



Bachelorgradsoppgave

Sammenligning av effekt og sikkerhet hos de perorale antikoagulerende legemidlene warfarin (Marevan) og dabigatran (Pradaxa)

A comparison of the effect and safety of the oral anticoagulants warfarin (Marevan) and dabigatran (Pradaxa)

Skrevet av Sofie Nærland

R-BACH

Bachelorgradsoppgave i farmasi

Namsos
Høgskolen i Nord-Trøndelag - 2015



Innhold

1. INNLEDNING	1
1.1. Bakgrunn for valg av tema og problemstilling	1
1.2. Redegjørelse av førforståelse	1
1.3. Presentasjon av problemstilling, avgrensninger og begrepsavklaring	1
1.4. Oppgavens disposisjon	2
2. METODE	2
2.1. Beskrivelse av valgt metode	3
2.2. Beskrivelse av hvilke data som er samlet inn, og hvorfor disse er valgt	3
2.3. Hvordan har datainnsamling foregått?	4
2.4. Metodekritikk og kildekritikk	5
3. TEORI OG RESULTAT	7
3.1. Hemostase og trombose	7
3.2. Blodets koagulasjonsprosesser	7
3.3. Antikoagulerende legemidler	10
3.4. Warfarin (Marevan)	10
3.4.1. Virkningsmekanisme	11
3.4.2. Farmakokinetikk	12

3.4.3.	Metabolisme	12
3.4.4.	Dosering og monitorering av effekt	13
3.4.5.	Reversering av effekt.....	14
3.4.6.	Bivirkninger	14
3.4.7.	Interaksjoner.....	14
3.5.	Dabigatran (Pradaxa)	15
3.5.1.	Virkningsmekanisme	15
3.5.2.	Farmakokinetikk.....	15
3.5.3.	Metabolisme	16
3.5.4.	Dosering og monitorering.....	16
3.5.5.	Reversering av effekt.....	16
3.5.6.	Bivirkninger	17
3.5.7.	Interaksjoner.....	17
3.6.	Noen studietyper og begreper som benyttes i studiene	18
3.7.	Sammenligning av dabigatran og warfarin.....	19
3.7.1.	RE-LY-studien.....	19
3.7.2.	RE-COVER og RE-COVER II.....	20
3.8.	Studier etter markedsføring	22
4.	DISKUSJON	23
4.1.	Effekt.....	23
4.1.1.	RE-LY studien og RELY-ABLE	24
4.1.2.	RE-COVER og RE-COVER II.....	26
4.1.3.	Studier etter markedsføring av dabigatran	26
4.1.4.	Postoperativ behandling	27
4.1.5.	Effekt mot hjerteinfarkt.....	27
4.2.	Sikkerhet.....	28

4.2.1. Bivirkninger	28
4.2.2. Reversering av effekt.....	31
4.2.3. Interaksjoner.....	31
5. KONKLUSJON.....	32
6. REFERANSER	33
7. VEDLEGG	37

ANTALL ORD: 10 235

1. INNLEDNING

1.1. Bakgrunn for valg av tema og problemstilling

Temaet jeg har valgt for min oppgave er perorale antikoagulerende legemidler. Det har de siste årene kommet tre nye varianter av slike legemidler på markedet, dabigatran, apiksaban og rivaroksaban. Jeg tenkte at dette var et tema der det hadde skjedd lite nytt de siste tiårene, før disse nye legemidlene kom, og jeg synes derfor dette var spennende. Perorale antikoagulantia er legemidler som er mye brukt i Norge (1), som en vil komme mye borti dersom en jobber i et apotek, og som det dermed er greit å vite en del om.

1.2. Redegjørelse av førforståelse

Før jeg valgte tema til min oppgave hadde vi hatt farmakologiundervisning, slik at jeg kjente til hvordan de ulike perorale antikoagulantia fungerer. Jeg var også kjent med at de nye legemidlene skulle være fordelaktige i bruk i forhold til warfarin med tanke på dosering, monitorering og interaksjoner, samtidig som jeg var klar over at det ikke finnes en antidot for de nye legemidlene på samme måte som for warfarin. Jeg hadde ikke tenkt over hvordan de nye perorale antikoagulantia var undersøkt for å få markedsføringstillatelse, og hvilken effekts- og sikkerhetsprofil de hadde vist i forhold til warfarin.

1.3. Presentasjon av problemstilling, avgrensninger og begrepsavklaring

Ved mine første litteratursøk så jeg at det fantes mye informasjon om perorale antikoagulantia. Jeg valgte derfor å ha fokus på warfarin, samt ett av de nye, og heller gå nøyere inn på disse. Av de nye perorale antikoagulantia valgte jeg å ha fokus på dabigatran, fordi det er et av disse nye legemidlene som er mest brukt, samt at når jeg har jobbet i apotek har jeg sett at det har oppstått noe ny informasjon i forbindelse med dabigatranbruk etter at det ble markedsført.

Problemstillingen min lyder som følger: «*Sammenligning av effekt og sikkerhet hos de perorale antikoagulerende legemidlene warfarin (Marevan) og dabigatran (Pradaxa)*»

Det ble valgt å ha særlig fokus på ny informasjon om dabigatran som har dukket opp det siste året. Med det siste året var det ment fra og med 01.01.2013 til oppgaven ble levert, altså en periode på litt over ett år. Grunnen til at det ble lagt særlig vekt på dabigatran i søkene, var at dette er et relativt nytt legemiddel som jeg tenker at det kan ha blitt oppdaget ny informasjon om etter markedsføring.

Med effekt menes her legemidlenes evne til å hindre dannelse av blodpropp. Med sikkerhet menes her bivirkninger, interaksjoner og reversering av effekt. Bivirkninger er utilsiktede, skadelige virkninger av et legemiddel. (2). Interaksjoner oppstår når virkningen av et legemiddel påvirkes av et annet legemiddel eller en annen substans. Disse kan være farmakodynamiske eller farmakokinetiske. Farmakodynamiske interaksjoner medfører ikke en endring i legemidlets plasmakonsentrasjon, men påvirker likevel den farmakologiske effekten. Dette kan for eksempel oppstå dersom legemidler har lik eller motsatt virkningsmekanisme. Farmakokinetiske interaksjoner medfører en endring i legemidlets plasmakonsentrasjon. Dette kan for eksempel oppstå som følge av at legemidlets absorpsjon eller metabolisme påvirkes. (3). Reversering av dabigatran og warfarins effekt kan i enkelte tilfeller være nødvendig for å unngå alvorlig, og i verste fall dødelige utfall. Dette ble derfor også inkludert i sikkerhetsdelen.

1.4. Oppgavens disposisjon

Etter oppgaves innledning følger methodedelen. Her beskrives det hvordan jeg har gått frem for å løse oppgaven min og prøve å besvare problemstillingen. Deretter er det en teori- og resultatdel. Her er det tanken at leseren først skal få litt bakgrunnskunnskap, som gjør oppgaven lettere å lese, før funn fra litteratursøk fremstilles. Deretter følger en diskusjonsdel, hvor resultatene drøftes før oppgaven oppsummeres i konklusjonsdelen til slutt.

2. METODE

I følge Vilhelm Aubert er metode: *«En fremgangsmåte, et middel til å løse problemer og komme frem til ny kunnskap. Et hvilket som helst middel som tjener dette formålet, hører med i arsenalet av metoder»*. En metode sier altså noe om hvordan en bør gå fram for å få tilgang til kunnskapen en trenger (4).

2.1. Beskrivelse av valgt metode

Problemstillingen i denne oppgaven er farmakologisk rettet. Den går ut på å finne informasjon om ting som det allerede er publisert materiale om. Det er utført studier for sammenligning av effekt og sikkerhet, samtidig som det er publisert nytt materiale om de aktuelle legemidlene. Metoden som er benyttet for å besvare problemstillinger er derfor litteratursøk. Målet med oppgaven er å samle informasjon som allerede er funnet og publisert, og sette dette i en sammenheng for å besvare problemstillingen. Intervju ble utelukket, da dette bare gir få personers synspunkt, mens denne oppgaven tar sikte på å finne verdier for større grupper legemiddelbrukere. Oppgaven er skrevet i samsvar med etiske retningslinjer for studentoppgaver.

2.2. Beskrivelse av hvilke data som er samlet inn, og hvorfor disse er valgt

De fleste kildene som er brukt for å besvare oppgaven var i stor grad kvantitative, da data ble fremstilt som målbare enheter. (4). For å besvare problemstillingen er det i hovedsak benyttet primærkilder, blant annet i fra RE-LY og RE-COVER studiene. Det ble i noen tilfeller benyttet sekundærkilder, da tiden ble en begrensende faktor i innhenting av informasjon. I tillegg var det interessant å se på sekundærkilder som stilte seg kritisk til primærkildene som ble brukt, for å få i gang en diskusjon. En primærkilde er originalartikkelen, mens en sekundærkilde er en oppsummeringsartikkel. (5). Ved bruk av sekundærkilder er det viktig å være klar over at det som kommer frem i disse kildene kan være preget av forfatterens egne meninger og synspunkt i varierende grad.

Når artikler skulle velges ut til oppgaven, ble det lagt vekt på om tidsskriftene de var publisert i hadde et vitenskapelig nivå. Database for statistikk om høgre utdanning ble brukt for å sjekke tidsskriftenes vitenskapelige nivå. (6). Det ble også vurdert om artiklene var troverdige, objektive, nøyaktige og egnede (TONE). For å vurdere troverdighet ble det lagt vekt på forfatterens kompetanse innen emne, objektivitet ble vurdert ut ifra blant annet eventuelle interessekonflikter. Nøyaktighet omfatter blant annet saklighet og oppdateringstidspunkt, mens artikler ble sett som egnede dersom de ble vurdert til å ha et passende faglig nivå, og informasjon som omhandlet temaet i denne oppgaven. (7).

2.3. Hvordan har datainnsamling foregått?

Mye av litteraturen som er brukt er hentet fra vitenskapelige tidsskrifter. Det er også brukt blant annet fagbøker (3) (8) og helsedirektoratets antikoagulasjonsveileder (9) for å innhente informasjon. Statens legemiddelverk og RELIS ble også kontaktet med spørsmål om informasjon om innmeldte bivirkninger og eventuelle endringer i preparatomtalen (SPC) til Pradaxa i Norge.

Tabell 1: Beskrivelse av hvilke søk som er utført i ulike vitenskapelige databaser, dato for utført søk, søkeord som ble brukt og eventuelle avgrensninger, samt antall treff.

Database/Søkemotor	Dato for søk	Søkeord	Avgrensninger	Antall treff
Tidsskrift for den norske legeforening	11.09.2014	Nye perorale antikoagulantia		5
PubMed	15.09.2014	oral anticoagulant AND dabigatran		1162
PubMed	16.09.2014	non vitamin K oral anticoagulants		605
PubMed	16.09.2014	Dabigatran AND side effects		811
PubMed	08.10.2014	RE-LY trial		139
PubMed	15.10.2014	Dabigatran	Dato: 01.01.2013-15.10.2014 Clinical trial	50
PubMed	15.10.2014	Dabigatran	Dato: 01.01.2013-15.10.2014 Case reports	90
PubMed (MeSH søk)	19.10.2014	Warfarin	Pharmacokinetics, pharmacology, administration and dosage	100
Embase	23.11.2014	Dabigatran	Dabigatran OR dabigatran etexilate ble valgt, begge med explode Current year	

PubMed	23.11.2014	Dabigatran hemoclot	Dato: 01.01.2013- 15.10.2014	20
Medline	06.01.2015	Dabigatran	2013-current Dabigatran keyword	423
Medline	06.01.2015	Dabigatran	2013-current Anticoagulant, antagonists and inhibitors	89
RELIS	09.01.2015	Dabigatran		114
RELIS	09.01.2015	Pradaxa		113

Alle søk ble begrenset til resultater med tilgjengelig fulltekst. Kilder der en måtte betale for fulltekst ble utelukket. I starten av søkeprosessen ble det utført breie søk, for å få et overblikk over hva som fantes av informasjon om det valgte emnet, her ble ikke alle treffene systematisk gjennomgått, bare de første, som gjerne ses på som mest relevante. Etter hvert ble søkene mer avgrenset for å redusere antall treff og se etter mer spesifikke sider innenfor emnet. Det ble søkt i flere databaser, for at mest mulig av tilgjengelig informasjon skulle lokaliseres. Noen av treffene som ble funnet ved de systematiske søkene ble utelukket bare ved å lese tittelen, mens andre ble utelukket etter at abstraktet var lest. Noen artikler ble lest fullstendig og deretter utelukket. De resterende artiklene ble så benyttet for å besvare problemstillingen. I tillegg til systematiske søk har det også blitt foretatt manuelle søk, for eksempel på Google. Noen av de kildene som ble brukt i oppgaven ble også funnet ved å se i litteraturlisten til andre artikler. Søkene ble i hovedsak rettet mot dabigatran. Dette var fordi warfarin er et legemiddel som er brukt i lang tid, og som derfor er bedre kjent med tanke på langtidseffekter og bivirkninger.

2.4. Metodekritikk og kildekritikk

Metoden ga her et innblikk i studier hvor bruk av de aktuelle legemidlene ble sett hos store befolkningsgrupper, og mindre caserapporter som bare innebar få individer. Litteraturen inneholdt mye informasjon om emnet, og metodevalget så ut til å være riktig i forhold til problemstillingens oppbygning. Når en foretar et litteratursøk, utelukkes gjerne noe av informasjonen om mange av pasientenes egne oppfatning av sin legemiddelbruk, da

litteraturen gjerne gis ut av mennesker som har profesjonell erfaring innen emnet det skrives om. Dette viste seg å være et relativt stort tema, hvor det fantes mye tilgjengelig informasjon, dette gjorde at det ble litt vanskelig å få en oversikt over hva som fantes av informasjon. Avgrensningene som ble gjort under litteratursøkene kan medføre at god litteratur ble utelukket, men det var nødvendig for å komme ned i treff, slik at alle kunne gjennomgå og vurderes. I tillegg var oppgavens problemstilling bygget opp på en slik måte at disse avgrensningene var nødvendig for å kunne besvare denne best mulig. Det ble blant annet gjort avgrensninger i forhold til tidsrom, for å finne den nyeste litteraturen. Dette kan medføre at eldre litteratur, som fortsatt var fra etter dabigatrans markedsføring, til en viss grad kan ha blitt utelukket. Det ble også utført søk uten tidsbegrensning, men dette var søk for å få en viss oversikt over informasjon som fantes om emnet, og resultatene ble ikke like grundig gjennomgått. Det var tenkt å se etter ny informasjon som har oppstått i forbindelse med dabigatran etter at det ble markedsført, og tatt mer i bruk. Noen nye studier ble funnet under kildesøk, men det ble ikke funnet særlig mye ny informasjon om dabigatran, som ikke ble kjent under de tidligere studiene.

Alle tidsskrifter som ble brukt i oppgaven var på nivå 1 eller 2, noe som vil si at de var godkjent som vitenskapelige, slik at andre enn forfatterne har vurdert artikkelen. (6). Ikke alle artikler som ble benyttet i oppgaven oppfyller i like stor grad alle krav i TONE, men dette tas det hensyn til i diskusjonen. Det kunne muligens vært gunstig å bruke flere metaanalyser, som inneholder analyse av resultater fra flere studier. (10). De metaanalysene som ble funnet under litteratursøk var imidlertid sammenligninger av dabigatran og andre direkte perorale antikoagulantia, noe som gjorde at disse var litt utenfor oppgavens problemstilling. Det var ønskelig med store studier som innebar mange deltakere, og som dermed i større grad kunne generaliseres. Det er også tatt med noen mindre studier, og case-rapporter hvor det gjerne er snakk om bare en eller noen få pasienter. Dette kan ikke generaliseres på samme måte som en større studie, men kan likevel vise interessante trender. Det ble imidlertid lagt mest vekt på og tillitt til de større studiene. Mer spesifikk kildekritikk blir utført i diskusjonsdelen.

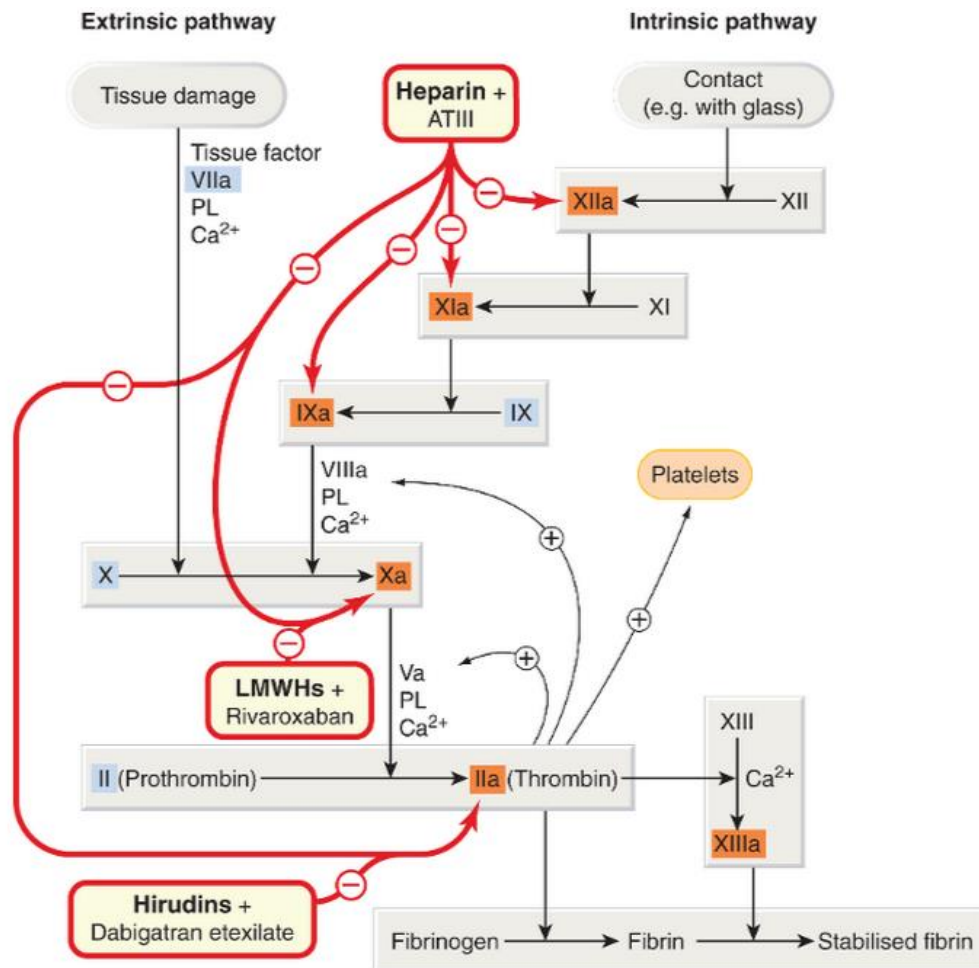
Resultatene i studiene ble i noen tilfeller oppgitt forskjellig, i tillegg til at det ikke alltid var avgrenset hvilken indikasjon legemidlene ble gitt ved. Dette medførte at det i noen tilfeller var vanskelig å sammenligne studiene med hverandre.

3. TEORI OG RESULTAT

3.1.Hemostase og trombose

Hemostase er de prosessene som i utgangspunktet skal hindre blodtap ved skade på blodkar. Når et sår oppstår, trekker blodårene seg sammen og blodplater aktiveres og fester seg til sårstedet, hvor de danner en plugg. I tillegg dannes fibrin, som forsterker denne pluggen. Hemostase kan også forekomme uten at en blødning er til stede. Trombose er den patologiske dannelsen av en hemologisk plugg i blodårene, som oppstår når det ikke pågår en blødning. Årsaker til at trombose oppstår kan være skade på åreveggen (for eksempel fordi aterosklerotisk plakk sprekker), endret blodstrøm (for eksempel ved atrieflimmer eller stillesitting) eller unormal koagulering (for eksempel ved bruk av enkelte p-piller og i sene faser av graviditet). Det er forskjell på tromber som dannes i arterier og de som dannes i vener. Arterielle tromber kalles også hvite tromber. Disse består hovedsakelig av en blanding blodplater og fibrin. De er ofte assosiert med aterosklerose. Slike tromber kan avbryte blodstrøm og forårsake iskemi eller død (infarkt) av vevet nedenfor blokkeringen. Venøse tromber kalles også røde tromber, og består hovedsakelig av røde og hvite blodceller, samt fibrin. (11) (3). Tromber kan løsne fra stedet de dannes og fraktes med blodstrømmen. En trombe som fraktes på denne måten kalles en embolus, dette kan være alvorlig da den kan sette seg fast hvis den fraktes til smalere blodårer. (3).

3.2.Blodets koagulasjonsprosesser



Figur 1: Oversiktsfigur over koagulasjonskaskaden og dabigatrans virkningsmekanisme. Bokstaven a bak koagulasjonsfaktorene viser at disse er aktivert. (3).

Endotellaget i blodårene danner, og er lagringssted for, flere komponenter som er viktige i hemostaseprosessen. Dette innebærer blant annet, van Willebrand faktor (som er involvert i plateadhesjon og koagulasjon), vevsfaktor og plasminogen aktivator hemmer (involvert i stabilisering av blodplateplugg). (3). Det bygges ved hjelp av blant annet disse opp en blodplateplugg som tetter igjen skade og stopper blødning. (12). Når pluggen dannes, fester koagulasjonsfaktorer seg til denne, og koagulasjonskaskaden finner sted (figur 1). Hovedtrinnet i koagulasjonskaskaden er omdannelsen av løselig fibrinogen til uløselig fibrin. Dette skjer ved hjelp av trombin (faktor IIa), og er det siste trinnet i kaskaden. (3). Fibrin danner et tredimensjonalt nettverk som forsterker blodpluggen. (12). Komponentene i koagulasjonskaskaden er hele tiden til stede i blodet som inaktive forgjengere til koenzymer

og proteolytiske enzymer. Disse aktiveres ved proteolyse. (3). Proteolyse skjer ved hjelp av proteolytiske enzymer, og er oppspaltning av proteiner til mindre deler. (13).

Aktivering av en liten mengde av en koagulasjonsfaktor medfører aktivering av en større mengde av neste faktor i kaskaden, og slik fortsetter det. Det finnes også inhibitorer som nøytraliserer faktorene, slik at koagulasjon skal kunne kontrolleres bedre. Et eksempel er Antitrombin III. Den intrinsiske (indre) veien av koagulasjonskaskaden aktiveres når blod kommer i kontakt med en overflate, som glass. (3). Alle elementene i denne delen finnes i blodbanen. Den ekstrinsiske (ytre) veien innebærer vevsfaktor, som finnes utenfor blodbanen, blant annet i karveggen. (12). Ved vevsskade utsettes blodet for vevsfaktorer, noe som fører til at en liten mengde trombin dannes. Dette medfører igjen en rekke positive tilbakekoplinger, og enda mer trombin dannes. Vevsfaktor er en cellulær reseptor for koagulasjonsfaktor VII. Ved nærvær av Ca^{2+} katalyseres aktivering av denne faktoren. Når faktor VII er aktivert, kan denne igjen aktivere andre faktorer i koagulasjonskaskaden. Faktor Xa aktiverer protrombin til trombin (Ca^{2+} , fosfolipider og faktor Va må være til stede for dette). (3). Trombin kløyver fibrinogen til fragmenter som så danner fibrin. I tillegg aktiverer trombin fibrinoginase (faktor XIII a), som styrker bindinger mellom fibrin, og dermed stabiliserer koagulatet som dannes. Andre oppgaver trombin har, er blant annet å forårsake plateaggregering og stimulerer celledeling. (3).

Endotellaget danner i tillegg nitrogenoksid, prostaglandin I_2 og adenosin, som alle hemmer platefunksjon og uttrykker trombomodulin, som er en reseptor for trombin. Når trombin koples til trombomodulin aktiverer det protein C, som er en vitamin K-avhengig antikoagulant. Aktivert protein C inaktiverer koagulasjonsfaktorer Va og VIIa ved hjelp av sin kofaktor, protein S. (3).

For å unngå trombedannelse kan antikoagulerende legemidler benyttes (3). Blant annet atrieflimmer og dyp venetrombose kan behandles med antikoagulantia. Atrieflimmer innebærer at hjertet slår ujevnt, og ofte for fort. Det oppstår når det dannes ukoordinerte elektriske impulser i atrieveggen. Atriene trekker seg da ikke sammen effektivt, og impulsene blir ujevne. Fordi blodet ikke pumpes effektivt ut fra venstre forkammer ved atrieflimmer, samles det her. Dette kan igjen medføre at koagulasjonssystemet aktiveres, fordi blodet

transporteres tregere, og det kan dannes blodpropp. Blodproppen kan transporteres til kroppens andre organer, blant annet hjernen og da medføre hjerneslag. Det kan derfor være nødvendig med antikoagulerende behandling hos individer med atrieflimmer. (14). Pasienter med atrieflimmer har 5 ganger så stor risiko for å få et iskemisk slag som de uten atrieflimmer. (15). Dyp venetrombose er dannelse av blodpropp i en dyptliggende vene, for eksempel i ankel. Dersom en vene sperres av en blodpropp, hindres transport av blod gjennom denne venen. Dette medfører at blodet samles under venen, og dette området hovner opp. Dersom blodproppen løsner, kan den transporteres med blodet og for eksempel sette seg fast i lungekretsløpet, slik at det oppstår lungeembolisme. (16). Lungeembolisme skyldes at blodpropper er fraktet med blodet til lungekretsløpet, og setter seg fast her. Dette medfører at blodtilførselen til de områdene den tilstoppede blodåren forsyner hindres. Over 90% av blodproppene som setter seg fast i lungekretsløpet dannes i venene i beina eller bekkenet. (17). De som har opplevd en dyp venetrombose eller lungeembolisme, er gjerne disponert for å få dette igjen. Det er derfor viktig å sette i gang forebyggende behandling med antikoagulerende legemidler. (18).

3.3. Antikoagulerende legemidler

Antikoagulerende legemidler har effekt på koagulasjonskaskaden som resulterer i at koagulasjon hemmes. På grunn av sin virkning vil disse legemidlene alltid medføre en økt risiko for blødning. (3). I helsedirektoratets veileder er det ikke oppgitt hvilket antikoagulantium som er førstevalg ved behandling av tilstander der flere av disse legemidlene har godkjent indikasjon. (9). Warfarin er fortsatt det mest brukte antikoagulerende legemidlet i Norge, selv om forskrivning av apixaban, rivaroxaban og dabigatran har økt de siste årene (Vedlegg 1) (1).

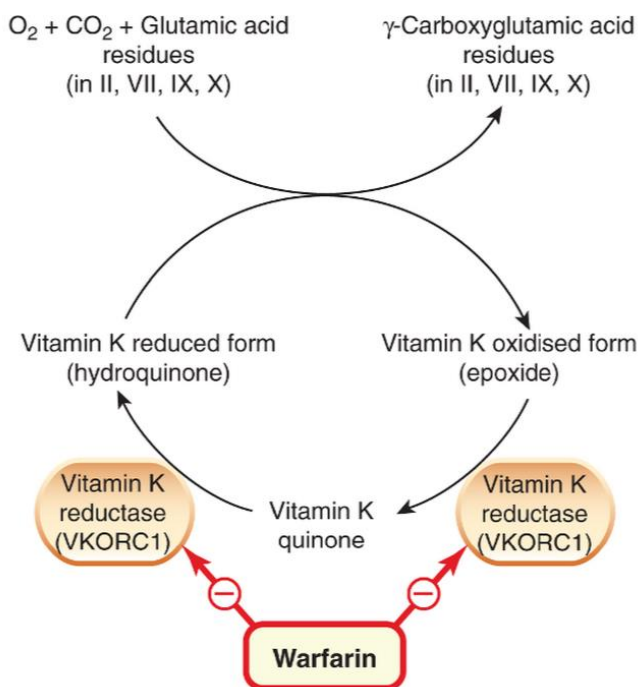
3.4. Warfarin (Marevan)

Marevan ble første gang markedsført i Norge i 04.10.1962. (19). Godkjente indikasjoner for warfarin er ifølge preparatomtalen: *«Trombose og emboli: Tidsbegrenset behandling ved bl.a. akutt venetrombose og lungeemboli sammen med heparin eller lavmolekylært heparin, postoperativ trombose, akutt hjerteinfarkt (venetromboseprofylakse), som supplement til kirurgisk eller trombolytisk trombosebehandling og elektrokonvertering av atrieflimmer/flutter. Langtidsbehandling ved bl.a. residiverende venøs trombose og*

lungeemboli, klaffe- og karproteser (eventuelt i kombinasjon med acetylsalisylsyre), koronarsykdom, TIA (transitoriske ischemiske atakker) og perifere arterielle tromboser, sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt og atrieflimmer». (19).

3.4.1. Virkningsmekanisme

Koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X inneholder aminosyren glutaminsyre, som må karboksyleres for at faktorene skal dannes. γ -karboksylering av glutaminsyre skjer etter at aminosyrekjedene i koagulasjonsfaktorene er dannet, denne prosessen skjer ved hjelp av et karboksylase-enzym. Dette enzymet er avhengig av vitamin K for å kunne gjennomføre karboksyleringen. For å kunne utøve sin effekt i denne prosessen, må vitamin K være redusert. Under karboksyleringen av disse faktorene oksideres vitamin K. Enzymet Vitamin K epoksid reduktase komponent 1 (VKORC1) omdanner vitamin K fra oksidert form (epoksid) via et mellomledd (quinone), til den reduserte formen, som kalles hydroquinone, og det kan da igjen fungere som en kofaktor i karboksylering av glutaminsyre. Warfarin er en vitamin K antagonist. Det har sin effekt ved å hemme enzymet VKORC1 kompetitivt, og dermed reduksjon av vitamin K epoksid, til den aktive formen, hydroquinone. Dette medfører at karboksylering av glutaminsyre ikke i like stor grad finner sted i koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X, og at de dermed ikke kan utføre sin effekt. (3).



Figur 2: Vitamin K sin påvirkning på koagulasjonsfaktorer og warfarins virkningsmekanisme.
(3).

Warfarin hemmer også aktiviteten til antikoagulanten protein C, som har en kortere halveringstid enn de vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorene. Dette kan medføre at sjansen for utvikling av trombose er økt ved behandlingsstart, før warfarin får full effekt. (3).

3.4.2. Farmakokinetikk

Warfarin er en racemisk blanding av R- og S-enatiomere former, absorberes nesten fullstendig fra gastrointestinaltrakten, og har en høy proteinbinding på 97-99 %. (19). Effekten av warfarin utvikles over tid, den inntreffer 12-16 timer etter administrasjon, og full effekt oppnås først etter minst 4-5 dager med behandling. (3) (20). Dette er fordi det allerede finnes karboksylerte koagulasjonsfaktorer i kroppen, og disse må brytes ned før full effekt inntreffer. Halveringstidene på de ulike vitamin K avhengige koagulasjonsfaktorene ligger i området 6-60 timer. Hovedeffekten oppnås ved reduksjon av faktor II og faktor X. (20). Racemisk warfarin har en halveringstid på ca. 40 timer, som kan variere veldig mellom ulike individer. (19). Halveringstiden endres ikke ved nedsatt nyrefunksjon. (9). Effekten av warfarin vedvarer i 4-5 dager etter en inntatt dose, da nye koagulasjonsfaktorer må dannes før disse kan ha effekt. (3). På grunn av at det tar en stund før legemidlet får full effekt, vil det i tilfeller som krever rask antikoagulasjon være gunstig å administrere parenteralt antikoagulantium i tillegg, til warfarin får full effekt. (19). Dette bør også alltid gis til mennesker med protein C- eller protein S mangel i oppstartsfasen. (21).

3.4.3. Metabolisme

De ulike enantiomerene av warfarin har ulik metabolisme og farmakologisk respons. S-enantiomeren er mest potent med tanke på hemming av VKORC1. Begge enantiomerene metaboliseres ved hjelp av cytokrom P-450 (CYP)-systemet. (19). Dette er en gruppe enzymer som hovedsakelig finnes i leveren. De kan gjøre fettløselige substanser mer vannløselige, slik at disse lettere kan skilles ut via nyrene. Disse enzymene deltar i metabolismen av mange legemidler. Flere legemidler påvirker disse enzymenes aktivitet, noe som medfører at metabolismen (og dermed konsentrasjon i kroppen) av legemidler kan

påvirkes. (22). S-enantiomeren metaboliseres hovedsakelig av CYP 2C9. R-enantiomeren metaboliseres hovedsakelig av CYP 1A2 og CYP 3A4. Metabolittene som dannes er lite eller ikke aktive. (19). CYP2C9 er polymorfisk (finnes i ulike varianter hos ulike individer). For eksempel kan en variant av CYP2C9 som medfører at warfarin metaboliseres saktere, føre til økt blødningsrisiko på grunn av forhøyet antikoagulerende effekt. (21). Også VKORC-genet finnes i ulike varianter som har ulik affinitet til warfarin, slik at effekten av warfarin kan avhenge av hvilken variant som foreligger. (3). Genotyping av CYP2C9 og VKORC bør derfor vurderes ved behandling med warfarin, særlig dersom responsen på legemidlet er uventet. (19) (21).

3.4.4. Dosering og monitorering av effekt

Warfarin kan gi svært varierende farmakodynamisk effekt hos ulike individer, blant annet på grunn av variasjoner i genene for CYP 2C9 og VKORC 1 (23). I tillegg har det et smalt terapeutisk vindu, som vil si at det er et lite område mellom terapeutisk konsentrasjon og toksisk konsentrasjon. (23). Dette medfører at warfarindosen må tilpasses individuelt og monitoreres. Effekten av warfarin monitoreres ved å måle protrombintid (PT). PT er følsom for koagulasjonsfaktorene II, VII og X. Ofte uttrykkes effekten som en INR (internasjonal normalisert ratio), som er forholdet mellom en pasients PT, og PT i normalplasma (gjennomsnittsverdien for friske personer). (20).

$$INR = \left(\frac{PT_{\text{pasient}}}{PT_{\text{normal}}} \right)^{ISI}$$

Figur 3: Formel for utregning av INR ut i fra PT. ISI (International Sensitivity Index) er forholdet mellom eget PT-reagens og referansetromboplastin. (20).

En INR på 1,0 indikerer at koagulasjonstiden er den samme som i normalplasma. Økt INR tyder på økt antikoagulerende effekt av warfarin. (20). Ved warfarinbehandling settes det et mål for INR-verdi, og dosen som gis tilpasses slik at pasienten ligger innenfor ønsket INR-område. (19). INR bør måles før oppstart med warfarin, og måles ofte i oppstartsfasen for å finne dose som gir ønsket INR-verdi. Etter oppstartsfasen bør INR måles ca. hver 4. uke. (20).

Dersom det er ønskelig med intens antikoagulerende behandling (for eksempel ved trombe i venstre ventrikkel og profylakse etter hjerteinfarkt) tilstrebes en INR i området 2,5-3,5. For å oppnå moderat antikoagulasjon (for eksempel ved venøs trombose og atrieflimmer) ønskes en INR på 2,0-3,0. (21). Lave INR-verdier viser at antikoagulasjon er lav, og risikoen for terapivikt er dermed økt. Ved høye INR-verdier øker risikoen for blødning. (20).

3.4.5. Reversering av effekt

For å reversere warfarins effekt kan det gis protrombin komplekskonsentrater og vitamin K intravenøst. Protrombin komplekskonsentrater normaliserer INR raskt, men denne effekten er forbigående. Vitamin K har effekt etter ca. 4-6 timer. (9).

3.4.6. Bivirkninger

Den vanligste og mest alvorlige bivirkningen av warfarin er blødning. Risikoen for blødninger øker ved økende INR. Økt følsomhet for warfarin oppstår ofte ved langtidsbruk av legemidlet. Mindre vanlige bivirkninger er blant annet kvalme, magesmerter, håravfall og økt nivå av leverenzymmer. (20) (19).

3.4.7. Interaksjoner

Warfarin har et smalt terapeutisk vindu (19) og interagerer en rekke andre legemidler, både med farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner. (19). Farmakodynamiske interaksjoner forekommer blant annet med acetylsalisylsyre. Warfarin metaboliseres av CYP enzymer, og det kan dermed oppstå interaksjoner med legemidler eller andre substanser som påvirker disse enzymene (for eksemplen karbamazepin og erytromycin). I tillegg har warfarin høy proteinbinding, slik at fortrenningsreaksjoner kan påvirke effekten av legemidlet. (19). Samtidig inntak av bredspektrede antibiotika kan medføre redusert produksjon av vitamin K i tarmen, og dermed medføre at warfarin får økt effekt. Inntak av vitamin K i kosten vil kunne påvirke warfarins effekt. Periodevis høyt inntak av K vitamin kan medføre at warfarin har dårligere effekt, og at INR reduseres. Tilsvarende kan periodevis lavt inntak medføre økt effekt, og dermed blødningsrisiko. Warfarinbrukere bør derfor ha stabilt inntak av vitamin K, slik at INR-verdien holdes mest mulig stabil. (20).

3.5. Dabigatran (Pradaxa)

Dabigatran finnes i legemidlet Pradaxa. Pradaxa fikk første gang markedsføringstillatelse i Norge 01.07.2008. (25). Godkjente indikasjoner for dabigatran er ifølge preparatomtalen følgende: «*Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotese kirurgi eller total kneprotese kirurgi (75 mg og 110 mg). Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer slik som tidligere slag eller TIA (transient ischemic attack); alder ≥ 75 år; hjertesvikt (NYHA klasse $\geq II$); diabetes; hypertensjon (110 mg og 150 mg). Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebygging av residiverende DVT og LE hos voksne (110 mg og 150 mg)*». (26).

3.5.1. Virkningsmekanisme

Pradaxa inneholder dabigatran eteksilat. Dette er et prodrug, som ikke i seg selv er aktivt, men omdannes til den farmakologisk aktive formen dabigatran etter administrasjon. Dette er en direkte hemmer av koagulasjonsfaktor IIa (trombin) (se figur 1). Denne hemmingen er selektiv, kompetitiv og reversibel, samt at både fritt trombin, og trombin bundet til fibrin hemmes. Når trombin hemmes, vil mindre fibrinogen omdannes til fibrin, noe som medfører at trombedannelse forebygges. (26).

3.5.2. Farmakokinetikk

Biotilgjengeligheten til dabigatran er ca. 6,5 %, og maksimal konsentrasjon oppnås en halv til to timer etter inntak. (26). For å øke absorpsjonen av dabigatran kreves lav pH, dabigatrankapsler inneholder derfor vinsyre. (27). Halveringstiden er 12-17 timer (28), men den øker ved økende glomerulær filtrasjonsrate. (9). Åpning av Pradaxakapsler kan medføre at biotilgjengeligheten øker med 75%. Kapslene skal derfor alltid svelges hele for å unngå uønsket økning av biotilgjengeligheten, som igjen øker sjansen for bivirkninger. Dabigatran bindes i liten grad (34-35%) til plasmaproteiner. (26).

3.5.3. Metabolisme

Dabigatran utskilles hovedsakelig umetabolisert via nyrene (ca. 80%), og resten skilles ut med gallen. Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearanse på henholdsvis <50 mL/minutt og <30 mL/minutt), kan plasmakonsentrasjonen av dabigatran bli høyere enn forventet, og utskillelse ta lengre tid.

3.5.4. Dosering og monitorering

Oral administrasjon av dabigatran eteksilat skal gi en forutsigbar farmakodynamisk effekt, noe som medfører at det kan administreres i faste doseringer, uten dosejustering, og at rutine-monitorering av koagulasjon ikke skal være nødvendig. (29). I enkelte tilfeller kan det likevel være nødvendig å måle legemidlets antikoagulerende effekt. Dette kan for eksempel være gunstig ved nedsatt nyrefunksjon, interaksjoner med andre legemidler eller ved mistanke om overdose. (30) (31). Effekten dabigatran har på ulike koagulasjonstester har derfor blitt undersøkt, og det har vist seg at et «perfekt» alternativ er enda ikke tilgjengelig. (29).

Dabigatran er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Før behandling med dabigatran startes, må nyrefunksjon undersøkes ved beregning av kreatininclearance. Ved dabigatranbehandling skal nyrefunksjon monitoreres ved mistanke om nedsatt nyrefunksjon.

3.5.5. Reversering av effekt

Dersom det oppstår blødningskomplikasjoner ved bruk av dabigatran, bør legemidlet seponeres, og kilden til blødning(e) bør identifiseres. En tilfredsstillende urinutskillelse bør opprettholdes, slik at dabigatran skilles ut. Andre tiltak som kan foretas er for eksempel forsinkelse av neste dose, tilførsel av blodkomponenter, mekanisk kompresjon eller at blødningen kan stoppes kirurgisk, avhengig av blødningens alvorlighet. Dersom disse tiltakene ikke medfører kontroll på blødningen, kan hemodialyse vurderes, eller stoffer som reverserer dabigatrans effekt kan administreres. (29). Dabigatran har enda ikke en spesifikk antidot som kan brukes for å motvirke effekten av det (30) (29). Idarucizumab, et humanisert antistoff mot dabigatran er imidlertid under utvikling. Det har mye høyere affinitet for dabigatran enn for trombin, og ser ikke ut til å binde kroppsegne trombinsubstrater eller aktivere blodplater eller koagulasjonsfaktorer. (32) (33) Idarucizumab har vist god

reverseringseffekt av dabigatran i dyrestudier, og en fase 1 studie er i gang. (32). Det finnes uspesifikke reverseringsagenter som muligens kan benyttes dersom det ses som nødvendig. Plasma inneholder blant annet koagulasjonsfaktorer, og kan dermed erstatte noe trombin. Dette er imidlertid forbundet med helserisiko, som sirkulatorisk overbelastning og allergi. Protrombin komplekskonsentrater (aktiverte og uaktiverede) inneholder vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer (enten II, VII, IX og X eller II, IX og X) og varierende mengder av protein C og S. Det er en liten risiko for virusoverføring og tromboembolisme med denne metoden. Rekombinant aktivert faktor VII aktiverer trombin direkte ved fravær av vevsfaktor. Bruk av dette utenfor godkjent indikasjon er assosiert med økt risiko for arteriell tromboembolisme. (32) (29) Det finnes lite studier hvor disse metodene er benyttet i pasienter med dabigatranassosiert blødning, studier er utført in vitro, på dyr, eller i frivillige, friske mennesker. Dette gjør at en i studiene ikke ser den kliniske effekten i form av blødningsstans/-reduksjon hos mennesker. Studier i dyr og friske individer har vist varierende grad av effekt for hver av de uspesifikke reverseringsmetodene. (32)

3.5.6. Bivirkninger

Den bivirkningen som er mest rapportert ved bruk av dabigatran er blødning. Andre vanlige bivirkninger er redusert hemoglobin og unormal leverfunksjon (26). Det er i Norge meldt noen tilfeller av svelgevansker og –smerter ved bruk av dabigatran, hvor disse plagene forsvant ved seponering av legemidlet. Det er også sett flere kasusstudier hvor slike, eller lignende bivirkninger er observert ved bruk av dabigatran. (34). Det har etter dabigatrans markedsføring også blitt meldt tilfeller av dødelige blødninger som sannsynligvis kan koples til dabigatranbruk. Ofte er pasientene som opplever dette over 75 år, og har nedsatt nyrefunksjon. (35) (36) (37) (38).

3.5.7. Interaksjoner

Dabigatran er substrat for transportproteinet P-glykoprotein. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av dabigatran i kombinasjon med P-glykoproteinhemmere (noen av disse er også kontraindusert i kombinasjon med dabigatran) eller P-glykoproteinindusere, som karbamazepin og johannesurt. Eksempler på hemmere er verapamil og amiodaron. I tillegg kan det oppstå farmakodynamiske bivirkninger med for eksempel blodplatehemmere. (26).

3.6. Noen studietyper og begreper som benyttes i studiene

Det er utført flere studier som sammenligner dabigatran og warfarins effekt og sikkerhet. Disse innebærer forskjellige studietyper. Studier på individnivå kan deles inn i studier med eksperimentelt design eller observasjonsstudier. (10). Dersom en studie er dobbeltblind, vet hverken forskriver eller pasient hvilken behandling pasienten får. Blinding medfører at pasientens egne meninger om en behandling ikke vil påvirke resultatet. (39). Kohortstudier er en type observasjonsstudie. I en kohortstudie følges en gruppe mennesker over tid, deres legemiddelbruk registreres og utfall, som sykdom og bivirkninger, måles. Randomiserte kontrollerte studier (RTC) er eksperimentelle studier. Her har forskeren mulighet til å ha kontroll over forskningsbetingelsene. I slike studier blir deltakerne tilfeldig plassert i kontroll- eller testgruppe uten at forskeren har innvirkning på dette. Dette gjøres for at gruppene skal være sammenlignbare i forhold til resultater som kan påvirke studieresultatet. (10).

Kliniske studier deles inn i fire faser. I fase 1 testes substansen på mennesker, ofte et lite antall friske unge voksne. Fase 2 studier utføres på en liten gruppe mennesker en tror vil ha nytte av behandlingen. Fase 3 studier relatert til legemidler tar sikte på å dokumentere effekt av legemidlet på større pasientgrupper. Hensikten er å dokumentere de effektene en har funnet i tidligere fasestudier, og å finne hyppigheten av subjektive og objektive bivirkninger. I tillegg vil en finne mer sjeldne bivirkninger og effekter som kommer etter lang tids bruk. Fase 4 studier foregår etter at legemidlet er registret, og tar sikte på å kartlegge mer sjeldne bivirkninger og langtidseffekter. (40)

Risiko: Risikoen er sannsynligheten for at et utfall vil finne sted i løpet av et visst tidsrom. For å beregne relativ risiko sammenlignes risikoen for et utfall mellom to grupper (i dette tilfellet warfarin og dabigatran). Den relative risikoen regnes her ut ved å dele risikoen for et utfall i dabigatrangruppen (med den aktuelle dosen) på risikoen for det samme utfallet i warfaringruppen. En relativ risiko på under 1 vil altså her vise at risikoen er lavere i dabigatran gruppen, mens verdier over 1 viser at risikoen er lavest med warfarin. (10).

Personår: Personår vil si at antall år hver person har bidratt med i studien legges sammen. Dersom fem pasienter deltar i en studie i to år, tilsvarer dette ti personår.

3.7.Sammenligning av dabigatran og warfarin

Det har blitt gjennomført både kontrollerte, randomiserte studier og kohortstudier for å sammenligne effekten og sikkerheten til dabigatran og warfarin.

3.7.1. RE-LY-studien

RE-LY ble betalt og utført av Boehringer Ingelheim. Det var en fase 3, randomisert kontrollert studie som skulle vise at behandling med dabigatran ikke hadde dårligere effekt enn warfarinbehandling som slagforebyggende behandling ved atrieflimmer. I studien deltok 18 113 pasienter som hadde ikke-klaffeassosiert atrieflimmer og økt risiko for slag, hvorav 6022 fikk warfarinbehandling, 6015 og 6076 fikk dabigatran, henholdsvis 110 og 150 mg to ganger daglig. (41) Median oppfølgingstid var 2 år, og pasientene ble fulgt opp hver 4. måned eller oftere hele studieperioden. (27). Ved warfarinbehandling ble dosen tilpasset for å få en INR på 2,0-3,0. INR var innen terapeutisk område i gjennomsnitt 64% av studieperioden. Studiens leger og pasienter var ikke blindet for hvilket legemiddel pasientene mottok. (27). Hos dabigatranpasienter i RE-LY studien som ga samtykke til dette ble det tatt prøver for å bestemme plasmakonsentrasjonen av legemidlet. Dette viste at det var et 5,2-5,5 ganger variasjonsområde Nyrefunksjon, alder og kroppsvekt var viktige påvirkningsfaktorer i forhold til plasmakonsentrasjon. (42)

Slag eller systemisk embolus forekom hos 199 av pasientene (1,69% per år) på warfarin, 182 av pasientene (1,53% per år) på dabigatran 110 mg og 134 av pasientene (1,11% per år) på dabigatran 150 mg. Dette tilsvarer at dabigatranpasienter på 110 mg og 150 mg hadde relativ risiko (RR) for å utvikle slag eller systemisk embolus på henholdsvis 0,91 og 0,66 sammenlignet med warfarin. Hjerterinfarkt forekom hos 63 pasienter (0,53% per år) for warfarin, 86 pasienter (0,72% per år) for dabigatran 110 mg (RR=1,35) og 89 pasienter (0,74% per år) for dabigatran 150 mg (RR=1,38). (27)

Store blødninger forekom hos 397 warfarinpasienter (3,36% per år), 322 dabigatranpasienter på 110 (2,71% per år) (RR=0,80) og 375 dabigatranpasienter på 150 mg (3,11% per år) (RR=0,93). Intrakraniell blødning forekom hos 87 pasienter på warfarin (0,74% per år), 27 pasienter på dabigatran 110 mg (0,23% per år) (RR=0,31) og 36 pasienter på dabigatran 150 mg (0,30% per år) (RR=0,49). Gastrointestinal blødning forekom hos 120 pasienter i

warfaringruppen (1,02% per år), 133 dabigatranpasienter på 110 mg (1,12% per år) (RR=1,10) og 182 dabigatranpasienter på 150 mg (1,51% per år) (RR=1,50). (27)

Av pasientene som mottok warfarin, avsluttet 902 pasienter (16,6%) behandlingen, mens disse tallene var 1161 (20,7%) og 1211 (21,2%) for henholdsvis dabigatran 110 mg og 150 mg i løpet av oppfølgingsperioden. Pasientens valg er oppgitt som hovedårsak for seponering for alle de tre gruppene. Det ble ikke sett tydelige forskjeller mellom warfarin og dabigatran i forekomst av bivirkninger som ble målt i studien, bortsett fra for dyspepsi, som var mye vanligere hos dabigatranbrukere (registrert hos 348 (5,8%) av warfarinbrukere mot 707 (11,8%) og 688 (11,3%) ved henholdsvis dabigatran 110 mg og 150 mg). (27)

RELY-ABLE

Etter at RE-LY studien var ferdig, ble 2914 pasienter som fortsatte behandling med 110 mg dabigatran to ganger daglig og 2397 pasienter på 150 mg to ganger daglig fra studien fulgt opp i median 2,3 år ekstra for å gi mer informasjon av langtidseffektene ved bruk av dabigatran i en kohortstudie som fikk navnet RELY-ABLE. (43). Slag eller systemisk emboli forekom her hos 102 av pasientene på dabigatran 110 mg (1,60% per år) og 93 av pasientene på dabigatran 150 mg (1,46% per år). Hjerteinfarkt forekom hos 46 (0,72% per år) og 44 (0,69% per år) for henholdsvis 110 og 150 mg. Store blødninger forekom hos 190 pasienter på 110 mg (2,99% per år) og 238 på 150 mg (3,74% per år). Intrakranielle blødninger forekom hos 16 pasienter (0,25% per år) og 21 pasienter (0,33% per år) på henholdsvis 110 og 150 mg, mens gastrointestinale blødninger forekom hos 99 pasienter (1,56% per år) på 110 mg og 98 pasienter (1,54% per år) på 150 mg per år. Dyspeptiske symptomer forekom hos 141 pasienter (4,8%) på 110 mg og 156 pasienter (5,3%) ved 150 mg per år. (43).

3.7.2. RE-COVER og RE-COVER II

RE-COVER og RE-COVER II er studier som sammenlignet dabigatran med dosering 150 mg to ganger daglig med warfarin i behandling av akutt venøs tromboembolisme.

Behandlingsvarigheten med dabigatran eller warfarin var 6 måneder, og foregikk etter initial parenteral antikoagulasjonsbehandling. Pasientene ble fulgt opp minst en gang i måneden i disse 6 månedene. Studiene var designet for å bestemme om dabigatranbehandling ikke hadde dårligere effekt enn warfarinbehandling, og å sammenligne sikkerheten til de to

behandlingsregimene. Dette var dobbel blindede og randomiserte studier som var finansiert og utført av Boehringer Ingelheim. RE-COVER studien ble gjennomført først, deretter kom RE-COVER II som skulle bekrefte funnene fra RE-COVER. (44) (45).

RE-COVER innebar 1274 dabigatranpasienter og 1265 warfarinpasienter. De pasientene som mottok virksom dabigatran, fikk også placebo som lignet på warfarin, og de som fikk virksom warfarin mottok placebo som lignet på dabigatran. Ved warfarinbehandling ble INR justert til å ligge i området 2,0-3,0 (også for placebo ble «narre» INR justert til dette). INR var innen terapeutisk område 60% av tiden. Forekomst av tilbakevendt venøs tromboembolisme (og relaterte dødsfall) ble bekreftet hos 30 pasienter (2,4%) i dabigatrangruppen og 27 pasienter (2,1%) i warfaringruppen. Hjerterinfarkt forekom hos 4 pasienter (0,3%) i dabigatrangruppen og 2 pasienter (0,2%) i warfaringruppen. Store blødningsepisoder forekom hos 20 pasienter (1,6%) i dabigatrangruppen og 24 pasienter (1,9%) i warfaringruppen. Intrakranielle blødninger forekom hos 0 dabigatranpasienter (0,0%) og 3 warfarinpasienter (0,2%). Gastrointestinale blødninger forekom hos 53 dabigatranpasienter (4,2%) og 35 warfarinpasienter (2,8%). Behandlingen ble avsluttet før 6 måneder var gått hos 204 av pasientene (16,0%) i dabigatrangruppen og hos 183 pasienter (14,5%) i warfaringruppen. Den vanligste årsaken til at behandlingen ble avsluttet var bivirkninger. Dyspepsi var den eneste bivirkninger hvor det var signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene (2,9% ved dabigatran, 0,6% ved warfarin). (43).

RE-COVER II innebar 1279 dabigatranpasienter, 1289 warfarinpasienter.

Warfarinpasientene var innenfor terapeutisk INR-område i gjennomsnitt 57% av studietiden. Forekomst av tilbakevendt venøs tromboembolisme (og relaterte dødsfall) ble bekreftet hos 30 pasienter (2,3%) av pasientene i dabigatrangruppen og 28 pasienter (2,2%) i warfaringruppen. Hjerterinfarkt forekom hos 4 pasienter (0,3%) i dabigatrangruppen og 2 pasienter (0,2%) i warfaringruppen. Store blødningsepisoder forekom hos 22 pasienter (1,7%) i warfaringruppen og 15 pasienter (1,2%) i dabigatrangruppen. Intrakranielle blødninger forekom hos 2 dabigatranpasienter (0,2%) og 6 warfarinpasienter (0,5%). Gastrointestinale blødninger forekom hos 48 dabigatranpasienter (3,8%) og 33 warfarinpasienter (2,6%). Behandling ble avsluttet før 6 måneder var gått hos 188 av pasientene (14,7%) i dabigatrangruppen og 182 pasienter (14,1%) i warfaringruppen. Den vanligste årsaken til at behandlingen ble avsluttet var bivirkninger. (45). Dyspepsi var den eneste bivirkningen hvor

det ble sett signifikant forskjell, og dette var vanligere hos dabigaranbrukere (1,0%) enn hos warfarinbrukere (0,2%). (44).

3.8.Studier etter markedsføring

I en svensk studie ble informasjon om svenske dabigatranpasienter samlet og sammenlignet med en kontrollgruppe warfarinpasienter. I studien ble det tatt utgangspunkt i 159 dabigatranpasienter, samt 2002 warfarinpasienter. Dabigatran ble gitt for atrieflimmer i 98,8% av tilfellene her. Gjennomsnittets behandlingstid var 189 dager. Det forekom ett slag (1,2% per personår) blant dabigatranpasienter og 26 (1,5% per personår) blant warfarinpasienter. Forekomsten av store blødninger var 2 (2,4% per personår) og 44 (2,5% per personår) ved henholdsvis dabigatran og warfarin. (46)

Det er også utført en dansk kohortstudie av dabigatran- eller warfarinbrukere som mottok slagforebyggende behandling for atrieflimmer. Informasjon om 8936 warfarinbrukere og 4978 dabigatranbrukere ble samlet ved hjelp av databaser. Median oppfølgingstid var 10,5 måneder. Pasienter med dabigatrandosering 110 mg to ganger daglig eller 150 mg to ganger daglig ble satt sammen i forhold 1:2 med warfarinpasienter og sammenligningstabeet med disse. (47). Resultatene fra studien er angitt i tabell 2.

Tabell 2: Antall forekomster av ulike utfall (47) og prosent av dette.

	Warfarin paret med 110 mg (4940 pasienter)	Dabigatran 110 mg (2739 pasienter)	Warfarin paret med 150 mg (3996 pasienter)	Dabigatran 150 mg (2239 pasienter)
Slag	157 (3,18%)	62 (2,26%)	109 (2,72%)	60 (2,68%)
Systemisk embolisme	18 (0,36%)	6 (0,21%)	8 (0,20%)	4 (0,18%)
Intrakraniell blødning	42 (0,85%)	6 (0,21%)	27 (0,6%)	1 (0,04%)
Gastrointestinal blødning	90 (1,82%)	28 (1,02%)	53 (1,32%)	26 (1,16%)
Stor blødning	151 (3,06%)	65 (2,37%)	104 (2,60%)	37 (1,65%)
Hjerteinfarkt	111 (2,25%)	22 (0,80%)	70 (1,75%)	15 (0,66%)

I en kinesisk kohortstudie, hvor 467 pasienter med atrieflimmer mottok dabigatranbehandling ble det sett at dabigatranbehandlingen ble avsluttet i 101 (21,6%) av pasientene i studien.

Dette skyldtes i de fleste tilfellene bivirkninger av legemidlet, herunder var dyspepsi den vanligste (30,7%), etterfulgt av blødningskomplikasjoner. Oppfølgingsperioden var i gjennomsnitt 16 måneder. (15)

I en annen dansk studie ble to kohorter dannet ut i fra behandlingshistorie; en besto av pasienter som ikke før hadde brukt vitamin K antagonister (VKA) og hentet warfarin eller dabigatran for første gang. Den andre besto av pasienter som tidligere hadde brukt VKA og enten fortsatte med dette eller byttet til dabigatran. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 16 måneder ($\pm 4,6$ måneder). I gruppen med pasienter som ikke hadde brukt VKA tidligere var det 4818 dabigatranbrukere, og 8188 warfarinbrukere. Av pasienter som hadde brukt VKA var det 3379 pasienter med bytte til dabigatran, mens 277 937 fortsatte sin warfarinbruk. I gruppen som ikke tidligere hadde brukt VKA forekom hjerteinfarkt hos 142 pasienter (1,37% årlig risiko) i warfaringruppen, 29 pasienter (1,20% årlig risiko) på dabigatran 110 mg og 30 pasienter (0,91% årlig risiko) på dabigatran 150 mg. Av disse forekom henholdsvis 54 (4,09% årlig risiko), 9 (2,62% årlig risiko) og 7 (1,59% årlig risiko) innen 60 dager. I gruppen som hadde brukt VKA forekom hjerteinfarkt hos 2564 pasienter (0,72% årlig risiko) i warfaringruppen, 26 pasienter (1,33% årlig risiko) på dabigatran 110 mg og 21 pasienter (0,81% årlig risiko) på dabigatran 150 mg. (48).

4. DISKUSJON

Marevan er et peroralt antikoagulantium som er godt etablert og har blitt brukt i Norge i over 50 år. Dette er også et legemiddel som gjerne er forbundet med mange interaksjoner, samt mye arbeid med dosering og monitorering av effekt. (19). Pradaxa ble første gang markedsført i Norge i 2011. (26). Dette er et peroralt antikoagulantium som skal være enklere i bruk, både med tanke på dosering, monitorering og interaksjoner med andre legemidler og mat. (27). Fra 2011 til 2013 har forbruket av dabigatran i Norge økt kraftig, mens forbruket av warfarin har sunket noe. Warfarin er likevel fortsatt det antikagulerende legemidlet som er mest brukt i Norge. (1).

4.1.Effekt

Dabigatran virker direkte inn på koagulasjonskaskaden ved å hemme koagulasjonsfaktoren trombin, slik at effekten inntreer raskt etter inntak. (25). Warfarin har derimot en indirekte

virkning på koagulasjonskaskaden ved å påvirke dannelsen av enkelte koagulasjonsfaktorer. Siden warfarin ikke påvirker de koagulasjonsfaktorene som allerede er aktivert, tar det lengre tid før effekten inntreffer. (3). Dette medfører at det gjerne er aktuelt å gi parenteral antikoagulasjonsbehandling i tillegg i oppstartsfasen av warfarinbehandling (50), mens dabigatran kan gis alene fra start. (26). Warfarin har relativt lang halveringstid i tillegg til at nye koagulasjonsfaktorer må dannes etter at legemidlet er ute av kroppen. Effekten av legemidlet varer dermed i flere dager etter at legemidlet er seponert. (3) (19). Dabigatran har en kortere halveringstid enn warfarin, og effekten forsvinner raskt etter seponering av legemidlet. (25). På grunn av dette kan en glemt dose være mer alvorlig for dabigatran- enn warfarinpasienter, og det kan i verste fall kan medføre terapivikt.

Både dabigatran og warfarin brukes som forebyggende behandling mot slag og systemisk embolisme ved atrieflimmer, behandling av dyp venetrombose og lungeembolisme og forebyggende behandling mot venetrombose etter hofte- og kneprotesekirurgi

4.1.1. RE-LY studien og RELY-ABLE

Det ble sett under RE-LY studien at behandling med dabigatran hadde like god (110 mg) eller bedre (150 mg) effekt enn warfarin ved behandling av atrieflimmer med økt risiko for utvikling av slag. (27). Studien gikk ikke over veldig lang tid (27), og selv om effekten til en viss grad kan ses på denne tiden, kan det være langtidseffekter av legemidlet som ikke oppdages før legemidlet er brukt i lengre tid (10). Det er derfor en fordel at en del av dabigatranbrukerne ble fulgt opp over en lengre tidsperiode under RELY-ABLE studien. Her ble imidlertid ikke warfarinpasientene fulgt opp. (43). I RELY-ABLE studien ble det sett en noe dårligere effekt av begge dabigatrandoser i forhold til i RE-LY (43), noe som kan reise spørsmål om resultatene i RE-LY.

RE-LY innebar et stort antall individer (27), noe som muligens kan styrke resultatene fra studien. RE-LY studien har imidlertid etter sin utgivelse fått en del kritikk, som kan bidra til å reise tvil om resultatene som ble fremstilt fra studien. (51) (52) (53). Studien ble betalt og utført av Boehringer Ingelheim, som også innehar markedsføringstillatelsen på Pradaxa. (27) (26). Det kan derfor muligens være fare for at resultatene i studien fremstilles i dabigatrans favør, da Boehringer Ingelheim vil tjene mye penger på å få markedsført sitt legemiddel. Boehringer Ingelheim søkte om å få raskere godkjenning av dabigatran fordi det var nytt med

peroral antikoagulasjon som kunne gis i faste doser. Dette innebar at legemidlet ble godkjent bare ut i fra RE-LY studien, og at avgjørelsen om godkjenning var basert på en gjennomgang før studiens slutt. (54). Det kan ses som en ulempe at resultatene fra denne studien ikke ble bekreftet med minst en studie til før legemidlets godkjenning.

Studiens pasienter og behandlende leger var ikke blindet i forhold til legemiddel. De som skulle vurdere om hendelser i studien skyldtes legemiddelbruk eller andre faktorer skulle likevel ikke være klar over hvilket legemiddel pasienter mottok. (55). I ettertid kan det imidlertid se ut som disse i en del tilfeller mottok dokumenter som kunne inneholde informasjon som førte til at de ble klar over hvilket legemiddel pasienter mottok. (51). Dette kan ha medført at vurderingene ble preget av meningene til dem som vurderte utfallet, og dermed kanskje ikke ble helt representative for de faktiske forholdene. Warfarinpasientene i RE-LY studien så ut til å være innenfor terapeutisk INR-område mindre av tiden enn det som var situasjonen hos norske warfarinpasienter. I tillegg ble gjerne dabigatranpasientene fulgt nøyere opp enn de ville blitt utenfor studien (da det ikke kreves rutine-monitorering som medfører legekontakt). Dette medfører at studien kanskje ikke er representativ for norske forhold og forhold utenfor studiesammenheng. (53).

Det er allerede kjent at warfarin reduserer slagrisiko ved atrieflimmer. RE-LY studiens mål var å vise at dabigatran ikke hadde dårligere effekt enn warfarin, ikke nødvendigvis at det hadde bedre effekt. (27). Dette medfører at det gjerne må vises at dabigatran har andre fordeler i forhold til warfarin. En av hovedfordelene produsenten hevdet dabigatran har i forhold til warfarin, var at monitorering av effekt ikke var nødvendig. (52). I RE-LY studien ble det imidlertid sett et 5,2-5,5 ganger variasjonsområde i plasmakonsentrasjonen av dabigatran. Faktorer som så ut til å gi økt plasmakonsentrasjon var nedsatt nyrefunksjon, økende alder og lav kroppsvekt (42). I en artikkel publisert av British Medical Journal hevdes det at Boehringer Ingelheim under RE-LY studien fant ut at dersom plasmanivået til dabigatran ble målt og dosen justert kunne forekomsten av store blødninger reduseres med 30%-40% sammenlignet med godt kontrollert warfarin, samtidig som risikoen for iskemisk slag ble påvirket i liten grad. Denne informasjonen skal imidlertid ikke ha blitt delt under studien. Det hevdes også at det konsentrasjonsvinduet som ga best effekt-sikkerhetsforhold ble kartlagt, men heller ikke dette ble det gitt ut informasjon om. (52). De fleste pasienter ser ut til å oppnå et gunstig nytte-risikoforhold ved satte doser på 110 mg eller 150 mg. Det ses likevel ut i fra forskjeller i plasmakonsentrasjonen at det for pasienter som ligger høyt eller

lavt i forhold til referanseområdene, og har en eller flere risikofaktorer (reduisert nyrefunksjon, høy alder, lav kroppsvekt), kan ha nytte av dosejustering. (42).

4.1.2. RE-COVER og RE-COVER II

I både RE-COVER og RE-COVER II ble det sett at behandling med dabigatran ga like god effekt som warfarin i behandling av akutt venøs tromboembolisme hos pasienter som hadde mottatt initial parenteral antikoagulasjonsbehandling. (44) (45). Disse studiene innebar ikke veldig mange pasienter, men at begge studiene ga like resultatet i forhold til legemidlenes effekt styrker dette resultatet. (44) (45). Siden pasientene i studiene initialt mottok parenteral antikoagulerende behandling, ble det ikke oppnådd data som støtter monoterapi med dabigatran ved venøs tromboembolisme. Ximelagatran, som er en tidligere utprøvd trombinhemmer som monoterapi viste høyere forekomst av tilbakevendende venøs tromboembolisme enn warfarin. (44). Ved slik behandling med dabigatran er det imidlertid anbefalt med parenteral antikoagulasjonsbehandling først. (26).

Faktorer som at studiene ble betalt og utført av Boehringer Ingelheim, samt at de var designet for å vise at dabigatran ikke viste dårligere (og ikke nødvendigvis bedre) effekt enn warfarin, kan påvirke resultatene på samme måte som beskrevet over.

4.1.3. Studier etter markedsføring av dabigatran

Det har også etter dabigatrans markedsføring blitt utført studier som sammenligner dabigatran og warfarin blant annet med tanke på effekt, for å se hvordan dette fungerer i «den virkelige verden». (46) (47). I en svensk og en dansk kohortstudie, hvor de aller fleste mottok antikoagulantia for atrieflimmer, ble det sett at effekten mot slag og systemisk emboli var like god i warfarin- og dabigatrangruppene. Hver av disse studiene foregikk i kun ett land (46) (47), samt at den ene innebar svært få personer, slik resultatene de gjerne ikke kan knyttes opp mot verdensbasis i veldig stor grad. Oppfølgingstiden i studiene også var relativt kort (46) (47), slik at langtidseffekter gjerne ikke oppdages. Studiene ble likevel inkludert for å gi et innblikk i hvordan dabigatran- og warfarinbehandling fungerer i praksis og hvilke resultater som oppnås.

4.1.4. Postoperativ behandling

Både warfarin og dabigatran er godkjent som forebyggende behandling mot venetrombose etter hofte- og kneprotesekirurgi. (19) (26). Det er likevel ikke lagt vekt på denne indikasjonen i denne oppgaven, da det under litteratursøk ikke ble funnet litteratur som sammenlignet dabigatran og warfarin på dette området.

4.1.5. Effekt mot hjerteinfarkt

I RE-LY studien var forekomsten av hjerteinfarkt noe høyere ved begge dabigatrandoser i forhold til warfarin. Dette reiste bekymringer for at dabigatran muligens ga mindre beskyttelse mot hjerteinfarkt enn warfarin hos pasienter med atrieflimmer. (48). Forekomsten av hjerteinfarkt var lite forandret fra RE-LY til RELY-ABLE. (27) (43). I en dansk kohortstudie hvor pasienter ble behandlet for atrieflimmer ble det sett at forekomst av hjerteinfarkt hos de uten VKA erfaring var litt lavere for dabigatranbrukere, mens forekomsten var høyere for dabigatranbrukere hos de VKA erfarne, noe som var særlig tydelig de første 60 dagene. Dette kan muligens skyldes at latente hjerteinfarktpasienter, som tidligere var beskyttet av warfarin, ikke hadde like god beskyttelse når de gikk over til dabigatran. (48). Muligens kan noen av hjerteinfarktene i dabigatrangruppen i RE-LY studien forklares med at pasienter som tidligere var behandlet med VKA og var disponert for hjerteinfarkt ikke hadde like god forebyggende effekt mot hjerteinfarkt av dabigatran. I en annen dansk kohortstudie, også av pasienter med atrieflimmer, ble det imidlertid sett en lavere forekomst av hjerteinfarkt hos dabigatranbrukere enn hos warfarinbrukere. Dette kan skyldes at pasientene her var tidligere ubehandlede atrieflimmerpasienter, slik at eventuelle latente hjerteinfarkter ikke ble forebygget av warfarin. I tillegg hadde pasientene i denne studien lavere risiko for hjerteinfarkt enn RE-LY-pasientene. (47).

I RE-COVER og RE-COVER II, hvor pasientene ikke ble behandlet for atrieflimmer, ble det sett lignende forekomst av hjerteinfarkt for dabigatran- og warfarinpasienter. (44) (45).

4.2. Sikkerhet

4.2.1. Bivirkninger

Ingen av studiene som ble funnet til denne oppgaven gikk over særlig lange perioder. (27) (46) (47) (44) (45). Selv om de vanligste bivirkningene av et legemiddel gjerne kan ses på relativt kort tid, kan det være en del sjeldnere bivirkninger som ikke oppdages før legemidlet har vært lengre i bruk. (10). For warfarin, som har vært i bruk i lang tid (19), kan det tenkes at også mer sjeldne bivirkninger er oppdaget. Dabigatran har derimot vært i bruk i kort tid (26), slik at det fortsatt kan være sjeldne bivirkninger som ikke er oppdaget. Det kan derfor være gunstig å følge opp behandling med dette legemidlet fremover for å kartlegge eventuelle uoppdagede bivirkninger.

I 2013 var blodfortynnende legemidler, som dabigatran og warfarin de legemidlene som så ut til medføre flest dødsfall hos norske legemiddelbrukere. Det ble dette året mottatt 63 bivirkningsmeldinger ved bruk av dabigatran, og 47 ved bruk av warfarin, selv om warfarin brukes av et mye større antall pasienter (Vedlegg 1). Dette vil imidlertid ikke nødvendigvis være representativt for faktiske forhold. Ofte er det usikkert om det som meldes skyldes legemiddelbruk eller andre forhold, og i tillegg er det ikke alle bivirkninger som meldes. (56). Det kan tenkes at færre tilfeller meldes ved warfarinbruk, da dette legemidlet har vært brukt i lang tid, og det rett og slett har vært mer fokus på de nye blodfortynnende. I 2013 ble helsepersonell også ekstra oppfordret til å melde bivirkninger med nye blodfortynnende. (57).

Blødninger

Perorale antikoagulerende legemidler vil gi økt blødningsrisiko som følge av sin farmakologiske virkning. (3). Den vanligste bivirkningen ved bruk av både warfarin og dabigatran er blødning. (19) (26).

I studiene som er gjennomgått, ble det sett en noe lavere blødningsrisiko ved 110 mg dabigatran enn warfarin (27) (47), noe om medfører at denne dabigatrandosen kan være gunstig hos individer med økt blødningsrisiko. I RELY-ABLE ble det sett lite forskjell i forekomsten av blødninger ved dabigatran 110 mg i forhold til i RE-LY studien, noe som styrker dette resultatet. (43). I en kohortstudie der ulike dabigatrandoser ikke var atskilt ble det sett lik forekomst av store blødninger hos warfarin- og dabigatranpasienter. Denne studien

innebar imidlertid få pasienter (46), noe som ses på som en svakhet. Artikkelen kan likevel gi et innblikk i dabigatranbruk etter markedsføring. I flere studier ble det sett en lignende forekomst av store blødninger mellom dabigatran 150 mg og warfarin. (27) (44) (45). I en dansk kohortstudie ble det imidlertid sett en høyere forekomst ved bruk av warfarin enn 150 mg dabigatran. (47). Det ble altså sett ulikheter i forhold til blødningsrisiko for warfarin og dabigatran 150 mg. Studiene som er benyttet var bygd opp forskjellig, noe som muligens kan ha en påvirkning på resultatet. I de kontrollerte randomiserte studiene, blir alle pasienter fulgt nøye opp under studieperioden (27) (44) (45), slik at muligheten for å oppdage eventuelle blødninger tenkes å være like stor hos alle pasienter, uavhengig av hvilket legemiddel de mottar. Den økte blødningstendensen for warfarin i den danske kohortstudien kan muligens skyldes at warfarinpasienter utenom studiesammenheng er oftere i kontakt med lege enn dabigatranpasienter på grunn av INR-måling, noe som kan medføre at flere hendelser avdekkes på disse besøkene. I tillegg ble warfarinpasientene i denne studien parett mot dabigatranpasienter. Dette ble ikke gjort i noen av de andre studiene, og kan muligens ha en innvirkning på resultatet. (47). Det kan hende at de warfarinpasientene som ble parett med pasienter som brukte 150 mg dabigatran hadde en høyere blødningsrisiko enn warfarinpasientene i de andre studiene, slik at blødningstendensen blant warfarinpasienter ble høyere i denne studien.

Også i forhold til sikkerhet har det vært kritikk av RE-LY. Familiene til to menn som deltok i studien skal ha gått til sak mot Boehringer Ingelheim. Begge disse mennene døde under studien, og hadde store blødninger like før sin død. I studieresultatene ble dette, ifølge en artikkel publisert i BMJ, talt som dødsfall, men ikke som blødninger. Begge hadde mottatt dabigatranbehandling. Dette kan også ha skjedd i flere tilfeller. (51). Dette kan tyde på at antall blødninger i dabigatrangruppen i studien ble underestimert, noe som kan medføre at tallene egentlig skulle vært annerledes, og mer i warfarins favør. I tillegg kan opphevelse av blinding hos de som skulle vurdere hendelser i studien ha påvirket deres vurdering av blødningsforekomst, slik at denne ikke stemmer med de reelle tallene. Dette samt Boehringer Ingelheims rolle i RE-LY og RE-COVER studiene, kan medføre at resultatene bør tolkes med forsiktighet.

Gastrointestinale og intrakranielle blødninger

I alle studier inkludert i denne oppgaven som sammenlignet forekomsten av intrakranielle blødninger, var dette mer vanlig ved bruk av warfarin enn dabigatran. (47) (27) (44) (45).

Gastrointestinale blødninger var vanligere hos pasienter som mottok dabigatran enn hos warfarinpasienter i de fleste gjennomgåtte studier (45) (44) (27), i en dansk kohortstudie ble det imidlertid sett at gastrointestinale blødninger var vanligere ved warfarinbruk enn ved både dabigatran 110 mg og 150 mg. Dette kan muligens skyldes at warfarinpasienter er oftere i kontakt med lege i forbindelse med INR-måling, noe som kan medføre at flere hendelser avdekkes her enn ved dabigatranbruk. (47).

Dyspepsi

I begge RE-COVER studiene var dyspepsi den eneste bivirkningen hvor det ble sett en betydelig forskjell mellom warfarin og dabigatran, og dette var vanligst med dabigatran (44). Dette stemmer også overens med resultatene i RE-LY studien, hvor dyspepsi (som forekom oftere hos dabigatranbrukere) også var den eneste bivirkningen det ble sett tydelig forskjell i forekomsten av mellom legemidlene. (27). Det ser altså ut som dyspeptiske symptomer er vanligere ved bruk av dabigatran enn warfarin. Det er mulig at vinsyre som er tilsatt dabigatrankapslene kan medvirke til slike bivirkninger. (34). I en kinesisk kohortstudie ble det sett at seponering av legemiddelbehandling oftest skyldtes bivirkninger, og herunder var dyspepsi vanligst. Det kan altså se ut som slike bivirkninger er vanlige også ved «real life» dabigatranbehandling. Dyspeptiske symptomer var imidlertid kraftig redusert for begge dabigatrandoser i RELY-ABLE i forhold til RE-LY. (43). De dabigatranpasientene som opplevde dyspeptiske symptomer i RE-LY, kan i noen tilfeller ha valgt å seponere legemidlet, slik at disse ikke ble inkludert i RELY-ABLE. Dette kan medføre at RELY-ABLE pasientene var mindre disponerte for slike bivirkninger, og at forekomsten av dette derfor var lavere.

Behandlingsseponering

I både RE-COVER og RE-LY studien ble behandlingen avsluttet av en større andel dabigatranbrukere enn warfarinbrukere før studiens slutt (27) (44), mens andelen var lignende for warfarin og dabigatran i RE-COVER II. (45). I en kinesisk studie, hvor pasienter ble behandlet for atrieflimmer, ble det sett tilsvarende tall for avslutning av dabigatranbehandling som i RE-LY studien. (27) (15), noe som kan tyde på at tallene fra RE-LY kan knyttes opp mot «real life» dabigatranbruk. I begge RE-COVER studiene var den vanligste årsaken til at behandlingen ble avsluttet bivirkninger. (44) (45). I RE-LY studien ble den vanligste årsaken

oppgitt som pasientens valg. (27). Grunnen til at flere valgte å avslutte behandling med dabigatran enn warfarin, kan være at dabigatran ga flere, eller mer plagsomme eller farlige bivirkninger.

4.2.2. Reversering av effekt

Dersom det oppstår blødning ved bruk av dabigatran eller warfarin, kan det være nødvendig å reversere effekten av legemidlene. (29). Effekten av warfarin kan reverseres ved å gi pasienten protrombin komplekskonsentrater og vitamin K. (9). For dabigatran finnes det enda ikke en spesifikk antidot, selv om det er under utvikling. (33). Dabigatran har en kort halveringstid, slik at seponering av legemidlet i mange tilfeller vil være tilstrekkelig ved blødninger. (28). I mer alvorlige tilfeller kan uspesifikke reverseringagenter vurderes, men disse innebærer risiko, og har vist varierende grad av effekt ved dabigatranassosiert blødning. (32). Ved alvorlig blødning hos dabigatranpasienter bør tilstrekkelig urinutskillelse opprettholdes, slik at legemidlet skilles ut. (29). Ved blødning som krever at effekten av warfarin eller dabigatran reverseres, er altså dette enklest hos warfarin, da det finnes antidot som har vist effekt.

4.2.3. Interaksjoner

Dabigatran metaboliseres ikke av eller påvirker ikke CYP-enzymene (26), slik at det ikke forventes CYP-interaksjoner med dette legemidlet. Warfarin metaboliseres derimot av flere CYP-enzymene, og CYP-interaksjoner er sannsynlig. (19). Dette ses på som en fordel med dabigatran, da CYP-interaksjoner trolig er de som utgjør flesteparten av alle legemiddelinteraksjoner. (24). Warfarin bindes også i mye større grad enn dabigatran til plasmaproteiner, noe som medfører at fortrenningsreaksjoner er mye mer sannsynlig for warfarin. Inntak av vitamin K-holdige matvarer vil kunne påvirke warfarins effekt, da vitamin K motvirker warfarins effekt. Dabigatran har en mye lavere proteinbinding enn warfarin, noe som medfører at fortrenninginteraksjoner er mindre sannsynlig ved dabigatran. (26) (19). Selv om dabigatran er substrat for p-glykoprotein, og kan interagere med hemmere/indusere av dette proteinet, forventes det gjerne mange flere interaksjoner ved bruk av warfarin enn dabigatran, både i forhold til andre legemidler og kosthold. (19) (26). Warfarin har i tillegg et smalt terapeutisk vindu, slik at interaksjoner som senker eller øker konsentrasjonen av warfarin i kroppen i stor grad kan medføre terapivikt eller uønskede bivirkninger. (23). Dette

kan medføre at dabigatran er enklere enn warfarin å bruke på en trygg måte, spesielt for dem som bruker andre legemidler.

5. KONKLUSJON

Studiene som er benyttet for å besvare problemstillingen i denne oppgaven, har vist liten forskjell i effekten av dabigatran og warfarin ved behandling av atrieflimmer og venøs tromboembolisme. Det har imidlertid vært stilt spørsmåltegn med noen av resultatene som er fremstilt i enkelte studier. Det kan se ut som dabigatran har noe dårligere effekt mot hjerteinfarkt enn warfarin. Dabigatran ser ut til å gi lignende (150 mg) eller lavere (110 mg) blødningsrisiko enn warfarin. 110 mg dabigatran kan muligens være et gunstig alternativ for pasienter med økt blødningsrisiko. Det ble sett at dyspepsi og gastrointestinale blødninger var vanligere hos dabigatran- enn warfarinpasienter, mens intrakranielle blødninger var vanligst hos warfarinbrukere. Dersom det blir nødvendig å reversere effekten av dabigatran eller warfarin, er dette mye enklere med warfarin, fordi det finnes antidot. Det kan se ut som warfarin har en høyere interaksjonspotensiale enn dabigatran, noe som medfører at dabigatran kan være enklere å bruke, spesielt for dem som bruker flere andre legemidler. Det vil fortsatt være gunstig å utføre studier med dabigatran på flere individer og over lengre tid for å se langtidseffekter og sjeldne bivirkninger av legemidlet.

6. REFERANSER

1. **Nasjonalt folkehelseinstitutt.** *Statistikk fra reseptregisteret* (<http://www.reseptregisteret.no/>). 2015.
2. **Norsk legemiddelhåndbok.** G5 Bivirkninger og legemiddelovervåking. [Internett] 09 26 2014. [Sisert: 06 02 2015.] <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/93635/?ids=93636#i93636>.
3. **Rang, HP et.al.** *Rang and Dale's Pharmacology. 7. utgave.* Edinburgh : Elsevier churchill livingstone, 2012.
4. **Dalland, O.** *Metode og oppgaveskriving.* 5. Oslo : Gyldendal Norsk Forlag AS, 2013.
5. **Schjøtt, J.** 5.2: Legemiddelinformasjon. [red.] AG Granes og K Bakken. *Samfunnsfarmasi.* Bergen : Fagbokforlaget, 2012, ss. 126-134.
6. **Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste.** Database for statistikk om høgre utdanning, Publiseringsskanaler. [Internett] [Sisert: 22 01 2015.] <https://dbh.nsd.uib.no/publiseringsskanaler/Forside>.
7. **Veien til informasjonskompetanse .** Kildekritikk. [Internett] 2010. [Sisert: 02 02 2015.] <http://www.ntnu.no/viko/kildekritikk>.
8. **Granås, AG og Bakken, K.** *Samfunnsfarmasi.* Bergen : Fagbokforlaget, 2010.
9. **Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk.** Informasjon om warfarin og de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban. Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon. Versjon 2.1. [Internett] 03 2014. <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-de-nye-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apiksaban/Sider/Informasjon-om-warfarin-og-de-nye-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban.aspx>.
10. **Eggen, AE og Bakken, K.** 7.2: Legemiddelepidemiologi. [red.] AG Granås og K Bakken. *Samfunnsfarmasi.* Bergen : Fagbokforlaget, 2010, ss. 155-165.
11. **Store medisinske leksikon.** Trombose. [Internett] 13 02 2009. [Sisert: 17 11 2014.] <https://sml.snl.no/trombose>.
12. —. Koagulasjon. [Internett] 26 08 2013. [Sisert: 16 01 2015.] <https://sml.snl.no/koagulasjon>.
13. —. Proteolyse. [Internett] 13 02 2009. [Sisert: 16 01 2015.] <https://sml.snl.no/proteolyse>.
14. **Boehringer Ingelheim.** Atrieflimmer. [Internett] [Sisert: 03 01 2015.] <http://www.atrieflimmer.com/atrieflimmer/>.
15. **Ho, MH et.al.** Continuation of Dabigatran Therapy in "Real-World" Practice in Hong Kong. *Plos one.* 2014, 9:1-7.
16. **Norsk Helseinformatikk.** Blodpropp i leggen, dyp venetrombose (DVT). [Internett] 04 12 2014. [Sisert: 17 01 2015.] <http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/hjerte-kar/blodpropp-i-leggen-dvt-1511.html>.
17. **Store medisinske leksikon.** Lungeembolisme. [Internett] 13 02 2009. [Sisert: 16 01 2015.] <https://sml.snl.no/lungeembolisme>.

18. **Norsk Helseinformatikk.** Blodpropp i lungene. [Internett] 04 12 2014. [Sisert: 17 01 2015.] <http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/hjerte-kar/blodpropp-i-lungene-lungeemboli-1520.html?page=4>.
19. **Statens legemiddelverk.** Preparatomtale Marevan. [Internett] 18 06 2014. [Sisert: 28 12 2014.] http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-04456.pdf.
20. **Reikvam, Å, Sandset PM.** *Warfarinbehandling i praksis - Tryggere antikoagulasjon, 2. utgave.* Oslo : Den norske legeförening, 2010.
21. **Norsk legemiddelhandbok.** Warfarin. [Internett] 15 05 2013. [Sisert: 16 10 2014.] <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/50494/?ids=50495#i50495>.
22. **Spigset, O.** Cytokrom P-450-systemet. *Tidsskrift for Den norske legeförening.* 28, 2001, 121:3296-8.
23. **Norsk legemiddelhandbok.** Terapikontroll. [Internett] [Sisert: 22 01 2015.] <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/?frid=Gk-15-analys-25>.
24. **Statens legemiddelverk.** Legemiddelvisning. [Internett] [Sisert: 30 01 2015.] <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=39f8a3a4-1de9-4ae2-a983-da9e47b262a9&searchquery=pradaxa&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;&pane=0>.
25. —. Preparatomtale Pradaxa. [Internett] 17 07 2014. [Sisert: 28 12 2014.] http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.
26. **Connolly, SJ et.al.** Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine.* 2009, ss. 361:1139-51.
27. **Norsk legemiddelhandbok.** Dabigatran. [Internett] 10 09 2014. [Sisert: 16 10 2014.] <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/300208/?ids=300209#i300209>.
28. **Van Ryn, J et.al.** Dabigatran etexilate –a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010, ss. 103:1116-1127.
29. **Heidbuchel, H et.al.** European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013, ss. 15:625-651.
30. **Blann, AD og Lip, GYH.** Laboratory Monitoring of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *Journal of the American college of cardiology .* 2014, ss. 11:1140-42.
31. **Siegal, DM og Cuker, A.** Reversal of target-specific oral anticoagulants. *Drug Discovery Today .* 2014, ss. 9:1465-70.
32. **Boehringer Ingelheim.** Boehringer Ingelheim's Investigational Antidote for Pradaxa® (dabigatran etexilate mesylate) Receives FDA Breakthrough Therapy Designation. [Internett] 26 06 2014. [Sisert: 11 01 2015.]
33. **Relis.** Pradaxa (dabigatran) og svelgevansker/-smerter. [Internett] 07 07 2014. [Sisert: 09 01 2015.] http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2014/Pradaxa_dabigatran_og_svelgevansker_smerter.

34. **Feinberg, J, et.al.** Dabigatran Etexilate Linked to Fatal Gastrointestinal Hemorrhage. *IMAJ* . 2014, ss. 16: 388-389.
35. **Berthelot, E et.al.** Impaired renal function and bleeding in elderly treated with dabigatran. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2014, ss. 25:618-620.
36. **Schaeffer, S og Conway, SE.** Fatal bleeding associated with dabigatran. *Am J Health-Syst-Pharm*. 01 10 2013, s. 70: 1651.
37. **Anonym.** Dabiatran: life-threatening bleeding. *Rev Prescrire*. 2012, ss. 32:835-837.
38. **Løseth, K.** 4.3: Kliniske studier. [red.] AG Granås og K Bakken. *Samfunnsfarmasi*. Bergen : Fagbokforlaget, 2010, ss. 97-105.
39. **Fagbokforlaget.** Illustrert farmakologi: Kliniske studier deles i fire faser. [Internett] [Sisert: 05 01 2015.] <http://farmakologi.portfolio.no/read/80336e60-c05f-4be3-b5fc-f8eab456aee1>.
40. **Diener, HC, et.al.** Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010, 9: 1157-63.
41. **Reilly, PA et.al.** The effect of Dabigatran Plasma Concentration and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014, ss. 4:321-328.
42. **Connolly, SJ et.al.** The Long Term Multi-Center Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation, Journal of the American Heart Association*. 2014, ss. 128: 237-243.
43. **Schulman, S et.al.** Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* . 2010, ss. 361:2342-52.
44. —. Treatment of Acute Venous Thromboembolism with Dabigatran or Warfarin and Pooled Analyses. *Circulation* . 2014, ss. 129:764-772.
45. **Bergman, E og et.al.** Dabigatran in clinical practice – One-year experience at Skåne University Hospital. *Thrombosis Research*. 2013, ss. 132: 316-317.
46. **Larsen, TB et.al.** Efficacy and safety of Dabigatran Etexilate and Warfarin in «Real-World» Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* . 2013, ss. 22:2264-73.
47. **Bjerregaard, T et.al.** Myocardial Ishemic Events in “Real World” Patients with Atrial Fibrillation Treated with Dabigatran or Warfarin. *The American Journal of Medicine* . 2014, ss. 127:329-336.
48. **Norsk legemiddelhåndbok.** Warfarin. [Internett] 15 05 2013. [Sisert: 16 10 2014.] <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/50494/?ids=50495#i50495>.
49. **Cohen, D.** Concerns over data in key dabigatran trial. *British medical journal*. 23 07 2014, ss. 4747-49.
50. —. Dabigatran: How the drug company withheld important analyses. *British Medical Journal*. 23 07 2014, ss. 4670-75.
51. **Dyrkorn, R og Roland H.** Nye antikoagulantia - bør vi ha kaldt vann i blodet? *Tidsskrift for Den norske legeförening*. 19 02 2013, ss. 133;390-1.

52. **Cohen, D.** The trouble with dabigatran. *British medical journal*. 23 07 2014, ss. 4681-2.
53. **Ezekowitz, MD, et.al.** Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *American Heart Journal* . 2009, 157:805-810.
54. **Relis.** Bivirkninger av dabigatran etter markedsføring i Norge. [Internett] 2014. [Sisert: 08 01 2015.] http://relis.arnett.no/Utredning_Ekstern.aspx?Relis=4&S=5250&R=X.
55. **Statens legemiddelverk.** Bivirkningsrapport 2013. [Internett] 29 04 2014. [Sisert: 28 01 2015.] <http://slv.no/Nyheter/Bivirkninger/Lists/PageAttachments/Bivirkningsrapport-for-2013-%E2%80%93-hva-kan-vi-l%C3%A6re/NO/Bivirkningsrapport%202013.pdf>.
56. **Molden, Espen.** cyp450 - Historikk og fakta. [Internett] [Sisert: 20 01 2015.] <http://www.cyp450.no/indexB.htm>.
57. [Internett]

7. VEDLEGG

Reseptregisteret

Rapport dato: 05.02.2015

<http://www.reseptregisteret.n>
Nasjonalt folkehelseinstitutt

				Antall
B01AA03	2011	Alle aldre	Hele landet	92 131
	2012	Alle aldre	Hele landet	94 709
	2013	Alle aldre	Hele landet	87 994
B01AE07	2011	Alle aldre	Hele landet	1 168
	2012	Alle aldre	Hele landet	4 102
	2013	Alle aldre	Hele landet	13 879
B01AF01	2011	Alle aldre	Hele landet	898
	2012	Alle aldre	Hele landet	1 332
	2013	Alle aldre	Hele landet	13 423
B01AF02	2011	Alle aldre	Hele landet	0
	2012	Alle aldre	Hele landet	335
	2013	Alle aldre	Hele landet	2 260

ATC/DDD-versjon: 2014

Merknader:

Blanke felt for måltall betyr at antall brukere er 1, 2, 3 eller 4. Da skjules alle måltall på samme rad unntatt befolkning.

Valgte måltall:

Antall brukere

Valgte søkekriterier:

Legemiddel:

- B01AA03 warfarin
- B01AF01 rivaroksaban
- B01AF02 apixaban
- B01AE07 dabigatran eteksilat

Periode: 2013, 2012, 2011

Ikke valgte søkekriterier:

Alder: tallene i rapporten er for alle aldre

Kjønn: tallene i rapporten er for begge kjønn

Bosted: tallene i rapporten er for hele landet

Vedlegg 1: Data fra reseptregisteret. Antall brukere av warfarin, rivaroksaban, apixaban og dabigatran (1)