safety and persistence of non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients treated in a well structured atrial fibrillation clinic. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(4):779-85.
104. WHO. Statement of reservations, limitations and conditions relating to data released from Vigibase, the WHO global database on individual case safety reports (ICSRs). WHO: WHO; 2018 [updated 20.11.2018; cited 2020 30.10]. Available from: [https://www.who-umc.org/media/164610/umc\\_caveat.pdf](https://www.who-umc.org/media/164610/umc_caveat.pdf).
105. Raskob G et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;378(7):615-24.

106. Young A et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23.
107. McBane R et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy - associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2019;18(2):411-21.
108. Agnelli G et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-607.
109. De Caterina R et al. The Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Heart Disease: Section V-Special Situations. *Thromb Haemost*. 2019;119(1):14-38.
110. Elshafei M et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in morbidly obese patients with acute venous thromboembolism: systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020:1-9.
111. Mauprivez C et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(5):146-55.
112. Gómez-Moreno G et al. Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(6):730-3.
113. Gómez-Moreno G et al. Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29(6):644-8.
114. Felleskatalogen. SPC (Marevan) Oslo: Felleskatalogen; [updated 25.03.2020; cited 2020 26.10]. Available from:  
[https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-04456.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-04456.pdf).
115. Felleskatalogen. SPC (Warfarin) Oslo: Felleskatalogen; [updated 13.05.2020; cited 2020 27.10]. Available from:  
[https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/09-6993.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/09-6993.pdf).
116. Havrda D et al. Enhanced antithrombotic effect of warfarin associated with low-dose alcohol consumption. *Pharmacotherapy*. 2005;25(2):303-7.
117. Hindricks G et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020:1-125.
118. Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93.



119. Haas S et al. Predictors of NOAC versus VKA use for stroke prevention in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: Results from GARFIELD-AF. *Am Heart J*. 2019;213:35-46.
120. Hale Z et al. Prescribing trends of atrial fibrillation patients who switched from warfarin to a direct oral anticoagulant. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(2):283-8.
121. Wright J et al. Assessing patient preferences for switching from warfarin to direct oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(4):596-602.
122. Lutsey P et al. Anticoagulant Preferences and Concerns among Venous Thromboembolism Patients. *Thromb Haemost*. 2018;118(3):553-61.
123. Andrade J et al. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Can J Cardiol*. 2016;32(6):747-53.
124. Geng Y et al. Patient-Reported Treatment Satisfaction with Dabigatran versus Warfarin in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in China. *Thromb Haemost*. 2018;118(10):1815-22.
125. Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon. Informasjon om warfarin og de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban [Electronic report]. Oslo: Helsedirektoratet Statens legemiddelverk; 2013 [cited 2020 03.11]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-de-nye-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apiksaban/Publikasjoner/IS-2050-antikoagulerende.pdf>.
126. Vandvik P. Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse MAGICapp: Norsk Selskap for Trombose og Hemostase; 2013 [updated 08.04.2015; cited 2020 03.11]. Available from: [https://files.magicapp.org/guideline/e94dc5b4-e4c5-11e4-920a-0a1c34ba4d2a/1\\_0/pdf/published\\_guideline\\_1-1\\_0.pdf](https://files.magicapp.org/guideline/e94dc5b4-e4c5-11e4-920a-0a1c34ba4d2a/1_0/pdf/published_guideline_1-1_0.pdf).
127. Nergård C. Bivirkninger av plantebaserte produkter. *Nor Farmaceut Tidsskr*. 2013;7-8:36-40.