

Publisert: 30.5.2011

Dabigatran versus warfarin

Spørsmål

Dabigatran eteksilat (Pradaxa) tabletter har vært omtalt i media som alternativ til warfarin (Marevan) som forebyggende behandling av blodpropp. Er dette behandling som er tilgjengelig i Norge? Hvor effektiv er den forebyggende effekten av dabigatran?

Svar

Dabigatran fikk markedsføringstillatelse i Norge 18. mars 2008 og fins tilgjengelig under handelsnavnet Pradaxa. Dabigatran eteksilat er et småmolekylært prodrug uten farmakologisk aktivitet. Etter oral administrasjon absorberes dabigatran eteksilat raskt, og omdannes til dabigatran ved esterasekatalysert hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en kompetitiv, reversibel direkte trombinhemmer og hemmer fritt trombin, fibrinbundet trombin og trombinindusert plateaggregasjon. Det er en klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjonen av dabigatran og graden av antikoagulasjonseffekt på bakgrunn av fase II-studier. I hovedstudiene som ligger til grunn for godkjenningen har dabigatran vist 'non-inferiority' i forhold til enoksaparin hos pasienter som har gjennomgått elektiv total kneprotesekirurgi eller total hofteprotesekirurgi. Anbefalt behandlingstid for disse indikasjonene er henholdsvis 10 dager og 28-35 dager (1-3).

Et viktig juridisk poeng (ikke minst i forhold til eventuell refusjonssøknad) er at i Norge og Europa forøvrig har dabigatran foreløpig bare godkjent indikasjon som primær forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi (1, 2). I USA har dabigatran godkjent indikasjon til forebyggelse av slag og systemisk emboli hos pasienter med klaffeavhengig atrieflimmer. I studiene som ligger til grunn for godkjenningen i USA har dabigatran vist 'non-inferiority' i forhold til warfarin hos pasienter med klaffeavhengig atrieflimmer (4). Det er viktig å gjøre oppmerksom på at doseringen er ulik for dabigatran etter henholdsvis kirurgi og atrieflimmer, både når det gjelder dose og frekvens (1, 4).

Det er begrenset klinisk erfaring med dabigatran hos yngre (<18 år) og eldre pasienter (>75 år). Produsentstudier hvor man ser på langtidsbehandling med dabigatran ved venøs tromboembolisk sykdom er underveis, men er foreløpig ikke publisert (5). En kinesisk oversiktsartikkel har nylig oppsummert tilgjengelige data for dabigatran som følger:

- * Dabigatran ser ikke ut til å ha dårligere effekt, total sikkerhet eller interaksjonspotensiale enn relevante alternativer ved henholdsvis gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi, eller klaffeavhengig atrieflimmer.
- * Dabigatran har vist en liten, men signifikant økt risiko for hjerteinfarkter sammenlignet med warfarin hos atrieflimmerpasienter i kliniske studier.
- * Langtidsbehandling kan kompliseres av at nesten 20% av pasientene får gastrointestinale bivirkninger av dabigatran.
- * I motsetning til for warfarin fins ingen antidot til dabigatran, noe som vil være en klar ulempe ved større blødninger (6).

I det siste er det meldt om [livstruende bivirkninger](#) av dabigatran i Norge.

Konklusjon

Dabigatran er tilgjengelig behandling i Norge og har godkjent indikasjon ved gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. Dabigatran er vist å ikke være mindre effektivt enn enoksaparin ved disse indikasjonene med behandlingstid opptil 35 dager. Dabigatran er også vist å ikke være mindre effektivt enn warfarin ved klaffeavhengig atrieflimmer, men da i et annet doseringsregime enn etter kirurgi. Sikkerheten ved langtidsbehandling med dabigatran er foreløpig ikke

dokumentert. Tilsynelatende gir dabigatran litt høyere risiko for hjerteinfarkt enn warfarin, og det finnes ikke noe antidot for dabigatran.

Dabigatran eteksilat (Pradaxa) tabletter har vært omtalt i media som alternativ til warfarin (Marevan) som forebyggende behandling av blodpropp. Er dette behandling som er tilgjengelig i Norge? Hvor effektiv er den forebyggende effekten av dabigatran?

Referanser

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Pradaxa.
<http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist endret: 21. januar 2011).
2. Statens legemiddelverk. Pradaxa (dabigatran eteksilat) og Xarelto (rivaroksaban) – forebyggende mot blodpropp ved operasjoner – Legemiddelanmeldelse.
http://www.legemiddelverket.no/upload/legemiddelanmeldelse_pradaxa_april2009.pdf (Publisert: April 2009).
3. European Medicines Agency (EMA). Summary of product Characteristics (SPC) Pradaxa.
<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp> (Sist endret: 18. mars 2008).
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Label information Pradaxa.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda> (Revidert: 1. september 2010).
5. RELIS database 2011; spm.nr. 56, RELIS Sør-Øst. <http://www.relis.no/database>
6. Ma TK, Yan BP et al. Dabigatran etexilate versus warfarin as the oral anticoagulant of choice? A review of clinical data. *Pharmacol Ther* 2011; 129(2): 185-94.