

IS-2050

Informasjon om de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivarokksaban og apiksaban

Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen
antikoagulasjon

Januar 2013



Innhold

1. Introduksjon	4
2. Generell informasjon om de nye antikoagulasjonsmidlene	6
3. Forebygging av bivirkninger	14
4. Melding av bivirkninger	15
5. Laboratorieanalyser ved behandling med nye perorale antikoagulasjonsmidler	16
6. Praktiske råd ved behandling med medikamentell intravenøs trombolyse av akutt hjerneinfarkt ved samtidig bruk av perorale antikoagulasjonsmidler	22
7. Referanser	24
Vedlegg 1: Eksempler på beregning av GFR	25
Vedlegg 2: Informasjon og praktisk kliniske råd	26

Forkortelser

APCR:	Aktivert protein C-resistens
APTT:	Aktivert partiell tromboplastintid
ASA:	Acetylsalisylsyre
CYP:	Cytokrom P-450 enzym
DIC:	Disseminert intravaskulær koagulasjon
DVT:	Dyp venetrombose
GFR:	Glomerulær filtrasjonsrate
INR:	Internasjonal Normalisert Ratio
LE:	Lungeembolisme
NOKLUS:	Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus
NSAID:	Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (Non Steroid Anti Inflammatory Drugs)
NYHA:	New York Heart Association (vedrørende funksjonell klassifisering av hjertesvikt i klassene NYHA I-IV)
Pgp:	P-glykoprotein (effluks transport protein)
POCT:	Point of Care Testing (pasientnær testing)
RELIS:	Regionalt legemiddelinformasjonsenter
RE-LY:	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (Klinisk multisenterstudie; ClinicalTrials.gov number, NCT00262600)
SEE:	Systemisk embolisme
SLV:	Statens legemiddelverk
SNRI:	Selektive noradrenalin- og serotoninreopptakshemmere (Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors)
SPC:	Summary of Product Characteristics (preparatomtale)
SSRI:	Selektive serotoninreopptakshemmere (selective serotonin reuptake inhibitor)
TIA:	Transitorisk iskemisk atakk
UFH:	Ufraksjonert heparin
VTE:	Venøs tromboembolisme

1. Introduksjon

Dette dokumentet inneholder kortfattet informasjon om de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, apiksaban og rivaroksaban, melding av bivirkninger og relevant informasjon om laboratorieanalyser. I et eget vedlegg er det gitt råd til behandlende lege vedrørende praktisk håndtering av gitte kliniske situasjoner for pasienter som allerede er satt på behandling med perorale antikoagulasjonsmidler.

Det understrekes at alle leger som vil forskrive blodfortynnende legemidler må søke utfyllende informasjon og sette seg nøye inn i preparatomtalene. De må følge indikasjoner, dosering, forsiktighetsregler og kontraindikasjoner nøye. For mer detaljerte opplysninger om de nye antikoagulasjonsmidlene henvises det bl.a. til preparatomtalene, Summary of Product Characteristics (SPC), om de enkelte substanser på hjemmesiden til Statens legemiddelverk (www.legemiddelverket.no).

De nye legemidlene skiller seg fra warfarin ved at det ikke rutinemessig legges til grunn en overvåking av blodfortynningsgraden. Legen må derfor følge opp de enkelte pasienter og eventuelt endre doseringen i takt med endringer i pasientenes kliniske situasjon (alder, interagerende legemidler, nyrefunksjon).

En nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antitrombotisk behandling med tverrfaglig sammensetning ble nedsatt av Helsedirektoratet i samarbeid med Statens legemiddelverk etter oppnevning av representanter fra Den norske legeforening, Norges Farmaceutiske Forening, Norsk Sykepleierforbund, Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon og Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (Noklus). Den nasjonale rådgivende spesialistgruppen står ansvarlig for informasjonen i gjeldende dokument. Dokumentet har vært gjenstand for faglige innspill og kommentarer i relevante fagmiljø. Det vil også fremover bli gjenstand for fortløpende oppdatering i samsvar med tilgang til ny informasjon og i samsvar med de nasjonale faglige retningslinjer innen antitrombotisk behandling som vil bli publisert senere.

Takk for innspill fra arbeidsgruppen for utarbeidelse av nasjonale faglige retningslinjer innen antitrombotisk behandling v/overlege Per Olav Vandvik, Sykehuset Innlandet, avd. sjef Arnljot Tveit, Vestre Viken, overlege Eivind Berge, Oslo universitetssykehus, overlege Anders Dahm, Oslo universitetssykehus, ekspertgruppe ved Oslo universitetssykehus i forbindelse med utforming av informasjon og praktisk kliniske råd (vedlegg 2 i dette dokument), Hilde Røshol Statens legemiddelverk og Carola Henriksson, Oslo universitetssykehus.

23. januar 2013

Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjonsbehandling

Per Morten Sandset,

spesialist i hematologi, prof., forskningsleder, Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon, Oslo universitetssykehus HF

Waleed Ghanima,

spesialist i hematologi, overlege, dr.med., Medisinsk avdeling, Sykehuset Østfold Fredrikstad (varamedlem)

Lene G. Dalbak

spesialist i allmennmedisin, fastlege, Lillestrøm legesenter

Anne Hege Aamodt

spesialist i nevrologi, overlege, ph.d., Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF

Jan Eritsland

spesialist i kardiologi, overlege, dr.med., Kardiologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus HF

Per Wiik Johansen

spesialist i klinisk farmakologi, overlege, dr.med., Avdeling for farmakologi, Oslo Universitetssykehus HF

Kristine Lundereng

spesialist i klinisk farmasi, klinisk farmasøyt, Sykehusapoteket i Levanger, Sykehusapotekene i Midt-Norge HF/Medisinsk avdeling Sykehuset Levanger, Helse Nord-Trøndelag HF.

Anne Vegard Stavelin

bioingeniør/doktorgradsstudent, Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen/ Noklus, Haraldsplass Diakonale Sykehus, Bergen

Ann-Helen Kristoffersen

spesialist i medisinsk biokjemi, overlege/doktorgradsstudent, Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland Universitetssykehus/Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen

Vigdis Bache Semb

sykepleier, Tromboseklinikken, Bærum sykehus, Vestre Viken HF

Per Westli

Landsforeningen for hjerte- og lungesyke (LHL)

Steinar Madsen

spesialist i kardiologi, medisinsk fagdirektør/avdelingsoverlege, Statens legemiddelverk

Øyvind Melien

spesialist i klinisk farmakologi, dr. med., seniorrådgiver Helsedirektoratet

2. Generell informasjon om de nye antikoagulasjonsmidlene

Råd til leger som forskriver nye antikoagulasjonsmidler

- Nye perorale antikoagulasjonsmidler har i omfattende kliniske utprøvningsprogrammer vist like god effekt og sikkerhet som tradisjonelle antikoagulasjonsmidler.
- Oppstart med nytt peroralt antikoagulasjonsmiddel igangsettes av behandelende lege etter en nøye vurdering av indikasjoner, dosering, forsiktighetsregler og kontraindikasjoner i forhold til den enkelte pasient.
- Sett deg nøye inn i preparatomtalen før evt. bruk, se SPC (legemiddelverket.no) for informasjon om indikasjoner, dosering, forsiktighetsregler og kontraindikasjoner og følg disse nøye.
- De nye perorale antikoagulasjonsmidlene er kontraindiserte eller skal brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon og ved mistanke om blødning/økt blødningsrisiko og/eller leversykdom. Det anbefales derfor å analysere kreatinin og eGFR, samt hemoglobin, trombocytter, ALAT og bilirubin før oppstart og ved eventuelle komplikasjoner/bivirkninger. Oppstartsverdier av INR og APTT kan være nyttige med tanke på eventuelle senere behov for vurdering av antikoagulasjonsgrad.
- Ønsket behandlingseffekt og redusert risiko for blødning kan oppnås ved riktig oppfølging fra legens side og med god etterlevelse (compliance) fra pasientens side. Pasienter må få grundig informasjon om at legemiddelet skal tas nøyaktig som bestemt og at de ikke må slutte uten etter avtale med legen.
- Vær spesielt oppmerksom på at en eventuell reduksjon i pasientens nyrefunksjon under behandling med de nye perorale antikoagulasjonsmidlene kan føre til akkumulering av legemiddel og økt blødningsfare. Kreatinin og eGFR bør derfor vurderes ved endringer i pasientens tilstand som kan påvirke nyrefunksjon (f.eks akutt sykdom eller forverring av tilstand og/eller oppstart av legemidler som kan påvirke nyrefunksjon).
- Peroral antikoagulasjonsbehandling innebærer økt risiko for blødninger og ved manglende virkning risiko for blodpropp.
- Ved evt. bytte fra warfarin (Marevan) til nytt peroralt antikoagulasjonsmiddel, må anvisningene for gjennomføring av bytte følges nøye (se preparatomtale og nedenfor).
- Vær spesielt oppmerksom på evt. bytte hos pasienter som får sine medisiner ferdigpakket i multidose. Det må kontrolleres spesielt at pasienter som starter opp med et nytt antikoagulasjonsmiddel

ved evt. feil eller misforståelse ikke fortsetter med tidligere gitt antikoagulasjonsmiddel samtidig. En slik kombinasjon kan få svært alvorlige følger.

- Merk at pasienter med mekanisk hjerteventil ikke skal behandles med de nye antikoagulasjonsmidlene.
- Følg anvisningene i preparatomtalen vedrørende kontrollopplegg og følg opp pasientene med henblikk på dosejustering i henhold til alder, nyrefunksjon, leverfunksjon og legemiddelinteraksjoner.
- Bruk ved andre sykdomstilstander enn de som omfattes av indikasjonen kan medføre alvorlige konsekvenser.
- Alle de nye antikoagulasjonsmidlene står på Legemiddelverkets overvåkingsliste. Bivirkninger meldes til RELIS (se nedenfor). Det er viktig å få meldinger om både blødninger og terapivikt (tromboembolisme). Legen bør være nøye med å beskrive den kliniske situasjonen omkring bivirkningen, og resultater av laboratorieprøver (APTT, INR, hemoglobin, trombocytter, kreatinin/eGFR, leverprøver) dersom disse foreligger.
- For de fleste pasienter er det ikke nødvendig å monitorere effekten av legemidlene. Ved norske sykehus er det for tiden ingen laboratorieanalyse som kan måle effekten av de nye antikoagulasjonsmidlene. Den enkelte lege må derfor følge opp pasientene og eventuelt endre doseringen i takt med endringer i pasientens kliniske situasjon (alder, interagerende legemidler, nyrefunksjon).

Dabigatran etexilat (Pradaxa)

Farmakokinetikk/dynamikk

Dabigatran etexilat er en direkte faktor IIa-(trombin) hemmer. Dabigatran etexilat er et inaktivt prodrug som omdannes raskt til det farmakologisk aktive dabigatran etter inntak. Biotilgjengeligheten er lav og dabigatran doseres derfor høyere enn de to andre nye perorale antikoagulantia. Maksimal konsentrasjon oppnås 0.5 - 2 timer etter inntak. Dabigatran metaboliseres ikke over CYP450-systemet, men er substrat for efflukstransportproteinet P-glykoprotein (Pgp).

Dabigatran skilles for det meste ut gjennom nyrene (85%). Legemiddelet har en gjennomsnittlig halveringstid på om lag 14 timer hos friske, eldre mennesker. Halveringstiden øker gradvis med reduksjon i GFR (28 timer v/GFR < 30 ml/min), og det er risiko for akkumulering av dabigatran med økt blødningsrisiko ved betydelig nedsatt nyrefunksjon. Dosereduksjon kan være nødvendig (se SPC), evt. bør annet legemiddel velges ved nedsatt nyrefunksjon. Til tross for den korte halveringstiden bør man være oppmerksom på at dabigatran bør seponeres et par dager før kirurgi og andre prosedyrer (lengre ved nedsatt nyrefunksjon) for å redusere blødningsrisiko under prosedyren.

Hos de fleste pasienter har legemiddelet en forutsigbar dose-respons, og trenger ikke monitoreres rutinemessig.

Godkjente indikasjoner for dabigatran

Atrieflimmer (110 mg og 150 mg kapsler):

Forebygging av hjerneinfarkt og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer med en eller flere av følgende risikofaktorer:

- tidligere hjerneinfarkt, TIA (transitorisk iskemisk atakk) eller systemisk embolisme (SEE)
- venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon < 40 %
- symptomatisk hjertesvikt > New York Heart Association (NYHA) klasse 2
- alder ≥ 75 år
- alder ≥ 65 år og en av følgende: diabetes, koronarsykdom eller hypertensjon

Forebygging av VTE ved hoft- og knekirurgi (75 mg og 110 mg kapsler):

Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotese kirurgi eller total kneprotese kirurgi.

Dosering

Doseringsanvisning må følges nøye, se preparatomtale pkt. 4.2 for [75 mg](#), [110 mg](#) og [150 mg](#). Husk justering av dose ved nedsatt nyrefunksjon.

Hvordan ta legemiddelet?

Kapslene kan tas med eller uten mat og skal svelges hele med vann. Kapslene må ikke knuses eller åpnes da dette kan gi økt blødningsrisiko.

Glemt dose ved forebygging av hjerneinfarkt og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer:

Det er viktig å ta legemiddelet til fast tid som bestemt av legen. Dersom legemiddelet glemmes, vil beskyttelsen mot hjerneinfarkt eller blodpropp raskt tapes.

Dersom en dose glemmes, kan denne dosen tas opptil 6 timer før neste planlagte dose. Dersom det gjenstår mindre enn 6 timer til neste planlagte dose skal den glemte dosen utelates.

Det må ikke tas dobbel dose som en erstatning for glemt dose.

Overgang ved evt. bytte fra warfarin til dabigatran

Dersom det finnes indikasjon for å bytte fra warfarin til dabigatran ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer skal warfarin-behandlingen stoppes og dabigatran startes opp når INR ≤2.0.

Forsiktighetsregler

Se preparatomtale pkt. 4.4 for [75 mg](#), [110 mg](#) og [150 mg](#).

Kontraindikasjoner

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min)
- Aktiv klinisk blødning
- Skade eller tilstand med signifikant økt risiko for større blødninger

- Samtidig behandling med andre antikoagulasjonsmidler som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært (LMV) heparin (enoksaparin, dalteparin, tinzaparin), heparinderivater (fondaparinuks), perorale antikoagulasjonsmidler (warfarin, rivaroksaban, apiksaban), untatt i situasjoner som bytte til eller fra dabigatran eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent
- Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og takrolimus

Svangerskap og amming

Skal ikke brukes under svangerskap, hvis ikke strengt nødvendig. Ikke anbefalt ved amming

Interaksjoner

Se preparatomtale for beskrivelse av interaksjonsrisiko, evt. foreta et [interaksjonssøk](#).

Bl.a. må forsiktighet utvises ved evt. samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen ved å hemme plateaggregasjonen.

Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko omfatter bl.a. bruk av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert acetylsalisylsyre (ASA), klopidogrel, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og selektive noradrenalin- og serotoninreopptakshemmere (SNRI), evt. andre legemidler som kan svekke hemostasen. Data fra fase III-studien RE-LY hos pasienter med atrieflimmer viste at samtidig bruk av platehemmere, ASA eller klopidogrel doblet forekomsten av større blødninger både med dabigatran etexilat og warfarin.

Interaksjoner med legemidler som påvirker efflukstransportproteinet Pgp kan forekomme. Pgp-hemmere som verapamil, amiodaron, kinidin, ketokonazol og klaritromycin kan øke konsentrasjonen av dabigatran, mens Pgp-indusere som rifamipicin, karbamazepin, fenytoin eller Johannesurt kan redusere konsentrasjonen. Disse legemidlene bør ikke benyttes samtidig med dabigatran.

Siden dabigatran ikke metaboliseres av CYP450-systemet, er det ikke forventet interaksjonspotensiale på dette grunnlag.

Refusjon

Dabigatran har refusjon på blå resept for indikasjonen forebygging av VTE etter hoftel eller kneprotesekirurgi og ved behandling av atrieflimmer. Se informasjon i [Legemiddelsøk for dabigatran](#). Informasjon om blå resept fremkommer under fanen «Refusjon»

Rivaroksaban (Xarelto)

Rivaroksaban er en direkte faktor Xa-hemmer. Maksimal konsentrasjon oppnås 2 - 4 timer etter peroralt inntak. Biotilgjengeligheten er høy; 80-100 % ved dosen 10 mg. Rivaroksaban metaboliseres over CYP450-systemet og er samtidig også substrat for transporteffluksproteinet Pgp. Metaboliseringen over CYP450 omfatter ca. 2/3 av inntatt dose og skjer via CYP3A4 og CYP2J2, samt via CYP-uavhengige mekanismer. Ca. 1/3 av aktivt virkestoff utskilles uforandret via nyrene. Rivaroksaban har kort halveringstid (ca. 8 timer) hos pasienter med normal nyrefunksjon. Halveringstiden øker til ca. 10 timer ved GFR < 30 ml/min. Risiko for akkumulering er mindre enn for dabigatran. Ved GFR < 15 ml/min anbefales rivaroksaban ikke brukt. Medikamentet har en forutsigbar dose-responsrelasjon hos de fleste pasienter, og trenger ikke monitoreres rutinemessig.

Godkjente indikasjoner for rivaroksaban

Atrieflimmer (15 og 20 mg tabl):

Forebygging av hjerneinfarkt og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall.

Dyp venetrombose og lungeemboli (15 og 20 mg tabl):

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT/LE hos voksne.

Forebygging av VTE ved hoft- og knekirurgi (10 mg tabl):

Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hoft- eller kneprotesekirurgi.

Dosering

Doseringsanvisning finnes i preparatomtalen pkt. 4.2 for [10 mg](#), [15 mg](#) og [20 mg](#). Denne må følges nøye.

Hvordan ta legemiddelet?

Svelges hele med vann, skal tas sammen med mat.

Glemt dose i forbindelse med forebygging av hjerneinfarkt og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer:

Dersom en dose glemmes bør pasienten ta rivaroksaban umiddelbart og fortsette neste dag som anbefalt med én daglig dose. Dobbelt dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for en glemt dose.

NB! Ved glemt dose i forbindelse med behandling av DVT eller LE og forebygging av tilbakevendende DVT eller LE: se preparatomtalen.

Overgang ved evt. bytte fra warfarin til rivaroksaban

Ved forebyggende behandling av hjerneinfarkt og systemisk embolisme ved atrieflimmer skal warfarinbehandlingen stoppes og oppstart med rivaroksaban startes når INR er ≤3,0.

Ved behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall startes rivaroksaban når INR er $\leq 2,5$.

Forsiktighetsregler

Se preparatomtalen pkt. 4.4 for [10 mg](#), [15 mg](#) og [20 mg](#).

Kontraindikasjoner

- Klinisk signifikant aktiv blødning.
- Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko
- Svangerskap og amming

Svangerskap og amming

Kontraindisert

Interaksjoner

Se preparatomtale for nærmere beskrivelse av interaksjonsrisiko, evt. foreta et [interaksjonssøk](#).

Bl.a. må det utvises forsiktighet ved evt. samtidig behandling med med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert acetylsalisylsyre, og blodplateaggregasjonshemmere, da disse legemidlene øker blødningsrisikoen.

Bruk av rivaroksaban er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som både hemmer CYP3A4 og Pgp, slik som azol-antimykotika (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (eks. ritonavir). Videre vil induktorer av CYP3A4 gi nedsatt plasmakonsentrasjon av rivaroksaban, slik som rifampicin. Fenytoin, karbamazepin, fenobarbital og Johannesurt induserer også CYP3A4. Hemmere av CYP3A4, som f.eks klaritromycin øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban.

Interaksjonsproblematikken i forhold til næringsmidler er ikke tilstrekkelig kartlagt, men så langt synes det å være få interaksjoner.

Refusjon

Rivaroksaban har refusjon på blå resept for indikasjonen forebygging av VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi og ved behandling av atrieflimmer. Rivaroksaban er innvilget forhåndsgodkjent refusjon for behandling av dyp venetrombose (DVT) og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT hos voksne fra og med 15. januar 2013. Se informasjon i [Legemiddelsøk for rivaroksaban](#). Informasjon om blå resept fremkommer under fanen «Refusjon».

Apiksaban (Eliquis)

Apiksaban er en direkte faktor Xa-hemmer. Maksimal konsentrasjon oppnås 3 - 4 timer etter peroralt inntak. Biotilgjengeligheten er om lag 50 % ved doser opp til 10 mg. Legemiddelet har en forutsigbar dose-respons og kort halveringstid hos de fleste pasientene (15 timer), og skal ikke monitoreres rutinemessig. Apiksaban metaboliseres over CYP450-systemet og er samtidig substrat for transportporteiner, bl.a. Pgp. Metaboliseringen skjer i hovedsak via CYP3A4/5, samt med mindre bidrag fra CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2J2.

Omlag 25 % av apiksaban skilles ut renalt, resten via GI-traktus. Halveringstiden øker til ca. 17 timer ved GFR < 30 ml/min. Apiksaban er en direkte faktor Xa-hemmer. Maksimal konsentrasjon oppnås 3 - 4 timer etter peroralt inntak. Biotilgjengeligheten er om lag 50 % ved doser opp til 10 mg. Legemiddelet har en forutsigbar dose-respons og kort halveringstid hos de fleste pasientene (15 timer), og skal ikke monitoreres rutinemessig. Apiksaban metaboliseres over CYP450-systemet og er samtidig substrat for transportporteiner, bl.a. Pgp. Metaboliseringen skjer i hovedsak via CYP3A4/5, samt med mindre bidrag fra CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2J2.

Omlag 25 % av apiksaban skilles ut renalt, resten via GI-traktus. Halveringstiden øker til ca. 17 timer ved GFR < 30 ml/min.

Godkjent indikasjon for apiksaban

Forebygging av VTE ved hofte- og knekirurgi (2,5 mg tabl):

Forebygging av VTE hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hoft- eller kneprotesekirurgi.

Atrieflimmer (5 mg, 2,5 mg tabl):

Forebygging av hjerneinfarkt og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder \geq 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse \geq II).

Dosering

Doseringsanvisning finnes i preparatomtalen pkt 4.2 for [2,5 mg](#). Denne må følges nøye. Anbefalt dose ved atrieflimmer er 5 mg tatt oralt to ganger daglig. 5 mg tabletter er ikke markedsført i Norge per 16. januar. Preparatomtale for 5 mg vil bli tilgjengelig når preparatet er markedsført.

Hvordan ta legemiddelet?

Svelges med vann, med eller uten mat.

Glemt dose i forbindelse med forebygging av hjerneinfarkt og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer:

Ved uteglemt dose bør pasienten ta apiksaban umiddelbart dersom det er mer enn 6 timer til neste dose. Hvis det er kortere enn 6 timer til neste dose, hopper man over den uteglemt dose.

Overgang ved evt. bytte fra warfarin til apiksaban

Dersom det finnes indikasjon for å bytte fra warfarin til apiksaban ved forebygging av hjerneinfarkt og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, skal warfarin-behandlingen stoppes og oppstart av apiksaban-behandling skjer ved INR <2.0.

Forsiktighetsregler

Se preparatomtalen pkt. 4.4 for [2,5 mg](#).

Kontraindikasjoner

- Klinisk signifikant aktiv blødning.
- Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko

Svangerskap og amming

Ikke anbefalt

Interaksjoner

Se preparatomtale for nærmere beskrivelse av interaksjonsrisiko, evt. foreta et [interaksjonssøk](#).

Bl.a. må forsiktighet utvises ved evt. samtidig behandling med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert acetylsalisylsyre. Andre hemmere av blodplateaggregasjon eller andre antitrombotiske midler er ikke anbefalt samtidig med apiksaban.

Interaksjonspotensiale for apiksaban foreligger. Bl.a. er bruk av apiksaban ikke anbefalt hos pasienter som samtidig behandles med sterke hemmere av både CYP3A4 og Pgp, slik som azol-antimykotika (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) og HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir).

Det er ikke nødvendig med dosejustering ved samtidig behandling med induktorer eller moderate hemmere, men samtidig behandling bør innebære økt årvåkenhet.

Refusjon

Refusjon på blå resept for indikasjonen forebygging av VTE ved hofter- eller kneprotesekirurgi. Se informasjon i [Legemiddelsøk for apiksaban](#). Informasjon om blå resept fremkommer under fanen «Refusjon».

3. Forebygging av bivirkninger

Med de nye blodfortynnende legemidlene legges det til grunn at blodfortynningsgraden ikke trenger monitorering av antikoagulasjonsgraden annet enn i spesielle situasjoner. Det er for tiden ikke etablert laboratorieanalyser for å evaluere behandlingseffekt. Legen vil således ikke ha noe objektivt mål på pasientens etterlevelse av behandlingen på samme måte som for warfarinbehandling. Etterlevelse er vanligvis lavere i det virkelige liv enn i kliniske studier. Det er ikke mulig å anslå hva dette kan bety for effekten av de nye legemidlene.

Det er viktig at legene og apotekene innprenter pasienten om at de må ta de nye perorale antikoagulasjonsmidlene helt nøyaktig slik det er angitt på resepten. Et praktisk tips til pasientene kan for eksempel være å legge inn en alarm på mobiltelefon som varsler at man skal ta medisinen, og bruke ukedosett.

Doseringen av de nye legemidlene må imidlertid tilpasses pasientens kliniske situasjon. For eksempel skal dosen av dabigatran vurderes redusert basert på individuell risiko for tromboembolisme og risiko for blødning hos pasienter i alderen 75-80 år. For pasienter over 80 år anbefales dosen redusert (se preparatomtale). Ved nedsatt nyrefunksjon må også dosen justeres da nedsatt nyrefunksjon kan føre til akkumulering av legemiddel og økt blødningsrisiko. Kreatinin og eGFR analyseres initialt (se kap. 5) for vurdering av evt. dosereduksjon. Kreatinin og eGFR bør også vurderes ved endringer i pasientens tilstand som kan påvirke nyrefunksjon (f.eks dersom en pasient får hjertesvikt og settes på ACE-hemmer eller angiotensinreseptorblokker).

Det er viktig at legene har et mest mulig standardisert kontrollopplegg for pasienter som begynner med de nye antikoagulasjonsmidler. Før oppstart og ved eventuelle komplikasjoner/bivirkninger anbefales det at nyrefunksjonen undersøkes (kreatinin og eGFR). Dette bør også gjøres ved endring i pasientens tilstand eller endret medisinerings (se avsnitt over). I tillegg anbefales at det tas prøver til analysing av hemoglobin, trombocytter, ALAT, bilirubin (og evt. INR og APTT) før oppstart (vurdering av andre kontraindikasjoner eller grunner til å utvise ekstra varsomhet) og ved komplikasjoner/bivirkninger (se kap 5).

4. Melding av bivirkninger

Alle de nye antikoagulasjonsmidlene (dabigatran, rivaroksaban og apiksaban) står på Legemiddelverkets overvåkingsliste. Bivirkninger meldes til RELIS. Det er viktig å få meldinger om både blødninger og terapivikt (tromboemboliske hendelser). Legen bør være nøye med å beskrive den kliniske situasjonen omkring bivirkningen, og resultater av laboratorieprøver (APTT, INR, hemoglobin, trombocytter, kreatinin/eGFR, leverprøver) dersom disse foreligger.

Bivirkningsmelding til Regionalt legemiddelinformasjonssenter (RELIS)

For de nye antikoagulasjonsmidlene er det meget viktig at alle bivirkninger meldes for å få utvidet kunnskap om deres sikkerhet i vanlig klinisk bruk. Det oppfordres til lavere terskel enn ellers for å melde mistenkte bivirkninger.

Helsepersonell skal sende bivirkningsmelding ved mistanke om sammenheng mellom en reaksjon og et legemiddel.

- Leger og tannleger har plikt til å melde alle mistenkte alvorlige eller uventede bivirkninger ved bruk av legemidler.
- Farmasøyter har ikke meldeplikt, men oppfordres til å rapportere.

Meld heller en gang for mye enn en gang for lite!

Hvordan melder jeg som helsepersonell en bivirkning?

Du kan melde ved å sende inn et meldeskjema og/eller ved å sende utskrift av journal, epikrise eller brev. Det er viktig for vurderingen av bivirkningen at meldingen inneholder så fullstendig informasjon som mulig om hendelsen, og relevante omstendigheter (se ovenfor).

Meldingen sendes til det **regionale legemiddelinformasjonssenteret (RELIS)** i din helseregion (<http://www.relis.no/meldeskjema>)

Meldeskjema for bivirkninger

http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/helsepersonellmelding/Sider/default.aspx

Tilleggsskjema ved mistenkt bivirkning som skyldes warfarin

Fra nettsiden i lenken ovenfor kan skjemaet «Tilleggsskjema warfarin-marevan.pdf» lastes ned.

Bivirkningsmelding for pasienter

Pasienter kan selv melde bivirkninger av medisiner til Legemiddelverket ved hjelp av meldeskjema på Internett. Tidligere har bare helsepersonell kunnet melde bivirkninger. Pasienter kan også melde på vegne av pårørende.

http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/pasientmelding/Sider/default.aspx

5. Laboratorieanalyser ved behandling med nye perorale antikoagulasjonsmidler

Hovedbudskap
De nye perorale antikoagulasjonsmidlene gis i fast dose og for de fleste pasienter er rutinemessig monitorering av antikoagulasjonsgraden ikke nødvendig.
De nye perorale antikoagulasjonsmidlene er kontraindiserte eller skal brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon og ved mistanke om blødning/ økt blødningsrisiko og/eller leversykdom. Før oppstart av behandling og ved eventuelle komplikasjoner/bivirkninger anbefales det at nyrefunksjonen undersøkes (S-kreatinin og eGFR), samt at hemoglobin, trombocytter, ALAT og bilirubin bør analyseres. Ved endring i pasientens tilstand eller endring i medikasjon som kan medføre endring i nyrefunksjon bør også kreatinin og eGFR vurderes. INR skal alltid analyseres ved overgang fra warfarin (Marevan) til de nye antikoagulasjonsmidlene. I tillegg bør INR og APTT analyseres ved komplikasjoner/bivirkninger og vurderes før oppstart for å ha en utgangsverdi.
INR og APTT analysert på sykehus kan benyttes til kvalitativ vurdering av overdosering av dabigatran, mens det er mindre nyttig for rivaroksaban og apiksaban. Tid mellom siste legemiddelinntak og blodprøvetaking er viktig for adekvat tolkning av resultatene.
Det er foreløpig liten kunnskap om hvilken effekt de nye perorale antikoagulasjonsmidlene har på INR-metoder som brukes til pasientnær analysering, og det anbefales derfor ikke å analysere INR på disse metodene.
Dersom utredning av tromboasetendens er aktuelt, bør dette gjøres før oppstart med legemidlene eller etter avsluttet behandling. Analyseresultatene kan bli falsk for høye under behandling.
Konsentrasjonsbestemmelse ved bruk av koagulasjonsanalyser eller kromatografiske metoder kan foreløpig ikke utføres i Norge, men er under etablering.

Det finnes ingen publiserte kliniske studier på de nye antikoagulasjonsmidlene som har evaluert bruk av dosejustering, eller sett på sammenhengen mellom resultater av koagulasjonsanalyser og risiko for blødning eller trombose. Monitorering av antikoagulasjonsgraden er ikke nødvendig rutinemessig, men måling kan være indisert i situasjonene beskrevet i tabell 1.

Undersøkelse av nyrefunksjon med kreatinin og GFR/kreatinin clearance

De ulike antikoagulasjonsmidlene utskilles i varierende grad via nyrene (dabigatran 85 %, rivaroksaban 33 % og apiksaban 25 %). Ved nedsatt nyrefunksjon er det fare for akkumulering av legemiddelet med påfølgende økt blødningsrisiko, og det er derfor anbefalt å analysere kreatinin og estimere glomerulær filtrasjonsrate (GFR) før oppstart av behandlingen og ved mistanke om forverret nyrefunksjon. 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, og at dette ikke nødvendigvis initialt kan måles i økt kreatinin og redusert GFR. I slike tilfeller må midlertidig dosereduksjon/seponering vurderes avhengig av indikasjon, blødningsrisiko og tromboserisiko osv. og pasientene må følges opp tett.

Hos eldre (> 75 år) bør man måle kreatinin og estimere GFR minst én gang årlig ved dabigatranbehandling. Ved nedsatt nyrefunksjon er det viktig å vurdere dosereduksjon, tilsvarende reduksjonen i GFR (se SPC for dosejustering ved nedsatt GFR).

Estimert glomerulær filtrasjonsrate (GFR)

Ved de fleste norske sykehuslaboratorier får man oppgitt estimert GFR samtidig med kreatininverdi. Det benyttes en formel (MDRD eller CKD-EPI) som estimerer GFR (mL/min/1.73m²) ved hjelp av kreatininverdi, alder og kjønn, og denne verdien benyttes til å gjøre en første vurdering av pasientens nyrefunksjon. Dersom GFR er over 60, har pasienten en nyrefunksjon som ikke tilsier dosereduksjon. Dersom GFR er under 60, bør det tas hensyn til kroppsstørrelse og GFR bør justeres i forhold til pasientens overflate (reell GFR). Overflate beregnes ved hjelp av formel for body surface area (BSA) som finnes på <http://www.ukmicentral.nhs.uk/resource/calcs/bsa.htm>. Reell GFR = estimert GFR x BSA/1.73. Den reelle GFR bør benyttes for vurdering av om dosen av antikoagulasjonsmiddelet skal reduseres eller ikke. Se eksempel på beregning i vedlegg 1.

Hos pasienter med redusert muskelmasse (obs eldre), ekstreme dietter eller raskt endrende nyrefunksjon kan det imidlertid være nødvendig å gjøre mer nøyaktige GFR målinger (iohexol clearance eller Cr-EDTA clearance) for å kunne sikkert si noe om pasientens nyrefunksjon.

Aktuelle laboratorieanalyser før oppstart av behandling og ved evt. komplikasjoner/bivirkninger

De nye perorale antikoagulasjonsmidlene er kontraindiserte eller skal brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon og ved mistanke om blødning/økt blødningsrisiko og/eller leversykdom. Det anbefales derfor å analysere hemoglobin, trombocytter, ALAT og bilirubin samtidig med kreatinin og eGFR før oppstart og ved eventuelle komplikasjoner/bivirkninger. INR skal alltid analyseres ved overgang fra Marevan til nye antikoagulasjonsmidler, og dabigatran eller apiksaban skal ikke startes før INR er under 2.0, mens rivaroksaban kan startes når INR er under 3.0. Oppstartsverdier av INR og APTT kan være nyttige med tanke på eventuelle senere behov for vurdering av antikoagulasjonsgrad, men fordi APTT analysen er lite holdbar ved forsendelse, vil oppstartsverdier være vanskelig å få til i allmennpraksis. INR og APTT bør imidlertid alltid analyseres sammen med de andre analysene nevnt over ved mistanke om akkumulering eller ved komplikasjoner/bivirkninger, og da bør man sørge for riktig preanalytisk behandling av prøve til APTT¹.

¹ For å få plasma tilstrekkelig platefritt må prøve til APTT sentrifugeres (minimum 2000 g i 15 min) og analyseres innen en time, ellers må prøven fryses. Dersom de preanalytiske kravene ikke kan oppfylles, må pasienten sendes til sykehuslaboratorium for prøvetaking til APTT analysering, inntil evt. ny informasjon om holdbarhet av APTT foreligger.

Måling av antikoagulasjonsgrad i behandlingsløpet

Selv om rutinemessig monitorering ikke er aktuelt, vil det kunne være nyttig å analysere effekten av behandlingen i visse situasjoner (1, 2), se tabell 1. Hovedsakelig dreier det seg om å få et inntrykk av blødningsrisiko eller årsak til blødning (akkumulering/overdosering). Ved trombose under behandling og spørsmål om etterlevelse er det interessant å vurdere mulig lave konsentrasjoner av medikamentet som eventuell årsak til redusert antikoagulasjonseffekt. Denne indikasjonen er ikke inkludert i tabellen, fordi tolkningen i denne situasjonen er usikker da det terapeutiske området ikke er kjent, og fordi man ikke har noe mål på "langtidsetterlevelse". Indikasjonene vil kunne endres med økende kunnskap innen dette feltet.

Tabell 1: Situasjoner der det kan være nyttig å måle antikoagulasjonsgraden

Blødning under behandlingen
Akutt kirurgi
Alvorlig traume
Mistanke om overdosering/intoksikasjon*
Mistanke om legemiddelinteraksjon (som kan gi økt blødningsrisiko)

*Overdosering (akkumulering) kan forekomme ved nedsatt nyrefunksjon, hos eldre og spesielt dersom pasienten samtidig har lav vekt

Tabell 2 viser hvilke type analyser som er aktuelle for å vurdere antikoagulasjonsgraden. Kromatografisk konsentrasjonsbestemmelse av legemiddelkonsentrasjon er mindre aktuelt ved akutte blødningstilstander, fordi det her er nødvendig med kort svartid, men slike analyser kan bidra til å komplettere bildet i ettertid. Standardisering av metoder og utvikling av pasientnært måleutstyr er under utvikling internasjonalt (2).

Tabell 2: Type analyser som er aktuelle for vurdering av antikoagulasjonsgraden

Kvalitativ vurdering med koagulasjonsanalysene INR og APTT
Kvantitativ vurdering med funksjonelle koagulasjonsanalyser der resultatet relateres til kalibrator for det aktuelle legemiddel (konsentrasjonsbestemmelse) - foreløpig ikke tilgjengelig i Norge
Kromatografisk konsentrasjonsbestemmelse (væskrokromatografisk metode koblet til massespektrometri) - foreløpig ikke tilgjengelig i Norge

De nye antikoagulasjonsmidlene og effekt på INR

INR er kun standardisert for å måle effekten av antikoagulasjonsbehandling med warfarin og ikke for de nye perorale antikoagulasjonsmidlene. Ulike studier (3, 4) viser at dabigatran og rivaroksan har liten effekt på INR, analysert med Owren-metoder som benyttes på norske sykehus, samt Simple Simon (Owren-metode) som brukes i primærhelsetjenesten. Det må høye konsentrasjoner til for å få INR-verdier over normalområdet (INR > 1,2). Det samme ser ut til å gjelde for

apiksaban (5). Ved mistanke om overdose, har det liten verdi å analysere INR alene, resultatet må tolkes i sammenheng med APTT-resultatet (se nedenfor).

Foreløpig er det liten kunnskap om hvilken påvirkning de nye legemidlene har på INR-metoder som brukes til pasientnær analysering (point of care testing; POCT). Det finnes ingen studier på de mest brukte POCT-metodene i Norge (Thrombotrack og CoaguChek), og det anbefales derfor ikke å analysere INR på disse instrumentene hos pasienter som får behandling med de nye antikoagulasjonsmidlene. Ved analyse av INR på andre POCT-metoder er det rapportert tilfeller både med svært høye INR-verdier (INR 7.0 – 8.0) og kun lett forhøyede verdier (INR ca. 2.0) hos pasienter med terapeutiske doser dabigatran (6, 7).

De nye antikoagulasjonsmidler og effekt på APTT

APTT benyttes hovedsakelig ved mistanke om blødersykdom (høy APTT kan sees ved mangel på koagulasjonsfaktorer i det indre koagulasjonssystem), disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) eller ved monitorering av heparinbehandling. APTT kan også øke ved for eksempel lupus antikoagulant, warfarinbehandling og leversykdom. De vanligst brukte APTT-metodene i Norden vil øke og anta verdier over øvre referansegrense ved terapeutiske doser dabigatran, mens APTT ikke behøver å øke før det foreligger en overdosering av rivaroksaban (3, 4). Foreløpig er det få rapporter for apiksaban, men sannsynligvis har dette legemiddelet liten effekt på APTT (5).

Tolkning av INR og APTT-resultater i sammenheng

Forslag til tolkning av INR og APTT for å få en grov indikasjon på konsentrasjonen av dabigatran i plasma er publisert, se tabell 3 (modifisert etter www.ssth.se). Man bør være mer forsiktig ved tolkning av INR og APTT for rivaroksaban og apiksaban fordi disse analysene kan være normale selv ved høye legemiddelkonsentrasjoner (1, 5). Betydningen av å måle INR og APTT ved behandling med rivaroksaban er foreløpig usikker, men det er ikke anbefalt å analysere INR og APTT ved apiksaban-behandling.

Tid mellom siste inntak av legemiddel og blodprøvetaking er av stor betydning for tolkning av resultatet (2). Høyeste konsentrasjon forventes ca. 1,5-3 timer etter inntak av legemiddelet, og dersom høye verdier (INR og APTT) finnes 12 timer etter inntak (rett før ny dose/legemiddelfastende) er overdosering/akkumulering sannsynlig. Dette gjelder også for måling av legemiddelkonsentrasjon (se eget avsnitt nedenfor).

Tabell 3: Kvalitativ vurdering av INR og APTT ved behandling med dabigatran

INR	APTT	Konsentrasjon i plasma
Forhøyet	Forlenget	Høy konsentrasjon (overdose/akkumulering)
Normal	Forlenget	Sannsynlig terapeutisk konsentrasjon*
Normal	Normal	Lav eller ingen konsentrasjon

Tolkningsforslaget gjelder under forutsetning av at INR er utført på sykehusmetoder eller Simple Simon. Data for Thrombotrack og CoaguChek foreligger ikke foreløpig. *Ingen publiserte studier er foreløpig designet for å finne terapeutisk område, men man vet gjennomsnittlig konsentrasjon og spredning fra studier der legemiddelkonsentrasjon ble analysert (8).

De nye antikoagulasjonsmidlene og effekt på andre koagulasjonsanalyser

Andre koagulasjonsanalyser enn INR og APTT vil kunne påvirkes av de nye antikoagulasjonsmidler (se tabell 4). Grad av påvirkning vil være avhengig av type medikament (dabigatran, rivaroksaban eller apiksaban) og konsentrasjonen, men også av type reagens brukt til analysen, og påvirkningen vil derfor kunne være ulik ved ulike laboratorier. Både rutineprøver (INR, APTT og fibrinogen), prøver til utredning av trombose-tendens (antitrombin, aktivert protein C- resistens (APCR), protein S, protein C og lupus antikoagulant) og prøver til utredning av blødningstendens (ulike koagulasjonsfaktorer) kan påvirkes av legemidlene og bli falskt høye eller lave (Tabell 4) (3, 4, 9, 10). Dersom tromboseutredning er aktuelt bør dette gjøres før pasientene settes på behandling med de nye perorale antikoagulasjonsmidler eller etter avsluttet behandling. Det er verdt å merke seg at anti-faktor Xa-analysen øker ved behandling med rivaroksaban og apiksaban, men resultatet vil kun være til hjelp for å si om legemiddelet er tilstede eller ikke. For å få et estimat av konsentrasjonen av rivaroksaban og apiksaban (lav dose, terapeutisk dose eller høy dose/overdosering) må anti-faktor Xa analysen være kalibrert med det aktuelle legemiddel. Anti-faktor-Xa-analysene vi har på laboratoriene i dag er kun kalibrert for å gi en kvantitativ vurdering av konsentrasjonen av lavmolekylært heparin (i enkelte tilfeller også ufraksjonert heparin).

Tabell 4: Påvirkning på andre koagulasjonsanalyser ved behandling med nye antikoagulasjonsmidler

Analyse	Dabigatran ⁽³⁾	Rivaroksaban ^(4, 11)	Apiksaban ⁽¹²⁻¹⁵⁾
Fibrinogen	Enkelte reagenser gir falsk lave resultater. De fleste reagenser påvirkes ikke	Påvirkes ikke	Sannsynligvis ingen påvirkning
D-dimer	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke
Anti-faktor Xa (LMWH)*	Påvirkes ikke	Falsk høy	Falsk høy
Koagulasjonsfaktorer	Falskt lave	Falskt lave	Ingen studier
Lupus Antikoagulant ^(16, 17)	Både screen og confirm tester kan øke for APTT, SCT og DRVVT. Resultatene vil kunne bli både falsk positive og falsk negative		
Aktivert protein C resistens (APCR)	Økning som kan gi falsk normale resultater	Økning som kan gi falsk normale resultat	Ingen studier
Antitrombin (chromogen)	Økning v/reagens basert på trombin (FIIa). Kan gi falsk normale resultat	Økning v/reagens basert på FXa. Kan gi falsk normale resultat	Ingen studier
Protein S fritt	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke	Ingen studier
Protein S clot	Falsk høy	Falsk høy	Ingen studier
Protein C (chromogen)	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke	Ingen studier
Protein C clot	Falsk høy	Falsk høy	Ingen studier

*Resultatene kan ikke benyttes til å bestemme konsentrasjon av rivaroksaban eller apiksaban.

Konsentrasjonsbestemmelse ved bruk av koagulasjonsanalyser ("funksjonsassay")

Ulike koagulasjonsanalyser med kalibrator for det aktuelle legemiddelet finnes kommersielt tilgjengelig (for eksempel ecarin- eller trombintid-baserte metoder for bestemmelse av dabigatran-konsentrasjon, og anti-Xa-metoder for bestemmelse av rivaroksaban- og apiksaban-konsentrasjon). Hvert legemiddel har sin egen metode/kalibrator (2).

Slike "funksjonsassay" bør være tilgjengelige ved flere sykehuslaboratorier i Norge dersom bruken av de nye antikoagulasjonsmidlene blir utbredt. De kommersielle assayene er relativt enkle å sette opp og det vil være mulig å gi ut resultater som øyeblikkelig hjelp. De kommersielle assayene som finnes på markedet i dag er gode nok til å vurdere akkumulering/overdosering, men vi vet foreløpig lite om hvor egnet de er til å vurdere underdosering (lave konsentrasjoner) og etterlevelse. Flere studier behøves for å finne ut av dette, og det arbeides internasjonalt for å lage anbefalinger angående bruk av laboratorieanalyser (2). Foreløpig er det ingen i Norge som utfører slike analyser, men enkelte koagulasjonslaboratorier i Sverige har satt opp målemetode for dabigatran og rivaroksaban (http://www.skane.se/sv/Webbplatser/Labmedicin_Skane/Verksamhetsomraden/Klinisk-kemi/Nyheter-Kemi-start/Matning-av-effekten-av-Nya-antikoagulantia-trombinhammare-dabigatran-Pradaxa-och-Xa-hammaren-rivaroxaban-Xarelto/).

Konsentrasjonsbestemmelse ved bruk av kromatografiske metoder

Dersom det er et lineært forhold mellom konsentrasjon og antikoagulasjonseffekt, kan konsentrasjonsbestemmelse av de nye legemidlene, både i det høye og lave konsentrasjonsområdet, utføres mer nøyaktig ved bruk av kromatografiske metoder koblet til massespektrometri (f. eks. UPLC-MSMS-metodikk) enn ved "funksjonsassay" (se over). Slik konsentrasjonsbestemmelse vil kunne være nyttig for å validere de raskere "funksjonsassay", med tanke på å validere terapiområder, og vil også være nyttig for videre forskning og utvikling

innen dette feltet. For å kunne være til nytte i øyeblikkelig hjelp situasjoner må svartiden på slike analyser være kort. Dette er imidlertid en utfordring da metodene er svært arbeidskrevende, og sannsynligvis ikke vil kunne være tilgjengelige på kveld/natt/i helger.

6. Praktiske råd ved behandling med medikamentell intravenøs trombolyse av akutt hjerneinfarkt ved samtidig bruk av perorale antikoagulasjonsmidler

Dersom pasienten behandles med warfarin og INR er $< 1,8$, ansees medikamentell intravenøs trombolytisk behandling som forsvarlig når det ikke er andre kontraindikasjoner (18). Trombektomi kan vurderes når $INR \leq 2,8$.

Dabigatran. Indikasjon for trombolyse hos pasienter som behandles med dabigatran vurderes individuelt basert på tidspunkt for siste medikamentinntak og nyrefunksjon, samt akuttmålinger av APTT og INR (1-3,8,19).

- Dersom APTT eller INR er økt eller det er < 6 timer siden siste tablettinntak, bør ikke trombolyse gis.
- Dersom APTT og INR er i referanseområdet, indikerer det at blødningsrisikoen sannsynligvis er lav, og medikamentell trombolyse kan gis.

Rivaroksaban. Indikasjon for trombolyse hos pasienter som behandles med rivaroksaban vurderes individuelt basert på tidspunkt for siste medikamentinntak. Det er usikker nytte av akuttmålinger av APTT og INR (1,2,4):

- Dersom det er < 6 timer siden siste tablettinntak, bør ikke trombolyse gis. Mekanisk trombektomi er ikke kontraindisert og kan vurderes.
- INR og APTT resultater har begrenset nytte. Resultatene kan være normale selv ved terapeutiske konsentrasjoner av rivaroksaban.

Apiksaban. Indikasjon for trombolyse hos pasienter som behandles med apiksaban vurderes individuelt basert på tidspunkt for siste medikamentinntak (1,2):

- Dersom det er < 6 timer siden siste tablettinntak, bør ikke trombolyse gis. Mekanisk trombektomi er ikke kontraindisert og kan vurderes.
- INR og APTT-målinger har begrenset nytte. Resultatene kan være normale selv ved terapeutiske konsentrasjoner av apiksaban.

Tiltak ved utvikling av hjerneblødning under behandling med antikoagulasjonsmidler

Vurder tidspunkt for siste legemiddelinntak og pasientetterlevelse. Ta hemoglobin, trombocytter, kreatinin, ALAT, bilirubin, APTT og INR. Blodtrykk stabiliseres.

- Ved behandling med dabigatran, apiksaban eller rivaroksaban: gi aktivert protrombinkomplekskonsentrat (aPCC) 20-30 IE/kg (Feiba[®] (Baxter)) eller bolus av faktor VIIa-konsentrat 90 µg/kg (Eptacog alfa Novoseven[®] Novo Nordisk) i.v. I tillegg iverksettes blodtrykkskontroll. Alternativt kan gis ikke aktivert PCC 20-30 IE/kg (Prothromplex[®] (Baxter) / Octaplex[®] (Octapharma) / Confidex[®] (CSL Behring)), men nytten er usikker da preparatene ikke aktiverer koagulasjonssystemet.
- Ved behandling med warfarin er strakstiltakene en rask normalisering av INR i tillegg til blodtrykkskontroll (8). Gi protrombinkomplekskonsentrat (PCC) 20-30 IE/kg (Prothromplex[®] (Baxter) / Octaplex[®] (Octapharma) / Confidex[®] (CSL Behring)) og 5-10 mg vitamin K langsomt (20 min) i.v. Protrombinkomplekskonsentrat normaliserer INR raskt, men effekten er forbigående og gis derfor i kombinasjon med vitamin K som virker etter 4-6(8) timer.

7. Referanser

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e44S-88S.
2. Harenberg J, Marx S, Erdle S, Kramer R. Determination of the anticoagulant effects of new oral anticoagulants: an unmet need. *Expert Rev Hematol* 2012;5:107-13.
3. Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thrombosis and haemostasis* 2011;105:371-8.
4. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2011;9:133-9.
5. Barrett YC, Wang J, Song Y, Pursley J, Wastall P, Wright R, et al. A randomised assessment of the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety interaction between apixaban and enoxaparin in healthy subjects. *Thrombosis and haemostasis* 2012;107.
6. Baruch L, Sherman O. Potential inaccuracy of point-of-care INR in dabigatran-treated patients. *Ann Pharmacother* 2011;45:e40.
7. DeRemer CE, Gujral JS, Thornton JW, Sorrentino RA. Dabigatran falsely elevates point of care international normalized ratio results. *Am J Med* 2011;124:e5-6.
8. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombosis and haemostasis* 2010;103:1116-27.
9. Gerotziafas GT, Baccouche H, Sassi M, Galea V, Chaari M, Hatmi M, et al. Optimisation of the assays for the measurement of clotting factor activity in the presence of rivaroxaban. *Thrombosis research* 2012;129:101-3.
10. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, Perzborn E. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thrombosis and haemostasis* 2010;103:815-25.
11. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. *Thrombosis research* 2012;129:492-8.
12. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2011;49:761-72.
13. Favaloro EJ, Lippi G, Koutts J. Laboratory testing of anticoagulants: the present and the future. *Pathology* 2011;43:682-92.
14. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thrombosis and haemostasis* 2010;104:1263-71.
15. Becker RC, Alexander JH, Newby LK, Yang H, Barrett Y, Mohan P, et al. Effect of apixaban, an oral and direct factor Xa inhibitor, on coagulation activity biomarkers following acute coronary syndrome. *Thrombosis and haemostasis* 2010;104:976-83.
16. Merriman E, Kaplan Z, Butler J, Malan E, Gan E, Tran H. Rivaroxaban and false positive lupus anticoagulant testing. *Thrombosis and haemostasis* 2011;105:385-6.
17. Sanchez D, Diaz D, Bottenus R, Triscott M. Effect of Fxa Inhibitors (Apixaban and Rivaroxaban), Thrombin Inhibitors (Dabigatran) and Fondaparinux on Lupus Anticoagulant Tests Hemosil DRVVT and SCT. *Int J Lab Hematol* 2012;34:168.
18. Helsedirektoratet: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-retningslinje-for-behandling-og-rehabilitering-ved-hjerneslag-fullversjon/Publikasjoner/nasjonal-retningslinje-for-behandling-og-rehabilitering-ved-hjerneslag-fullversjon.pdf>. 2010.
19. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM: Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012;107:985-997.

Vedlegg 1

Justering av estimert GFR (eGFR) i forhold til kroppsstørrelse (basert på kroppsoverflate, BSA)			
Eksempler	Estimert GFR (eGFR)	Reell GFR = eGFR x BSA/1.73	Konsekvens
Kvinne 160 cm 45 kg BSA = 1.41 m ²	59 mL/min/1.73m ²	59 x 1.41/1.73 = 48.1 mL/min	Reell GFR < 50 mL/min. Ved behandling med dabigatran må dosereduksjon vurderes
Kvinne 160 cm 45 kg BSA = 1.41 m ²	35 mL/min/1.73m ²	35 x 1.41/1.73 = 28.5 mL/min	Reell GFR < 30 mL/min. Dabigatranbehandling er kontraindisert. Ved behandling med rivaroksaban må dosereduksjon vurderes.
Mann 185 cm 95 kg BSA = 2.21 m ²	49 mL/min/1.73m ²	49 x 2.21/1.73 = 62.6 mL/min	Reell GFR > 50 mL/min. Ved behandling med dabigatran må det vurderes om pasienten skal ha normal dose (ikke redusert)

*Estimert GFR (eGFR) er den verdien laboratoriet gir ut etter analysering av kreatinin. Hos en person med en liten kropp (overflate mindre enn 1.73m²) kan den reelle GFR være lavere enn eGFR (eksempel 1 og 2). Hos en person med en stor kropp (overflate mer enn 1.73m²) kan den reelle GFR være høyere enn eGFR (eksempel 3). Den reelle GFR bør benyttes til vurdering av om dosen skal justeres på bakgrunn av nyrefunksjon.

Vedlegg 2: Informasjon og praktiske kliniske råd

Dette vedlegg inneholder informasjon om de nye antikoagulasjonsmidlene og warfarin (farmakokinetikk, indikasjoner m.v.) og konkrete praktiske råd for håndtering av kliniske situasjoner der pasienter står på antikoagulasjonsbehandling. Rådene som gis er spesifisert i kolonner for de enkelte antikoagulasjonsmidler gjennom hele vedlegget; hhv for dabigatran, rivaroksaban, apiksaban og warfarin. Det understrekes at det er variasjon i tilgjengelig underliggende dokumentasjon for de råd som gis. Rådene er basert på en kombinasjon av tilgjengelig kunnskap, klinisk erfaring og skjønn i et bredt fagmiljø.

Behandlerne må nøye vurdere bruken av disse praktiske råd i forhold til den konkrete kliniske problemstilling. Ved behov for å drøfte håndtering av kliniske situasjoner kan det tas kontakt med vakthavende lege ved Avdeling for blodsykdommer ved Oslo universitetssykehus, telefon 02770.

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Warfarin
Allmenn oversikt				
Koagulasjonsvirkning	Trombinhemmer	Faktor Xa-hemmer	Faktor Xa-hemmer	Vitamin K-antagonist, hemmer faktor II, VII, IX og X
Biotilgjengelighet	6-7 %	80-100 % (10 mg) - 66 % (20 mg)	50 % (doser opp til 10 mg)	Nesten 100 %
Proteinbinding	35 %	92-95 %	87 %	
Tid til Cmax	0.5-2 timer	2-4 timer	3-4 timer	Cmax ikke relevant 4-5 dager for AK-effekt
Metabolisme	10 %	60-70 %	25 %	90-100 % metaboliseres
CYP metabolisme	Ingen	CYP3A4 og CYP2J2	CYP3A4/5	CYP2C9 og CYP3A4
P-glykoprotein (P-gp)	Er substrat	Er substrat	Er substrat	Ingen effekt
Utskillelse i urinen	85 %	ca 33 % uendret; ca 33 % metabolisert	27 % utskilles i urin; resten utskilles i galle og direkte i tarm	Metabolittene utskilles i urinen
Halveringstid ved GFR >80 ml/min	14 timer	8 timer	15 timer	37-89 timer (R-warfarin), 21-43 timer (S-warfarin)
Halveringstid ved GFR 50-79 ml/min	17 timer	9 timer	15 timer	37-89 timer (R-warfarin), 21-43 timer (S-warfarin)
Halveringstid ved GFR 30-49 ml/min	19 timer	9 timer	17 timer	37-89 timer (R-warfarin), 21-43 timer (S-warfarin)
Halveringstid ved GFR <30 ml/min	28 timer	10 timer	17 timer	37-89 timer (R-warfarin), 21-43 timer (S-warfarin)
Beregning av varighet av antikoagulasjonsvirkning	1-3 døgn Avhengig av GFR	1-2 døgn	1-2 døgn	4-5 døgn
Rebound ved seponering	Nei	Nei	Nei	Nei
Antidot	Nei	Nei	Nei	PCC Ferskfrosset plasma (2-4 E) Vitamin K (langsom effekt)

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Warfarin
Indikasjoner (fullstendig indikasjonstekst må alltid leses før behandling påbegynnes)				
Atrieflimmer	Ja	Ja	Nei	Ja
Elektrokonvertering	Se kardiologi	Nei	Nei	Ja
Postoperativ profylakse ved kne- og hoftekirurgi	Ja	Ja	Ja	Ja
Dyp venetrombose - akutt	Nei	Ja	Nei	Ja
Lungeembolisme - akutt	Nei	Ja	Nei	Ja
Venøs trombose - sekundærprofylakse	Nei	Ja	Nei	Ja
Mekanisk hjerteventil	Nei	Nei	Nei	Ja
Tromboseprofylakse hos indremedisinske pasienter	Nei	Nei	Nei	Nei
Tromboseprofylakse hos kreftpasienter	Nei	Nei	Nei	Nei

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Warfarin
Kirurgi (kan oftest utføres når medikamentet har vært seponert svarende til minst én halveringstid)				
Generelle tiltak før kirurgi	<ul style="list-style-type: none"> Mål Hb, trombocytter, kreatinin, ALAT, bilirubin, GFR, APTT, INR Identifiser tid fra siste dose Er APTT og INR forhøyet, vurder PCC. Normal APTT tyder på ingen eller lav konsentrasjon 	<ul style="list-style-type: none"> Mål Hb, trombocytter, kreatinin, ALAT, bilirubin, GFR, APTT, INR Identifiser tid fra siste dose Usikker nytte av APTT og INR, høy konsentrasjon kan foreligge selv ved normal APTT og INR 	<ul style="list-style-type: none"> Mål Hb, trombocytter, kreatinin, ALAT, bilirubin, GFR, APTT, INR Identifiser tid fra siste dose Usikker nytte av APTT og INR, høy konsentrasjon kan foreligge selv ved normal APTT og INR 	Mål Hb, trombocytter, kreatinin, ALAT, bilirubin, GFR, APTT, INR
Øhj kirurgi, akutt	<ul style="list-style-type: none"> <i>Generelle tiltak før kirurgi</i> Operasjonen bør utsettes, helst én halveringstid (avhengig av nyrefunksjon) eller til APTT er normalisert Vurder PCC 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Generelle tiltak før kirurgi</i> Operasjonen bør utsettes, helst én halveringstid. Usikker nytte av APTT og INR (se over) Vurder PCC 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Generelle tiltak før kirurgi</i> Operasjonen bør utsettes, helst én halveringstid. Usikker nytte av APTT og INR (se over) Vurder PCC 	Dersom INR er for høy for aktuelt inngrep gis PCC, evt vitamin K i tillegg (1-3 mg)
Elektiv kirurgi - større inngrep eller høy blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> Seponer 2 døgn før inngrep ved GFR >50 ml/min, 4 døgn før ved GFR 30-50 ml/min Start dabigatran postop dag 1-3 avhengig av hemostase og indikasjon for antikoagulasjon; vurder supplerende profylakse-dose med LMV heparin inntil behandling med dabigatran kan starte. 	<ul style="list-style-type: none"> Seponer 2 døgn før inngrepet. Start rivaroksaban postop dag 1-3 avhengig av hemostase og indikasjon for antikoagulasjon; vurder supplerende profylakse-dose med LMV heparin inntil behandling med rivaroksaban kan starte. 	<ul style="list-style-type: none"> Seponer 2 døgn før inngrepet. Start apiksaban postop dag 1-3 avhengig av hemostase og indikasjon for antikoagulasjon; vurder supplerende profylakse-dose med LMV heparin inntil behandling med apiksaban kan starte. 	Warfarin seponeres i samsvar med gjeldende retningslinjer - se "Warfarinbehandling i praksis" (se ULR: http://legeforeningen.no/PageFiles/25973/Warfarinbehandling%20i%20praksis.pdf)
Elektiv kirurgi - små inngrep	<ul style="list-style-type: none"> Seponer 24 t før inngrepet ved GFR >50 ml/min, 2 døgn før ved GFR 30-50 ml/min. Dabigatran kan vanligvis starte dagen etter operasjon. 	<ul style="list-style-type: none"> Seponer 24 t før inngrepet Rivaroksaban kan vanligvis starte dagen etter operasjon. 	<ul style="list-style-type: none"> Seponer 24 t før inngrepet Apiksaban kan vanligvis starte dagen etter operasjon. 	Warfarin seponeres i samsvar med gjeldende retningslinjer - se "Warfarinbehandling i praksis"
Thoraxkirurgi	Se elektiv kirurgi - større	Se elektiv kirurgi - større	Se elektiv kirurgi - større	Se elektiv kirurgi/inngrep
Karkirurgi	Se elektiv kirurgi - større	Se elektiv kirurgi - større	Se elektiv kirurgi - større	Se elektiv kirurgi/inngrep
Anestesi				
Regional anestesi	Seponer minst 2 døgn - avhengig av nyrefunksjon	Seponer minst 2 døgn	Seponer minst 2 døgn	Warfarin seponeres i samsvar med gjeldende retningslinjer - se "Warfarinbehandling i praksis"
Spinal og epidural anestesi	Som ved regional anestesi	Som ved regional anestesi	Som ved regional anestesi	Som ved regional anestesi

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Warfarin
Småkirurgi og medisinske prosedyrer (elektive)				
Skopi uten biopsi	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak
Skopi med biopsi	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Arteriepunksjoner, sentralt	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Tannsten og tanntrekking	Lokal behandling - skylle eller tampong med traneksamsyre	Lokal behandling - skylle eller tampong med traneksamsyre	Lokal behandling - skylle eller tampong med traneksamsyre	INR bør være under 3.0
Større tanninngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Spinalpunksjon	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Kristabiopsi	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak
Sternalpunksjon	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak
Akupunktur	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Pleuratapping	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Tatovering	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Elektromyografi (EMG)	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Kataraktoperasjon	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak	Ingen tiltak
Prostatabiopsi	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Leverbiopsi	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Hudbiopsi, fjerning av nevus og lignende	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Angiografi	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Botulinuminjeksjoner	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Øyelokksoperasjoner	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Hudtransplantasjon	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep
Elektrokonvulsiv behandling (ECT)	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Warfarin
Kardiologi - bør skje i samråd med regionsykehuset ved tvil om behandlingen				
Akutt koronarsyndrom	<ul style="list-style-type: none"> • UAP/NSTEMI - seponer dabigatran og gi ASA og ADP-reseptor blokker. Etter 12 t, gi subkutant LMV heparin. Deretter lokale rutiner ved angiografi lab. • Ved STEMI som skal til primær PCI eller trombolyse: gi ASA og ADP-reseptor blokker. Deretter lokale rutiner ved angiografi lab. 	<ul style="list-style-type: none"> • UAP/NSTEMI - seponer rivaroksaban og gi ASA og ADP-reseptor blokker. Etter 12 t, gi subkutant LMV heparin. Deretter lokale rutiner ved angiografi lab. • Ved STEMI som skal til primær PCI eller trombolyse: gi ASA og ADP-reseptor blokker. Deretter lokale rutiner ved angiografi lab. 	<ul style="list-style-type: none"> • UAP/NSTEMI - seponer apiksaban og gi ASA og ADP-reseptor blokker. Etter 12 t, gi subkutant LMV heparin. Deretter lokale rutiner ved angiografi lab. • Ved STEMI som skal til primær PCI eller trombolyse: gi ASA og ADP-reseptor blokker. Deretter lokale rutiner ved angiografi lab. 	
PCI og trippelbehandling	<ul style="list-style-type: none"> • Om mulig; seponer 1 døgn før PCI ved GFR >50 ml/min; >2 døgn ved GFR 30-50 ml/min •Tilbakeholden med DES hos pasienter med behov for antikoagulasjon. Trippelbehandling med ASA, klopidogrel og dabigatran 110 mg x 2 i 1 måned kan vurderes (gjelder BMS), deretter dabigatran og ASA (warfarin best dokumentert) 	<ul style="list-style-type: none"> • Om mulig, seponer 1 døgn før PCI • Tilbakeholden med DES • Det finnes foreløpig ikke data på sikkerhet ved trippelbehandling med ASA, klopidogrel og rivaroksaban 	<ul style="list-style-type: none"> • Om mulig, seponer 1 døgn før PCI • Tilbakeholden med DES • Det finnes foreløpig ikke data på sikkerhet ved trippelbehandling med ASA, klopidogrel og apiksaban 	INR 2.3 (2.0-2.5)
Elektrokonvertering	<ul style="list-style-type: none"> • Kan gjennomføres etter minst 3 ukers behandling med 150 mg x 2 (ev 110 mg x 2 hos pasienter >80 år) • Videre behandling med antikoagulantia skal vurderes individuelt, men skal uansett fortsette i minst 4-6 uker 	Nei	Nei	<ul style="list-style-type: none"> • INR skal ha vært i terapeutisk nivå >2.2 i minimum 3 uker før konvertering • Behov for antikoagulasjon videre skal vurderes individuelt, men skal uansett fortsette i minst 4-6 uker
Transøsofagus ekko	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	INR <2.8
Venstresidig hjertekaterisering	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	INR <2.8
Pacemakerinnleggelse	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	Se elektiv kirurgi - små inngrep	INR <2.8

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Warfarin
Nevrologi				
Trombolyse ved embolisk slag	<ul style="list-style-type: none"> • Individuell vurdering basert på tid fra siste dose og nyrefuksjon • Trombolyse kan gis dersom APTT og INR er normale • Dersom APTT eller INR er økt eller det er <(6)-8 timer siden siste tablettinntak, bør ikke trombolyse gis; vurder istedet mekanisk trombektomi 	<ul style="list-style-type: none"> • Individuell vurdering basert på tid fra siste dose • Begrenset nytte av APTT og INR • Dersom det er <6 timer siden siste tablettinntak, bør ikke trombolyse gis; vurder istedet mekanisk trombektomi 	<ul style="list-style-type: none"> • Individuell vurdering basert på tid fra siste dose • Begrenset nytte av APTT og INR. • Dersom det er <(6)-8 timer siden siste tablettinntak, bør ikke trombolyse gis; vurder istedet mekanisk trombektomi 	<p>Kan utføres ved INR<1.8.</p> <p>Ved INR ≥ 1.8 bør mekanisk trombektomi vurderes</p>
Hjerneblødning	Se avsnitt om blødning	Se avsnitt om blødning	Se avsnitt om blødning	Se avsnitt om blødning
Blødning og blødningsrisiko				
Generelle tiltak ved blødning	<ul style="list-style-type: none"> • Mål Hb, trombocytter, kreatinin, GFR, ALAT, bilirubin, APTT, INR • Identifiser tid fra siste dose • Vurdér mekanisk kompresjon • Vurdér blodtransfusjon 	<ul style="list-style-type: none"> • Mål Hb, trombocytter, kreatinin, GFR, ALAT, bilirubin, APTT, INR • Identifiser tid fra siste dose • Vurdér mekanisk kompresjon • Vurdér blodtransfusjon 	<ul style="list-style-type: none"> • Mål Hb, trombocytter, kreatinin, GFR, ALAT, bilirubin, APTT, INR • Identifiser tid fra siste dose • Vurdér mekanisk kompresjon • Vurdér blodtransfusjon 	<ul style="list-style-type: none"> • Mål Hb, trombocytter, kreatinin, GFR, ALAT, bilirubin, APTT, INR • Vurdér mekanisk kompresjon • Vurdér blodtransfusjon • Vurdér vitamin K
Mindre blødninger	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Generelle tiltak ved blødning</i> • Hopp over 2-4 doser • Fortsett når blødning har stoppet (vurdér indikasjon) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Generelle tiltak ved blødning</i> • Hopp over 1-2 doser • Fortsett når blødning har stoppet (vurdér indikasjon) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Generelle tiltak ved blødning</i> • Hopp over 2-4 doser • Fortsett når blødning har stoppet (vurdér indikasjon) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Generelle tiltak ved blødning</i> • Hopp over 1-3 doser; deretter ny INR kontroll • Vurdér vitamin K 1-3 mg p.o. • Fortsett når blødning har stoppet (vurdér indikasjon)
Akutt gastrointestinal blødning	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Generelle tiltak ved blødning</i> • Stopp inntil blødningskilde er identifisert og behandlet • Vurdér (aktivert) PCC (20-30 E/kg) eller eptacog alfa (90 µg/kg) • Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert dose videre 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Generelle tiltak ved blødning</i> • Stopp inntil blødningskilde er identifisert og behandlet • Vurdér (aktivert) PCC (20-30 E/kg) eller eptacog alfa (90 µg/kg) • Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert dose videre 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Generelle tiltak ved blødning</i> • Stopp inntil blødningskilde er identifisert og behandlet • Vurdér (aktivert) PCC (20-30 E/kg) eller eptacog alfa (90 µg/kg) • Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert dose videre 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Generelle tiltak ved blødning</i> • Stopp inntil blødningskilde er identifisert og behandlet • Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert dose videre • Vurdér vitamin K (1-5 mg) • Vurdér PCC (20-30 E/kg)

Hjerneblødning	Generelle tiltak ved blødning + • Gi aktivert PCC (20-30 E/kg) eller eptacog alfa (90 µg/kg)	Generelle tiltak ved blødning + • Gi aktivert PCC (20-30 E/kg) eller eptacog alfa (90 µg/kg)	Generelle tiltak ved blødning + • Gi aktivert PCC (20-30 E/kg) eller eptacog alfa (90 µg/kg)	Generelle tiltak ved blødning + • Gi vitamin K 3-5 mg + • Gi PCC (20-30 E/kg)
Blødningsbetinget anemi	• Vurdér seponering inntil årsak er avklart, ev behandlet • Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert dose videre	• Vurdér seponering inntil årsak er avklart, ev behandlet • Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert dose videre	• Vurdér seponering inntil årsak er avklart, ev behandlet • Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert dose videre	• Vurdér seponering inntil årsak er avklart, ev behandlet • Vurdér indikasjonen, ev annen antikoagulasjon eller redusert intensitet (lavere INR) videre
Anemi av ukjent årsak	Som ved blødningsbetinget anemi; anemi er en generell risikofaktor for blødning - vurdér indikasjon og dose	Som ved blødningsbetinget anemi; anemi er en generell risikofaktor for blødning - vurdér indikasjon og dose	Som ved blødningsbetinget anemi; anemi er en generell risikofaktor for blødning - vurdér indikasjon og dose	Som ved blødningsbetinget anemi; anemi er en generell risikofaktor for blødning - vurdér indikasjon og intensitet
Store menstruasjons-blødninger	Vurdér traneksamsyre, ev hormonspiral	Vurdér traneksamsyre, ev hormonspiral	Vurdér traneksamsyre, ev hormonspiral	Vurdér traneksamsyre, ev hormonspiral
Slag mot hode eller større muskelgrupper, risiko for kompartment-syndrom	Pasienten bør oppsøke lege (må informeres om dette); Generelle tiltak ved blødning+ • vurdér midlertidig seponering • observasjon 24 t - vurdér CT eller relevant diagnostikk	Pasienten bør oppsøke lege (må informeres om dette); Generelle tiltak ved blødning+ • vurdér midlertidig seponering • observasjon 24 t - vurdér CT eller relevant diagnostikk	Pasienten bør oppsøke lege (må informeres om dette); Generelle tiltak ved blødning+ • vurdér midlertidig seponering • observasjon 24 t - vurdér CT eller relevant diagnostikk	Pasienten bør oppsøke lege (må informeres om dette); Generelle tiltak ved blødning+ • vurdér midlertidig seponering • observasjon 24 t - vurdér CT eller relevant diagnostikk

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Warfarin
Bytte mellom ulike blodfortynnende legemidler				
Indikasjon for bytte til annen antikoagulasjon	<ul style="list-style-type: none"> Alltid ved GFR <30 ml/min Vurdér annen antikoagulasjon ved GFR 30-50 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> GFR <30 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> Leversvikt 	Ved warfarin bivirkninger eller når det er vanskelig å holde pasienten i anbefalt INR område (for eksempel compliance problem, misbruk, o.a.)
Overgang fra warfarin til NOAK	Warfarin seponeres, dabigatran startes ved INR <2.0	Profylaktisk behandling ved atrieflimmer: warfarin seponeres, rivaroksaban startes ved INR ≤3.0 Behandling/profylakse mot venøs trombose (DVT/LE): warfarin seponeres, rivaroksaban startes ved INR ≤2.5	Warfarin seponeres, apiksaban startes ved INR < 2.0	Ikke relevant
Overgang fra NOAK til warfarin	Tidspunktet for start av warfarin skal styres etter GFR: <ul style="list-style-type: none"> Ved GFR ≥50 ml/min: warfarin startes 3 dager før seponering av dabigatran Ved GFR 30-50 ml/min: warfarin startes 2 dager før seponering av dabigatran Dabigatran kan påvirke INR. Effekten er ubetydelig ved lav plasmakonsentrasjon og INR test bør derfor utføres så lang tid som mulig etter siste dose, optimalt rett før neste dose	Start warfarin sammen med rivaroksaban inntil INR er ≥2.0; warfarindosering etter gjeldende retningslinjer ved oppstart. Rivaroksaban kan påvirke INR. Effekten er ubetydelig ved lav plasmakonsentrasjon og INR test bør derfor utføres så lang tid som mulig etter siste dose, optimalt rett før neste dose	Start warfarin sammen med apiksaban. Etter 2 dagers samtidig behandling tas en INR-prøve før neste planlagte dose av apiksaban. Forsett samtidig administrering av apiksaban og warfarin inntil INR er ≥2.0 Apiksaban kan påvirke INR. Effekten er ubetydelig ved lav plasmakonsentrasjon og INR test bør derfor utføres så lang tid som mulig etter siste dose, optimalt rett før neste dose	Ikke relevant

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Warfarin
Overdosering/forgiftning/interaksjoner				
Generelle tiltak ved overdose/forgiftning	<ul style="list-style-type: none"> Mål Hb, trombocytter, kreatinin, GFR, ALAT, bilirubin, APTT, INR Identifiser tid fra siste dose 	<ul style="list-style-type: none"> Mål Hb, trombocytter, kreatinin, GFR, ALAT, bilirubin, APTT, INR Identifiser tid fra siste dose 	<ul style="list-style-type: none"> Mål Hb, trombocytter, kreatinin, GFR, ALAT, bilirubin, APTT, INR Identifiser tid fra siste dose 	<ul style="list-style-type: none"> Mål Hb, trombocytter, INR
Feilaktig dosering (eksempel dobbel eller tredobbel dose)	Hopp over to doser - vurder i forhold til nyrefunksjonen	Hopp over en dose	Hopp over to doser	Seponer én eller to dager - deretter ny INR-kontroll
Forgiftning/villet overdose	<ul style="list-style-type: none"> Generelle tiltak ved overdose/forgiftning Oppretthold høy diurese Vurder aktivt kull (ved inntak <2 timer forut) Vurder dialyse (lite klinisk erfaring) 	<ul style="list-style-type: none"> Generelle tiltak ved overdose/forgiftning Usikker nytte av APTT og INR Vurder aktivt kull (ved inntak <2 timer forut) Høy proteinbinding - ingen effekt av dialyse 	<ul style="list-style-type: none"> Generelle tiltak ved overdose/forgiftning Usikker nytte av APTT og INR Vurder aktivt kull (ved inntak <2 timer forut) Høy proteinbinding - ingen effekt av dialyse 	<ul style="list-style-type: none"> Generelle tiltak ved overdose/forgiftning Vurder aktivt kull (ved inntak <2 timer forut) Gi vitamin K - individuell dosering, ev gjentatt avhengig av INR (daglig måling)
Interaksjoner med legemidler	<ul style="list-style-type: none"> Samtidig bruk av platehemmer og NSAIDs gir økt blødningsfare Ingen interaksjon med CYP-hemmere P-gp hemmere gir økt plasmakonsentrasjon og blødningsfare; bl.a. amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol, klaritromycin og HIV-midler P-gp induktorer gir redusert plasmakonsentrasjon/ effekt; bl.a. rifampicin, karbamazepin, fenytoin 	<ul style="list-style-type: none"> Samtidig bruk av platehemmer og NSAIDs gir økt blødningsfare CYP3A4 og P-gp hemmere gir økt plasmakonsentrasjon og blødningsfare; bl.a. amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol, klaritromycin og HIV-midler CYP3A4 og P-gp induktorer gir redusert plasmakonsentrasjon; bl.a. rifampicin, karbamazepin, fenytoin 	<ul style="list-style-type: none"> Samtidig bruk av platehemmer og NSAIDs gir økt blødningsfare CYP3A4 og P-gp hemmere gir økt plasmakonsentrasjon og blødningsfare; bl.a. amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol, klaritromycin og HIV-midler CYP3A4 og P-gp induktorer gir redusert plasmakonsentrasjon; bl.a. rifampicin, karbamazepin, fenytoin 	<ul style="list-style-type: none"> Mange ulike interaksjoner Samtidig bruk av platehemmer og NSAIDs gir økt blødningsfare Hemmere av CYP2C9 (bl.a. fluconazol og amiodaron) og CYP3A4 vil øke effekten (og blødningsfaren), mens induktorer av CYP2C9 (bl.a. rifampicin) og CYP3A4 vil redusere effekten
Interaksjoner med naturlegemidler	Trolig redusert effekt ved bruk av Johannesurt (=Hypericum perforatum) - P-gp / CYP induktor	Trolig redusert effekt ved bruk av Johannesurt (=Hypericum perforatum) - P-gp / CYP induktor	Trolig redusert effekt ved bruk av Johannesurt (=Hypericum perforatum) - P-gp / CYP induktor	Mange interaksjoner, bl.a. Johannesurt (CYP2C9 og CYP3A4 induksjon)
Interaksjoner med mat og alkohol	Ingen kjente	Ingen kjente	Ingen kjente	Mange interaksjoner, bl.a. variasjon i vitamin K i kosten

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Warfarin
Etterlevelse av behandlingen, bivirkninger				
Etterlevelse	<ul style="list-style-type: none"> • Skal tas morgen og kveld på omtrent samme tid hver dag • Kapslene kan tas med eller uten mat, skal svelges hele med vann og må ikke knuses, tygges eller løses • Kapslene skal oppbevares i originalpakken fordi de er følsomme for fuktighet (bør ikke legges i dosett/ multidose). 	<ul style="list-style-type: none"> • Tas én eller to ganger daglig, avhengig av indikasjon; bør tas på omtrent samme tid hver dag • Svelges hele med vann, sammen med mat. 	<ul style="list-style-type: none"> • Skal tas morgen og kveld på omtrent samme tid hver dag. • Svelges med vann, med eller uten mat. 	Tablettene doseres individuelt basert på INR monitorering. Hele døgndosen tas på omtrent samme tid hver dag. Svelges hele med vann. Viktig med regelmessig kosthold med daglig inntak av grønnsaker og jevnlig blodprøver for oppfølging av behandlingen.
Glemt tablett	<p>Antikoagulasjonseffekt inntre raskt (1-3 timer) etter ny tablett</p> <p>Uteglemt tablett tas dersom det er mer enn 6 timer til neste dose. Hvis det er kortere enn 6 timer til neste dose, hopper man over den uteglemte dosen.</p>	<p>Antikoagulasjonseffekt inntre raskt (1-3 timer) etter ny tablett</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ved dosering én gang daglig: Uteglemt dose tas så snart pasienten husker det, men det må ikke tas mer enn én tablett på samme dag. • Ved dosering to ganger daglig: Uteglemt dose tas så snart pasienten husker det, men det må ikke tas mer enn to 15 mg tabletter på samme dag. 	<p>Antikoagulasjonseffekt inntre raskt (1-3 timer) etter ny tablett</p> <p>Uteglemt tablett tas dersom det er mer enn 6 timer til neste dose. Hvis det er kortere enn 6 timer til neste dose, hopper man over den uteglemte dosen.</p>	Uteglemt dose tas så snart pasienten husker det samme dag - flere uteglemte doser kompenseres over 1-3 dager
Forsiktighetsregler	<ul style="list-style-type: none"> • Doseendring ved nedsatt nyrefunksjon • Forsiktighet (vurdér dosereduksjon) eller kontraindikasjon ved økt blødningstendens (f.eks. nedsatt leverfunksjon, anemi, trombocytopeni) (se pakningsvedlegg) 	Forsiktighet (vurdér dosereduksjon) eller kontraindikasjon ved økt blødningstendens (f.eks. nedsatt leverfunksjon, anemi, trombocytopeni) (se pakningsvedlegg)	Forsiktighet (vurdér dosereduksjon) eller kontraindikasjon ved økt blødningstendens (f.eks. nedsatt leverfunksjon, anemi, trombocytopeni) (se pakningsvedlegg)	Forsiktighet (vurdér dosereduksjon) eller kontraindikasjon ved økt blødningstendens (f.eks. nedsatt leverfunksjon, anemi, trombocytopeni) (se pakningsvedlegg)

Informasjonsmateriell	<ul style="list-style-type: none"> • Preparatomtale (SPC) • Pakningsvedlegg • Informasjonsbrosjyre til helsepersonell (fra produsent) • Pasientkort (fra produsent) 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparatomtale (SPC) • Pakningsvedlegg • Informasjonsbrosjyre til helsepersonell (fra produsent) • Pasientkort (fra produsent) 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparatomtale (SPC) • Pakningsvedlegg • Informasjonsbrosjyre til helsepersonell (fra produsent) • Pasientkort (fra produsent) 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparatomtale (SPC) • Pakningsvedlegg • "Warfarin i praksis" • Informasjonsbrosjyre til helsepersonell (fra produsent) • Pasientkort (fra produsent) • Informasjonsbrosjyre til pasient (fra produsent)
Bivirkninger	<p>Mistanke om legemiddelbivirkning som medfører død, livstruende skade, sykehusinnleggelse/forlenget sykehusopphold, varige alvorlige følger og/eller nye/uventede reaksjoner skal meldes til RELIS i henhold til Legemiddelforskriften. Meldeskjema finnes her: http://www.relis.no/Bivirkninger.</p> <p>For nye antikoagulantia er det ønskelig at alle bivirkninger meldes - spesielt alle blødninger og tilfelle av ny blodpropp - for å få utvidet kunnskap om sikkerhet av disse legemidlene i vanlig klinisk bruk. Det oppfordres derfor til lavere terskel enn ellers for å melde mistenkte bivirkninger!</p> <p>Allerede kjente bivirkninger er beskrevet i den godkjente preparatomtalen (SPC) - se http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch____80333.aspx</p>			
Svangerskap og amming				
Bruk i svangerskap	Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig (ikke data fra gravide; reproduktiv toksisitet beskrevet i dyreforsøk)	Kontraindisert (ikke data fra gravide; reproduktiv toksisitet beskrevet i dyreforsøk)	Ikke anbefalt (ingen data fra gravide; ikke beskrevet reproduktiv toksisitet i dyreforsøk)	<ul style="list-style-type: none"> • Teratogen effekt uke 6-12, også risiko ved senere bruk • Kan være indisert i deler av svangerskapet hos kvinner med høy tromboserisiko (kunstige hjerteventiler, o.a.)
Oppstart etter fødsel	Vente til amming er avsluttet. Hvis ikke amming er aktuelt, oppstart evt 1 uke etter fødsel	Vente til amming er avsluttet. Hvis ikke amming er aktuelt, oppstart evt 1 uke etter fødsel	Vente til amming er avsluttet. Hvis ikke amming er aktuelt, oppstart evt 1 uke etter fødsel	1-7 dager postpartum, avhengig av trombose og blødningsrisiko.
Amming	Ikke anbefalt	Kontraindisert	Ikke anbefalt	Amming er trygt; warfarin går ikke over i morsmelk

Klinisk situasjon	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Warfarin
Laboratoriekontroll				
Prøvetaking før oppstart	Hb, trombocytter, kreatinin, GFR, ALAT og bilirubin (evt. APTT og INR)	Hb, trombocytter, kreatinin, GFR, ALAT og bilirubin (evt. APTT og INR)	Hb, trombocytter, kreatinin, GFR, ALAT og bilirubin (evt. APTT og INR)	Hb, trombocytter, kreatinin, GFR, ALAT og bilirubin (evt. APTT og INR)
Kontroll/oppfølging	<ul style="list-style-type: none"> • Skal normalt ikke monitoreres • Nyrefunksjonen (kreatinin/GFR) vurderes 1 gang per år og alltid ved mistanke om redusert nyrefunksjon (obs alder) 	Skal normalt ikke monitoreres	Skal normalt ikke monitoreres	INR kontroll hver 4.-6. uke. Svært stabile: lengre intervaller. Ustabile: kortere intervaller.
Indikasjon for laboratoriekontroll	Kan være aktuelt ved blødning, kirurgi/traume; overdosering/intoksikasjon; og ved indikasjon for trombolytisk behandling	Kan være aktuelt ved blødning, kirurgi/traume; overdosering/intoksikasjon; og ved indikasjon for trombolytisk behandling	Kan være aktuelt ved blødning, kirurgi/traume; overdosering/intoksikasjon; og ved indikasjon for trombolytisk behandling	Regelmessig INR monitorering (se over)
Tolkning av APTT og INR	<ul style="list-style-type: none"> • APTT - 70-90 sek - høy plasmakonsentrasjon • APTT >90 sek forenlig med overdosering • INR >1.5 (sykehusmetoder) forenlig med overdosering 	Usikker nytte av APTT og INR; normale verdier ses til tross for høy plasmakonsentrasjon, men høy APTT og INR tyder på høy konsentrasjon/overdosering	Usikker nytte av APTT og INR; normale verdier ses til tross for høy plasmakonsentrasjon, men høy APTT og INR tyder på høy konsentrasjon/overdosering	INR mål 2.5 (2.0-3.0) for de fleste indikasjonene INR mål 3.0 (2.5-3.5) - kunstige hjerteventiler med høy risiko - enkelte arterielle indikasjoner INR mål 2.3 (2.0-2.5) - kombinasjon med ASA
Påvirkning på andre laboratorieanalyser	Koagulasjonsprøver kan påvirkes mye; bør unngå utredning under behandling, ev ta blodprøve rett før neste tablett ("trough" verdi med lav plasmakonsentrasjon)	Koagulasjonsprøver kan påvirkes mye; bør unngå utredning under behandling, ev ta blodprøve rett før neste tablett ("trough" verdi med lav plasmakonsentrasjon)	Koagulasjonsprøver kan påvirkes mye; bør unngå utredning under behandling, ev ta blodprøve rett før neste tablett ("trough" verdi med lav plasmakonsentrasjon)	K-vitamin avhengige faktorer blir lave (faktor II, VII, IX og X og protein C og S)

Fotnoter

Glomerulær filtrasjons-rate (GFR)

Estimert glomerulær filtrasjonsrate (GFR): Ved de fleste norske sykehuslaboratorier får man oppgitt estimert GFR (eGFR) samtidig med kreatininverdi. Det benyttes en formel (MDRD eller CKD-EPI) som beregner GFR i mL/min/1.73m² ved hjelp av kreatininverdi, alder og kjønn, og denne verdien benyttes til å gjøre en første vurdering av pasientens nyrefunksjon. Dersom GFR er over 60, har pasienten en nyrefunksjon som ikke tilsier dosereduksjon. Dersom GFR er under 60, bør det tas hensyn til kroppsstørrelse og GFR bør justeres i forhold til pasientens overflate (reell GFR). Overflate beregnes ved hjelp av formel for body surface area (BSA) som finnes på <http://www.ukmicentral.nhs.uk/resource/calcs/bsa.htm>. Reell GFR = estimert GFR/1.73 x BSA. Eks. eGFR = 59 hos kvinne 1.60m og 45kg. BSA = 1.41m². Reell GFR = 59/1.73 x 1.41 = 48.1 mL/min. Den reelle GFR bør benyttes for vurdering av om dosen av antikoagulasjonsmiddelet skal reduseres eller ikke. Hos pasienter med redusert muskelmasse (obs eldre), ekstreme dietter eller raskt endrende nyrefunksjon kan det være nødvendig å gjøre nøyaktige GFR målinger (iohexol clearance eller Cr-EDTA clearance) for å sikkert kunne si noe om pasientens nyrefunksjon.

Warfarinbehandling i praksis 2. utg. - Tidsskrift for den norske legeforening - <http://legeforeningen.no/PageFiles/25973/Warfarinbehandling%20i%20praksis.pdf>

Medikamenter

Generisk navn

Eptacog alfa
Protrompleks konsentrat
Traneksamsyre

Legemiddel

NovoSeven (NovoNordisk)
Prothromplex (Baxter) - Octaplex (Octapharma)
Cyklokapron