

NOAK vid venös tromboembolism samt hantering av blödningar

Samtliga NOAK har visats förebygga recidivtrombos lika effektivt som warfarin, men med lägre risk för blödningar i de grundläggande studierna [1-4]. På grund av dessa studiers upplägg behöver fem dagars behandling med lågmolekylärt heparin ges före behandlingsstart med dabigatran eller edoxaban. Vid initiering av apixaban eller rivaroxaban ges i stället en högre dos de första dagarna (Tabell 1). Jämfört med warfarin erbjuder NOAK en enklare dosering och mindre behov av kontroller, varför nästan alla patienter med venös tromboembolism erbjuds NOAK redan på akuten i dag. Det är dock viktigt att dessa patienter ändå får en adekvat uppföljning med återbesök till en trombosintresserad läkare, för beslut om eventuell vidare utredning samt behandlingens längd.

Normalt ges NOAK i tre till sex månader efter en första venös tromboembolism. Vid eventuell förlängd behandling kan en lägre dos av rivaroxaban, 10 mg × 1, eller apixaban, 2,5 mg × 2, övervägas, som i studierna gett bibehållen effekt men samtidigt lägre blödningsrisk [5, 6] (Tabell 1). Värt att notera är dock att patienter med stark indikation för fortsatt antikoagulantia exkluderades från dessa studier, varför det är oklart om det hos denna patientgrupp är tillräckligt med en lägre dos. Hos patienter med venös tromboembolism och samtidig uttalad trombofili, speciellt antifosfolipidantikroppssyndrom, är erfarenheterna med NOAK begränsade och rekommenderas för närvarande inte.

Cancerassocierad trombos

Vid cancerassocierad trombos har lågmolekylärt heparin i långtidsbehandling rekommenderats, eftersom risken för recidivtrombos upp till halveras jämfört med warfarin [7, 8]. Nyligen publicerades en studie där edoxaban jämfördes med dalteparin vid cancerassocierad venös tromboembolism [9]. 1 046 patienter inkluderades och fick antingen edoxaban 60 mg × 1 (30 mg × 1 vid eGFR 30-50 eller kroppsvikt ≤ 60 kg) efter fem dagars lågmolekylärt heparin initialt, eller dalteparin 200 IE/kg × 1 i en månad följt av 150 IE/kg × 1 subkutant tills vidare. Studien var randomiserad men inte blindad, och fler patienter som randomiserats till dalteparin avbröt behandlingen. Edoxaban

Sara Sjalander, med dr, specialistläkare, Länsverksamhet kardiologi

● sara.sjalander@rvn.se

Anders Sjalander, professor, överläkare, Länsverksamhet medicin; båda Umeå universitet och Sundsvalls sjukhus

var inte sämre än dalteparin avseende det primära utfallsmåttet, en kombination av allvarlig blödning och recidiv i venös tromboembolism (12,8 vs 13,5 procent; hazardkvot [HR] 0,97, 95 procents konfidensintervall [95KI] 0,70-1,36; P = 0,006) för non-inferiority. Större blödningar var vanligare med edoxaban (6,9 vs 4,0 procent; HR 1,77, 95KI 1,03-3,04; P = 0,04) med en samtidig trend till lägre risk för recidivtrombos (7,9 vs 11,3 procent; HR 0,71, 95KI 0,48-1,06; P = 0,09). Risken för blödningar var särskilt stor hos patienter med gastrointestinal cancer eller med bedömd hög blödningsrisk.

En liknande men mindre pilotstudie med totalt 406 patienter där dalteparin jämförs med rivaroxaban har nyligen publicerats [10]. Patienterna randomiserades till dalteparin i samma dos som ovan eller rivaroxaban 15 mg × 2 i tre veckor, följt av 20 mg × 1 till en total behandlingstid på 6 månader. Det primära utfallsmåttet återfall i venös tromboembolism drabbade 4 procent i rivaroxabangruppen jämfört med 11 procent hos patienter behandlade med dalteparin (HR 0,43, 95KI 0,19-0,99). Kliniskt relevant mindre blödning var vanligare hos patienter behandlade med rivaroxaban (13 vs 4 procent, HR 3,76, 95KI 1,63-8,69).

I väntan på fler studier där NOAK jämförs med lågmolekylärt heparin vid cancerassocierad trombos, kan edoxaban eller rivaroxaban nu vara ett alternativ till dessa patienter, företrädesvis de som redan har genomgått den initiala cancerbehandlingen med eventuell kirurgi eller cytostatika, inte har gastrointestinal cancer och där blödningsrisken förefaller vara låg.

NOAK och blödningar

Över 150 000 svenska patienter står i dag på NOAK-behandling, och antalet ökar snabbt. Trots en i grunden låg blödningsrisk innebär detta att en stor mängd patienter kommer att drabbas av en allvarlig blödning eller ha behov av akut kirurgi. Vid mindre akut behov av kirurgi kan man med fördel vänta ut läkemedlets effekt, vilket tar 1-4 dagar beroende på preparat och njurfunktion (Fakta 1). Dabigatran är det NOAK-preparat som är mest beroende av njurfunktionen för elimination, men är samtidigt också det som i dag har en utprovad antidot (Tabell 2) [11].

Idarucizumab (Praxbind) är en antikropp riktad mot dabigatran, som binder dabigatran >300 gånger starkare än dabigatran binder till trombin. Detta innebär att även trombinbundet dabigatran neutraliseras när antikroppen ges, och effekten av dabigatran elimineras närmast momentant. Dosering i studien var två ampuller à 2,5 g, men i klinisk praxis kan 5 g ges direkt vid akut blödning eller kirurgi som inte kan vänta. Viktigt att tänka på är att antidoten endast tar bort dabigatrans effekt. Övrig handläggning av patientens blödning behöver göras på sedvanligt sätt.

HUVUDBUDSKAP

- Direktverkande antikoagulantia (NOAK) är lika effektiva som warfarin vid sekundärprofylax av venös tromboembolism, men medför en lägre risk för blödningar och erbjuder enklare dosering.
- Om en allvarlig blödning eller behov av akut kirurgi ändå uppkommer, finns i dag antidot mot dabigatran samt en handlägningsplan för övriga NOAK.

TABELL 1. NOAK vid venös tromboembolism

	Låg molekyllärt heparin före NOAK	Dos initialt	Dos de första 6 månaderna	Dos efter 6 månader, endast vid låg trombosrisk
Apixaban	Nej	10 mg × 2 i 7 dagar	5 mg × 2	2,5 mg × 2
Dabigatran	Ja, 5 dagar	150 mg × 2 ^a	→ ^a	→ ^a
Edoxaban	Ja, 5 dagar	60 mg × 1 30 mg × 1 vid eGFR < 50	→	→
Rivaroxaban	Nej	15 mg × 2 i 3 veckor	20 mg × 1 ^a	10 mg × 1

^aLägre doser av dabigatran och rivaroxaban har inte studerats i kliniska prövningar vid venös tromboembolism, men farmakokinetiska studier har visat att rivaroxaban 15 mg × 1 eller dabigatran 110 mg × 2 kan övervägas till patienter med njursvikt eller bedömd hög blödningsrisk, se FASS.

TABELL 2. Översikt NOAK-preparat

	Apixaban (Eliquis)	Dabigatran (Pradaxa)	Edoxaban (Lixiana)	Rivaroxaban (Xarelto)
Trombinhämmare	Nej	Ja	Nej	Nej
FXa-hämmare	Ja	Nej	Ja	Ja
Tid till toppvärde (h)	3	2	1,5	3
T _{1/2} (h)	9-14	12-17	9-11	9
Renal utsöndning (procent)	25	80	35	33
Antidot	Nej	Ja	Nej	Nej

Andexanet alfa är en faktor Xa (FXa)-liknande molekyll. I studier har man gett denna som infusion under två timmar, och då »lurat« FXa-hämmare (apixaban, edoxaban och rivaroxaban) att binda denna i stället för den riktiga FXa. På så sätt kan effekten av FXa-hämmarna reverseras kortvarigt. En hög frekvens av tromboemboliska händelser (18 procent) sågs efter behandling med andexanet alfa [12]. Preparatet är godkänt för reversering av apixaban eller rivaroxaban i USA, men är ännu ej godkänt i Europa. I klinisk praxis rekommenderas i stället protrombinkomplexkoncentrat (Ocplex eller Confidex) 2000 IE vid blödning eller behov av akut kirurgi till en patient som står på en FXa-hämmare. Detta har i kliniken fungerat väl, men har inte den direkta och kompletta effekt som en antidot kan ha.

Koncentrationsbestämning av NOAK kan vara av värde vid blödning eller behov av kirurgi, men finns inte tillgängligt på alla sjukhus. Dessutom har vi i dag liten erfarenhet av vilken blödningsrisk patienten har

FAKTA 1. Kliniska råd vid NOAK. Från [13].

ELEKTIV KIRURGI, TID FRÅN SISTA TABLETT TILL KIRURGI

- Lågriskingrepp: 1 dygn
- Högriskingrepp eller eGFR 15–30: 2 dygn
- FXa-hämmare, eGFR 15–30 och högrisk: 3 dygn
- Dabigatran, eGFR 15–30 och högrisk: 4 dygn

ÅTERSTART AV ANTIKOAGULANTIA EFTER KIRURGI

- Mindre kirurgi: 6–8 timmar efter ingrepp eller nästa dag
- Standardrisk: 24–48 timmar efter ingrepp
- Högriskpatient/kirurgi: Profylax med lågmolekyllärt heparin postoperativt. Återinsätt NOAK vid god hemostas

vid kirurgi vid olika läkemedelskoncentrationer av NOAK. En grov uppskattning kan fås genom PK(INR) och APTT. Framför allt APTT kan vara förhöjd vid terapeutisk dabigatrankoncentration i blodet, men är mindre känslig för FXa-hämmarna. Minst känslig är APTT för apixaban, där den kan vara helt normal trots att patienten tagit en för hög dos.

En av de stora riskerna med en blödning hos en antikoagulerad patient, är att de antikoagulantia som skulle skydda mot en tromboembolisk händelse blir utsatta i samband med blödningen. Det är därför viktigt att återstarta antikoagulantia så snart som möjligt efter kirurgin (Fakta 1).

Sammanfattning

NOAK är i dag förstahandsbehandling vid venös tromboembolisk sjukdom, på grund av en både enklare och säkrare behandling. Vid uttalad trombofili är erfarenheten med NOAK begränsad, men nya data ger en möjlighet att använda edoxaban och rivaroxaban vid cancerassocierad trombos. Vid blödning finns i dag antidot mot dabigatran och en i kliniken fungerande handläggning av FXa-hämmarna. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Sara Själander har deltagit i utbildningsaktiviteter eller referensgrupper för följande företag: Bristol-Myers Squibb samt Pfizer AB. Anders Själander har deltagit i utbildningsaktiviteter eller referensgrupper för följande företag: Astella, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CSL Behring, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer samt Sanofi Aventis.

Citera som: *Läkartidningen. 2018;115:FAS3*

REFERENSER

- EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
- Agnelli G, Büller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
- Hokusai-VTE Investigators; Büller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.
- Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1211-22.
- Agnelli G, Büller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699-708.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146-53.
- Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al; CATCH Investigators. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(7):677-86.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-24.
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017-23.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511-20.
- Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1131-41.