

Atrieflimmer hos de eldste: gammel pille (Marevan®) til gammel pasient, eller tvert om?

Warfarin eller DOAK?

Lars Slørdal

Prof. dr. med./overlege, NTNU/St. Olavs hospital

Mine interessekonflikter:

Ingen

Warfarin

1920-tallet: «Sweet clover disease»

Studier ved University of Wisconsin

WARF=Wisconsin Alumni Research Foundation

Tatt i bruk som rottegift i 1948

Tatt i bruk som terapeutikum i 1954

En av de tidlige pasientene var Dwight D. Eisenhower i 1955



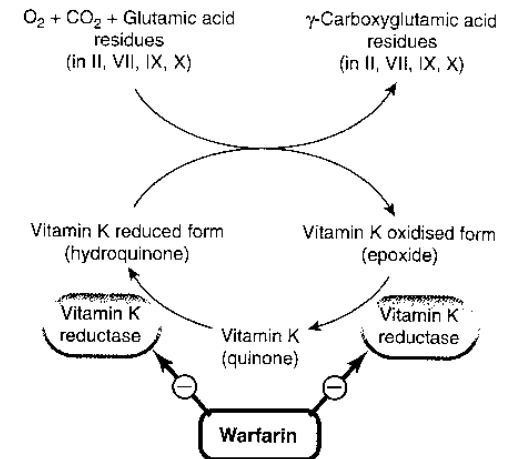
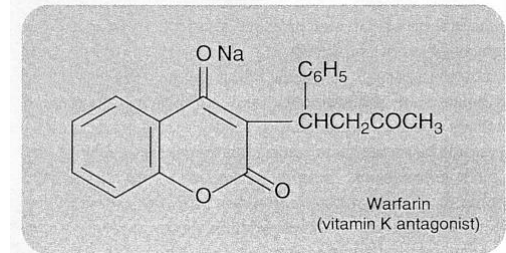
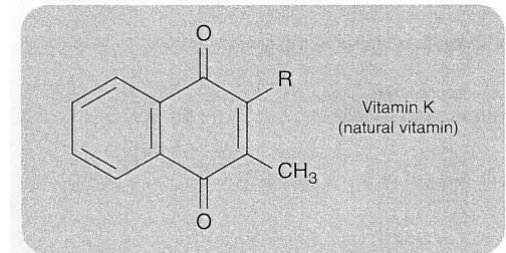
Warfarin

Hemmer aktivering av Vit K kompetitivt

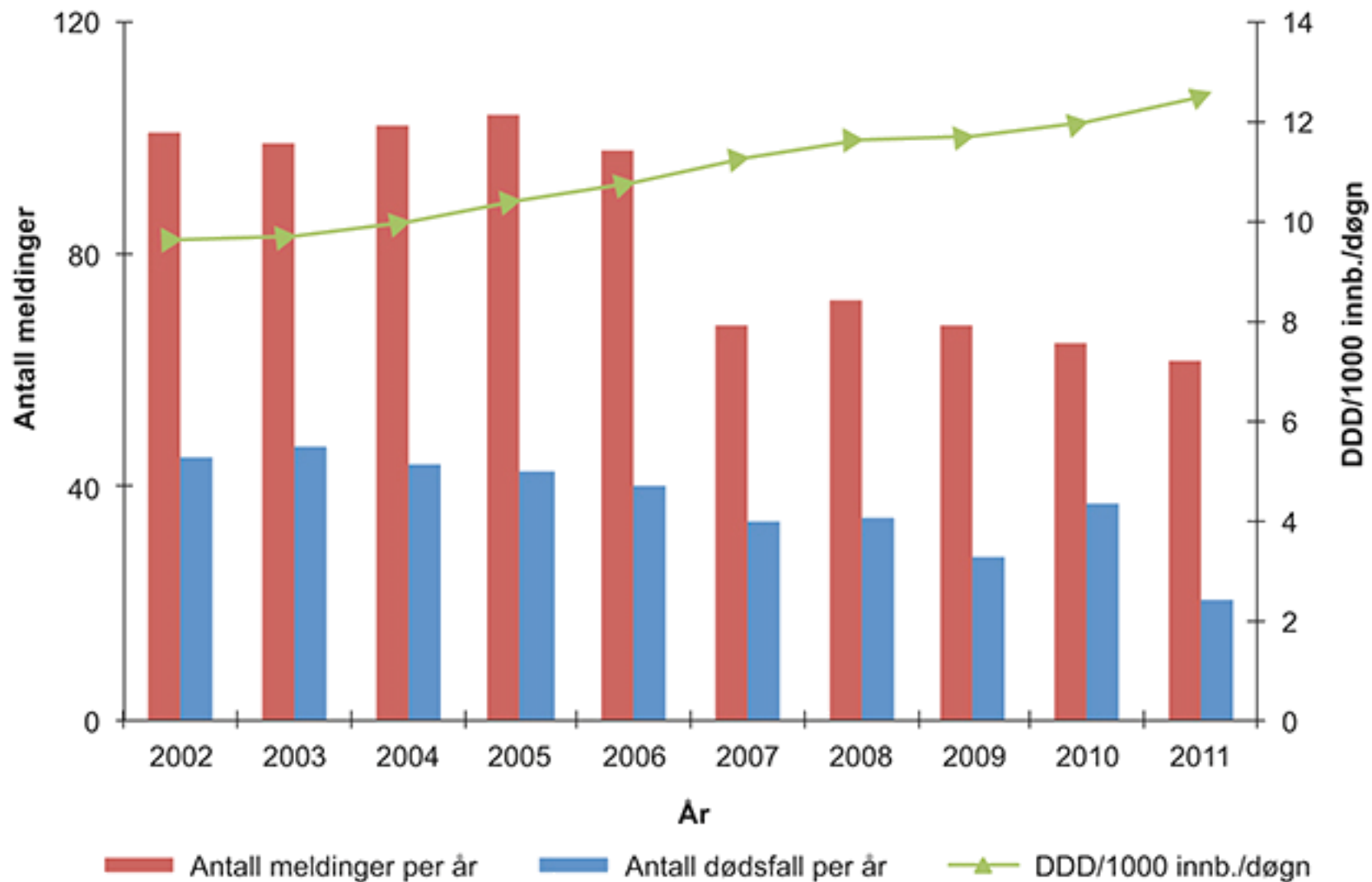
Dette hindrer gamma-karboksylering av koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X

Forbruk (7,5 mg; 2016): 7,2 DDD/1000/døgn (AIP 34,8 mill)

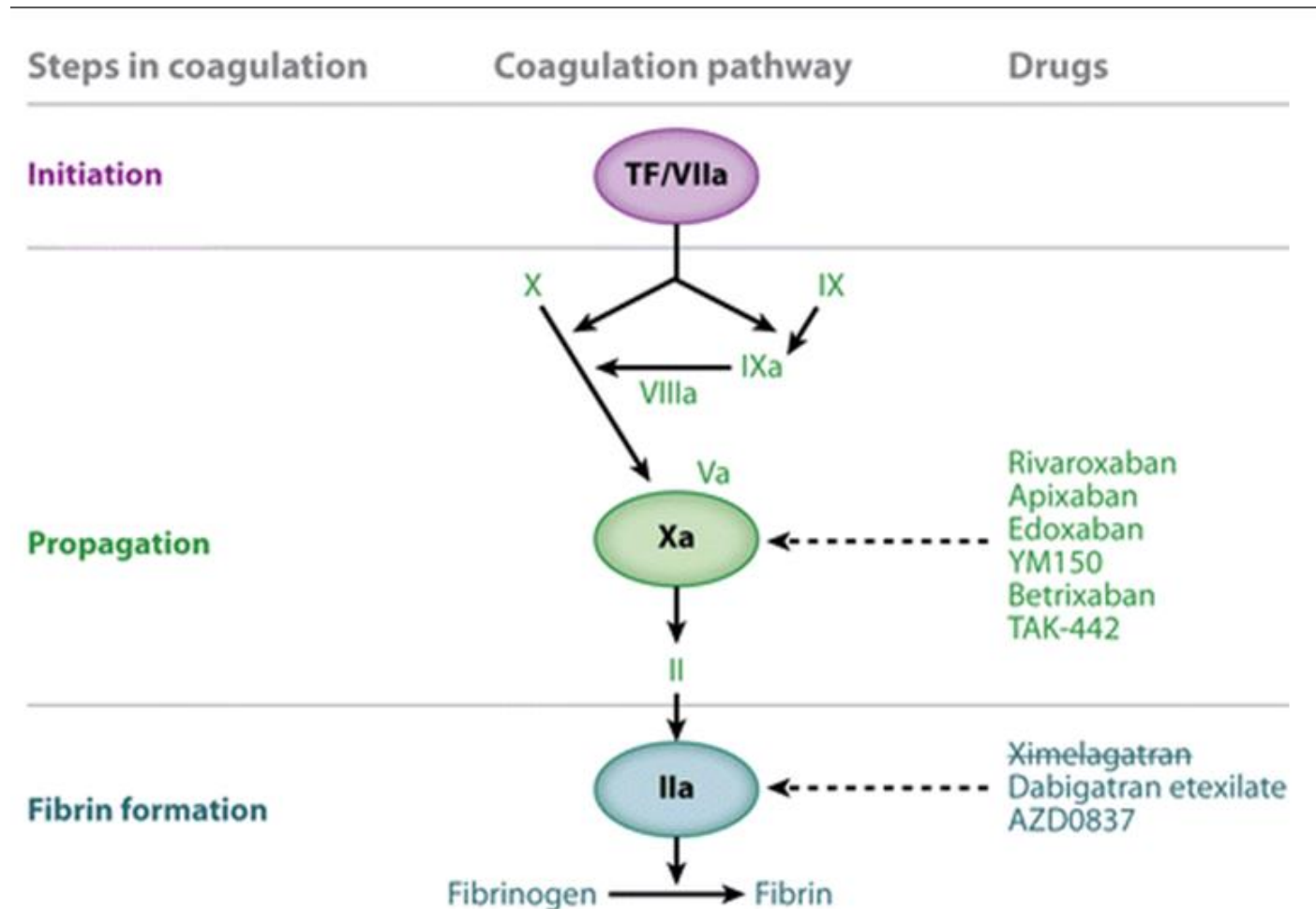
Gjenganger – som nå har fått konkurranse! – på toppen av dødsstatistikken i de årlige bivirkningsrapportene (SLV)



Warfarinbruk i Norge:



Direkte trombin- og faktor Xa-hemmere (DOAK)



DOAK:

Ximelagatran (Exanta®); trukket fra markedet i 2006 pga levertoksisitet.....

Dabigatran (Pradaxa®); peroral trombinhemmer, godkjent som behandling av DVT/LE eller som profylakse ved residiverende DVT/LE, profylakse ved AF og kne-/hofte- og protese kirurgi
Forbruk (300 mg; 2016): 1,9 DDD/1000/døgn (AIP 78,5 mill)

Rivaroksaban (Xarelto®); peroral Xa-hemmer, omtrent samme indikasjoner
Forbruk (20 mg; 2016): 4,3 DDD/1000/døgn (AIP 174,7 mill)

Apixaban (Eliquis®); peroral Xa-hemmer, omtrent samme indikasjoner
Forbruk (10 mg; 2016): 4,5 DDD/1000/døgn (AIP 208,9 mill)

Edoksaban (Lixiana®); peroral Xa-hemmer, omtrent samme indikasjoner
Forbruk (60 mg; 2016): nesten ikke noe (AIP 0,05 mill)

Et generelt problem:

Tromboemboli



Blødning

Dean Potter ved Taft Position i Yosemite.
Foto: Mark Cunningham

DOAK:

Intensivt markedsført fra 2011

Markedsføringen basert på...

- Non-inferiority

...og på tre antatte fordeler relativt til warfarin:

- Standardisert dosering

- Frihet fra monitorering

- Færre interaksjoner

Alt dette ble tillagt vekt i helseøkonomiske vurderinger ved introduksjonen

Non-inferiority?

Eikelboom JW et al. NEJM 2013; 369: 1206

Dabigatran vs. warfarin (2:1-randomisering) hos pasienter med mekaniske hjerteklaffer. Høyere dabigatrandoser enn i RE-LY (150/220/300 mg x 2); stanset etter inklusjon av 252 pasienter

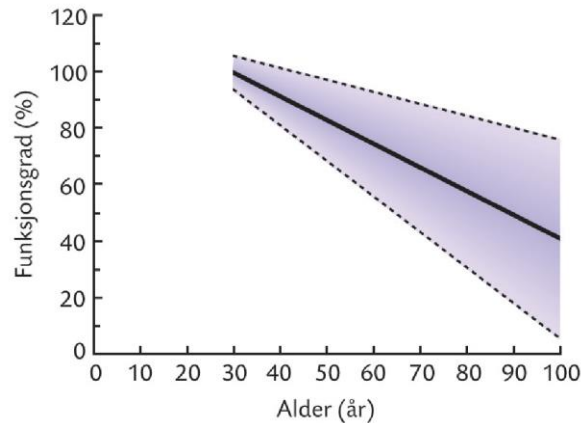


Slag hos 9 (5%) pasienter på dabigatran,
0 på warfarin

Blødning hos 7 (4%) pasienter på dabigatran,
2 (2%) på warfarin

Dårligere enn warfarin når antikoagulasjonsbehovet blir stort? I så fall en gruppeeffekt??

Standardisert dosering?



DOAK elimineres delvis renalt!

Monitorering? Indirekte vha. modifisert trombintid (dabigatran) eller anti-faktor Xa-aktivitet (de øvrige) eller direkte (kons.betemmelse av midlene). Sistnevnte er foreslått, men er hittil udokumentert....

Lundgaard H et al. Tryggere behandling med serumkonsentrasjonsmåling av de nye antikoagulasjonsmidlene? Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136: 1556

Hvorfor er det DOAK med kortest halveringstid som doseres x 1?

Moore TJ. BMJ 2016; 355: i5549

Frihet fra monitorering?

Etterlevelse!

En rekke studier viser stort pasientfracfall ved kardiovaskulær profylaktisk farmakoterapi – generelt..... Skandinavisk terapitradisjon med warfarin er på mange måter et unntak i så måte – med høy TTR!

DOAK-studier viser varierende resultater

Så mye som 50% «low adherence»/«nonpersistence»?

Forslund T et al. Eur J Clin Pharmacol 2016; 72: 329: Generelt høy etterlevelse. Men «.....better persistence with warfarin and apixaban than with dabigatran or rivaroxaban in regular care»

Det er god grunn til å tro at regelmessig INR-kontroll har en «oppdragende»/etterlevelsesinduserende effekt

Fravær av interaksjoner?

Nei; DOAK er CYP3A4- og P-gp-substrater

Potensielle hemmere:

diltiazem, verapamil
makrolider
antimykotika
anti-HIV-midler
amiodaron, dronedaron
grapefruktjuice

Potensielle induktorer:

karbamazepin
fenytoin
rifampicin
Johannesurt

«Ugler i mosen»?

Produsenten fant en sammenheng mellom hhv. lave og høye plasmanivåer av dabigatran og økt trombose- og blødningsrisiko i RE-LY, men holdt tilbake informasjonen

McCarty M. BMJ 2014; 348: g1505

Produsenten holdt tilbake informasjon om at målemetoden for INR i ROCKET AF underestimerte verdien, noe som kan ha resultert i at pasienter ble overdosert med warfarin - som derved kom dårlig fra sammenlikningen med rivaroksan mht. blødningsrisiko

Cohen D. BMJ 2016; 354: i5131

Pris:

Edoksaban	Lixiana®	60 mg x 1	25,00 kr
Rivaroksban	Xarelto®	20 mg x 1	26,00 kr
Apiksaban	Eliquis®	5 mg x 2	26,00 kr
Dabigatran	Pradaxa®	150 mg x 2	27,00 kr
Warfarin	Marevan®	2,5-7,5 mg x 1	1,50-4,50 kr

Og antidotene? Vit K er billig, mens Praxbind® er svært dyrt.
Andeksanet alfa er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge.....

Interessekonflikter?

- Det finnes en omfattende forskningslitteratur med fokus på interessekonflikter
- Resultatene er sammenfallende/entydige uavhengig av terapiområde og legemiddelgruppe
Slørdal L et al. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132:1358
- Budskapet er oppsummert i en Cochrane-rapport
Industry sponsorship and research outcome. Cochrane Database Syst Rev 2012 Dec 12; 12: MR000033:
- Generelt: Interessekonflikter øker sjansen for en konklusjon i favør av sponsor med en faktor (OR) i overkant av 3

Fagpersoner med interessekonflikter har spilt sentrale roller ved introduksjonen av DOAK – også i Norge. Interessekonfliktene utgjør «bias» uavhengig av hvorvidt de deklarerer eller ikke.....

Warfarin eller DOAK?

Ikke et enten/eller; det er et åpenbart behov for alternativer til warfarin!

Men: Ingen grunn til å endre terapi hos pasienter som har brukt warfarin uten større problemer

Warfarin et logisk første valg pga. god dokumentasjon, vidt indikasjonsområde, lang erfaring, høy sikkerhet og lav pris – og veldokumentert oppfølging for sikring av etterlevelse

De gamle og syke utgjør en problempopulasjon for behandling med DOAK

Better the devil we know!



Takk for oppmerksomheten!