

# Tryggere behandling med serumkonsentrasjonsmåling av de nye antikoagulasjonsmidlene?

De nye antikoagulasjonsmidlene – som på engelsk betegnes «non-vitamin K oral anticoagulants» og på norsk forkortes NOAK eller DOAK – er i de senere år blitt tatt i bruk i stadig økende grad. I motsetning til warfarinbehandling, hvor nøye monitorering er påkrevd, foreligger det så langt ikke anbefalinger om monitorering av antikoagulasjonseffekten ved bruk av disse. Data tyder imidlertid på at serumkonsentrasjonsmålinger kan være et nyttig hjelpemiddel for å sikre tryggere pasientbehandling.

**Halvor Lundgaard**  
*halvor.lundgaard@stolav.no*  
**Roar Dyrkorn**  
**Charlotte Lorentze Stokes**  
**Espen Molden**  
**Olav Spigset**

> Se lederartikkel side 1505 og klinisk oversikt side 1543

I store multisenterstudier, kjent under akronymene RE-LY (dabigatran), ROCKET-AF (rivaroksaban) og ARISTOTLE (apiksaban), fant man at de respektive medikamentene ikke var dårligere enn warfarin når det gjaldt forebygging av hjerneslag og andre tromboemboliske hendelser ved atrieflimmer. De medførte heller ikke økt forekomst av alvorlige blødninger (1–3).

NOAK-behandling er sammenlignet med warfarinbehandling, blitt presentert som enklere – med standardiserte doser, få interaksjoner og uten behov for monitorering av antikoagulasjonseffekt. Tall fra Statens legemiddelverk viser imidlertid at det i perioden 2013–15 ble rapportert flere dødsfall ved bruk av de nye antikoagulasjonsmidlene enn ved bruk av warfarin sett i forhold til antall

pasienter som brukte de ulike legemidlene (tab 1). De nye midlene innebærer følgelig en risiko som man må ta hensyn til i pasientoppfølgingen. Dette ser ut til å gjelde spesielt de eldste pasientene, som også utgjør en stor andel av dem som behandles med de nye antikoagulasjonsmidlene. Vi vil her argumentere for at bruk av serumkonsentrasjonsmålinger kan bidra til tryggere antikoagulasjonsbehandling ved bruk av de nye midlene.

## Sammenheng mellom dose og konsentrasjon

Serumkonsentrasjonen av et legemiddel bestemmes av farmakokinetiske prosesser som absorpsjon, fordeling, metabolisme og ekskresjon. Disse prosessene kan påvirkes av variabler som blant annet pasientens alder, kjønn, kroppsvekt og nyrefunksjon og av farmakogenetiske forhold og interaksjoner knyttet til metabolisme og transport. For NOAK-midlene er metabolisme og transport i hovedsak omfattet av cytochrom P-450 (CYP) 3A4 og permabilitetsglykoprotein (P-gp) (tab 2) (4–7).

P-gp er en efflukspumpe som blant annet finnes i tarmveggen og i nyretubuli (8). P-gp pumper legemidler som er substrater tilbake til tarmlumen og ut i nyretubuli, slik

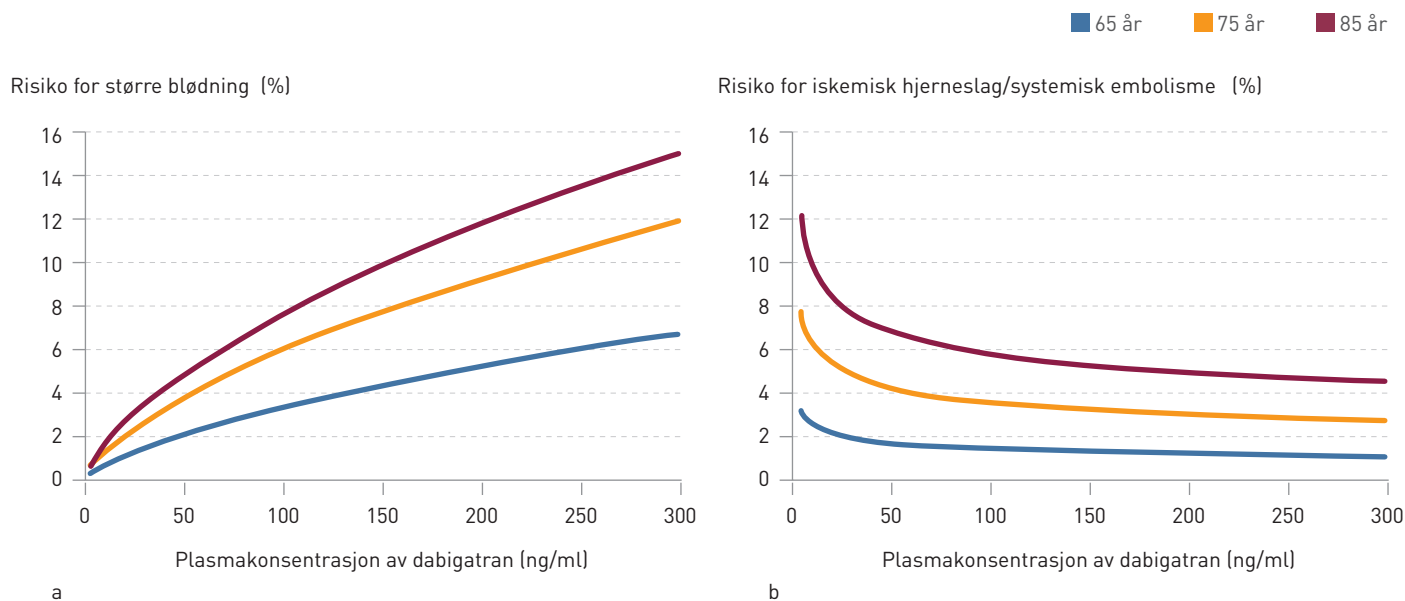
at eksponeringen for legemidlet reduseres. Alle de nye antikoagulasjonsmidlene er substrater for P-gp.

En rekke legemidler kan forårsake interaksjoner gjennom å hemme eller indusere P-gp og dermed medføre høyere og lavere serumkonsentrasjoner av dabigatran, rivaroksaban og apiksaban (tab 3). I tillegg kan de to sistnevnte også påvirkes av interaksjoner gjennom hemming/induksjon av CYP3A4 (tab 3). Ved behandling med CYP3A4-/P-gp-hemmerne klaritromycin og ketokonazol er det vist en økning i serumkonsentrasjon av rivaroksaban på henholdsvis 50 % og 150 % (6). Dabigatran elimineres hovedsakelig renalt, og serumkonsentrasjonen er derfor i større grad enn for rivaroksaban og apiksaban avhengig av endringer i nyrefunksjonen.

Den serumkonsentrasjonen som oppnås ved dosering av et de nye antikoagulasjonsmidlene i en gitt dose kan variere betydelig mellom ulike individer og er vanskelig å forutsi. I RE-LY-studien ble det påvist en interindividuell variasjon i serumkonsentrasjonen av dabigatran på over fem ganger mellom 10- og 90-prosentilen ved én og samme dose (9). Den interindividuelle variasjonen for rivaroksaban og apiksaban er på omtrent samme nivå (10, 11).

**Tabell 1** Antall individer som har fått forskrevet perorale antikoagulasjonsmidler på resept (tall fra Reseptregisteret) og antall bivirkningsmeldinger rapportert til Statens legemiddelverk per 1 000 brukere i årene 2013, 2014 og 2015

	Antall brukere			Antall bivirkningsmeldinger (antall meldinger om dødelig utgang) per 1 000 brukere		
	2013	2014	2015	2013	2014	2015
Dabigatran	13 878	15 363	13 846	4,6 [0,72]	3,2 [0,59]	3,4 [0,51]
Rivaroksaban	13 424	20 809	25 490	7,8 [0,67]	4,9 [0,67]	3,5 [0,43]
Apiksaban	2 260	8 647	21 511	1,8 [0,44]	3,2 [0,81]	2,7 [0,51]
Warfarin	87 979	77 768	69 305	0,53 [0,24]	0,73 [0,42]	1,1 [0,49]
Totalt	117 541	122 579	130 152	1,9 [0,35]	1,9 [0,51]	2,1 [0,48]



**Figur 1** a) Risiko for større blødning og b) risiko for iskemisk hjerneslag/systemisk embolisme ved ulike plasmakonsentrasjoner (dalverdier) av dabigatran hos pasienter i alderen 65 år, 75 år og 85 år med atrieflimmer. Kovariater som det er tatt hensyn til i analysen inkluderer kjønn, tidligere hjerneslag og diabetes. Data fra Reilly og medarbeidere (9), gjengitt med tillatelse

### Sammenheng mellom konsentrasjon og effekt

For dabigatran er det i etterkant av RE-LY-studien publisert data som viser at det er en klar sammenheng mellom høye serumkonsentrasjoner og økt blødningsrisiko og mellom lave serumkonsentrasjoner og økt risiko for tromboemboliske episoder (9). Basert på disse dataene er det beregnet en modell for risiko for iskemiske hjerneslag og blødning ved ulike serumkonsentrasjoner i ulike aldersgrupper (fig 1). Risikoen for blødning øker relativt lineært med økende serumkonsentrasjon, mens risikoen for iskemisk hjerneslag er særlig økt ved de laveste serumkonsentrasjonene.

Risikoen for blødninger øker dessuten med alderen. Ved en gitt konsentrasjon er risikoen for blødning hos en 75 år gammel pasient tilnærmet fordoblet sammenlignet med risikoen hos en pasient på 65 år. Hos en pasient på 85 år er blødningsrisikoen ytterligere økt. Modellen gir grunnlag for å angi det serumkonsentrasjonsområdet for dabigatran som medfører lavest samlet risiko for tromboemboliske hendelser og blødninger for en gitt pasientgruppe, som eksemplifisert i figur 2 (9).

For rivaroksaban og apiksaban er dataene langt mer usikre enn for dabigatran, men generelt er det vist at blødningsrisikoen øker med økende serumkonsentrasjon. I en studie av rivaroksaban ved behandling av dyp venetrombose fant man at en dobling av serumkonsentrasjonen medførte 50 % økt risiko for blødning (12). I en studie ved

ikke-klafferelatert atrieflimmer ble det vist at økt serumkonsentrasjon av apiksaban medførte en økning i blødningsrisikoen (13). For apiksaban er det også vist at antikoagulasjonseffekten, målt som anti-Xa-aktivitet, er tilnærmet proporsjonal med serumkonsentrasjonen av legemidlet (14).

### Nytten av serumkonsentrasjonsmålinger

Serumkonsentrasjonsbestemmelse utføres tradisjonelt for legemidler med stor farmakokinetisk variabilitet og liten terapeutisk bredde, der det er vanskelig å måle farmakodynamiske endepunkter direkte og der det er tydelig sammenheng mellom konsentrasjon og effekt/bivirkninger (15).

Vi har over belyst at det foreligger stor farmakokinetisk variabilitet ved de nye antikoagulasjonsmidlene, hvor serumkonsentrasjonen blant annet avhenger av forhold som nyrefunksjon, P-gp-aktivitet og variasjoner i CYP-metabolismen. En andel av pasientene vil, selv ved tilpassede standardiserte doser, få høye eller lave serumkonsentrasjoner, med ledsagende økt risiko for blødning eller tromboemboliske hendelser. For alle de nye midlene ser det ut til at det foreligger et terapeutisk vindu mellom disse ytterpunktene hvor den samlede risikoen for disse endepunktene er lavere.

Det farmakodynamiske endepunktet for de nye antikoagulasjonsmidlene er mangel på tromboemboliske hendelser, et endepunkt som ikke er hensiktsmessig å benytte til vurdering av behandlingseffekt. For disse

midlene foreligger det dessuten en direkte sammenheng mellom serumkonsentrasjon og antikoagulasjonseffekt (16). I tråd med de generelle kriteriene som er angitt i starten av dette avsnittet (15), mener vi derfor at det er et godt faglig grunnlag for å kunne anbefale serumkonsentrasjonsmålinger av de nye antikoagulasjonsmidlene som en del av den kliniske oppfølgingen.

Ved andre former for forebyggende behandling slutter omkring halvparten av pasientene spontant å ta medisinen i løpet av kort tid hvis de ikke jevnlig stimuleres til å ta den (17). De nye antikoagulasjonsmidlene har, i motsetning til warfarin, relativt kort halveringstid, og utelatelse av medisdoser vil derfor raskt føre til fall i serumkonsentrasjonen – med påfølgende økt risiko for tromboemboliske hendelser.

Pasienter som deltar i en studie har ofte tettere oppfølging og hyppigere kontroller enn pasienter i det virkelige liv. Et av eksklusjonskriteriene i de store studiene om de nye antikoagulasjonsmidlene var forventet dårlig pasientetterlevelse (4). I klinisk praksis kan derfor serumkonsentrasjonsmålinger også være til hjelp for å avklare pasientens etterlevelse og øke pasientenes motivasjon til å ta medisinen som foreskrevet.

I Helsedirektoratets veileder om antikoagulasjonsbehandling fra 2015 (18) anbefales det regelmessig oppfølging av pasientene og eventuelt endring av doseringen i takt med endringer i pasientens kliniske tilstand (alder, interagerende legemidler, nyrefunksjon). Det angis at serumkon-

**Tabell 2** Farmakokinetiske egenskaper for dabigatran, rivaroksaban og apiksaban (4–7). GFR = glomerulær filtrasjonsrate

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Substrat for P-glykoprotein	Ja	Ja	Ja
Andel som metaboliseres	Ca. 10 %	60–70 %	Ca. 25 %
CYP-metabolisme	Ingen	Hovedsakelig via CYP3A4	Hovedsakelig via CYP3A4
Andel som utskilles umetabolisert i urinen	Ca. 80 %	30–40 %	25–30 %
Halveringstid	12–14 t	5–9 t hos yngre 11–13 t hos eldre	12 t

**Økning i serumkonsentrasjon ved:**

– GFR 50–79 ml/min	Ca. 20 %	Ca. 40 %	Ca. 15 %
– GFR 30–49 ml/min	Ca. 50 %	Ca. 50 %	Ca. 30 %
– GFR 15–29 ml/min	Ca. 100 %	Ca. 60 %	Ca. 45 %

**Tabell 3** Et utvalg av legemidler som hemmer/induserer P-glykoprotein (P-gp) og CYP3A4

Legemidler som hemmer P-gp og/eller CYP3A4	Legemidler som induserer P-gp og CYP3A4
Verapamil Diltiazem Erytromycin Klaritromycin Flere antimykotika (azoler) En rekke antihivmidler Dronedaron Amiodaron Annet: grapefruktjuice	Karbamazepin Fenytoin Rifampicin Annet: johannesurt

sentrasjonsmålinger av legemidlet kun er indisert i helt spesielle situasjoner.

Vi mener derimot at serumkonsentrasjonsmålinger ofte vil kunne bidra til viktig beslutningsstøtte ved slike vurderinger. Dette er mer i tråd med anbefalingene til The British Society for Haematology, som har uttalt at serumkonsentrasjonsbestemmelse av de nye antikoagulasjonsmidlene vil være aktuelt for optimal dosering ved blant annet fallende nyrefunksjon, interaksjoner og ved høy og lav kroppsvekt (19).

I en analyse av data fra RE-LY-studien ble det anslått at man ved dosejusteringer basert på serumkonsentrasjonsmålinger kan redusere antallet alvorlige blødningshendelser ved behandling med dabigatran med 30–40 % sammenlignet med velregulert warfarinbehandling, uten økning i forekomsten av iskemiske hjerneslag (20).

**Analysemetodikk**

Serumkonsentrasjonen av de nye antikoagulasjonsmidlene kan bestemmes enten ved indirekte konsentrasjonsmålinger eller ved

direkte måling med væskechromatografi med massespektrometri (LC-MS/MS).

Ved de indirekte metodene beregnes legemiddelkonsentrasjonen ved at måling av modifisert trombintid for dabigatran og anti-faktor Xa-aktivitet for rivaroksaban og apiksaban sammenlignes med målinger i standarder med kjente legemiddelkonsentrasjoner. Disse metodene har vist tilfredsstillende nøyaktighet sammenlignet med direkte målinger med gullstandarden LC-MS/MS (21, 22), med unntak av ved lave konsentrasjoner (21, 23).

De indirekte konsentrasjonsmålingene, som nå tilbys ved noen store sykehus, utføres i citratplasma og har relativt kort svar-tid. Ved indirekte konsentrasjonsmålinger er imidlertid prøvens holdbarhet maksimalt 6–8 timer, noe som begrenser anvendelsesområdet for disse målingene til hovedsakelig sykehuspasienter. Tromboelastografi (TEG) er en enda hurtigere indirekte målemetode som ser ut til å gjenspeile serumkonsentrasjonen av de nye antikoagulasjonsmidlene på en tilfredsstillende måte

(24), men metoden er foreløpig ikke i klinisk bruk. Prøver til serumkonsentrasjonsmålinger med LC-MS/MS har lang holdbarhet, og vil derfor være det beste alternativet for prøver tatt ved legekontorer og ved sykehus der det ikke er et tilbud om funksjonelle målemetoder.

**Praktisk bruk**

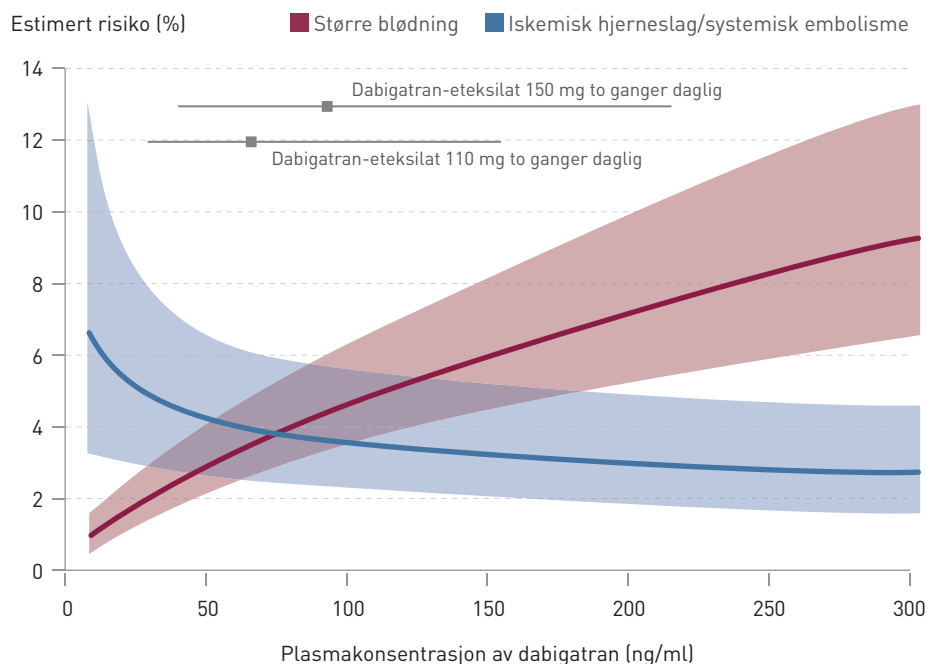
Vi foreslår at pasienter som behandles med de nye antikoagulasjonsmidlene på indikasjonene atrieflimmer, dyp venetrombose eller lungeembolisme, bør få utført en serumkonsentrasjonsmåling ved konsentrasjonslikevekt, dvs. tidligst fem halveringstider etter oppstart. Dersom pasienten har en serumkonsentrasjon som ligger utenfor det aktuelle referanseområdet, bør dosejustering vurderes. Pasienter over 75 år bør trolig også unngå serumkonsentrasjoner i øvre del av referanseområdet, med tanke på den økte blødningsrisikoen (9). Det samme vil også gjelde for pasienter som i tillegg bruker platehemmere.

Beslutninger om doseendringer på bakgrunn av serumkonsentrasjonsmålinger bør gjøres etter en helhetlig vurdering med vekt på pasientens øvrige risikofaktorer for blødning og tromboembolisme. Bruk av CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-skår for vurdering av risiko for tromboembolisme ved atrieflimmer og HAS-BLED-skår for vurdering av risiko for blødning kan bidra med nyttig beslutningsstøtte (25). Etter doseendringer bør det utføres en ny serumkonsentrasjonsmåling ved neste konsentrasjonslikevekt.

Senere i behandlingsforløpet kan det være aktuelt å ta nye serumkonsentrasjonsmålinger for å kontrollere pasienterleversen, ved endring i nyrefunksjonen, ved oppstart av eller avslutning med legemidler som kan medføre interaksjoner eller ved interkurrent sykdom. Man bør være spesielt oppmerksom på risikoen for redusert nyrefunksjon med ledsagende økte serumkonsentrasjoner av de nye antikoagulasjonsmidlene ved akutte sykdomstilstander med dehydrering hos eldre pasienter som bruker ACE-hemmere eller angiotensinreseptorantagonister.

I tilfeller der det ved pågående behandling oppstår blødninger, som tegn på mulig bivirkning, eller en tromboembolisk hendelse, som tegn på mulig terapivikt, bør det som rutine foretas en serumkonsentrasjonsmåling.

Dersom pasienten har en serumkonsentrasjon under referanseområdet til tross for høyeste anbefalte dose, er det viktig å forsikre seg om at vedkommende har tatt medikamentet som foreskrevet før man vurderer endringer i behandlingen. En slik doseøkning bør journalføres med begrunnelse. Ved en eventuell doseøkning utover det som er anbefalt, vil det være ekstra viktig å ta en



**Figur 2** Estimert risiko for henholdsvis større blødning og iskemisk hjerneslag/systemisk embolisme ved ulike plasmakonsentrasjoner av dabigatran hos en 72 år gammel mann med atrieflimmer, tidligere hjerneslag og diabetes mellitus. Bokser og linjer i øverste del av figuren indikerer mediane konsentrasjoner av dabigatran med tilhørende 10- og 90-prosentiler. Øverste linje gjelder dosen 150 mg x 2, nederste linje dosen 110 mg x 2. Data fra Reilly og medarbeidere [9], gjengitt med tillatelse

ny serumkonsentrasjonsmåling etter innstilt konsentrasjonslikevekt for å sikre at pasienten ikke oppnår for høye verdier. Ved serumkonsentrasjoner over referanseområdet bør klinikerne, før dosereduksjon vurderes, forsikre seg om at prøven er tatt medikamentfastende, som anbefalt.

Ved stabile serumkonsentrasjoner i ønsket område og uendret klinisk tilstand foreslår vi at pasienten får utført rutinemessige serumkonsentrasjonsmålinger med et intervall på 6–12 måneder.

En til enhver tid oppdatert oversikt over laboratorier som utfører analyser av de nye antikoagulasjonsmidlene finnes på Farmakologiportalen (26). Kliniske farmakologer knyttet til aktuelle laboratorier kan bidra som rådgivere ved vanskelige kliniske vurderinger knyttet til serumkonsentrasjonsmålinger av disse midlene.

### Referanseområder

Referanseområdet for dabigatran er basert på risikovurdering av de beskrevne data fra RE-LY-studien. Referanseområdene for rivaroksaban og apiksaban er i liten grad basert på kliniske endepunkter, men først og fremst på farmakokinetiske data fra studier ved ikke-klafferelatert atrieflimmer, hvor nedre og øvre grense er satt omkring 10- og 90-prosentilen for de aktuelle serumkonsentrasjonene (tab 4).

Referanseområdene er veiledende og gjelder for prøver som er tatt medikamentfastende før neste ordinære tablettinntak, det vil si 12–24 timer etter siste dose. Det finnes ingen kontrollerte kliniske studier hvor man direkte har vurdert den kliniske effekten av dosejusteringer av de nye antikoagulasjonsmidlene basert på serumkonsentrasjonsmålinger. Mangel

på slike studier medfører en usikkerhet knyttet til våre anbefalinger. Det er ønskelig at slike studier og nye kostnad-nytte-analyser knyttet til bruk av de nye midlene gjennomføres.

Ved Diakonhjemmet Sykehus har serumkonsentrasjonsanalyser av de nye antikoagulasjonsmidlene vært tilgjengelig siden 2014. Flest analyser er utført for dabigatran, og et påfallende trekk er at drøyt 80 % av dabigatranmålingene har ligget under referanseområdet (upubliserede data). Tilsvarende har en svensk gruppe rapportert om en betydelig andel serumkonsentrasjonsmålinger av dabigatran under referanseområdet ved oppfølging av en gruppe atrieflimmerpasienter fra en uselektert klinisk populasjon (27). Dette illustrerer at serumkonsentrasjonsanalyser kan være minst like viktig for å fange opp suboptimal antikoagulasjonseffekt som økt blødningsrisiko ved de nye antikoagulasjonsmidlene.

**Tabell 4** Forslag til referanseområder for serumkonsentrasjon av dabigatran, rivaroksaban og apiksaban

Legemiddel	Foreslått referanseområde
Dabigatran	100–300 nmol/l (50–150 ng/ml) <sup>1</sup>
Rivaroksaban	50–300 nmol/l (25–150 ng/ml) <sup>2</sup>
Apiksaban	50–300 nmol/l (25–150 ng/ml) <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Basert på risikovurdering i en studie ved atrieflimmer [9]

<sup>2</sup> Hovedsakelig basert på farmakokinetiske data [10]

<sup>3</sup> Hovedsakelig basert på farmakokinetiske data [11]

### Halvor Lundgaard (f. 1972)

er fastlege og under spesialisering i allmennmedisin. Han har for tiden en stilling som lege i spesialisering ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**Roar Dyrkorn (f. 1954)**

er spesialist i klinisk farmakologi og i allmennmedisin og overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, Seksjon for legemiddelsikkerhet, St. Olavs hospital.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**Charlotte L. Stokes (f. 1972)**

er spesialist i indremedisin og i geriatri og lege i spesialisering i klinisk farmakologi ved Seksjon for klinisk farmakologi, Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland universitetssykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**Espen Molden (f. 1972)**

er forskningsleder ved Senter for psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, og professor II ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo. Hans hovedfelt er farmakogenetikk og farmakokinetikk.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar fra legemiddelfirmaene Boehringer, AstraZeneca og Novartis for undervisning av leger og annet helsepersonell om betydningen av interaksjoner og farmakogenetisk variasjon for effekt og bivirkninger av kardiovaskulære legemidler.

**Olav Spigset (f. 1963)**

er spesialist i klinisk farmakologi, overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital, og professor i klinisk farmakologi ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

**Litteratur**

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
- Ghanima W, Atar D, Sandset PM. Nye perorale antikoagulasjonsmidler – en oversikt. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 1940–5.
- European Medicines Agency. Preparatomtale Pradaxa. [www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf) (15.3.2016).
- European Medicines Agency. Preparatomtale Xarelto. [www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf) (15.3.2016).
- European Medicines Agency. Preparatomtale Eliquis. [www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf) (15.3.2016)
- Molden E. P-glykoprotein – en pumpe av betydning for legemiddelrespon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2921–3.
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 321–8.
- Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 1–16.
- Skeppholm M, Al-Aieshy F, Berndtsson M et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor apixaban treatment in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 2015; 136: 148–53.
- FDA. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). Washington D.C.: The U.S. Food And Drug Administration, 2010. [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/022406Orig1s000ClinPharmR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022406Orig1s000ClinPharmR.pdf) (15.3.2016).
- Center for drug evaluation and research. Clinical review. Washington D.C.: The U.S. Food And Drug Administration, 2012. [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202155Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155Orig1s000MedR.pdf) (15.3.2016).
- Upreti VV, Wang J, Barrett YC et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 908–16.
- Aronson JK, Hardman M. ABC of monitoring drug therapy. Measuring plasma drug concentrations. *BMJ* 1992; 305: 1078–80.
- Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol* 2013; 29 (suppl): S24–33.
- Hov I, Bjartnes M, Slørdal L et al. Tas legemidler som foreskrevet? *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 418–22.
- Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroxaban og apixaban (IS-2050) Oslo: Helse-direktoratet, 2015. <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-warfarin-og-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroxaban-og-apixaban> (15.3.2016).
- Baglin T, Keeling D, Kitchen S. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2012; 159: 427–9.
- Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014; 349: g4670.
- Schmohl M, Gansser D, Moschetti V et al. Measurement of dabigatran plasma concentrations by calibrated thrombin clotting time in comparison to LC-MS/MS in human volunteers on dialysis. *Thromb Res* 2015; 135: 532–6.
- Beyer J, Trujillo T, Fisher S et al. Evaluation of a heparin-calibrated antifactor Xa assay for measuring the anticoagulant effect of oral direct Xa Inhibitors. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 22: 423–8.
- Al-Aieshy F, Malmström RE, Antovic J et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor exposure of rivaroxaban at trough and peak in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 671–9.
- Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD et al. Use of thromboelastography (TEG) for detection of new oral anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 665–73.
- Lane DA, Lip GY. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 126: 860–5.
- Farmakologiportalen. Norsk portal for legemiddel- og rusmiddelanalyser. [www.farmakologiportalen.no](http://www.farmakologiportalen.no) (8.8.2016).
- Skeppholm M, Hjemdahl P, Antovic JP et al. On the monitoring of dabigatran treatment in «real life» patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 2014; 134: 783–9.

Mottatt 18.3.2016, første revisjon innsendt 24.6.2016, godkjent 8.8.2016. Redaktør: Geir W. Jacobsen.