

NOAK vid ischemisk hjärtsjukdom och perifer ateroskleros

Anders Gottsäter,
adjungerad professor,
överläkare, Lunds
universitet, kärlsektionen,
Skånes universitetssjukhus
● anders.gottsater@med.lu.se

Både trombocyt- och koagulationsaktivering är relevanta för plackruptur och trombotisering vid aterosklerotisk kärlsjukdom, och antikoagulation minskar recidivrisken efter myokardinfarkt [1]. Att kombinera hämning av trombocyter med hämning av koagulation är därför ett lockande koncept, vilket i prövningar av trombocythämning kombinerat med warfarin [2] visats minska risken för död, reinfarkt och stroke efter myokardinfarkt till priset av kraftigt ökad blödningsrisk [2-3]. Flera studier har även under senare år presenterats av trombocythämning i kombination med direktverkande orala antikoagulantia (NOAK).

NOAK vid akut ischemisk hjärtsjukdom

Initiala studier syftade till att prova ut lämpliga doser av NOAK att kombinera med trombocythämning. När 3 491 patienter med akuta koronara syndrom i en fas II-studie [4] testade rivaroxaban i doserna 5-20 mg dagligen som tillägg till acetylsalicylsyra (ASA) eller ASA + tienopyridin sågs en dosberoende ökning av risken för kliniskt signifikant blödning (Tabell 1), medan det primära utfallsmåttet död, myokardinfarkt, stroke

»Positiva resultat avseende kardiovaskulär död, myokardinfarkt eller ischemisk stroke uppnåddes med båda doserna ...«

eller allvarlig återkommande ischemi noterades hos 5,6 procent av rivaroxabanbehandlade jämfört med 7,0 procent av placebobehandlade ($P = 0,10$, Tabell 1).

Hos 7 392 patienter med akuta koronara syndrom i APPRAISE-2-studien [5] sågs ingen ytterligare reduktion av primära utfallsmåttet kardiovaskulär död, myokardinfarkt eller ischemisk stroke när apixaban 5 mg $\times$ 2 kombinerades med trombocythämmare, medan risken för större blödning ökade (Tabell 1). Även risken för fatal och intrakraniell blödning ökade, vilket föranledde att studien avbröts i förtid efter i median 241 dagar. När olika dabigatrandoser som tillägg till dubbel trombocythämning studerades efter myokardinfarkt [6] bekräftades dosberoende ökad risk för större eller kliniskt relevant blödning (Tabell 1).

I ATLAS 2-studien [7] testades rivaroxaban i doserna 2,5 mg $\times$ 2 respektive 5 mg $\times$ 2 som tillägg till trombocythämmare hos 15 526 patienter med akuta koronara syndrom, varav många fick dubbel trombocythämning under första delen av uppföljningen. Positiva re-

sultat avseende kardiovaskulär död, myokardinfarkt eller ischemisk stroke uppnåddes med båda doserna (Tabell 1), och den lägre dosen var även förenad med lägre kardiovaskulär (2,7 vs 4,1 procent; $P = 0,002$) och total (2,9 vs 4,5 procent; $P = 0,002$) dödlighet. Rivaroxaban innebar ökad risk för både större blödning och intrakraniell blödning, men risken för fatal blödning var lägre med 2,5 mg $\times$ 2 än med 5 mg $\times$ 2 (0,1 vs 0,4 procent; $P = 0,04$). I GEMINI-ACS-1-studien var blödningsrisken med rivaroxaban 2,5 mg $\times$ 2 i kombination med klopido-grel eller tikagrelor hos 3 017 patienter med akuta koronara syndrom likvärdig med risken vid dubbel trombocythämning [8]. Rivaroxaban är i dosen 2,5 mg $\times$ 2 registrerat för behandling av akuta koronara syndrom [9], men i europeiska riktlinjer från 2015 [10] avråds från användning hos patienter behandlade med tikagrelor eller prasugrel, medan preparatet kan övervägas för patienter med hjärtinfarkt utan ST-höjning (NSTEMI) med hög ischemisk och låg blödningsrisk tillsammans med ASA och klopido-grel om tikagrelor och prasugrel ej är tillgängliga. Rivaroxaban upptas dock ej som behandling för akuta koronara syndrom i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård [11] eller Svenska kardiologföreningens rekommendationer för behandling av akut kranskärlssjukdom [12].

NOAK vid stabil ischemisk hjärtsjukdom och perifer ateroskleros

Även i studier av NOAK vid stabil aterosklerotisk sjukdom har man kombinerat trombocythämning med en lägre dos av NOAK än vad som används vid de etablerade indikationerna.

I COMPASS-studien [13-15] omfattande 24 824 patienter med stabil kranskärlssjukdom eller perifer artärsjukdom jämfördes tre olika behandlingar: rivaroxaban 2,5 mg $\times$ 2 plus ASA 100 mg $\times$ 1, rivaroxaban 5 mg $\times$ 2 plus placebo-ASA och slutligen ASA 100 mg och placebo-rivaroxaban $\times$ 2 (Figur 1 och 2). Kombinationen av rivaroxaban 2,5 mg $\times$ 2 plus ASA 100 mg $\times$ 1 reducerade det primära kombinerade utfallsmåttet kar-

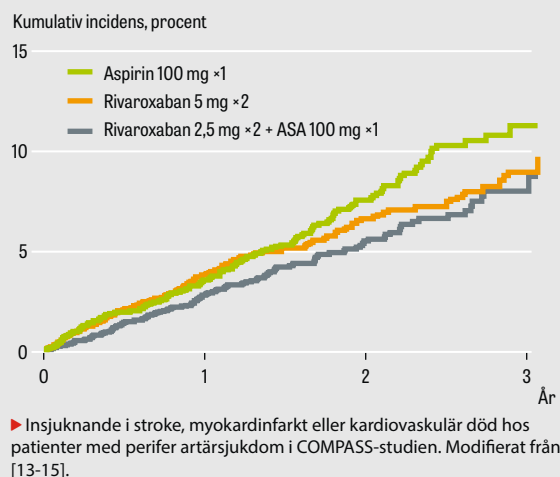
HUVUDBUDSKAP

- Sedan introduktionen av direktverkande orala antikoagulantia (NOAK) i svensk sjukvård har preparaten etablerats som förstahandsbehandling vid förmaksflimmer och venös tromboembolism.
- NOAK har dock även studerats i kombination med trombocythämning hos patienter med koronarsjukdom och perifer aterosklerotisk sjukdom, och kommer sannolikt framöver även att i lägre doser finna sin plats även i behandling av dessa tillstånd.

TABELL 1. Studier där trombocythämning jämförts i kombination med NOAK eller placebo. ACS = akut koronart syndrom, CAD = koronarartärsjukdom, PAD = perifer arteriell sjukdom, RR = riskkvot, 95KI = 95 procents konfidensintervall. Vid jämförelser av subgrupper inkluderas placebogruppen i antalet patienter. COMPASS-studiens [13] arm med enbart rivaroxaban har utelämnats och antalet patienter avser de två övriga grupperna. Primärt utfallsmått och blödningsdefinition varierar i olika studier.

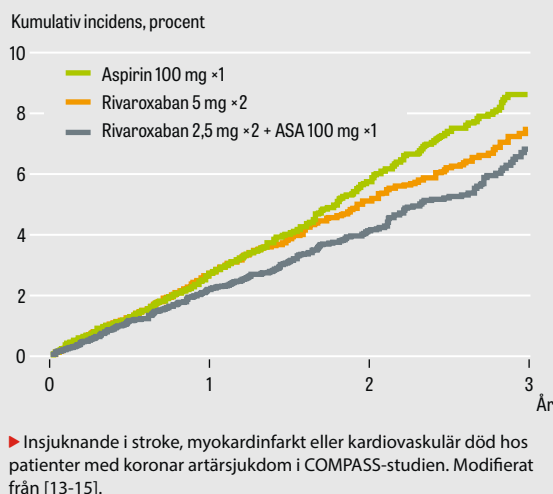
Studie	Referens	Indikation	NOAK	Uppföljning (medeltal, mån)	Antal patienter	RR primärt utfall (95KI)	RR större blödning (95KI)
Mega et al, 2009	4	ACS	Rivaroxaban 5 mg	6 (alla dosgrupper)	1460	0,79 (0,60–1,05, alla dosgrupper)	2,21 (1,25–3,91)
Mega et al, 2009	4	ACS	Rivaroxaban 10 mg		2199		3,35 (2,31–4,87)
Mega et al, 2009	4	ACS	Rivaroxaban 15 mg		1506		3,60 (2,32–5,58)
Mega et al, 2009	4	ACS	Rivaroxaban 20 mg		1756		5,06 (3,45–7,42)
Alexander et al, 2011	5	ACS	Apixaban 5 mg × 2	8	7392	0,95 (0,80–1,11)	2,59 (1,50–4,46)
Oldgren et al, 2011	6	ACS	Dabigatran 50 mg × 2	6 (alla dosgrupper)	740		1,77 (0,70–4,50)
Oldgren et al, 2011	6	ACS	Dabigatran 75 mg × 2		739		2,17 (0,88–5,31)
Oldgren et al, 2011	6	ACS	Dabigatran 110 mg × 2		777		3,92 (1,72–8,95)
Oldgren et al, 2011	6	ACS	Dabigatran 150 mg × 2		718		4,27 (1,86–9,81)
Mega et al, 2012	7	ACS	Rivaroxaban 2,5 mg × 2 eller 5 mg × 2	13	15 526	0,84 (0,74–0,96)	3,96 (2,46–6,38)
Eikelboom et al, 2017	13	CAD, PAD	Rivaroxaban 2,5 mg × 2	23	18 278	0,76 (0,66–0,86)	1,70 (1,40–2,05)

FIGUR 1. Stroke/myokardinfarkt/kardiovaskulär död hos patienter med perifer artärsjukdom



diovaskulär död, myokardinfarkt eller stroke (Tabell 1) och var även förenad med minskad mortalitet jämfört med enbart ASA (3,4 vs 4,1 procent; $P = 0,01$). Rivaroxaban 5 mg × 2 påverkade däremot inte det kombinerade utfallsmåttet jämfört med enbart ASA. Både kombinationen av rivaroxaban och ASA (3,1 vs 1,9 procent; $P < 0,0001$, Tabell 1) och enbart rivaroxaban 5 mg × 2 (2,8 vs 1,9 procent; $P < 0,0001$) var emellertid förenade med ökad risk för större blödning än ASA ensamt. Vanligaste blödningslokalisering var gastrointestinkanalen. Även i en subgruppsanalys [14] av 7470 patienter med perifer artärsjukdom eller karotissjukdom i COMPASS-studien visade sig kombinationen av rivaroxaban 2,5 mg × 2 plus ASA 100 mg × 1 reducera det primära kombinerade utfallsmåttet (5 vs 7 procent; $P = 0,0047$), och även det primära perifer artärsjukdomsrelaterade utfallsmåttet allvarlig

FIGUR 2. Stroke/myokardinfarkt/kardiovaskulär död hos patienter med koronar artärsjukdom



kärlhändelse i ben inkluderande amputation (1 vs 2 procent; $P = 0,0037$). Rivaroxaban 5 mg påverkade däremot inte heller i denna grupp det kombinerade utfallsmåttet i jämförelse med enbart ASA, men minskade risken för allvarlig kärlhändelse i ben ($P = 0,046$). Liknande mönster som i huvudstudien sågs avseende blödningsrisker.

NOAK efter intervention för perifer artärsjukdom

Riskerna för arteriella trombotiska komplikationer som myokardinfarkt, stroke och allvarlig kärlhändelse i ben är högre hos patienter som genomgått revasikularisering för perifer artärsjukdom än hos de med stabil sjukdom [16-18]. Evidensläget avseende kombinerad trombocythämmande behandling vid perifer artärsjukdom [19] är dock avsevärt sämre än vid kranskärlssjukdom, och aktuella riktlinjer [20] re-

kommenderar singelterapi med ASA eller klopido­grel vid symtomgivande perifer artärsjukdom förutom under första månaden efter endovaskulär behandling då indikation för dubbel trombocythämning anses föreligga [20].

NOAK är dock av intresse även i denna situation, och rivaroxaban har jämförts retrospektivt med warfarin med lovande resultat [21]. Preparatets effekter efter intervention för perifer artärsjukdom testas för närvarande i Voyager PAD-studien (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02504216). I studien har 6 500 ASA-behandlade patienter inom 10 dagar efter infrainguinal öppen eller endovaskulär rekanalisering randomi-

»Sannolikt kommer NOAK under den kommande 10-årsperioden att finna sin plats även i behandlingen av patienter med andra sjukdomsgrupper ...«

serats till tillägg av antingen rivaroxaban 2,5 mg $\times$ 2 eller motsvarande placebo. Studieinklusion avslutades i december 2017, och under 2019 förväntas resultaten avseende risken för myokardinfarkt, ischemisk stroke, kardiovaskulär död, akut extremitetsisemi och amputation. I ePAD-studien [22] testades tillägg av antingen edoxaban 60 mg $\times$ 1 eller klopido­grel 75 mg $\times$ 1 under 3 månader till basterapi med ASA 100 mg $\times$ 1 hos 203 patienter som genomgått femoropopliteal endovaskulär intervention. Preliminära 3-månadersresultat avseende blödning och 6-månadersresultat avseende restenosering [23] indikerar inga signifikanta skillnader, men resultaten är i februari 2018 ej definitivt publicerade. Vid sökningar i ClinicalTrials.gov i februari 2018 fås heller inga relevanta träffar då sökorden »peripheral arterial disease« kombineras med apixaban eller dabigatran.

Sammanfattning och framtidsperspektiv

Under de 10 år som gått sedan introduktionen av NOAK i svensk sjukvård har preparaten etablerats som förstahandsbehandling vid både förmaksflimmer och venös tromboembolism. Sannolikt kommer NOAK under den kommande 10-årsperioden att finna sin plats även i behandlingen av patienter med andra sjukdomsgrupper, som till exempel efter intervention för perifer artärsjukdom, och då i första hand i lågdos kombinerat med trombocythämning hos patienter vilka uppfattas ha låg blödningsrisk. ○

● Tillägg: Efter det att artikeln skrevs har rivaroxaban 2,5 mg $\times$ 2 även registrerats i kombination med acetylsalicylsyra för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med kranskärslsjukdom eller symtomatisk perifer kärlsjukdom med hög risk för ischemiska händelser.

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren deltar i klinisk prövning i regi av Bayer och har deltagit i utbildningsaktiviteter eller i referensgrupper för följande företag: Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gore, LEO Pharma, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer och Sanofi. Dessutom har han anlitats av Läkemedelsverket och Socialstyrelsen för expertuppdrag.

Citera som: Läkartidningen. 2018;115:FASZ

SUMMARY

NOAC in combination with platelet antiaggregation in both patients with coronary and peripheral arterial disease

New oral anticoagulants (NOAC) have been introduced in Swedish health care as first line treatment of atrial fibrillation and venous thromboembolism. NOAC have also been studied in combination with platelet antiaggregation in both patients with coronary and peripheral arterial disease, and reduced doses will presumably emerge as routine treatment also in these conditions.

REFERENSER

- Smith P. Long-term anticoagulant treatment after acute myocardial infarction. The Warfarin Re-Infarction Study. *Ann Epidemiol*. 1992;2(4):549-52.
- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4 Suppl S):62-9S.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347(13):969-974.
- Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al; ATLAS ACS-TIMI 46 Study Group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009;374(9683):29-38.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, et al; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(8):699-708.
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al; RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2781-9.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19.
- Ohman EM, Roe MT, Steg PG, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10081):1799-1808.
- Fass Xarelto (produktinformation). <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20111231000012>
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al; ESC Scientific Document Group. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
- Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. Artikelnr 2015-10-4.
- Svenska kardiologföreningen. Akut kranskärlssjukdom. Rekommendationer för bedömning, behandling och sekundärprevention. <http://cardio.se/sites/default/files/AKS%20Rekommendationer%20SvKF.pdf>
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30.
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219-29.
- Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205-18.
- Sigvant B, Kragsterman B, Falkenberg M, et al. Contemporary cardiovascular risk and secondary preventive drug treatment patterns in peripheral artery disease patients undergoing revascularization. *J Vasc Surg*. 2016;64(4):1009-17.e3.
- Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, et al. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the trial to assess the effects of vorapaxar in preventing heart attack and stroke in patients with atherosclerosis-thrombolysis in myocardial infarction 50 (TRA2°P-TIMI 50). *Circulation*. 2016;133(10):997-1005.
- Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR, et al; International Steering Committee and Investigators of the EUCLID Trial. Ticagrelor compared with clopidogrel in patients with prior lower extremity revascularization for peripheral artery disease. *Circulation*. 2017;135(3):241-50.
- Hess CN, Norgren L, Ansel GM, et al. A structured review of antithrombotic therapy in peripheral artery disease with a focus on revascularization: a TASC initiative. *Circulation*. 2017;135(25):2534-55.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), the Task Force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
- Talukdar A, Wang SK, Czosnowski L, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban compared with warfarin in patients undergoing peripheral arterial procedures. *J Vasc Surg*. 2017;66(4):1143-8.
- Tangelder MJ, Nwachuku CE, Jaff M, et al. A review of antithrombotic therapy and the rationale and design of the randomized edoxaban in patients with peripheral artery disease (ePAD) trial adding edoxaban or clopidogrel to aspirin after femoropopliteal endovascular intervention. *J Endovasc Ther*. 2015;22(2):261-8.
- Clinicaltrials.gov. Edoxaban in peripheral arterial disease (PAD). NCT01802775.