

Nye perorale antikoagulantia sammenlignet med warfarin - effekt, sikkerhet og utfordringer relatert til compliance



(Bilder: marevan.no; apotek.no)

New oral anticoagulants compared to warfarin – effect, safety and challenges related to compliance

Bachelorgradsoppgave

i farmasi

Eva Myrvang Svendsen

Reseptarutdanningen

Våren 2014



FORORD

Under prosessen med valg av tema for bacheloroppgaven, ble det gjennom felles diskusjon med lærere og medstudenter kommet frem til et tema jeg syntes var interessant å skrive om og som er svært aktuelt.

Jeg fikk tips fra Lise og Marianne om valg av veileder, noe som viste seg å være et smart valg.

Min veileder ble Linda, som har samfunnsfarmasi/ anvendt farmakologi/ legemiddelinformasjon som sitt fagområde. Jeg vil derfor spesielt takke henne, ettersom hun har veiledet meg gjennom arbeidet med bacheloroppgaven. Veiledningen viste seg å være til stor hjelp.

Bodø 13. Mars 2014

Innhold

1. INNLEDNING	1
1.1. Bakgrunn for valg av problemstillingen	2
1.2. Avgrensning av problemstillingen	3
1.3. Oppgavens disposisjon.....	4
2. METODE.....	4
2.1. Litteraturstudie som metode	4
2.2. Metode- og kildekritikk	5
3. TEORI.....	6
3.1. Legemidlenes patofysiologi	6
3.2. Farmakologiske egenskaper.....	10
3.2.1. Warfarin.....	11
3.2.2. Monitorering av warfarin	14
3.2.3. Dabigatran etexilat.....	15
3.2.4. Rivaroksaban	17
3.2.5. Apiksaban	19
3.3. Kliniske studier	21
3.4. Kommunikasjon og riktig legemiddelbruk	23
3.4.1. Kommunikasjon	23
3.4.2. Riktig legemiddelbruk.....	25
4. DISKUSJON	26

4.1.1.	Effekt	26
4.1.2.	Sikkerhet.....	28
4.1.3.	Utfordringer relatert til compliance.....	30
5.	KONKLUSJON	32
6.	LITTERATUR.....	33
ANTALL ORD: 10 552		

1. INNLEDNING

Mange mennesker blir satt på blodfortynnende legemidler (antikoagulantia). Blant disse legemidlene er Marevan (*warfarin*) det mest brukte antikoagulantia i Norge (Vedlegg 1 fra reseptregisteret, 2013). Det kan skyldes at Marevan har vært det eneste perorale antikoagulantia på markedet i over 50 år (Wisløff, Ringerike & Hagen, 2013). *Warfarin* har en smal terapeutisk virkningsbredde, som gjør at legemidlet krever regelmessig monitorering (INR-måling) (Statens legemiddelverk, SPC, 2012).

Statistikken fra reseptregisteret viser *antall brukere* og *omsetning i doser (DDD)* av *warfarin*, fra 2004 frem til 2012. Antall brukere i 2004 var 72 762 og omsetning i doser var 16 130 895. I 2012 var antall brukere 94 526 og omsetning i doser var 20 602 206. Statistikken viser derfor at *warfarin* brukes i utstrakt grad (Vedlegg 1 fra reseptregisteret, 2013).

Det er nylig kommet tre nye perorale antikoagulantia (*dabigatran*, *rivaroksaban* og *apiksaban*) på markedet, som er blitt godkjent i Norge. Disse legemidlene har ikke behov for monitorering, og skal derfor gjøre behandlingen enklere (Ghanima, Atar & Sandset, 2013). De nye perorale antikoagulantia fikk i 2013 innvilget refusjon for visse indikasjoner (Sandset et al., 2013).

Statistikk fra Apotek 1 viser antall solgte pakninger av nye perorale antikoagulantia som er solgt hittil i år (2013). Man kan derfor se at det selges mest av Pradaxa (*dabigatran*) mens Xarelto (*rivaroksaban*) selges mindre, men har nå en veldig stor økning. Eliquis (*apiksaban*) er tatt i bruk i mindre grad (Vedlegg 2 fra kategorisjef Martin, 27. 11. 2013).

Antitrombotiske midler deles inn i blodplatehemmere og antikoagulantia. Blodplatehemmere virker mot arterielle tromboser i arterier (blodpropp i blodårene rundt hjernen og hjertet). Antikoagulantia er legemidler som virker ved å hemme koagulasjonssystemet og omfatter hepariner eller perorale antikoagulantia. Hepariner er intravenøse legemidler som brukes for å redusere risikoen for dyp venetrombose og lungeemboli. Perorale antikoagulantia brukes i hovedsak ved atrieflimner for å hindre risikoen for trombose og hjerneslag, men også ved andre tilstander med forhøyet risiko for blodpropp (Rang et al., 2012).

Hensikten med denne oppgaven er å sammenligne de nye perorale antikoagulantia med *warfarin*. For å kunne gjøre dette må man knytte compliance (etterlevelse) (Toverud, 2010) opp mot effekt og sikkerhet, for deretter å finne ut hva som eventuelt kan føre til feilbruk av legemidlene og hva farmasøyten kan bidra med for å trygge legemiddelbehandlingen. Oppgaven skal derfor belyse eventuelle kommunikasjonsutfordringer farmasøyten og pasienten står overfor, samt legemidlenes likheter og ulikheter.

Min problemstilling er derfor:

”Nye perorale antikoagulantia sammenlignet med warfarin – effekt, sikkerhet og utfordringer relatert til compliance”

Med *effekt* menes legemidlets virkning i kroppen (farmakodynamikk). Når det gjelder antikoagulantia betyr det at man ønsker en effekt som er stor nok til å hindre trombose, men som ikke gir vesentlig økt blødningsrisiko (overdosering) (Norsk legemiddelhåndbok, G1, 2013).

Med *sikkerhet* menes feilbruk av legemidler, bivirkninger og interaksjoner. Feilbruk vil si at noe går galt på veien mellom forskrivning og inntak av legemidlet (Bakken & Granås, 2010). Bivirkninger vil si uønskede effekter av et legemiddel. Det vil si en skadelig og utilsiktet virkning av legemidlet som inntreffer ved doser som ligger innenfor anbefalt administrert dose av legemidlet (Norsk legemiddelhåndbok, G5, 2013).

Interaksjon vil si at et legemiddel påvirker effekten av et annet legemiddel, og som fører til nedsatt eller økt terapeutisk effekt av det andre legemidlet (Norsk legemiddelhåndbok, G6, 2013).

Med *compliance* menes etterlevelse i betydningen lydighet (Bakken, 2010). Begrepet betegner pasientens gjennomføring av legemiddelbehandlingen i samsvar med legens intensjon (Horne, 2001).

1.1. Bakgrunn for valg av problemstillingen

I denne oppgaven har jeg valgt å fokusere på de perorale antikoagulantia som finnes på det norske markedet. Det hørtes spennende ut å lese seg opp om valgt tema, fordi perorale antikoagulantia brukes av veldig mange pasienter. Etter å ha jobbet og vært ute i praksis på apotek har jeg registrert og levert ut perorale antikoagulantia ofte.

Selv om *warfarin* brukes av over 90 000 pasienter, er dette et litt problematisk legemiddel (Vedlegg 1 fra reseptregisteret, 2013). Legemidlet har en del bivirkninger (f.eks. GI-blødninger, blåmerker, neseblødninger), smal terapeutisk virkningsbredde og interagerer med en lang rekke legemidler (Statens legemiddelverk, SPC, 2012). Etersom det er kommet tre nye perorale antikoagulantia til Norge, kunne det derfor vært spennende å finne ut om de nye perorale antikoagulantia er bedre valg fremfor *warfarin*. Har de nye perorale antikoagulantia virkelig like god dokumentert effekt og sikkerhet som *warfarin*?

I forbindelse med compliance, har jeg i hovedsak valgt å ta for meg farmasøytens rolle i apoteket, men også annet helsepersonell, med vekt på leger fordi de spiller en viktig rolle for etterlevelsen pasienten sitter igjen med (Bakken, 2010).

1.2. Avgrensning av problemstillingen

I denne oppgaven er det blitt valgt å skrive om perorale antikoagulantia, med fokus på *warfarin*, *dabigatran*, *rivaroksaban* og *apiksaban*, som alle virker på koagulasjonssystemet (Rang et al., 2012).

Endoksaban er også et peroralt antikoagulantium, men er ikke godkjent i Norge. Jeg har derfor valgt ikke å ta med dette legemidlet i oppgaven (Ghanima, Atar & Sandset, 2013).

På grunn av at hepariner i hovedsak har en annen administrasjonsmåte (intravenøst eller subkutan) enn andre antikoagulantia, har det blitt valgt ikke å fokusere på disse (Rang et al., 2012).

Det finnes også en rekke blodplatehemmende legemidler på det norske markedet. Siden disse brukes for å forebygge arterielle tromboser (f.eks. Albyl-E og Clopidogrel) er det blitt valgt ikke å ta med disse i oppgaven (Norsk legemiddelhåndbok, 2014).

Perorale antikoagulantia har flere kontraindikasjoner som både lege og farmasøyt må være klar over. Selv om det finnes flere kontraindikasjoner, vil det i denne oppgaven bli fokusert på nedsatt nyre- og leverfunksjon, samt kunstige hjerteklaffer (Norsk legemiddelhåndbok, 2014).

Det er blitt valgt å fokusere på hvordan legemidlene skal brukes riktig av pasienten, fordi perorale antikoagulantia er legemidler som har en del utfordringer knyttet til compliance.

Det skrives likevel litt om adherence (frivilling etterfølgelse) og concordance (enighet), fordi disse begrepene lett kan forveksles med nettopp compliance (Bakken, 2010).

1.3.Oppgavens disposisjon

For å kunne sammenligne de nye perorale antikoagulantia med *warfarin* må man ta for seg legemidlenes likheter og ulikheter. Derfor har jeg i denne oppgaven valgt å gå farmakologisk til verks. Ved å ta for seg legemidlenes effekt og sikkerhet kan man få frem deres ulikheter slik at man kan skille de fra hverandre. Effekt og sikkerhet er relatert til begrepet compliance, fordi god compliance er viktig for å sikre trygg legemiddelbruk.

2. METODE

I følge Vilhelm Aubert:

”En metode er en fremgangsmåte, et middel til å løse problemer og komme frem til ny kunnskap. Et hvilket som helst middel som tjener dette formålet, hører med i arsenalet av metoder”

(Dalland, 2012).

2.1.Litteraturstudie som metode

Litteraturstudie vil si at teorien og materialet som blir benyttet er allerede eksisterende kunnskap som er presentert i ulike typer litteratur. Det vil med andre ord ikke skape noen ny kunnskap, selv om nye erkjennelser kan komme fram når man sammenligner ulik litteratur (Støren, 2013).

Denne oppgaven er i hovedsak basert på gjennomgang av litteratur via PubMed, Helsebiblioteket, vitenskapelige tidsskrifter og diverse fagbøker.

For å kunne besvare min problemstilling, vil det være mest relevant å bruke en teorioppgave som har fokus på farmakologi og kommunikasjon mellom farmasøyt/ annet helsepersonell og pasient (compliance), angående legemiddelbehandling.

Etter at tema og problemstilling ble valgt, ble også *Google* brukt som søkemotor for å finne relevante artikler om mitt valg av tema.

Søkeord som ble brukt i *Google* var ”nye perorale antikoagulantia” som ga 1650 treff og ”*warfarinbehandling*” som ga 8960 treff. Disse søkene ga meg en viss oversikt over hvor

mye litteratur som finnes om mitt valg av tema. Kvaliteten på disse treffene viste seg derimot å være varierende (se kildekritikk).

I oppgaven er det også blitt brukt vitenskapelige artikler og bøker. Biblioteket er blitt brukt til å finne aktuelle bøker, samt egne lærebøker som har blitt brukt gjennom reseptarstudiet.

De vitenskapelige artiklene er for det meste funnet via skolens bibliotek i vitenskapelige databaser og er i hovedsak hentet fra PubMed. I denne søkemotoren ble det bruk kombinasjoner av ordene ”*new oral anticoagulants*”, ”*anticoagulants*”, ”*dabigatran versus warfarin*”, ”*rivaroxaban versus warfarin*”, ”*apiksaban versus warfarin*”. Disse søkene ga meg en viss oversikt over vitenskapelige artikler som finnes om mitt valg av tema, men ga meg også muligheten til å velge ut relevante artikler som ble brukt i oppgaven. Artikler er også funnet via Helsebiblioteket. Søkord som ble brukt i Helsebiblioteket er blant annet ”atrieflimmer” og ”sikker bruk”.

2.2. Metode- og kildekritikk

I oppgaven er det blitt brukt både primære kilder og sekundære kilder.

Primære kilder er kilder hvor den opprinnelige forfatteren har skrevet artikkelen, hvor forfatteren som oftest er en fagperson. Sekundære kilder er kilder hvor innholdet er hentet fra primære kilder. Det ble derfor utført søk etter den primære kilden slik at artikkelens pålitelighet kunne vurderes (Rienecker & Jørgensen, 2013).

Det ble tidligere vurdert å bruke en kvantitativ metode (spørreskjemaundersøkelse) i tillegg til litteraturstudie. Det skulle lages et spørreskjema som skulle sendes ut til farmasøyter på ulike apotek i Norge. Med spørreskjemaundersøkelse ville jeg muligens ha fått andre svar, og mer informasjon om valgt tema. Hensikten var å få klarlagt eventuelle utfordringer farmasøytene måtte stå overfor i apoteket relatert til compliance – eventuelle kommunikasjonsutfordringer mellom farmasøyt og pasient i forbindelse med informasjon om perorale antikoagulantia.

I stedet for litteraturstudie kunne jeg også valgt å bruke intervju. Dette er en kvalitativ metode hvor man går i dybden, med ingen faste svaralternativer og man kan få intervjuobjektets meninger (Rienecker & Jørgensen, 2013). Dette vil man ikke kunne få ved kun å bruke en litteraturstudie.

Både spørreskjemaundersøkelsen og intervjuet ble valgt bort hovedsakelig på grunn av at det allerede finnes mye eksisterende litteratur om *warfarin* og ettersom det er blitt utført store

kliniske studier av de nye perorale antikoagulantia, finnes det flere vitenskapelige artikler om valgt tema. Det vil derfor være mest relevant å bruke kun litteraturstudie som metode.

For å vurdere om kilder var sikker nok til å kunne brukes i oppgaven er det tatt hensyn til kildens *troverdighet* (forfatter og kvalitetskontroll), *objektivitet* (interessekonflikter og hensikt), *nøyaktighet* (dato for siste oppdatering og dokumentasjon) og *egnethet* (relevans og vanskelighetsgrad) (VIKO, 2011). Etter å ha gjort disse vurderingene ble det bestemt om kilden var sikker nok til å brukes i oppgaven, også de kildene hvor publiseringsdato og oppdateringsdato ikke står oppgitt (har derfor brukt avlesningsåret).

Pensumbøker som er blitt brukt er i hovedsak Pharmacology (Rang et al., 2012), Samfunnsfarmasi (Granås & Bakken, 2010) og Menneskets fysiologi (Sjaastad, Sand & Haug, 2001). Disse kildene er blitt vurdert til å være sikre og gode kilder.

Annen relevant teori er blitt hentet fra andre fagbøker, disse kildene er blitt vurdert ut ifra om forfatteren er kjent og om det eventuelt har kommet ny teori som omhandler tema og ikke minst om innholdet er riktig. Forfatterne av de ulike fagbøkene er blitt vurdert som sikker på den måten at de har blitt sett i andre faglige sammenhenger.

Artiklene som er blitt brukt i oppgaven har blitt valgt ut i fra tema, relevans og metode.

For å finne ut om innholdet i de vitenskapelige tidsskriftene er kvalitetssikret er det systematisk blitt sjekket om innholdet er fagfellevurdert (Rienecker & Jørgensen, 2013).

De kliniske studiene RE-LY (Connolly et al, 2009), ROCKET AF (Patel et al, 2011) og ARISTOTLE (Granger et al, 2011) ble funnet via vitenskapelig tidsskrift (Ghanima, Atar & Sandset, 2013). Disse kliniske studiene er kilder som må tolkes med forsiktighet. Disse studiene har ligget til grunn for markedsføringstillatelsen av de nye perorale antikoagulantia, men på grunn av at studiene er utført av produsentene selv må også disse resultatene tolkes med forsiktighet (Wisløff et al., 2013).

3. TEORI

3.1. Legemidlenes patofysiologi

Perorale antikoagulantia (*warfarin*, *dabigatran*, *rivaroksan* og *apiksaban*) er legemidler som skal hindre blodet i å danne tromber (Rang et al., 2012). Disse legemidlene brukes profylaktisk ved ulike indikasjoner (f.eks. atrieflimmer, venøs tromboembolisme (VTE),

venøs trombose ved hofte- og knekirurgi, hjerteinfarkt) (Sandset et al., 2013; Felleskatalogen, 2014).

Atrieflimmer er den vanligste formen for hjerterytmeforstyrrelser, en diagnose hvor hjerterytmen er økt (takyarytmier). I hjertet styres hjerterytmen av elektriske signaler fra en såkalt "pacemaker". Ved atrieflimmer mottar hjertemuskelcellene for mange signaler på en gang. Atrieflimmer kan øke risikoen for trombose fordi atrieflimmer hindrer at blodet strømmer jevnt gjennom hjertet og øker risikoen for hjerneslag. Hjerneslag skyldes at det dannes tromber i hjernen, hjerteinfarkt eller blødninger i hjernens blodårer. Nevroner i hjernen får tilført for lite oksygen slik at deler av hjernen mister blodforskyvning (BMJ Group, 2014; Rang et al., 2012).

VTE omfatter dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE). Dyp venetrombose oppstår vanligvis i de dype venene i beina eller armene (Patel, 2013). Dersom en del av tromben som ble utviklet i de dype venene løsner fra veneveggen, kan den flytte seg og forårsake blokkering i en lungearterie, altså *lungeemboli* (Apotek 1, 2014).

Man skiller mellom arteriell og venøs trombose. Arterielle tromboser oppstår der hvor karveggen er skadd (f.eks. ved aterosklerose). Ved aktivering av trombocytter (blodplater) vil resten av koagulasjonssystemet føre til at blodet levrer seg, som fører til vasokonstriksjon (innsnevring) av de arteriene som tilfører blod til hjerne eller hjerte. Dermed blir det dannet en hvit trombe. Etter hvert felles det ut et nett av fibrintråder, som fanger opp leukocytter (hvite blodceller). Dette kan dermed forårsake hjerneslag eller hjerteinfarkt. (Rang et al, 2012; Sand, Sjaastad, & Haug, 2001).

Venøs trombose (tromboembolisme) består av fibrin og erytrocytter (røde blodceller) som danner røde tromber. Årsaken til venøs tromboembolisme er "Virchow triaden" (hyperkoagulering, forandringer i blodsirkulasjonen og endotel skade) (Patel, 2013; Sand & Sjaastad & Haug, 2001). En hyperkoaguleringsreaksjon kan oppstå på grunn av en biokjemisk ubalanse mellom sirkulerende faktorer i plasma. Dette kan skyldes en økning av aktiveringsfaktorer og samtidig reduksjon av sirkulerende plasma, antitrombin og fibrinolyse (Patel, 2013; Rang et al., 2012). Endotel skade (skadet årevegg) i vener forekommer ofte etter hofte- og knekirurgi (Patel, 2013; Sandset et al., 2013).

Hemostase

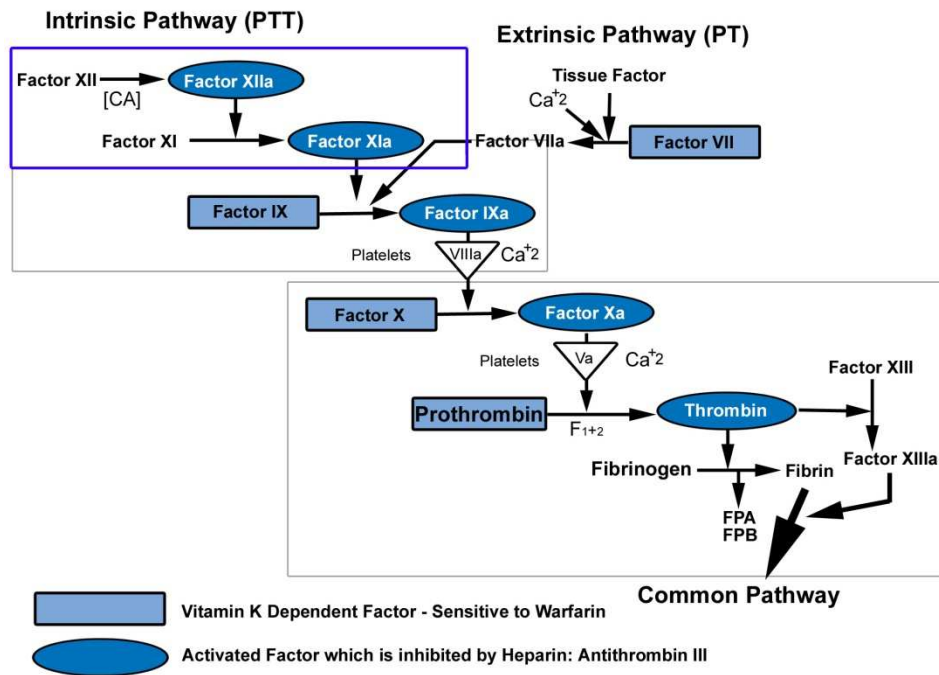
Hemostase vil si de mekanismene kroppen bruker for å stanse en blødning etter en karskade. Disse mekanismene er vasokonstriksjon av blodårer, blodplateadhesjon, blodplateaktivering og plasmakoagulasjon (Rang et al., 2012).

Blodplatefunksjon

For å stoppe blodstrømmen ved en karskade, skjer det umiddelbart en vasokonstriksjon av arterier for å stoppe blodstrømmen. Trombocytene aktiveres når de kommer i kontakt med skadde endotelceller. Trombocytene fester seg til åpent bindevev ved at von Willebrands faktor, som dannes av både endotelceller og blodplater, sørger for bindinger mellom reseptorer på overflaten til trombocytter og bindevevets kollagenfibrer. Samtidig skiller blodplatene ut flere aktive substanser. Stoffer som skilles ut er blant annet adenosindifosfat (ADP), som påvirker blodplatene slik at de får en klebrig overflate. Dermed kan nye blodplater feste seg til kollagenfibre. Trombocyttenes hovedfunksjon i hemostasen er derfor dannelse av en trombe, men også å fremme koagulasjonen (Rang et al., 2012; Sand, Sjaastad, & Haug, 2001).

Plasmakoagulasjonen og blodplatene er nødvendige for både arteriell og venøs trombose. Legemidler som hemmer plasmakoagulasjonen (antikoagulantia), har bedre effekt ved venøse enn ved arterielle tromboser, og omvendt har legemidler som hemmer blodplatefunksjon (blodplatehemmere) best effekt ved arterielle tromboser (Norsk legemiddelhandbok, T4.6, 2013).

Koagulasjonssystemet



Figur 1. Coagulation pathway.

Av figuren ser man at koagulasjonssystemet er delt inn i extrinsic pathway og intrinsic pathway (det ytre og det indre koagulasjonssystem) (Patel, 2014).

Det ytre koagulasjonssystem består av in vivo prosesser (hva som skjer i kroppen), mens den indre delen av koagulasjonssystemet er en mekanisme for hvordan blodet reagerer når det kommer i kontakt med for eksempel glass (Rang et al., 2012). I det ytre systemet er vevsfaktorer (fettholdige proteiner) utenfor blodet involvert, mens i det indre finnes alle faktorene i blodet (Store norske leksikon/ Store medisinske leksikon, 2013).

Felles for det ytre og det indre koagulasjonssystem er de siste trinnene, som er aktivering av faktor X som gir aktivering av protrombin til trombin, som igjen omdanner fibrinogen til fibrin, og det dannes et uløselig fibrinnettverk (Patel, 2013).

Plasmakoagulasjonen og dets faktorer

Plasmakoagulasjonen er en kaskadereaksjon (en kjede med stadig kraftigere reaksjoner) som kjennetegnes ved at koagulasjonsfaktorer aktiveres og som til slutt resulterer i at det blir dannet trombin (Rang et al., 2012).

De viktigste faktorene som deltar i prosessen er såkalte proteolytiske enzymer og koagulasjonsfaktorer. Proteolytiske enzymer spalter proteiner til mindre proteiner (Store norske leksikon/ Store medisinske leksikon, 2013).

Koagulasjonsfaktorene foreligger i sin inaktive form, og aktiveres av de proteolytiske enzymene. Aktiveringen av koagulasjonsfaktorer fører til økt mengde aktiverte koagulasjonsfaktorer, som igjen øker i neste trinn (kaskade) (Rang et al., 2012).

I det siste trinnet blir som nevnt løselig fibrinogen omdannet av enzymet trombin til et uløselig nettverk av fibrin (Rang et al., 2012).

Frie kalsiumioner (Ca^{2+}) og negativt ladde fosfolipider fra blodplater er også viktige for koagulasjonskaskaden. Disse bidrar til aktiveringen av faktor X, faktor VII, og faktor II. Koagulasjonsinhibitoren antitrombin III kontrollerer hele systemet, for å begrense prosessen til områder med lokal åreveggs-kade, og hindrer videre koagulering av blod når kaskaden aktiveres (Store norske leksikon/ Store medisinske leksikon, 2013; Rang et al., 2012).

Fibrinolyse

Ved aktivering av koagulasjonen aktiveres også det *fibrinolytiske system* som løser opp levret blod. Dette skjer via flere endogene plasminogenaktivatorer, inkludert urokinase, kallikrein, tissueplasminogenaktivator (tPA) og neutrophilelastase. Plasminogen er et protein i plasma som danner plasmin, et enzym som bryter ned fibrin. tPA produseres hovedsakelig av endotelceller, og er mest aktivt bundet til fibrin. Plasminogenaktivatorer er serin-proteaser som er ustabile i blodsirkulasjonen. Disse diffunderer inn i en trombe og fester seg til plasminogenet, et proenzym som finnes i plasma, for å frigjøre plasmin (Rang et al., 2012).

3.2. Farmakologiske egenskaper

Farmakokinetikk:

Farmakokinetikk (ADME) beskriver hva som skjer med et legemiddel fra det gis, til det er ute av kroppen, altså sammenhengen mellom dose og konsentrasjon i kroppen (plasma og vev) som et resultat av **absorpsjon**, **distribusjon** (fordeling), **metabolisme** (omdanning) og **eliminering** (utskillelse) (Norsk legemiddelhandbok, G2, 2013).

Kontraindikasjoner:

Med perorale antikoagulantia vil typiske kontraindikasjoner være tilstander der økt blødningsrisiko ikke kan aksepteres, eller at behandlingens effekt vil være vanskelig å kontrollere ved f.eks. nedsatt leverfunksjon (Rang et al, 2012; Felleskatalogen, 2014).

CytokromP-450(CYP)-systemet:

Dette er en gruppe enzymer som hovedsakelig finnes i leveren. Deres funksjon er å bryte ned fettløselige stoffer til mer vannløselige metabolitter, dette gjør det lettere for kroppen å skille ut legemidlet via nyrene. Enkelte metabolitter kan være aktive. Noen av de viktigste CYP-enzymene som deltar i metabolismen er CYP1A2, CYP2C9, CYP 2C19, CYP2D6 og CYP3A4 (Rang et al., 2012).

P-glykoprotein:

P-glykoprotein hører til den ATP avhengige ABC-transportfamilien og virker ved å pumpe toksiner (gifter) og fremmedstoffer ut av cellene, inkludert legemidler som er substrat for P-glykoprotein. P-glykoprotein finnes hovedsakelig i tarmvegg (GI-trakt), galleganger, nyretubuli, men også i blod-hjerne-barrieren (bbb) og i ulike typer immunceller (Rang et al, 2012).

Farmakokinetiske interaksjoner:

Mange legemidler kan være indukere eller hemmere av CYP-enzymmer og/ eller P-glykoprotein. En induker fører til at det blir en lavere konsentrasjon av substratet (legemidlet) i plasma. Motsatt vil en hemmer, fører til at det blir en høyere konsentrasjon av substratet i plasma (Norsk legemiddelhandbok, G6, 2013; Skjerdal, 2013).

Farmakodynamiske interaksjoner:

Det at et legemiddel indirekte eller direkte påvirker effekten av et annet legemiddel uten at legemidlets konsentrasjon blir forandret kalles farmakodynamiske interaksjoner (Norsk legemiddelhandbok, G6, 2013).

3.2.1. Warfarin

Warfarin er virkestoffet i Marevan og gis i tablettform, med en styrke på 2,5 mg (Statens legemiddelverk, SPC, 2012).

Indikasjoner

Warfarin brukes som profylakse ved atrieflimmer (også ved kunstige hjerteklaffer), hjerteinfarkt, dyp venetrombose- og lungeemboli. *Warfarin* brukes også som profylakse av postoperativ trombose (Statens legemiddelverk, SPC, 2012).

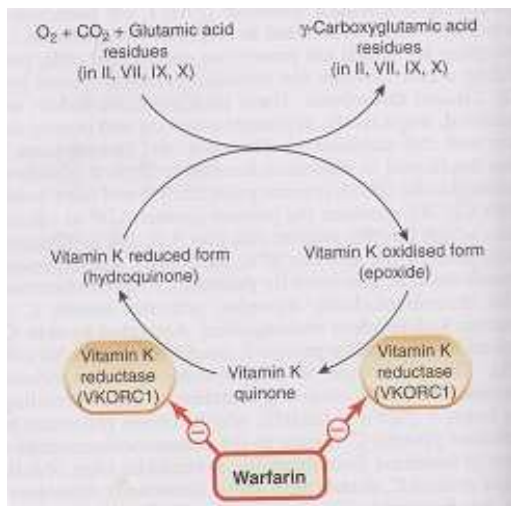
Dosering

Warfarin doseres etter INR-verdi, som bestemt hos legen. Det betyr at *warfarin* krever individuell dosering. Dosejusteringen bør alltid skje på grunnlag av beregnet ukedose. Uansett dosering tas hele dagsdosen på en gang, og til samme tid hver dag. Pasienter med leversvikt og eldre bør få en lavere initialdose (Sandset, 2008; Statens legemiddelverk, SPC, 2012).

Vitamin K

Vitamin K (koagulasjon) er et fettløselig vitamin som finnes naturlig i planter (vitamin K₁). Vitamin K er essensielt for dannelsen av koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X. Disse er alle glykoproteiner med flere γ -karboksylglutaminsyrerester. γ -Karboksylering oppstår etter syntesen av aminosyrekjeden, og karboksylase-enzymet trenger redusert vitamin K som en kofaktor (Rang et al., 2012).

Virkning i kroppen



Figur 2. Mekanismen til vitamin K og warfarin

Etter at peptidkjeder i koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X har blitt syntetisert, virker redusert vitamin K (hydroquinone) som en kofaktor for omdannelse av glutaminsyre til γ -karboksylglutaminsyre. Redusert vitamin K er derfor nødvendig for dannelsen av koagulasjonsfaktor II, VII, IX og X og koagulasjonshemmere (protein C og S).

Det er ved denne reaksjonen, hvor den reduserte formen av vitamin K er omdannet til epoksid, som i sin tur reduseres til kinon og deretter til hydrokinon ved at vitamin K-epoksid reduserer komponent 1 (VKORC1), hvor warfarin har sin virkning. Warfarin inhiberer kompetitivt (konkurrerende) enzymet vitamin K-epoksidreduktase til redusert vitamin K (hydroquinone) i kroppen (Rang et al., 2012).

Effekten av warfarin

Det tar flere dager før full terapeutisk effekt av *warfarin* inntreer hovedsakelig av to årsaker. Det ene er at det tar tid å bryte ned de funksjonelle koagulasjonsfaktorene som allerede eksisterer i plasma. Det andre er at det tar tid før man oppnår steady-state (balanse mellom inntatt dose og eliminasjon). Derfor opplever man ikke umiddelbar effekt med *warfarin*. Effekten setter seg etter hvert som de gamle potente faktorene blir nedbrutt og man får et lavere nivå av koagulasjonsfaktorer. Maks effekt av en dose etter 24 timer (inntreer etter ca. 12-16 timer) (Norsk legemiddelhandbok, 2014; Rang et al., 2012).

Farmakokinetikk

Warfarin absorberes raskt og fullstendig fra tarmen. Det har høy proteinbinding (97-99 %) og har et lite distribusjonsvolum. *Warfarin* består av en racemisk blanding. S-formen utgjør ca. 60-70 % av effekten på INR. R metaboliseres via CYP 1A2 og 3A4, mens S metaboliseres via CYP 2C9. *Warfarin* har en halveringstid på 20-60 timer (Rang et al., 2012; Norsk legemiddelhandbok, 2014).

Kontraindikasjoner

Nedsatt nyrefunksjon kan øke risikoen for blødninger. *Warfarin* skal ikke brukes ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Alvorlige hemostatiske defekter eller pågående blødninger, som f.eks magesår gjør at *warfarin* ikke bør brukes (Statens legemiddelverk, SPC, 2012).

Bivirkninger

Vanlige bivirkninger for *warfarin* er økt blødningstendens som kan gi blødninger fra ulike organer. Det kan forekomme alvorlige blødninger hos 2-5 %, hvor risikoen er relatert til INR, alder og sykdommer som er kompliserende. Risikoen for blødning øker med økende INR. (Statens legemiddelverk, SPC, 2012)

Interaksjoner

Warfarin har et smalt terapeutisk vindu og dette kompliserer behandlingen særlig med hensyn til interaksjoner. Ettersom enantiomerene R og S metaboliseres via CYP-enzymmer er det en rekke legemidler som interagerer med *warfarin*. Legemidler som hemmer eller induserer disse enzymene fører til økt eller redusert konsentrasjon av *warfarin* og INR i plasma. Av legemidler vil f.eks. noskapin, paracetamol, enkelte soppmidler, noen antiepileptika, en del antidepressiva og blodplatehemmere kunne endre blødningsrisikoen, enten ved direkte effekt på *warfarin* eller indirekte på f.eks. blodplater (Norsk legemiddelhandbok, 2014; Statens legemiddelverk, SPC, 2012).

3.2.2. Monitorering av warfarin

Effekten av *warfarin* blir monitorert ved å måle pasientens PT (protrombintid), som er uttrykt som en internasjonal normalisert ratio (INR). PT er et forhold mellom koagulasjonstiden for pasientens plasma og et "normalplasma". Ved å måle INR kan man finne ut hvor mange ganger koagulasjonstiden er forlenget i plasma (Rang et al., 2012). Effekten av legemidlet måles i en vanlig blodprøve (altså dets blodfortynnende evne). Ønsket INR-verdi varierer med indikasjon. Uten *warfarin* skal INR ligge på ca. 1,0. Ved arterielle indikasjoner bør antikoagulasjonsnivået ha INR-verdier mellom 2,5-3,5 (intens antikoagulasjon). Ved venøse indikasjoner bør antikoagulasjonsnivået ligge mellom INR-verdiene 2,0-3,0. Behandling med *warfarin* kan seponeres brått (NHI, 2013; Felleskatalogen, 2014).

Innledning av warfarinbehandling

Pasienter med akutt trombose må starte med heparin for å sikre raskt antikoagulerende effekt, før pasienten kan starte med *warfarin*-behandling (NEL, 2013). Under innledningen med *warfarin*-behandling måles INR hver 3., 5. og 7. dag. Ved nedsatt leverfunksjon måles INR før pasienten tar den første dosen med *warfarin*, og det bør tas kontroller oftere. Senere under behandlingen skal INR normalt bestemmes 1-2 ganger pr uke (ved sykehus). Hos stabile pasienter bestemmes INR sjeldnere (Sandset, 2008).

Praktiske opplysninger

Det er viktig at pasienten ved oppstart av warfarinbehandlingen får nøyaktig informasjon (muntlig og skriftlig) om hvordan legemidlet tas. Det er også viktig å informere pasienten om hvorfor pasienten skal bruke *warfarin*, hvor lenge behandlingen skal vare og hvilken INR-verdi som er optimalt for den enkelte pasient (Statens legemiddelverk, SPC, 2012; Bakken, 2010).

Warfarins effekt på INR kan påvirkes på andre måter enn bare legemiddelinteraksjoner. Enkelte matvarer som inneholder store mengder K-vitamin, som for eksempel grønne grønnsaker (brokkoli, persille, spinat og grønnkål) påvirker INR slik at verdien blir for lav. Dette øker sjansen for trombose. Det er likevel viktig å få i seg grønne grønnsaker jevnlig. For høyt alkoholinntak kan også påvirke INR-verdien, samt enkelte naturlegemidler (johannesurt). (Sandset, 2013; Statens legemiddelverk, SPC, 2012).

Hvis man glemmer en dose *warfarin* til vanlig tid, skal dosen tas så snart som mulig samme dag. Dersom man glemmer å ta *warfarin* en dag fortsetter man med vanlig dose neste dag. Har pasienten glemt *warfarin* to eller flere dager bør lege kontaktes (Statens legemiddelverk, SPC, 2012). En glemt dose *warfarin* kan føre til terapivikt, men på grunn av warfarins lange halveringstid vil ikke effekten forsvinne umiddelbart. I tillegg tar det tid å nydanne koagulasjonsfaktorer. (Norsk legemiddelhandbok, 2014; Rang et al., 2012).

3.2.3. Dabigatran etexilat

Dabigatran er virkestoffet i Pradaxa og gis som en prodrug (etexilat), det vil si at legemidlet er inaktivt når det administreres, og blir aktivt i kroppen etter at det har blitt metabolisert. Legemidlet gis i kapselform i styrker på 75 mg, 110 mg og 150 mg (Rang et al, 2012; Felleskatalogen, 2014).

Indikasjoner

Dabigatran brukes profylaktisk ved ikke-valvulær atrieflimmer og som profylakse av venøs trombose ved hofte- og knekirurgi. (Sandset et al., 2013).

Dosering

Dosen bestemmes ut ifra indikasjon, alder, nyrefunksjon og bruk av andre legemidler (interaksjoner) (Statens legemiddelverk, 2014). Ved atrieflimmer doseres normalt 150 mg 2 ganger daglig, til eldre er 110 mg kapsler 2 ganger daglig anbefalt. Ved venøs trombose er normal dosering 2 kapsler av 110 mg daglig, og for eldre anbefales 2 kapsler av 75 mg daglig (Felleskatalogen, 2014).

Virkning i kroppen

Dabigatran er et lite molekyl som er en direkte hemmer av koagulasjonsfaktor IIa. Det er selektivt (hemmer kun trombin), potent (aktiv i veldig lav konsentrasjon), kompetitivt (konkurrerer med andre substrater om det aktive setet på enzymet) og reversibelt (det sitter ikke fast for alltid, det vil altså løsne og når legemidlet da forsvinner, så forsvinner også effekten på disse enzymene). Det hemmer både fritt trombin og fibrinbundet trombin (Norsk legemiddelhandbok, 2013; Simonsen, Aarbakke & Lysaa, 2010).

Farmakokinetikk

Dabigatran har en biotilgjengelighet (andelen av peroralt administrert dose som når systemisk sirkulasjon) (Rang et al, 2012) på 6,5 %. Legemidlet har moderat proteinbinding, og begrenset vevsbinding. Halveringstiden er 11-14 timer. Elimineringen skjer ved utskillelse via nyrene, 85 % uendret legemiddel. Ingen CYP-enzymmer deltar i metabolismen. *Dabigatran* er substrat for p-glykoprotein (Norsk legemiddelhandbok, 2014).

Relevante kontraindikasjoner

Nedsatt nyrefunksjon kan føre til økt blødningsrisiko. Nyrefunksjonen må derfor beregnes før pasienten kan starte opp med *dabigatran*. Ved nedsatt leverfunksjon anbefales ikke forskrivning av legemidlet. Skal ikke brukes ved tilstander som medfører økt blødningsrisiko. Kunstige hjerteklaffer er også en relevant kontraindikasjon (Statens legemiddelverk, SPC, 2014a).

Bivirkninger

Den mest vanlige, alvorlige bivirkningen til *dabigatran* er blødning. Legemidlet har også andre vanlige bivirkninger som magesmerter, kvalme, diare (Norsk legemiddelhandbok, 2014).

Interaksjoner

Siden det er lite metabolisme, er interaksjonene hovedsakelig farmakodynamiske (blodplatehemmere) eller med stoffer som påvirker p-glykoprotein (Statens legemiddelverk, SPC, 2014a).

Praktiske opplysninger

Kapslene er sensitive for luftfuktighet og må derfor oppbevares med blisterpakningen på. Det finnes en ”spesialtilpasset” dosett hvor man kan oppbevare Pradaxa. Denne dosetten utleveres gratis til pasienten på apoteket (Skjerdal, 2013).

Kapslene tas med eller uten mat og svelges hele med vann. Kapslene må ikke knuses eller åpnes fordi det kan øke biotilgjengeligheten og dermed gi økt blødningsrisiko. (Statens legemiddelverk, SPC, 2014b).

Det er viktig å ta legemidlet til fast tid som avtalt med lege (Sandset et al., 2013).

Ved glemt dose kan denne dosen tas opptil 6 timer før neste planlagte dose. Dersom det gjenstår mindre enn 6 timer til neste planlagte dose skal den glemte dosen ikke tas. Det må heller ikke tas dobbel dose som en erstatning for glemt dose (Statens legemiddelverk, SPC, 2014b). En glemt dose kan føre til terapivikt. Dersom pasienten skal bytte fra *warfarin* til *dabigatran*, skal behandlingen med *warfarin* stoppes og behandlingen med *dabigatran* påbegynnes når INR er under 2 (Sandset et al., 2013).

3.2.4. Rivaroksaban

Rivaroksaban er virkestoffet i Xarelto og gis i form av filmdrasjerte tabletter, i styrker på 2,5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg (Felleskatalogen, 2014).

Indikasjoner

Rivaroksaban brukes som profylakse ved både atrieflimmer, dyp venetrombose- og lungeembolisme og venøs trombose ved hofte- og knekirurgi. Rivaroksaban kan også brukes forebyggende mot aterotrombotiske hendelser etter koronarsyndrom (Sandset et al., 2013; Felleskatalogen, 2014).

Dosering

Dosen bestemmes ut ifra indikasjon, alder, nyrefunksjon og bruk av andre legemidler. Ved atrieflimmer er doseringen 20 mg 1 gang daglig. Ved venøs tromboembolisme doseres legemidlet ved oppstart av behandlingen med 15 mg 2 ganger daglig i 3 uker, og deretter 20 mg 1 gang daglig (Statens legemiddelverk, SPC, 2014b).

Virkning i kroppen

Rivaroksaban er en direkte hemmer av dannelsen av faktor Xa. Det virker selektivt, potent, kompetitivt og er reversibelt. *Rivaroksaban* har rask effekt og oppnår maksimal konsentrasjon 2-4 timer etter peroralt inntak (Norsk legemiddelhandbok, 2013; Rang et al., 2012).

Farmakokinetikk

Rivaroksaban har en varierende biotilgjengelighet, som avhenger av tablettstyrke, 80 % for 10 mg og 66 % for 20 mg. Det har høy proteinbinding og lite distribusjonsvolum. *Rivaroksaban* metaboliseres via CYP450-systemet og er samtidig også substrat for P-glykoprotein.

Rivaroksaban er ikke et prodrug, det er lite basisk og har god absorpsjon. Halveringstiden er 12 timer hos eldre. Metaboliseringen via CYP450 omfatter ca. 2/3 av inntatt dose hvor 1/3 utskilles uendret via nyrer og tarm (Norsk legemiddelhandbok, 2014; Statens legemiddelverk, SPC, 2014b).

Relevante kontraindikasjoner

Nedsatt nyrefunksjon vil føre til redusert eliminasjon og dermed økt blødningsrisiko. Nyrefunksjonen må derfor beregnes før pasienten kan starte opp med *rivaroksaban*. Kunstige hjerteklaffer er også en kontraindikasjon (Statens legemiddelverk, SPC, 2014b).

Bivirkninger

Den mest vanlige, alvorlige bivirkningen for *rivaroksaban* er blødning. Andre bivirkninger som også kan oppstå er svimmelhet, hodepine, takykardi (hjertet slår raskere enn normalt) med flere (Felleskatalogen, 2014; Rang et al, 2012).

Interaksjoner

Legemidler som hemmer eller induserer CYP450-systemet og P-glykoprotein kan føre til økt eller redusert konsentrasjon av *rivaroksaban* i plasma. Soppmidler øker konsentrasjonen av

rivaroksaban, mens enkelte anti-epileptika og johannesurt reduserer konsentrasjonen av *rivaroksaban* i plasma (Statens legemiddelverk, SPC, 2014b).

Praktiske opplysninger

Rivaroksaban kan oppbevares i vanlig dosett uten originalemballasjen (Sandset et al., 2013). Legemidlet svelges med vann og tas sammen med mat for å øke biotilgjengeligheten (Norsk legemiddelhandbok, 2013). Det er viktig å ta legemidlet til fast tid som avtalt med legen. Ved glemt dose, vil beskyttelsen mot hjerteinfarkt eller blodpropp bli redusert. Dersom pasienten glemmer en dose, kan denne dosen tas opptil 6 timer før neste planlagte dose. Dersom det er under 6 timer til neste planlagte dose skal den neste dosen utelates. (Sandset et al., 2013) Ved overgang fra *warfarin* til *rivaroksaban* skal behandlingen med *warfarin* stoppes og *rivaroksaban*-behandlingen startes når INR under 3,0 (Norsk legemiddelhandbok, 2014).

3.2.5. Apiksaban

Apiksaban er virkestoffet i Eliquis og har filmdrasjerte tabletter som legemiddelform. Legemidlet gis i styrker på 2,5 mg og 5 mg (Felleskatalogen, 2014).

Indikasjoner

Apiksaban brukes ved ikke-valvulær atrieflimmer og ved forebygging av venøs trombose ved hoft- og knekirurgi (Sandset et al., 2013).

Dosering

Dosen bestemmes ut ifra indikasjon, alder, nyrefunksjon og bruk av andre legemidler (dosen må justeres). Ved alle indikasjoner tas 1 tablett 2 ganger daglig (Statens legemiddelverk, 2014; Felleskatalogen, 2014).

Virkning i kroppen

Apiksaban er en direkte hemmer av faktor Xa. Det er veldig selektivt, potent, kompetitiv og reversibel. Det hemmer både fritt faktor Xa og det som er bundet til en trombe (Norsk legemiddelhandbok, 2013). *Apiksaban* har rask effekt (timer etter inntak). Det oppnås maksimal konsentrasjon 3-4 timer etter administrering (Statens legemiddelverk, SPC, 2014c).

Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten er ca. 50 % ved doser opp til 10 mg. Apiksaban er substrat for P-glykoprotein og metabolismeringen skjer i hovedsak via CYP3A4. Halveringstiden er ca. 15 timer. 25 % av legemidlet skilles ut gjennom nyrene (Norsk legemiddelhandbok, 2014).

Relevante kontraindikasjoner

Nedsatt nyrefunksjon kan føre til økt blødningsrisiko. Nyrefunksjonen må derfor beregnes før pasienten kan starte opp med *apiksaban*. Kunstige hjerteklaffer er også en kontraindikasjon. (Statens legemiddelverk, SPC, 2014c)

Bivirkninger

Vanlige bivirkninger for *apiksaban* er anemi (blodmangel), blødninger, kvalme med mer. (Felleskatalogen, 2014)

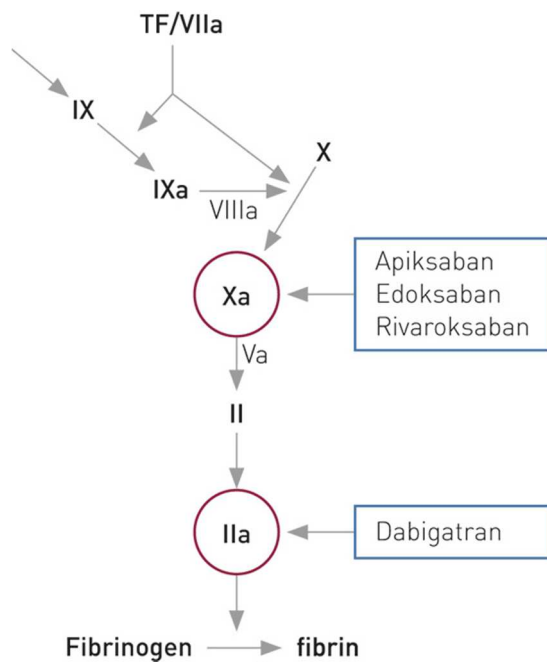
Interaksjoner

Legemidler som påvirker CYP450-systemet og P-glykoprotein kan føre til økt eller redusert konsentrasjon av *apiksaban* i plasma (Norsk legemiddelhandbok, 2014).

Praktiske opplysninger

Legemidlet kan oppbevares i vanlig dosett uten originalemballasjen. Legemidlet svelges med vann, med eller uten mat (Sandset, 2013). Dersom pasienten glemmer en dose med *apiksaban*, bør pasienten ta denne dosen umiddelbart og fortsette behandlingen 2 ganger daglig som tidligere (Statens legemiddelverk, SPC, c). Ved overgang fra *warfarin* til *apiksaban* for pasienter med atrieflimmer, skal *warfarin*behandlingen stoppes og når INR er under 2 kan pasienten starte opp med *apiksaban* (Sandset, 2013).

Virkningsmekanisme – nye perorale antikoagulantia:



Figur 3. Figuren viser virkningsmekanismen til de nye perorale antikoagulantia. Når vevsfaktor (tissuefactor, TF) kommer i kontakt med blodet aktiveres koagulasjonssystemet og bindes dermed til koagulasjonsfaktor VII. Når VII bindes til TF, aktiveres faktor VII (proenzym). TF/ VIIa- komplekset aktiverer så koagulasjonsfaktoren som fører til danning av faktor Xa og faktor IIa (trombin) (Ghanima, Atar & Sandset, 2013).

3.3. Kliniske studier

Det er blitt gjennomført store kliniske studier på effekt og sikkerhet ved bruk av de nye perorale antikoagulantia. Studiene som er blitt gjennomført er såkalte fase 3-studier og er gjennomført uten monitorering av antikoagulasjonseffekten.

De kliniske utprøvingene har hatt til hensikt å vise at den kliniske effekten av de perorale antikoagulantia ikke er dårligere enn tradisjonell warfarinbehandling. Det er ikke mulig å vise at de to behandlingene har helt samme effekt, derfor antas behandlingen som "ikke dårligere" (non-inferior) hvis forskjellen i effekt ligger innenfor en forhåndsbestemt ramme (Ghanima, Atar & Sandset, 2013). Kostnadseffektiviteten av de nye perorale antikoagulantia er også blitt sammenlignet med *warfarin* (Wisløff et al., 2013).

RE-LY studien har sammenlignet effekten av to ulike doser av *dabigatran etexilat* (110 mg og 150 mg gitt 2 ganger daglig) mot *warfarin* hos pasienter med atrieflimmer med økt risiko for hjerneslag. Den høye dosen (150 mg x 2) viste tilnærmet lik blødningsrisiko sammenlignet med *warfarin*. Den lave dosen (110 mg x 2) var ikke dårligere enn *warfarin* som profylakse ved hjerneslag og systemisk embolisme og ga samtidig merkbart færre blødninger enn *warfarin*. Det viste seg å være færre livstruende og intrakraniale blødninger i *dabigatran*-gruppene enn i *warfarin*-gruppen. I gruppen med høy dose *dabigatran* viste det seg å være flere gastrointestinale blødninger (Connolly et al, 2009).

ROCKET-AF studien har sammenlignet effekten av 20 mg *rivaroxaban* mot *warfarin*. Studien har omfattet til sammen 12 500 pasienter. Hos pasienter med atrieflimmer med økt risiko for hjerneslag var behandling med *rivaroxaban* ikke dårligere enn *warfarin* som profylakse ved hjerneslag og systemisk embolisme. Det var heller ingen merkbar forskjell i forekomst av alvorlige blødninger, selv om det var færre intrakraniale og dødelige blødninger i *rivaroxaban*-gruppen (Patel et al, 2011).

ARISTOTLE studien har sammenlignet effekten av 5 mg *apixaban* gitt 2 ganger daglig mot *warfarin*. Hos pasienter med atrieflimmer med økt risiko for hjerneslag ga behandling med *apixaban* merkbart færre tilfeller av slag og systemisk embolisme enn *warfarin*, og det oppsto merkbart færre blødninger. Hos pasienter med akutt dyp venetrombose og lungeembolisme var behandling med *apixaban* ikke dårligere enn *warfarin* (Granger et al, 2011).

Dabigatran (150 mg gitt 2 ganger daglig), *apixaban* (5mg gitt 2 ganger daglig) og *rivaroxaban* (20 mg gitt 1 gang daglig) er alle kostnadseffektive sammenlignet med *warfarin*. Dette gjelder pasienter med atrieflimmer med moderat og høy risiko for hjerneslag. Når alle legemidler er sammenlignet i forhold til hverandre, er *dabigatran* (150 mg gitt 2 ganger daglig) den mest kostnadseffektive i 28 av 30 risikogrupper (Wisløff et al., 2013).

3.4. Kommunikasjon og riktig legemiddelbruk

3.4.1. Kommunikasjon

Å kommunisere betyr ”å gjøre felles” og beskriver overføring eller utveksling av budskap mellom personer. Det finnes ulike måter å kommunisere på, og de mest vanlige kommunikasjonsmåtene er *enveiskommunikasjon*, *toveiskommunikasjon* eller *nonverbal kommunikasjon*. Med *enveiskommunikasjon* har vi en sender, et budskap og en mottaker. Her går signalene en vei. *Toveiskommunikasjon* er en mer vanlig måte å kommunisere på. Budskapet utløser en respons hos mottaker, som i neste runde blir den som sender et nytt budskap tilbake til den opprinnelige senderen. Hvem som sender budskapet, og hvem som mottar, har også betydning for effekten budskapet får hos den som mottar budskapet. *Nonverbal* kommunikasjon omfatter alt som ikke uttrykkes verbalt, ved hjelp av ord. Det kan være signaler som kroppsspråk, ansiktsuttrykk, stillhet, berøring. Denne kommunikasjonen støtter opp under den verbale kommunikasjonen. Farmasøyten har en faglig innsikt og kompetanse, og er samtidig forpliktet til å hjelpe pasienten. (Bakken, 2010)

Hvordan kommunisere med pasienter

Når farmasøyter kommuniserer med pasienter de ikke kjenner fra før, følger de ubevisst ofte et fastlagt mønster, som går ut på å åpne samtalen, etablere et forhold for å få et slags personlig forhold til pasienten, skape tillit, spørre for å klargjøre situasjonen, lytte aktivt – nonverbal kommunikasjon, samarbeide om gode løsninger – gi råd – oppmuntre – støtte, forklare – oppklare, og til slutt lukke samtalen.

For å skape gjensidig tillit må farmasøyten by på seg selv ved å vise empati, forståelse, respekt og aksept. Det er viktig å ta seg tid til å spørre, før man går videre i samtalen. For å få forståelse og tilstrekkelig innsikt er det å spørre og å lytte de viktigste verktøyene vi har, slik at farmasøyten på den måten kan ta en klinisk beslutning angående legemiddelbehandlingen. Hva slags spørsmål som stilles, om hva og på hvilken måte bestemmer i stor grad hvilke svar vi får – og dermed også hvor god hjelp vi blir i stand til å gi.

Ved å stille åpne spørsmål kan farmasøyten få flere svar fra pasienten. Dette får pasienten til å fortelle, begrunne eller forklare. Ved å bruke åpne spørsmål får vi innsikt i og forståelse for den andres situasjon.

Det er også viktig å lytte til hva pasienten har å si, slik at vi kan forstå pasientens situasjon og på den måten unngår man mange kommunikasjonsproblemer.

Ved å reagere og respondere på det den andre formidler, oppmuntrer vi den andre til å fortsette og får dessuten mulighet til å forsikre oss om at vi har oppfattet den andre rett (nonverbal kommunikasjon).

Farmasøyten må vurdere hvilken informasjon pasienten trenger, og hvordan den kan formidles, slik at den er forståelig og oppleves som relevant.

Til slutt er det viktig å svare på spørsmål pasienten måtte ha, oppklare mulige misforståelser, få bekreftelse på at det vesentlige er forstått, og at det er enighet om veien videre. Deretter kan samtalen lukkes med for eksempel ”God bedring!” eller ”Ha det bra!”.

(Bakken, 2010)

Compliance

Compliance går ut på at pasienten selv velger å følge de råd og anbefalinger (med hensyn på å ta legemidler, følge dietter eller gjennomføre livsstilsforandringer) leger, farmasøyter og annet helsepersonell gir (Steilhaug, 2003). Begrepet betegner et forhold hvor rollen som farmasøyt er å gi riktig legemiddelveiledning og relevant informasjon, mens rollen som pasient er å gjennomføre legemiddelbehandlingen i samsvar med legens intensjon (Horne, 2001). Compliance kan lett forveksles med begrepet *adherence* (et begrep som går ut på at pasienten tar ansvar for egen (be)handling) (Toverud, 2010), fordi begrepene ligner på hverandre. Dette begrepet kan være et annet alternativ for compliance. Adherence betegner et mer komplekst forhold mellom pasient, helsepersonell og legemidler og gjenspeiler det faktum at det å gjennomføre en legemiddelbehandling på riktig måte kan være vanskelig (Horne, 2001). Et annet begrep som også kan forveksles med compliance er *concordance*. Begrepet går ut på samstemmighet, og oversettes best med enighet. Begrepet brukes til å betegne den grad pasienten og behandleren (farmasøyten, legen eller annet helsepersonell) er enige om riktig behandlingsopplegg (Toverud, 2010). Concordance brukes ofte i forbindelse med adherence, men kan ikke erstatte compliance eller adherence. Concordance er relatert til prosessen og resultatet av en legemiddelsamtale, mens compliance eller adherence beskriver pasientens etterlevelse (Horne, 2001).

3.4.2. Riktig legemiddelbruk

Det stilles visse krav for hva som regnes som riktig legemiddelbruk. Disse kravene vil i hovedsak gå ut på at legen stiller riktig diagnose, at legen velger riktig behandling og at pasienten *etterlever* forskrevet behandling (St. meld. Nr. 18).

I henhold til § 6-5, Lov om apotek (apotekloven) fremgår det at all legemiddelinformasjon gitt i, fra og på vegne av apotek til kunder, helsepersonell skal ivareta hensynet til forsvarlig og medisinsk riktig legemiddelbruk. Det er forbudt å utforme, gi og formidle informasjon om legemidler på en annen måte som kan bidra til misbruk, feilbruk eller overforbruk (LOV-2000-06-02-39).

Feilbruk av legemidler

En av fem som bruker legemidler kan bruke dem bedre eller kan være feilmedisinert (St. meld. nr. 18). Feilbruk kan være knyttet til forskrivning (legen), til dispensering (utlevering fra apotek og håndtering av helsepersonell) eller til administrasjon og inntak (pleiepersonell, pasient). Feil ved forskrivning gjør at pasienten ikke får legemidlet i den dose diagnosen tilsier. Årsaker til forskrivningsfeil kan være alt fra legens valg av legemiddel, legemiddelform, dose og doseringsintervall til feilaktig reseptutstedelse. Det kan også være manglende kunnskap om legemidlet (egenskaper og dosering), og misforståelser. Feil i dispenseringsfasen kan skje både på apotek, sykehus og i pleie- og omsorgstjenesten. Feilene kan ha rot i selve forskrivningen: vanskeligheter med å tyde resept eller feil i legemiddel- eller pasientopplysninger. Feilen kan også ha sammenheng med mangelfulle rutiner og kunnskaper: manglende ansvarsavklaring, opplæring og kontrollprosedyrer, eller kan tilskrives tidspress og lav bemanning som igjen fører til avvik fra rutiner, forveksling av pakninger, tablett eller dosetter. Ofte skjer det feil ved overføring av forordning fra resept til kurve, journal eller pasientkort. Feil ved administrasjon og inntak er også et stort problem som blir særlig alvorlig der pasienten av ulike grunner ikke selv er i stand til å kontrollere at legemidlet og dosen som utdeles eller inntas er rett. Manglende kunnskap om sykdom og legemiddelbehandling, svikt i kommunikasjonen med helsepersonell, utilstrekkelig informasjon eller fysiske eller psykiske forhold hos pasienten som gjør vedkommende ute av stand til selv å ta kontroll, bidrar til problemets alvorlighet. For å forebygge feilbruk av legemidler er det viktig at alt helsepersonell har gode rutiner og følger disse (Bakken & Granås, 2010).

Legemiddelrelaterte problemer (LRP)

Legemiddelrelaterte problemer defineres som: ”en hendelse eller et forhold som skjer i forbindelse med legemiddelbehandling, og som reelt eller potensielt interfererer med ønsket helseeffekt” (Griese & van Mil, 2013).

Denne klassifiseringen støtter systematisk arbeid for en tryggere legemiddelbehandling, ofte i form av legemiddelgjennomganger eller legemiddelsamtaler (Bakken & Granås, 2010).

Apotekforeningen har utviklet en nasjonal informasjonskampanje. Denne kampanjen skal i hovedsak sikre trygg overgang fra *warfarin* til de nye perorale antikoagulantia. Pasientene får tilpasset informasjon om riktig bruk av de nye perorale antikoagulantia (Nye blodfortynnende legemidler, 2013).

Oppstartsveiledning er et forholdsvis nytt tilbud til pasienter som skal starte opp med legemidler som har en del utfordringer knyttet til compliance. Oppstartsveiledning vil i hovedsak være en rådgivningstjeneste for pasienter som skal bruke legemidler over lengre tid, slik som perorale antikoagulantia. Denne veiledningen gjennomføres av farmasøyter på apotek. Det blir lagt opp til to oppfølginger tidlig i behandlingen (etter 1-2 uker, og etter 3-5 uker). Veiledningen vil ta rundt en halvtime å gjennomføre. Denne tjenesten skal ifølge apotekforeningen føre til riktig legemiddelbruk og ikke minst bidra til økt pasientsikkerhet. I forprosjektet viste resultatene at oppstartsveiledninger nyttig for pasientene. Det viste seg at de problemene (LRP) som ble rapportert inn var mest knyttet til bivirkninger. Utprøvingen viste likevel en merkbar nedgang i antall legemiddelrapporterte problemer (Vedlegg 3 fra fagdirektør Faksvåg, 23.09.13).

4. DISKUSJON

4.1.1. Effekt

Dersom man sammenligner statistikken fra reseptregisteret med statistikken fra Apotek 1, hvor man kan se antall solgte pakninger av de nye perorale antikoagulantia, ser man at *warfarin* fortsatt er det mest solgte perorale antikoagulantia på markedet (Vedlegg 1 fra reseptregisteret, 2013). Årsaken til det kan være at dette legemidlet har vært det eneste perorale antikoagulantia på markedet og de nye perorale antikoagulantia har bare vært på markedet en liten stund. Ved å ta for seg de enkelte legemidlene ser man deres likheter og ulikheter.

Legemidlene har ulike virkestoff som er godkjent ved forskjellige indikasjoner. Både *warfarin* og de nye perorale antikoagulantia er godkjent som profylakse ved atrieflimmer. De nye perorale antikoagulantia, samt *warfarin* er i tillegg godkjent som profylakse av venøs trombose ved hofte- og knekirurgi (Sandset et al, 2013). Av de nye perorale antikoagulantia er det bare *rivaroksaban* som kan brukes profylaktisk ved venøs tromboembolisme, i likhet med *warfarin*. *Warfarin* er derimot det eneste som brukes profylaktisk ved hjerteinfarkt (venetromboseprofylakse) og ved klaffeassosiert atrieflimmer. Mens *warfarin* er godkjent ved de fleste indikasjoner, er de nye perorale antikoagulantia godkjent ved kun begrensede indikasjoner.

Dersom man sammenligner de nye perorale antikoagulantia både innad og med *warfarin* viser det seg at de hemmer koagulasjonen via ulike mekanismer. *Warfarin* hemmer dannelsen av koagulasjonsfaktorer, mens de nye perorale antikoagulantia hemmer bestemte faktorer kompetitivt. Det medfører at både oppstart og avslutning av *warfarin*-behandling tar noe tid og må overvåkes nøye. Oppstart og avslutning av de nye perorale antikoagulantia er mye enklere å gjennomføre.

Det at *warfarin* er en vitamin K-antagonist gjør at kroppen produserer mindre koagulasjonsfaktorer. I verste fall kan en for høy INR-verdi gi alvorlige blødninger med dødsfall som konsekvens.

Figur 3 viser hvordan koagulasjonssystemet blir aktivert, som resulterer i at det blir dannet koagulasjonsfaktorer (faktor Xa og faktor IIa (trombin)), slik at de nye perorale antikoagulantia kan gi sin virkning. *Dabigatran* hemmer faktor IIa, mens de to andre (*rivaroksaban* og *apiksaban*) hemmer faktor Xa. De nye perorale antikoagulantia er i de kliniske studiene (Connolly et al, 2009; Patel et al, 2011; Granger et al, 2011), gjennomført uten dosejustering i forhold til antikoagulasjonseffekten. Det betyr igjen at behandling med disse (*dabigatran*, *rivaroksaban* og *apiksaban*) kan gjennomføres uten monitorering av antikoagulasjonseffekten. Ifølge disse studiene har de nye perorale antikoagulantia like god effekt som *warfarin*, men ettersom man ikke kan måle individuell respons i form av INR, kan man ikke med sikkerhet vite om den individuelle effekten er like god. Doseringene baserer seg følgelig på kliniske erfaringer.

4.1.2. Sikkerhet

Med legemidler kan det oppstå feilbruk, bivirkninger eller interaksjoner, som vil føre til at sikkerheten ikke lengre vil være like god. Det viser seg at det er flere årsaker til feilbruk av legemidler, men at alle (helsepersonell, pasienter) har sitt ansvar for å hindre at dette skjer. Dersom legen ved forskrivning velger feil legemiddel eller feil dose, kan det føre til at pasienten ikke får korrekt legemiddel i den dosen diagnosen tilsier (Bakken & Granås, 2010). Ettersom dosering av perorale antikoagulantia baseres på en kombinasjon av indikasjon, nyrefunksjon, leverfunksjon og pasientens øvrige helsetilstand inkludert bruk av andre legemidler, er det viktig at alle faktorer er kjent for legen. Valget av antikoagulasjonsbehandling bestemmes på bakgrunn av dette.

Viser det seg derimot at lege eller farmasøyt har for lite kunnskap om legemidlet, altså om egenskaper og dosering, kan det føre til feil legemiddelbruk. Både lege og farmasøyt må derfor skaffe seg tilstrekkelig kunnskap om legemidlet slik at de gir pasienten riktig informasjon om bruken av det, og slik at de kan fortelle pasienten hvorfor og hvordan legemidlet tas (compliance). Dersom pasienten av ulike grunner ikke er i stand til å kontrollere at legemidlet og dosen som utdeles eller inntas er rett, kan det føre til store problemer. Med INR-målinger får man kontroll over dose, men også kontroll av compliance. Dette vil derfor være en fordel for *warfarin*.

For å forebygge feilbruk av legemidler er det viktig at alt helsepersonell har gode rutiner og følger disse (Bakken & Granås, 2010). Dersom farmasøyten gir informasjon om legemidlet på en forsvarlig måte vil det bli mindre feilbruk av legemidler.

Nyrefunksjon (spesielt hos eldre) vil ha betydning for bruk og dosering. Det viser seg at nedsatt nyrefunksjon er den mest relevante kontraindikasjonen for perorale antikoagulantia. Dersom pasienten av en eller annen årsak har nedsatt nyrefunksjon bør derfor pasienten være oppmerksom på blødningsfare, men også nye og uventede bivirkninger. Det kan derfor være en årsak til at eldre ofte får en lavere legemiddelstyrke enn pasienter med normal nyrefunksjon (Felleskatalogen, 2014). Pasienter med kunstig hjerteklaff skal ikke bruke de nye perorale antikoagulantia, fordi det ikke vil være forsvarlig (Sandset et al., 2013). *Warfarin* er derimot det eneste som har tilstrekkelig antikoagulasjon (Norsk legemiddelhandbok, 2014). Årsaken til at disse pasientene ikke bør bruke et av de nye perorale antikoagulantia er fordi det antas at sikkerheten ikke er like god som *warfarin*.

På grunn av at kroppens evne til å stanse blødninger svekkes kan perorale antikoagulantia også ha alvorlige bivirkninger. Det viser seg at ulike former for blødninger er vanlige bivirkninger for perorale antikoagulantia. Alle perorale antikoagulantia vil derfor medføre en viss risiko (Norsk legemiddelhandbok, 2014).

De nye perorale antikoagulantia har også store forskjeller i biotilgjengelighet. Det betyr at andelen administrert dose som når systemisk sirkulasjon er veldig ulik for de nye perorale antikoagulantia (Rang et al., 2012).

Det at *warfarin* har en smal terapeutisk virkningsbredde gjør legemiddelbehandlingen vanskelig å gjennomføre. Warfarin interagerer med en rekke legemidler, og de fleste interaksjoner skjer via CYP-enzymene. (Statens legemiddelverk, SPC, 2012) Dersom INR-verdien av ulike årsaker blir for høy, vil blødningsrisikoen øke. Dersom pasienten selv ikke har kontroll på hva som kan påvirke INR-verdien, kan legemiddelsikkerheten bli dårlig. Pasienten har derfor også et ansvar for å gå regelmessig til legen for å få INR-verdien målt. Dosen må derfor justeres til ønsket INR-verdi er oppnådd. På en annen side vil denne oppfølgingen føre til en mer sikker legemiddelbruk, på den måten at man får INR-verdien under kontroll slik at man unngår feilbruk av legemidlet.

Med de nye perorale antikoagulantia derimot slipper pasienten denne legeoppfølgingen, fordi i hensyn til kliniske studier har de ikke behov for monitorering. Alle de tre nye perorale antikoagulantia har CYP-interaksjoner (unntatt *dabigatran*), men også for P-glykoprotein. Andre legemidler som også påvirker disse er f.eks. amiodaron, verapamil, azol-antimykotika, samt enkelte makrolider (Felleskatalogen, 2014).

På grunn av at de nye perorale antikoagulantia har relativt korte halveringstider, kan bare noen få glemte doser gi terapivikt. Likevel er halveringstidene lange nok til å gjøre det vanskelig å stoppe blødninger ved overdosering eller lignende. I tillegg er det ikke tilgjengelig antidot (Sandset et al., 2013). For *warfarin* derimot vil ikke trombosebeskyttelsen forsvinne like raskt, på grunn av legemidlets lange halveringstid og at kroppen trenger noe tid for nyproduksjon av koagulasjonsfaktorer. Dette gjør glemte doser noe mindre risikabelt, mens overdosering blir relativt farligere på grunn av lang halveringstid (Statens legemiddelverk, SPC, 2012). Kliniske studier viser at blødningsrisikoen er den samme eller lavere for de nye

(Connolly et al., 2009; Patel et al., 2011; Granger et al., 2011), samtidig kan det godt være at compliance er bedre i studiene enn i virkeligheten.

Det at de nye perorale antikoagulantia ikke har tilgjengelig antidot, vil være en ulempe (Sandset et al., 2013), fordi dersom pasienten opplever å få blødninger, er det rent akutt ingenting man kan gjøre for å reversere det. For *warfarin* derimot kan vitamin-K tilføres plasma i akutt-fasen og dette gir effekt på INR etter 4-6 timer. Dette vil da reversere en økt blødningsfare. Dette vil være en fordel, fordi med dette antidotet kan blødningen bremses (Rang et al., 2012; Felleskatalogen, 2014).

4.1.3. utfordringer relatert til compliance

Årsakene til at pasientene ikke etterlever forskrevet legemiddelbehandling kan være mange. Det kan for eksempel være at måten behandleren (farmasøyt eller lege) formidler informasjonen på (situasjonen og mengden), ved at budskapet ikke når frem til mottakeren (pasienten). Dette kan gjøre at pasienten ikke får nok tillit til behandleren.

Dersom det oppstår støy, tidspress eller språkforskjeller kan det også føre til problemer. Det kan skyldes at enkelte pasienter har særskilte behov som stiller krav til farmasøytens kommunikasjon. Disse pasientene er ofte eldre mennesker med dårlig hørsel eller svekket syn, mennesker med psykiske lidelser eller mennesker fra andre kulturer. Dårlig hørsel kan være problematisk, fordi det kan føre til at pasienten ikke har fått med seg det farmasøyten har formidlet angående legemiddelbehandlingen. Mennesker med psykiske lidelser har behov for trygghet og ro i situasjonen. Mennesker fra andre kulturer har ofte lange tradisjoner når det gjelder bruk av naturlegemidler og alternativ behandling i tillegg til religiøse påbud og anbefalinger når det gjelder livsstil og mat. Når det gjelder å formidle informasjon, vil et enkelt budskap gjøre at informasjonen lettere fanges opp. Dersom farmasøyten sjekker at budskapet er forstått og akseptert vil det mest sannsynlig føre til bedre compliance. Gjennom god kommunikasjon med pasienten kan dermed farmasøyten bidra til å fremme aktiv deltagelse og medvirkning fra pasientens side (Bakken, 2010). Det vil også være naturlig å anta at pasienten tar sin del av ansvaret for å finne ut hvordan situasjonen best kan håndteres.

Dersom man sammenligner de ulike antikoagulantia med hverandre, viser det seg at de har ulike administrasjonsformer, noe som kan ha betydning for pasientens compliance. Hepariner administreres ofte intravenøst, bortsett fra Klexane og Fragmin som gis subkutant. Det vil si at pasienten ofte ikke styrer behandlingen selv (sykehus). Med perorale antikoagulantia

derimot styrer pasienten behandlingen selv, noe som kan by på en del utfordringer relatert til compliance. Det viser seg at utfordringene relatert til compliance i hovedsak går ut på å få redusert antall LRP. Konsekvenser ved manglende compliance kan føre til feil dosering som kan gi terapivikt (underdosering) eller økt blødningsrisiko (overdosering).

Andre utfordringer relatert til compliance kan være det at behandleren må vurdere hvilken informasjon den enkelte pasient bør få.

I likhet med *warfarin* gis de nye perorale antikoagulantia i tablettform, unntatt *dabigatran* som gis i kapselform. De to nye perorale antikoagulantia *rivaroksaban* og *apiksaban* har i motsetning til *warfarin* et filmdrasjert lag rundt tablettene, som vil gjøre det enklere for pasienten å svelge dem. Warfarin-tablettene har derimot delekors, som betyr at de kan deles opp (Felleskatalogen, 2014). Det er naturlig å anta at pasienten må få i seg hele dosen, slik at ikke feilbruk oppstår. Ved å dele tablettene blir det enklere for pasienten å svelge dem.

Farmasøyten kan derfor anbefale tablettedeler som selges på apoteket.

Ettersom *dabigatran* gis i kapselform kan de ikke deles og må derfor svelges hele. Dersom man deler kapslene øker biotilgjengeligheten som kan føre til økt blødningsfare, så det vil være risikabelt å dele dem. Ettersom kapslene er relativt store, kan det være vanskelig for pasienten å svelge dem (Statens legemiddelverk, SPC, 2014a). Dette kan derfor være et problem fordi det kan føre til at pasienten ikke tar kapslene slik de skal tas (non-compliance) (Toverud, 2010). Det er derfor viktig at pasienten får informasjon om at kapslene ikke må knuses, noe farmasøyten altså kan bidra med.

De nye perorale antikoagulantia er i følge de kliniske studiene dyrere enn *warfarin*. Dette vil derfor være en ulempe for de nye perorale antikoagulantia, men derimot en fordel for *warfarin* (Wisløff et al., 2013; Madsen, 2012).

Farmasøyten kan også bidra med å sikre at overgangen fra *warfarin* til nytt peroralt antikoagulantia foregår på riktig måte.

Selv om det viser seg at det er svært individuelle tilpasninger for perorale antikoagulantia, ser det ut til at doseringen er standardisert, altså doseres legemidlene 1-2 ganger daglig (avhengig av indikasjon og preparat). Dersom man øker doseringen til 2 ganger daglig, kan det føre til at pasienten ikke husker å ta den ene dosen. En av faktorene som kan føre til bedre compliance

er derimot å ta 1 tablett daglig i stedet for 2. Dette vil gjøre den enklere for pasienten å huske på å ta tablett.

Det er også viktig at lege, farmasøyt og pasient jobber sammen for å bedre etterlevelsen. For å oppnå dette kan legemiddelsamtaler i apotek være nyttige. God kommunikasjon og informasjon mellom partene er en forutsetning for god compliance (Bakken, 2010).

Når det gjelder de nye perorale antikoagulantia kan pasienter benytte seg av tjenesten oppstartsveiledning som tilbys på apotek. Med denne tjenesten har farmasøyten en strukturert samtale med pasienten om legemiddelbruken for å avdekke, løse og forebygge LRP.

Forståelsen for legemiddelbehandlingen vil dermed økes og riktig bruk av legemidlene blir fremmet (vedlegg 3 fra fagdirektør Faksvåg, 27.11.2013).

Farmasøyten kan anbefale dosett, slik at pasienten bedre husker å ta legemidlene. Tre av de perorale antikoagulantia kan oppbevares i vanlig dosett, mens *dabigatran* må oppbevares i spesialtilpasset dosett. På grunn av at kapslene er følsomme for luftfuktighet må de oppbevares med blisterpakningen på, også i dosetten (Felleskatalogen, 2014). Denne dosetten kan pasienten få utlevert gratis på apotek. Ved å informere pasienten om hvordan kapslene skal oppbevares kan dermed etterlevelsen bedres.

Med pasientkort kan pasienten følges opp og doseringen justeres. Dersom pasienten husker å ta med seg kortet til helsepersonell vil det bidra til bedre pasientetterlevelse (Skjerdal, 2013; Statens legemiddelverk, SPC, 2012).

5. KONKLUSJON

I sammenligningen mellom de nye perorale antikoagulantia og warfarin kommer det frem klare forskjeller. Warfarin har lang inntredende antikoagulasjonseffekt, lang halveringstid og er følsom for variasjoner i nyrefunksjon og leverfunksjon. Det metaboliseres via CYP-enzymene og er utsatt for en rekke interaksjoner. Behandling med *warfarin* krever monitorering og preparatet har tilgjengelig antidot.

De nye perorale antikoagulantia har i motsetning til *warfarin* rask og umiddelbar antikoagulasjonseffekt, relativt kort halveringstid noe som gjør at oppstart og seponering er relativt ukomplisert. Imidlertid er også her nyrefunksjonen av betydning, og det viser seg at

alle er utsatt for interaksjoner. Alle er substrat for p-glykoprotein og rivaroksaban og apiksaban metaboliseres via CYP-enzymmer. Kliniske erfaring gjør at monitorering er ikke nødvendig, men de har ikke tilgjengelig antidot og overdosering kan være vanskeligere å behandle. De kliniske studiene indikerer at blødningsrisikoen er lik eller lavere enn tilsvarende behandling med *warfarin* (Connolly et al., 2009; Pate et al., 2011; Granger et al., 2011).

En totalvurdering av disse forskjellene gjør at det ikke er åpenbart at *warfarin* bør byttes ut med nye perorale antikoagulantia, særlig hos pasienter med liten variasjon i INR. Dette er også i tråd med RELIS anbefalinger (Madsen, 2012).

Ettersom farmasøytens rolle er å få pasientene til å ta legemidlene riktig, kan farmasøyten bidra med kunnskap og støtte. Farmasøyten kan bidra med å trygge legemiddelbruken, ved å sikre at overgangen fra *warfarin* til nytt peroralt antikoagulantia foregår på riktig måte, bidra til god compliance; informere om hvordan legemidlet tas og viktigheten av det. Nyrefunksjon (spesielt hos eldre) vil ha betydning for bruk og dosering. Man bør derfor være oppmerksom på blødningsfare, men også nye og uventede bivirkninger.

Det er også viktig at lege, farmasøyt og pasient jobber sammen for å bedre etterlevelsen. For å oppnå dette kan legemiddelsamtaler i apotek være nyttige. God kommunikasjon og informasjon mellom partene er en forutsetning for god compliance.

(Bakken & Granås, 2010)

6. LITTERATUR

Dalland O, (2012), *Metode og oppgaveskriving for studenter*, 5. utgave, Gyldendal Norsk Forlag AS.

Sandset PM, Dalbak W, Aamodt L et, al., (2013), *Informasjon om warfarin og de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban*, Helsedirektoratet, Sist revidert desember 2013, <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-de-nye-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apiksaban/Sider/Informasjon-om-warfarin-og-de-nye-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban.aspx> (Lest 19. januar 2014)

Støren I, (2013),”*Bare søk! Praktisk veiledning i å gjennomføre en litteraturstudie*”**Cappelen Akademiske Forlag, Oslo.**

Horne, R, (2001),”*Compliance, Adherence and Concordance*”,**Taylor, K., Harding, G., Pharmacy Practice, Taylor and Francis**

Simonsen, R., Aarbakke, J., Lysaa, R. (2010), Illustrert farmakologi bind 1, **3. utgave, Fagbokforlaget, Bergen**

Rienecker, L., Jørgensen, PS (2013), *Den gode oppgaven*, **Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS, Bergen**

VIKO, Veien til informasjonskompetanse (2010), *Kildekritikk*, NTNU, 17.12.2010, <http://www.ntnu.no/viko/kildekritikk> (Lest 18. februar 2014)

Store norske leksikon/Store medisinske leksikon (2014), *Koagulasjon* <http://sml.sn.no/koagulasjon>(Lest 23. januar 2014)

Felleskatalogen (2014), Informasjon om diverse legemidler <http://www.felleskatalogen.no/medisin/>

Norsk legemiddelhåndbok (2014), Informasjon om diverse legemidler <http://legemiddelhandboka.no/>

NHI, Norsk Helseinformatikk, Antikoagulasjonsbehandling, Sist endret 27.05.2013, <http://nhi.no/sykdommer/hjerte-kar/behandlingar/antikoagulasjon-marevan-1530.html> (Lest 03. januar. 2014)

St.meld. nr. 18. Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk

Patel, K (2013), *Deep Venous Thrombosis*, Sist oppdatert 8. Juli 2013, <http://emedicine.medscape.com/article/1911303-overview#aw2aab6b2b4> (Lest 13. februar 2014)

Rang, H P., Dale., M M., Ritter., J M, Flower., R J og Henderson, G, *Rang and Dale's Pharmacology*, seventh edition, Elsevier Churchill Livingstone, 2012

Bakken, K, *Kommunikasjon og legemiddelinformasjon*, Granås AG., Bakken, K, Samfunnsfarmasi, Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS, 2010

Toverud, EL, *Etterlevelse av forskrivning*, Granås AG., Bakken, K, Samfunnsfarmasi, Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS, 2010

Bakken, K., Granås, AG, *Feilbruk av legemidler*, Granås AG., Bakken, K, Samfunnsfarmasi, Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS, 2010

Sand O, Sjaastad, VS, Haug E (2001), *Menneskets fysiologi*, Sand O, Sjaastad, VS, Haug E, Gyldendal Norsk Forlag AS, 2001

Wisløff T, Ringerike T, Hagen G et, al., (2013), *Effekt og kostnadseffektivitet av nye orale antikoagulantia sammenlignet med warfarin til slagforebygging hos pasienter med atrieflimmer*, <http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/efficacy-and-cost-effectiveness-of-new-oral-anticoagulants-compared-to-warfarin-for-the-prevention-of-stroke-in-patients-with-atrial-fibrillation> (Lest 22. januar 2014)

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51. (Lest 17. februar 2014)

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.; ROCKET AF Investigators. *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.* *N Engl J Med.* 2011a Sep 8;365(10):883-91. (Lest 17. februar 2014)

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* **N Engl J Med.** 2011 Sep 15;365(11):981-92. (Lest 17. februar 2014)

Ghanima W, Atar D, Sandset PM, *Nye perorale antikoagulantia – en oversikt.* **Tidsskr Nor Lægeforen** 2013 Oct 1; 133(18):1940-5. (Lest 22. januar 2014)

S Steilhaug, *Bør pasienten gjøre som doktoren sier?* **Kronikk Tidsskr Nor Lægeforen** 2003; 123:3604-6 (Lest 22. januar 2014)

Apotek 1 (2012), *Blodpropp i lungene, Sist oppdatert februar 2012,*
<http://www.apotek1.no/hjerte-og-blodaarer/blodpropp-i-lungene> (Lest 14. februar 2014).

Norsk legemiddelhåndbok, T4.6 Tromboemboliske tilstander,
<http://legemiddelhandboka.no/Terapi/6805> (Lest 02. januar 2014)

Norsk legemiddelhåndbok, G1 Farmakodynamikk, Publisert 27.05.2013,
<http://legemiddelhandboka.no/Generelle/88363/?ids=88364#i88364> (Lest 16.02.2014)

Norsk legemiddelhåndbok, G2 Farmakokinetikk og doseringsprinsipper, Publisert 27.05.2013,
<http://legemiddelhandboka.no/Generelle/88526/?ids=88527#i88527> (Lest 23. 02. 2014)

Norsk legemiddelhåndbok, G5 Bivirkninger og legemiddelovervåking, Publisert 25.07.2012, Sist endret 28. 01. 2013,
<http://legemiddelhandboka.no/Generelle/93635/?ids=93636#i93636> (Lest 17. februar 2014)

Norsk legemiddelhåndbok, G6 Interaksjoner, Publisert 25.06.2012, Sist endret 14. 02. 2013,
<http://legemiddelhandboka.no/Generelle/93831/?ids=93832#i93832>, (Lest 01. 03. 2014)

Nasjonalt folkehelseinstitutt (Vedlegg 1), Reseptregisteret, (Lest 17. 02. 2014)

BO, Martin, Kategorisjef, (Vedlegg 2), 2013, Salgsstatistikk – nye perorale antikoagulantia, Apotek 1 gruppen AS.(Lest 27.11 2013)

Faksvåg, PK, (Vedlegg 3), Forprosjekt Oppstartsveiledning, 26.08.2013, Apotekforeningen, Oslo

Skjerdal, ÅS, NB 2013 – sikker bruk av nye blodfortynnende midler, 24.04.2013,
<http://www.helsebiblioteket.no/legemidler/redakt%C3%B8rens-tips/nb-2013-sikker-bruk-av-nye-blodfortynnende-midler> (Lest 6. januar, 2014).

BMJ Group, Atrieflimmer, Sist oppdatert 10.02.2014,
<http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/brosjyrer/atrieflimmer>(Lest 16.02.14)

LOV-2000-06-02-39 Lov om apotek (apotekloven)

http://lovdata.no/dokument/NL/lov/2000-06-02-39#KAPITTEL_6

Statens legemiddelverk, Preparatomtale Marevan (SPC), Oppdatert 30.11.2012

http://legemiddelverket.no/_layouts/Preparatomtaler/SpC/0000-04456.pdf

Statens legemiddelverk, Preparatomtale Pradaxa (SPC),

http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf (Lest 16. 02.2014a)

Statens legemiddelverk, Preparatomtale Xarelto (SPC),

http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf (Lest 16. 02. 2014b)

Statens legemiddelverk, Preparatomtale Eliquis, (SPC),

http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf (Lest 16. 02. 2014c)

Statens legemiddelverk, Riktig bruk av antikoagulasjonsmidler ("blodfortynnende"),
http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/Raad_til_helsepersonell/Antikoagulasjonsmidler/ (Lest 24.02.14)

Griese, N., van Mil, F., (2013), PCNE Working group on drug-related problems., Pharmaceutical Care Network Europe, PCNE, <http://pcne.org/sig/drp/drug-related-problems.php>(Lest 18. 02. 2014)

NEL, Nevrologi (2013), Marevan – Warfarin, Sist endret 02.12.2013,
<http://nevro.legehandboka.no/behandlingsopplegg/medikamenter/marevan-warfarin-40484.html> (Lest 18. februar 2014)

Sandset, PM (2008), Antitrombotisk behandling, Sist endret 20.07.2008,
<http://innhold.legesiden.no/fulltekstboker/turnuslegeboka/hematologi/antitrombotisk-behandling-1> (Lest 27. januar 2014)

Madsen, S, (2012), Når kan og bør nye antikoagulantia erstatte warfarin? Hva sier klinisk dokumentasjon?, RELIS,
http://www.relis.no/Aktuelt/Kurs/Tidligere_kurs/~media/RELIS/Innhold/Aktuelt/Kursliste/kurs%202012/legemidler%20i%20en%20problemløsende%20verdag/presentasjoner/Antikoagulasjon%20Steinar%20Madsen%20SLV.ashx, (Lest 12. mars 2014)