



# Bachelorgradsoppgave

Nye antikoagulantia; forbruksmønster  
og tiltak for riktig legemiddelbruk og  
pasientsikkerhet

Forfatter  
Helle Meisfjord

FAD 310]

Bachelorgradsoppgave i [farmasi]

[Farmasi- deltid ]  
Høgskolen i Nord-Trøndelag - [2015]



**HINT**

## FORORD

Jeg vil rette en stor takk til Hege Sletvold, førsteamanuensis ved farmasiutdanningen Hint, som har veiledet meg gjennom arbeidet med bacheloroppgaven. Hennes gode råd og motiverende holdning har vært til uvurderlig hjelp i skriveprosessen.

Trondheim 12.mai 2015

## **Innhold**

<b>1. INNLEDNING</b> .....	<b>1</b>
<b>2. METODE</b> .....	<b>1</b>
2.1. Systematisk kildesøk .....	2
2.2 Kildekritikk.....	4
2.3 Reseptregisteret .....	5
<b>3. RESULTAT</b> .....	<b>6</b>
3.1. Forbruksmønster for NOAK i Norge .....	6
3.2 Fordeler og ulemper ved reseptregisteret.....	11
<b>4. TEORI</b> .....	<b>12</b>
4.1. Hemostase.....	12
4.1.1. Koagulasjonskaskaden .....	14
4.2. Behandling av trombose .....	14
4.3. De nye antikoagulantia .....	15
4.3.1 Dabigatran (Pradaxa®) .....	16
4.3.2 Apiksaban (Eliquis®) .....	17
4.3.1. Rivaroksaban (Xarelto®) .....	17
4.3.2. Edoksaban .....	18
4.3.3. En oversikt over Indikasjoner og farmakologiske egenskaper	19
4.3.4. Fordeler og ulemper med NOAK .....	20
4.4. Andre antitrombolytika .....	21

4.4.1. Warfarin (Marevan) .....	21
4.4.2. Heparin.....	22
<b>4.5. Pasientsikkerhet .....</b>	<b>22</b>
4.5.1. Farmakoepidemiologiske studier og NOAK.....	27
4.5.2. Legemiddelforskrivning: .....	30
4.5.3. Legemiddelhåndtering .....	31
<b>NB 2013.....</b>	<b>31</b>
<b>Medisinstart-studien .....</b>	<b>33</b>
<b>Forprosjekt oppstartsveiledning .....</b>	<b>34</b>
4.5.4. Tverrfaglig samhandling: .....	35
<b>5. DISKUSJON .....</b>	<b>36</b>
5.1. Forbruksmønster .....	36
5.2. Tiltak for riktig legemiddelbruk og pasientsikkerhet .....	38
<b>6. KONKLUSJON.....</b>	<b>43</b>
<b>Litteratur .....</b>	<b>45</b>

ANTALL ORD: 14 154

# 1. INNLEDNING

Antikoagulantia er viktig i behandling og forebygging av tromboemboliske tilstander. Warfarin har siden 1962 vært det eneste perorale antikoagulasjonsmidlet i bruk i Norge. Legemidlet beskytter effektivt mot trombose men det er en del vanskeligheter knyttet til bruken. Warfarin har smalt terapeutisk vindu, stor dose-respons variasjon, mange interaksjoner med mat og andre legemidler og det kreves oppfølging med jevnlig INR – målinger. Det har de siste årene foregått omfattende forskning for å utvikle nye perorale antikoagulantia (NOAK). Dabigatran (Pradaxa), rivaroksaban (Xarelto) og apixaban (Eliquis) er tre nye antikoagulantia som er tatt i bruk i Norge (Ghanima et al 2013).

Hensikten med denne bacheloroppgaven er å beskrive de nye perorale antikoagulantia i henhold til egenskaper, effekt og sikkerhet, og se på erfaringer gjort etter markedsføringstillatelsen for å bedre pasientsikkerhet og etterlevelse av behandling. Farmasøyten vil kunne være en ressurs i dette arbeidet, og dette vil belyses i oppgaven. NOAK kan være et alternativ til warfarin i behandling av trombose, og det vil være interessant å se på trender i forbruksmønster. Problemstillingen i denne bacheloroppgaven er derfor:

**Nye antikoagulantia; forbruksmønster og tiltak for riktig legemiddelbruk og pasientsikkerhet.**

# 2. METODE

Forskning har stor betydning både for enkeltmennesker og samfunnet generelt. Forskning er en stor maktfaktor og derfor er det viktig at forskningen foregår på en etisk forsvarlig måte (De nasjonale forskningsetiske komiteer 2014). I denne bacheloroppgaven er det valgt litteraturstudium og søk i reseptregisteret som metode. I forbindelse med denne oppgaven er det ikke gjennomført egne intervjuer eller observasjoner som gjør at det må tas hensyn til anonymisering og konfidensialitet. Denne oppgaven er derfor etisk forsvarlig. Å utvise redelighet og god henvisningsskikk er andre forskningsetiske prinsipper som det er tatt hensyn i oppgaven (De nasjonale forskningsetiske komiteer 2014). Ved litteraturstudium anvender man allerede eksisterende kunnskap innenfor et eller flere tema for å avklare

begreper og belyse en problemstilling. Det er vurdering av kildene ved hjelp av kildekritikk som er det metodiske verktøyet (Dalland 2012).

## **2.1. Systematisk kildesøk**

For å undersøke hva som finnes av litteratur innenfor temaet ble det til å begynne med gjort søk både i Google og Google scholar. For å finne relevant forskning som er gjort innenfor et tema må det søkes etter forskningsartikler i internasjonale databaser. På helsebiblioteket sine nettsider kan man finne ulike søkemotorer (helsebiblioteket.no). For å finne forskningsartikler til denne bacheloroppgaven er det hovedsakelig gjort søk i databasen Pubmed og i tillegg noen søk i Embase. Viktige nøkkelord som ble brukt er virkestoffnavn; dabigatran, apixaban, rivaroksaban kombinert med compliance, adherence og concordance. På grunn av oppgavens begrensede omfang og tidsperspektivet er søkene avgrenset til artikler med gratis fulltekst som er lett tilgjengelig. Sånn sett kan man ha oversett viktige forskningsartikler. Det har vært en utfordring å lese engelskspråklige fagartikler med til dels vanskelig fagspråk, så det kan ikke utelukkes at detaljer som er beskrevet i artiklene kan ha blitt misforstått. For å finne relevante forskningsartikler om NOAK og etterlevelse ble det først gjort søk begrenset til siste fem år, for å få frem den nyeste forskningen som er gjort på de nye legemidlene. Ved å lese referanselister i ulike artikler dukket det opp en relevant artikkel som var eldre enn fem år. På bakgrunn av dette ble det gjort søk både med og uten denne begrensningen. Tabell nr.1 beskriver systematisk kildesøk og søkeord som er brukt.

Som antatt er det skrevet veldig mye om antikoagulantia, både når det gjelder NOAK og tradisjonell behandling med warfarin. Derimot er det skrevet relativt lite som går akkurat på valgte problemstilling, selv om etterlevelse er nevnt med noen setninger i mange av artiklene om NOAK. Det finnes mye litteratur om de ulike begrepene som handler om etterlevelse. Her er det relevant å bruke kilder som er eldre enn fem år. Ved søk i Pubmed og Embase er det i tabellen tatt med antall treff, for å gi en pekepinn på omfang av vitenskapelige artikler innenfor temaet. For de andre søkene er det ikke tatt med antall treff da det ikke var like relevant for disse søkene. I denne oppgaven er det også gjort søk i anerkjente nettressurser som blant annet helsedirektoratet, folkehelseinstituttet og Statens legemiddelverk sine nettsider (Helsedirektoratet.no, FHI.no, SLV.no) Videre er det gjort søk i anerkjente fagtidsskrifter som tidsskrift for norsk legeförening, farmasøytisk tidsskrift og søk i NORART (Norart). Av pensum litteratur er det blant annet brukt boka Samfunnsfarmasi av Granås og

Bakken, Pharmacology av Rang og Dale og menneskekroppen av Olav Sand med flere, samt andre relevante fagartikler, som er vurdert til pålitelige (Granås et al 2010, Rang et al 2012, Sand 2006). Det er også funnet relevant litteratur ved å se i referanselister på den litteraturen man allerede har funnet.

Tabell 1. Oversikt over søkemotor, søkeord og antall treff i systematisk litteratursøk.

Kilde	Søkeord	Kombinasjoner/ antall treff	Avgrensninger/antall treff
Google	NB 2013, Nasjonale retningslinjer for antitrombotisk behandling, Norsk selskap for hemostase og trombose, blodfortynnende.no, medisinstart, Nye antikoagulantia, Koagulasjonsprosessen, Koagulasjonsfaktorer		
Google scholar	Nye antikoagulantia		Etter 2012
Reseptregisteret	Virkestoffnavn: Warfarin, dabigatran, rivaroksaban og apixaban		
Pubmed	New oral anticoagulants	3202 treff	Siste fem år og gratis fulltekst 377 treff
Pubmed	Virkestoffnavn: dabigatran OR rivaroksaban OR apixaban	AND Concordance	0 treff
	Virkestoffnavn	AND compliance 73 treff	Gratis fulltekst 23 treff
	Virkestoffnavn	Adherence 103treff	Gratis fulltekst 31 treff
	New anticoagulants versus warfarin		Gratis fulltekst 91 treff
Embase	Apixaban OR Dabigatran OR rivaroksaban OR New oral anticoagulants	AND Compliance 470 treff	Fulltekst Og siste fem år 24 treff
Tidsskrift for den norske legeforening	Nye antikoagulantia, Riktig legemiddelbruk,		

	Etterlevelse, Compliance, Legemiddelsamtalen Pasientsikkerhet		
Tidskr. Norsk farmatid	Samme som over		
NORART	Etterlevelse	Legemidler	
	Etterlevelse	Tiltak	
Pudmed/Mesh	Anticoagulants	AND medication adherence 147 treff	Gratis fulltekst 41 treff
Pubmed/Mesh	Anticoagulants	AND compliance 387 treff	Gratis fulltekst 91

## 2.2 Kildekritikk

Ved vurdering av kilder og kildebruk i denne bacheloroppgaven er det anvendt prinsippet TONE. T står for troverdighet og betyr at man har vurdert forfatter av kildene og kvalitetskontroll. Når det gjelder forfatter så bør dette være en fagperson, som for eksempel lege, farmasøyt eller forsker innenfor temaet som er beskrevet. Med kvalitetskontroll menes at det for eksempel er gjort fagfellevurderinger og at litteraturen er presentert i anerkjente tidsskrifter (selv om dette aldri er noen garanti). Med fagfellevurderinger menes at andre fagfolk/ likesinnede har vurdert den aktuelle forskningsartikkelen. Forskningsartikler som har blitt publisert i anerkjente tidsskrift har gjennomgått kvalitetskontroll og fagfellevurdering. O står for Objektivitet. Kildene bør ha størst mulig grad av objektivitet kontra partisk, og stoffet bør være balansert og ikke ensidig fokusert. N står for nøyaktighet og her sees det på om for eksempel nettkilden er oppdatert, om det er nøyaktig og eksakt informasjon som oppgis og om en artikkel har egen referanseliste. Gode forskningsartikler bør også ha saklig argumentasjon. E står for egnethet. Med egnethet menes at kilden er egnet i forhold til den informasjon man er ute etter. Kildene vurderes i forhold til farmasifaglig akseptabelt nivå. Det vurderes i forhold til om det er en vitenskapelig publikasjon og hvem informasjonen ment til (VIKO 2011).



## 2.3 Reseptregisteret

Reseptregisteret er et nasjonalt reseptbasert legemiddelregister. Registeret inneholder informasjon om reseptpliktige legemidler som er ekspedert på norske apotek. Reseptfrie legemidler foreskrevet på resept og legemidler som selges uten markedsføringstillatelse blir også registret i databasen. Reseptfrie legemidler, legemidler brukt på sykehus eller andre helseinstitusjoner inngår ikke i registeret. Ved å samle inn informasjon knyttet til den enkelte pasient og forskriver kan man få informasjon både om hvor mye som er solgt og hva som karakteriserer brukeren (Granås et al 2010, reseptregisteret.no). Brukerdata er pseudonymisert, det vil si at identitet er kryptert eller skjult, men likevel individualisert sånn det går an å følge hver enkelt person uten at identiteten til vedkommende røpes (Forskrift om reseptregisteret 2003). Ved søk i reseptregisteret kan man hente ut statistikk i forhold til bruk av ulike legemidler relatert til alder, kjønn og geografi. Opplysningene kan gi viktig informasjon om trender i legemiddel forskrivning og legemiddelbruk. Formålet med registeret er å kartlegge legemiddelforbruk og endringer i legemiddelbruken over tid. Data fra reseptregisteret kan også brukes til forskning. Videre kan data gi grunnlag for styring og kvalitetssikring av legemiddelbruken i samfunnet. Forskriver av legemidlene kan bruke data som grunnlag for internkontroll og kvalitetsforbedring (Granås et al 2010, reseptregisteret.no). Type data som kan hentes ut fra reseptregisteret er antall legemiddelbrukere, fordeling i forhold til kjønn (hvis man ønsker å se på kjønnsforskjeller), aldersgrupper (5 års aldersgrupper), fylke eller helseregion, omsetning i kroner (apotekenes utsalgspris), omsetning i doser, definerte døgndoser (DDD) og befolkningsgrunnlag i statistikken (Granås et al 2010, reseptregisteret.no). Prevalens betyr antall personer i en viss populasjon i en bestemt tidsperiode. DDD står for gjennomsnittlig døgndose som brukes ved legemidlets hoved indikasjon hos voksne, og bestemmes av WHO. DDD er en teknisk måleenhet som ideelt sett skal kunne brukes til å sammenligne legemiddelbruken internasjonalt. DDD per 1000 innbyggere per døgn er en måleenhet som brukes til å anslå hvor stor andel av befolkningen (i promille) som kan bruke en definert dose hver dag hele året. (WHO, Granås et al 2010, reseptregisteret.no).

Informasjon fra reseptregisteret kan også kobles med andre helseregistre, som for eksempel kreftregisteret, medisinsk fødselsregister, norsk pasientregister og dødsårsaksregisteret. Reseptregisteret kan også kobles opp mot statistisk sentralbyrå, som har opplysninger om miljø, utdanning, inntekt, yrkesdeltagelse etc. Reseptregisteret gir årlig ut en statistikkrapport.

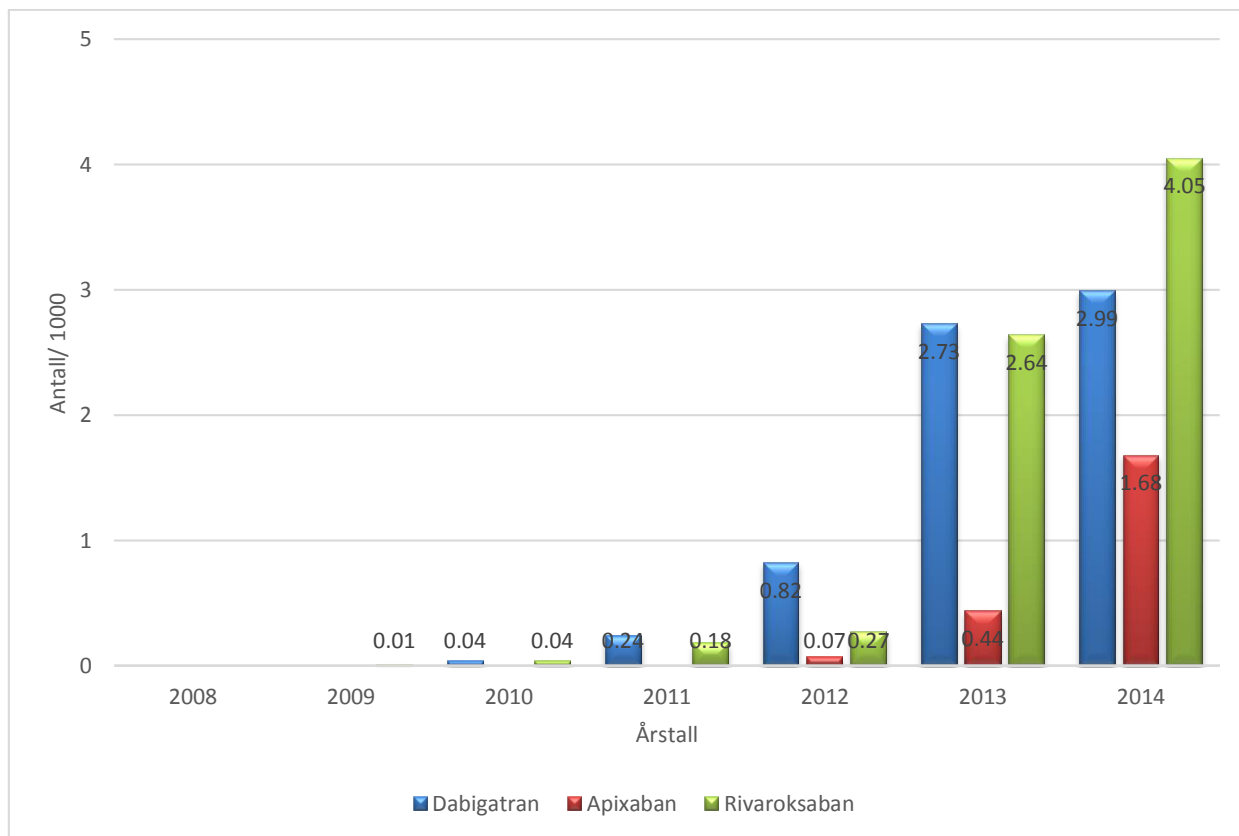
Legemiddelstatistikk er et viktig verktøy for myndigheten når det gjelder legemiddelpolitiske tiltak (Granås et al 2010, Forskrift om reseptregisteret 2003).

I denne oppgaven er det gjort søk i reseptregisteret på de nye antikoagulantia som er godkjent i Norge. For å sammenligne prevalenstall for NOAK med etablert behandling er det også tatt med prevalenstall for warfarin. Dette er gjort for å få en oversikt, samt mulighet for å sammenligne omfang av legemiddelbruk for NOAK med allerede etablert behandling. Søk er gjort for fire virkestoff: dabigatran, rivaroksaban, apixaban og warfarin. Prevalenstall siste ti år er tilgjengelig i reseptregisteret. Det er valgt å se på aldersgrupper under ett, hele landet, menn og kvinner hver for seg og begge kjønn totalt. Det er tatt ut prevalenstall per 1000 innbyggere (antall legemiddelbrukere per 1000 av befolkningsgrunnet), det er da tatt høyde for eventuell befolkningsvekst. Det er også søkt på antall brukere og definerte døgndoser (DDD) for deretter å regne ut definerte døgndoser per 1000 innbyggere per døgn.

### **3. RESULTAT**

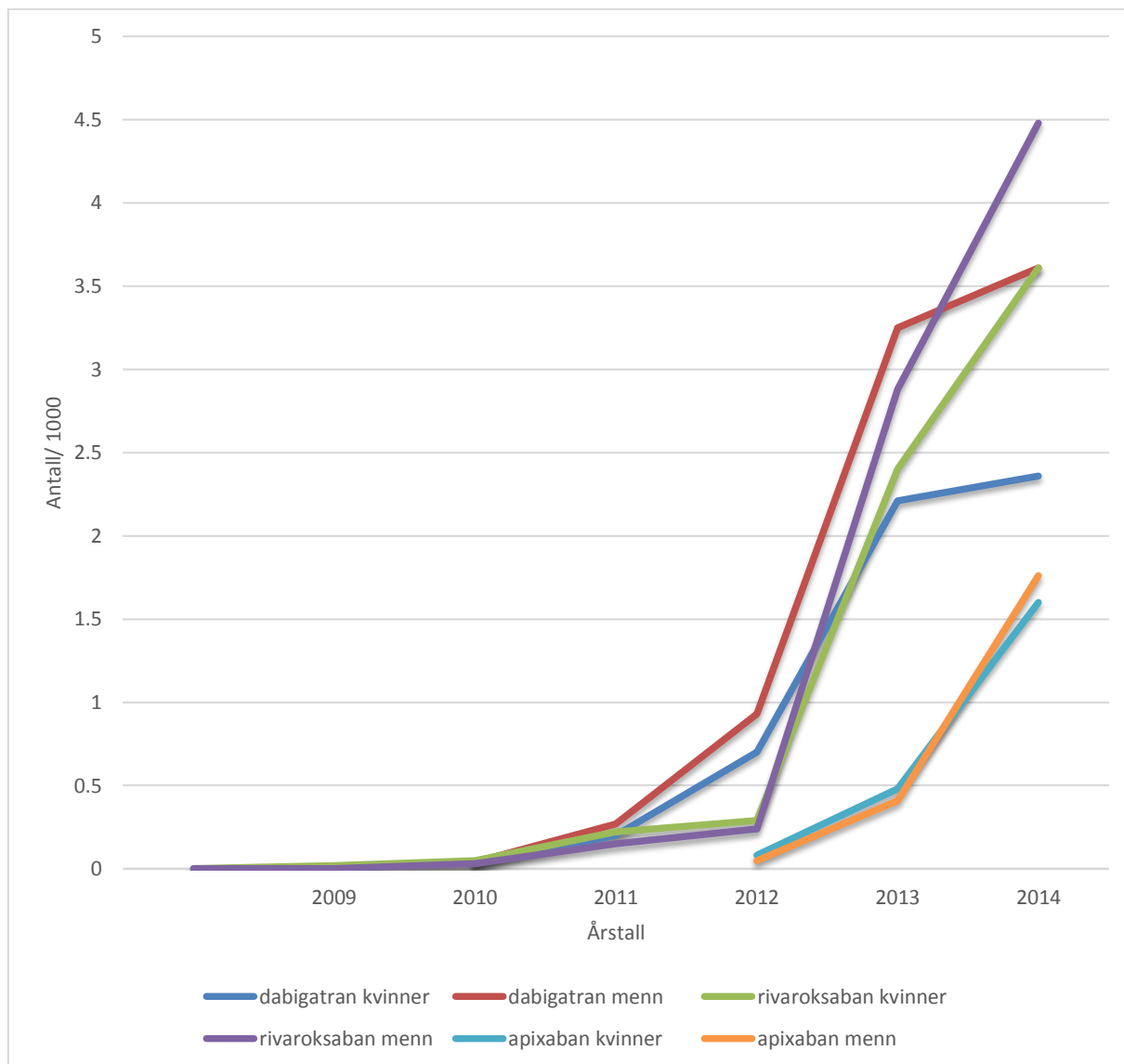
#### **3.1. Forbruksmønster for NOAK i Norge**

Figur 1 beskriver antall resepter hentet ut på apotek i Norge, for de fire virkestoffene: warfarin, dabigatran, apixaban, rivaroksaban og warfarin i tidsperioden 2008 til 2014. Prevalenstall er per 1000 innbyggere. Det er en relativt stor økning i forbruk av alle NOAK fra 2012 til 2014, og fra 2013 til 2014 ses en større økning for apixaban og rivaroksaban enn for dabigatran. I 2012 er det høyest forbruk av dabigatran sammenlignet med de to andre. I 2013 er forbruket ganske likt for dabigatran og rivaroksaban og en del mindre for apixaban. I 2014 er forbruket høyest for rivaroksaban og lavest for apixan. Tall er hentet fra reseptregisteret (reseptregisteret.no).



Figur 1. Antall personer som fikk utlevert NOAK per 1000 innbyggere per år i Norge for årene 2008 til 2014.

Forbruksmønster av NOAK for kvinner og menn i Norge i tidsperioden 2009-2014 er gitt i figur 2. Resultatene viser at det er omtrent samme økning i forbruk av apixaban både for kvinner og menn. Når det gjelder rivaroxaban og dabigatran er det større økning i forbruk for menn enn for kvinner.



Figur 2. Antall kvinner og menn som fikk utlevert NOAK per 1000 innbyggere per år i Norge for årene 2009 til 2014.

Tabell 2 viser forbrukstall for dabigatran, og viser en markant økning i prevalens (antall per 1000 innbyggere) i Norge fra 2012 til 2013, en prosentvis økning på 232,9. Fra 2013 til 2014 er det en svakere økning (9,52%). Prevalenstall viser noe høyere forbruk av dabigatran for menn enn for kvinner i hele tidsperioden. Antall DDD per 1000 innbyggere per døgn viser tall under 0 frem til 2012 hvor prevalenstall for 2013 og 2014 er henholdsvis 2,11 og for 2,64.

Tabell 2. Forbrukstall for dabigatran i Norge i årene 2008-2014.

	Antall brukere	Ant/1000 totalt	Ant/1000 %økning totalt	Ant/1000 kvinner	Ant/1000 menn	Befolkningsgrunnlag	DDD	DDD/1000/døgn
2008	< 5					4 768 076		
2009	9					4 829 800	344	0,0002
2010	187	0,04		0,03	0,04	4 888 946	19 390	0,0109
2011	1 168	0,24		0,20	0,27	4 953 216	160 359	0,0887
2012	4 102	0,82		0,7	0,93	5 018 414	886 547	0,4840
2013	13 879	2,73	232,9	2,21	3,25	5 080 148	3 914 025	2,1108
2014	15 357	2,99	9,5	2,36	3,61	5 137 321	4 942 274	2,6357

Tabell 3 angir forbrukstall for rivaroksaban i Norge i tidsperioden 2008-2014, og viser en økning i prevalens per 1000 innbyggere med 877,8% fra 2012 til 2013 og en videre økning med 53,4% fra 2013 til 2014. Forbruket er høyest for kvinner frem til og med 2012. For 2013 og 2014 er det forbruket høyest for menn. DDD per 1000 per døgn er under 0 frem til og med 2012. For 2013 og 2014 er DDD henholdsvis 3,1 og 5,5.

Tabell 3. Forbrukstall for rivaroksaban i Norge i årene 2008-2014.

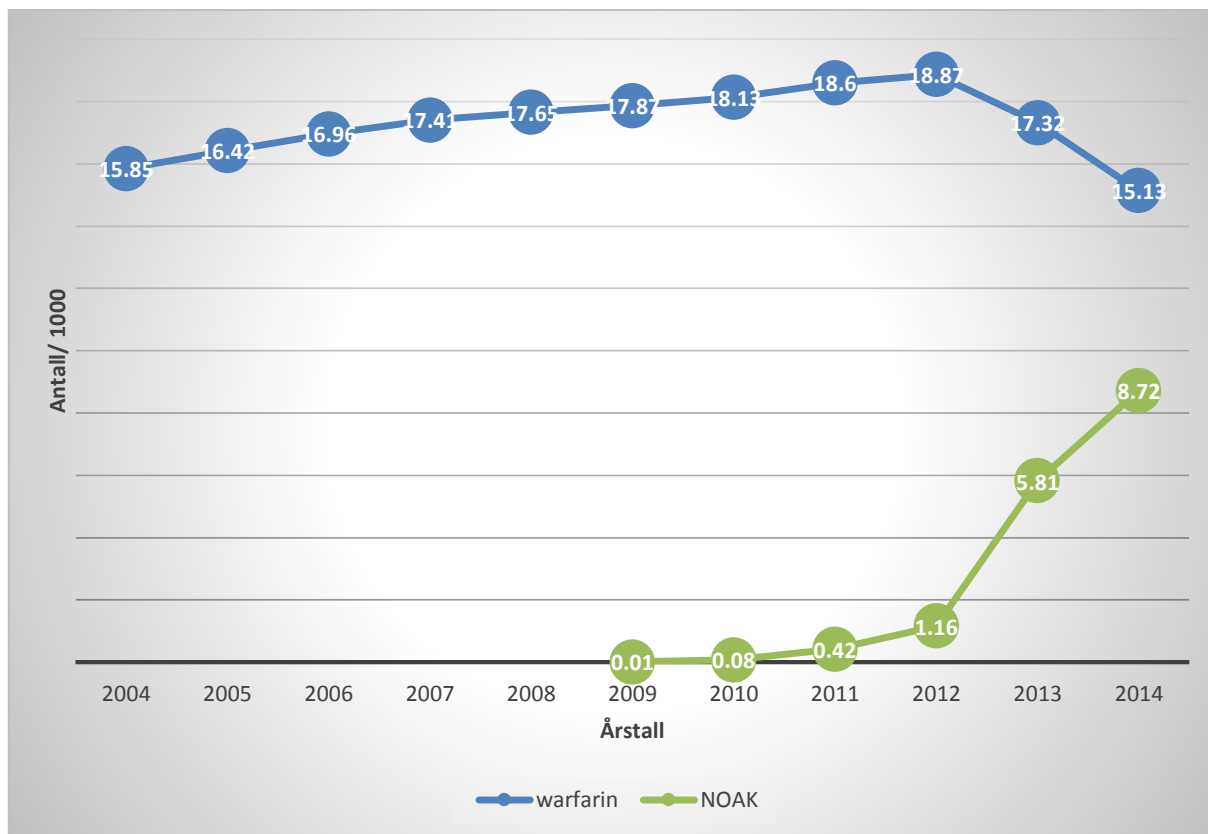
	Antall brukere	Ant/1000 totalt	Ant/1000 %økning totalt	Ant/1000 kvinner	Ant/1000 menn	Befolkningsgrunnlag	DDD	DDD/1000/døgn
2008						4 768 076		
2009	45	0,01		0,02	0,00	4 829 800	570	0,0003
2010	191	0,04		0,05	0,03	4 888 946	6 244	0,0035
2011	898	0,18		0,22	0,15	4 953 216	26 753	0,0148
2012	1 332	0,27		0,29	0,24	5 018 414	187 960	0,1026
2013	13 423	2,64	877,8	2,40	2,88	5 080 148	5 760 148	3,1065
2014	20 792	4,05	53,4	3,61	4,48	5 137 321	10 344 494	5,5167

I tabell 4 angis forbrukstall for apixaban i Norge i årene 2008-2014. Prevalens for apixaban øker fra 0,07 til 0,44 fra 2012 til 2013 (528,6%) og fra 0,44 til 1,68 fra 2013 til 2014 (281,8%). Forbruket per 1000 innbygger for menn og kvinner er ganske likt. DDD per 1000 per døgn er 1,4 i 2014 og ellers under 0.

Tabell 4. Forbrukstall for apixaban i Norge i perioden 2008-2014.

	Antall brukere	Ant/1000 totalt	Ant/1000 %økning totalt	Ant/1000 kvinner	Ant/1000 menn	Befolkningsgrunnlag	DDD	DDD/1 000/døgn
2008	0							
2009	0							
2010	0							
2011	0							
2012	335	0,07		0,08	0,05	5 018 414	7 740	0,0042
2013	2 260	0,44	528,6	0,48	0,41	5 080 148	221 397	0,1194
2014	8 640	1,68	281,8	1,60	1,76	5 137 321	2643 618	1,4098

Figur 3 viser antall brukere per 1000 innbyggere per år for NOAK sammenlignet med warfarin i Norge i årene 2004-2014, og viser en markant økning i forbruk av NOAK fra 2012 til 2014, samtidig som det sees en tydelig nedgang i forbruk av warfarin i samme periode. Når det gjelder warfarin, viser prevalenstillene et relativt stabilt forbruk, med en svak økning fra 15,85 i 2004 til 18,87 i 2012, noe som tilsvarer en økning på 19,05 % i løpet av åtte år. Fra 2012 til 2014 viser prevalenstill en nedgang fra 18,87 til 15,13 per 1000 innbyggere, som utgjør en nedgang på 19,82%. I 2014 er forbruket av warfarin på det laveste i Norge for hele 10-årsperioden.



Figur 3. Antall personer som fikk utlevert warfarin og NOAK per 1000 innbyggere per år i Norge i årene 2004 til 2014.

### 3.2 Fordeler og ulemper ved reseptregisteret

Fordeler ved søk i reseptregisteret:

Søk i reseptregisteret gir objektive funn. Det er en rask og enkel metode. Man kan kartlegge forbruk av legemidler over tid. Kartlegging av endringer i forbruk over tid kan vise et mønster eller trender i legemiddelbruken. Data eller funn kan brukes til planlegging av legemiddelpolitiske tiltak. Søk i reseptregisteret kan avdekke trender, for eksempel at det er en spesiell aldersgruppe som bruker mye antibiotika. Videre kan man se på om det er forskjeller mellom by og land, eller om det er forskjeller i legemiddelbruk hos jenter og gutter. For eksempel kan man se på om det foreskrives flere legemidler mot ADHD for gutter enn hos jenter. Tallene kan gi grunnlag for videre forskning. For forskriver kan det gi grunnlag for internkontroll og kvalitetsforbedringer (Granås og Bakken 2010, Reseptregisteret.no 2015).

Begrensninger eller ulemper:

Selv om reseptene er ekspedert på apoteket er det ikke sikkert at medikamentene nødvendigvis blir tatt. Medisiner gitt i sykehus eller i institusjon blir ikke registret i databasen. Reseptfrie legemidler inngår heller ikke i dataene. Pasientens sykehistorie er heller ikke kjent, bortsett fra kodene for refusjon på blå resept (Granås og Bakken 2010, Reseptregisteret.no 2015).

## 4. TEORI

De nye perorale antikoagulantia er legemidler som brukes ved antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse (legemiddelhåndboka.no). For å forstå hvordan antikoagulantia virker er det viktig å vite hva som skjer i kroppen ved dannelse av tromber og hvilke mekanismer som regulerer dette. Hemostase og koagulasjonskaskaden vil bli nærmere beskrevet.

### 4.1. Hemostase

Hemostase er en mekanisme hvor kroppen selv reparerer en skade. Det er viktig at hemostase mekanismen fungerer slik den skal, hvis ikke kan det oppstå livsfarlige blødninger, eller uønskete blodkoagler, som igjen kan føre til vevsdød og for eksempel hjerteinfarkt.

Hemostase er nøye regulert og aktiveres når det er nødvendig. Denne prosessen kan deles inn i tre trinn:

1. Det skadde blodkaret kontraherer
2. Det dannes plateplugg
3. Blodet koagulerer

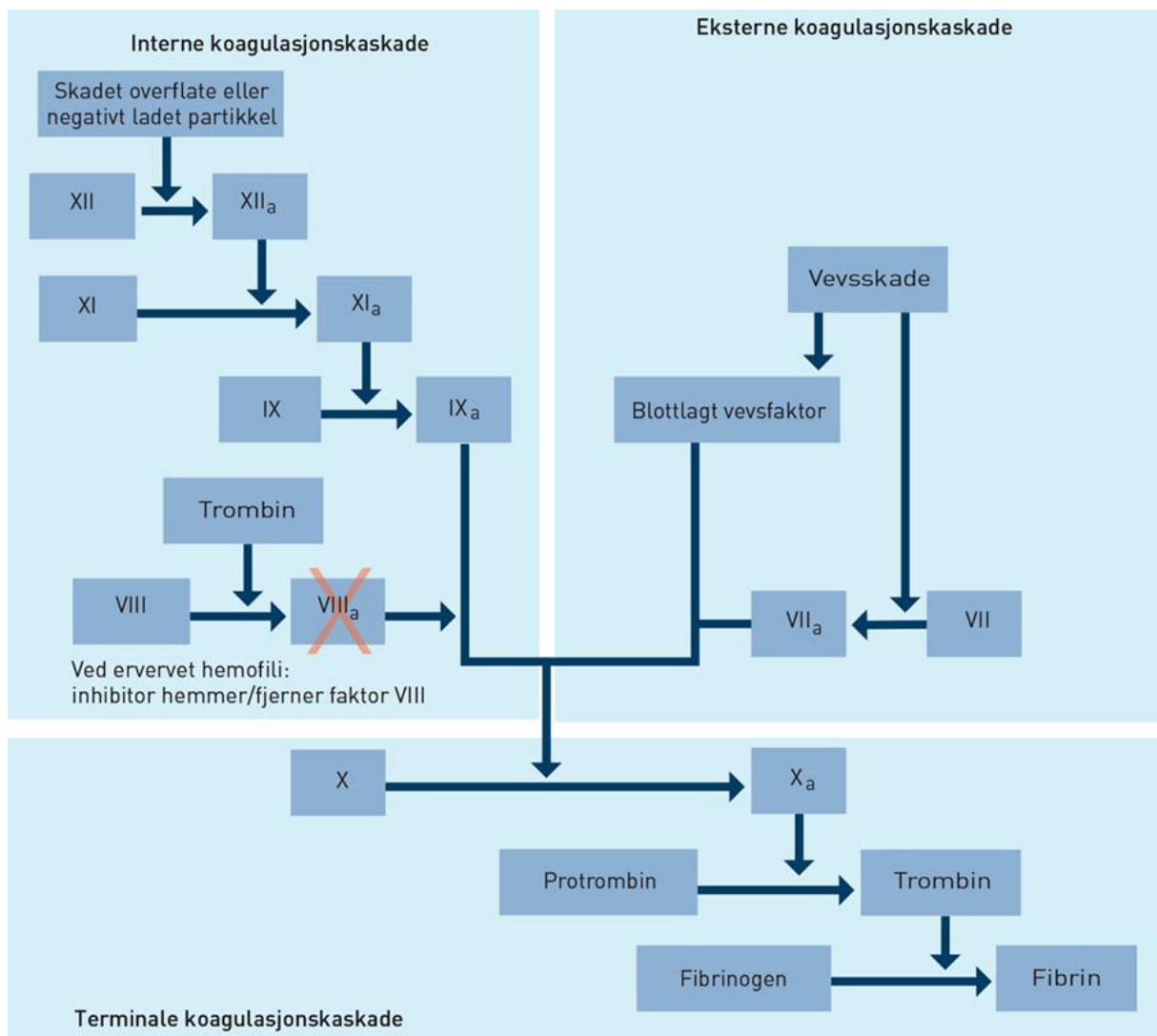
Ved karskade utløses hemostasemekanismen. De glatte muskelcellene i åreveggen vil umiddelbart kontrahere (trinn 1). Dette gjør at diameter på blodåren minsker, noe som vil gi redusert blødning. Blodplatene (trombocytene) danner plateplugg (trinn 2) som bidrar til å stanse blødningen. Ved skade av blodåren vil blodplatene binde seg til kollagen. Når blodplatene binder seg til kollagen frigjøres ADP og det dannes Tromboksen A2. Dette medfører at blodplatene blir mer klebrige. Flere blodplater klumper seg sammen (blodplateaggregering) og danner en propp eller en plugg som tetter skaden i blodåreveggen. Tromboksen A2 stimulerer til blodplateaggregering mens Prostacyclin fra uskadde endotelceller motvirker blodplateaggregering. Dette gjør at blodplateaggregering begrenses til det skadde området. Til å begynne med er platepluggen løst oppbygd, men etter kort tid vil det utløses mekanismer i det skadde området som gjør at blodet størkner/ koagulerer. Ved



koagulasjon (trinn 3) vil fibrinogen, som er et plasmaprotein, omdannes til et nettverk av tynne trådaktige molekyler som kalles fibrin. Dette nettverket av fibrintråder fanger opp blodceller slik at det dannes en gelaktig masse, et koagel. Koagelet vil forsterke platepluggen. Etter hvert vil koagelet trekke seg sammen slik at sårkantene trekkes sammen, og dermed vil karskaden forsegles ytterligere (Sand et al 2006).

Ved store karskader er koagulasjon det viktigste trinnet i hemostasen. Det er mange substanser i blodet og vevet som deltar i koaguleringsprosessen. Det er både substanser som hemmer og substanser som fremmer prosessen. Balansen mellom disse substansene bestemmer om det skal skje en koagulasjon eller ikke. Normalt vil substanser som fremmer koagulasjon være tilstede i blodet i inaktiv form. Ved karskade aktiveres de substansene som fremmer koagulasjon. Dette er en komplisert prosess. Flere av substansene som fremmer koagulasjon benevnes med romertall, faktor I til XIII. Ved karskade vil det skje en trinnvis aktivering av koagulasjonsfaktorer. Aktivering av en faktor fører til aktivering av den neste og så videre. Denne prosessen kalles Koagulasjonskaskaden (se figur nr. 4) (Sand et al 2006).

### 4.1.1. Koagulasjonskaskaden



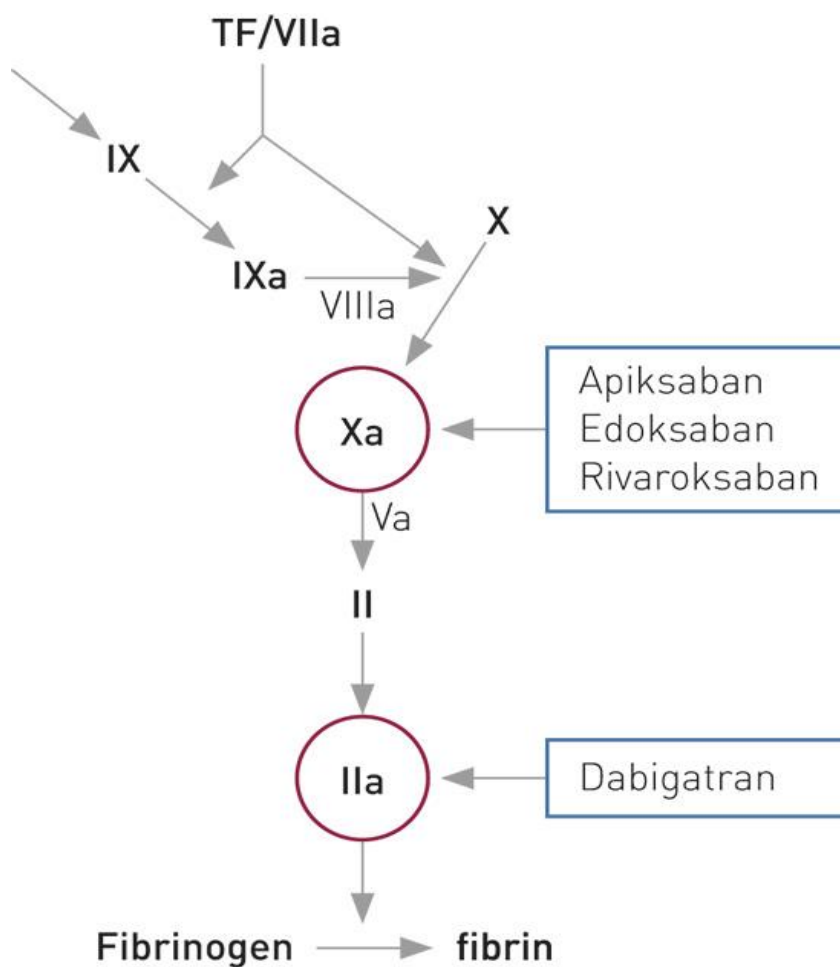
Figur 4. En forenklet fremstilling av koagulasjonskaskaden (Tidsskr Nor Legeforen 2014; 134: 1058-61).

### 4.2. Behandling av trombose

Som nevnt tidligere så er hemostase en mekanisme hvor kroppen selv reparerer en karskade. Når hemostasemekanismen ikke fungerer slik den skal kan det oppstå alvorlige blødninger, eller uønskete blodkoagler/ tromber. Både trombose og blødning kan være årsaken til hjerteinfarkt og hjerneslag. Det er oftere trombose som er årsak enn blødning. Tromboser er festet til blodåreveggen. Når tromber løsner, følger med blodstrømmen og blokkerer en blodåre et annet sted i kroppen kalles det emboli (Sand et al 2006).

Det kan dannes tromber både i arterier og vener. Tromber i arterier kalles hvite tromber mens tromber i venene kalles røde tromber (Rang et al 2012). Ved utvikling av venøse tromber (røde tromber) er koagulasjon (antikoagulantia) viktigst, mens for utvikling av arterielle tromber (hvite tromber) er blodplatene (platehemmere) dominerende. Legemidler som hemmer koagulasjon har derfor best effekt på venøse tromber, mens legemidler som hemmer blodplatene har best effekt på arterielle tromber. Hepariner, Vitamin K antagonister og trombinhemmere hører til gruppen antikoagulantia. Antikoagulantia hemmer fibrindannelse og er effektive både ved venøs og arterielle trombose. Altepase er et trombolytisk legemiddel som bryter ned fibrin og løser opp tromber. Platehemmere som for eksempel Acetylsalisylsyre hemmer blodplatenes funksjon (Legemiddelhandboka.no).

### 4.3. De nye antikoagulantia



Figur 5. Koagulasjonskaskaden med angrepspunkter for de ulike NOAK (Ghanima 2013).

Koagulasjonssystemet er en komplisert prosess. Systemet aktiveres når vevsfaktor, tissue faktor (TF) kommer i kontakt med blodet og binder seg til koagulasjonsfaktor VII. Faktor VII aktiveres til VIIa når VII binder seg til TF. Dette kompleks (TF/VIIa) aktiverer koagulasjon. Det fører til danning av faktor Xa og faktor IIa (trombin). NOAK er små molekyler som hemmer enzymaktiviteten til henholdsvis faktor Xa eller trombin (IIa) (Ghanima et al 2013).

#### 4.3.1 Dabigatran (Pradaxa®)

**Virkningsmekanisme:** Dabigatran kapsler inneholder dabigatraneteksilat som er et prodrug uten farmakologisk aktivitet. Etter inntak absorberes dabigatraneteksilat raskt og omdannes til dabigatran. Det skjer ved esterasekatalysert hydrolyse i plasma og lever (SPC). Dabigatran er et antitrombotisk middel som hemmer direkte koagulasjonsfaktor IIa (trombin). Substansen hemmer både fritt trombin, trombin bundet til fibrin og trombinindusert plateagresjon (legemiddelhåndboka.no). Det er trombin som gjør det mulig at fibrinogen omdannes til fibrin i koagulasjonskaskaden. Hemming av trombin vil derfor forebygge utvikling av tromber (SPC).

Tabletter finnes i styrken 75mg, 110mg og 150mg. **Dosering** er avhengig av indikasjon (felleskatalogen.no, Helsedirektoratet 2015). **Godkjente indikasjoner** for dabigatran er atrieflimmer, forebygging av venøs trombose ved hofte- eller kneprotesekirurgi, akutt dyp venetrombose (DVT) og akutt lungeembolisme (LE), venøs trombose- sekundærprofylakse (legemiddelhåndboka.no, SPC, Helsedirektoratet 2015). Dabigatran er **kontraindisert** ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Nyrefunksjon bør følges opp både før oppstart og under behandling med dabigatran og da spesielt med tanke på eldre hvor nyrefunksjon kan være redusert. Bruk av dabigatran er kontra indisert ved nedsatt leverfunksjon eller leversykdom hvor det kan forventes at overlevelse blir påvirket. Legemidlet skal ikke brukes ved kliniske tegn på aktiv blødning eller hvis man har en skade eller sykdom med signifikant økt risiko for store blødninger. Preparatet skal ikke brukes ved samtidig behandling med andre antikoagulasjonsmidler, bortsett fra ved bytte til eller fra dabigatran, eller når ufraksjonert Heparin gis for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent. **Vanligste bivirkninger** er blødning, kvalme, magesmerter, diare og dyspepsi (legemiddelhåndboka.no, felleskatalogen.no, SPC)

### 4. 3.2 Apiksaban (Eliquis®)

**Virkningsmekanisme:** Apiksaban hemmer direkte faktor Xa. Apixaban krever ikke antitrombin III for å gi antitrombotisk aktivitet. Substansen hemmer fritt og trombebundet faktor Xa og protrombinaktivitet. Den har ikke direkte effekt på blodplateagresjon men den hemmer indirekte trombinindusert blodplateagresjon. Ved å inhibere faktor Xa, vil apixaban hindre generering av trombin og utviklingen av blodpropp (SPC, legemiddelhåndboka.no).

Legemidlet **doseres** to ganger daglig. Tabletter finnes i styrken 2,5 mg og 5 mg (Felleskatalogen.no). **Indikasjon** er i likhet med dabigatran er atrieflimmer, forebygging av venøs trombose ved hofte- eller kneprotesekirurgi, akutt dyp venetrombose (DVT) og akutt lungeembolisme (LE), venøs trombose- sekundærprofylakse (legemiddelhåndboka.no, SPC, Helsedirektoratet 2015). Legemidlet er **kontraindisert** ved kliniske tegn på aktiv blødning, eller hvis man har en skade eller sykdom med signifikant økt risiko for store blødninger Det skal heller ikke brukes ved kunstig hjerteklaff eller ved leversykdom som kan føre til økt blødningsrisiko (leverkoagulopati). Preparatet skal ikke brukes ved samtidig behandling med andre antikoagulasjonsmidler, bortsett fra ved bytte til eller fra apixaban, eller når ufraksjonert Heparin gis for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent. **Vanligste bivirkninger** er blødning, kvalme (Legemiddelhåndboka.no, felleskatalogen.no, SPC).

#### 4.3.1. Rivaroksaban (Xarelto®)

**Virkningsmekanisme:** Rivaroksaban hemmer selektivt direkte faktor Xa. Hemming av faktor Xa i koagulasjonskaskaden vil hemme dannelsen av trombin og vil dermed hemme utvikling av tromber. Substansen hemmer ikke trombin og det er ikke påvist effekt på blodplatene. (legemiddelhåndboka.no).

Tablettene finnes i styrken 2,5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg. **Dosering** er avhengig av indikasjon. **Indikasjon** er forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsykdom. Gis da sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene eller sammen med ASA og KlopidoGrel. Legemidlet brukes som postoperativ tromboseprofylakse ved gjennomgått

elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi hos voksne. Det gis også som forebygging av slag og emboli til voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som i tillegg har en eller flere risikofaktorer. Risikofaktorer kan for eksempel være tidligere slag eller TIA, alder over 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus og symptomatisk hjertesvikt (felleskatalogen.no, SPC). Rivaroksaban også godkjent indikasjon for behandling av akutt dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE). Legemidlet har også godkjent indikasjon når det gjelder forebygging av tilbakevendende DVT eller LE (Helsedirektoratet 2015). Rivaroksaban er **kontraindisert** ved kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjon. Legemidlet skal ikke brukes ved aktiv klinisk blødning. Legemidlet skal heller ikke brukes ved leversykdom som kan føre til økt blødningsrisiko (leverkoagulopati). Rivaroksaban skal ikke brukes ved graviditet og amming. Noen av de vanligste **bivirkningene** er: Anemi, blødninger og gastrointestinale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon, diare, oppkast, svimmelhet. Andre vanlige bivirkninger er smerter i ekstremiteter, generelt nedsatt styrke og (Felleskatalogen.no, SPC).

#### **4.3.2. Edoksaban**

Edoksaban er et annet antikoagulantia som er tatt i bruk i flere andre land, men som foreløpig ikke tatt i bruk i Norge. Edoksaban virker ved å hemme faktor Xa (Ghanima 2013). Det er valgt å ikke skrive utfyllende om edoksaban i denne oppgaven.

### 4.3.3. En oversikt over Indikasjoner og farmakologiske egenskaper

Tabell 5. Oversikt over indikasjoner for NOAK (Helsedirektoratet 28/4- 2015).

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apixaban	Warfarin
Akutt koronarsyndrom	Nei	Ja	Nei	Nei
Atrieflimmer	Ja	Ja	Ja	Ja
Postoperativ tromboseprofylakse etter gjennomgått elektiv kne- og hofteprotese kirurgi	Ja	Ja	Ja	Ja
Dyp venetrombose- akutt	Ja	Ja	Ja	Ja
Lungeembolisme- akutt	Ja	Ja	Ja	Ja
Venøs trombose- sekundærprofylakse	Ja	Ja	Ja	Ja
Kunstig hjerteklaff	Nei	Nei	Nei	Ja
Tromboseprofylakse hos imdre medisinske pasienter	Nei	Nei	Nei	Nei
Tromboseprofylakse hos kreftpasienter	Nei	Nei	Nei	Nei

Tabell 6. Oversikt over farmakologiske egenskaper for NOAK (Vo et al 2014)

	Rivaroksaban	Dabigatran	Edoxaban	Apixaban
Target	Faktor Xa	Trombin	Faktor Xa	Faktor Xa
Halveringstid (t1/2)	7- 11 timer	12-17 timer	9-11 timer	8-15 timer
T-max	2-4 timer	0,5- 2 timer	1-2 timer	3-4 timer
Protein binding	93%	35%	55%	87%
Doseringsregime	Daglig	To ganger daglig	Daglig	To ganger daglig
Interaksjoner	P-gp, CYP 3A4	P-gp	P-gp	P-gp, CYP 3A4
Estimert eksresjon via nyre	66%	80%	35%	25%
Effekt av matinntak	Forsinket absorpsjon	Forsinket absorpsjon	Ingen	Ingen

#### 4.3.4. Fordeler og ulemper med NOAK

Sammenlignet med Warfarin har NOAK flere fordeler som blant annet mer forutsigbar farmakokinetikk, noe som utelukker behov for monitorering. NOAK har hurtig innsettende effekt og kortere halveringstid. NOAK har færre interaksjoner med mat og andre legemidler. De nye antikoagulasjonsmidlene er et reelt alternativ for warfarin for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse, der warfarin har vært enerådende i 50 år (Helsedirektoratet 2015, Vo et al 2014).

Fordeler med NOAK er at de er enklere i bruk sammenlignet med warfarin. NOAK er markedsført med standardisert dosering «one size fits all», det er antatt færre interaksjoner for NOAK og det kreves ikke monitorering på grunn av forutsigbar dose-respons- forhold. Imidlertid har NOAK relativt kort halveringstid. Manglende etterlevelse er derfor et potensielt problem. Kort halveringstid betyr at en uteglemt tablett kan gi terapivikt. Det er derfor viktig at pasienten får informasjon om viktigheten av god etterlevelse og hvordan håndtere glemt tablett (Ghanima et al 2013, NHI.no, SPC). Legemidlene er kontra indisert ved nedsatt leverfunksjon og aktiv blødning og skal brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hemoglobin (Hb) samt lever- og nyrefunksjonsprøver bør følges opp både før oppstart og ved eventuelle bivirkninger og komplikasjoner. Dosen av NOAK bestemmes ut fra indikasjon, alder og nyrefunksjon (Ghanima 2013, NHI.no, Dyrkorn et al 2013, Helsedirektoratet 2015).

For NOAK finnes det ikke tilgjengelig antidot. Dette er en ulempe sammenlignet med warfarin der vitamin K kan gis som antidot. Man kan heller ikke diagnostisere over- eller underbehandling ved hjelp av blodprøve slik det kan gjøres for warfarin (Dyrkorn et al 2013). Samtidig kan det i en blødningssituasjon være en fordel med kort halveringstid fordi det meste av stoffet er ute av kroppen i løpet av et døgn (Brattland 2014). NOAK har blitt markedsført med at det er færre interaksjoner enn for warfarin. Imidlertid er alle NOAK substrat for P-glykoprotein og alle bortsett fra dabigatran er substrat for CYP 3A4. Dette betyr at både lege og farmasøyt må være oppmerksom på eventuelle interaksjoner med andre legemidler (som er hemmere eller inducere) da dette kan gi økt eller redusert blodfortynnende effekt (Dyrkorn et al 2013, Ghanima et al 2013). En alvorlig komplikasjon ved antikoagulasjonsbehandling er hjerneblødning. En viktig grunn til å velge NOAK er at det er



sett en dramatisk nedgang i reduksjon av hjerneblødninger (Brattland 2014). NOAK må bare brukes til godkjente indikasjoner (Ghanima et al 2013).

## **4.4. Andre antitrombolytika**

### **4.4.1. Warfarin (Marevan)**

Warfarin (Marevan) reduserer risikoen for trombose og emboli. Marevanbehandling kan være tidsbegrenset eller langtidsprofylakse. Warfarin virker ved å blokkere enzymet vitamin K-eposid reduktase komponent 1 (VKORC1) i lever. VCOR1 er ansvarlig for resirkulering av oksydert vitamin K til aktivt (eller redusert form) vitamin K (denne prosessen blir dermed hemmet). Redusert vitamin K er nødvendig for gammakarboksylering (aktivering) som er nødvendig for dannelsen av funksjonelle (vitamin K- avhengige) koagulasjonsfaktorer (faktor II, VII, IX og X) og koagulasjonshemmere (Protein C og S). Effekten av warfarin blir mangel på aktivt vitamin K-vitamin og at det dannes inaktive koagulasjonsfaktorer og hemmere (Felleskatalogen.no, Rang et al 2012).

Effekten av warfarin er avhengig av halveringstiden til de ulike koagulasjonsfaktorene. Full antikoagulasjonseffekt oppnås etter 5-7 døgn (legemiddelhåndboka.no). Halveringstiden til warfarin vil i gjennomsnitt være 36-38 timer (Helsedirektoratet 2013). Den blodfortynnende effekten monitoreres av blodprøver, INR (international normalised ratio). Hos friske personer er INR lik 1,0. Hvis INR måles til 2,0 så betyr det at koagulasjons tid er dobbelt så lang som normalt. INR stiger altså med økende antikoagulasjonseffekt. Warfarin doseres etter ønsket INR verdi. Ønsket INR verdi varierer med indikasjon. Ved intens antikoagulasjonsbehandling er mål for INR 2,5 til 3,5 og ved moderat antikoagulasjonsbehandling er målet at INR skal være 2,0 til 3,0 (Helsedirektoratet 2013, felleskatalogen.no).

Ved akutt trombose må man ved oppstart av Marevan ha annen antikoagulasjonsbehandling i tillegg, for eksempel (lavmolekylært) Heparin. Heparinbehandlingen skal fortsette samtidig med warfarin i minst 5-7 dager. INR skal være terapeutisk i minst 2 dager før Heparin seponeres (Helsedirektoratet 2013, felleskatalogen.no).

Vanlig dosering ved oppstart av warfarin er 3 tabletter dag 1 og dag 2, deretter doseres Warfarin etter INR målinger som gjøres på dag 3, 5 og 8. Fra dag 9 regner man ut en ukedose

som er basert på målingene som er gjort på dag 3, 5 og 8 (det bør bruke dosett). INR måles hver 4- 6. uke ved stabil INR og oftere ved svingende INR (Helsedirektoratet 2013).

Faktorer som vanskeliggjør warfarinbehandling er at virkestoffet har et smalt terapeutisk vindu. Det er stor dose-respons-variasjon, interaksjoner og behov for INR målinger (Ghanima et al 2013).

#### 4.4.2. Heparin

**Virkningsmekanisme:** Heparin hemmer blodets koagulasjon nesten umiddelbart. Substansen virker inn på flere trinn i koagulasjonsprosessen, viktigst er den doseavhengige potenseringen av antitrombin III-virkningen overfor trombin og faktor Xa. Heparin gies som intravenøs injeksjon eller som subkutan injeksjon i lave doser.

**Dosering** varierer i forhold til indikasjon. **Indikasjoner** er profylakse og behandling av tromboemboliske tilstander. Antikoagulasjon ved bruk av kunstig nyre og hjerte-lungemaskin. Legemidlet er **kontraindisert** ved overfølsomhet for heparin, trombocytopeni som er forårsaket av heparin, ved blødninger, alvorlige koagulasjonsforstyrrelser, septisk endokarditt eller ved nylige skader og operasjoner i øyet og i sentralnervesystemet og øyet. Vanlige **bivirkninger** er blødninger, trombocytopeni og reaksjoner i huden på injeksjonsstedet (Felleskatalogen.no, SPC, legemiddelhåndboka.no).

### 4.5. Pasientsikkerhet

Pasientsikkerhet er definert som;

*«Vern mot unødig skade som følge av helsetjenestens ytelser eller mangel på ytelser»* (Pasientrettighetskampanjen.no). I forbindelse med pasientsikkerhet og riktig legemiddelbruk er det hensiktsmessig å vurdere farmakoepidemiologiske legemiddelopplysninger, legemiddelforskrivning, legemiddelhåndtering og tverrfaglig samhandling om legemidler (Stortingsmelding nr18). Pasientsikkerhet er dermed direkte relatert til riktig legemiddelbruk, som omtales som riktig legemiddel i riktig dose, til rett tid, tatt på riktig måte. Riktig legemiddelbruk er definert som;

*” Riktig legemiddelbruk innebærer at pasienten må få: diagnose og terapi, riktig diagnose og terapi, riktig virkestoff og dose, forsvarlig kombinasjon av virkestoff, oppfølging av effekt og bivirkninger, opplæring i legemiddelbruk og opplæring til mestring av egen sykdom ” (Helsedirektoratet 2011).*

Ved bruk av flere legemidler øker risikoen for legemiddelrelaterte problemer (LRP) (Helsedirektoratet 2011).

Legemiddelrelaterte problemer kan defineres slik:

*«En hendelse eller noe som skjer i forbindelse med legemiddelbehandling, som reelt eller potensielt interferer med ønsket helseeffekt. Med potensielt problem menes forhold som kan forårsake legemiddelrelatert sykdom eller død dersom man unnlater å følge opp, mens et reelt problem allerede manifesterer seg med tegn og symptomer» (Ruths S, Viktil K og Blix HS, 2007).*

Det kan være problemer knyttet til legens forskrivning eller problemer knyttet til bruk og administrering av legemidlet. Det er utarbeidet et norsk klassifiseringssystem for legemiddelrelaterte problemer (LRP). Klassifikasjonssystemet består av seks hovedkategorier hvor LRP er relatert til legemiddelvalg, dosering, bivirkning, interaksjon, avvikende legemiddelbruk og annet (Ruths S et al 2007).

Alle legemidler som har fått markedsføringstillatelse (MT) i Norge har først blitt vurdert i forhold til kvalitet, sikkerhet og effekt. Før MT gis må det vurderes at legemidlet har en større nytte enn risiko ved bruk. Godkjenning av legemidler det er søkt MT for skjer gjennom det europeiske samarbeidet som Norge er en del av gjennom EØS- avtalen. Statens legemiddelverk deltar aktivt i det europeiske legemiddelsamarbeidet. Det europeiske samarbeidet er administrert av European Medicines Agency (EMA) som er det Europeiske legemiddelverket (SLV.no). MT vil ikke bli utfyllende beskrevet i denne oppgaven.

Stortingsmelding nr.18 tar for seg viktige elementer i legemiddelpolitikken. Det overordnede målet er riktig legemiddelbruk; «riktig diagnose- riktig forskrivning- riktig bruk». Dette innebærer at legemidler skal brukes riktig både medisinsk og i forhold til økonomi. Pasienter skal uavhengig av betalingsevne ha tilgang til effektive legemidler. Det er også et mål at legemidler skal ha lavest mulig pris. Bedre legemiddelbruk vil gi bedre helse for befolkningen. Bedre legemiddelbruk vil også gi mer effektiv utnyttelse av samfunnets ressurser. Ved all legemiddelbehandling må det vurderes nytte kontra risiko. Målet er at

nytt av legemiddelbehandlingen er større enn risikoen for bivirkninger (Stortingsmelding nr.18).

Hovedmålet med legemiddelbehandling er at pasientens helse skal bli bedre. Det er tre forutsetninger for at det skal skje. Først må legen stille riktig diagnose. Deretter må legen velge riktig behandling. Behandling kan være enten med legemidler, annen behandling eller begge deler. Den tredje forutsetningen er at pasienten må etterleve behandlingen som legen har foreskrevet. Størst effekt av behandling oppnås om pasienten tar riktig legemiddel, i riktig mengde og til riktig tid (Stortingsmelding nr.18).

I sammenheng med riktig legemiddelbruk er begrepet etterlevelse sentralt. Begrepet ”etterlevelse” beskriver om et legemiddel blir tatt slik som legen har foreskrevet det eller ikke. Det er flere faktorer som påvirker etterlevelsen. Bivirkninger, kognitiv svikt, demens, komplekse behandlingsopplegg og dårlig oppfølging vil gi lavere etterlevelse. Lav etterlevelse vil gi mer eller mindre uheldige konsekvenser. Det er derfor viktig å oppnå høy etterlevelse, og spesielt når det gjelder alvorlige sykdommer. Behandling av sykdommer som gir symptomer har høyere etterlevelse enn tilstander som ikke gir symptomer. Hypertensjon og høyt kolesterol er eksempler på tilstander som ikke gir symptomer og som har tendens til lavere etterlevelse. Til sammenligning har behandling av smerter og infeksjonssykdommer høyere etterlevelse. Videre er det vist at dosering en gang per dag gir høyere etterlevelse enn flere ganger daglig. For å øke etterlevelse må man finne ut hvilke pasientene som har lav etterlevelse for deretter finne ut av hvorfor pasienten ikke tar legemidlet som foreskrevet. En viktig faktor er selvfølgelig at det er god kommunikasjon mellom pasient og sykepleier/ lege/ farmasøyt (Hov Ingrid et al 2013).

I engelskspråklig litteratur anvender man begrepene ” compliance”, ” concordance” og ”adherence” for å beskrive om legemiddelet tas som foreskrevet. Disse tre begrepene beskriver ulike aspekt ved samarbeidet eller mellom lege og pasient. Begrepet Compliance antyder at pasienten er mer føyeelig eller ettergivende i samspillet, pasienten følger legens ordre. Concordance kan oversettes med overensstemmelse eller enighet. Adherence kan bety troskap eller at man gir sin tilslutning til noe. Begrepene Concordance og adherence benyttes for å beskrive at pasienten har en mer aktiv rolle i behandlingsopplegget (Hov Ingrid et al 2013).

Bevisst non-compliance er et begrep som beskriver bevisst manglende etterlevelse. Pasienten selv velger å ikke ta legemiddel som forskrevet. Årsak til bevisst manglende etterlevelse kan være at man er redd for bivirkninger, ikke har tro på behandlingen, foretrekker alternativ behandling eller økonomiske årsaker. Det kan også være at man har hørt eller sett noe ufordelaktig gjennom media/internett, eller via familie og venner som man blir påvirket av (Granås et al 2010).

Ved ubevisst eller ufrivillig non-compliance vet man ikke at man ikke tar legemidlet som foreskrevet. Årsaker til ubevisst eller ufrivillig etterlevelse kan være at man glemmer å ta legemidlet. En annen årsak kan være at man ikke vet hvordan legemidlet skal tas, eller har misforstått det som står i pakningsvedlegget, eller det som legen har sagt. Det kan også være problemer med å svelge, eller andre funksjonsnedsettelse som gjør det vanskelig å få tatt medisinene (Granås et al 2010).

Det er flere faktorer som kan påvirke etterlevelse. Tidligere studier har vist at personfaktorer, miljøfaktorer og kjennetegn ved behandlingsprogrammet kan påvirke etterlevelsen hos pasienter med kronisk sykdom. I følge studier er ofte etterlevelse bedre hos eldre og de med høyere utdanning. Høy alder er ofte forbundet med nedsatt kognitiv funksjon. Kognitiv funksjon kan gi nedsatt etterlevelse. Hvordan personen opplever sykdommen og behandlingseffekt vil også påvirke etterlevelsen. Lite kunnskap om sykdommen og dårlig interaksjon mellom pasient og behandler vil gi dårligere etterlevelse. Den psykiske helsen er også en faktor som kan spille inn. For eksempel er det vist at depresjon er forbundet med dårlig etterlevelse. Personer med god mestringsevne gjør ofte en større innsats for å følge behandlingsopplegget. Når det gjelder miljøfaktorer så er støtte fra omgivelsene viktig. Motivasjon fra familie og pårørende i tillegg til stabile familieforhold kan påvirke i positiv retning. Likedan kan helsepersonell som bidrar til engasjement stimulere til økt etterlevelse. Kommunikasjon og interaksjon mellom pasient og lege er også av betydning. Når det gjelder sider ved behandlingsopplegget så har det vist seg at etterlevelse avtar over tid hvis man ikke får tilbakemelding om etterlevelsen. Det er derfor viktig og stimulere til kunnskap om og tro på behandlingsopplegget og i tillegg gi tilbakemelding om etterlevelsen (Bentsen 2013, Bellamy et al 2009).

Det har vist seg at selve behandlingsopplegget også har betydning når det gjelder etterlevelse. Behandlingsopplegg som er komplekse og langvarig har dårligere etterlevelse enn enkle og

kortvarige. For eksempel vil behandlingsopplegg hvor man skal ta flere typer medisiner og som skal tas til forskjellige tider eller økt doseringsfrekvensen ha lav etterlevelse. Hvis behandlingen ikke gir effekt og /eller har bivirkninger vil dette bidra i negativ retning i forhold til etterlevelse. Forskning har også vist at det er også viktig at pasienten opplever behandlingen som meningsfull. Pasienten må også ha økonomi til å gjennomføre behandlingsopplegget. Generelt bør man være oppmerksom på de som bruker mer enn tre medisiner, bor alene, får medisiner fra flere leger eller har pre- demens symptomer, da disse har høyere risiko for non adherence. (Bentsen 2013, Bellamy et al 2009).

Helsepersonellens kommunikasjonsferdigheter er en selvsagt faktor som påvirker etterlevelse. Hyldmo et al nevner fire gode vaner for kommunikasjon til pasienter; Invester i begynnelsen, utforsk pasientperspektivet, vis empati og invester i avslutningen. Å investere i begynnelsen innebærer å vise høflighet, henvende seg til pasienten og på den måten bygge et tillitsforhold. Samtalen innledes med å stille åpne spørsmål slik at man får tak i hva pasienten har på hjertet. Å utforske pasientperspektivet innebærer blant annet å stille konkrete spørsmål for å finne ut om pasientens forståelse av sykdommen/behandlingen. Det innebærer også å vise empati og tilstedeværelse for å få tak i pasientens følelser og opplevelser. Å investere i avslutningen handler om å gi relevant informasjon samt å involvere pasienten i beslutningene, se på faktorer som kan hindre etterlevelse samt sjekke om pasienten har forstått informasjonen. Det er pasienten som skal etterleve behandlingen så det er viktig å anerkjenne pasientens egne ressurser (Hyldmo et al 2014).

Eldre og gamle utgjør ca. 15 % av befolkningen. Samtidig står de eldre for 50 % av legemiddelforbruket. Det betyr at de eldre er storforbrukere av medisiner. Generelt sett kan man si at eldre tolerere medisiner dårligere og ofte har større problemer med etterlevelse. Eldre har gjerne mindre muskelmasse, mer fett og mindre vann i kroppen. Dette har betydning for hvordan legemidler fordeler seg i kroppen og for metabolismen. Eldre har nedsatt nyrefunksjon. De har kanskje redusert bevegelighet og stive ledd, noe som kan gjøre at det kan være vanskelig å åpne tablettbokser og blisterpakninger. Noen eldre har svelgeproblemer noe som kan medføre vanskeligheter med å svelge store tabletter. Dårlig syn kan også gjøre det vanskelig å håndtere tabletter eller dosett. Kognitiv svikt og nedsatt konsentrasjon kan gjøre at den eldre trenger tid på å bearbeide inntrykk. Kognitiv svikt og dårlig hørsel kan gjøre at informasjon om legemiddelbruk ikke blir oppfattet riktig. (Granås et al 2010).

De eldre er en spesiell gruppe fordi de ofte har mange sykdommer og ofte bruker mange legemidler samtidig (polyfarmasi). Dette øker sjansen for interaksjoner, bivirkninger, feilmedisinering og unødvendig bruk av legemidler (Helsedirektoratet 2011).

I forbindelse med NOAK er det flere studier og tiltak for bedre pasientsikkerhet som er relevant å omtale: Farmakoepidemiologiske studier, legemiddelforskrivning, legemiddelhåndtering og tverrfaglig samarbeid.

#### **4.5.1. Farmakoepidemiologiske studier og NOAK**

Det er gjennomført store fase 3- studier når det gjelder effekt og sikkerhet ved bruk av NOAK. Disse er oppsummert i en oversiktsartikkel fra 2013 (Ghanima et al 2013), og omfatter bruk av NOAK ved ulike indikasjoner, sammenlignet med warfarin, enoksaparin, aspirin og placebo. Oversiktsartikkelen beskriver studiene RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE og AVERROES der bruk av dabigatran, rivaroksaban og apixaban ble undersøkt i forhold til forebygging av slag og systemisk emboli ved ikke valvulær atrieflimmer (atrieflimmer som ikke er sekundær til klaffefeil). I studiene RE-COVER, EINSTEIN, AMPLIFY, RE-MEDY og RESONATE ble bruk av NOAK ved akuttbehandling og langtidsprofylakse ved DVT eller lunge embolisme undersøkt. Studiene viser at NOAK enten er «ikke dårligere enn» eller bedre enn vanlig konvensjonell behandling for indikasjonene tromboseprofylakse etter hofte eller kne kirurgi, forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke valvulær atrieflimmer og akutt venetrombose (rivaroksaban er ikke godkjent for denne indikasjon foreløpig). Når det gjelder alvorlige blødninger så har forekomsten i disse studiene vært lik eller lavere enn, ved konvensjonell antikoagulasjonsbehandling. Etter avsluttet behandling av DVT er det økt sjanse for residiv. Warfarin gir økt blødningsrisiko så behandlingen er derfor ofte tidsbegrenset. Sekundærprofylakse med NOAK kan redusere sjansen for residiv uten betydelig økning i antall alvorlige blødninger. Når det gjelder atrieflimmer har alle de tre legemidlene markant lavere forekomst av intrakraniale blødninger sammenlignet med warfarin. Ved bruk av NOAK ved akutt koronarsykdom viste studier sprikende resultater i forhold til klinisk effekt og blødningsrisiko. Ved forlenget tromboseprofylakse hos akutt syke indremedisinske pasienter ga behandling med de tre legemidlene markant høyere blødningsrater sammenlignet med enoksaparin (Ghanima et al 2013).

Dyrkorn og Roland skriver i en kommentarartikkel i tidsskrift for den norske legeförening om antatte fordeler med NOAK. Slik forfatterne ser det har markedsföringen av NOAK vært rettet mot tre antatte fordeler sammenlignet med warfarin; Standardisert dosering (one size fits all), fravær av interaksjonsproblematikk og ikke nödvendig med INR-monitorering. Dyrkorn og Roland stiller spørsmål ved om det er slik, og er dette fordelaktig? For alle NOAK gjelder standardisert dosering. Alle de tre legemidlene har kort halveringstid noe som betyr at forglemmelse kan bety terapisivikt. I artikkelen peker forfatterne også på at det i internasjonale databaser er meldt inn foruroligende mange tilfeller av blödninger og slag ved bruk av NOAK. Alle de tre nye legemidlene er substrater for CYP 3A (bortsett fra dabigatran) og for den cellulære efflukspumpen P-glykoprotein. Disse er involvert i nedbryting av legemidler i kroppen. Dette betyr at alle de tre legemidlene kan gi potensielt farlig effekt ökning eller effekt reduksjon hvis de tas sammen med hemmere eller inducere av CYP 3A. Det pekes på at warfarin er mer utsatt for interaksjoner enn NOAK, men at all peroral antikoagulasjonsbehandling alltid vil medföre interaksjonsfare. Det er ikke nödvendig med INR monitorering for NOAK og det kan sees på som en fordel fordi både lege og pasient og samfunn sparer tid og penger. Samtidig viser erfaring at INR- kontroll er effektivt når det gjelder å sikre at pasienten får riktig dose og tar legemidlet som forskrevet. Ulempen blir at ved fravær av regelmessige kontroller så kan det medföre manglende etterlevelse og ökt fare for alvorlige bivirkninger og terapisivikt. Når det gjelder studier som RE- LY, ROCKET AF og ARISTOTLE så skriver forfatterne at disse må tolkes med forsiktighet med bakgrunn av at disse studiene er finansiert og /eller utfört av produsentene. Studiene har blitt kritisert fordi det er «non- inferiority» (ikke dårligere enn) – studier. Ettersom det er vanskelig å vise at to behandlinger har samme effekt blir behandlingen sett på som ikke dårligere. Det er også hevdet at warfarinpasienter som er inkludert i disse studiene ikke er helt representative sammenlignet med norske forhold. Norske warfarinpasienter er ofte godt kontrollerte og det blir derfor en litt urettferdig sammenligning. (Dyrkorn et al 2013, Ghanima et al 2013).

En kohort studie gjennomfört i Frankrike i 2009-2010 blant pasienter som fikk dabigatran etter total hofte protese viste god etterlevelse. Lavmolekylær Heparin som blir administrert av helsepersonell sikrer god etterlevelse. I denne studien fikk pasientene dabigatran en gang daglig i en periode på 30 dager. 56 pasienter var inkludert i studien. En elektronisk måleenhet registrerte når kapslene ble tatt fra pakken. Gjennomsnittlig compliance var 98,1% og fallende



over tid men aldri under 97,1%. 19 pasienter viste en eller flere tilfeller av ikke compliance inkludert en som tok tre tabletter ved to anledninger. Ved doppler undersøkelse ble det funnet fire asymptomatiske distale tromboser og to av disse fikk videre behandling med antikoagulantia. Ingen blødninger ble rapportert. De som var i den incompliance gruppen var yngre enn de som var i den compliance gruppen. Det konkluderes med at for å øke etterlevelsen, spesielt for de yngre pasientene er det viktig at forskriver gir god informasjon når det gjelder forebyggende behandling. Pasientene som deltok i studien fikk et godkjenningbrev fra etisk komité og dette brevet kan ha påvirket resultatet i positiv retning (Lebel et al 2012).

Schulman et al gjennomførte en kohortstudie hvor det ble undersøkt adherence og antikoagulasjons behandling med dabigatran (to ganger daglig). Etterlevelse ble beregnet på bakgrunn av informasjon om antall tabletter på resept som ble utlevert fra apoteket, for hver enkelt pasient for hele perioden. 103 pasienter var inkludert i studien og ble intervjuet i forhold til om de hadde glemt å ta tabletter, hadde blødninger, dyspepsi plager eller tromboemboliske hendelser. Ifølge forfatterne er det generelt bekymring for at etterlevelse går ned når antall daglige doser øker. Studien viste overaskende høy etterlevelse ifølge forfatterne. I dette studiet skulle man se på etterlevelse for en lengre tidsperiode på 13 måneder. Gjennomsnittlig 88% hadde god etterlevelse (> 80%). Dyspepsi symptomer hadde en høy prevalens på 31% men 91% av disse fortsatte å ta medikamentet. Forfatterne peker på at utforming av studiedesignet kan være en avgjørende faktor for den høye etterlevelsen. Blant annet fikk studiedeltakerne rutinemessig ny oppfølgingsavtale etter tre måneder for å forsikre at de tok medisinene og tolererte medisinene, deretter årlig oppfølging. Han beskriver også en annen faktor; ved første gang forskriving fikk de en nøye forklaring på patogenesen og konsekvenser av kardioembolisk slag og detaljert instruksjon om hvordan ta dabigatran. Dyspepsiplager ble ofte rapportert, de fleste tok dette bra ved at de tok tablettene med mat, stort samtidig væskeinntak eller kombinerte med antacida eller andre remedier. Forfatterne peker også på at studien var over en periode på 13 måneder og at etterlevelse trolig vil bli lavere over lengre perioder. Det konkluderes med at etterlevelsen er god for godt informerte pasienter, selv uten rutinemessig monitorering av blodprøver, i hvertfall det første året av behandlingen (Schulman et al 2013).

Cutler et al gjennomførte en studie om dabigatran gitt til pasienter med atrieflimmer og etterlevelse. Studien evaluerte «Average medication» (MPR) i et år fra 1.jan 2012 basert på resepter som er hentet ut på apoteket. Adherence ble definert som MPR lik eller over 0,80. 159 pasienter var inkludert i studien. Gjennomsnittlig MPR var 0,63 (mot andre studier hvor MPR var over 0,95). Av de som hadde MPR lavere enn 0,80 (43%) hadde en median MPR på 0.39 (indikerer at noen var veldig non- adherent), mens de som hadde MPR over 0,80 hadde en median MPR på 0,94. Denne MPR er langt under MPR publisert i RE-COVER studien (98%). Imidlertid er resultater fra denne studien sammenlignbar med andres studier med adherence og medikament som doseres to ganger daglig. Det er kjent at økt dosefrekvens er assosiert med redusert adherence. Videre pekes det på pasientens oppfatning av fordeler med medikamentet, behandler- pasient forholdet, lav sosiale klasse, manglende støttesystem påvirker etterlevelse. Av andre trolige årsaker nevnes totale kostnader av medisiner, gastrointestinale plager og fravær av tett monitorering av «the prescribing health professionals». Adherence er veldig viktig for direkte trombinhemmere på grunn av risiko for tromboemboliske hendelser ved dårlig etterlevelse. Den relativt lave MPR i studien indikerer at det er behov for oppfølging for pasienter som tar dabigatran ifølge forfatteren (Cutler et al 2014).

#### **4.5.2. Legemiddelforskrivning:**

Forskriving og valg av riktig legemiddel i behandling av tromboemboliske tilstander er legens ansvar. Hemostase og trombose er et komplisert fagfelt, og forebygging og behandling kan være både komplisert og utfordrende. Det er rask kunnskapsutvikling innen fagfeltet og nye behandlingsalternativer som legen må sette seg inn i. Legen må i sin vurdering ta hensyn til fordeler og ulemper (blødningsrisiko og praktiske konsekvenser) (Kristiansen et al 2014).

Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk (SLV) publiserte i mars 2014 «Informasjon om warfarin og de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban» Denne ble oppdatert i april 2015. Publikasjonen gir god informasjon om indikasjoner, kontraindikasjoner, dosering, farmakokinetikk og andre viktig hensyn ved antikoagulasjonsbehandling (Helsedirektoratet 2015).

I november 2013 kom det nye retningslinjer for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse. De nye retningslinjene er utgitt av norsk selskap for trombose og

hemostase og er basert på internasjonale retningslinjer fra februar 2012. Retningslinjene er omarbeidet og tilpasset norske forhold og inneholder 250 anbefalinger for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse. Retningslinjene er omfattende og det gis anbefalinger i forhold til ulike indikasjoner og aktuelle problemstillinger. Praktiske råd vedrørende NOAK utarbeidet av helsedirektoratet og SLV er innlemmet i retningslinjene (Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse 2015, Kristiansen et al 2014, Brattland 2014, Helsedirektoratet 2015)

### **4.5.3. Legemiddelhåndtering**

#### **NB 2013**

Informasjonskampanjen ”Nye blodfortynnende 2013” (NB 2013) ble iverksatt av en samlet norsk apotekbransje. Hensikten med kampanjen var å fremme trygg bruk av de nye antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban (NOAK). Det var også vektlagt at overgangen fra warfarin til NOAK skulle gjøres på en trygg måte (Faksvåg et al 2013, Torheim 2014).

704 av 776 norske apotek var med i kampanjen. I januar 2012 ble Digitoksin® avregistrert. I forbindelse med overgangen fra Digitoksin® til Digoksin® ble det økte rapporteringer om bivirkninger og det ble rapportert fem dødsfall. Erfaringene gjorde at man fryktet en lignende situasjon da NOAK skulle tas opp i blåreseptordningen (Torheim et al 2014).

Warfarin som lenge har vært det eneste antikoagulasjonsmidlet er forbundet med alvorlige bivirkninger. Imidlertid har lang erfaring og tett oppfølging av de som bruker warfarin bidratt til å styrke sikker bruk. NOAK ble markedsført med lavere risiko for blødning, enklere dosering og færre interaksjoner. Det ble anslått at cirka 18 000 pasienter ville starte opp behandling med NOAK i løpet av 2013. Mange av disse ved bytte av warfarin til NOAK. Norske legemiddelmyndigheter bestemte seg for å ha en restriktiv holdning i forhold til bytte mellom warfarin og NOAK. Det ble anbefalt overfor legene at det ikke burde gjøres bytte for de som allerede brukte warfarin og hadde stabil INR (Torheim et al 2014).

Med den nye informasjonskampanjen skulle det gis standardisert rådgiving til alle som kom for å hente resept på NOAK, med særlig fokus på oppstartsfasen. Fra studiene ROCKET AF,

RE-LY og ARISTOTLE var det kjent at det var en del utfordringer knyttet til de nye antikoagulantia, og at bytte mellom warfarin og NOAK innebar økt risiko. Gjennom kampanjen skulle standardiserte fagprosedyrer sikre god nok oppfølging og informasjon. Målet var å forhindre alvorlige hendelser, blødninger og blodpropp og bidra til at bruken av NOAK skulle være så trygg som mulig. Materiell som ble brukt i kampanjen var: Kampanjevideo (med informasjon om kampanjen), informasjonsskriv til legemiddelbrukeren, sjekklister for farmasøyten og et obligatorisk nettbasert farmasøytkurs om tromboseprofylakse (Torheim et al 2014)

Alle som hentet ut resept skulle i tillegg til rådgiving ved oppstart få tilbud om rådgiving ved andre, tredje og fjerde gangs uthenting. Alle farmasøytintervensjoner ble registrert i Farmapro som vanlig. Endringer som ikke førte til endring i legens forskriving ble registrert på eget elektronisk skjema. Dette ble omtalt som helsehjelp. Denne helsehjelpen ble inndelt i kategorier: 1) Uklarheter rundt overgang fra warfarin til NOAK, 2) Interaksjon som ikke gikk å registrere i Farmapro, 3) pasienten mangler pasientkort, 4) Pradaxa oppbevares i dosett utenfor blisterpakning, 5) feil på legens forskriving, 6) plagsomme bivirkninger, 7) manglende etterlevelse, 8) bruk av flere blodfortynnende legemidler, 9) mistanke om nedsatt nyrefunksjon, 10) pasienten har kunstig hjerteklaff, 11) det er ikke samsvar mellom resept og pasientkort, 12) annet. De innkomne helsehjelpregistreringene ble kategorisert av to uavhengige farmasøyter og det ble også gjort en vurdering av om intervensjon hadde liten, middels eller stor klinisk betydning. Liten betydning; Intervensjon som ikke påvirker pasientens risiko for blødning eller blodpropp i nevneverdig grad. Middels betydning; overveiende sannsynlig påvirkning i forhold til risiko for blødningsfare eller blodpropp. Stor betydning; Intervensjon som man kan med sikkerhet kan si hindrer økt risiko for blødning eller blodpropp. I løpet av kampanjeperioden ble det gjennomført 22 542 veiledninger i 704 norske apotek. Av 239 tilfeller av helsehjelp som ble meldt inn på eget skjema var 46 av disse av stor klinisk betydning (Torheim et al 2014).

Farmasøytene svarte på en spørreundersøkelse for å vurdere kampanjens læringsutbytte. Kampanjen viste seg å ha effekt på farmasøytene kunnskapsnivå om NOAK og faglig trygghet innenfor legemiddelområdet. Gjennom økt kunnskap om NOAK og økt oppmerksomhet om NOAK bidro kampanjen til økt pasientsikkerhet (Torheim et al 2014).

## Medisinstart-studien

Medisinstart-studien er et forskningsprosjekt i regi av Apotekforeningen. Studien utføres av Apokus i samarbeid med Apotekforeningen. Studien er en åpen randomisert studie. Formålet med studien er å undersøke om medisinstart, som rådgivingstjeneste i apotek, kan bidra til å øke etterlevelse for pasienter som skal starte opp med et nytt legemiddel. Prosjektet omfatter altså alle nye legemidler generelt, ikke bare NOAK. Det vil si at de som allerede har startet med NOAK ikke blir inkludert i prosjektet men omfatter bare de som starter opp med NOAK som et nytt legemiddel. Utprøving av medisinstart og rekruttering av pasienter til studien startet opp i oktober 2014. 70 apotek er med i studien og det skal rekrutteres 1500 pasienter. Studien omfatter de som starter med et nytt legemiddel (Medisinstart).

Pasienter som mottar tjenesten medisinstart vil få tilbud om to oppfølgings- samtaler med farmasøyt. Første samtalen skal skje 1-2 uker etter reseptekspedering av ett nytt legemiddel, og andre samtale etter 3-5 uker. Farmasøyten har med seg et samtalskjema med åpne spørsmål som et grunnlag for samtalen. Fokus for samtale er å snakke rundt riktig bruk av det nye legemidlet. Viktige tema kan være glemte tabletter, forebygging av bivirkninger samt lindring av bivirkninger. Farmasøyten skal åpne for at pasienten får mulighet for å snakke om sine bekymringer rundt bruk av legemidlet og oppklare misforståelser. Farmasøyten skal føre notater fra samtale nummer to. Gjennom å gi god råd og forslag til hvordan løse enkle problemer og bekymringer i startfasen kan farmasøyten bidra til at pasienten får god kontroll over egen legemiddelbehandling (Apotekforeningen -medisinstart). I følge helsedirektoratet sine utredninger om farmasøytjenester og etterlevelse av legemiddelbehandling vil det, hvis prosjektet medisinstart viser gode resultater, vurderes om tjenesten skal bli en standardisert tjeneste i Norge (Helsedirektoratet 2014 utredning av farmasøytjenester).

I forkant av studien medisinstart ble det gjennomført et forprosjekt. Forprosjektet ble gjennomført i apotek våren 2013 (Apokus- oppstartsveiledning). Mål for forprosjektet var å etablere en rådgivingstjeneste for pasienter med kroniske lidelser. Legemiddelbrukere med kroniske lidelser skal bruke legemidler i lang tid (gjærne livet ut). Ved bruk av forebyggende medisiner er det ofte slik at man ikke merker effekt. Samtidig er det ikke uvanlig med til dels alvorlige bivirkninger. Det kan da bli en utfordringen å følge behandlingsopplegget (Apokus- oppstartsveiledning). Målet med oppstartsveiledning er riktig legemiddelbruk for de som

starter opp med et nytt legemiddel. I Norge i dag er det stadig flere NOAK brukere. De som starter opp med NOAK kan ha behov for oppstartsveiledning. Det er derfor relevant å omtale forprosjekt oppstartsveiledning som er forløperen til medisinstart.

## **Forprosjekt oppstartsveiledning**

Apotek tjenesten New Medicine Service (NMS) ble etablert i England i oktober 2011. Tjenesten ble etablert med offentlig finansiering over 2 år. Tjenesten NMS retter seg mot Pasienter med diabetes type 2, Astma/KOLS, høyt blodtrykk eller økt fare for blodpropp. NMS er bakgrunn for forprosjektet Oppstarts veiledning og utvikling av en norsk apotek tjeneste. Gjennom forprosjektet Oppstarts veiledning skulle man utrede om NMS var overførbart til norske forhold og hvordan tjenesten skulle utformes (Apokus oppstartsveiledning).

Forprosjekt oppstarts veiledning ble gjennomført i relativt liten skala. 38 pasienter ble tilbudt tjenesten. 30 pasienter takket ja, og 23 pasienter fullførte. Utprøving av tjenesten fikk gode tilbakemeldinger. 94 % oppga at de fikk den informasjonen som de trengte om det nye legemidlet. De legemiddelrelaterte problemstillingene som ble identifisert gikk ned i løpet av tiden mellom den første til den andre samtalen. Dette kan tyde på at oppfølgingen hadde effekt. Bivirkninger var den viktigste kilden til bekymring. Det var et stort informasjonsbehov blant de som deltok i utprøvingen. Alle pasientene mottok informasjon eller råd fra farmasøyten. Tjenesten ble godt mottatt og tre fjerdedeler kunne tenkt seg å motta tjenesten på nytt (Apokus-oppstartsveiledning).

Oppstarts- veiledning besto av tre deler. Først kommer legemiddelbrukeren til apoteket for å hente ut nytt legemiddel. Da er første del reseptekspedering og inkludering i prosjektet. Ved hjelp av standardiserte verktøy får pasienten informasjon om riktig bruk av det nye legemidlet. Det blir gitt muntlig råd om egenomsorg og det blir gitt skriftlig informasjon om tjenesten og pasienten gir sitt samtykke til å delta. Deretter tilbys pasienten to oppfølgingsamtaler. Første oppfølgingsamtale går ut på å avdekke pasientens behov og grad av etterlevelse. Det blir gitt rådgiving. Samtalen gjennomføres på apoteket eller per telefon.

Andre samtale skjer på samme måte som ved første samtale. Pasienten blir eventuelt henvist til lege hvis vedvarende problem (Apokus-oppstartsveildening).

#### **4.5.4. Tverrfaglig samhandling:**

Helse og omsorgsdepartementet har de siste årene gjennom pasientsikkerhets- programmet ”I trygge hender” satt fokus på pasientsikkerhet. Pasientsikkerhets- programmet (2014-2018) startet i 2014 og er en videreføring av pasientsikkerhetskampanjen (med samme navn) fra 2011- 2013. Fokus på pasientsikkerhet betyr at man har fokus på å unngå unødig skade som følge av helsetjenestens ytelser eller mangel på ytelser (Kampanjen Trygge hender. Lillemoen 2014). Helsehjelp som ytes, inkluderer legemiddelbehandling og legemiddelhåndtering. Hovedmål for pasientsikkerhets kampanjen er å redusere pasientskader, bygge varige strukturer for pasientsikkerhet og forbedre pasientsikkerhetskulturen i helsetjenesten (Pasientsikkerhetsprogrammet.no).

Tre av innsatsområder i pasientsikkerhetskampanjen omhandler legemiddelbruk; Samstemming av legemiddellister, riktig bruk av legemidler i sykehjem og i hjemmetjenesten. Legemiddelsamstemming (LMS) handler om å lage en fullstendig liste over alle medisinene en pasient bruker. Manglende samstemming av legemiddellister er et kjent pasientsikkerhetsproblem (Pasientsikkerhetsprogrammet.no) og dermed er samstemming av legemiddellister er tiltak som kan bidra til bedret pasientsikkerhet ved bruk av NOAK.

Legemiddelgjennomgang er et verktøy som kan brukes for å sikre riktig bruk av legemidler. Legemiddelgjennomgang (LMG) er en systematisk gjennomgang av pasientens legemidler. Hensikten med gjennomgangen er å sikre hensiktsmessig bruk og hindre pasientskader. LMG gjøres av legen alene eller i samarbeid med farmasøyt og/eller sykepleier. Pasient og pårørende kan også være tilstede ved LMG. LMG bør gjøres ved helsemessige endringer eller endring i omsorgstilbud. For de som bruker mange legemidler bør det gjøres årlig LMG. (SLV legemiddelgjennomgang, legemiddelboka.no). For å sikre riktig legemiddelbruk på sykehjem, i hjemmetjenesten og generelt er både Legemiddelgjennomgang og samstemming av legemiddellister viktige tiltak. Både LMG og LMS krever tverrfaglig samarbeid. Viktige samarbeidspartnere er sykepleier, lege, pasient og pårørende (Pasientsikkerhetskampanjen.no). Legemiddelgjennomgang er et verktøy som kan bidra til

riktig bruk av NOAK og bedret pasientsikkerhet ved bruk av NOAK. LMG og LMS vil ikke bli utfyllende beskrevet i denne oppgaven.

## 5. DISKUSJON

### 5.1. Forbruksmønster

I over 50 år har warfarin vært et uunnværlig og det eneste antikoagulasjonsmidlet. Behandling med warfarin er krevende på grunn av smalt terapeutisk vindu, interaksjonsproblematikk og det må følges opp jevnlig med monitorering av INR (Reikvam 2012) Foreløpig er det tre nye perorale legemidler som har fått markedsføringstillatelse i Norge; dabigatran, apixaban og rivaroksaban (Ghanima et al 2013). Dabigatran og rivaroksaban ble registrert i Norge i 2008 mens apixaban ble registret i 2011. Dabigatran, apixaban og rivaroksaban ble tatt opp i blåreseptordningen vinteren 2013 (Torheim et al 2014).

I denne bacheloroppgaven ser man at samtidig med at NOAK ble tatt opp i blåreseptordningen, viser resultater fra søk i reseptregisteret en markert nedgang i forbruk av warfarin. Forbruket av warfarin har vært relativt stabilt de siste årene, med en svak stigning fra 2004 til 2012. Prevalenstill viser en økning med 19,05 % for en periode på åtte år. Fra 2012 viser prevalenstillene en markant nedgang på 19,82 % fra 2012 til 2014 (i løpet av to år). Tall for 2014 viser det laveste forbruket av warfarin som er registrert i løpet av de siste ti år (15,1 per 1000 innbyggere). Dette indikerer at NOAK benyttes som et reelt alternativ for warfarin for behandling av trombose og det er i tråd med de nye retningslinjene (Retningslinjer for antitrombotisk behandling 2015). Videre viser resultatene i denne studien en stor økning i prevalens for NOAK fra de ble tatt opp i blåreseptforskriften i 2013. Sammenlagt øker prevalenstill for NOAK fra 1,16 per 1000 innbygger i 2012 til 8,72 per 1000 innbyggere i 2014, noe som tilsvarer en prosentvis økning på 651,7%. DDD per 1000 innbygger per døgn øker for alle NOAK. I og med at NOAK er tatt opp i blåreseptforskriften vil legemidlene bli billigere i bruk og lettere tilgjengelig for forbrukerne, og det vil være en av hovedårsakene til den voldsomme økningen i forbruket, i tillegg til at NOAK har blitt markedsført som et like godt alternativ som warfarin.



Rivaroksaban har størst økning både når det gjelder antall brukere per 1000 innbyggere og når det gjelder definerte døgndoser (DDD). En naturlig forklaring på dette kan være at rivaroksaban har flere godkjente indikasjoner (helsedirektoratet 2013) enn dabigatran. En annen mulig årsak at rivaroksaban doseres en gang daglig, noe som kan sees på som en fordel (Brattland 2014). Dabigatran er følsom for fuktighet og skal ikke pakkes i multidose eller vanlig dosett. I tillegg er det rapportert flest blødningsdødsfall (særlig i USA) for dabigatran (Brattland 2014). Dette kan være en mulig årsak til at det er et høyere forbruk av rivaroksaban sammenlignet med dabigatran. Videre viser prevalenstillene i denne studien at forbruket av dabigatran er høyere enn forbruket av apixaban. Dette kan ha sammenheng med at dabigatran kom på markedet i Norge i 2008 mens apixaban fikk markedsføringstillatelse først i 2011 (Nb2013). Det er forskjeller mellom de ulike medikamentene når det gjelder bruk ved nedsatt nyrefunksjon. Det kan være tryggere å bruke apixaban ved redusert nyrefunksjon (Brattland). Dette kan være interessant å se på i videre forskning (for eksempel se om det er forskjeller når det gjelder de ulike aldersgruppene). Videre erfaring og bivirkningsrapporter vil nok påvirke forbruksmønsteret etter hvert som bruken av NOAK øker (Brattland 2014)

I denne bacheloroppgaven er det sett på forbruksmønster av NOAK fordelt mellom kvinner og menn, og resultatene viser at forbruket av rivaroksaban øker mest for begge kjønn i perioden 2012-2014 i Norge. For rivaroksaban og dabigatran viser prevalenstillene at det er høyere forbruk og større økning i forbruk av disse legemidlene for menn enn for kvinner. Det er flere menn enn kvinner som behandles med dabigatran og rivaroksaban. Dette kunne man kanskje tolke som at det er flere menn enn kvinner som har tromboemboliske tilstander som krever behandling. Imidlertid viser prevalenstill for warfarin at det er flest kvinner som behandles med warfarin (gjelder for hele 10 års-perioden), noe som indikerer at det antagelig fortsatt er flest kvinner som får antitrombotisk behandling. Det er vanskelig å si noe om årsakene til at det er større økning og forbruk for disse to blant menn enn kvinner. Dette kan være interessant å se på i videre forskning hvis denne trenden fortsetter. For dabigatran ser det ut til at økning og forbruk er ganske jevnt fordelt mellom kjønnene.

Det er nok tidlig å si at det er en «trend» at NOAK «tar over» en del av brukerne av warfarin for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse, men man kan anta at forbruk av NOAK vil fortsette å stige relativt mye også i årene som kommer.

Det er mye som tyder på at warfarin vil miste sin unike posisjon i antitrombotisk behandling, men warfarin vil nok fortsatt være levedyktig i årene som kommer (Reikvam 2012). NOAK skal bare brukes på godkjente indikasjoner så det begrenser bruken noe (helsedirektoratet 2014, Brattland 2014). Ved behov for antikoagulasjon utenom godkjente indikasjoner skal konvensjonelle midler (warfarin, heparin) brukes (Helsedirektoratet 2014). Det er viktig å følge utviklingen av forskrivning og forbruk av NOAK, og videre studier i forbruksmønster av NOAK der disse knyttes opp mot indikasjoner vil også være interessant fordi det vil si noe om gjeldende retningslinjer blir fulgt. Gjennom videre forskning vil det komme ny kunnskap og behov for oppdatering av gjeldende retningslinjer. Flere NOAK er ventet markedsført i årene som kommer, blant annet edoksaban.

## **5.2. Tiltak for riktig legemiddelbruk og pasientsikkerhet**

I denne bacheloroppgaven har det blitt sett nærmere på ulike tiltak for riktig bruk av NOAK og bedret pasientsikkerhet ved bruk av NOAK. Farmakoepidemiologiske legemiddelopplysninger, legemiddelforskrivning, legemiddelhåndtering og tverrfaglig samhandling om legemidler er ulike momenter som kan være av betydning i denne sammenhengen.

Det er gjennomført store fase-3 studier som stadfester effekt og sikkerhet ved bruk av NOAK (Ghanima et al 2013), men det er etter markedsføringstillatelse særdeles viktig å følge med på sikkerhet i bruk i den generelle befolkning. Dette kan blant annet gjøres ved at farmasøyten stiller spørsmål til legemiddelbrukeren om etterlevelse og bivirkninger. Rivaroksaban (Xarelto®) og apixaban (Eliquis®) (merket med svart trekant) er under særlig overvåkning (Relis.no, SLV.no). Alle bivirkninger bør derfor rapporteres. Farmasøyten kan informere legemiddelbrukeren om at både helsepersonell og legemiddelbrukeren selv kan melde bivirkninger. Ofte er nye legemidler under overvåkning fordi det finnes begrenset kunnskap om langtidsbruk (SLV.no 10/5-15, Relis.no). Derfor er det viktig at farmasøyten spør legemiddelbrukeren om bivirkninger, og rapporterer disse til Relis (Relis.no).

Det er foreløpig ikke gjort veldig mange studier i forhold til NOAK og etterlevelse, det er dermed fortsatt behov for forskning på dette området. I studier som er gjort i forhold til dabigatran og adherence (etterlevelse) konkluderes det med at god informasjon og oppfølging

er viktige faktorer når det gjelder etterlevelse av behandlingen (Cutler et al 2014, Lebel et al 2012, Bellamy et al 2009). På dette området kan farmasøyter i apotek bidra ettersom de er i kontakt med pasientene som bruker NOAK hver gang de henter ut medisinen på apoteket.

Generelt er det vist at forebyggende behandling av sykdommer som ikke gir symptomer og hvor man ikke merker effekt har tendens til lavere etterlevelse (Hov et al). Ved antitrombotisk eller profylaktisk behandling med NOAK vil man ikke merke effekt av behandlingen, mens det er ganske vanlig med gastrointestinale bivirkninger. En annen faktor kan være bekymring i forhold til blødningsrisiko. Videre viser studier (Cutler et al 2014, Lebel et al 2012, Bellamy et al 2009, Bentsen 2013, Hov et al 2012) at økt doseringsintervall og langtidsbehandling er faktorer som kan påvirke etterlevelsen i negativ retning. Dabigatran og apixaban doseres to ganger daglig og mange av legemiddelbrukerne skal ha langtidsbehandling med NOAK. Disse faktorene kan disponere for manglende etterlevelse. På grunn av kort halveringstid er god etterlevelse spesielt viktig for NOAK ettersom glemte tablett kan gi terapivikt. En fordel ved NOAK er enklere bruk og frihet fra monitorering. Det kan gjøre hverdagen enklere, ved at legemiddelbrukeren slipper å være avhengig av jevnlig monitorering. Dette kan sees på som en stor fordel og som gjør at NOAK blir sett på som mer pasientvennlig behandling enn behandling med warfarin. På en annen side vil brukere av NOAK i større grad bli overlatt til seg selv, uten den samme oppfølging som warfarinbrukere får i forbindelse med at de jevnlig må til legen for monitorering av INR. Erfaring viser at INR-kontroll er en effektiv måte å sikre at den enkelte får optimal dose og at legemidlet tas som forskrevet. Til forskjell fra warfarin finnes det ingen tilgjengelig antidot for NOAK. (Dyrkorn et al 2013). På bakgrunn av dette er NOAK brukere en gruppe legemiddelbrukere som er viktig å følge opp i forhold til etterlevelse og pasientsikkerhet.

Det har i de siste årene kommet nye retningslinjer for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse (Retningslinjer for antitrombotisk behandling 2015), og dette kan være en viktig faktor for å sikre riktig legemiddelforskrivning. Dette er av betydning for pasientsikkerhet fordi det blir lettere for legen å velge riktig behandling i forhold til ulike indikasjoner og ulike problemstillinger. Det er mye forskning innen fagfeltet. Videre forskning og erfaringer fra klinisk praksis vil gi ny kunnskap og oppdatering av retningslinjer. Legen er ansvarlig å velge riktig behandling til riktig indikasjon. For å ivareta pasientsikkerheten er det viktig at NOAK bare brukes til godkjente indikasjoner og at det tas hensyn til forsiktighetsregler som alder og nedsatt nyrefunksjon. Legemiddelforskrivningen

kan videre monitoreres ved å se på forbruksmønster via tall i Reseptregisteret. Opplysningene kan gi viktig informasjon om trender i forskrivning og bruk av NOAK. Legemiddelforskrivningen kan bruke data som grunnlag for internkontroll og kvalitetsforbedring (for eksempel se på forskrivning i forhold til indikasjon). Tallmaterialet kan også brukes til forskning. Farmasøyten kan bidra ved å være faglig oppdatert på retningslinjer og kontrollere doser og valgt legemidler opp mot dette i farmasøytikkontroll i apoteket. Ved uklarheter eller tvil om riktig forskrivning kan farmasøyten kontakte forskrivende lege per telefon.

NB2013 var et stort prosjekt for å sikre riktig bruk av NOAK og dermed øke pasientsikkerheten (Torheim et al 2014). Prosjektet viser at farmasøyter i stor grad kan bidra for å bedre etterlevelse og pasientsikkerhet. Nå er prosjektet avsluttet, men farmasøyter må ha videre fokus på riktig legemiddelbruk ved fortsatt å gi rådgiving til denne legemiddelgruppen. Det er fortsatt viktig å spørre legemiddelbrukeren om etterlevelse, opplyse om symptomer på blødning eller blodpropp, ha fokus på bivirkninger, sjekke forskrivning, informere om at Pradaxa® ikke skal oppbevares utenfor blisterpakning, bruk av andre blodfortynnende legemidler, hvordan håndtere glemte tablett og når det bør kontaktes lege. Farmasøyten bør fortsatt være spesielt oppmerksom ved overgang fra warfarin til NOAK og om legemiddelbrukeren har kunstig hjerteklaff. Farmasøyter som deltok i prosjekt Nb 2013 har fått styrket sin kompetanse innen temaet NOAK noe som var en viktig faktor for at prosjektet var vellykket. Det er fortsatt viktig å ha fokus på NOAK som legemiddelgruppe. Både nye farmasøyter og de som deltok i prosjektet bør få tilbud om kurs. Farmasøyten kan holde seg oppdatert ved for eksempel å følge med i farmasifaglige tidsskrifter, nytt om legemidler på SLV sine nettsider og Apokus. Gjennom både Nb 2013 og studier (Torheim et al 2014, Frøyland 2011, Bellamy et al 2009, Granås et al 2010, Hov et al 2012, Hyldmo 2014, Bentsen 2013, Apokus oppstartsveiledning) har man sett at pasientperspektivet er viktig når det gjelder etterlevelse. Derfor er det viktig at farmasøyten fortsatt har fokus på pasientens forståelse av behandlingen. Dette kan farmasøyten gjøre ved å stille åpne spørsmål og ved å være bevisst egen kommunikasjon. I Nb 2013 ble det brukt standardiserte sjekklister som fungerte som viktige fagverktøy for farmasøyten i rådgivingen som ble gitt til legemiddelbrukeren. Gjennom gode fagverktøy ble farmasøytens rådgiving/oppfølging av legemiddelbrukeren satt i system. Gode fagverktøy kan være en faktor som bidrar til økt kvalitet i utøvelse av farmasifaglig rådgiving både for NOAK brukere og for andre legemiddelgrupper. Utvikling av gode fagverktøy, fortsatt bruk av sjekklister og flere pop up

bilder i Farmapro kan dermed bidra til bedre etterlevelse og pasientsikkerhet for NOAK brukere.

«Medisinstart» er et annet stort prosjekt i regi Apotekforeningen som har til hensikt å øke etterlevelse og bedre legemiddelbruken (Medisinstart). Dette prosjektet er enda ikke avsluttet, men vil kunne gi bedre etterlevelse og pasientsikkerhet for legemiddelbrukere som starter med nye legemidler deriblant også nye NOAK brukere. Forprosjektet oppstarts veiledning var utført i liten skala men viste positive resultater. Også i forprosjektet brukte farmasøyten standardiserte fagverktøy. Gjennom å informere om riktig bruk av NOAK og avdekke pasientens behov og grad av etterlevelse bidro farmasøyten til økt pasientsikkerhet. I prosjekt medisinstart blir det ved hjelp av åpne spørsmål fokusert på pasientperspektivet. I litteraturen (Torheim et al 2014, Frøyland 2011, Bellamy et al 2009, Granås et al 2010, Hov et al 2012, Hyldmo 2014, Bentsen 2013, Apokus oppstartsveiledning)) beskrives dette som en viktig faktor for å bedre etterlevelse og økt pasientsikkerhet, så derfor er det viktig at farmasøyten er bevisst på dette. Ofte er det slik at det er først når legemiddelbrukeren kommer hjem fra apoteket, legen eller sykehusoppholdet at spørsmålene knyttet til legemiddelbruken dukker opp. Det er også slik at selv om det er gitt informasjon så er det ikke dermed sagt at den er forstått (Frøyland 2011, Torheim et al 2014). Derfor bør legemiddelbrukeren få mulighet for oppfølging fra enten farmasøyt og /eller forskrivende lege. Gjennom oppfølgingsamtaler (medisinstart) kan farmasøyten sette seg inn i hvordan legemiddelbrukeren som har startet opp med NOAK har forstått informasjon og hva slags informasjon legemiddelbrukeren ønsker (Frøyland). Farmasøyten kan også avdekke om det er bevisst eller ubevisst manglende etterlevelse og tilpasse rådgivingen i forhold til dette. Farmasøyten kan også foreslå ulike hjelpemidler som dosett, sms-varsling og app på mobiltelefonen i tilfelle det er vanskelig å huske å ta tablettene. Det kan også være aktuelt å foreslå pårørendehjelp eller hjelp av sykepleier i hjemmetjenesten for å ivareta medisadministreringen. Apotekfarmasøyten vil ofte være det siste møtetpunktet med helsepersonell før legemiddelbrukeren starter med legemidlet. I tillegg har apoteket høy tillit i befolkningen (Apokus 2013). Farmasøyten i apotek, med sine fagkunnskaper vil derfor være en ressurs, og vil kunne ha en nøkkelrolle når det gjelder rådgiving og oppfølging i forhold til riktig legemiddelbruk og pasientsikkerhet (Torheim et al 2014). Tjenesten medisinstart er en måte å gjøre dette på.

I utleveringsforskriftens § 8-2, står det at: «Apoteket skal bidra til at den som mottar legemidlet har tilstrekkelig opplysninger om legemidlet til at det kan brukes riktig»

(utleveringsforskriften § 8-2). Samtidig viser studier at 20% av alle legemidler brukes feil (Frøyland 2011, Stortingsmelding nr. 18). Dette kan tyde på at legemiddelbrukeren trenger tettere oppfølging fra forskrivende lege og/eller farmasøyt i forhold til riktig legemiddelbruk. Dette gjelder både NOAK og legemiddelbruk generelt (for eksempel kan man tenke seg nytteverdien av utvidet rådgiving når det gjelder antibiotika bruk og resistensproblematikk). Både forskrivende lege og apotek/farmasøyt har nok forbedringspotensialet her. Farmasøytens rolle som rådgiver i riktig legemiddel bruk er derfor veldig viktig. Erfaringer fra Nb2013 og forprosjekt oppstarts veiledning tyder på at tjenesten medisinstart kan få stor effekt på etterlevelse og pasientsikkerhet og at dette er en riktig vei å gå. Samtidig må man ikke glemme at kronikere og de som har stått på legemidler over tid også har behov for rådgiving. Farmasøyten må fortsatt stille åpne spørsmål og kontrollspørsmål til NOAK brukeren ved vanlig reseptekspedering.

Samstemming av legemiddellister, riktig bruk av legemidler i sykehjem og hjemmetjeneste er noen av fokusområdene i pasientsikkerhetskampanjen. Tverrfaglig samarbeid på tvers av yrkesgrupper og på tvers av omsorgsnivå er en viktig faktor i denne sammenhengen. Ved samstemming av legemiddellister er det ofte et samarbeid mellom sykepleier, lege og pasient (evt. også pårørende) (Pasientrettighetskampanjen.no). Farmasøyten kan være en relevant og verdifull samarbeidspartner både ved samstemming av legemiddellister og når det gjelder riktig bruk av legemidler på sykehjem og i kommunen. I kommunehelsetjenesten kan imidlertid finansiering av farmasøytens tjenester være et problem. I Trondheim, Stavanger og Drammen er det ansatt kommunefarmasøyer. Både ved samstemming av legemiddellister og legemiddelgjennomgang kan farmasøyten både sjekke dosering for NOAK og valg av legemiddel i forhold til retningslinjer. Farmasøyten kan også se om det er relevante interaksjoner i forhold til andre medikamenter og andre problemstillinger relatert til bruk av NOAK. Både kommunefarmasøyt og sykehusfarmasøyten vil kunne være en ressurs når det gjelder å bedre etterlevelse og pasientsikkerhet. Farmasøyt på sykehusavdelingen kan være en relevant og verdifull samarbeidspartner ved legemiddelgjennomgang på sykehus mens kommunefarmasøyten både kan bidra ved legemiddelgjennomgang, kursing av andre helsepersonell i forhold til NOAK osv. Det er ikke gått nærmere inn på sykehusfarmasøytens og kommunefarmasøytens påvirkning i forhold til etterlevelse og pasientsikkerhet i denne bacheloroppgaven. Dette vil imidlertid være interessant å se på i videre studier. Apotekfarmasøyten samarbeider daglig med legemiddelbrukeren og pårørende og er ofte i kontakt med forskrivende lege for å sikre riktig legemiddelbruk. Apotekfarmasøyten

samarbeider også med sykepleiere i kommunen gjennom håndtering av multidose til hjemmeboende brukere. På denne måten er farmasøyten en viktig brikke i tverrfaglig samarbeid og kan dermed bidra til bedre etterlevelse og pasientsikkerhet for legemiddelbehandling med NOAK.

## 6. KONKLUSJON

Forbruket av NOAK har økt voldsomt fra legemidlene ble tatt opp i blåreseptforskriften i 2013. Samtidig minker forbruket av warfarin noe. Dette tyder på at NOAK brukes som et reelt alternativ til warfarin i tromboseprofylakse og behandling, og det er i tråd med retningslinjene. Effekt og sikkerhet for NOAK er godt dokumentert gjennom kliniske studier (Ghanima) for flere vanlige indikasjoner. Det er viktig å begrense bruken til godkjente indikasjoner og ta hensyn til alder og nyrefunksjon. På grunn av kort halveringstid er det viktig med god etterlevelse for å hindre terapivikt. Etter markedsføringstillatelse er det viktig å følge med på sikkerhet i bruk i befolkningen generelt. Rivaroksaban (Xarelto®) og apixaban (Eliquis®) er på overvåkningslista. NOAK er nye legemidler og det er begrenset kunnskap om langtidsbruk. Derfor er det viktig å følge med på bivirkninger. Det er foreløpig gjort lite studier i forhold NOAK og etterlevelse. I denne bacheloroppgaven er det sett på noen studier som er gjort i forhold til dabigatran og adherence. Studiene viser at informasjon og oppfølging er viktig når det gjelder etterlevelse. Retningslinjer for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse er en viktig faktor når det gjelder riktig legemiddelforskrivning og pasientsikkerhet.

Prosjektet NB2013 ble igangsatt som tiltak for å sikre riktig legemiddelbruk og bedre etterlevelse i forhold til NOAK (NB 2013). Både NB 2013 og prosjekt oppstartsveiledning viser at apoteket og farmasøytens rådgiving kan fungere som et sikkerhetsnett for de som ikke har forstått bruken av NOAK. Begge prosjektene viser at farmasøyten er en ressurs og ved utvidet rådgiving kan bedre etterlevelse og pasientsikkerhet for NOAK brukere. Det er mye som tyder på at utvidet rådgiving gjennom prosjektet medisinstart vil kunne påvirke etterlevelse og pasientsikkerhet i positiv retning for legemiddelbrukere som starter opp med NOAK. I følge helsedirektoratets utredning av farmasøytjenester og etterlevelse av legemiddelbehandling vil det, hvis prosjekt medisinstart viser gode resultater, vurderes om tjenesten skal bli en standardisert tjeneste i Norge.

Stadig flere pasienter bruker NOAK i Norge. Farmasøyten spiller en viktig rolle i pasientsikkerhet ved bruk av NOAK; gjennom god faglig rådgivning og oppfølging i apotek, gjennom å kunne melde bivirkninger til RELIS og ved å kunne være en samarbeidspartner til annet helsepersonell.



## Litteratur

1. Apokus. Apotekforeningen. 26.08.2013. Rapport fra Forprosjekt Oppstarts veiledning.
2. Apotekforeningen- medisinstart.  
<http://www.apotek.no/apotekbransjen/medisinstart.aspx> (lest 31/3-15)
3. Bellamy L, Rosencher N, Eriksson BI. Patient Preference and Adherence 2009;3 173-177. Adherence to a new oral anticoagulant treatment prescription: dabigatran etexilate.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19936159>
4. Bentsen Signe Berit. Norsk sykepleieforskning NR 3 2013 side 206-215 Etterlevelse av behandlingsprogrammer hos pasienter med kronisk sykdom.
5. Brattland Bjørn- legegruppen Arendal. Utposten 4- 2014. Nye retningslinjer for antitrombotisk behandling. Er de nye kostene bedre enn den gamle?  
[http://www.utposten-stiftelsen.no/Portals/14/2014Utposten/UP4\\_14/38\\_39\\_blodpropp\\_Utp\\_4\\_2014\\_oppslag.pdf](http://www.utposten-stiftelsen.no/Portals/14/2014Utposten/UP4_14/38_39_blodpropp_Utp_4_2014_oppslag.pdf)
6. Cutler Timothy W, Alan Chuang, Tony D Huynh, Robert G Witt, Jennifer Branch, Tiffany Pon, Richard Whvite. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy. Oktober 2014. Vol 20, No 10. A Retrospective Descriptive Analysis of Patient Adherence to Dabigatran at a Large Academic Medical Center  
<http://www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=18573>
7. Dalland Olav. Gyldendal norsk forlag 2012. Metode og oppgaveskriving
8. De nasjonale forskningsetiske komiteene. <https://www.etikkom.no/forskningsetiske-retningslinjer/Generelle-forskningsetiske-retningslinjer/> (sist oppdatert 23.juni 2014) (lest 6/4-15)
9. Dyrkorn R, P-D H. Roland. Tidsskr Nor Legeforening 2013; 133: 390-1. De nye antikoagulantia- bør vi ha litt kaldt vann i blodet?  
<http://tidsskriftet.no/article/2973472/>
10. Faksvåg P K, E Torheim Tidsskrift Nor legeforening nr. 8, 23.april 2013 Nye antikoagulantia og informasjon
11. Felleskatalogen.no [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no)
12. FOR-2003-10-17-1246. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret)  
<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-10-17-1246>

13. FOR-1998-04-27-455 Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek  
<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/1998-04-27-455>
14. Frøyland H. legemiddelsamtalen- klinisk kommunikasjon, kap 5. Legemiddelbruk og legemiddelbrukeren. Fagbokforlaget, 2011.
15. Ghanima.W, Atar.D og P.M. Sandset , Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133:1940 – 5:  
Nye perorale antikoagulasjonsmidler – en oversikt  
<http://tidsskriftet.no/article/3067660> (lest 13/4-15)
16. Granås Anne Gerd, Kjerstin Bakken. Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS 2010.  
Samfunnsfarmasi- legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse.
17. Helsebiblioteket.no <http://www.helsebiblioteket.no/>
18. Helsedirektoratet 01.02.2011 Rapport IS 1887. Riktig legemiddelbruk til eldre pasienter/beboere på sykehjem og i hjemmesykepleien.
19. Helsedirektoratet mars 2013; Informasjon om warfarin og de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban  
<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-de-nye-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban/sider/informasjon-om-warfarin-og-de-nye-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban.aspx> (sist revidert mars 2014) (lest 30/3-15)
20. Helsedirektoratet IS 2050, 28/4-15. Informasjon om de perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban  
<https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban> (lest 10/5-15)
21. Helsedirektoratet. Utredning farmasøytjenester og etterlevelse av legemiddelbehandling IS-0426. 01.09. 2014  
<https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/utredning-farmasoyttjenester-og-etterlevelse-av-legemiddelbehandling> (lest 11/5-15).
22. Hov Ingrid, Margunn Bjartnes, Lars Slørdahl, Olav Spigseth. Tidsskr Norske legeforening nr. 4, 2012. Tas legemidler som forskrevet?
23. Hyldmo I, E. Fjerstad, A Bragason, A. Husby, N. Lang, A H Ranhoff, S Ødegård, A Finset. Tidsskr Nor Legeforen 2014; 134; 1925-6. Kommunikasjon som verktøy i klinisk hverdag. <http://tidsskriftet.no/article/3243839>
24. Kristiansen A, Brandt L, Berge E et al. Nye retningslinjer for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse. Tidsskr Nor Legeforen 2014; 134:921 – 2.

- <http://tidsskriftet.no/article/3169734>
25. Lebel B, M. Alherbe, S. Gouzy, J.-J. Parienti, J.-J. Datheil, M.-T. Barrellier, C. Vielpeau. Orthopedics Et Traumatologi: Surgery Et research (2012) 98, 186-192. Oral thromboprophylaxis following total hip replacement: The issue of compliance.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877056812000229>
26. Medisinstart. Forsiden/apotekbransjen  
<http://www.apotek.no/Default.aspx?ID=7005> (lest 30/3-15)
27. NHI.no Norsk helseinformatikk. Nye blodfortynnende medisiner  
<http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/hjerte-kar/nye-antikoagulantia-39317.html>  
(lest 10/5-15)
28. NORART. Norske og nordiske tidsskriftartikler (Norart) Nasjonalbiblioteket  
<http://www.nb.no/baser/norart/>
29. Norges farmasøytiske forening. Kommunefarmasøyt.  
<http://www.farmaceutene.no/visste-du-at/kommunefarmasoyt> (lest 10/5-15)
30. Norsk legemiddelhåndbok kapittel T4, L4.5 [www.legemiddelhandboka.no](http://www.legemiddelhandboka.no) (sist oppdatert 10/9-14)
31. Pasientsikkerhetsprogrammet.no I trygge hender  
<http://www.pasientsikkerhetsprogrammet.no/no/I+trygge+hender/Innsatsomr%C3%A5der/Samstemming+av+legemiddellister.16.cms> (sist oppdatert 28/4-15)
32. Rang H.P, M.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. Churchill Livingstone.  
Rang & Dale`s Pharmacology, seventh edition 2012
33. Reikvam Åsmund, Per Morten Sandset. Den norske legeförening 2010.  
Warfarinbehandling i praksis Tryggere antikoagulasjon.  
<http://legeforeningen.no/PageFiles/25973/Warfarinbehandling%20i%20praksis.pdf>  
(Revidert august 2010) (lest desember 2014)
34. Reikvam Å. Tidsskrift Nor Legefören. Nr. 23- 11.desember 2012. Er warfarinæraen over?
35. Reseptregisteret. Folkehelseinstituttet. <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/1998-04-27-455>
36. Relis.no. legemiddelovervåkning  
<http://relis.no/Bivirkninger/Legemiddelovervaking> (lest 10/5-15)
37. Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse. Norsk Selskap for Trombose og Hemostase – Per Olav Vandvik 17/4- 15. (søk på blodfortynnende.no)  
(lest 10/5-15),

38. Relis Legemiddelovervking  
<http://relis.no/Bivirkninger/Legemiddelovervaking> (lest 10/5-15)
39. Ruth S, Viktil KV et al. Klassifisering av legemiddelrelaterte problemer. Tidsskrift for den Norske Lægeforening nr. 23, 2007; 127:3073-6 205  
<http://tidsskriftet.no/article/1619689>
40. Sand, Olav med flere. Menneskekroppen 2006.
41. Schulman S, B Shortt, M Robinson og J.W Eikelbloom. J Thromb Haemost 2013; 11: 1295-9. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real- world setting  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12241/epdf>
42. Statens legemiddelverk. Legemiddelgjennomgang  
[http://www.legemiddelverket.no/Bruk\\_og\\_raad/Raad\\_til\\_helsepersonell/Legemiddelgjennomgang/Sider/default.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/Raad_til_helsepersonell/Legemiddelgjennomgang/Sider/default.aspx) (lest 10/5-15)
43. Statens legemiddelverk. Riktig bruk av antikoagulantia (blodfortynnende)  
[http://www.slv.no/Bruk\\_og\\_raad/Raad\\_til\\_helsepersonell/Antikoagulasjonsmidler/Sider/default.aspx](http://www.slv.no/Bruk_og_raad/Raad_til_helsepersonell/Antikoagulasjonsmidler/Sider/default.aspx) (lest 30/4-15)
44. Statens legemiddelverk. Slik godkjennes legemidler.  
[http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/godkjenning\\_av\\_legemidler/Slik\\_godkjennes\\_legemidler/Sider/default.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/godkjenning_av_legemidler/Slik_godkjennes_legemidler/Sider/default.aspx) (lest 12/5-15)
45. Statens legemiddelverk. Felles europeisk overvåkingsliste  
<http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/legemiddelovervaaking/Overvaakningsliste/Sider/default.aspx> (lest 10/5-15)
46. Statens legemiddelverk. Preparatomtaler (SPC). [www.legemiddelverket.no/legemiddelsok](http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok)
47. Stortingsmelding nr. 18 (2004-2005). Helse- og Omsorgsdepartementet. 11.mars 2005. Rett kurs mot riktig legemiddelbruk.  
<https://www.regjeringen.no/contentassets/01962a4190144c119107ab61ac83a1af/no/pdfs/stm200420050018000dddpdfs.pdf>
48. Torheim Eirik A. og Per Kristian Faksvåg. Norsk farmaceutisk tidsskrift 9/2014. Informasjon i apotek for trygg bruk av nye antikoagulantia (Nye blodfortynnende 2013).
49. (Ugeskr Læger 2014;176:V12120710, Stine Borch Thorup, Steen Elkjær Husted og Marianne Lauridsen Vang; Monitorering og reversering av perorale antikoagulantia  
[http://ugeskriftet.lfac.dk/files/ugeskriftet.dk/artikel\\_7815.pdf](http://ugeskriftet.lfac.dk/files/ugeskriftet.dk/artikel_7815.pdf)) (lest 29/3-15)

50. Viko veien til informasjonskompetanse. 18.2.2011. Kildekritikk.  
<http://www.ntnu.no/viko/kildekritikk> (lest 3/4-15).
51. Vo Timothy, Sara Vaques, Matthew T. Rodina. Curr Cardiol Rep. 2014 mar; 16(3):  
463. Current state of anticoagulants to treat deep venous thrombosis  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3954648/>
52. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology  
[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=B01AE07](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B01AE07) (oppdatert 5/5-2015) (lest  
12/5-15).

