

NON-VITAMIN K-AVHENGIGE ORALE ANTIKOAGULANTIA (NOAK) VED ATRIEFLIMMER – HVA MÅ MAN VITE OG HVORDAN BRUKE DEM I PRAKSIS?

Sigrun Halvorsen, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus

I løpet av de siste 5 år har vi fått 3 non-vitamin K-avhengige orale antikoagulantia (NOAK) på markedet: dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®) og apixaban (Eliquis®). Om kort tid ventes nr 4, edoxaban (Lixiana®). Selv om mange begynner å bli kjent med disse i praktisk bruk, er det likevel mange spørsmål som stadig melder seg. Denne artikkelen er ment å være et hjelpemiddel for dem som fortsatt føler seg utrygge i forhold til hvordan disse nye medikamentene skal brukes hos pasienter med atrieflimmer.

Egenskaper ved NOAK

I starten var de nye, og vi kalte dem «Nye Orale AntiKoagulantia» (NOAK). Nå er de ikke lenger nye, men vi kaller dem fortsatt for NOAK. Betegnelsen står nå for «Non-vitamin K-avhengige Orale AntiKoagu-

lantia» [1]. Et alternativt navn er DOAK (direkte virkende orale antikoagulantia).

I motsetning til warfarin som hemmer syntesen av alle de vitamin-K avhengige koagulasjonsfaktorene (faktor II, VII, IX og X), hemmer NOAK bare ett enkelt trinn i koagulasjonssystemet: dabigatran er en direkte trombinhemmer, mens rivaroxaban og apixaban begge hemmer faktor Xa.

Effekt av NOAK sammenliknet med warfarin ved atrieflimmer

NOAK har vært testet i store fase-3-studier på pasienter med nonvalvulær atrieflimmer, med mellom 14.000 og 21.000 deltakere i hver studie. I RELY-studien [2], hvor warfarin ble sammenliknet med dabigatran i 2 ulike doser (150 mg x 2 og 110 mg x 2), viste man at behandling med dabigatran 150 mg

Tabell 1. Egenskaper ved NOAK (se også preparatomtale www.felleskatalogen.no)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Virkningsmekanisme	Direkte trombinhemmer	Faktor Xa-hemmer	Faktor Xa-hemmer
Oral biotilgjengelighet	6 - 7 %	20 mg: 66 % uten mat, 100 % med mat	50 %
Tid til maksimal hemning	0,5 - 2 t	2 - 4 t	3 - 4 t
Halveringstid ved normal nyrefunksjon	11-14 t	5-9 t hos yngre, 11-13 t hos eldre	12 t
Utskillelse i urinen	85 %	33 % uendret, 33 % etter metabolsk nedbrytning	27 %
Dosering ved forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med nonvalvulær atrieflimmer	150 mg x 2 (110 mg x 2 til pasienter ≥ 80 år eller ved samtidig bruk av verapamil. Andre tilstander etter individuell vurdering, se Felleskatalog- tekst)	20 mg x 1 (15 mg x 1 ved GFR 30-49 ml/min)	5 mg x 2 (2,5 mg x 2 ved GFR 15-29 ml/min eller minst 2 av følgende: alder ≥ 80 år, kroppsvekt ≤ 60 kg, serumkreatinin ≥ 133 µmol/l)

x 2 var forbundet med 35 % lavere risiko for hjerneslag og systemisk emboli enn warfarin, mens risiko for alvorlig blødning var den samme som for warfarin. Behandling med den lavere dosen med dabigatran (110 mg x 2) viste seg å være like effektiv som warfarin som profylakse mot slag og systemisk emboli, og forbundet med lavere forekomst av blødning enn warfarin. Begge doser var forbundet med lavere risiko for intrakraniell blødning enn warfarin (se tabell 2).

I ROCKET-studien [3] viste man at behandling med rivaroxaban var like effektiv som warfarin til å hindre slag og systemisk emboli, og risiko for alvorlig blødning var også den samme, men risiko for intrakraniell og fatal blødning var signifikant redusert ved bruk av rivaroxaban sammenliknet med warfarin. ARISTOTLE-studien [4] påviste at behandling med apixaban var forbundet med 21 % lavere risiko for slag og systemisk emboli enn warfarin. Samtidig var risiko for alvorlig blødning redusert med 31 % og risiko for død med 11 %. Også i denne studien var risiko for intrakraniell blødning redusert ved bruk av det nye medikamentet, og det var ingen økning i gastrointestinale blødninger (tabell 2).

I den siste og største av studiene, ENGAGE-AF [5], studerte man 2 ulike doser

av edoxaban, 60 mg x 1 og 30 mg x 1, og pasientene ble fulgt opp i hele 2,8 år. Begge dosene var like effektive som warfarin til å hindre slag og systemiske emboli (noninferior), men ikke bedre. I gruppen som fikk den laveste dosen, var det en tendens til økning av iskemiske slag. De var også begge forbundet med signifikant lavere risiko for alvorlig blødning og død av kardiovaskulær årsak sammenliknet med warfarin. Edoxaban fikk nylig europeisk godkjenning (25. juni 2015). Det betyr at vi kan regne med norsk godkjenning over sommeren og eventuelt refusjon våren 2016.

Hvem skal ha behandling med orale antikoagulantia?

Europeiske retningslinjer anbefaler i dag å gi antikoagulasjonsbehandling til alle pasienter med atrieflimmer, bortsett fra til pasienter med veldig lav risiko for slag (alder < 65 år uten andre risikofaktorer) [6]. CHA₂DS₂-VASc-score anbefales brukt for å risikostratifisere pasientene (tabell 3) [6]. Hos pasienter med atrieflimmer og CHA₂DS₂-VASc score ≥2 er det en klar anbefaling om antikoagulasjonsbehandling. Ved CHA₂DS₂-VASc =1 foreslås det å gi antikoagulasjon, men evidensen er mindre sterk, og det anbefales å vurdere gevinst

Tabell 2. Effekt og sikkerhet av de 3 tilgjengelige NOAK sammenliknet med warfarin ved nonvalvulær atrieflimmer. Data er fra de 3 store fase-3-studiene. Rød tekst betyr bedre resultat ved bruk av nytt medikament sammenliknet med warfarin; blå tekst betyr dårligere.

	RELY [2]		ROCKET [3]	ARISTOTLE [4]
	Dabigatran 150 mg x2	Dabigatran 110 mg x2	Rivaroxaban 20 mg x 1	Apixaban 5 mg x 2
Profylakse mot slag/systemisk emboli	Mer effektiv enn warfarin (superior)	Like effektiv som warfarin (noninferior)	Like effektiv som warfarin (noninferior)	Mer effektiv enn warfarin (superior)
Risiko for alvorlig blødning (major bleeding)	Samme risiko som ved bruk av warfarin	Lavere risiko enn ved bruk av warfarin (superior)	Samme risiko som ved bruk av warfarin	Lavere risiko enn ved bruk av warfarin (superior)
Dødelighet	Redusert risiko for kardiovaskulær død sammenliknet med warfarin	Samme risiko for død som ved bruk av warfarin	Ikke-signifikant reduksjon av død sammenliknet med warfarin	Redusert risiko for død uansett årsak sammenliknet med warfarin
Risiko for intrakraniell blødning	Lavere risiko vs warfarin (superior)	Lavere risiko vs warfarin (superior)	Lavere risiko vs warfarin (superior)	Lavere risiko vs warfarin (superior)
Gastro-intestinal-blødning	Signifikant økning sammenliknet med warfarin	Ingen signifikant økning sammenliknet med warfarin	Signifikant økning sammenliknet med warfarin	Samme forekomst som ved bruk av warfarin

Data er hentet fra studiepublikasjonene [2-4] og er i tråd med den spesielle preparatomtalen (SPC) for de 3 medikamentene.

opp mot blødningsrisiko og pasientens egne ønsker. Ved CHA₂DS₂-VASC score = 0 er risikoen for slag så lav at det ikke er indisert med antikoagulasjonsbehandling. Dersom score = 1 pga kvinnelig kjønn og ingen andre risikofaktorer tilstede, er det heller ikke nødvendig med antikoagulasjon. For fylldigere råd om dette, se for øvrig de norske «Retningslinjer for antitrombotisk behandling» fra Norsk Selskap for Trombose og Hemostase (NSTH), der kapittel 8 omhandler atrieflimmer (www.magicapp.org). Pasienter med paroksysisk og persisterende atrieflimmer vurderes og behandles med antikoagulasjon på samme måte som pasienter med permanent atrieflimmer.

Det anbefales også å bestemme HAS-BLED-score hos alle pasienter med atrieflimmer (tabell 4) [6]. Høy HAS-BLED-score betyr ikke at man ikke skal behandles med antikoagulasjon, men at man skal bestrebe seg på å behandle så mange av risikofaktorene som mulig for å redusere deres risiko for blødning (eks behandle høyt blodtrykk, fjerne andre medikamenter som kan gi økt blødningsrisiko etc.) og at disse pasientene må følges opp ekstra nøye under behandlingen. Flere studier har vist at selv om blødningsrisiko er høy, profiterer pasientene på antikoagulasjonsbehandling [7].

Både europeiske retningslinjer og de norske retningslinjer fra NSTH foreslår i dag at man skal velge en av de nye orale antikoagulantia framfor warfarin som slagprofylakse ved nonvalvulær atrieflimmer [6]. Samlet sett ser disse nye medikamentene ut til å være en mer effektiv og tryggere behandling for pasienter med nonvalvulær atrieflimmer enn warfarin, som vi har brukt i mange år [8]. I tillegg er behandlingen enklere å gjennomføre og gjør det mulig å behandle pasientgrupper som tidligere ikke har mottatt antikoagulasjonsbehandling. Det anbefales ikke lenger å bruke acetylsalisylsyre på denne indikasjonen.

I alle studiene er det nye medikamentet sammenliknet med warfarin. Det finnes ingen randomiserte studier hvor NOAK er direkte sammenliknet med hverandre, og studiene er heller ikke direkte sammenliknbare. Det er derfor vanskelig å si om ett eller flere av de nye medikamentene er bedre enn de andre. Medikamentene har imidlertid litt ulik profil, og det se ut som

om noen av dem er bedre egnet enn andre til bruk til visse pasientgrupper. Det gjelder f.eks pasienter med redusert nyrefunksjon, der det kan være hensiktsmessig å velge en NOAK som i mindre grad skiller ut via nyrene (se tabell 1). Tilsvarende kan gjelde ved anamnese på dyspepsi eller gastrointestinal blødning. Da kan det være hensiktsmessig å velge en NOAK uten kjent økning av dyspepsi eller gastrointestinal blødning (se tabell 2). Videre kan det gjelde eldre pasienter med atrieflimmer, hvor ett av medikamentene har vist lavere forekomst av både slag og alvorlige blødning sammenliknet med warfarin, også hos pasienter >75 år [9]. Noen pasienter kan ikke tenke seg å ta medikamenter mer enn en gang daglig, og da er en NOAK med en gang daglig dosering et naturlig valg. For den som er mer interessert i hvordan man kan skreddersy behandlingen etter individuelle pasientkarakteristika, anbefales å lese artikkelen av Schields og Lip [10].

Tabell 3. CHA₂DS₂-VASC score

	CHA ₂ DS ₂ -VASC score	Poeng
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension	1
A₂	Age ≥ 75 years	2
D	Diabetes	1
S₂	Previous stroke	2
V	Vascular disease	1
A	Age 65 - 74 years	1
Sc	Sex category (female)	1

Maksimal score er 9, da alder kan gi 0,1 eller 2 poeng

Er det noen kontraindikasjoner til NOAK?

NOAK skal ikke brukes til pasienter med mekaniske hjerteventiler; disse pasientene skal fortsatt behandles med Marevan. Det samme gjelder pasienter med middels- til høygradig mitralstenose [11]. Videre er alle NOAK kontraindiserte ved alvorlig nyresvikt (dabigatran ved GFR < 30 ml/min, apixaban og rivaroxaban ved GFR < 15 ml/min), samt ved alvorlig leversykdom. NOAK skal heller ikke brukes ved klinisk signifikant aktiv blødning. Ved høy blødningsrisiko må det

Tabell 4. HAS-BLED risk score

	HAS-BLED score	Poeng
H	Hypertension Systolic BT >160 mmHg	1
A	Abnormal renal or liver function (1 point each)	1 or 2
S	Previous Stroke	1
B	Prior major Bleeding or predisposition	1
L	Labile INR	1
E	Elderly (age >65 years)	1
D	Drugs predisposing to bleeding or alcohol usage (1 point each)	1 or 2

Høy blødningsrisiko: HAS-BLED-score ≥ 3

gjøres en individuell vurdering og avveining av risiko for blødning versus risiko for trombose. NOAK er også kontraindisert ved behandling med noen medikamenter (eks: andre antikoagulantia, azolantimykotika). Før oppstart av NOAK bør man alltid sjekke Felleskatalogen for kontraindikasjoner og interaksjoner.

Hvordan starte opp behandling?

Ved atrieflimmer er standarddosen av dabigatran 150 mg x 2, med anbefaling om dosereduksjon til 110 mg x 2 hos pasienter ≥ 80 år og hos pasienter som samtidig bruker verapamil (hvis det er < 2 timer mellom inntaket av dabigatran og verapamil). Den reduserte dosen må også vurderes brukt hos pasienter med moderat redusert nyrefunksjon (GFR 30-50 ml/min), i aldersgruppen 75 - 80 år og ved økt blødningsrisiko. Standarddosen av rivaroxaban ved atrieflimmer er 20 mg x1, med reduksjon til 15 mg x 1 ved redusert nyrefunksjon (GFR 30-50 ml/min). Apixaban gis i standarddose 5 mg x 2, med reduksjon til 2,5 mg x 2 ved alvorlig nyresvikt (GFR 15-29 ml/min) og hos pasienter med minst 2 av følgende: alder ≥ 80 år, kroppsvekt ≤ 60 kg, serumkreatinin ≥133 µmol/l. Se for øvrig Felleskatalogteksten. Dabigatran er ikke godkjent til bruk ved alvorlig nyresvikt (GFR <30 ml/min), mens apixaban og rivaroxaban kan brukes ned til GFR 15 ml/min.

Det er viktig å være klar over at alle NOAK har svært kort tid til maksimal effekt inntre (1 - 4 timer). Det betyr at pasien-

tene er effektivt antikoagulert i løpet av få timer etter oppstart av behandling, og det er under ingen omstendigheter behov for *parallel* behandling med lavmolekylært heparin slik vi i noen situasjoner gjør ved oppstart av warfarinbehandling.

Ved overgang fra warfarin til NOAK anbefales seponering av warfarin og oppstart av NOAK når INR er < 2,0 for de fleste av medikamentene (ved oppstart av rivaroxaban foreslås oppstart allerede ved INR < 3,0). Ved overgang fra NOAK til warfarin er det viktig at man fortsetter behandling med NOAK til INR er i terapeutisk nivå (≥ 2,0).

Hva skal monitoreres under behandling?

Siden NOAK er kontraindisert ved alvorlig nyresvikt og alvorlig leversykdom og må brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon, anbefales det å analysere kreatinin og vekt- og høydejustert GFR, ALAT og gamma-GT før oppstart og ved eventuelle komplikasjoner/bivirkninger. Fordi det er viktig å vurdere blødningsrisiko før oppstart og behandle de årsaker man kan gjøre noe med, anbefales også å måle hemoglobin og trombocytter.

Minst en gang årlig anbefales måling av nyrefunksjon. Vurder hyppigere måling ved kjent nedsatt nyrefunksjon, polyfarmasi og endringer i pasientens tilstand. En eventuell reduksjon i pasientens nyrefunksjon under behandling med NOAK kan føre til akkumulering av legemiddel og økt blødningsfare. Kreatinin og GFR bør derfor vurderes ved endringer i pasientens tilstand som kan påvirke nyrefunksjon (f.eks. akutt sykdom eller forverring av tilstand og/eller oppstart av legemidler som kan påvirke nyrefunksjon), og det kan da bli nødvendig med doseendring eller endog seponering av NOAK for kortere eller lenger periode. For de fleste pasienter er det ikke nødvendig å måle konsentrasjonen av medikamentet; slik konsentrasjonsmåling er kun indisert i helt spesielle situasjoner (eks. behov for akutt kirurgi, alvorlig traume, alvorlig blødning under behandling med NOAK). De som er interessert i å vite mer om slik konsentrasjonsmåling, anbefales å lese kapittel 11 i «Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene

dabigatran, rivaroksaban og Apixaban» utgitt av Helsedirektoratet (www.helsedirektoratet.no/publikasjoner).

Er det noen interaksjoner man må ta hensyn til?

Selv om det er færre interaksjoner med NOAK enn med warfarin, har alle orale antikoagulantia viktige interaksjoner med andre legemidler. For NOAK er det særlig interaksjoner med preparater som hemmer P-glykoprotein (P-gp) og CYP 3A4 som er viktige (azolantimykotika og hiv-proteasehemmere). Hvis pasienten allerede bruker preparater som er sterke hemmere av disse systemer, er NOAK kontraindisert. Slå alltid opp i preparatomtalen eller en interaksjonsdatabase for å vurdere eventuelle interaksjoner hvis du ikke er helt oppdatert før du skriver ut NOAK (www.legemiddelinteraksjoner.no).

Samtidig bruk av blodplatehemmer og NSAIDs øker risiko for blødning og må brukes med forsiktighet.

Kan pasienter stå på NOAK ved elektrokonvertering?

Elektrokonvertering kan utføres hos pasienter med nonvalvulær atrieflimmer som behandles med NOAK på samme måte som hos pasienter som behandles med warfarin. Dette gjelder for både dabigatran, rivaroxaban og apixaban [12]. Rivaroxaban er det eneste medikamentet som er studert i en randomisert studie sammenliknet med warfarin for bruk ved elektrokonvertering [13]. For dabigatran og apixaban sitt vedkommende baserer dokumentasjonen seg på subgruppeanalyser av de pasientene som ble elektrokonvertert i RELY- og

ARISTOTLE-studiene. Det kreves minimum 3 ukers antikoagulasjonsbehandling før elektrokonvertering, og denne behandling må gjennomføres ekstra nøyaktig i disse ukene. Det anbefales å lage lokale kontrollsystemer for dette, for å sikre god etterlevelse. Etter elektrokonvertering anbefales antikoagulasjon i minimum 4 uker. Langtids antikoagulasjonsbehandling utover 4 uker etter konvertering vurderes avhengig av risiko-score: Ved CHA_2DS_2-VASc -score ≥ 2 anbefales forlenget antikoagulasjonsbehandling på ubestemt tid, uavhengig av om stabil sinusrytme synes gjenopprettet (se «Retningslinjer for antitrombotisk behandling» fra NSTH).

Hvor lenge skal NOAK seponeres før elektive invasive prosedyrer og kirurgi?

Tabell 5 viser hvor lenge NOAK må stoppes før invasive prosedyrer og kirurgi, i henhold til nyrefunksjon og blødningsrisiko (lav eller høy). Tallene med fet skrift representerer den generelle «tommelfingerregel» for seponering av NOAK: 24 timer før prosedyrer med lav blødningsrisiko, 48 timer før prosedyrer med høy blødningsrisiko [12]. Ved redusert nyrefunksjon må man stoppe medikamentet i noe lenger tid; dette gjelder særlig for dabigatran som primært utskilles via nyrene.

Koronar angiografi, PCI, pacemaker- og ICD-innleggelser klassifiseres som prosedyrer med lav blødningsrisiko, og 24 timers seponering er vanligvis tilstrekkelig før disse prosedyrene forutsatt normal nyrefunksjon. Hjerne- og lungekirurgi har høy blødningsrisiko, og NOAK må seponeres

Tabell 5. Siste inntak av NOAK før elektive prosedyrer/inngrep. Tidsintervallet er avhengig av medikament, nyrefunksjon og inngrepets blødningsrisiko.

	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Lav blødningsrisiko	Høy blødningsrisiko	Lav blødningsrisiko	Høy blødningsrisiko	Lav blødningsrisiko	Høy blødningsrisiko
GFR ≥ 80 ml/min	≥ 24 t	≥ 48 t	≥ 24 t	≥ 48 t	≥ 24 t	≥ 48 t
GFR 50-80 ml/min	≥ 36 t	≥ 72 t	≥ 24 t	≥ 48 t	≥ 24 t	≥ 48 t
GFR 30-50 ml/min	≥ 48 t	≥ 96 t	≥ 24 t	≥ 48 t	≥ 24 t	≥ 48 t
GFR 15-30 ml/min	Ikke indisert	Ikke indisert	≥ 36 t	≥ 48 t	≥ 36 t	≥ 48 t
GFR < 15 ml/min	Ingen indikasjon for NOAK					

minimum 48 timer før inngrepet ved normal nyrefunksjon (betydelig lenger ved bruk av dabigatran hos pasienter med redusert nyrefunksjon). Sjekk for øvrig de respektive fagmiljøer som kan ha egne grenser i forhold til sine prosedyrer.

Hvordan kombinere antikoagulasjon og blodplatehemmer etter infarkt eller PCI?

Mange pasienter med atrieflimmer har samtidig koronarsykdom og trenger tilleggsbehandling med én eller to blodplatehemmere i kortere eller lenger tid (dobbel- eller trippelbehandling). Trippelbehandling er forbundet med høy risiko for blødning, og det anbefales derfor trippelbehandling så kort tid som mulig, men samtidig så lenge som det er nødvendig. Se tabell 6 for oppdaterte internasjonale anbefalinger angående varighet av trippelbehandling [14]. Som antikoagulasjonsbehandling sidestilles NOAK med warfarin i disse retningslinjer og omtales kun som oral antikoagulasjonsbehandling (OAK). Det begrunnes med at blødningsrisiko ved kombinasjonen NOAK og blodplatehemmer ikke er større enn ved kombinasjonen warfarin og blodplatehemmer, kanskje heller noe lavere [15,16]. I NOAK-studiene så det ut som om gevinsten man oppnådde ved bruk av NOAK framfor warfarin, ble beholdt selv om man la til blodplatehemmer.

Det er for øvrig også her noen «tommelfingerregler» som det er viktig å kjenne til:

- Det er ekstra viktig å bestemme HAS-BLED-score hos pasienter med atrieflimmer dersom de også skal ha tilleggsbehandling med blodplatehemmer. Det er viktig å iverksette tiltak for å redusere blødningsrisiko så mye som mulig. I tillegg er behandlingsregimet avhengig av om pasienten har høy eller lav HAS-BLED-score (tabell 6).
- De nye blodplatehemmerne prasugrel (Efient®) og ticagrelor (Brilique®) skal ikke brukes som ledd i trippelbehandling. I disse situasjoner bruker vi klopidoogrel (Plavix®) og acetylsalisylsyre.

- Hvis man bruker en NOAK sammen med klopidoogrel og/eller acetylsalisylsyre, foreslås det å bruke den laveste dosen som er godkjent som slagprofylakse, dvs. dabigatran 110 mg x 2, rivaroxaban 15 mg x 1 eller apixaban 2,5 mg x 2. For apixaban er dette en halvering av dosen, og det er nok ikke enighet om denne anbefaling blant ekspertene (klasse IIb, evidensnivå C). Etter min mening må man i dette tilfelle gjøre en individuell vurdering og gjerne konferere med kardiolog. Noen pasienter med høy slagrisiko bør man vurdere å holde på apixaban 5 mg x 2 til tross for tillegg av dobbel blodplatehemming, og det er uansett viktig å gå tilbake til standarddosen når perioden med kombinasjonsbehandling er over.
- Pasienter med atrieflimmer og stabil koronarsykdom kan klare seg med oral antikoagulasjon alene (NOAK eller warfarin), dersom det er > 1 år siden de har hatt en akutt koronar hendelse eller er behandlet med PCI/stenting. I noen spesielle tilfeller som stenting av venstre hovedstamme, stenting av proksimal bifurkasjonsstenose, residiverende infarkter etc. kan man likevel vurdere tillegg av lavdose acetylsalisylsyre.
- Protonpumpehemmer bør innsettes hos pasienter på trippelbehandling samt hos pasienter på enkel eller dobbel antitrombotisk behandling som har risikofaktorer for gastrointestinal blødning.

Hos pasienter med atrieflimmer og PCI eller akutt koronarsyndrom som risikostratifiseres til CHA₂DS₂-VASC 1, bør det etter min mening gjøres en individuell vurdering, og det legges derfor ikke ved noen tabell. Noen av disse pasientene har så lav slagrisiko at de kan klare seg med dobbel platehemmende behandling (uten antikoagulasjon) for en periode.

Hva gjør man ved blødninger på NOAK?

Ved mindre til moderat alvorlige blødninger er det oftest tilstrekkelig midlertidig å seponere NOAK til man får kontroll over situasjonen. Den korte halveringstiden gjør at medikamentet raskt skilles ut, og det meste av antikoagulasjonseffekten opphører

i løpet av 12 - 24 timer hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med redusert nyrefunksjon kan det ta lenger tid, særlig dersom de behandles med dabigatran, og da kan dialyse være et alternativ.

I tillegg anvendes generelle støttende tiltak etter behov (kompresjon, eventuelt kirurgisk hemostase, hemodynamisk stabilisering, væsketilførsel og ev. transfusjon av blod og plasma). Foreløpig finnes det ingen spesifikke antidot for NOAK på markedet, men det er flere lovende preparater under utvikling som ventes å bli tilgjengelig i løpet av kort tid (idarucizumab, andenexat alpha) [17,18]. Ved alvorlige blødninger er det vist gunstig effekt av å gi koagulasjonsfaktorkonsentrater (protrombinkomplekskonsentrat eller aktivert protrombinkomplekskonsentrat).

Konklusjon

Det finnes i dag 3 NOAK på markedet i Norge, som alle har vist minst like god effekt og sikkerhet som warfarin til bruk som slagprofylakse hos pasienter med nonvalvulær atrieflimmer. De er enklere å bruke enn warfarin da det ikke kreves INR-monitring av antikoagulasjonseffekten, og det er også færre interaksjoner enn med warfarin. Dette er imidlertid potente medikamenter

som kan gi livsfarlige blødninger dersom de brukes på feil måte. Det er derfor svært viktig at behandelnde lege skaffer seg gode kunnskaper om disse medikamentene og igangsetter behandling først etter en nøye vurdering av indikasjoner, dosering, forsiktighetsregler og kontraindikasjoner i forhold til den enkelte pasient. Det anbefales å sette seg nøye inn i preparatomtalen før bruk (se Felleskatalogteksten og produktomtalen på www.legemiddelverket.no). Denne artikkelen samt supplerende litteratur er også ment å være et hjelpemiddel for behandlede leger. I tillegg er det viktig å understreke for pasienten at god etterlevelse (*compliance*) fra pasientens side er av stor betydning. Pasienter må få grundig informasjon om at legemiddelet skal tas nøyaktig som bestemt og at de ikke må slutte uten etter avtale med legen.

Vi i Norge har tidligere vært blant de beste i verden når det gjelder gjennomføring av warfarinbehandling, og vi bør bestrebe oss på å bli like dyktige når det gjelder behandling med NOAK.

Supplerende litteratur

I tillegg til referansene henvist til i denne artikkel, anbefales følgende utdypende lesning:

Tabell 6. Anbefalt antitrombotisk behandling hos pasienter med atrieflimmer og akutt koronarsyndrom og/eller PCI/stenting av koronararterier (oversatt og adaptert etter Lip og medarbeidere [14]).

Risiko for slag	Blødningsrisiko	Klinisk situasjon	Anbefaling
CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2	HAS-BLED 0-2	Stabil koronarsykdom	Minst 4 uker (ikke lenger enn 6 mnd.): trippel terapi med OAK + ASA 75 mg/d + klopido­grel 75 mg/d Etter 4 uker opp til 12 mnd.: OAK + klopido­grel 75 mg/d (eller ASA 75 mg/d) Fra 12 mnd: livslang OAK*
		Akutt koronar­syndrom	6 mnd trippel­terapi med OAK + ASA 75 mg/d + klopido­grel 75 mg/d Etter 6 mnd opp til 12 mnd: OAK + klopido­grel 75 mg/d (eller ASA 75 mg/d) Fra 12 mnd: livslang OAK*
	HAS-BLED ≥ 3	Stabil koronarsykdom	4 uker trippel terapi med OAK + ASA 75 mg/d + klopido­grel 75 mg/d Etter 4 uker opp til 12 mnd: OAK + klopido­grel 75 mg/d (eller ASA 75 mg/d) Fra 12 mnd: livslang OAK*
		Akutt koronar­syndrom	4 uker trippel terapi med OAK + ASA 75 mg/d + klopido­grel 75 mg/d Etter 4 uker opp til 12 mnd: OAK + klopido­grel 75 mg/d (eller ASA 75 mg/d) Fra 12 mnd: livslang OAK*

ASA= acetylsalisylsyre, OAK= oral antikoagulasjon (NOAK eller warfarin)

*Tillegg av ASA 75 mg/d kan vurderes hos pasienter med veldig høy risiko for nye koronare hendelser (eks. stenting av venstre hovedstamme, stenting av proksimal bifurkasjonsstenose, residiverende infarkter)

1. Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon. Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og Apixaban. Versjon 2.2, April 2015 (www.helsedirektoratet.no/publikasjoner).
2. Produktomtalen (SPC) av de ulike medikamentene på www.legemiddelverket.no
3. Norsk Selskap for Trombose og Hemo-stase sine «Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse.» Kapittel 8, Atrieflimmer. v1.0. publisert november 2013. Tilgjengelig på www.magigapp.org eller www.nsth.no

Referanser

1. Husted S, de Caterina R, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Storey RF, Weitz J. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thrombosis and haemostasis* 2014;111:781-2.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldine M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
6. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G and Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
7. Friberg L, Rosenqvist M and Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012;125:2298-307.
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T and Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
9. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S, Hylek EM, Jansky P, Lopes RD, Ruzyllo W, Thomas L and Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARIStOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:1864-72.
10. Shields AM and Lip GY. Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med* 2015;278: 1-18.
11. De Caterina R and Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* 2014;35:3328-35.
12. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ and Kirchhof P. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34:2094-106.
13. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scannavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:3346-55.
14. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M and Zamorano JL. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European

Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; 35:3155-79.

15. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA and Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-40.
16. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, Alings M, Atar D, Aylward P, Goto S, Hanna M, Huber K, Husted S, Lewis BS, McMurray JJ, Pais P, Pouleur H, Steg PG, Verheugt FW, Wojdyla DM, Granger CB and Wallentin L. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:224-32.
17. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW and Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015 Jun 22. [Epub ahead of print]
18. Enriquez A, Lip GY and Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace* 2015 Mar 26. [Epub ahead of print]