

Så blev NOAK den dominerande behandlingen vid förmaksflimmer

HISTORISKT PERSPEKTIV PÅ DEN KLINISKA UTVECKLINGEN

Historien om utvecklingen av nya orala antikoagulantia börjar på 1970–80-talen. Standardbehandlingen för att behandla och förebygga trombosjukdomar var då i akutskedet intravenöst heparin, som hämmar trombin och faktor Xa (FXa), och som långtidsbehandling orala vitamin K-antagonister, dikumarol eller warfarin, som hämmar leverns syntes av både dessa och andra koagulationsfaktorer [1]. Båda behandlingarna har god tromboshämmande effekt men ökar risken för allvarliga blödningar, vilket nödvändiggör kontinuerlig kontroll av varje individs dosering genom övervakning med laboratorieprov – för heparin APTT och för vitamin K-antagonister PK(INR) [2]. Den omedelbara behandlingen av trombosjukdomar förenklades vid tillkomsten av de subkutan absorberbara FXa-hämmarna (till exempel lågmolekylärt heparin) på 1990-talet, vilka ges som en standarddos 1-2 gånger dagligen utan behov av laboriekontroller [3]. Under 1990- och 2000-talen visades i en serie jämförande studier att subkutan FXa-hämning är minst lika effektiv som standardheparin som profylax och behandling av ventrombos och hjärtinfarkt.

Under 1990-talet framkom också i en serie studier att långtidsbehandling med vitamin K-antagonister kraftigt minskar den ökade risken för stroke vid förmaksflimmer [1]. Behandling med vitamin K-antagonister är tyvärr förenad med olägenheter eftersom doseringen varierar med ålder, kön, kroppsvikt, genetik, kost, läkemedel med mera och måste justeras genom regelbunden kontroll av PK(INR). Trots framgångsrik PK(INR)-kontroll kvarstår en ökad risk för allvarliga blödningar inkluderande hjärnblödning.

Ximelagatran fick dras tillbaka

Mot bakgrund av effektiviteten av subkutan trombinhämmning och FXa-hämning med heparin/lågmolekylärt heparin och behovet av alternativ till långtidsbehandling med vitamin K-antagonister startade utvecklingen av oralt absorberbara trombin- och FXa-hämmare. AstraZeneca blev under 1990–2000-talen det första läkemedelsföretag som utvecklade, prövade och lanserade en ny oral koagulationshämmare

Lars Wallentin, senior professor kardiologi, institutionen för medicinska vetenskaper; Uppsala kliniska forskningscentrum, Uppsala universitet
 ● lars.wallentin@ucr.uu.se



Illustration: Shutterstock/IBL

(NOAK): den orala trombinhämmaren ximelagatran [4]. Ximelagatran testades i ett mycket stort och framgångsrikt fas II-III-program hos fler än 30 000 patienter. Programmet visade att en standarddos ximelagatran 1-2 gånger dagligen var minst lika effektiv som behandling med lågmolekylärt heparin och vitamin K-antagonister för att förebygga och behandla ventrombos [5-7]. Långtidsbehandling med ximelagatran jämfört med placebo från ett halvt år efter ventrombos visades dessutom ge en dramatisk minskning av risken för nya ventromboser [6]. Ximelagatran var också den första orala koagulationshämmaren som prövades som profylax mot stroke vid förmaksflimmer. I en serie internationella fas II-III-studier visade svenska och internationella forskare att en oral standarddosering av ximelagatran var lika effektiv som warfarin för att förebygga stroke [8, 9]. Dessutom visades i en fas II-studie av patienter med akut hjärtinfarkt att tillägg av ximelagatran jämfört med placebo gav bättre skydd mot återinsjuknande än enbart ASA [10].

HUVUDBUDSKAP

- Flera antikoagulantia är sedan länge väletablerade läkemedel som minskar risken för stroke vid förmaksflimmer, men samtidigt ökar risken för blödning.
- Användning av hepariner och vitamin K-antagonister behöver balanseras med laboriekontroller och dosjusteringar.
- Under 1990- och 2000-talen utvecklades nya orala antikoagulantia (NOAK) som visats vara minst lika effektiva som hepariner vid ventrombos.
- Från 2009 till 2013 har fyra stora fas III-studier etablerat fyra NOAK (dabigatran, apixaban, rivaroxaban och edoxaban) som minst lika effektiva som warfarin att förebygga stroke och samtidigt minska risken för hjärnblödning.
- NOAK är nu den rekommenderade förstahandsbehandlingen vid att förebygga stroke vid förmaksflimmer.

Tyvärr visade sig ximelagatran vara förenat med övergående leverpåverkan hos 7–12 procent av alla behandlade patienter och det fanns en liten risk för bestående leverskada. I mitten av 2000-talet drogs därför ximelagatran tillbaka och lanseringen avbröts just när preparatet hade börjat introduceras som rutinbehandling.

Dabigatran först ut

Den första nya icke-vitamin K-antagonisten (NOAK) som blev internationellt godkänd och rekommenderad som rutinbehandling var dabigatran. Detta nya läkemedel utvecklades av forskare inom Boehringer Ingelheim. Preparatet ges som dabigatran-etexilat, vilket efter absorption i blodcirkulationen omvandlas till den aktiva trombinhämmaren dabigatran. De första studierna hos människa prövade dabigatrans effektivitet för att förebygga ventrombos vid ortopedisk kirurgi, där den visade sig jämförlig med lågmolekylärt heparin [11]. Därefter genomfördes en fas II-studie för att identifiera den optimala dosen av dabigatran för att förebygga stroke vid förmaksflimmer. Studien inkluderade cirka 400 patienter med förmaksflimmer med och utan samtidig behandling med olika doser av ASA och hade också en kontrollgrupp behandlad med warfarin (PETRO-studien) [12]. På basen av påverkan på koagulationsaktiviteten, mätt som sänkning av D-dimernivån, samt förekomsten av enstaka stroke och mindre blödningar lyckades forskarna avgränsa den optimala dosen och doseringsintervall för dabigatran samt också behovet av försiktighet på grund av ökad blödningsrisk vid samtidig behandling med ASA.

Forskarna kunde därefter planera den definitiva fas III-studien (RE-LY), som inkluderade cirka 18 000 patienter, för att med statistisk säkerhet visa att dabigatran förebygger stroke vid förmaksflimmer minst lika effektivt och säkert som warfarin [13]. Eftersom preparatet har relativt låg oral biotillgänglighet och 80 procent renal elimination förelåg osäkerhet om optimal dos, särskilt vid lägre njurfunktion. Efter långa diskussioner beslöts därför att randomisera till två olika doser av dabigatran, 150 mg respektive 110 mg, två gånger dagligen. Studiens storlek krävde omfattande global organisation och nätverk och leddes av flera internationella forskningscentrum, inkluderande Uppsala Clinical Research Center i Sverige och Peoples Health Research Institute i Kanada.

Efter mycket omfattande diskussioner beslöts att studien skulle få PROBE-design, det vill säga en prospektiv randomiserad öppen studie med blindad bedömning av resultatmått. Anledningen var att det bedömdes ogenomförbart med blindad warfarinbehandling och blindade PK(INR)-kontroller i en global megastudie samt att behandlingen med warfarin skulle bli bättre och mer realistisk med vanlig rutinbehandling.

RE-LY-studien blev en sensation

Såväl i planeringen som genomförandet av studien ägnade forskarna en stor del av sin tid åt att försöka optimera warfarinbehandlingen i kontrollarmen genom att kontinuerligt instruera, monitorera och interagera med alla centrum avseende deras PK(INR)-kontroll. Trots dessa ansträngningar kvarstod en stor

variation i kvaliteten på warfarinbehandlingen mellan olika länder.

Rekryteringen till studien var kvoterad så att hälften av patienterna skulle vara nystartare på båda behandlingarna medan den andra hälften kunde vara inställda på vitamin K-antagonistbehandling före behandlingsstart. Studien inkluderade också ett omfattande program för blodprov, dels för kontroll av leverpåverkan, dels till biobankning för senare kartläggning av hur genetiska variationer och cirkulerande plasmamarkörer var associerade till sjukdomsförloppet och effekten av de olika behandlingarna.

Redan efter ungefär halva studien kunde säkerhetskommitten ge besked om att dabigatran, till skillnad från ximelagatran, inte gav någon leverpåverkan. När resultaten blev tillgängliga 2009 blev RE-LY-studien en sensation. Jämfört med warfarin hade dabigatran 150 mg en bättre skyddande effekt mot ischemisk stroke med en samtidig minskning av hemorragisk stroke och oförändrad risk för allvarlig blödning, medan dabigatran 110 mg hade samma skyddande effekt mot stroke inkluderande en minskad risk för hemorragisk stroke och en lägre risk för allvarlig blödning

»Redan efter ungefär halva studien kunde säkerhetskommitten ge besked om att dabigatran, till skillnad från ximelagatran, inte gav någon leverpåverkan.«

[13]. Studieleddningen och den stora gruppen av internationella prövare var alla övertygade om att detta var en av årtiondets största läkemedelssuccéer.

Läkare och myndigheter i många länder ifrågasatte dock trovärdigheten i resultaten i en öppen studie gällande kvaliteten på warfarinbehandlingen i kontrollarmen, behovet av monitorering under dabigatranbehandling, följsamheten till kontinuerlig behandling utan regelbunden laboratoriekontroll, risken för okontrollerbar allvarlig blödning på grund av avsaknad av antidot, riskerna vid elektrokonvertering av förmaksflimmer med mera. Inom ett par år blev dock dabigatran registrerat av flertalet läkemedelsmyndigheter som alternativ till warfarin för prevention av stroke vid förmaksflimmer. Med tiden kunde forskargruppen också klara ut de flesta frågorna genom kompletterande statistiska analyser och tilläggsstudier.

Även ARISTOTLE-studien blev en succé

Utvecklingen av orala FXa-hämmare låg ett par år efter dabigatran och pågick samtidigt inom Bayer-Janssen med rivaroxaban, Bristol-Myers Squibb och Pfizer med apixaban och Daichi-Sankyo med edoxaban. Alla företagen genomförde på traditionellt sätt sina humana dosprövningsstudier på indikationen profylax av ventrombos vid ortopedisk kirurgi. Mina erfarenhet-

er från utvecklingen av orala FXa-hämmare begränsar sig till mitt deltagande i utprovningen av apixaban på indikationerna förmaksflimmer och ischemisk hjärtsjukdom. Inför den definitiva studien av apixaban vid förmaksflimmer (ARISTOTLE-studien) [14] bedömde Bristol-Myers Squibb att det inte fanns någon vetenskaplig möjlighet att genom fas II-studier finna den optimala dosen mot stroke. I stället baserades dosvalet på den lägsta dosen med maximal effekt vid profylax av ventrombos vid ortopedisk kirurgi och det dosintervall (två gånger dagligen) som gav den lägsta blödningsrisken [15, 16]. Den valda dosen blev troligen ett »lyckokast« i form av en relativt låg daglig dos, 5 mg två gånger dagligen, med halvering av dosen vid tecken på nedsatt njurfunktion. Trots att studien hade samma storlek som RE-LY beslöt att studien skulle kunna genomföras dubbelblindat med warfarindosering baserad på blindade PK(INR)-kontroller. Placebo-warfarin i apixabanarmen doserades alltså baserat på »sken«-INR-värden, vilka genererades av datorprogram.

Även i denna studie ägnade forskarna under studietiden sin största energi åt att förbättra kvaliteten på warfarinbehandlingen i kontrollarmen. Både i ARISTOTLE- och i RE-LY-studierna fanns den bästa kvaliteten på PK(INR)-kontrollen i Sverige, där det alltså var den största utmaningen att visa lika god effekt av de nya NOAK som med warfarin. Även i ARISTOTLE-studien lyckades forskarna få med en kontinuerlig insamling av blodprov för biobankning för senare forskningsanalyser. De båda biobankerna från ARISTOTLE och RE-LY har med tiden blivit en mycket betydelsefull kunskapskälla om biomarkörer och genetik vid förmaksflimmer och hur sådana mätningar kan användas för att förbättra behandlingsresultaten.

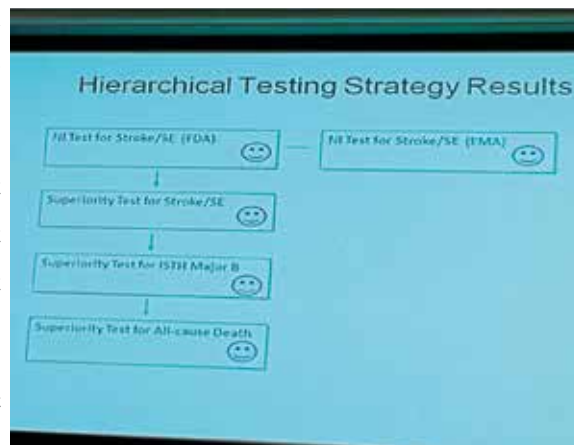
När resultaten av ARISTOTLE presenterades 2011 nåddes en ny milstolpe i NOAK-utvecklingen. För första gången hade man identifierat en koagulationshämmande behandling som samtidigt minskade risken för stroke, minskade dödligheten och minskade risken för blödning jämfört med standardbehandlingen med warfarin [14]. Forskarna och företagets studieansvariga kunde faktiskt inte hålla tillbaka sina glädjetårar när de såg de samlade resultaten på studiestatistikens första presentationsbild (se Figur 1) vid det mycket hemliga kobrytningsmötet försommaren 2011. Det blev mycket champagne för den lilla kärngruppen av studieledare den kvällen.

Övertygande bevis till NOAK:s fördel

Under samma tidsperiod förstärktes dokumentationen av fördelarna med NOAK jämfört med warfarin genom presentation av liknande resultat med FXa-hämmarna rivaroxaban i ROCKET-studien [17], och några år senare också med edoxaban i ENGAGE-studien [18]. Kort före presentationen av ARISTOTLE-resultaten visade dessutom AVERROES-studien att apixaban var helt överlägset ASA för att förebygga stroke vid förmaksflimmer utan att öka risken för blödning [19]. Under en intensiv 10-årsperiod hade alltså NOAK-forskarna helt övertygande bevisat att NOAK är den överlägset effektivaste, säkraste och enklaste behandlingen för att förebygga stroke vid förmaksflimmer och därför måste prioriteras framför warfarin, samt att ASA inte bör användas på denna indikation.

Figur 1. Den allra första bilden som i en blick summerade alla nyckelresultaten i ARISTOTLE-studien. Fördefinierad hierarkisk statistisk testning innebär att nästa test endast får utföras om det föregående testet utfallit signifikant. Leende smileys = statistiskt signifikant resultat.

NI = non-inferiority, FDA = enligt kriterier från amerikanska Food and Drug Administration, EMA = enligt kriterier från European Medical Products Agency.



»Forskarna och företagets studieansvariga kunde faktiskt inte hålla tillbaka sina glädjetårar när de såg de samlade resultaten på studiestatistikens första presentationsbild ...«

De stora genombrotsstudierna för NOAK-behandling följdes av ett stort behov av att snabbt få svar på många detaljfrågor innan flertalet läkare och kliniker vågade sig på att byta från den invanda välkända warfarinbehandlingen till den nya bättre, säkrare och bekvämare men mer okända NOAK-behandlingen. Under de gångna 10 åren efter presentationen av de fyra stora (»the big four«) studierna har de ledande forskarna därför ägnat mycket tid åt undervisning och diskussioner om resultaten samt kompletterande vetenskapliga analyser där vi presenterat och dokumenterat konsistensen och robustheten i resultaten i många olika situationer.

Och hur gick det då i länder och/eller sjukhus med särskilt god kvalitet på warfarinbehandling, som Sverige? Ja, även i länder och vid sjukhus med mycket god PK(INR)-kontroll kunde vi visa de relativa fördelarna med NOAK, även om den absoluta vinsten avseende stroke förstas var mindre för patienter med bättre jämförelsebehandling och mindre risk för stroke [20, 21]. Men den viktigaste skillnaden i utfall med NOAK jämfört med warfarin var och är en betydligt lägre risk för hjärnblödning, vilken är helt oberoende av kvaliteten på warfarinbehandlingen.

Det är därför en stor tillfredsställelse för oss NOAK-pionjärer att se att NOAK i dag blivit den helt dominerande behandlingen för att förebygga stroke hos patienter med risk för stroke på grund av förmaksflimmer. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Lars Wallentins institution har mottagit ekonomiskt stöd för forskning från Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer och AstraZeneca.

Citera som: Läkartidningen. 2018;115:FA57

REFERENSER

1. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost.* 2013;110(6):1087-107.
2. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al; European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost.* 2013;109(4):569-79.
3. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al; European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Parenteral anticoagulants in heart disease: current status and perspectives (Section II). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost.* 2013;109(5):769-86.
4. Gustafsson D. Discovery of ximelagatran in an historical perspective. *Semin Vasc Med.* 2005;5(3):227-34.
5. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, et al; EXULT A Study Group. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1703-12.
6. Schulman S, Wähländer K, Lundström T, et al; THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1713-21.
7. Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al; THRIVE Treatment Study Investigators. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293(6):681-9.
8. Olsson SB; Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9397):1691-8.
9. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al; SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293(6):690-8.
10. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al; ESTEEM Investigators. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9386):789-97.
11. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370(9591):949-56.
12. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1419-26.
13. 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.
14. 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.
15. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009;361(6):594-604.
16. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2487-98.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al; RE-LY Investigators. 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.
21. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al; Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. 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.