

Förstahandsvalet som strokeprevention vid förmaksflimmer

RANDOMISERADE STUDIER MED >70 000 PATIENTER HAR VISAT PÅ FÖRDELARNA MED NOAK

Jonas Oldgren, professor, överläkare, Uppsala kliniska forskningscentrum; institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet; kardiologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

● jonas.oldgren@ucr.uu.se

Alla fyra NOAK – den direkta trombinhämmaren dabigatran och de tre direkta faktor Xa-hämmarna apixaban, edoxaban och rivaroxaban är i dag godkända för att förebygga ischemisk stroke hos patienter med förmaksflimmer. Detta baseras på fyra mycket stora multinationella studier [1-4], totalt omfattande >70 000 patienter randomiserade till warfarin eller något av dessa NOAK-läkemedel.

NOAK jämfört med warfarin

Två av NOAK-warfarinstudierna utvärderade separat två olika doser av läkemedlen dabigatran [1] 110 mg och 150 mg respektive edoxaban [4] 30 mg och 60 mg. De tre studierna med faktor Xa-hämmare hade specifika kriterier för reduktion av standarddosen hos patienter med nedsatt njurfunktion alternativt kombination av ålder, vikt och njurfunktion. Observera att den lägre dosen edoxaban 30 mg (med möjlighet att dosreducera till 15 mg hos patienter med ovan nämnda kriterier) inte är godkänd som strokeprevention vid förmaksflimmer till patienter utan sådana kriterier. Edoxaban i dosen 30 mg eller 15 mg omfattas därför inte av nedanstående summering av studieresultaten.

De fyra stora studierna var alla designade som sk non-inferiority-studier för att visa att respektive NOAK-läkemedel inte var mindre effektivt än warfarin. Detta eftersom warfarin betraktades som närmast oslagbart effektivt baserat bl a på en metaanalys av sex studier med totalt 2 900 patienter, där risken för ischemisk stroke var hela 64 procent lägre och mortalitet 26 procent lägre med warfarin än med placebo eller ingen behandling [5]. Warfarin var också förknippat med 39 procent lägre risk för ischemisk stroke än trombocythämmare [5]. Dessutom hade tidigare studier visat att den direkta trombinhämmaren ximelagatran var jämförbar men inte effektivare än warfarin som strokeprevention vid förmaksflimmer [6].

Samtliga fyra studier nådde sina primära mål och visade att alla fyra NOAK-preparat (i de doser som numera är godkända) inte var sämre än warfarin för att förhindra det kombinerade primära effektmåttet stroke – både ischemisk och hemorragisk – och systemisk embolism vid förmaksflimmer (Figur 1). Utöver detta visades också att apixaban var 21 procent mer effektivt och dabigatran 150 mg hela 35 procent mer effektivt än warfarin med avseende på stroke och systemisk embolism. Dabigatran 150 mg visades också minska ischemisk stroke med 31 procent jämfört med warfarin.

Samtliga fyra studier visade också att behandling



Illustration: Shutterstock/IBL

»Detta baseras på fyra mycket stora multinationella studier ... totalt omfattande >70 000 patienter ...«

HUVUDBUDSKAP

- NOAK är förstahandsval för strokeprevention vid förmaksflimmer baserat på randomiserade studier omfattande >70 000 patienter, där apixaban, dabigatran, edoxaban och rivaroxaban var minst lika effektiva och säkra som warfarin.
- Svenska observationsstudier visar att risken för ischemisk stroke vid NOAK-behandling är jämförbar med risken vid välkontrollerad warfarinbehandling. Behandling med NOAK ger dock 15 procent lägre risk för allvarlig blödning, 40 procent lägre risk för intrakraniell blödning och 11 procent lägre mortalitet.
- Efter hjärtinfarkt och/eller perkutan koronarintervention vid förmaksflimmer ger kombinationsbehandling med dabigatran eller rivaroxaban och en trombocythämmare cirka halverad risk för blödning jämfört med trippelbehandling, dvs dubbel trombocythämning och warfarin.

med NOAK var minst lika säker som warfarinbehandling med avseende på allvarlig blödning (Figur 2). Jämfört med warfarin reducerades risken för allvarlig blödning med 20 procent med dabigatran 110 mg, 31 procent med apixaban och 20 procent med edoxaban. Dock var risken för gastrointestinal blödning ca 50–60 procent högre med dabigatran 150 mg, edoxaban och rivaroxaban än med warfarin.

Ett överraskande resultat var att risken för den mest fruktade komplikationen, intrakraniell blödning, var hela 33–70 procent lägre med NOAK än med warfarin (Figur 3), vilket inte ska tolkas som att NOAK är helt utan risk för intrakraniell blödning.

Det fanns också en trend mot lägre mortalitet med samtliga NOAK-läkemedel jämfört med warfarin, med en signifikant minskning med 11 procent för apixaban (Figur 4).

En metaanalys av de fyra studierna [7] visade 13 procents reduktion av det primära utfallet stroke och systemisk embolism och 20 procents reduktion av allvarlig blödning vid behandling med NOAK jämfört med warfarinbehandling.

Studieresultaten för NOAK med avseende på stroke och systemisk embolism samt intrakraniell blödning tycktes bestå oavsett jämförelsegruppens nivå på warfarinbehandlingen uppmätt som tid inom terapeutiskt INR-intervall [8]. Detta är av särskild betydelse i Sverige, där warfarinbehandling genomförs med jämförelsevis mycket hög tid inom terapeutiskt intervall [8].

Uppföljande observationsstudier i Sverige baserade på samtliga patienter med förmaksflimmer som nystartat antikoagulationsbehandling [9] respektive de som finns registrerade i kvalitetsregistret Auricula har nyligen visat likartad risk för ischemisk stroke med NOAK och mycket välkontrollerad warfarinbehandling. Säkerheten med NOAK var dock överlägsen svensk välkontrollerad warfarinbehandling med 15 procent lägre risk för allvarlig blödning, 40 procent lägre risk för intrakraniell blödning och 11 procent lägre mortalitet [9].

Sammanfattningsvis understryker den bättre säkerheten att NOAK är att rekommendera som förstahandsval för behandling av patienter med förmaksflimmer även i Sverige [10]. Nyttan med NOAK är naturligtvis starkt förknippad med följsamhet till behandling, varför patientinformation och utbildning är av stort värde.

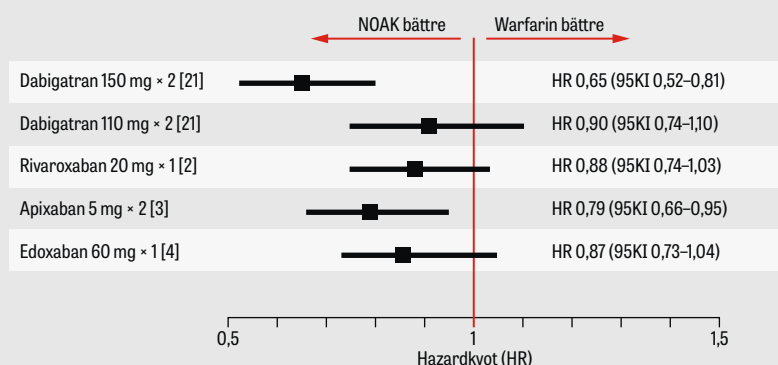
NOAK jämfört med trombocythämmare

Apixaban har också jämförts med acetylsalicylsyra (ASA) som strokeprevention hos 5 599 patienter med förmaksflimmer [11]. Apixaban minskade risken för stroke eller systemisk embolism med 55 procent utan att öka risken för allvarlig blödning jämfört med ASA, vilket bidragit till att såväl internationella som svenska riktlinjer tydliggjort att ASA inte är lämplig som strokeprevention vid förmaksflimmer [10].

NOAK till särskilda patientgrupper

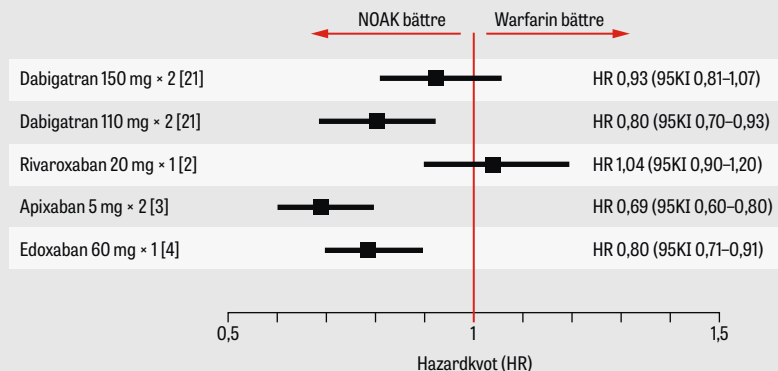
Nedsatt njurfunktion. Alla NOAK-läkemedel elimineras i varierande grad via njurarna. I NOAK-warfarinstudierna hade 15–21 procent av patienterna måttligt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance 30–50 ml/

FIGUR 1. Stroke eller systemisk embolism



► Inget av de fyra NOAK-preparaten var sämre än warfarin att förhindra stroke och systemisk embolism vid förmaksflimmer (95KI = 95 procents konfidensintervall).

FIGUR 2. Allvarlig blödning



► De fyra studierna visade att NOAK-behandling var minst lika säker som warfarinbehandling vad gäller allvarlig blödning (95KI = 95 procents konfidensintervall).

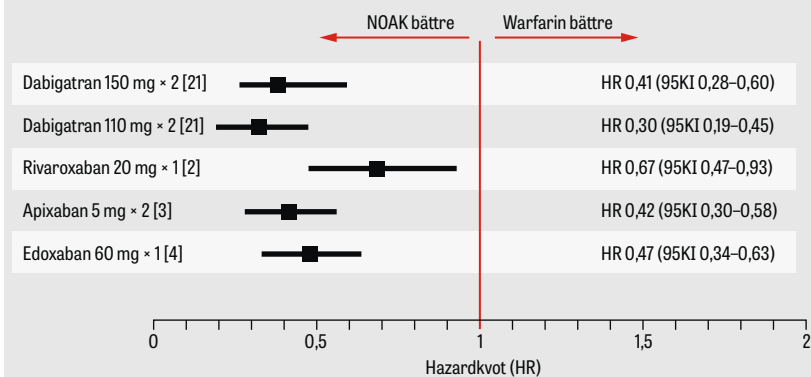
»Nyttan med NOAK är naturligtvis starkt förknippad med följsamhet till behandling, varför patientinformation och utbildning är av stort värde.«

min estimerat enligt Cockcroft-Gault. Resultaten avseende effekt (stroke och systemisk embolism) och säkerhet (allvarlig blödning) var bibehållna med NOAK jämfört med warfarin även hos patienter med nedsatt njurfunktion [12–15]. Den minskade risken för allvarlig blödning med apixaban jämfört med warfarin var ännu mer uttalad hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [12].

Effekt och säkerhet för NOAK hos patienter i dialys är oklara och föremål för pågående studier.

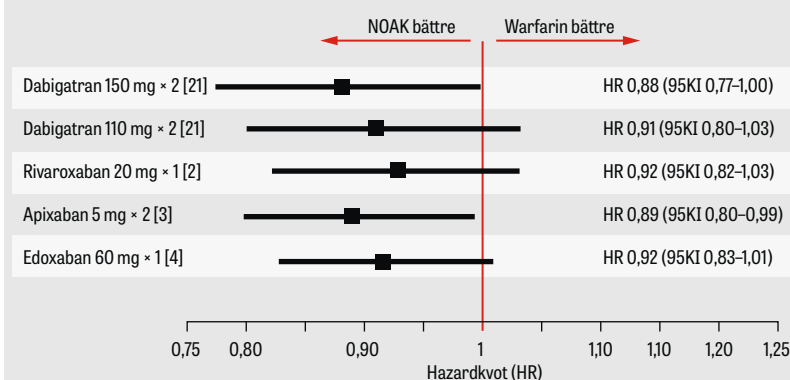
Sekundär strokeprevention. I NOAK-warfarinstudierna hade ungefär var femte patient tidigare haft transi-

FIGUR 3. Intrakraniell blödning



► Ett överraskande studiefynd var att risken för intrakraniell blödning var så mycket som 33–70 procent lägre med NOAK än med warfarin (95KI = 95 procents konfidensintervall).

FIGUR 4. Mortalitet



► Studierna visade en trend mot lägre mortalitet med NOAK-preparaten jämfört med warfarin (95KI = 95 procents konfidensintervall).



Foto: Shutterstock/IBL

»... godkända för att förebygga ischemisk stroke hos patienter med förmaksflimmer.«

torisk ischemisk attack eller ischemisk stroke. Alla NOAK-läkemedel var även i denna grupp säkrare än warfarin med betydligt lägre risk för hemorragisk stroke och intrakraniell blödning. Dock exkluderades patienter de första 2–4 veckorna efter en akut ischemisk stroke. Det är därför fortfarande oklart hur tidigt det är säkert att starta NOAK-behandling efter ischemisk stroke, vilket utvärderas i den pågående svenska randomiserade TIMING-studien (Clinicaltrials.gov NCT08961348).

Hjärtinfarkt och PCI. Efter perkutan koronarintervention (PCI) med stentläggning och efter hjärtinfarkt uppstår ett behandlingsdilemma hos patienter med förmaksflimmer. De har då indikation för såväl trombocythämning som oral antikoagulation, vilket klart ökar blödningsrisken, särskilt vid sk trippelbehandling.

Två randomiserade studier har nyligen visat nästan halverad risk för kliniskt relevant blödning med kombinationen av en trombocythämmare (vanligen klopidogrel) och rivaroxaban [16] respektive dabigatran [17] jämfört med trippelbehandling med två trombocythämmare och warfarin. Båda studierna hade säkerhet som primärt effektmått men var för små för att utvärdera enskilda tromboemboliska utfall, särskilt stroke och systemisk embolism. Den utvärderade rivaroxabandosen var 15 mg (med möjlighet till reduktion till 10 mg), vilket är lägre än den godkända dosen 20 (15) mg för strokeprevention, medan de dabigatrandoser som utvärderades, 110 mg och 150 mg, var desamma som de doser som redan är godkända för strokeprevention.

En metaanalys av randomiserade studier visade nyligen att dubbelbehandling med en trombocythämmare och NOAK (eller warfarin) hade en risk för stroke, hjärtinfarkt och mortalitet jämförbar med trippelbehandling efter PCI, medan dubbelbehandling halverade risken för allvarliga blödningar [18]. Studier med apixaban respektive edoxaban i kombination med trombocythämmare efter PCI pågår.

Sammanfattningsvis bör tiden för trippelbehandling, dvs kombinationsbehandling med NOAK och dubbel trombocythämning, hållas så kort som möjligt, sällan >3 månader. Behandlingstiden individualiseras baserat på balansen mellan estimerad risk för blödning och risk för nya ischemiska eller tromboemboliska händelser [19]. Därefter ges NOAK tillsammans med enkel trombocythämning upp till 12 månader efter PCI och/eller hjärtinfarkt och sedan NOAK i monoterapi [19, 20].

För ytterligare fördjupning om NOAK i vanligt förekommande kliniska situationer hänvisas till den nyligen reviderade European Heart Rhythm Association NOAC Practical guide [19].

Val av NOAK-preparat

I avsaknad av direkta jämförelser mellan NOAK-preparat bör man i valet av NOAK-läkemedel för varje individ väga in patientens preferenser, t ex avseende dosering 1 gång per dag (rivaroxaban och edoxaban) eller 2 gånger per dag (apixaban och dabigatran). Man bör om möjligt också ta hänsyn till de skillnader som påvisats för respektive NOAK-preparat i jämförelse

med warfarin avseende risker för ischemisk stroke respektive allvarlig blödning samt patientens ålder, njurfunktion, vikt och eventuella läkemedelsinteraktioner.

Bättre modeller för riskprediktion kan i framtiden förhoppningsvis underlätta individualiserade behandlingsval för effektiv och säker strokeprevention vid förmaksflimmer. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Jonas Oldgren har inga personliga arvoden, men arvoden har utgått till huvudmannen för Jonas Oldgrens deltagande i styrgrupper och säkerhetskommittéer i läkemedelsstudier, rådgivande kommittéer och föreläsningssupplag för läkemedelsindustrin.

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

REFERENSER

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE-AF TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67.
- Diener HC; Executive Steering Committee of the SPORTIFF III and V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIFF III and V studies. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21(4):279-93.
- 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 randomized trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al; RE-LY Investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010;376(9745):975-83.
- Friberg L, Oldgren J. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation. *Open Heart.* 2017;4(2):e000682.
- Läkemedelsverket. Antikoagulantia vid förmaksflimmer – behandlingsrekommendation. Information från läkemedelsverket. 2017;28:12-27.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17.
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2821-30.
- Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial analysis. *Circulation.* 2014;129:961-70.
- Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation.* 2016;134(1):24-36.
- Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS, et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. treatment consistency across levels of baseline renal function with rivaroxaban or warfarin: a 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) analysis. *Circulation.* 2017;135(10):1001-3.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2423-34.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513-24.
- Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2018;39(19):1726-35a.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1875-6.