

# Stora studier av NOAK visar på gott och säkert strokeskydd

Vetenskapliga resultat visar nu att NOAK (direktverkande antikoagulantia) är utmärkta alternativ till warfarin för patienter med förmaksflimmer och risk för stroke. Fler patienter kan härmed få bra, och enklare, antikoagulantibehandling.

**ZIAD HIJAZI**, med dr, specialistläkare  
ziad.hijazi@ucr.uu.se  
**JONAS OLDGREN**, docent, överläkare, verksamhetschef, UCR (Uppsala Clinical Research Center); båda kardiologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Förmaksflimmer medför en femfaldig riskökning för stroke och dubblerad risk för mortalitet. Tromboemboliska komplikationer kan förebyggas med orala antikoagulantia, och fram till 2009 var vitamin K-antagonister, i Sverige vanligen warfarin, den överlägset mest effektiva behandlingen. Warfarin ger en reduktion av stroke och systemiska embolier med två tredjedelar jämfört med placebo och minskad mortalitet vid förmaksflimmer [1].

De senaste 5 åren har flera mycket stora studier visat att nya orala direktverkande antikoagulantia (NOAK) har minst lika bra effekt, och jämförbar eller bättre säkerhet, som warfarin avseende blödningsrisk vid behandling av patienter med förmaksflimmer. Ett av dessa läkemedel har också visat överlägsen effekt med bibehållen säkerhet jämfört med acetylsalicylsyra (ASA).

I gruppen NOAK ingår direkta hämmare av faktor IIa (trombin) respektive faktor Xa. Läkemedlen skiljer sig väsentligt från warfarin genom snabbare insättande effekt, kortare halveringstid, stabil dos-effektrelation, liten eller ingen födoämnesinteraktion och mycket färre läkemedelsinteraktioner (Tabell I). Detta möjliggör behandling i fixerad dos utan behov av regelbunden monitorering av koagulationseffekt som vid warfarinbehandling.

## Sammanfattning av huvudstudierna

Artikeln sammanfattar översiktligt resultaten från huvudstudierna av NOAK som strokeprofylax vid förmaksflimmer.

### RE-LY – olika doser dabigatrin jämfört med warfarin

RE-LY (Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) var en randomiserad fas 3-studie som utvärderade effekten av två blindade doser dabigatran (Pradaxa) (110 mg eller 150 mg 2 gånger dagligen) jämfört med warfarin (INR-mål 2,0–3,0) för prevention av stroke eller systemiska embolier hos totalt 18113 patienter med förmaksflimmer med en medianuppföljningstid på 2,1 år [2].

Studien visade att dabigatran i dosen 150 mg 2 gånger dagligen signifikant minskade risken för stroke eller systemiska embolier jämfört med warfarin (1,1 procent vs 1,7 procent per år,  $P < 0,0001$ ) utan att öka risken för allvarliga blödningar (3,3 procent vs 3,6 procent per år,  $P = 0,31$ ). Dabigatran 150 mg minskade risken för både ischemisk stroke (0,9 procent vs 1,2 procent) och hemorragisk stroke (0,10 procent vs 0,38 procent).

»Resultaten har bidragit till att Socialstyrelsens nationella riktlinjer tydliggjort att ASA inte är lämpligt som strokeprofylax vid förmaksflimmer.«

Den lägre dosen dabigatran, 110 mg 2 gånger dagligen, var jämförbar med warfarin avseende det primära utfallsmåttet stroke eller systemiska embolier (1,5 procent vs 1,7 procent,  $P < 0,001$  för analys av »non-inferiority« [inte sämre än]) men visade signifikant minskad risk för allvarliga blödningar (2,87 procent vs 3,57 procent,  $P = 0,003$ ). Risken för ischemisk stroke var likvärdig mellan preparaten, men dabigatran 110 mg minskade risken för hemorragisk stroke jämfört med warfarin (0,12 procent vs 0,38 procent,  $P < 0,001$ ).

Risken för intrakraniella blödningar var signifikant lägre med dabigatran än med warfarin (dabigatran 150 mg 0,30 procent; dabigatran 110 mg 0,23 procent; warfarin 0,76 procent). Gastrointestinala blödningar var däremot vanligare i gruppen som fick dabigatran 150 mg än bland dem som fick warfarin (1,56 procent vs 1,08 procent).

Sammanfattningsvis visade resultaten från RE-LY att dabigatran 150 mg 2 gånger dagligen minskade risken för stroke eller systemiska embolier utan att öka risken för allvarliga blödningar jämfört med warfarin, medan dabigatran 110 mg 2 gånger dagligen minskade risken för allvarliga blödningar utan att öka risken för stroke eller systemiska embolier.

### ROCKET-AF – rivaroxaban jämfört med warfarin

ROCKET-AF (Rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation) var en randomiserad dubbelblindad fas 3-studie som utvärderade effekten av rivaroxaban (Xarelto) 20 mg dagligen (reducerat till 15 mg vid kreatininclearance  $< 50$  ml/min) jämfört med warfarin (INR-mål 2,0–3,0) för prevention av stroke eller systemiska embolier hos totalt 14 264 patienter med förmaksflimmer med en medianuppföljningstid på 1,9 år [3].

Studien visade att rivaroxaban var jämförbart med warfarin avseende det primära utfallsmåttet stroke eller systemiska embolier (2,1 procent vs 2,4 procent,  $P < 0,001$  för non-inferiority) liksom förekomsten av allvarliga blödningar (3,6 procent vs 3,4 procent,  $P = 0,58$ ). Risken för ischemisk stroke var likvärdig mellan preparaten, men rivaroxaban minskade risken för hemorragisk stroke jämfört med warfarin (0,3 procent vs 0,4 procent,  $P = 0,024$ ). Risken för intrakraniella blödningar var betydligt lägre med rivaroxaban än med warfarin (0,5

## SAMMANFATTAT

**Förmaksflimmer** medför en femfaldig riskökning för stroke och dubblerad risk för mortalitet. **Tromboemboliska** komplikationer kan förebyggas med orala antikoagulantia.

**De senaste åren** har flera mycket stora studier av nya orala direktverkande antikoagulantia (NOAK) visat positiva resultat

jämfört med warfarin avseende stroke och blödningsrisk vid behandling av patienter med förmaksflimmer.

**I artikeln** ges en översiktlig sammanfattning av resultaten från huvudstudierna av NOAK som strokeprofylax vid förmaksflimmer.

**TABELL I. Egenskaper för NOAK och warfarin.**

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Warfarin
Mekanism	Direkt trombin-hämmare	Direkt faktor Xa-hämmare	Direkt faktor Xa-hämmare	Direkt faktor Xa-hämmare	Hämmar syntes av faktor II, VII, IX och X
Dosering	Tvådos	Endos	Tvådos	Endos	Doseras baserat på INR
Maxkoncentration i plasma	2 timmar efter intag	2–4 timmar efter intag	1–4 timmar efter intag	1–2 timmar efter intag	Effekt 36–72 timmar, maxeffekt 5–7 dagar
Biotillgänglighet, procent	3–7	66–>80	50	62	>95
Halveringstid <sup>a</sup> , timmar	12–17	5–13	12	9–11	20–60
Njursclearance, procent	80	35	27	50	0–1 <sup>b</sup>
Interaktioner	P-glykoprotein	CYP3A4 P-glykoprotein	P-glykoprotein CYP3A4	P-glykoprotein CYP3A4	Multipla kost- och läkemedelsinteraktioner, huvudsakligen via CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 eller vitamin K-rik föda

<sup>a</sup>Halveringstid förlängs vid nedsatt njurfunktion.

<sup>b</sup>Försiktighet rekommenderas vid njurinsufficiens trots försumbar njursclearance, eftersom klinisk praxis visar att patienter med nedsatt njurfunktion behöver lägre warfarin-doser och har sämre antikoagulationskontroll och högre risk för allvarliga blödningar.

procent vs 0,7 procent, P = 0,02). Gastrointestinala blödningar var däremot vanligare i gruppen som fick rivaroxaban än bland dem som fick warfarin (3,2 procent vs 2,2 procent, P < 0,0001).

Sammanfattningsvis visade resultaten från ROCKET-AF att rivaroxaban 1 gång dagligen var likvärdigt med warfarin avseende prevention av stroke eller systemiska embolier samt avseende allvarliga blödningar.

**ARISTOTLE – apixaban jämfört med warfarin**

ARISTOTLE (Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation) var en dubbelblindad fas 3-studie som utvärderade effekten av apixaban (Eliquis) 5 mg 2 gånger dagligen (reducerat till 2,5 mg vid två av följande; ålder ≥80 år, vikt ≤60 kg eller serumkreatinin ≥133 µmol/l) jämfört med warfarin (INR-mål 2,0–3,0) för prevention av stroke eller systemiska embolier hos totalt 18 201 patienter med förmaksflimmer med en medianuppföljningstid på 1,8 år [4].

Studien visade att apixaban 2 gånger dagligen signifikant minskade risken för stroke eller systemiska embolier jämfört med warfarin (1,3 procent vs 1,6 procent per år, P = 0,01) samtidigt som risken för allvarliga blödningar också var signifikant lägre (2,1 procent vs 3,1 procent per år, P < 0,001). Apixaban minskade risken för hemorragisk stroke (0,2 procent vs 0,5 procent) och var jämförbart med warfarin avseende ischemisk stroke (1,0 procent vs 1,1 procent, P = 0,42). Risken för intrakraniella blödningar var betydligt lägre med apixabanbehandling än med warfarin (0,3 procent vs 0,8 procent, P < 0,001). Gastrointestinala blödningar var lika mellan grupperna (0,8 procent vs 0,9 procent, P = 0,37).

Sammanfattningsvis visade resultaten från ARISTOTLE att apixaban 2 gånger dagligen minskade risken för stroke eller systemiska embolier samtidigt som risken för allvarliga blödningar minskade jämfört med warfarin.

**AVERROES – apixaban jämfört med ASA**

AVERROES (Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment) var en dubbelblindad fas 3-studie som utvärderade effekten av apixaban 5 mg 2 gånger dagligen (reducerat till 2,5 mg vid två av följande; ålder ≥80 år, vikt ≤60 kg eller serumkreatinin ≥133 µmol/l) jämfört med acetylsalicylsyra (ASA) 81–324 mg dagligen för prevention av stroke eller systemiska embolier hos totalt 5 599 patienter med förmaksflimmer med en medianuppföljningstid på 1,1 år [5].

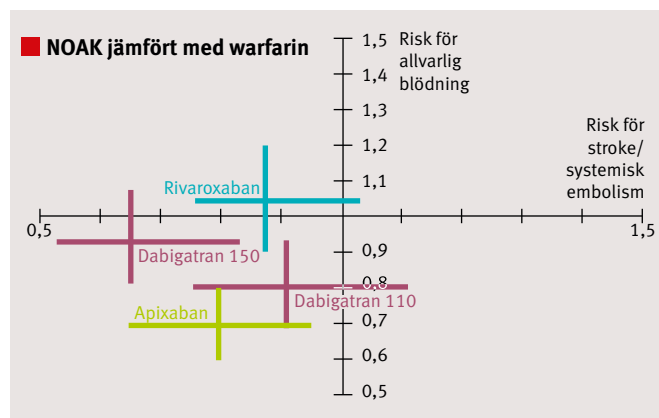
Studien avbröts i förtid på inrådan av säkerhetskommittén på grund av den uppenbara nyttan med apixaban. Apixaban 2

gånger dagligen visade signifikant minskad risk för stroke eller systemiska embolier jämfört med ASA (1,6 procent vs 3,7 procent per år, P < 0,001) samtidigt som risken för allvarliga blödningar var jämförbar med ASA (1,4 procent vs 1,2 procent per år, P = 0,57). Apixaban minskade risken för ischemisk stroke (1,1 procent vs 3,0 procent) och var jämförbart med ASA avseende hemorragisk stroke (0,2 procent vs 0,3 procent, P = 0,45). Risken för intrakraniella blödningar var jämförbar i behandlingsgrupperna (0,4 procent vs 0,4 procent, P = 0,69) liksom risken för gastrointestinala blödningar (0,6 procent vs 0,4 procent, P = 0,22).

Sammanfattningsvis visade resultaten från AVERROES att apixaban 2 gånger dagligen minskade risken för stroke eller systemiska embolier utan att öka risken för stora blödningar jämfört med ASA. Resultaten har bidragit till att Socialstyrelsens nationella riktlinjer tydliggjort att ASA inte är lämpligt som strokeprofylax vid förmaksflimmer.

**ENGAGE AF – edoxaban jämfört med warfarin**

Nyligen presenterades även ENGAGE AF (Effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation), som var en randomiserad dubbelblindad fas 3-studie som utvärderade effekten av edoxaban (ännu inte godkänt i Sverige) i två olika doser (60 mg respektive 30 mg 1 gång dagligen) jämfört med warfarin (INR-mål 2,0–3,0) för prevention av stroke eller systemiska embolier hos totalt 21 105 patienter med för-



**Figur 1.** Effekt och säkerhet för olika NOAK-preparat jämfört med warfarin enligt intention to treat-analys. Effekt (horisontella linjer) och säkerhet (vertikala linjer) enligt intention to treat (hazardkvot för apixaban och rivaroxaban, relativ risk för dabigatran) med 95 procentns konfidensintervall för respektive utfall för NOAK godkända i Sverige 2014. Omarbetad från: Schulman S. Thromb Res. 2013; 131(Suppl 1):S63-6.

maksflimmer med en medianuppföljningstid på 2,8 år [6]. Båda doserna halverades (till 30 respektive 15 mg 1 gång dagligen) vid kreatininclearance 30–50 ml/min, vikt ≤60 kg eller vid samtidig behandling med potenta P-glykoproteinhämmare, tex verapamil.

Studien visade att edoxaban i både 60 mg- och 30 mg-dosen var jämförbart med warfarin avseende det primära utfalls-måttet stroke eller systemiska embolier (1,2 procent respektive 1,6 procent vs 1,5 procent,  $P \leq 0,005$  för non-inferiority vid båda doserna).

Risken för allvarliga blödningar var signifikant lägre med båda edoxabandoserna jämfört med warfarin (2,8 procent respektive 1,6 procent vs 3,4 procent,  $P < 0,001$  för båda doserna). Båda doserna minskade påtagligt risken för hemorragisk stroke (0,3 procent respektive 0,2 procent vs 0,5 procent,  $P < 0,001$  för båda). Risken för ischemisk stroke var likvärdig mellan edoxaban 60 mg och warfarin (1,3 procent vs 1,3 procent,  $P = 0,97$ ) men ökad i gruppen som behandlades med edoxaban 30 mg (1,8 procent vs 1,3 procent,  $P < 0,001$ ). Risken för intrakraniella blödningar var betydligt lägre med edoxabanbehandling än med warfarin (edoxaban 60 mg 0,4 procent, edoxaban 30 mg 0,3 procent och warfarin 0,9 procent). Gastrointestinala blödningar var vanligare i gruppen som behandlades med edoxaban 60 mg men lägre med edoxaban 30 mg än med warfarin (1,5 procent vs 1,2 procent,  $P = 0,03$  respektive 0,8 procent vs 1,2 procent,  $P < 0,001$ ).

Analys av ENGAGE AF-studien baserade på njurfunktion har dock visat att den strokeförebyggande effekten enbart gällde för patienter med njurfunktionsnedsättning (GFR <80 ml/min), och därför avråds behandling av patienter med god njurfunktion (GFR >95 ml/min).

Sammanfattningsvis visade resultaten från ENGAGE AF-studien att edoxaban i båda doserna 1 gång dagligen var likvärdigt med warfarin avseende risken för stroke eller systemiska embolier samtidigt som risken för allvarliga blödningar var lägre. Edoxaban är ännu inte godkänt i Sverige som strokeprofylax vid förmaksflimmer.

### Sammanfattning

NOAK erbjuder ett minst lika bra skydd som warfarin mot stroke och systemiska embolier och minst lika bra säkerhet avseende allvarliga blödningar samt betydligt lägre förekomst av intrakraniella blödningar än warfarin (Figur 1). En under 2014 publicerad metaanalys av samtliga fyra NOAK-preparat visade att risken för stroke eller systemisk embolism minskades med nästan 20 procent (relativ riskreduktion 0,81; 95 percents konfidensintervall [KI] 0,73–0,91;  $P < 0,0001$ ), total mortalitet minskades med 10 procent (relativ risk [RR] 0,90; 95 percents KI 0,85–0,95;  $P = 0,0003$ ) och intrakraniell blödning minskades till mindre än hälften (RR 0,48; 95 percents KI 0,39–0,59;  $P < 0,0001$ ), medan gastrointestinala blödningar ökade med 25 procent (RR 1,25; 95 percents KI 1,01–1,55;  $P = 0,04$ ) jämfört med warfarin [7].

**Den icke-signifikanta ökningen** av hjärtinfarkter med dabigatran i RE-LY-studien upprepades inte i en nyligen utförd analys av totalt 134 414 patienter med förmaksflimmer i Medicare-registret [8]. Positiva effekter av NOAK avseende stroke och systemisk embolism tycks bestå oavsett jämförelsegruppens nivå på warfarinbehandlingen uppmätt som tid inom terapeutiskt INR-intervall. De NOAK-preparat som redan är godkända i Sverige bedöms dessutom vara kostnadseffektiva och har i Socialstyrelsens nationella riktlinjer jämförts med warfarin som strokeprofylax vid förmaksflimmer och bör särskilt beaktas vid nyinsättning av antikoagulationsbehandling.

**Det saknas direkt jämförande studier** mellan dessa fyra

NOAK-preparat, och de tre hittills godkända läkemedlen har bedömts som likvärdiga i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård [9]. I valet av NOAK-preparat bör man väga in patientens preferenser, exempelvis avseende dosering 1 gång (rivaroxaban och edoxaban) eller 2 gånger (apixaban och dabigatran) dagligen. Man kan också ta hänsyn till de mindre skillnader som påvisats för respektive NOAK-preparat i jämförelse med warfarin för att på bästa sätt anpassa val av antikoagulerande läkemedel på individnivå. Exempelvis har bara den högre dabigatrandosen visats minska risken för ischemisk stroke medan den lägre dabigatrandosen kan vara betydelsefull hos patienter med högre blödningsrisk, och apexaban har hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion visat förbättrad säkerhet (dvs lägre blödningsrisk) jämfört med warfarin. Studierna baserades på patienter med en genomsnittlig ålder på 70–73 år, där cirka en fjärdedel var äldre än 76 år, och utan allvarlig samsjuklighet, tex malignitet, eller med förväntad överlevnad mindre än 1 år.

Det bör dock särskilt observeras att samtliga NOAK-studier har gemensamt att de exkluderat patienter med mekaniska klaffproteser eller med markerat nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min för samtliga NOAK-preparat utom apexaban, som hade en nedre gräns på 25 ml/min), varför endast warfarin rekommenderas till dessa patientgrupper.

**Sammanfattningsvis har NOAK visats** vara utmärkta alternativ till warfarin och kan därmed bidra till målsättningen att ge betydligt fler patienter med förmaksflimmer och risk för stroke adekvat antikoagulationsbehandling. Dessutom har AVERROES-studien återigen visat att orala antikoagulantia är mycket effektivare än ASA, ett läkemedel som inte längre kan rekommenderas som strokeprofylax vid förmaksflimmer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ziad Hijazi har erhållit institutionellt forskningsbidrag från Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb och Pfizer samt föreläsararvode från Boehringer Ingelheim. Jonas Oldgren har erhållit institutionellt forskningsbidrag, konsult- och föreläsararvode från Boehringer Ingelheim samt föreläsararvode från Bayer, Bristol-Myers Squibb och Pfizer.*

### REFERENSER

1. Laupacis A. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449-57.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
5. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104.
7. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-62.
8. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131:157-64.
9. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Stöd för styrning och ledning. Remissversion. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. Artikelnr 2015-1-12.