

Direktevirkende perorale antikoagulantia - en oversikt med vekt på bivirkninger

Priyanka Sarna

Medisin UiB, kull 13B



Veileder:

Tor Audun Hervig, UiB

28. september 2018, Bergen

Julia Ann Authén

Odontologi UiO, kull 16



Veileder:

Lasse Ansgar Skoglund, UiO

28. september 2018, Oslo

Denne oppgaven leveres som særoppgave (MEDOVERGSÆR) for Priyanka Sarna ved det medisinske fakultet ved universitetet i Bergen og masteroppgave (OD5930) for Julia Ann Authén ved det odontologiske fakultet ved universitetet i Oslo.

Innhold

Abstract (norsk).....	3
Abstract (English)	5
Ordliste	7
Introduksjon	8
Metode	10
Bakgrunn	11
Koagulasjonssystemet og DOAKenes virkningsmekanismer	11
Indikasjoner	14
Bivirkninger	14
Farmakologiske forhold	16
Kontroll av effekt/monitorering	18
Behandling av medikamentutløst blødning	19
Antikoagulasjon i Norge	20
Diskusjon	22
Fordeler med DOAK	22
Effekt	22
Halveringstid	22
Interaksjoner	23
Monitorering	23
Ulemper med DOAK	23
Eliminasjon	23
Monitorering og compliance	24
Antidot	24
Interaksjoner	25
Bruksbegrensninger	26

Studiepopulasjoner	26
Bivirkninger av DOAK og VKA	26
Store blødninger og klinisk relevante ikke-store blødninger.....	27
Intrakraniell blødning.....	30
Gastrointestinal blødning	31
Fatale blødninger	31
Oppsummering	33
Konklusjon	35
Litteratur.....	36
Appendiks A: Brukere av DOAK og warfarin	40
Appendiks B: Bivirkningsmeldinger for DOAK og warfarin	41

Abstract (norsk)

Introduksjon: Vitamin K-antagonisten warfarin har lenge vært standard antikoagulasjonspreparat, men grunnet medikamentets ulemper som behov for nøye monitorering, interaksjoner og alvorlige bivirkninger, har det vært ønskelig med en enklere og tryggere antikoagulasjonsbehandling. I 2008 kom direktevirkende perorale antikoagulantia (DOAK, eng. DOACs) på markedet i Norge, og siden har disse hatt en kraftig brukervekst. Det finnes en del utfordringer også for DOAK, og vi vil diskutere fordeler og ulemper og gi en sammenligning av de to medikamentgruppene med hovedfokus på bivirkninger.

Metode: Artikkelen er en ikke-systematisk oversiktsartikkel hvor relevant litteratur hovedsakelig har blitt hentet fra databasen PubMed, med "DOACS*" som søkeord, og oversiktsartikler og engelsk språk som avgrensning. I tillegg har vi brukt annen litteratur som fagbøker og data fra norske databaser.

Bakgrunn: Medikamentene har noen felles og noen ulike indikasjoner og alle medikamentene har en rekke bivirkninger, deriblant blødninger. DOAK har raskere antikoagulasjonseffekt enn warfarin og en varierende grad av renal metabolisme, i motsetning til warfarin, og påvirkes derfor av nyrenes funksjon. DOAK har betydelig kortere halveringstid enn warfarin, men warfarin har antidot i motsetning til DOAK, hvor kun dabigatran har antidot. Warfarin kan enkelt monitoreres med INR-målinger, men DOAK-monitoreringen er utfordrende og kostbar. I utgangspunktet håpet man på at man ikke ville trenge DOAK-monitorering, men dette er et behov som har meldt seg.

Diskusjon: Noen av fordelene med DOAK er rask antikoagulasjonseffekt, kort halveringstid, lavt potensiale for legemiddel- og matvareinteraksjoner og redusert behov for monitorering.

Noen ulemper er renal eliminasjon i varierende grad, manglende monitoreringsmuligheter, mangel på antidot for faktor Xa-hemmerne, få men viktige medikamentinteraksjoner og utilgjengelighet for visse pasientgrupper. DOAK ser ut til å gi lavere hyppighet av intrakranielle blødninger enn warfarin, men for de andre bivirkningene er resultatene varierte.

Konklusjon: DOAK forenkler antikoagulasjonsbehandlingen på noen områder, men viktige utfordringer gjenstår. Det finnes ingen optimal monitorering og behandlingen er ikke uten komplikasjoner og bivirkninger. Forbedring av monitoreringen og utvikling av antidot for DOAK er noe som bør være i fokus i tiden fremover.

Abstract (English)

Introduction: Warfarin, a vitamin K antagonist, has been the first choice of anticoagulation drug therapy for many years. However, due to challenges with monitoring, drug interactions and side effects such as bleeding, there has been a need for drugs with more predictable effects. DOACs became available in Norway in 2008 and since then there has been a significant growth of users of these drugs. Nevertheless, some challenges associated with these drugs remain, and in this paper, we will discuss the benefits and disadvantages of the drugs and compare them by focusing on side effects.

Method: This is a non-systematic review article, and we have used the PubMed database to search for relevant articles. We used the term “DOACs*” to identify relevant articles and limited the search to review articles written in English. Furthermore, we have used textbooks and Norwegian databases to collect relevant information for the paper.

Background: DOACs and warfarin have some common and some different indications for use and they all have a list of side effects, including bleeding. DOACs have a more rapid anticoagulant effect than warfarin and a varying degree of renal metabolism, unlike warfarin. Therefore, they are affected by renal impairment. DOACs have a considerably shorter half-life than warfarin, but warfarin has an antidote unlike DOACs where only dabigatran has an antidote. Warfarin is easily monitored with INR-testing, but monitoring DOACs is challenging and expensive. It was originally hoped that the DOACs wouldn't need monitoring, but this has shown to be necessary.

Discussion: Some of the benefits with DOACs is their rapid anticoagulation effect, short half-life, low potential for drug- and food interactions and reduced need for monitoring. Some downsides are renal elimination in a varying degree, the lack of monitoring options, the lack

of an antidote for the factor Xa-inhibitors, few but important drug interactions and their unavailability to certain patient groups. DOACs seem to reduce the rates of intracranial bleeding compared to warfarin, but for other important side effects the results vary.

Conclusion: DOACs simplify anticoagulant treatment in some areas, but important challenges still exist. There is no optimal way to monitor DOACs and treatment is not without complications or side effects. In the future, the focus should be directed at improving monitoring and development of antidote for DOACs.

Ordliste

AF: Atrieflimmer

APTT: Aktivert partiell tromboplastintid

CrCl: Kreatinin clearance

DOAK: Direktevirkende perorale antikoagulasjonsmidler

dTT: Fortynnet trombintid (diluted thrombin time)

DVT: Dyp venetrombose

eGFR: Estimert glomerulær filtrasjonsrate

Faktor IIa: Aktivert faktor II i koagulasjonskaskaden

Faktor Xa: Aktivert faktor X i koagulasjonskaskaden

IE: Internasjonale enheter

INR: Internasjonal normalisert ratio

LE: Lungeemboli

TT: Trombintid

VKA: Vitamin K-antagonister

VTE: Venøs tromboembolisme

Introduksjon

I de siste årene har vi sett en kraftig vekst i bruken av antikoagulasjonsmidler, og denne økningen har vært særlig stor hos eldre med atrieflimmer (AF) (1). Pasienter med AF kan behandles med langtidsbruk av antikoagulantia for å forebygge tromboembolisme og redusere risikoen for slag. Det anslås at antall pasienter med AF vil øke kraftig over de neste 50 årene (2). Vitamin K-antagonisten (VKA), warfarin, har lenge vært standard antikoagulasjonspreparat, og ifølge Reseptregisteret var det nesten 95 000 brukere av warfarin i 2012 (3). Warfarin reduserer blant annet risikoen for atrieflimmerrelatert hjerneslag med 70 %, men bruken av dette medikamentet byr også på mange utfordringer (2), (3). Warfarin krever nøye monitorering av koagulasjonstiden med INR som er et akronym for det engelske «International Normalized Ratio». Ved INR-verdi utenfor det definerte terapeutiske vinduet kreves justering av medikamentdosen. Behandlingen påvirkes av kost- og legemiddelinteraksjoner og dessuten er behandlingen svært personavhengig. En glemt dose eller en ekstradose kan gi en ugunstig serumkonsentrasjon som fører INR ut av det terapeutiske vinduet. Pasienter med INR utenfor det terapeutiske vinduet vil enten ha økt sjanse for blødning eller for trombose. De hyppige INR-målingene, som ofte utføres med få ukers mellomrom hos fastlegen, utgjør også en betydelig kostnad for samfunnet (1).

På tross av god dokumentasjon for antikoagulasjonsbehandling var warfarin langt fra det optimale medikamentet. Det var ønskelig med et nytt peroralt medikament med enklere og tryggere antikoagulasjonsbehandling, forutsigbar farmakokinetikk- og dynamikk, lav grad av mat- og legemiddelinteraksjoner, faste doser, et bredt terapeutisk vindu og bortfall av behov for hyppig monitorering (2). De direktevirkende perorale antikoagulantia (DOAK, eng. DOACs) kom på markedet i Norge i 2008 og siden har disse medikamentene økt kraftig i bruk

(3). I 2017 var det 51 251 brukere av warfarin og 98 324 brukere av DOAK (3) og i dag har de i stor grad erstattet warfarin for behandling av venøs tromboembolisme og atrieflimmer (4). Det har vært knyttet høye forventninger til de nye perorale antikoagulantia, særlig med tanke på reduksjon av alvorlige bivirkninger og mortalitet. I denne artikkelen drøfter vi om DOAK har levd opp til disse forventningene og vi gir et bilde av hvordan situasjonen er i dag, med hovedvekt på bivirkninger.

Metode

Denne artikkelen er en ikke-systematisk oversiktsartikkel hvor relevante artikler hovedsakelig er hentet fra databasen PubMed. "DOACs*" ble benyttet som søkeord og ga 829 treff. Videre valgte vi å kun bruke oversiktsartikler, og søkeresultatet ble dermed snevret inn til 293 treff. Andre kriterier for avgrensningen av søket var tilgjengelighet av artiklene gjennom sykehuset og universitetsbiblioteket sine tilganger, samt at de var på engelsk. Av de artiklene som hadde engelsk fulltekst tilgjengelig, ble det gjort en usystematisk, tilfeldig utvelgelse som var basert på tittel i første omgang, deretter abstract og eventuelt konklusjon. Stort sett valgte vi artikler som hadde bivirkninger som hovedtema. Som supplement til dette brukte vi data fra Reseptregisteret og Legemiddelverket, samt faglitteratur og andre relevante artikler. I Reseptregisteret hentet vi data for totalt antall brukere av rivaroksaban, apixaban, edoksaban, dabigatran, warfarin for årene 2010-2017 i Norge. Av Legemiddelverket fikk vi tilsendt data for totalt antall bivirkningsmeldinger, antall fatale meldinger og alle bivirkningsrapportene for legemidlene rivaroksaban, apixaban, edoksaban, dabigatran, warfarin for årene 2008-2017.

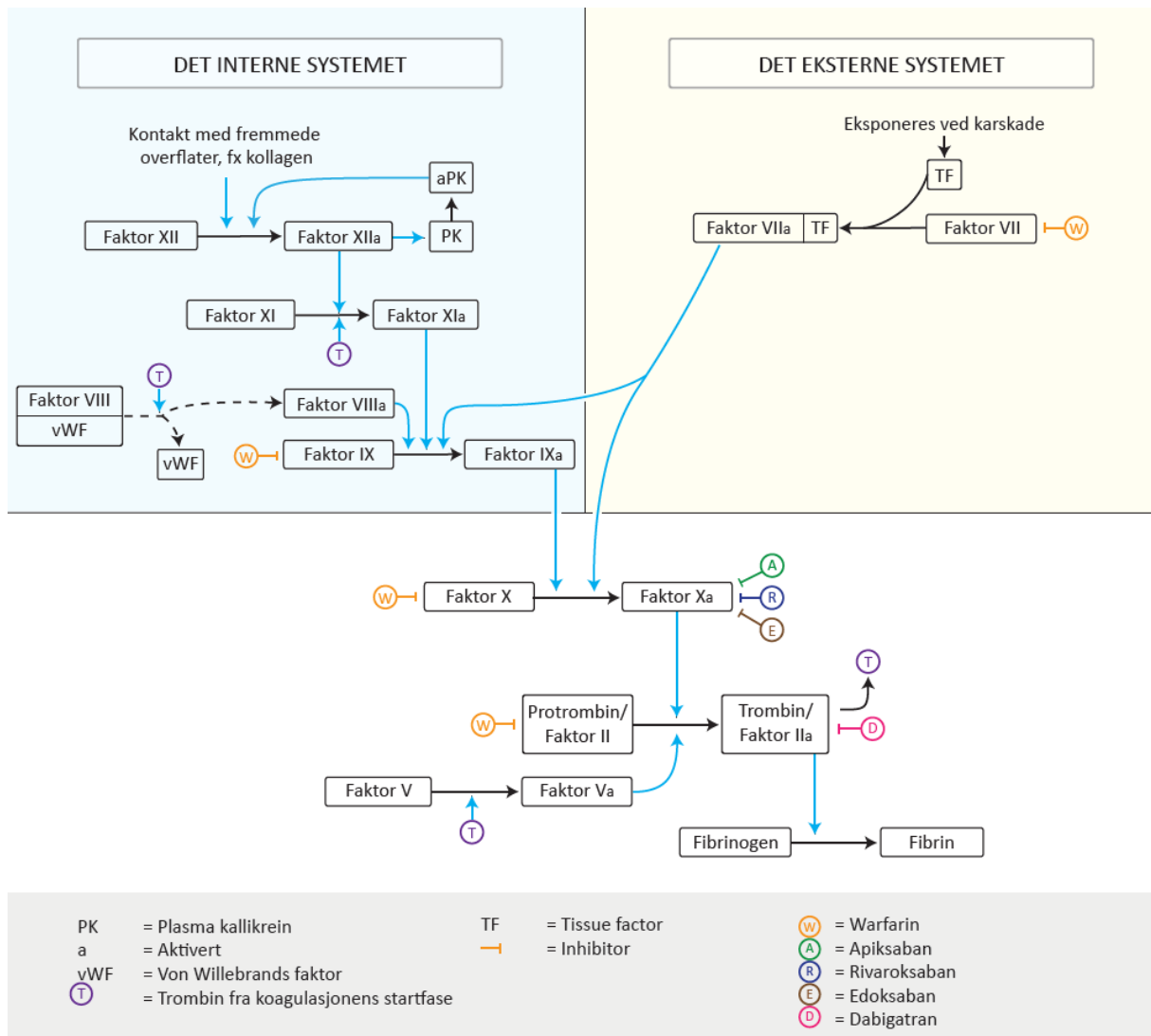
Bakgrunn

Koagulasjonssystemet og DOAKenes virkningsmekanismer

Ved skade på et blodkar vil subendoteliale komponenter i blodkarets vegg, sirkulerende blodplater og koagulasjonsfaktorer i blodet involveres for å stoppe blødningen (5).

Proessen som stopper blødninger deles i den primære og den sekundære hemostasen. I korte trekk består den primære hemostasen av at karet trekker seg sammen som følge av en karskade og at sirkulerende trombocytter hefter seg til Von Willebrandsfaktor, et protein i det subendoteliale laget. Dette vil føre til en lokal oppsamling av trombocytter, en "primær plateplugg", på skadestedet. Denne primære platepluggen er en mekanisk plugg og en ustabil struktur.

Den sekundære hemostasen er navnet på prosessen som aktiverer koagulasjonsfaktorene i en kaskadereaksjon, hvor sluttproduktet er dannelsen av trombin. De fleste koagulasjonsfaktorene er enzymer og fører til en voldsom amplifisering av fibrinproduksjonen. Alle koagulasjonsfaktorene benevnes med romertall og alle unntatt faktor IV (Ca^{2+}) er proteinstoffer. Reaksjonene i koagulasjonskaskaden foregår stort sett på overflaten av blodplatene og blodkarene (6) i det skadete området.



Figur 1. Koagulasjonskaskaden med DOAK og Warfarins angrepspunkter. Warfarin reduserer biologisk aktivitet av de vitamin K-avhengige faktorene II, VII, IX og X. Apixsaban, rivaroksaban og edoksaban binder direkte til og hemmer faktor Xa. Dabigatran binder direkte til og hemmer trombin/faktor IIa.

Trombin omdanner fibrinogenmonomerer til polymerisert fibrin (7). Etter hvert som det dannes fibrin via koagulasjonskaskaden, vil fibrinet innlemmes i den ustabile primære platepluggen og den blir en fast og stabil plugg som kan stanse blødningen. Dette krever en lokal opphopning av sirkulerende koagulasjonsfaktorer på skadestedet.

Koagulasjonskaskaden starter med det eksterne system, som har fått navnet sitt fordi det blant annet omfatter et lipoprotein (tissue factor), som kommer fra vevene utenfor blodet (6). Kaskaden initieres av en karskade ved at tissue factor (TF) eksponeres og aktiverer faktor

VII. Dette utløser en kjede av reaksjoner som fører til dannelse av små mengder trombin (Figur 1). Denne trombindannelsen er ikke nok til å starte en signifikant fibrinpolymerisering, og denne «startprosessen» blir raskt deaktivert. Videre trombindannelse er avhengig av det interne system, som har fått sitt navn fordi alle faktorene finnes internt i blodet (5). Her spiller trombinet som dannes i startfasen en rolle for amplifisering av ytterligere trombindannelse via positiv feedback. Det eksterne systemet starter med at faktor XII blir aktivert ved kontakt med fremmede overflater, for eksempel kollagen. Dette setter i gang en kaskade av reaksjoner, i likhet med det interne systemet, som fører til trombindannelse (6) (Figur 1).

De fleste koagulasjonsfaktorene er proteaser som dannes i leveren, og denne produksjonen er vitamin K avhengig (7). Vitamin K-antagonisten warfarin blokkerer derfor leversyntese av faktorene II, VII, IX og X og er en indirekte hemmer.

DOAK er antikoagulasjonsmidler som binder seg direkte til ulike aktiverte koagulasjonsfaktorer. Apiksaban, rivaroksaban og edoksaban binder direkte til faktor Xa og dabigatran binder direkte til faktor IIa (trombin). Alle de nevnte medikamentene er hemmere av sine respektive faktorer, som betyr at de hindrer ulike trinn i koagulasjonssystemet.

Indikasjoner

DOAK har flere ulike indikasjoner for bruk. Hovedindikasjonene er forebygging av systemisk embolisme hos pasienter med ikke-klaffeassosiert AF, VTE profylakse etter ortopedisk kirurgi, behandling av akutt VTE, samt forebygging av residiverende VTE. Rivaroksaban brukes i tillegg til forebygging av kardiovaskulær død etter akutt koronarsyndrom (8). Tabell 1 sammenligner DOAK og warfarin med tanke på viktige indikasjoner.

Tabell 1. Indikasjoner for bruk av DOAK, sammenlignet med warfarin. Kilde: Felleskatalogen, Legemiddelhandboka og Norsk Legemiddelverk (9-19).

Indikasjon	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran	Warfarin
Forebygge trombose etter akutt koronarsyndrom	Ja, sammen med platehemmer	Nei	Nei	Nei	Ja
Forebygging ved TIA og perifere arterielle tromboser					Ja
Profylakse ved klaffe- og karproteser	Nei	Nei	Nei	Nei	Ja, evt. i kombinasjon med acetylsalisylsyre
Forebygge slag og systemisk embolisme ved AF	Ja, ved ikke-klaffeassosiert AF	Ja, ved ikke-klaffeassosiert AF	Ja, ved ikke-klaffeassosiert AF	Ja, ved ikke-klaffeassosiert AF	Ja
Forebygge VTE ved elektiv kne- og hofteprotesekirurgi	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Behandle DVT eller LE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja, sammen med heparin eller lavmolekylært heparin
Forebygge tilbakevendende DVT eller LE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Bivirkninger

Det er mange ulike bivirkninger som er meldt inn til RELIS (regionale ledemiddelinformasjonsentre) for DOAK og warfarin i Norge. RELIS, som en komité bestående av leger og farmasøyter, vurderer om bivirkningsmeldingene er relatert til bruk av disse medikamentene eller ikke. Relaterte bivirkninger har fått status som «probable» (sannsynlig), «certain» (sikker), «related» (relatert), «yes, reasonable relationship» (ja, rimelig relasjon) og «reasonable possibility» (rimelig mulighet). Det er også innrapporterte bivirkninger som har fått status som «possible» (mulig), unlikely (usannsynlig), «not related»

(ikke relatert), «not assessed» (ikke vurdert), «not assessable» (ikke vurderbart) eller «not reported» (ikke innrapportert). Noen har ingen oppgitt status (-). Tabell 2 tar utgangspunkt i bivirkningsmeldingene fra 2008 til 2017 og bivirkningene som er vurdert som relatert til DOAK og warfarin. Flere av de inkluderte bivirkningene er følger av en annen bivirkning, da mange rapporter inneholder en gruppe av bivirkninger som er korrelert til hverandre. Eksempelvis inneholder en og samme rapport følgende bivirkninger: cerebellar blødning, kvalme, oppkast, gangvansker, svimmelhet og dysartri (20). Vi har valgt å lage en forenklet versjon av bivirkningslisten, da mange av de innrapporterte bivirkningene ligner hverandre. En fullstendig oversikt over relaterte bivirkninger finnes i Appendiks B, Tabell B2.

Tabell 2. Bivirkninger relatert til DOAK og warfarin i Norge (2008-2017), en forenklet oversikt. Kilde: Bivirkningsdatabasen.

Bivirkningsgrupper	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran	Warfarin
Infeksjoner	Rhinitt				
Forstyrrelser i blod- og lymfesystemet	Anemi Blødning Trombocytopeni	Anemi Blødning Trombocytopeni		Anemi	Anemi Blødning Trombocytopeni
Metabolisme og ernærings forstyrrelser				Redusert appetitt	
Psykiatriske forstyrrelser	Forvirring Slapphet	Forvirring Insomni			
Forstyrrelser i nervesystemet	Hodepine Intrakraniell blødning Slag Subduralt hematom Svimmelhet Synsfeltsdefekt	Affeksjon av CNS-funksjoner Hodepine Intrakraniell blødning Svimmelhet	Intracerebral blødning	Affeksjon av CNS-funksjoner Epilepsi Hodepine Intrakraniell blødning Metallsmak Slag/TIA Svimmelhet	Affeksjon av CNS-funksjoner Bevissthetstap Cerebral iskemi Hodepine Intrakraniell blødning Ryggmargsblødning Slag Somnolens Svimmelhet Synsfeltsdefekt Vaskulær myelopati
Øyeforstyrrelser	Øyebødning	Øyebødning		Øyebødning	Decemetocelle Øyebødning
Forstyrrelser i øre og labyrint		Tinnitus			
Kardiale forstyrrelser	Forverret atrieflimmer Perikardial blødning	Sinusarytmi		Atrieflimmer Perikardial blødning	Hjertestans Myokardialt infarkt Perikardial blødning
Vaskulære forstyrrelser	Blødning DVT Hemoragisk sjokk	Blødning DVT Hemodynamisk instabilitet		Blødning DVT Embolisme	Blødning DVT Hemoragisk sjokk Sirkulatorisk kollaps
Respiratoriske, thorax og mediastinale forstyrrelser	Blødninger i luftveiene Dyspne Pulmonal embolisme	Blødninger i luftveiene Dyspne Nasal inflammasjon Pulmonal embolisme		Blødninger i luftveiene	Blødninger i luftveiene Pulmonal embolisme Respirasjonssvikt
Lever- og galleforstyrrelser		Gallegangsbødning			Leverblødning

Bivirkningsgrupper	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran	Warfarin
Gastrointestinale forstyrrelser	Abdominalmerter Avføringsproblemer Dental alveolær blødning Flatulens Gastrointestinal blødning GI-inflamasjon Kvalme/oppkast Magesår Pankreasblødning Reflux Retroperitoneal blødning	Abdominalmerter Abdominalveggsblødning Avføringsproblemer Colondivertikler Forstoppelse Gastrointestinal blødning Kvalme Magesår Oppkast		Abdominalmerter Avføringsproblemer Gastrointestinal blødning GI-inflamasjon Kvalme Magesår Mesenterie blødning Smerter i svelg og mellomgulv Svelgebesvær	Avføringsproblemer Gastrointestinal blødning GI-inflamasjon Intraabdominal blødning Kvalme/oppkast Magesår Mesenterisk blødning Retroperitoneal blødning Svelgebesvær
Forstyrrelser i hud og subkutant vev	Hudblødning Hudnekrose Hårtap Utslett/kløe	Hudblødning Kløe Lichenoid keratose		Hudblødning Kløe Muskelblødning	Bløtvevsnekrose Hudblødning Hudtap Postinflammatorisk hyperpigmentering Psoriasis Utslett
Muskel-skjelett- og bindevevsforstyrrelser	Leddblødning Muskelblødning	Artrose i hofter Leddblødning Smerter i bein		Ledd- og muskelsmerter Urinsyregikt	Leddblødning Muskelblødning
Nyre- og urinveisforstyrrelser	Hematuri	Hematuri Urinretensjon		Hematuri Nyresvikt	Akutt nyresvikt Hematuri Nyresvikt
Forstyrrelser i reproduksjonssystemet	Vaginalblødning			Vaginalblødning	Ovarialblødning
Generelle forstyrrelser	Forkortet koagulasjonstid Hevelse Ineffektiv virkning av medikament Legemiddelinteraksjon Multiorgansvikt Redusert allmenntilstand Vekttap Økt puls	Blodtrykksfall Blødning fra injeksjonssted Død Ineffektiv virkning av medikament Legemiddelinteraksjon Perifert ødem Plutselig hjertestans Slapphet		Abstinens Blodtrykksfall Blødende sår Brystmerter Død Generell smerte Legemiddelinteraksjon Manglende effekt av legemiddelet Mukosalblødning Utmattelse	Blodtrykksfall Død Gangvansker Legemiddelinteraksjoner Manglende effekt av legemiddelet Perifer hevelse Vekttap
Skade, forgiftning og prosedyrekomplikasjoner	Hodeskade Hudblødning Peri- og postoperativ blødning Subaraknoidal blødning Subduralblødning Traumatisk cerebral blødning	Postoperativ blødning Subaraknoidalblødning Subduralblødning Traumatisk intrakraniell blødning		Postoperativ blødning Subduralblødning	Epidural blødning Hudblødning Intrakraniell blødning Subaraknoidal blødning Subdural blødning Traumatisk hematom

Farmakologiske forhold

De ulike farmakologiske egenskapene til DOAK og warfarin om er oppsummert i Tabell 3.

Tabellen tar for seg koagulasjonsvirkning, absorpsjon, metabolisme, eliminasjon,

halveringstid, tilgjengelighet av antidot, kontraindikasjoner og interaksjoner for de ulike

legemidlene.

Tabell 3. DOAK og warfarins egenskaper, kontraindikasjoner og interaksjoner.

Egenskaper	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran	Warfarin
Koagulasjonsvirkning	Faktor Xa-hemmer	Faktor Xa-hemmer	Faktor Xa-hemmer	Direkte trombin-hemmer	Vitamin K-antagonist, hemmer faktor II, VII, IX og X
Absorpsjon	C _{max} : 2-4 t (9)	C _{max} : 3-4 t (9)	C _{max} : 1-2 t (16)	C _{max} : 0.5-2 t (9) Forsinket med mat (2)	C _{max} : Ikke relevant. 4-5 dager for antikoagulasjonseffekt (9)
Metabolisme	60-70 %, CYP3A4 og CYP2J2, P-glykoprotein (9)	25 %, CYP3A4/5, P-glykoprotein (9)	CYP3A4/5 P-glykoprotein (16)	10 %, P-glykoprotein (9), hepatisk (pro-drug) (21) 10 %, P-glykoprotein (9), hepatisk (pro-drug) (21)	CYP2C9 og CYP3A4 (9)
Eliminasjon	2/3 metabolisert (9) hvor halvparten utskilles renalt og halvparten via faeces. 1/3 direkte renal utskillelse (15)	25-28 % renal. 70 % faeces (2)	Ca. 35 % via nyrer (10)	80 % renal (2)	Metabolittene utskilles i urinen (9)
Halveringstid	9t, 12 t hos eldre over 75 (2)	12 t (2)	10-14 t (21)	17 t med multiple doser, 7-9 t med enkeltdoser (2)	Racemisk warfarin: ca. 40 t (13)
Antidot	Nei (9)	Nei (9)	Nei (22)	Ja, Idarusizumab (22)	Ja, PCC, ferskfrosset plasma (2-4 E), vitamin K (langsom effekt) (9)
Kontraindikasjoner Ingen DOAK bør brukes hos pasienter med kreatinin clearance under 15 ml/min. Alvorlig leversvikt forventes å føre til betydelig økt blødningsrisiko med alle DOAK (23).	Klinisk signifikant aktiv blødning Skade eller tilstand med signifikant økt risiko for alvorlig blødning Behandling med andre koagulasjonsmidler (noen unntak) Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko Svangerskap og amming Samtidig behandling av akutt koronarsyndrom med platehemmere hos pasienter med tidligere slag eller forbigående TIA (9)	Bruk av andre antikoagulantia (23) Klinisk signifikant aktiv blødning Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko Svangerskap og amming (9)	Leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko Overfølsomhet for innholdsstoffene Klinisk signifikant aktiv blødning Lesjoner eller tilstander med betydelig risiko for alvorlig blødning Ukontrollert, alvorlig hypertensjon Behandling med andre antikoagulasjonsmidler (noen unntak) Graviditet og amming (16)	Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min) Aktiv klinisk blødning Skade eller tilstand med signifikant økt risiko for større blødninger Behandling med andre antikoagulasjonsmidler Nedsatt leverfunksjon Behandling med systemisk ketokonazol, ciklosporin, itraconazol og dronedaron Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling (9) Interaksjon med ASA ved høye dabigatrandoser (2).	Overfølsomhet for innholdsstoffene Gravide: 1. trimester og siste 4 uker av svangerskapet Alvorlig nedsatt leverfunksjon Alvorlig hypertensjon Alvorlige hemostatiske defekter eller pågående alvorlig blødning Cerebrovaskulær sykdom Bakteriell endokarditt Urtepreparater som inneholder johannesurt grunnet risiko for redusert effekt av warfarin (13)
Interaksjoner Interaksjoner med andre legemidler med delt eliminasjonsvei kan øke eksponeringen og utløse blødning	Sterke inhibitorer av CYP3A4 og P-glykoprotein. Sterke CYP3A4 induktorer (23)	Sterke inhibitorer av CYP3A4 og P-glykoprotein. Sterke CYP3A4 induktorer (23)	P-gp-hemmere: kan gi økt plasmakonsentrasjon av edoksaban. P-gp-induktorer: kan gi redusert plasmakonsentrasjon av edoksaban. Økt blødningsfare sammen med andre antikoagulasjonsmidler, hemmere av blodplateaggregasjon og NSAID (16)	Systemisk behandling med ketoconazole, ciklosporin, itraconazol, takrolimus og quinidine forventer å øke blødningsrisikoen signifikant (23). Interaksjon med ASA ved høye dabigatrandoser (2).	Stor risiko for legemiddelinteraksjoner. Noen legemidler øker effekten av warfarin (f.eks. bredspektrede antibiotika og NSAID). Noen legemidler nedsetter effekten av warfarin. Alkoholinntak bør begrenses til et minimum (13)

Kontroll av effekt/monitorering

DOAK har mer forutsigbare farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper enn warfarin og det er derfor ikke nødvendig med regelmessig monitorering av pasientens koagulasjonsstatus (24). Det kreves heller ikke dosejustering basert på blodprøver (21).

Likevel anbefales koagulasjonsmonitorering hos pasienter med redusert nyrefunksjon og ved akutt blødning, overdoser og akutt kirurgi (23). Andre situasjoner hvor det kan være behov for monitorering er ved spørsmål om trombolyse og ved akutt trombose hos pasienter som står på antikoagulasjonsmidler (24).

Konvensjonelle tester som APTT (aktivert partiell tromboplastintid), INR og TT (trombintid) er mindre følsomme for DOAK-behandling enn warfarin og vil dermed ikke gi et klart bilde på blødningsrisiko ved overdose. Det finnes spesifikke anti-faktor Xa-tester som kalibreres mot enten apiksaban, edoksaban eller rivaroksaban som regnes som bedre egnet til denne hensikten. Disse er dog kun tilgjengelige ved noen få sykehus, samt at de har en høyere kostnad enn de konvensjonelle koagulasjonstestene som APTT, INR og TT (25).

Dabigatran vil kunne gi en økt APTT, hvilket betyr at en normal APTT vil kunne utelukke overdosering av dabigatran. Dog vil ikke en normal APTT utelukke fravær av dabigatran i blodet (24). dTT (fortynnet trombintid) er en blodprøve som viser en lineær relasjon til dabigatrankonsentrasjonen i blodet, og vil derfor kunne gi et bedre bilde av mengden dabigatran tilstede i blodet, men dette er en test som er tilgjengelig på ytterst få sykehus (26). Enkelte artikler hevder at optimalisering av de konvensjonelle testene, ved bruk av spesifikke analyseringsagens, vil kunne gi en bedre vurdering av konsentrasjonen av DOAK i blodet (24). Dog er det fortsatt mangel på enighet blant forskningsmiljøet om optimal monitorering av disse legemidlene (26).

Det er også behov for mer forskning med tanke på monitorering hos visse pasientgrupper, som pasienter med tidligere blødning, pasienter med polyfarmasi og fare for medikamentinteraksjoner, pasienter med ekstrem kroppsmasse, samt pasienter med gastrointestinal malabsorpsjon (24).

Behandling av medikamentutløst blødning

Ved moderat og alvorlig blødning må man straks vurdere å gi støttebehandling som intravenøs væske og/eller blodtransfusjon. Kirurgisk hemostase, mekanisk kompresjon, administrering av fibrinogenkonsentrater, med mer, kan også anvendes (23). Blant annet viser studier på apiksaban at tiltak som å seponere medikamentet og å legge trykk på blødningsstedet er tilstrekkelig for å stoppe flesteparten av blødningene (21). På den andre siden er det vist at ca. 2 % av pasientene som bruker perorale antikoagulantia årlig har behov for invasive prosedyrer som krever normal hemostase (22).

Antidot

Antidot er et stoff som reduserer eller opphever virkningen et annet stoff. DOAK-brukere kan anvende antidot ved livstruende blødninger eller når akutt kirurgi er påkrevd (21).

Effekten av dabigatran kan reverseres med idarusizumab (21), som er et potent monoklonalt antistoff rettet mot dabigatran (23). Intravenøs administrasjon av dette legemiddelet (dose 5g) fører til en øyeblikkelig reduksjon av fritt ubundet dabigatran i plasma til under 1 % av opprinnelig mengde. Innen det første døgnet etter administrering av idarusizumab, kan plasmakonsentrasjonen av dabigatran øke siden vevsbundet dabigatran kan redistribueres. Ved tegn til økt blødningstendens kan en ekstra dose antidot vurderes (22).

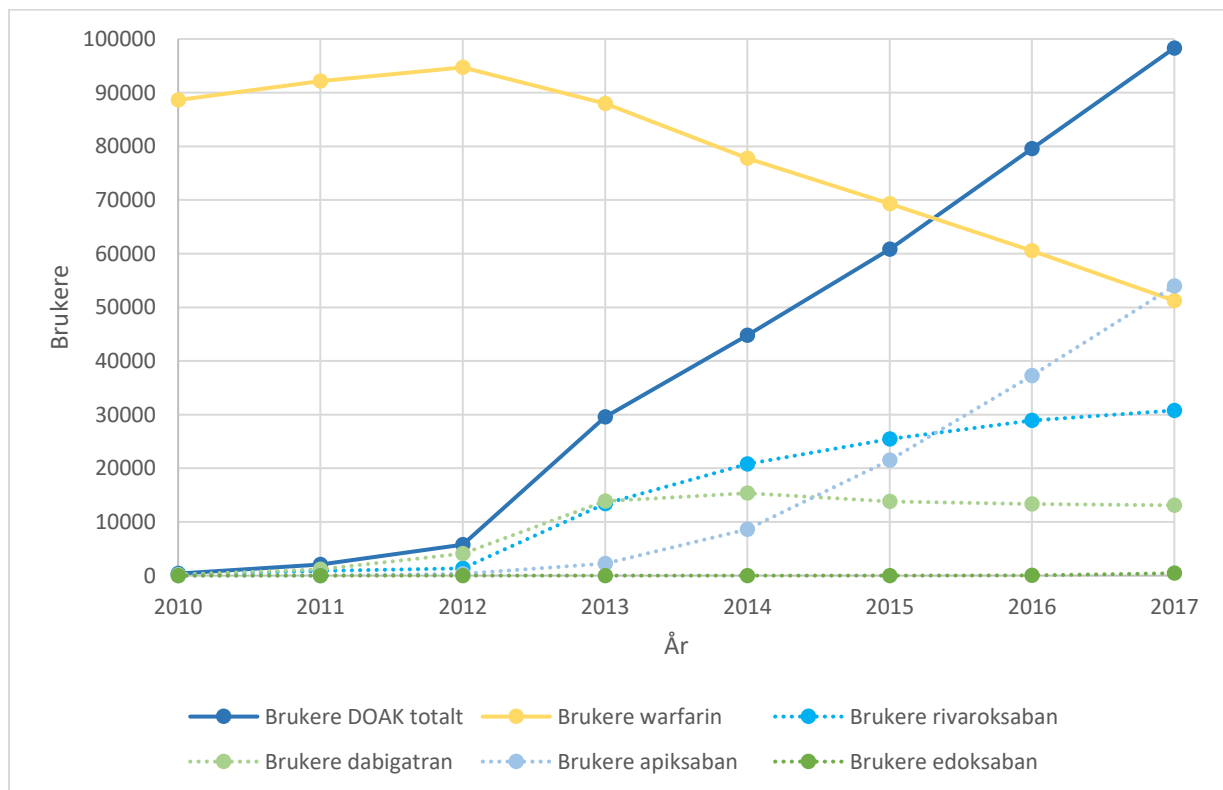
Spesifikk faktor Xa-inhibitor (andexanet alfa) er antidot for rivaroksaban, apiksaban og edoksaban, men har enda ikke tilgjengelig på markedet i Norge. Ciraparantag binder seg til

og opphever effekten til DOAK, men det er foreløpig ingen fase III studier av dette medikamentet (22), og det er derfor heller ikke på markedet i Norge. Det er dermed kun dabigatran som har antidot tilgjengelig i Norge per i dag.

Antikoagulasjon i Norge

Antall brukere

Vi ser en redusert bruk av VKA og en økt bruk av DOAK de siste årene og i 2015 gikk DOAK forbi VKA når det gjelder antall brukere i Norge. Figur 2 viser utviklingen i Norge fra 2010 til 2017. Tall for antall brukere per år finnes i Tabell A1 i Appendiks A.

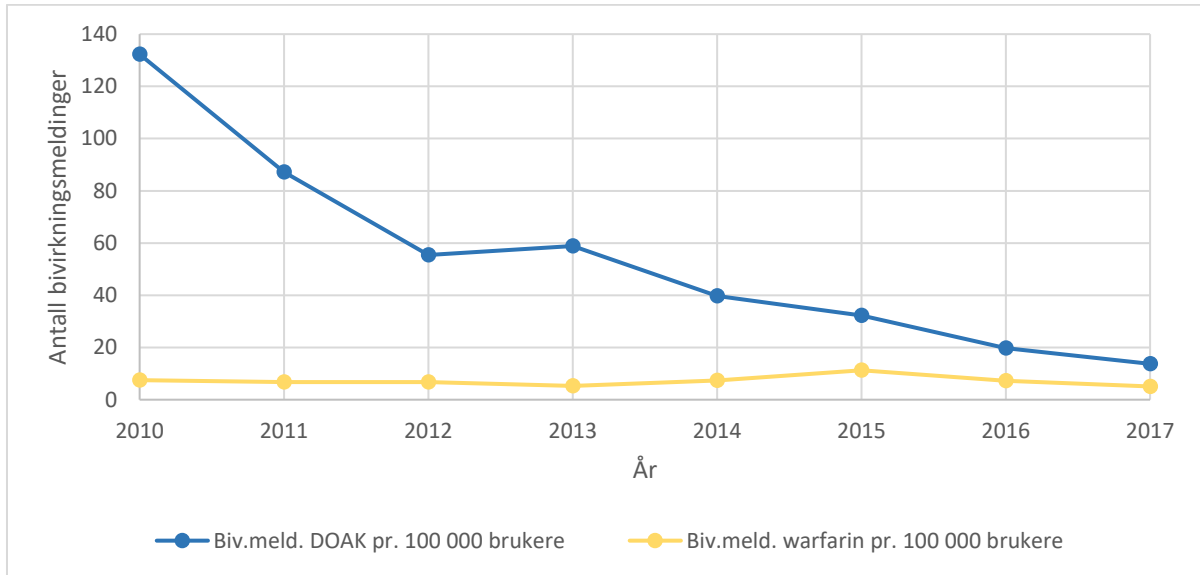


Figur 2. Antall brukere av DOAK og warfarin i Norge. Data hentet fra Reseptregisteret.

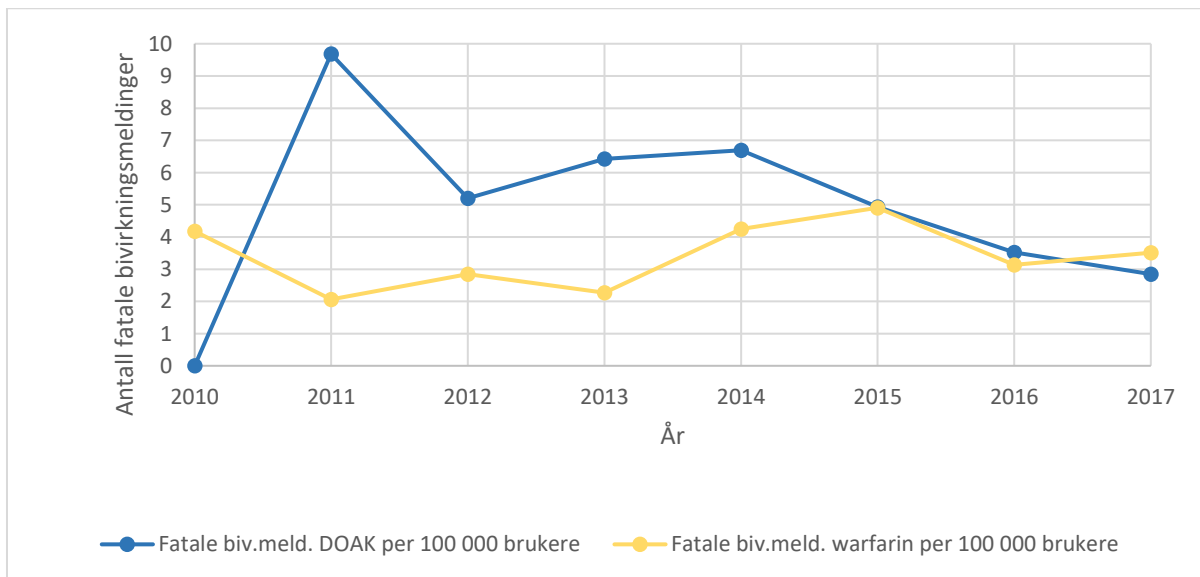
Bivirkningsmeldinger

Antall bivirkningsmeldinger for DOAK og warfarin i Norge fra 2010-2017 er illustrert i Figur 3 og 4 (20). Figur 3 viser totalt antall bivirkningsmeldinger i Norge i dette tidsrommet. Figur 4

viser totalt antall fatale bivirkningsmeldinger for de to medikamentgruppene i løpet av de samme årene. En oversikt med tall for antall bivirkningsmeldinger (totalt antall og fatale), inkludert antall per 10 000 brukere, finnes i Tabell B1 i Appendiks B.



Figur 3. Bivirkningsmeldinger i Norge fra 2010-2017 for DOAK (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban og edoksaban) og warfarin. Data hentet fra Bivirkningsdatabasen.



Figur 4. Fatale bivirkningsmeldinger i Norge fra 2010-2017 for DOAK (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban og edoksaban) og warfarin. Data hentet fra Bivirkningsdatabasen.

Diskusjon

Warfarin har lenge vært det foretrukne antikoagulasjonsmiddelet på markedet. Det har vært knyttet til flere utfordringer, blant annet hyppige INR-målinger, legebepø, interaksjoner og bivirkninger. Da DOAK kom på markedet håpet man at mange av disse utfordringene var løst, og at man hadde klart å utvikle et legemiddel med få komplikasjoner knyttet til seg, noe som blant annet ble vektlagt i markedsføringen av legemidlene. Slik har det ikke vært og den store skuffelsen har særlig vært bivirkningene i form av blødninger. Dette skal vi kommentere ytterligere, samt diskutere fordeler og ulemper ved legemidlene.

Fordeler med DOAK

Effekt

En fordel med å bruke DOAK fremfor VKA er at man når en antikoagulasjonseffekt innen noen få timer med disse legemidlene (21). Dermed reduseres tiden uten behandlingseffekt. VKA påvirker koagulasjonsfaktorene indirekte og det tar flere dager før man når en terapeutisk effekt (21).

Halveringstid

DOAK har kortere halveringstid enn VKA, henholdsvis ca. 8 timer for dabigatran, ca. 12 timer for apiksaban, ca. 7 timer for rivaroksaban, ca. 10 timer for edoksaban (27) og ca. 40 timer for warfarin (13). Perioden pasienten må være uten antikoagulasjonsbehandling er derfor kortere før en operasjon for DOAK enn for warfarin, noe som spesielt er gunstig i akutte situasjoner. For eksempel seponeres rivaroksaban senest 24 t før (avhengig av type operasjon) (23), mens seponering av warfarin hovedsakelig er avhengig av INR-verdi, i tillegg til type operasjon. Om INR er mellom 2,5-3,0 3 dager preoperativt, bør seponeringen av medikamentet skje 1-2 døgner før operasjon. Dersom INR er mellom 3,0-3,5 bør seponeringen

skje 2-3 døgn i forkant av operasjonen. Ved INR mellom 1,8 og 2,2 kan de fleste kirurgiske inngrep utføres (28).

Interaksjoner

DOAK har lavere potensiale for legemiddelinteraksjoner enn warfarin og minimale interaksjoner med matvarer. Da det i stor grad er eldre som bruker disse medikamentene, hvor det gjerne er snakk om bruk av flere medikamenter, er det positivt at det er få interaksjoner. Dog er det noen interaksjoner man må ta stilling til (23).

Monitorering

Bruk av DOAK krever ikke den samme oppfølgingen og dosejusteringer basert på blodprøver som warfarin (23). De hyppige INR-målingene som gjøres ved bruk av warfarin utgjør en stor kostnad for samfunnet, både INR-testene og legebesøkene (29). I 2010 var det omtrent 1 million refusjonskrav for INR-tester, tilsvarende 7,8 % av konsultasjoner hos allmennleger (1).

Ulemper med DOAK

Eliminasjon

I motsetning til warfarin, påvirkes DOAK-virkningen av nyrenes funksjon da alle de fire elimineres via nyrene i varierende grad. Moderat til alvorlig nyresvikt vil derfor øke sjansen for blødning da serumkonsentrasjonen av legemidlene kan øke. Dabigatran påvirkes mest ved nyresvikt, og apiksaban påvirkes minst (21). Hos pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatinin clearance 15-29 ml/min) vil halveringstiden til dabigatran dobles (23), da medikamentet har 80 % renal utskillelse. Derfor er Dabigatran kontraindisert hos pasienter med alvorlig nyresvikt (8). Den eldre populasjonen har redusert nyrefunksjon i varierende grad og det er derfor viktig å vurdere dette ved administrering av DOAK til disse pasientene

(2). Det er noe usikkerhet rundt hvordan man skal tilpasse legemiddeldosene til pasienter med redusert nyrefunksjon, da pasienter med kreatinin clearance (CrCl) under 25-30 mL/min har blitt ekskludert i mange kliniske studier. Flere av de kliniske fase III studiene har kun inkludert pasienter med CrCl over 50-80 mL/min, og eventuelt redusert legemiddeldosen for de med CrCl mellom 30-49 mL/min. Om nyrefunksjonen og CrCl er økt, vil legemidlene kunne ha redusert effekt grunnet for lav konsentrasjon i blodet (21).

Monitorering og compliance

Som nevnt tidligere er det ingen klar konsensus om hvordan det er optimalt å monitorere DOAK hos grupper hvor det er behov for koagulasjonsmonitorering (26). En annen ulempe med dette er at compliance, altså hvor flink pasienten er til å ta medikamentet riktig, blir dårligere i kliniske settinger hvor det ikke kreves laboratoriemonitorering. Dette gjelder spesielt for medikamentene apixaban og dabigatran som skal tas to ganger daglig (30). Studier har også vist at flere pasienter slutter å bruke dabigatran (110 mg og 150 mg) enn warfarin i løpet av de to første årene, blant annet på grunn av gastrointestinale symptomer (31). I bivirkningsmeldingene for DOAK og warfarin har pasientene i en del av meldingene hatt høy alder, falltendens, redusert nyrefunksjon, lav kroppsvekt, skrøpelighet og nedsatt kognitiv funksjon. En del har også hatt samtidig bruk av andre legemidler som har gitt en økt blødningstendens og dette er en pasientprofil man ser i flere ulike artikler. Derfor kan det ofte kan være hensiktsmessig å bytte til warfarin da det gir mulighet til å måle både effekt og blødningsrisiko (32).

Antidot

En ulempe med rivaroksaban, apiksaban og edoksaban er at det ikke finnes godkjent antidot for disse i Norge. Dette gjør at man ikke har mulighet til å reversere medikamenteffekten av

disse i akutte situasjoner, som ved store blødninger. Som tidligere nevnt finnes det antidot for dabigatran (idarusizumab). I Storbritannia koster denne > £2500 per behandling (30). I Norge anbefales en dose på 5 gram gitt som 2 påfølgende infusjoner eller bolusdoser på 2,5 gram hver. Den norske prisen for denne behandlingen blir omtrent 30 000 kroner (33). Protrombinkomplekskonsentrat benyttes som førstelinjebehandling av warfarin-assosiert stor blødning (34). 25-50 IE benyttes per kg kroppsmasse, og ifølge felleskatalogen koster ett sett med 1000 IE 5523,20 kr. Andexanet alfa, som tidligere nevnt brukes til reversering av rivaroksaban, apiksaban og edoksaban, men som ennå ikke er godkjent til bruk i Norge, koster > £1500 i Storbritannia (30).

Interaksjoner

En av de største fordelene med DOAK er at de har få medikamentinteraksjoner. Dog er noen av disse meget viktige interaksjoner. For eksempel interagerer DOAK med en del anti-mykotika og antibiotika som er allmennbrukte medikamenter (8). Dabigatran bør unngås i bruk sammen med karbamazepin (anti-epileptikum), takrolimus (immundempende), letermorvir, glekaprevir (antiviral behandling), ciklosporin (immundempende), dronedaron (antiarrytmikum), med mer. Direkte faktor Xa-hemmere bør ikke anvendes sammen med ritonavir (anti-retroviral behandling), letermorvir, posakonazol, itrakonazol, vorikonazol (anti-mykotika), glekaprevir, indinvir (proteasehemmer), med mer (35). I tillegg til dette skal det vises forsiktighet ved samtidig bruk av DOAK og legemidler som barbiturater, selektive serotoninreopptakshemmere, naproksen og NSAIDS, acetylsalisylsyre i høy dose, kinidiner og verapamil, for å nevne noen. Flere av disse legemidlene har et høyt antall brukere, hvilket betyr at en betydelig andel pasienter kan affiseres av disse interaksjonene.

Bruksbegrensninger

Selv om flere studier bekrefter en gunstig risikoprofil ved bruk av DOAK fremfor VKA hos et stort utvalg pasienter, har medikamentene en del bruksbegrensninger (8). De brukes blant annet ikke av den pediatriiske pasientgruppen, hos pasienter med kreftrelatert tromboserisiko, pasienter med anti-fosfolipidsyndrom og pasienter med samtidig atrieflimmer og hjerteklaffsykdom (8). Til sammen utgjør disse pasientgruppene en stor populasjon. Riktignok blir ikke DOAK brukt av disse pasientgruppene grunnet mangel på adekvat forskning og studier, og dette er noe som raskt kan endre seg.

Studiepopulasjoner

Tilsvarende problem finnes for den eldre populasjonen, men hos denne pasientgruppen er medikamentene i bruk. Flere av de større dobbeltblinde fase 3 studiene som RE-COVER I, RE-COVER II, AMPLIFY og HOKUSAI har en gjennomsnittsalder på 55-57 år i sine pasientpopulasjoner. Over halvparten av pasientene som får VTE, som er en av DOAKenes hovedbruksområder, er over 75 år (27). Med økt alder øker også forekomsten av komorbiditet og medikamentbruk. DOAKenes virkning hos eldre pasienter over 60 år med komorbiditet og økt medikamentforbruk er altså ikke fullstendig kartlagt.

Bivirkninger av DOAK og VKA

Det er kjent at bruk av både DOAK og warfarin er relatert til flere bivirkninger, blant annet alvorlige blødninger. Noen pasientgrupper er spesielt utsatt og faktorer som kan gi økt risiko for bivirkninger er høy alder, høy komorbiditet, redusert nyrefunksjon og kombinasjon av flere legemidler. De vanligste dødsårsakene angitt i bivirkningsmeldingene av disse medikamentene i 2013-2015 var blant annet hjerneblødning og gastrointestinal blødning (36). Bivirkningsmeldingene forteller oss ikke noe om hyppigheten av bivirkninger for hvert legemiddel, da det er en inkonsekvent innrapportering fra pasienter og helsepersonell.

Derimot sier det oss at det forekommer bivirkninger, blant annet alvorlige bivirkninger, med disse medikamentene (36), og belyser spesielt alvorlige og nye bivirkninger. Legemidler som virker på blod- og bloddannende organer er de som mistenkes å ha bidratt til flest dødsfall grunnet legemiddelbruk i Norge, ifølge den norske bivirkningsrapporten for 2017, og de fleste av disse dødsfallene er relatert til antikoagulantia som warfarin, rivaroksaban og apiksaban (37).

Store blødninger og klinisk relevante ikke-store blødninger

Ifølge Kakkos et al. (29) brukte de fase III kliniske studiene RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY, RE-SONATE (dabigatran), EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, EINSTEIN-EXT (rivaroksaban), AMPLIFY, AMPLIFY-EXT (apiksaban) og HOKUSAI-VTE (edoksaban) klinisk relevant blødning (stor blødning og klinisk relevant ikke-stor blødning) og stor blødning som begreper, hvor alle fulgte «the International Society on Thrombosis and Haemostasis» sine kriterier for store blødninger. Alle studiene av faktor Xa-hemmere brukte «van Gogh investigators» kriterier for klinisk relevante ikke-store blødninger, mens studiene av faktor IIa-inhibitorer brukte studie-spesifikke kriterier. Begrepet blødning defineres altså ikke likt i studier av de ulike medikamentene og kan derfor vanskeliggjøre sammenligningen av dem. Ifølge Levy et al. (23) viser randomiserte fase III studier generelt at DOAK har en tilsvarende risiko for klinisk relevant blødning sammenlignet med standard antikoagulantia, med reduksjon av store blødninger i noen tilfeller.

Apiksaban

Apiksaban viste seg å være bedre enn warfarin og LMWH når det gjelder store og ikke-store relevante blødninger i noen av studiene (AMPLIFY, ARISTOTLE) (23). En dansk studie, som hentet data fra tre danske databaser fra august 2011 til oktober 2015 og inkluderte 61 678

pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som ikke tidligere hadde brukt perorale antikoagulantia, viste at blødningsraten var lavere for apiksaban enn for warfarin (38), mens resultatet i en annen studie var at apiksaban ga like mange store og klinisk relevante blødninger som enoksaparin (ADVANCE-1-3) (23). Hellenbart et al. (21) støtter det sistnevnte og sier at klinisk relevante ikke-store blødninger oppstod like hyppig med apiksaban som med LMWH/VKA-gruppen i AMPLIFY-studien.

Rivaroksaban

Studiene av rivaroksaban viste motstridende resultater. Noen fant at det ikke var noen signifikant forskjell i store blødninger ved sammenligning av rivaroksaban med enoksaparin/VKA og placebo (EINSTEIN DVT, EINSTEIN EXT, ROCKET AF), noe Larsen et al. (38) også finner i analyser av data fra danske databaser ved sammenligning av warfarin med rivaroksaban. En annen studie fant at det var redusert risiko for store blødninger (EINSTEIN PE) når man sammenlignet rivaroksaban med enoksaparin og VKA (23). De store blødningene som oppstod i EINSTEIN DVT og EINSTEIN PE-studiene var mindre alvorlige hos de som brukte rivaroksaban enn de som brukte LMWH og VKA (78 % vs 62 %). Blødninger som krevde akutt hjelp oppstod hyppigere hos LMWH/VKA-brukere enn de som brukte rivaroksaban (35 % vs 20 %) (21). Her er det relevant å merke seg at Kakkos et al. (29) ekskluderer EINSTEIN-DVT og EINSTEIN-PE-studiene grunnet høy sannsynlighet for bias. Et tredje funn var at rivaroksaban var assosiert med store blødninger, derav noen transfusjonstrengende (ROCKET AF) (23), sammenlignet med warfarin. En annen studie støttet det siste funnet og konkluderte med at store og ikke-store klinisk relevante blødninger var økt ved bruk av rivaroksaban sammenlignet med enoksaparin (RECORD) (23).

Edoksaban

Edoksaban viste seg å ha en signifikant lavere insidens av store og ikke-store klinisk relevante blødninger sammenlignet med LMWH/warfarin (Hokusai-VTE study) (21) (23). En annen studie viste liknende resultater med redusert insidens av store blødninger sammenlignet med warfarin (ENGAGE AF-TIMI 48) (21) (23).

Dabigatran

Studiene av dabigatran viste at det enten ikke var noen signifikant forskjell i insidensen av store blødninger (RE-COVER og RE-LY) eller at det var færre store blødninger, sammenlignet med warfarin (RE-MEDY og RE-LY) (23). Dette støttes av Larsen et al. (38) som viste at blødningsraten var lavere for dabigatran enn for warfarin.

Den systematiske review- og metaanalysen til Kakkos et al. (29) slår fast at store blødninger eller klinisk relevante ikke-store blødninger var signifikant redusert ved bruk av DOAK sammenlignet med tradisjonell behandling. Alle studiene de har tatt for seg har brukt the International Society on Thrombosis and Haemostasis kriterier for store blødninger («major bleeding»), men studiene brukte ulike kriterier for klinisk relevante ikke-store blødninger. De fastslår også at risikoen for bias stort sett er lav blant de analyserte artiklene. En meta-analyse som Hellenbart et al. (21) tar for seg viser at DOAK har en nonsignifikant reduksjon i antall store blødninger, sammenlignet med VKA. I behandling og sekundær forebygging av VTE tyder det på at DOAK er like bra som og noen ganger bedre enn VKA når det gjelder store og ikke-store klinisk relevante blødninger (21).

Det er altså ulike funn når DOAK sammenlignes med konvensjonell behandling med tanke på store blødninger og klinisk relevante ikke-store blødninger. Det fremlegges bedre resultater, like gode resultater og dårligere resultater for DOAK. Studiene Hellenbart et al. (21)

analyserer, viser at de store blødningene med DOAK utarter seg mindre alvorlig og krever mindre intensivbehandling enn de store blødningene som oppstår ved VKA-bruk. Allikevel er det viktig å være oppmerksom på at eldre er den befolkningsgruppen som har høyest risiko for både å få tromboembolisme og for antikoagulasjonsassosierte blødninger. Dette gjør behandlingen av eldre noe komplisert. De fleste deltakerne i de kliniske studiene av DOAK (pivotal trials, studier med mål at medikamentet kan markedsføres) har vært opptil 73 år, og det er derfor begrenset informasjon og data om hvor trygge DOAK er for den eldre befolkningsgruppen (21).

Intrakraniell blødning

Ifølge Levy et al. (23) reduseres raten av intrakraniell blødning hos pasienter med atrieflimmer med 50 % ved bruk av DOAK (edoksaban ikke inkludert) sammenlignet med warfarin. Apiksaban førte til intrakraniell blødning hos 0,3% av pasientene årlig, mot 0,8 % årlig for warfarin (AVERROES, ARISTOTLE, ROCKET-AF og RE-LY). Rivaroksaban hadde en signifikant reduksjon i intrakraniell blødning sammenlignet med VKA (0,5 % vs 0,7 %) (ROCKET AF). Det var en signifikant reduksjon i intrakranielle blødninger ved bruk av edoksaban sammenlignet med warfarin (Engage AF-TIMI 48). Dabigatran førte til en signifikant nedgang i intrakraniell blødning sammenlignet med warfarin (RE-LY) (23).

Eek et al. (36) har tatt for seg de norske bivirkningsrapportene fra juni 2013 til mai 2015 for warfarin, dabigatran, rivaroksaban og apiksaban. I perioden var det 65 000 brukere av de nevnte DOAK og 80 000 brukere av warfarin. Av de 409 bivirkningsmeldingene de tok for seg i denne perioden, var det 91 meldinger om hjerneblødninger for DOAK og 92 for warfarin. Det må tas i betraktning at 55-75 % av bivirkningene til DOAK meldes i løpet av de første seks månedene etter oppstart av behandlingen. Kun 11 % av warfarins bivirkninger meldes i

den samme perioden (36). Mange har startet opp på DOAK i perioden 2013-2015, og derfor er det naturlig at tallet for alvorlige bivirkninger som hjerneblødninger er høyere for DOAK enn for warfarin i denne perioden. Basert på disse tallene kan vi kun konkludere med at hjerneblødninger forekommer i begge gruppene.

Som vi har sett, har det i randomiserte kliniske forsøk vist seg at alle DOAK reduserer sjansen for intrakraniell blødning når de brukes til forebygging av slag og systemisk embolisme og ikke-klaffeassosiert atrieflimmer (21). Hellenbart et al. (21) viser også at det er en signifikant reduksjon i intrakranielle blødninger ved bruk av DOAK sammenlignet med VKA, i en metaanalyse de viser til.

Gastrointestinal blødning

Ifølge Levy et al. (23) kan risikoen for gastrointestinal blødning være økt ved bruk av DOAK, noe Hellenbart et al. (21) og Xu et al. (34) støtter. Både dabigatran (RE-LY) og rivaroksaban (ROCKET AF) viste økt forekomst av GI-blødninger, sammenlignet med warfarin. Derimot ble det funnet lik forekomst av GI-blødninger da apiksaban ble sammenlignet med warfarin (AVERROES og ARISTOTLE) (21). Studier av edoksaban viste en signifikant redusert forekomst av gastrointestinal blødning med den laveste dosen (30 mg) og en signifikant økt forekomst med den høyeste dosen (60 mg), sammenlignet med warfarin (Engage AF-TIMI 48). En studie viste at den høyeste dabigatrandosen (150 mg) var assosiert med en økt forekomst av gastrointestinal blødning, sammenlignet med warfarin (RE-LY) (23).

Fatale blødninger

En systematisk review- og metaanalyse som inkluderer 9 artikler og 35 000 pasienter konkluderer med at DOAK reduserer fatale blødninger sammenlignet med VKA. Blant disse er det 6 studier som viser at fatale blødninger ved forebygging av tilbakevendende

symptomatisk VTE forekommer i 0,09 % av tilfellene med DOAK og 0,18 % med VKA (29).

Ifølge Levy et al. (23) var rivaroksaban (ROCKET AF) assosiert med færre fatale blødninger årlig. I likhet med dette ble det funnet at dabigatran (RE-LY) ga en reduksjon av livstruende blødninger og apiksaban reduserte mortalitet av alle årsaker sammenlignet med warfarin og LMWH (23). ARISTOTLE-studien viste at apiksaban ga en reduksjon i mortalitet av alle årsaker sammenlignet med warfarin. Det var en signifikant reduksjon i mortalitet ved bruk av edoksaban sammenlignet med warfarin (Engage AF-TIMI 48) (23). På den andre siden finner Kakkos et al. (29) at mortalitet av alle årsaker generelt er lik for DOAK og VKA.

I likhet med Levy et al., finner Wu et al. (39) en signifikant forskjell i alvorlige og fatale blødninger ved bruk av DOAK sammenlignet med VKA. I denne studien fant de at forekomsten av alvorlige blødninger hos DOAK-brukere var 1,8 per 100 pasientår. Videre fant de at forekomsten av fatale blødninger ved bruk av DOAK var 0,14 per 100 pasientår. Samme verdier for alvorlige blødninger og fatale blødninger ved bruk av VKA var henholdsvis 3,1 og 0,33 per 100 pasientår. Disse tallene resulterer i en relativ reduksjon av alvorlige blødninger på 41% og relativ reduksjon av fatale blødninger på 61 % ved bruk av DOAK sammenlignet med VKA.

I en uselektert kohortstudie fra Canada, inkluderte Xu et al. (34) 2002 pasienter som fra 2010 til 2015 ble innlagt med diagnoser som inkluderte store blødninger. Disse blødningene var relatert til bruk av DOAK eller warfarin, som ble administrert med AF eller atrieflutter som indikasjon. I studien fant de at mortalitet under innleggelsen var 9,8 % for DOAK-gruppen og 15,2 % for warfarin-gruppen, men etter at de justerte for en rekke faktorer, eksempelvis alder og kronisk nyresykdomsstatus, var tallene sammenlignbare. Generelt anbefales det å være spesielt oppmerksomme ved administrering av DOAK til pasienter som har behov for

antikoagulasjonsbehandling og som samtidig har kjent nyresykdom (9). Av den grunn kan man tenke seg at mange nyresyke pasienter blir forskrevet warfarin, at denne pasientgruppen muligens har et noe dårligere helsemessig utgangspunkt enn DOAK-gruppen og derfor har høyere mortalitet. De oppgir i studien at 15,2 % DOAK-pasientene hadde kronisk nyresykdom, mens tallet for warfarin-pasientene var 26,6 %. I studien var det ingen signifikant forskjell mellom medikamentene i 30-dagers mortalitet. Warfarin-gruppen hadde høy rate av antidotbruk, som gjør det interessant å se om mortaliteten endrer seg når flere antidot for DOAK tas i bruk (34).

I perioden mai 2013 til juni 2015 fant Eek et al. (36) at antall meldte dødsfall i Norge var høyest for rivaroksaban, med 1,1 ‰. Raten var lavere hos brukere av de andre legemidlene, med henholdsvis 0,9 ‰ for apiksaban, 0,7 ‰ for dabigatran og 0,6 ‰ for warfarin. Andelen bivirkningsmeldinger som ble klassifisert som alvorlige var 97 % for warfarin og henholdsvis 82 %, 76 % og 74 % for apiksaban, rivaroksaban og dabigatran. Prosentandelen av alvorlige hendelser meldes i økende grad over tid etter hvert som legemidlene blir mer kjent. Warfarin, som har vært på markedet i mange år, får hovedsakelig kun meldinger om alvorlige bivirkninger. I tillegg viste en svensk studie at alvorlige blødninger kun ble innrapportert i 14 % av tilfellene (36). Tallene på fatale meldinger for DOAK og warfarin i Norge kan derfor ikke fortelle oss om færre eller flere pasienter dør som følge av bruk av de ulike medikamentene.

Oppsummering

For ulike bivirkninger viser legemidlene varierende resultater i de ulike studiene vi har tatt for oss. DOAK ser ut til å gi lavere hyppighet av intrakranielle blødninger enn konvensjonell behandling, men for GI-blødninger og fatale blødninger er resultatene varierte, alt fra bedre

til dårligere. Generelt for store blødninger og klinisk relevante ikke-store blødninger tyder det på at apiksaban er bedre eller like bra sammenlignet med konvensjonell behandling, rivaroksaban er like bra, bedre eller verre, edoksaban er bedre og dabigatran er likt eller bedre. Noen studier viser at DOAK generelt er bedre (29) og andre viser at DOAK har en nonsignifikant reduksjon (21), med tanke på de nevnte blødningskategoriene.

Konklusjon

DOAK forenkler tidligere utfordrende antikoagulasjonsbehandling og representerer en viktig fremgang i peroral antikoagulasjonsbehandling. Allikevel gjenstår det en rekke utfordringer. Randomiserte kliniske forsøk er ikke tilstrekkelige for å gi en riktig sikkerhetsprofil for DOAK, da pasientene som deltar i kliniske studier er nøye selektert og gjerne er friskere enn en typisk pasient i virkeligheten, i tillegg til at oppfølgingsperioden er kort. De fleste studiene av DOAK i klinisk praksis fokuserer på forekomsten av store blødninger og ikke håndteringen og utfallene av slike blødninger (34). Selv om behovet for monitorering av DOAK er lavere enn ved warfarin, er det fortsatt ikke fraværende og det er derfor en stor utfordring at det ikke finnes optimal monitorering. Det er flere fordeler med bruk av DOAK, men behandlingen er ikke enkel å gjennomføre eller uten komplikasjoner eller bivirkninger. Fremover vil det være behov for å utvikle flere antidoter som er lett tilgjengelige og kostnadseffektive, samt gode metoder for optimal monitorering av behandlingen.

Litteratur

1. Hunskaar S. Allmenntmedisin. 3 utg. Oslo: Gyldendal akademisk; 2013. 984 s.
2. Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2008 Jan;29(2):155-65.
3. Reseptregisteret. 2018 [hentet 2018-08-28]. Tilgjengelig fra:
<http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>.
4. Ghanima W. Bivirkninger ved bruk av nyere antikoagulasjonsmidler. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2018 Aug;138(12):1099.
5. Hoffbrand AV, Moss PAH. Hoffbrand's Essential Haematology. 7 utg. Chichester: Wiley-Blackwell; 2016. 369 s.
6. Karle H, Birgens HS. Hæmatologi - basisbog. 5 utg. København: Munksgård Danmark; 2002. 303 s.
7. Pryzdial ELG, Lee FMH, Lin BH, Carter RLR, Tegegn TZ, Belletrutti MJ. Blood coagulation dissected. *Transfus Apher Sci* [Elektronisk artikkel]. 2018 [hentet 2018-09-18]. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.07.003>.
8. Lee LH. DOACs - advances and limitations in real world. *Thromb J.* 2016 okt;14(suppl 1):17.
9. Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon. Informasjon om warfarin og de direktevirkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apiksaban. HelseDirektoratet. 2015; (2.2). Tilgjengelig fra:
<https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/433/Informasjon-om-warfarin-og-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban-IS-2050-Fullversjon.pdf>.
10. Norsk legemiddelhandbok. L4.5.5.1 Warfarin. [Internett]. Oslo: Foreningen for utgivelse av norsk legemiddelhandbok; 2016 [hentet 2018-09-23]. Tilgjengelig fra:
<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/+%2Bwarfarin/50494>.
11. Norsk legemiddelhandbok. L4.5.3.2 Rivaroksaban. [Internett]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2016 [hentet 2018-09-23]. Tilgjengelig fra:
<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/+%2Brivaroksaban/300293>.
12. Norsk legemiddelhandbok. L4.5.2.1 Dabigatran. [Internett]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2016 [hentet 2018-09-23]. Tilgjengelig fra:
<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/+%2Bdabigatran/300208>.
13. Felleskatalogen. Marevan. [Internett]. Oslo: Felleskatalogen AS; 2018 [hentet 2018-23-09]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/marevan-takeda-561230>.
14. Felleskatalogen. Eliquis. [Internett]. Oslo: Felleskatalogen AS; 2018 [hentet 2018-09-23]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/eliquis-bristol-myers-squibb-pfizer->

- 572466.
15. Felleskatalogen. Xarelto. [Internett]. Oslo: Felleskatalogen AS; 2018 [hentet 2018-09-23]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/xarelto-bayer-ag-565514>.
 16. Felleskatalogen. Lixiana. [Internett]. Oslo: Felleskatalogen AS; 2017 [hentet 2018-09-23]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/lixiana-daiichi-sankyo-630085>.
 17. Felleskatalogen. Pradaxa. [Internett]. Oslo: Felleskatalogen AS; 2018 [hentet 2018-09-23]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/pradaxa-boehringer-ingelheim-562917>.
 18. Norsk legemiddelhåndbok. L4.5.3.3 Edoksaban. [Internett]. Oslo: Foreningen for utgivelse av norsk legemiddelhåndbok; 2016 [hentet 2018-09-23]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/+%2Bedoksaban/480402>.
 19. Norsk legemiddelhåndbok. L4.5.3.1 Apiksaban. [Internett]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2016 [hentet 2018-09-23]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/s%C3%B8keresultat/?q=apiksaban>.
 20. Statens Legemiddelverk. Bivirkningsdatabasen. 2018 [hentet sep 2018].
 21. Hellenbart EL, Faulkenberg KD, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag.* 2017 Aug;13:325-42.
 22. Rutherford O-CW, König MSS, Risnes K, Raouf N, Atar D, Ghanima W. Antidotbehandling ved bruk av direktevirkende antikoagulasjonsmidler. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2018 Feb;138(3):244-7.
 23. Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM, Douketis J. Direct oral anticoagulants: new drugs and new concepts. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Des;7(12):1333-51.
 24. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost.* 2018 Feb;16(2):209-19.
 25. Helsebiblioteket. Antikoagulantia, direkte virkende (DOAK) - behandlingsanbefaling ved forgiftning. [Internett]. Oslo: Helsebiblioteket; 2018 [hentet 2018-09-21]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/forgiftninger/legemidler/antikoagulantia-direkte-virkende-doak-behandlingsanbefaling-ved-forgiftning>.
 26. Rose DK, Bar B. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Aug;27(8):2049-58.
 27. Bertolletti L, Ollier E, Duvillard C, Delavenne X, Beyens MN, De Magalhaes E, et al. Direct oral anticoagulants: Current indications and unmet needs in the treatment of venous thromboembolism. *Pharmacol Res.* 2016 Jun;118:33-42.

28. Ræder J, Støen R. Dosering av faste legemidler før elektive operasjoner. Tidsskr Nor Legeforen. 2012;132(3):304-6.
29. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014 Nov;48(5):565-75.
30. Burn J, Pirmohamed M. Direct oral anticoagulants versus warfarin: is new always better than the old? 2018;5(1):e000712.
31. Di Minno A, Spadarella G, Tufano A, Prisco D, Di Minno G. Ensuring medication adherence with direct oral anticoagulant drugs: lessons from adherence with vitamin K antagonists (VKAs). Thromb Res. 2014 Mai;133(5):699-704.
32. Statens Legemiddelverk. Interaksjonssøk - Direkte faktor Xa-inhibitorer. [Internett]. Oslo: Statens Legemiddelverk; [hentet 2018-09-21]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Interaksjoner.aspx?sub1=Direkte+faktor+Xa-inhibitorer>.
33. Norsk legemiddelhandbok. L4.4.3 Idarusizumab [Internett]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2016 [hentet 2018-09-19]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/søker/+%2Bpraxbind/375239>.
34. Xu Y, Schulman S, Dowlathshahi D, Holbrook AM, Simpson CS, Shepherd LE, et al. Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin-Related Major Bleeding: Characteristics, Reversal Strategies, and Outcomes From a Multicenter Observational Study. Chest. 2017 Jul;152(1):81-91.
35. Non vitamin-K perorale antokoagulanter (NOAK) - i praktisk bruk. [Internett]. RELIS; 2017 [hentet 2018-09-02]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Interaksjoner.aspx?sub1=Direkte+faktor+Xa-inhibitorer>.
36. Eek AK, Strøm BO, Bakkehøi G, Stenberg-Nilsen H. Bivirkninger ved bruk av antikoagulasjonsmidler i 2013-15. Tidsskr Nor Legeforen. 2018 Aug;138(12):1127-33.
37. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2017, område for legemiddelbruk. 2018. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/Rapporter%20og%20oversikter/%C3%85rsrapporter/Bivirkningsrapport%202017-endelig.pdf>.
38. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2016 Jun;353:i3189.
39. Wu C, Alotaibi GS, Alsaleh K, Sean McMurtry M. Case fatality of bleeding and recurrent

venous thromboembolism during, initial therapy with direct oral anticoagulants: a systematic review. *Thromb Res.* 2014 Sep;134(3):627-32.

Appendiks A: Brukere av DOAK og warfarin

Tabell A1. Antall brukere i Norge, 2010-2017. Data hentet fra Reseptregisteret.

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
2010	88 630	187	191	0	0
2011	92 131	1 168	898	0	0
2012	94 709	4 102	1 332	335	0
2013	87 994	13 879	13 423	2 260	0
2014	77 754	15 359	20 794	8 643	0
2015	69 289	13 843	25 481	21 507	0
2016	60 537	13 327	28 924	37 276	15
2017	51251	13116	30783	53978	447

Appendiks B: Bivirkningsmeldinger for DOAK og warfarin

Tabell B1. Bivirkningsmeldinger 2010-2018 for DOAK og warfarin, inkl. dødelige meldinger. Data hentet fra Bivirkningsdatabasen.

2010					
Medikament	Totalt antall bivirkningsmeldinger	Totalt antall bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Antall fatale bivirkningsmeldinger	Antall fatale bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Totalt antall brukere
Rivaroksaban	4,0	209,4	0,0	0,0	191,0
Dabigatran	1,0	53,5	0,0	0,0	187,0
Apiksaban	-	-	-	-	0,0
Edoksaban	-	-	-	-	0,0
DOAK	5,0	132,3	0,0	0,0	378,0
Warfarin	66,0	7,4	37,0	4,2	88630,0
Sum	71,0	8,0	37,0	4,2	89008,0

2011					
Medikament	Totalt antall bivirkningsmeldinger	Totalt antall bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Antall fatale bivirkningsmeldinger	Antall fatale bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Totalt antall brukere
Rivaroksaban	4,0	44,5	1,0	11,1	898,0
Dabigatran	14,0	119,9	1,0	8,6	1168,0
Apiksaban	-	-	-	-	0,0
Edoksaban	-	-	-	-	0,0
DOAK	18,0	87,1	2,0	9,7	2066,0
Warfarin	62,0	6,7	19,0	2,1	92131,0
Sum	80,0	8,5	21,0	2,2	94197,0

2012					
Medikament	Totalt antall bivirkningsmeldinger	Totalt antall bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Antall fatale bivirkningsmeldinger	Antall fatale bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Totalt antall brukere
Rivaroksaban	6,0	45,0	0,0	0,0	1332,0
Dabigatran	23,0	56,1	3,0	7,3	4102,0
Apiksaban	3,0	89,6	0,0	0,0	335,0
Edoksaban	-	-	-	-	0,0
DOAK	32,0	55,5	3,0	5,2	5769,0
Warfarin	64,0	6,8	27,0	2,9	94709,0
Sum	96,0	9,6	30,0	3,0	100478,0

2013

Medikament	Totalt antall bivirkningsmeldinger	Totalt antall bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Antall fatale bivirkningsmeldinger	Antall fatale bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Totalt antall brukere
Rivaroksaban	107,0	79,7	9,0	6,7	13423,0
Dabigatran	63,0	45,4	9,0	6,5	13879,0
Apiksaban	4,0	17,7	1,0	4,4	2260,0
Edoksaban	-	-	-	-	0,0
DOAK	174,0	58,9	19,0	6,4	29562,0
Warfarin	46,0	5,2	20,0	2,3	87994,0
Sum	220,0	18,7	39,0	3,3	117556,0

2014

Medikament	Totalt antall bivirkningsmeldinger	Totalt antall bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Antall fatale bivirkningsmeldinger	Antall fatale bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Totalt antall brukere
Rivaroksaban	103,0	49,5	14,0	6,7	20794,0
Dabigatran	48,0	31,3	7,0	4,6	15359,0
Apiksaban	27,0	31,2	9,0	10,4	8643,0
Edoksaban	-	-	-	-	0,0
DOAK	178,0	39,7	30,0	6,7	44796,0
Warfarin	57,0	7,3	33,0	4,2	77754,0
Sum	235,0	19,2	63,0	5,1	122550,0

2015

Medikament	Totalt antall bivirkningsmeldinger	Totalt antall bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Antall fatale bivirkningsmeldinger	Antall fatale bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Totalt antall brukere
Rivaroksaban	90,0	35,3	11,0	4,3	25481,0
Dabigatran	47,0	34,0	8,0	5,8	13843,0
Apiksaban	59,0	27,4	11,0	5,1	21507,0
Edoksaban	-	-	-	-	0,0
DOAK	196,0	32,2	30,0	4,9	60831,0
Warfarin	78,0	11,3	34,0	4,9	69289,0
Sum	274,0	21,1	64,0	4,9	130120,0

2016

Medikament	Totalt antall bivirkningsmeldinger	Totalt antall bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Antall fatale bivirkningsmeldinger	Antall fatale bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Totalt antall brukere
Rivaroksaban	70,0	24,2	10,0	3,5	28924,0
Dabigatran	16,0	12,0	2,0	1,5	13327,0
Apiksaban	71,0	19,0	16,0	4,3	37276,0
Edoksaban	0,0	0,0	0,0	0,0	15,0
DOAK	157,0	19,7	28,0	3,5	79542,0
Warfarin	44,0	7,3	19,0	3,1	60537,0
Sum	201,0	14,3	47,0	3,4	140079,0

2017

Medikament	Totalt antall bivirkningsmeldinger	Totalt antall bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Antall fatale bivirkningsmeldinger	Antall fatale bivirkningsmeldinger per 10 000 brukere	Totalt antall brukere
Rivaroksaban	57,0	18,5	11,0	3,6	30783,0
Dabigatran	18,0	13,7	2,0	1,5	13116,0
Apiksaban	59,0	10,9	14,0	2,6	53978,0
Edoksaban	1,0	22,4	1,0	22,4	447,0
DOAK	135,0	13,7	28,0	2,8	98324,0
Warfarin	26,0	5,1	18,0	3,5	51251,0
Sum	161,0	10,8	46,0	3,1	149575,0

Tabell B2. Innrapporterte bivirkninger relatert til DOAK og warfarin i Norge (2008-2017), en komplett oversikt. Kilde: Bivirkningsdatabasen.

Bivirkningsgrupper	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran	Warfarin
Infeksjoner	Rhinitt				
Forstyrrelser i blod- og lymfesystemet	Abnormal blødning Anemi Hemoragisk anemi Jernmangelanemi Mikrocytisk anemi Spontan hematom Trombocytopeni	Anemi Milthematom Trombocytopeni		Anemi Hemoragisk anemi	Anemi Hemoragisk anemi Milthematom Spontan blødning Trombocytopeni
Metabolisme og ernærings forstyrrelser				Redusert appetitt	
Psykiatriske forstyrrelser	Slapphet Forvirring	Akutt delir Insomni Forvirring			
Forstyrrelser i nervesystemet	Cerebellær blødning Cerebral blødning Cerebralt infarkt Hodepine Intrakraniell blødning Nærsynkope Slag Subduralt hematom Svimmelhet Synfeltstdefekt Thalamusblødning	Afasi Cerebellær blødning Cerebral blødning Cerebralt hematom Hemoragisk slag Hjernestammeblødning Hodepine Intrakraniell blødning Monoplegi Parese Svimmelhet Thalamusblødning	Intracerebral blødning	Afasi Ansiktslammelser Cerebellær blødning Cerebral blødning Cerebralt infarkt Embolisk cerebralt infarkt Epilepsi Hjernestammeblødning Hodepine Intrakraniell blødning Iskemisk slag Metallsmak Slag Svimmelhet Thalamusblødning TIA	Afasi Bevissthetstap Cerebellær blødning Cerebellært hematom Cerebral blødning Cerebral iskemi Cerebralt hematom Dysartri Føtal cerebral blødning Hemiparese Hemiplegi Hjerneblødning Hjernestammeblødning Hodepine Homonym hemianopsi Intrakraniell blødning Intrakranielt hematom Intraventrikulær blødning Neglekt Paralyse Ryggmargsblødning Ryggmargshematom Slag Somnolens Spinalt subduralt hematom Svimmelhet Synkope Thalamusblødning Vaskulær myelopati
Øyeforstyrrelser	Konjunktival blødning	Blødning i retina Blødning i sklera Blødning rundt glasslegemet Nynsedsettelse Rupturert (???) blodkar i øyet		Øyebødning	Decemetocole Øyebødning
Forstyrrelser i øre og labyrint		Tinnitus			
Kardiale forstyrrelser	Forverret atrieflimmer Perikardial blødning	Sinusarytmi		Atrieflimmer Perikardial blødning	Akutt myokardialt infarkt Hjertestans Myokardialt infarkt Perikardial blødning
Vaskulære forstyrrelser	Blødning DVT Hematom Hemoragisk sjokk Indre blødning	Blødning DVT Hematom Hemodynamisk instabilitet		Blek hud Blødning DVT Embolisme Hematom	Blødning DVT Hematom Hypovolemisk sjokk Sirkulatorisk kollaps
Respiratoriske, thorax og mediastinale forstyrrelser	Dyspne Epistaxis Hemoptyse Hemothorax Pulmonal embolisme Thoraxblødning	Dyspne Epistaxis Lungeemboli Nasal inflammasjon Pulmonal blødning Pulmonal embolisme		Epistaxis Hemoptyse	Aspirasjon Epitaxis Hemothorax Pulmonal embolisme Respirasjonssvikt
Gastrointestinale forstyrrelser	Abdominalsmarter Abdominalt ubehag Blødende magesår Blødende sår colon Blødning i munnen	Abdominalveggshematom Analbødning Blødende magesår Blødende øsofagitt Colondivertikler		Abdominalsmerte Blødende duodenitt Blødende magesår Colonblødning Diaré	Abdominalveggs blødning Blødende magesår Blødning i magen Diaré

	Colonblødning Dental alveolær blødning Diaré Flatulens Forstoppelse Gastroduodenitt Gastrointestinal blødning Gingival blødning Hematemese Hemoragisk diaré Kvalme Magesår Melena Nedre GI-blødning Oppkast Pankreasblødning Rektalblødning Retroperitonealt hematom Øsofagal reflux	Duodenalblødning Forstoppelse Gastrointestinal blødning Hematemese Hemoragisk diaré Kvalme Magesår Melena Øvre abdominalsmerte	Duodenitt Dysfagi Dyspepsi Gastritt Gastrointestinal blødning Gingival blødning Hematemese Hemoragisk diaré Hemoroideblødning Kvalme Melena Mesenterisk blødning Munnblødning Rektalblødning Svelgesmerter Tarmblødning Øsofagalt ubehag Øvre abdominalsmerte	Duodenalblødning Dysfagi Gastrointestinal blødning Hematemese Hemoragisk gastritt Intraabdominal blødning Intraabdominalt hematom Kvalme Magesår Melena Mesenterisk blødning Oppkast Rektalblødning Retroperitoneal blødning Øsofagitt
Lever- og galleforstyrrelser		Gallegangsblødning		Hepatisk hematom
Forstyrrelser i hud og subkutan vev	Erytem Generalisert utslett Hudblødning Hudnekrose Hårtap Kløe Kløende utslett Subkutan blødning Urtikaria Utslett	Ecchymose Lichenoid keratose Pruritus	Hudblødning Pruritus Subkutan blødning	Ecchymose Hudtap Postinflammatorisk hyperpigmentering Psoriasis Subkutan blødning Utslett
Muskel-skjelett- og bindevevsforstyrrelser	Hemartrose Muskelblødning	Artrose i hofter Hemartrose Lårsmerte Ubehag i underekstremiteten	Artralgi Muskelhematom Myalgi Urinsyregikt	Bløtvevsnekrose i underekstremiteten Hemartrose Muskelblødning
Nyre- og urinveisforstyrrelser	Hematuri	Blødning i urinblæren Hematuri Urinretensjon	Hematuri Nyresvikt Urinrørsblødning	Akutt nyresvikt Hematuri Nyresvikt Renal blødning
Forstyrrelser i reproduksjonssystemet	Menoragi Vaginalblødning		Vagnialblødning	Ovarialblødning
Generelle forstyrrelser	Behandlingssvikt Fatigue Hevelse Ineffektiv virkning av medikament Legemiddelinteraksjoner Malaise Multiorgansvikt Perifer hevelse Perifert ødem Redusert allmenntilstand	Behandlingssvikt Blødning fra injeksjonssted Død Ineffektiv virkning av medikament Legemiddelinteraksjon Perifert ødem Plutselig hjertestans Slapphet	Abstinens Blødende sår Brystmerter Død Fatigue Generell smerte Ikke-hjertelaterte brystmerter Legemiddelinteraksjon Malaise Manglende effekt av legemiddelet Mukosalblødning	Behandlingssvikt Død Gangvansker Hevelse i føtter Legemiddelinteraksjoner Manglende effekt av legemiddelet
Undersøkelser	Blod i urinen Kortere koagulasjonstid Senket hemoglobinverdi Vekttap Økt puls Økte hepatiske enzymer	Blodtrykksfall Senket hemoglobinverdi	Blodtrykksfall Senket hemoglobinverdi Senket serumkreatinin	Blodtrykksfall INR-fall Senket hemoglobinverdi Vekttap Økt INR