

Økt blødningsrisiko er en alvorlig bivirkning – kan anvendelse av terapikontroll ved bruk av de nye antikoagulasjonsmidlene bidra til økt legemiddelsikkerhet?

Nyttig og nødvendig om nye antikoagulasjonsmidler

I Reseptregisteret og annen legemiddelstatistikk (1) ser vi at stadig flere pasienter behandles med de nye antikoagulasjonsmidlene kalt «non-vitamin K oral anticoagulants», NOAK, eller «direct oral anticoagulants», DOAK. I dette nummer av Tidsskriftet gir Henriette Johansen og medarbeidere (2) nyttig informasjon om blødningsrisikoen ved samtidig bruk av disse midlene og platehemmere, mens Halvor Lundgaard og medarbeidere diskuterer nødvendigheten av terapikontroll ved anvendelse av dem (3).

Atrieflimmer, lungeembolisme, dyp venetrombose, hjerneinfarkt og hoftebrudd er relativt vanlige diagnoser, særlig hos eldre. Eldre kan også ha nedsatt nyrefunksjon, multimorbiditet og stor grad av polyfarmasi. Det er nettopp denne pasientpopulasjonen som ofte behandles med de nye antikoagulasjonsmidlene. Dabigatran, apiksaban og rivaroksaban ble godkjent for refusjon på blåresept i 2013. Indikasjonen var å forebygge slag og embolisme ved atrieflimmer som ikke skyldes hjerteklauffsykdom der det var mer enn én risikofaktor. Midlene skulle også brukes til forebygging og behandling av lungeembolisme og dyp venetrombose samt som postoperativ tromboseprofylakse ved hofte- og knekirurgi. Rivaroksaban er i tillegg godkjent for bruk ved akutt koronarsykdom. Dabigatran (koagulasjonsfaktor II-hemmer), rivaroksaban og apiksaban (faktor X-hemmere) er selektive, reversible hemmere som er enkle å dosere sammenlignet med warfarin. De er vesentlig dyrere enn warfarin, men bruken kunne forsvares økonomisk fordi terapikontroll ble ansett som unødvendig. Helsedirektoratet har utgitt retningslinjer for bruk (4, 5). Eksempler på kontraindikasjoner er alvorlig nedsatt nyrefunksjon, leversykdom assosiert med koagulopati, økt blødningsrisiko og legemiddelinteraksjoner.

Medikamentene i NOAK-gruppen virker annerledes enn platehemmere som acetylsalisylsyre og klopidogrel. Legemidler med ulike angrepspunkter på samme fysiologiske system kan gi økt blødningsrisiko, noe som bekreftes i Johansen og medarbeideres litteraturnomgang (2). De konkluderer med at kombinasjonen av nye antikoagulasjonsmidler og platehemmere gir økt blødningsrisiko og i de fleste tilfeller bør unngås. Johansen og medarbeidere anbefaler at kombinasjonen bare benyttes i kliniske situasjoner der behandling med dagens standardregimer er vanskelig. Varighet av slik behandling oppgis, men uten at dette er tydelig faglig begrunnet eller dokumentert. Standardbehandlingen for hjerneinfarkt og hjerteinfarkt uten samtidig atrieflimmer eller dyp venetrombose forblir inntil videre kombinasjonen acetylsalisylsyre og klopidogrel. Forfatterne påpeker også at observasjonstiden for legemiddelkombinasjoner med nye antikoagulasjonsmidler og platehemmer etter ortopediske operasjoner har vært kort og at det kan forklare den beskjedne blødningsfaren som er observert.

Lundgaard og medarbeidere (3) spør om serumkonsentrasjonsmålinger kan gjøre behandling med nye antikoagulasjonsmidler tryggere. Slik monitorering kan utføres ved flere laboratorier – da ved ulike metoder som væskechromatografi koblet til massespektrometrisk deteksjon (LC-MSMS) og ved funksjonelle tester (antifaktor Xa for rivaroksaban og apiksaban og modifisert trombintid for dabigatran). Legemiddelmonitorering er kostbart, og ikke alle analysemetodene utføres på døgnbasis. Grenseoppgangen om hvilke metoder som bør anvendes, drøftes kort i artikkelen, og LC-MSMS-metoden oppgis som gullstandard.

Foreløpig mangler det helseøkonomiske analyser av terapikontroll ved bruk av de nye antikoagulasjonsmidlene. Serumkonsentrasjonene er kun veiledende, og ytterligere undersøkelser bør utføres opp mot effekter og bivirkninger. Forfatterne argumenterer godt for at de nye antikoagulasjonsmidlene er egnet for terapikontroll (6). De har smal terapeutisk bredde, selektiv og reversibel effekt og stor interaksjonsrisiko, og bruk kan få potensielt alvorlige følger om konsentrasjonen blir for høy (blødning) eller for lav (tromboser). Anvendelsen av serumkonsentrasjonsmålinger sammen med kliniske funn ved mistanke om overdose kan danne grunnlag for seponering og eventuelt behandling med antidot i sykehus. For dabigatran finnes det nå et antidot, idarucizumab, til bruk i sykehus (7), for rivaroksaban og apiksaban er det utviklet antidoter, men disse er foreløpig ikke godkjent. Det må innføres retningslinjer for terapikontroll og opprettes analysepraksis ved våre sykehus.

Monitorering av de nye antikoagulasjonsmidlene vil kunne bedre legemiddelsikkerheten, og økt oppmerksomhet for å unngå samtidig bruk av disse midlene og platehemmere vil sannsynligvis føre til færre bivirkninger. I mellomtiden minner vi om at Statens legemiddelverk har de nye antikoagulasjonsmidlene under særlig observasjon på grunn av blødnings- og trombosefaren.

Mimi Stokke Opdal
uxmist@ous-hf.no
Per Wiik Johansen

Mimi Stokke Opdal (f. 1959) er overlege ved Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus, dr.med. og førsteamanuensis i klinisk farmakologi ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Per Wiik Johansen (f. 1956) er dr.med. og seksjonsoverlege ved Seksjon for legemiddelkomité og -sikkerhet, Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus. Han er leder av legemiddelkomiteen ved Oslo universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Sakshaug S, Strøm H, Berg C et al. Legemiddelforbruket i Norge 2011–2015 / Drug Consumption in Norway 2011–2015. Drug Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016. www.fhi.no/publ/2016/legemiddelforbruket-i-norge-2011-2015--drug-consumption-in-norway-2011-2015/ [27.9.2016].
2. Johansen H, Rutherford O-C, Stokes CL et al. Nye antikoagulasjonsmidler i kombinasjon med platehemmere. Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136: 1543–6.
3. Lundgaard H, Dyrkorn R, Stokes C et al. Tryggere behandling med serumkonsentrasjonsmåling av de nye antikoagulasjonsmidlene? Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136: 1556–60.
4. Informasjon om de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apiksaban. Oslo: Helsedirektoratet, 2013. <http://legeforeningen.no/PageFiles/123292/67338%20Helse%20IS-2050%20Informasjon-8k.pdf> [26.9.2016].
5. Informasjon om warfarin og de perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban. IS-2050. Oslo: Helsedirektoratet, 2015. <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-warfarin-og-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban> [27.9.2016].
6. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. Korean J Intern Med 2009; 24: 1–10.
7. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med 2015; 373: 511–20.

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no