

## Nya antikoagulantia: **Pradaxa är inget för Slarvige Sven - men kanske för Ordentlige Orvar!**

### **Pradaxa, Xarelto, Eliquis**

Under de senaste 2 åren har 3 nya antikoagulantia godkänts för försäljning i Europa, och fler är på väg. Alla 3 har först godkänts för postoperativ trombosprofylax. Nu kommer dokumentation för ytterligare indikationer. Pradaxa (dabigatran) var först ut med indikationen ”Prevention av stroke och artärembolism vid förmaksflimmer hos patienter utan samtidig hemodynamiskt betydelsefull klaffsjukdom och med en eller flera ytterligare riskfaktorer.”

### **Warfarin är fortfarande förstahandsval**

För patienter med välfungerande AVK-behandling förefaller inte Pradaxa erbjuda några tydliga fördelar. Det finns visst stöd för lägre risk för hjärnblödning hos patienter som behandlas med dabigatran, men det inte är någon tydlig skillnad i risken för död oavsett orsak. Dabigatran ger mer magtarmbiverkningar än warfarin, oftast dyspepsi, men även ökad risk för allvarliga GI-blödningar (i RELY-studien cirka 50% högre risk med dabigatran 150 mgx2 än med warfarin;  $p < 0,001$ ).

Pradaxa kan vara ett alternativ för individer där det har varit svårt att ställa in stabilt PK-INR med warfarin, trots god compliance. Det kan också vara ett alternativ för patienter som har svårt att rationellt ordna INR-kontroller. Kontraindikation för warfarin är också en kontraindikation för dabigatran.

### **Reversibel koncentrationsberoende effekt**

Dabigatran är en potent, kompetitiv, reversibel hämmare av trombin. Det finns ett tydligt samband mellan koncentrationen av dabigatran i plasma och den antikoagulatoriska effekten.

### **Effekten kan ej mätas i rutin – Antidot saknas**

En fördel med de nya antikoagulantia är att doseringen inte behöver anpassas till INR-värdet, och man behöver inte göra regelbundna kontroller. En nackdel är att man ännu inte kan mäta antikoagulationseffekten om man så skulle önska, t ex inför en operation. Antidot mot dabigatran saknas!

### **Pradaxa ger ingen marginal för glömska!**

Dabigatran utsöndras via njurarna, och med hjälp av transportproteinet P-glykoprotein. Vid normal

njurfunktion är halveringstiden omkring 13 timmar. Dabigatran skall tas 2 gånger om dagen. Om man glömmer att ta en eller två doser, så kan det vara tillräckligt för att koncentrationen skall sjunka under terapeutisk nivå! Warfarin är mer förlåtande vid glömska, eftersom effekten sitter i mycket längre.

### **Håll koll på njurfunktionen!**

Vid nedsatt njurfunktion ökar risken för blödningar av dabigatran! Dosen måste anpassas!

Läkemedel som hämmar P-glykoprotein kan öka effekten av dabigatran. Även trombocythämmare och NSAID ökar risken för blödningar.

Läkemedel som inducerar P-glykoprotein kan minska effekten av dabigatran.

### **Pradaxa: stora, fukt känsliga, blå kapslar**

Ska förvaras i originalförpackningen. Inte lämpligt för veckodosett eller ApoDos-påsar! Samma blå färgämne som i blå Waran (indigokarmin).

### **Pris och kostnad**

Pradaxa 150 mg kostar 12,70 kr/kapsel för 180 styck, dvs 25,40 kr per dag. Waran 2,5 mg kostar 1,08 kr/tablett. En definierad dygnsdos (DDD) är 7,5 mg. - Beräknad kostnad per QALY för Pradaxa är 360 000 – 535 000 kr (enligt TLV).

### **Krav på uppföljning i register!**

Det är angeläget att få fram data över hur de nya antikoagulantia fungerar i praktisk sjukvård. Därför ska **alla patienter** som får dabigatran vid förmaksflimmer **följas upp i register** (t ex AVK-brevet eller Auricula), se riktlinjerna!

### **Riktlinjer för behandling med Pradaxa**

**finns i dokumentet: ”Pradaxa**

**(dabigatran) – till vilken patient?”**

**Se LKs hemsida på [www.ltkalmar.se](http://www.ltkalmar.se)**

För Läkemedelskommittén  
Ellen Vinge

För referenser och länkar, se nästa sida!

## REFERENSER:

(länkar verifierade 2011-11-17):

### Studieresultaten i publicerad artikel:

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; **RE-LY** Steering Committee and Investigators. [Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation](#). N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. Epub 2009 Aug 30. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1877.

### Subgruppsanalys baserat på studiescentras kvalitet på AVK-behandling:

Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ; **RE-LY** investigators.

[Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the \*\*RE-LY\*\* trial](#).

Lancet. 2010 Sep 18;376(9745):975-83.

### Utlåtanden angående Pradaxa (dabigatran) från myndigheter etc

European Medicines Agency – Bedömning av effekt och säkerhet av Pradaxa vid förmaksflimmer:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000829/WC500110875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf)

Läkemedelsverkets monografi för Pradaxa vid förmaksflimmer:

<http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Humanlakemedel-/Pradaxa-dabigatranetexilat-kompletterande-monografi---ny-indikation/>

SBU Alert om dabigatran vid förmaksflimmer:

[http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Alert/Dabigatran-for-att-forebygga-stroke-vid-formaksflimmer/?utm\\_source=nyhetsbrev&utm\\_medium=e-post&utm\\_campaign=publicerad110504](http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Alert/Dabigatran-for-att-forebygga-stroke-vid-formaksflimmer/?utm_source=nyhetsbrev&utm_medium=e-post&utm_campaign=publicerad110504)

Socialstyrelsens komplettering av Nationella Riktlinjer för Hjärtsjukvård och Strokesjukvård (preliminär version 2011)

<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2011/2011-6-23>

Sveriges Kommuner och Landsting (SKL), gruppen för nya läkemedelsterapier (NLT):

NLT-gruppens rekommendation till landstingen gällande strokeförebyggande behandling med nya antikoagulantia vid förmaksflimmer

[http://www.skl.se/vi\\_arbetar\\_med/halsaochvard/lakemedel/nya-lakemedelsterapier-\(nlt\)/rekommendationer](http://www.skl.se/vi_arbetar_med/halsaochvard/lakemedel/nya-lakemedelsterapier-(nlt)/rekommendationer)

Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV), beslut om subvention av Pradaxa för profylax mot stroke vid förmaksflimmer (beslut taget 2011-11-30).

[http://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2011/111130-Pradaxa\\_dnr1222-2011.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2011/111130-Pradaxa_dnr1222-2011.pdf) (länk verifierad 2011-12-02)

**Anmärkning: QALY = kvalitetsjusterat levnadsår**