LUND UNIVERSITY

Studier av antidoter mot NOAK visar goda resultat.

Svensson, Peter; Eriksson, Bengt

Published in:
Läkartidningen

2015

Link to publication

Citation for published version (APA):
Svensson, P., & Eriksson, B. (2015). Studier av antidoter mot NOAK visar goda resultat. *Läkartidningen*, *112*. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25603186?dopt=Abstract

Total number of authors:
2

General rights
Unless other specific re-use rights are stated the following general rights apply:
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.
• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Read more about Creative commons licenses: https://creativecommons.org/licenses/

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

LUND UNIVERSITY

PO Box 117
221 00 Lund
+46 46-222 00 00

Citera som: Läkartidningen. 2015;112:DAXX

Studier av antidoter mot NOAK visar goda resultat

PETER J SVENSSON, professor, överläkare, hematologi- och koagulationskliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö/Lund
peter.svensson@med.lu.se

BENGT ERIKSSON, professor, ortopediska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

De senaste åren har tre NOAK-preparat (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) introducerats i Sverige: faktor Xa-hämmarna apixaban och rivaroxaban samt trombinhämmaren dabigatran. Samtliga har indikationerna strokeprofylax vid icke-valvulärt förmaksflimmer samt profylax mot venös tromboembolism efter elektiv total höft- eller knäplastik. De är även indicerade för akut och sekundärprofylaktisk behandling av venös tromboembolism.

De tre NOAK-preparaten har fördelar gentemot behandling med warfarin i form av kort anslagstid, kort halveringstid och färre interaktioner samt att monitorering inte är nödvändig. Läkemedlen har likvärdig eller bättre förebyggande effekt mot stroke och lägre risk för hjärnblödning än warfarin [1-3].

Att introduktionen i Sverige ändå varit förhållandevis försiktig har framför allt två orsaker. Dels har en välfungerande struktur för warfarinbehandling vid antikoagulationsmottagningar gett Sverige en världsledande position inom antikoagulation, dels har avsaknaden av antidoter mot NOAK lett till försiktighet inom läkarkåren.

Förra året publicerades i Läkartidningen en översiktsartikel om problembilden kring NOAK [4]. Svenska sällskapet för trombos och hemostas (SSTH) har sammanställt konsensusdokument med kliniska råd (http://www.ssth.se).

Nu pågår dock studier i fas II och III med antidoter mot samtliga NOAK-preparat. Vid den amerikanska hjärtkongressen AHA 2014 presenterades resultat gällande antidoten andexanet mot faktor Xa-hämmaren apixaban och data kring antidoten idarucizumab mot trombinhämmaren dabigatran. Tidiga studier har gett dessa antidoter statusen »genombrottsterapi« hos den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA (Food and Drug Administration), vilket innebär att de kan godkännas via snabbspåret [5].

Delresultat har presenterats från ANNEXA-A, en fas III-studie av andexanet-alfa mot apixaban omfattande 33 friska patienter i åldern 50–75 år, varav 24 randomiserades till andexanet-alfa och 9 till placebo [6]. I studien reverserades antikoagulantiaeffekten av apixaban med ca 94 procent 2–5 minuter efter insatt antidotbehandling. Andexanet-alfa är ett hemostatiskt inaktivt protein som liknar faktor Xa och som binder mot faktor Xa-hämmarna i läkemedlet, som därmed hindras från att binda till faktor Xa i blodet. Detta återställer den normala hemostatiska processen.

Det pågår även en fas III-studie (ANNEXA-R) av antidoten mot rivaroxaban.

»... kan ett betydande problem inom antikoagulation vara på väg att lösas.«

Vid AHA 2014 presenterades även nya data om antidoten idarucizumab mot trombinhämmaren dabigatran [7]. Antidoten reverserade dabigatran och återställde bildningen av proteinet fibrin, vilket är viktigt för koagulationsprocessen.

En omfattande fas III-studie med idarucizumab, RE-VERSE AD, pågår i ett 30-tal länder, däribland i Sverige vid akutmottagningar i Malmö, Stockholm, Umeå, Uppsala och Västerås. Den pågående studien skiljer sig från faktor Xa-studierna genom att den genomförs på verkliga patienter som behandlas med dabigatran och som drabbas av akuta blödningar eller behöver genomgå akuta kirurgiska ingrepp.

Om pågående studier bekräftar de positiva tecken som observerats, kan ett betydande problem inom antikoagulation vara på väg att lösas. Det är mycket positivt, eftersom patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer underbehandlas vad gäller strokeprofylax och läkemedel med enklare dosering och monitorering än warfarin skulle möjliggöra att fler får adekvat behandling.

Det finns också ett behov av antidoter vid händelse av trauma och akut kirurgi, tex höftfrakturkirurgi, där det är önskvärt att operera inom 24 timmar för att förbättra patientens prognos.

Avsaknaden av antidoter kan också vara en bidragande orsak till att många ortopedkliniker fortfarande tvekar inför möjligheten att införa behandling med NOAK efter elektiv höft- och knäproteskirurgi, trots fördelar med oral profylax och postoperativ behandlingsstart med minskad risk för blödning [8, 9].

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

SAMMANFATTAT

Avsaknad av antidoter mot direktverkande antikoagulantia (NOAK; non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) har gett en förhållandevis försiktig introduktion av de nya läkemedlen.
Vid den amerikanska hjärtläkarkongressen 2014 (AHA 2014) presenterades delresultat från den första fas III-studien av en antidot mot apixaban och nya data om en antidot mot dabigatran.
Preliminära resultat talar för effektiva antidoter.

REFERENSER

1. 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;361:1139-51.
2. Patel M, Mahaffey K, Jyotsna G, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91.
3. Granger C, Alexander J, McMurray J, et al. Apixaban versus warfarin in patiens with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365:981-992.
4. Dalén M, Hjemdahl P, Holmström M, et al. Blödning och kirurgi vid behandling med nya orala antikoagulantia. Läkartidningen. 2014;111:CRZP.
5. Portola Pharmaceuticals. Portola Pharmaceuticals receives breakthrough therapy designation from FDA for Andexanet Alfa (PRT4445*), investigational factor Xa inhibitor antidote [pressmeddelande]. 25 nov 2013 [citerat 5 jan 2015]. http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsArticle&ID=1879666.
6. Crowther M, Levy GG, Lu G, et al. ANNEXA-A: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, demonstrating reversal of apixaban-induced anticoagulation in older subjects by Andexanet alfa (PRT064445), a universal antidote for factor Xa (fXa) inhibitors [abstract]. American Heart Association Scientific Sessions 2014, Chicago, USA. 17 nov 2014. http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3547/presentation/51515
7. van Ryn J, Schmoll M, Pillu H, et al. Effect of dabigatran on the ability to generate fibrin at a wound site and its reversal by idarucizumab, the antidote to dabigatran, in healthy volunteers: an exploratory marker of blood loss [abstract]. American Heart Association Scientific Sessions 2014, Chicago, USA. 18 nov 2014. http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3547/presentation/33249
8. Eriksson BI, Quinlan D, Eikelboom J. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. Annu Rev Med. 2011;62:41-57.
9. Quinlan DJ, Eriksson BI. Novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery. Best Pract Res Clin Haematol. 2013;26(2):171-82.