

# NOAK: Faktor Xa-hämmare och trombinhämmare

Jonas Oldgren, Per Wester

## Sammanfattning

Non-vitamin K orala antikoagulantia (NOAK), det vill säga direkta hämmare av trombin (dabigatran) respektive faktor Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban), har i fyra stora randomiserade kontrollerade studier av patienter med förmaksflimmer jämförts med warfarin, med avseende på förmåga att förebygga stroke och systemiska embolier. Samtliga NOAK visades vara åtminstone likvärdiga eller bättre än warfarin för att förhindra stroke och systemiska embolier, undvika död och minska risken för allvarliga blödningar. NOAK jämfört med warfarin minskade betydligt risken för intrakraniella blödningar. Jämfört med warfarin har NOAK snabbare insättande effekt, kortare halveringstid, stabil dos-effektrelation, liten eller ingen födoämnesinteraktion och mycket färre läkemedelsinteraktioner, vilket möjliggör behandling i fixerad dos utan behov av regelbunden monitorering av koagulationseffekt. En snabbverkande antidot (motgift) till dabigatran finns tillgänglig och en antidot mot faktor Xa-hämmare är under utveckling. Ett flertal observationsstudier av NOAK har de senaste åren visat liknande resultat som i de randomiserade kontrollerade studierna, även vid jämförelse med välkontrollerad warfarinbehandling i Sverige. Sammanfattningsvis kan de goda resultaten och erfarenheterna med NOAK bidra till målsättningen att ge adekvat strokeskydd till patienter med förmaksflimmer och ökad risk för stroke. NOAK är dock inte rekommenderade till patienter med minst måttlig mitralisstenos eller gravt nedsatt njurfunktion, och de är kontraindicerade hos patienter med mekanisk klaffprotes.

## Inledning

Redan under 1950-talet utvecklades vitamin K-antagonister (VKA) som antikoagulerande läkemedel via indirekt hämning av fyra koagulationsfaktorer. I Sverige har warfarin varit den vanligast använda VKA:n och har i en metaanalys av sex studier med cirka 2 900 patienter visat sig vara mycket effektivt som strokeprofylax vid icke-valvulärt förmaksflimmer (1).

Under de senaste åren har flera nya orala koagulationshämmare utvecklats. Fyra av dem, vilka är direkta hämmare av faktor IIa (trombin) respektive faktor Xa, har i stora randomiserade kontrollerade studier av patienter med förmaks-

flimmer jämförts med warfarin som strokeprofylax, se Tabell Ia–b på sidorna 47–48. En av faktor Xa-hämmarna har också jämförts med acetylsalicylsyra (ASA) vid förmaksflimmer. Den nya gruppen läkemedel kallas ibland för DOAK, direktverkande orala antikoagulantia, men internationellt är den vanligaste benämningen NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*, som på svenska översätts till NOAK. De nya läkemedlen skiljer sig väsentligt från warfarin genom snabbare insättande effekt, kortare halveringstid, stabil dos-effektrelation, liten eller ingen födoämnesinteraktion och mycket färre läkemedelsinteraktioner (Figur 2 på sidan 43 samt Tabell II på sidorna 49–50). Detta möjliggör behandling i fixerad dos utan behov av regelbunden monitorering av koagulationseffekt som vid warfarinbehandling. Idarucizumab, ett monoklonalt antikroppsfragment, är en godkänd antidot till dabigatran som har en snabbt insättande och god effekt. Klinisk erfarenhet av idarucizumab vid livshotande blödningstillstånd är dock begränsad. En antidot mot faktor Xa-hämmare är under utveckling, se bakgrundsdokumentet [Akut reversering av orala antikoagulantia och bridging vid förmaksflimmer](#).

## Verkningsmekanismer och farmakokinetik för NOAK

I Figur 1 ses schematiska steg av koagulationssystemet där faktor Xa och trombin (faktor IIa) är centrala. Faktor Xa, tillsammans med faktor Va, omvandlar protrombin (faktor II) till trombin (faktor IIa), som i sin tur aktiverar omvandling av fibrinogen till fibrin.

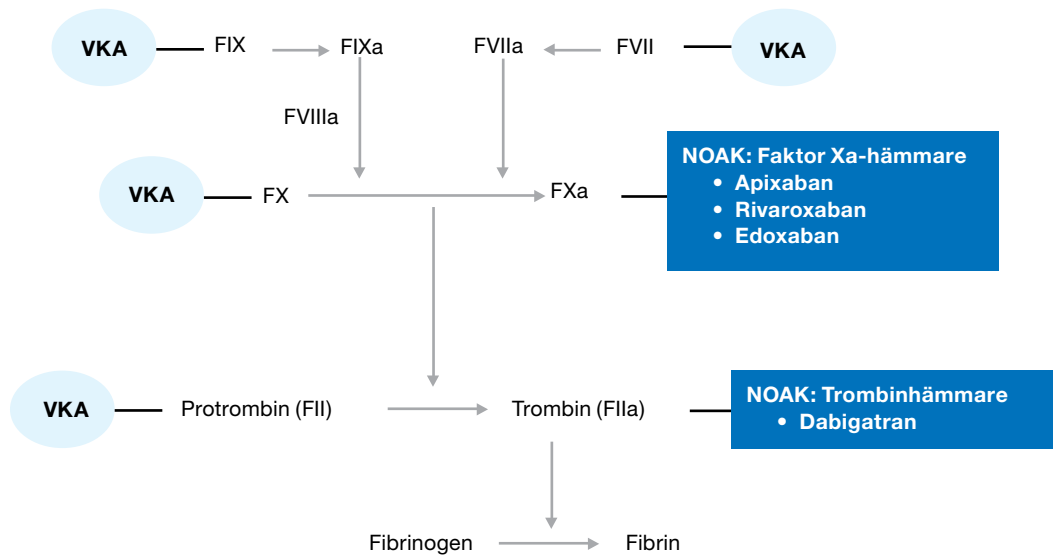
Vitamin K-antagonister (VKA, warfarin) har ett brett anslag och hämmar protrombin (faktor II) samt faktorerna VII, IX och X. Dabigatran är en direkt trombinhämmare medan apixaban, edoxaban och rivaroxaban är direkta hämmare av faktor Xa.

Absorption, metabolism och utsöndring av de olika NOAK är presenterad i Figur 2. Faktor Xa-hämmarna intas som aktiva substanser medan dabigatran intas som en *prodrug* som blir aktiv efter tarmabsorption och hydrolysering i levern. Faktor Xa-hämmarna har hög biotillgänglighet (50–100 %) medan motsvarande nivå för dabigatran endast är 3–7 %. Faktor Xa-hämmarna apixaban och rivaroxaban utsöndras till största delen via levern, medan utsöndring av dabigatran till största delen sker via njurarna. Edoxaban utsöndras 50/50 via lever och njurar.

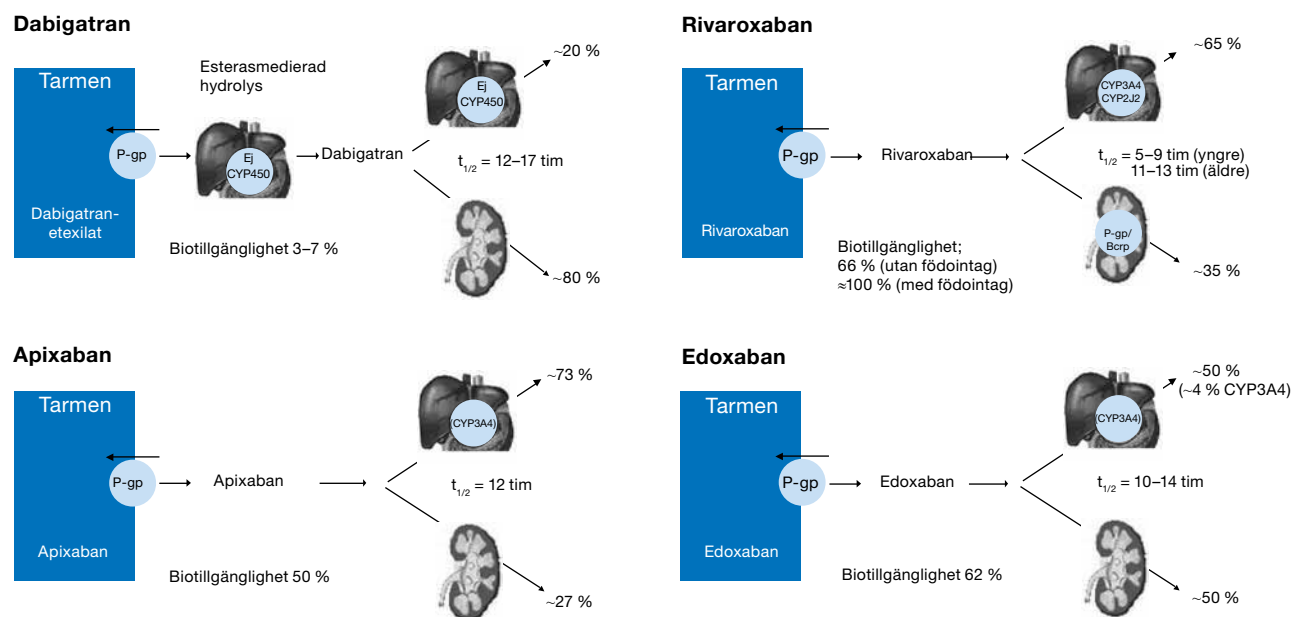


Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

**Figur 1. Verkningsmekanismer för vitamin K-antagonist (VKA, warfarin) och NOAK (faktor Xa-hämmarna apixaban, edoxaban och rivaroxaban samt trombinhämmaren dabigatran).**



**Figur 2. Absorption, metabolism och utsöndring av NOAK.**



Källa: Heidbuchel H, et al; *Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Europace 2015; 17 (10): 1467-1507. doi: 10.1093/europace/euv309. Translated by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

### Interaktioner

Jämfört med VKA (warfarin) är NOAK behäftade med mycket färre interaktioner både vad gäller läkemedel och födointag. Samtliga NOAK har dock vissa läkemedelsinteraktioner som måste beaktas (Tabell II, sidorna 49–50). Huvudsakliga mekanismer bakom NOAK:s interaktioner med andra läkemedel baseras på en kompetitiv re-sekretion via en P-glykoprotein (P-gp)-transportör efter tarmabsorption, samt på inducering eller hämning av CYP3A4-beroende utsöndring via levern. I Tabell II finns en praktisk guide över läkemedelsinteraktioner, baserat på förändrade plasmakoncentrationer av NOAK vid samtidigt intag av andra läkemedel.

### Sammanfattning av resultat av randomiserade studier med NOAK jämfört med warfarin (eller ASA)

För översikt av randomiserade studier, se även Tabell Ia–b på sidorna 47–48.

### Dabigatran

RE-LY (3,4) (*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, öppet jämfört med warfarin (INR-mål 2,0–3,0) för prevention av stroke eller systemiska embolier. Studien inkluderade totalt 18 113 patienter med förmaksflimmer, med en medianuppföljningstid på 2,1 år (3).

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

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

Den årliga risken för intrakraniella blödningar var signifikant lägre med dabigatran än med warfarin (dabigatran 150 mg  $\times$  2 0,30 %; dabigatran 110 mg  $\times$  2 0,23 %; warfarin 0,76 %). Gastrointestinala blödningar var däremot vanligare i gruppen som fick dabigatran 150 mg  $\times$  2 än bland dem som fick warfarin (1,56 % vs 1,08 % per år).

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.

### Rivaroxaban

ROCKET-AF (5) (*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 en gång 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. Studien inkluderade totalt 14 264 patienter med förmaksflimmer, med en medianuppföljningstid på 1,9 år (5).

Studien visade att rivaroxaban var jämförbart med warfarin avseende det primära utfallsmåttet stroke eller systemiska embolier (2,1 % vs 2,4 % per år,  $p < 0,001$  för *non-inferiority*), liksom förekomsten av allvarliga blödningar (3,6 % vs 3,4 % per år,  $p = 0,58$ ). Risken för ischemisk stroke var likvärdig mellan substanserna, men rivaroxaban minskade risken för hemorragisk stroke jämfört med warfarin (0,3 % vs 0,4 % per år,  $p = 0,024$ ). Risken för intrakraniella blödningar var också lägre med rivaroxaban än med warfarin (0,5 % vs 0,7 % per år,  $p = 0,02$ ). Gastrointestinala blödningar var däremot vanligare i gruppen som fick rivaroxaban än bland dem som fick warfarin (3,2 % vs 2,2 % per år,  $p < 0,0001$ ).

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

### Apixaban

ARISTOTLE (6) (*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  $\geq 80$  år, vikt  $\leq 60$  kg eller serumkreatinin  $\geq 133$   $\mu\text{mol/l}$ ) jämfört med warfarin (INR-mål 2,0–3,0) för prevention av stroke eller systemiska embolier. Studien inkluderade totalt 18 201 patienter med förmaksflimmer, med en medianuppföljningstid på 1,8 år (6).

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

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

AVERROES (7) (*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  $\geq 80$  år, vikt  $\leq 60$  kg eller serumkreatinin  $\geq 133$   $\mu\text{mol/l}$ ) jämfört med acetylsalicylsyra (ASA) 81–324 mg dagligen för prevention av stroke eller systemiska embolier. Studien inkluderade totalt 5 599 patienter med förmaksflimmer som bedömdes som olämpliga för behandling med vitamin K-antagonister. Medianuppföljningstid var 1,1 år. Studien avbröts i förtid på inrådan av säkerhetskommittén, på grund av den uppenbara nyttan med apixaban. Apixaban två gånger dagligen visade signifikant minskad risk för stroke eller systemiska embolier jämfört med ASA (1,6 % vs 3,7 % per år,  $p < 0,001$ ), samtidigt som risken för allvarliga blödningar var jämförbar med ASA (1,4 % vs 1,2 % per år,  $p = 0,57$ ). Apixaban minskade risken för ischemisk stroke jämfört med ASA (1,1 % vs 3,0 % per år) och substanserna var jämförbara avseende hemorragisk stroke (0,2 % vs 0,3 % per år,  $p = 0,45$ ). Risken för intrakraniella blödningar var jämförbar i behandlingsgrupperna (0,4 % vs 0,4 % per år,  $p = 0,69$ ), liksom risken för gastrointestinala blödningar (0,6 % vs 0,4 % per år,  $p = 0,22$ ).

Sammanfattningsvis visade resultaten från AVERROES att apixaban två gånger dagligen minskade risken för stroke eller systemiska embolier utan att öka risken för stora

blödningar jämfört med ASA. Resultaten från bland annat AVERROES ligger till grund för att Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2015 har tydliggjort att ASA inte är lämpligt som strokeprofylax vid förmaksflimmer (22).

### Edoxaban

ENGAGE AF-TIMI 48 (8) (*effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation*) var en randomiserad dubbelblindad fas 3-studie som utvärderade effekten av edoxaban 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. Studien inkluderade totalt 21 105 patienter med förmaksflimmer, med en medianuppföljningstid på 2,8 år (8). 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 hämmare av P-glykoprotein, till exempel verapamil.

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

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

Analysen 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 mycket god njurfunktion (GFR > 95 ml/min).

Sammanfattningsvis visade resultaten från ENGAGE AF-studien att edoxaban en gång dagligen i båda doserna var likvärdigt med warfarin avseende risken för stroke eller systemiska embolier, samtidigt som risken för allvarliga blödningar var lägre. Endast den högre dosen av edoxaban på 60 mg, med dosreduktion till 30 mg hos särskilda patientgrupper, är godkänd som strokeförebyggande behandling i Sverige.

### Metaanalys och *real world data*

De randomiserade studierna har visat att NOAK erbjuder ett minst lika bra skydd som warfarin mot stroke och systemiska embolier samt minst lika bra säkerhet avseende allvarliga blödningar generellt och betydligt lägre förekomst av intrakraniella blödningar jämfört med warfarin (Tabell Ia–b). En metaanalys av samtliga fyra NOAK-studierna, dock med enbart de högre doserna av dabigatran (150 mg) och edoxaban (60 mg), visade att risken för stroke eller systemisk embolism minskade med nästan 20 % (relativ risk [RR] 0,81; 95 % KI 0,73–0,91;  $p < 0,0001$ ), total mortalitet minskade med 10 % (RR 0,90; 95 % KI 0,85–0,95;  $p = 0,0003$ ) och risken för intrakraniell blödning minskade till mindre än hälften (RR 0,48; 95 % KI 0,39–0,59;  $p < 0,0001$ ), medan gastrointestinala blödningar ökade med 25 % (RR 1,25; 95 % KI 1,01–1,55;  $p = 0,04$ ) jämfört med warfarin (9).

## ”Studier visar att NOAK erbjuder ett minst lika bra tromboemboliskt skydd som warfarin”

Resultaten för NOAK avseende stroke och systemisk embolism, och även avseende intrakraniella blödningar, tycks bestå oavsett jämförelsegruppens effekt av warfarin-behandlingen uppmätt som tid inom terapeutiskt INR-intervall (10–12), vilket är av särskild betydelse i Sverige där warfarinbehandling genomförs med mycket hög tid inom terapeutiskt intervall i internationell jämförelse.

Under de senaste åren har flera så kallade *real world data* (RWD)-analyser publicerats avseende effekt och/eller säkerhet av NOAK hos patienter som behandlats i rutinsjukvården. Många av dem har vetenskapliga brister såsom avsaknad av kontrollgrupp (VKA) eller att studierna genomförts på små patienturval, vid selekterade centra, med kort uppföljningstid och ibland med undermåliga statistiska analyser. Den hittills enda riktigt stora och helt oberoende RWD-analysen är en studie av totalt 134 414 patienter med förmaksflimmer i Medicare-registret, utförd av det amerikanska läkemedelsverket FDA (13). I studien jämfördes > 72 000 patienter som påbörjat dabigatranbehandling, främst 150 mg × 2 som är den godkända dosen för njurfriska i USA, med en lika stor *propensity*-matchad kohort av patienter som påbörjat behandling med warfarin som strokeprofylax. Händelsefrekvensen var generellt något högre än i RE-LY-studien (3,4). Den relativa effekten och säkerheten med dabigatran jämfört med warfarin var dock helt överensstämmande med RE-LY-studien, med undantag av att den numeriska men icke-signifikanta ökningen av hjärtinfarkter med dabigatran i RE-LY-studien inte noterades i analysen som FDA genomfört.

## Särskilda patientgrupper

### Äldre

Medelåldern i studierna på NOAK vid förmaksflimmer var 70–73 år, det vill säga lägre än hos förmaksflimmerpatienter i svensk rutinsjukvård. Med reservation för selekterat patienturval sågs, i subgruppsanalyser av ålderns betydelse i NOAK-studierna, generellt god effekt och acceptabel säkerhet även hos äldre patienter. Äldre patienter har ofta nedsatt njurfunktion med ökad risk för läkemedelsinteraktioner. Enligt Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU:s) rapport nr 229 2014 (14) får många äldre individer med förmaksflimmer ingen antitrombotisk behandling alternativt trombocythämmare. SBU:s slutsats är att hög ålder i sig inte utgör någon kontraindikation, även om individuella bedömningar fordras.

## ”NOAK elimineras delvis via njurarna och bedömning av njurfunktion är därmed viktig”

### Nedsatt njurfunktion

Alla NOAK elimineras delvis via njurarna. Bedömning av njurfunktion, genom att uppskatta patientens njurclearance, är därmed viktigt (Figur 2, Tabell II). I de stora randomiserade NOAK/VKA-studierna hade 15–21 % av patienterna nedsatt njurfunktion, det vill säga kreatininclearance 30–50 ml/min estimerat med *Cockcroft-Gault*-metoden. För de tre faktor Xa-hämmarna reducerades standarddosen för patienter med nedsatt njurfunktion eller med en kombination av ålder, vikt och njurfunktion. Resultaten avseende effekt (stroke) och säkerhet (allvarlig blödning) var bibehållna med NOAK jämfört med warfarin även hos patienterna med njurfunktionsnedsättning (15). Särskilt kan noteras att risken för allvarlig blödning var lägre med apixaban jämfört med warfarin hos patienter med kreatininclearance 30–50 ml/min.

NOAK, särskilt apixaban, verkar således vara ett rimligt alternativ för behandling även hos förmaksflimmerpatienter med mild eller måttlig kronisk njursjukdom. Samtliga NOAK-studier har gemensamt att de exkluderat patienter med mekaniska klaffproteser eller med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min för samtliga NOAK-preparat utom apixaban, som hade en nedre gräns på 25 ml/min), varför endast warfarin rekommenderas till dessa patientgrupper. Hos patienter som behandlas med NOAK och som har nedsatt njurfunktion rekommenderas minst halvårsvisa kontroller av estimerat kreatininclearance för ställningstagande till dosjustering.

### Nedsatt leverfunktion

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eftersom patienter med känd leversjukdom eller förhöjda laboratorievärden (S-ASAT eller S-ALAT) har exkluderats från NOAK/VKA-studierna. Samtliga NOAK är kontraindicerade vid leversjukdom med koagulationsrubbnings.

## Sekundär strokeprevention

I de stora NOAK/VKA-studierna hade cirka 20 % av patienterna tidigare haft transitorisk ischemisk attack (TIA) eller ischemisk stroke. I denna grupp verkar NOAK (apixaban, dabigatran och rivaroxaban) ge något bättre resultat än warfarin som sekundär strokeprofylax (*odds ratio* [OR] för stroke/systemisk embolism 0,85; 95 % KI 0,74–0,99), främst på grund av färre intrakraniella blödningar och hemorragisk stroke (OR 0,44; 95 % KI 0,032–0,62) (16–19). Detaljerade uppgifter för edoxaban som sekundärprofylax har ännu inte publicerats.

## Stabil och akut kranskärslsjukdom

Kombinationen av förmaksflimmer och kranskärslsjukdom är en vanlig klinisk situation och innebär ofta indikation både för orala antikoagulantia och trombocythämmare, särskilt efter en akut hjärtinfarkt eller perkutan koronar intervention (PCI) med stentimplantation. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt avseende optimal kombinationsbehandling, särskilt avseende behandlingens längd. Det finns ännu inga resultat av pågående randomiserade studier som jämför VKA och NOAK hos patienter med förmaksflimmer som genomgår PCI för akut eller stabil kranskärslsjukdom. Tillgängliga observationsdata baseras främst på kombinationer av ASA, klopidogrel och oral antikoagulation med VKA eller NOAK. Ännu mer begränsat är det vetenskapliga underlaget för oral antikoagulation tillsammans med nyare trombocythämmare som prasugrel och tikagrelor, där den senare är den mest frekvent använda trombocythämmaren tillsammans med ASA efter hjärtinfarkt.

Sammanfattningsvis bör så kallad trippelbehandling, det vill säga kombinationsbehandling med oral antikoagulation och dubbel trombocythämning (i det senare fallet endast ASA + klopidogrel), hållas så kort som möjligt vilket innebär 1–6 månader efter akut kranskärslsjukdom och en månad efter elektiv stentimplantation. Därefter ges oral antikoagulation tillsammans med enkel trombocythämning i upp till 12 månader. Tolv månader efter akut kranskärslsjukdom och/eller stentimplantation rekommenderas oral antikoagulation i monoterapi (2,20,21).

## Val av NOAK

De tre NOAK – apixaban, dabigatran och rivaroxaban – som initialt godkändes i Sverige har i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård (22) jämförts med warfarin som strokeprofylax vid förmaksflimmer. NOAK bör enligt riktlinjerna speciellt beaktas vid nyinsättning av antikoagulationsbehandling, baserat på bland annat likvärdig eller bättre strokeskyddande effekt, den lägre risken för hjärnblödningar, att regelbunden monitorering inte krävs samt låg kostnad per vunnet levnadsår jämfört med warfarin.

Det saknas direkta jämförande studier mellan de fyra NOAK. I valet av NOAK bör man väga in patientens preferenser, exempelvis avseende dosering en gång (rivaroxaban och edoxaban) eller två gånger (apixaban och dabigatran) dagligen. Man kan också ta hänsyn till de mindre skillnader som påvisats för respektive NOAK i jämförelse med warfarin för att på bästa sätt anpassa val av antikoagulerande läkemedel på individnivå, se [Tabell II](#) i behandlingsrekommendationen.

**Tabell Ia-b. Randomiserade studier av NOAK jämfört med warfarin vid förmaksflimmer.**  
 Tabellerna bygger på uppgifter från Camm AJ, et al; 2012 *focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation*, 2012 (23).

**Tabell Ia.**

	Dabigatran (RE-LY) (ref. 3.4)	Rivaroxaban (ROCKET-AF) (ref. 5)	Apixaban (ARISTOTLE) (ref. 6)	Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48) (ref. 8)
Dos	150 mg eller 110 mg x 2	20 mg x 1	5 mg x 2	60 mg eller 30 mg x 1
Dosreducering i vissa patientgrupper		15 mg x 1 om kreatininclearance 30–49 ml/min	2,5 mg x 2 om minst två av följande: ålder ≥ 80 år, kroppsvikt ≤ 60 kg eller serumkreatininnivå ≥ 133 µmol/l	60 mg reducerat till 30 mg x 1 och 30 mg reducerat till 15 mg x 1 om något av följande: kreatininclearance 30–50 ml/min, kroppsvikt ≤ 60 kg, samtidig behandling med verapamil, kinidin eller dronedaron
Studiedesign	Randomiserad, öppen	Randomiserad, dubbelblind	Randomiserad, dubbelblind	Randomiserad, dubbelblind
Antal patienter	18 113	14 264	18 201	21 105
Uppföljningsperiod, år	2	1,9	1,8	2,8
Randomiserade grupper	Dosjusterat warfarin vs blindade doser av dabigatran (150 mg x 2 eller 110 mg x 2)	Dosjusterat warfarin vs rivaroxaban 20 mg x 1	Dosjusterat warfarin vs apixaban 5 mg x 2	Dosjusterat warfarin vs edoxaban (60 mg x 1 eller 30 mg x 1)
Ålder, år	Medel 71,5; SD 8,7	Median 73; IQR 65–78	Median 70; IQR 63–76	Median 72; IQR 64–78
Manligt kön %	63,6	60,3	64,5	61,9
CHADS <sub>2</sub> (medel)	2,1	3,5	2,1	2,8

CHADS<sub>2</sub> = congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75, diabetes, prior stroke/transient ischaemic attack [2 points]; IQR = interquartile range (25:e–75:e percentilen); SD = standardavvikelse

Tabell Ib.

	Dabigatran (RE-LY)			Rivaroxaban (ROCKET-AF)			Apixaban (ARISTOTLE)			Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)			
	Warfarin	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 110 mg	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin	Warfarin	Apixaban	Warfarin	Edoxaban 60 mg	Edoxaban 30 mg	Warfarin	Edoxaban 60 mg
	n = 6 022	n = 6 076	n = 6 015	n = 7 133	n = 7 131	n = 9 081	n = 9 120	n = 7 036	n = 7 035	n = 7 034			
	Händelsefrekvens, %/år	Händelsefrekvens, %/år*	Händelsefrekvens, %/år*	Händelsefrekvens, %/år	Händelsefrekvens, %/år**	Händelsefrekvens, %/år	Händelsefrekvens, %/år**	Händelsefrekvens, %/år	Händelsefrekvens, %/år**	Händelsefrekvens, %/år**			
Stroke/systemisk embolism	1,72	1,12 (0,65; 0,52-0,81; p < 0,001 för non-inferiority och superiority)	1,54 (0,89; 0,73-1,09; p < 0,001 för non-inferiority)	2,42	2,12 (0,88; 0,75-1,03; p < 0,001 för non-inferiority, p = 0,12 för superiority)	1,60	1,27 (0,79; 0,66-0,95; p < 0,001 för non-inferiority, p = 0,01 för superiority)	1,80	1,57 (0,87; 0,73-1,04; p < 0,001 för non-inferiority, p = 0,08 för superiority)	2,04 (1,13; 0,96-1,34; p = 0,005 för non-inferiority, p = 0,10 för superiority)			
Ischemisk stroke	1,22	0,93 (0,76; 0,59-0,97; p = 0,03)	1,34 (1,10; 0,88-1,37; p = 0,42)	1,42	1,34 (0,94; 0,75-1,17; p = 0,581)	1,05	0,97 (0,92; 0,74-1,13; p = 0,42)	1,25	1,25 (1,00; 0,83-1,19; p = 0,97)	1,77 (1,41; 1,19-1,67; p < 0,001)			
Hemorragisk stroke	0,38	0,10 (0,26; 0,14-0,49; p < 0,001)	0,12 (0,31; 0,17-0,56; p < 0,001)	0,44	0,26 (0,59; 0,37-0,93; p = 0,024)	0,47	0,24 (0,51; 0,35-0,75; p < 0,001)	0,47	0,26 (0,54; 0,38-0,77; p < 0,001)	0,16 (0,33; 0,22-0,50; p < 0,001)			
Allvarlig blödning	3,61	3,40 (0,94; 0,82-1,08; p = 0,41)	2,92 (0,80; 0,70-0,93; p = 0,003)	3,45	3,60 (1,04; 0,90-2,30; p = 0,58)	3,09	2,13 (0,69; 0,60-0,80; p < 0,001)	3,43	2,75 (0,80; 0,71-0,91; p < 0,001)	1,61 (0,47; 0,41-0,55; p < 0,001)			
Intrakraniell blödning	0,77	0,32 (0,42; 0,29-0,61; p < 0,001)	0,23 (0,29; 0,19-0,45; p < 0,001)	0,74	0,49 (0,67; 0,47-0,93; p = 0,02)	0,80	0,33 (0,42; 0,30-0,58; p < 0,001)	0,85	0,39 (0,47; 0,34-0,63; p < 0,001)	0,26 (0,30; 0,21-0,43; p < 0,001)			
Gastrointestinal allvarlig blödning	1,09	1,60 (1,48; 1,19-1,86; p < 0,001)	1,13 (1,04; 0,82-1,33; p = 0,74)	1,24	2,00 (1,61; 1,30-1,99; p < 0,001)	0,86	0,76 (0,89; 0,70-1,15; p = 0,37)	1,23	1,51 (1,23; 1,02-1,50; p = 0,03)	0,82 (0,67; 0,53-0,83; p < 0,001)			
Hjärtinfarkt	0,64	0,81 (1,27; 0,94-1,71; p = 0,12)	0,82 (1,29; 0,96-1,75; p = 0,09)	1,12	0,91 (0,81; 0,63-1,06; p = 0,12)	0,61	0,53 (0,88; 0,66-1,17; p = 0,37)	0,75	0,70 (0,94; 0,74-1,19; p = 0,60)	0,89 (1,19; 0,95-1,49; p = 0,13)			
Dödsfall, alla orsaker	4,13	3,64 (0,88; 0,77-1,00; p = 0,051)	3,75 (0,91; 0,80-1,03; p = 0,13)	2,21	1,87 (0,85; 0,70-1,02; p = 0,07)	3,94	3,52 (0,89; 0,80-0,99; p = 0,047)	4,35	3,99 (0,92; 0,83-1,01; p = 0,08)	3,80 (0,87; 0,79-0,96; p = 0,006)			

\* Riskkvot vs warfarin

\*\* Hazardkvot vs warfarin

Risikkvoter och hazardkvoter jämfört med warfarinbehandling återges med 95 % konfidensintervall och p-värden.

**Tabell II. Praktisk guide angående läkemedelsinteraktioner.**

Påverkan av läkemedelsinteraktioner och andra kliniska faktorer på plasmavärdet (AUC) av NOAK och rekommendationer om dosjustering. Graden av plasmavärdet påverkan anges som procentuell ökning (+) eller minskning (-) av AUC. **orange** = kontraindicerat/ ej rekommenderat; **grön** = reducerad dos (från 150 till 110 mg x 2 för dabigatran; från 20 till 15 mg x 1 för rivaroxaban; från 5 till 2,5 mg x 2 för apixaban; från 30 till 60 mg för edoxaban); **ljusgrå** = överväg reducerad dos om  $\geq 2$  "ljusgrå läkemedel"; ..... = data saknas.

	Interaktion via	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Antiarytmika</b>					
Amiodaron	Måttlig P-gp-konkurrens	+ 12–60 %	Liten påverkan (använd med försiktighet om CrCl < 50 ml/min)	Inga PK-data	+ 40 %
Digoxin	P-gp-konkurrens	Ingen påverkan	Ingen påverkan	Inga data ännu	Ingen påverkan
Diltiazem	P-gp-konkurrens och svag hämning av CYP3A4	Ingen påverkan	Liten påverkan <sup>a</sup> (använd med försiktighet om CrCl 15–50 ml/min)	+ 40 %	Inga data ännu
Dronedaron	P-gp-konkurrens och hämning av CYP3A4	+ 70–100 % (dosering i USA: 2 x 75 mg om CrCl är 30–50 ml/min)	Måttlig påverkan <sup>a</sup> men inga PK- eller PD-data: iaktta försiktighet och försök undvika	Inga PK- eller PD-data: iaktta försiktighet	+ 85 % (reducera NOAK-dos med 50 %)
Kinidin (licens)	P-gp-konkurrens	+ 53 %	Ökningens omfattning ej känd	Inga data ännu	+ 77 % (ingen dosreduktion krävs enligt produktresumé)
Verapamil	P-gp-konkurrens (och svag hämning av CYP3A4)	+ 12–180 % (reducera NOAK-dos och ta samtidigt)	Liten påverkan <sup>***</sup> (använd med försiktighet om CrCl 15–50 ml/min)	Inga PK-data	+ 53 % (ingen dosreduktion krävs enligt produktresumé)
<b>Andra kardiovaskulära läkemedel</b>					
Atorvastatin	P-gp-konkurrens och hämning av CYP3A4	+ 18 %	Ingen påverkan	Inga data ännu	Ingen påverkan
<b>Antibiotika</b>					
Erytromycin Klaritromycin	Måttlig P-gp-konkurrens och hämning av CYP3A4	+ 15–20 %	+ 30–54 %	Inga data ännu	+ 90 % (reducera NOAK-dos med 50 %)
Rifampicin <sup>***</sup>	Inducering av P-gp/BCRP och CYP3A4/CYP2J2	- 66 %	Upp till - 50 %	- 54 %	Undvik om möjligt: minskning med 35 % men med kompensatorisk ökning av aktiva metaboliter
<b>Antivirala läkemedel</b>					
Proteashämmare, HIV (t.ex. ritonavir)	Konkurrens eller hämning av P-gp och BCRP, hämning av CYP3A4	Inga data ännu	Upp till + 153 %	Stark ökning	Inga data ännu
<b>Antimykotika</b>					
Flukonazol	Måttlig hämning av CYP3A4	Inga data ännu	+ 42 % (om systemiskt administrerat)	Inga data ännu	Inga data ännu
Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol	Potent P-gp- och BCRP-konkurrens, hämning av CYP3A4	+ 140–150 % (dosering i USA: 2 x 75 mg om CrCl är 30–50 ml/min)	Upp till + 160 %	+ 100 %	+ 87–95 % (reducera NOAK-dos med 50 %)



Tabell II, forts. Praktisk guide angående läkemedelsinteraktioner.

	Interaktion via	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Immunosuppressiva läkemedel</b>					
Ciklosporin Takrolimus	P-gp-konkurrens	Inte rekommenderat	Ökningens omfattning ej känd	Inga data ännu	+ 73 %
<b>Antiflogistika</b>					
Naproxen	P-gp-konkurrens	Inga data ännu	Inga data ännu	+ 55 %	Ingen påverkan (men farmakodynamisk påverkan i form av ökad blödningstid)
<b>Antacida</b>					
H <sub>2</sub> -antagonister PPI Al-Mg-hydroxid	GI-absorption	- 12-30 %	Ingen påverkan	Ingen påverkan	Ingen påverkan
<b>Andra läkemedel</b>					
Karbamazepin*** Fenobarbital*** Fenytoin*** Johannesört***	Inducering av P-gp/BCRP och CYP3A4/CYP2J2	- 66 %	Upp till - 50 %	- 54 %	- 35 %
<b>Andra faktorer</b>					
Ålder ≥ 80 år	Ökad plasmakoncentration			a	b
Ålder ≥ 75 år	Ökad plasmakoncentration				b
Vikt ≤ 60 kg	Ökad plasmakoncentration			a	
Njurfunktion	Ökad plasmakoncentration				
Annan ökad blödning-risk					
Se Tabell II i behandlingsrekommendationen					
Farmakodynamiska interaktioner (trombocyttaggregationshämmare; NSAID; systemisk behandling med steroider; andra antikoagulantia); GI-blödning i anamnesen; nyligen genomgången operation av vitalt organ (t.ex. hjärna, öga), trombocytopeni (t.ex. i samband med kemoterapi); HAS-BLED ≥ 3					

\*\*\* Vissa interaktioner leder till reducerade plasmanivåer för NOAK, i motsats till de flesta interaktioner som leder till ökade plasmanivåer för NOAK. Detta kan också utgöra en kontraindikation för samtidig användning, vilket markeras med **brunt**. Produktresumén för edoxaban anger att samtidig administrering är möjlig i dessa fall, trots en minskning av plasmanivån (**grönt**). Eftersom detta inte är undersökt i prospektiva studier, bör dock sådan samtidig användning ske med försiktighet, och om möjligt undvikas.

<sup>a</sup> Enligt produktresumén dosreduktion från 5 mg x 2 till 2,5 mg x 2 om två av tre följande kriterier uppfylls: ålder ≥ 80 år; vikt ≤ 60 kg; S-kreatinin ≥ 133 µmol/l.

<sup>b</sup> Ålder har ingen signifikant påverkan efter justering för vikt och njurfunktion.

BCRP = bröstcancerresistensprotein; CrCl = kreatininclearance; GI = gastrointestinal; PD = farmakodynamik; PK = farmakokinetik; P-gp = Plasma-glykoprotein; PPI = protonpumpshämmare

Källa: Heidbuchel H, et al; *Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. *Europace* 2015;17(10):1467-1507. doi: 10.1093/europace/euv309. Translated by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

## Referenser

- 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.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2015;17(10):1467–507.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; Committee R-Ls, Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–51.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1875–6.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; Investigators RA. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; Committees A, Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–92.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; Committee AS, Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806–17.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093–104.
- 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(9921):955–62.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al; Connolly SJ, investigators R-L. 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;376(9745):975–83.
- Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2013;127(22):2166–76.
- Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al; Investigators RA. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000521.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for non-valvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131(2):157–64.
- SBU. Nytt och risk med läkemedel för äldre: perorala antikoagulantia och trombocythämmare. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2014. SBU-rapport nr 229. ISBN 978-91-85413-70-6. <http://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/nytt-och-risk-med-lake-medel-for-aldre-perorala-antikoagulantia-och-trombocythammare/>
- 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.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al; group R-Ls. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(12):1157–63.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al; Committees A, Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):503–11.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al; Investigators RASC. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11(4):315–22.
- Ntaios G, Papavasiliou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2012;43(12):3298–304.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267–315.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016;18(11):1609–78.
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. Artikelnummer 2015-10-4. ISBN 978-91-7555-339-9. <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjer-hjartsjukvard>
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al; Guidelines ESCCfP. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719–47.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)