

Korta Läke-medelsnyheter Hjärta-kärl

Läkemedelsspecialist: Nima Salari

Behandling med Xarelto var gynnsam i ny hjärtinfarktstudie

13 månaders behandling av 15 526 hjärtinfarktpatienter med rivaroxaban (Xarelto) som tillägg till kombinationen ASA och klopidogrel minskade deras risk för allvarliga hjärt-kärlhändelser med 16%. Risken för allvarliga, men inte fatala, blödningar ökade också genom behandlingen.

I det akuta omhändertagandet av hjärtinfarkt brukar dubbel trombocythämning med ASA och klopidogrel ofta kombineras med parentralt givet antikoagulantia. Efter utskrivning från sjukhus är det dock enbart dubbel trombocythämning som gäller. Frågan är om tillägg med antikoagulantia kan ha medföra nettovinst på längre sikt.

Frågan studerades i ATLAS ACS 2-studien hos 15 526 infarktpatienter. Patienterna randomiserade dubbelblint till att, i genomsnitt 5 dagar efter den inträffade infarkten, antingen få placebo, rivaroxaban 2,5 mg x 2 eller rivaroxaban 5 mg x 2. Patienter med alla typer av akuta koronara syndrom (STEMI, NSTEMI och instabil angina) kunde randomiseras men för inklusion krävdes det att patienterna skulle vara stabila i sitt tillstånd. Infarktpatienter under 55 år fick antingen ha diabetes eller ytterligare en tidigare hjärtinfarkt i anamnesen för att kunna vara med i studien. De exkluderade patienterna var bland annat patienter med GFR < 30 ml/min, patienter med en signifikant gastrointestinal blödning under de senaste 12 månaderna, patienter med tidigare hjärnblödning samt patienter med tidigare ischemisk stroke eller TIA trots dual trombocythämning. 60% av patienterna genomgick någon form av revaskularisering för sin infarkt. Nästan alla stod på ASA och 93% behandlades med klopidogrel. Patienterna var i snitt 62 år och endast 9% var äldre än 75 år gamla.

Studien pågick i genomsnitt 13 månader och undersökte effekten på ett sammansatt effektmått som bestod av hjärt-kärlöd, hjärtinfarkt och stroke. Sekundära effektvariabler var bland annat totalmortalitet och stenttromboser. Risken för större blödningar var studiens viktigaste säkerhetsmått.

Under studien noterades händelser i det primära effektmåttet hos 8,9% i rivaroxabangrupperna mot 10,7% i placebogrupperna vilket motsvarar 16% relativ riskreduktion (statistiskt signifikant). Riskminskningen gällde såväl den lägre som den högre rivaroxabandosen. Det noterades signifikant lägre risk för hjärt-kärlöd samt totalmortalitet med 34% respektive 32% med den lägre rivaroxabandosen men inte den högre. Risken för stroke var däremot inte påverkad. Risken för stenttromboser minskade med 31% totalt i rivaroxabangrupperna. Allvarliga blödningar som inte var relaterade till bypassingrepp inträffade hos 2,1% i rivaroxabangruppen mot 0,6% i placebogrupperna, vilket motsvarar en signifikant relativ risk på 3,96. Den relativa risken för allvarliga blödningar hamnade på 3,46 i den lägre rivaroxabandosen jämfört med 4,47 i den högre dosen (båda mot placebo alltså). Risken för fatala blödningar var opåverkad. Tidigt behandlingsavbrott var ganska omfattande i studien, 26,9% i lågdosgruppen, 29,4% i högdosgruppen och 26,4% i placebogrupperna. (Presenterad under American Heart Association 2011 Scientific Sessions i Orlando och publicerad i NEJM on-line)

Sammantaget visar studien gynnsamma effekter av tillägg med rivaroxaban till pågående dubbel trombocythämning i sekundärpreventivt syfte. Den lägre dosen 2,5 mg x 2 verkar kunna kombinera en bättre balans mellan nytta och ökad risk för allvarliga blödningar. Ett antal funderingar/frågor kräver dock uppmärksamhet vid tolkningen av resultatet:

- 1- Patienterna i studien är mycket yngre än i verkligheten samt noggrant utvalda avseende risk för blödningar. En noggrann värdering av blödningsrisken måste därför göras i den kliniska vardagen då patienterna i verkligheten är både äldre, har sämre njurfunktion än i denna studie (GFR i snitt låg på 85 ml/min) samt står på många andra läkemedel.*
- 2- Mekanismen för den minskade hjärt-kärl – och totalmortaliteten i den lägre rivaroxabangruppen är oklara. Med tanke på att vare sig risken för hjärtinfarkt eller stroke var lägre i denna grupp, är frågan om det är en minskad risk för plötsligt hjärtdöd som driver resultatet.*
- 3- I takt med att de nya P₂Y₁₂-hämmarna börjar användas måste man fundera på blödningsrisken med rivaroxaban i kombination med t ex den betydligt potentare prasugrel. Kanske är det dags att överge den duala trombocythämningen till förmån för exempelvis P₂Y₁₂ i kombination med rivaroxaban? Endast en lämpligt designad studie kan svara på frågan.*
- 4- Om rivaroxaban 2,5 mg x 2 är en lämplig dos för patienter med genomgången hjärtinfarkt, vilken dos ska man i så fall använda om patienten samtidigt har förmaksflimmer? Den dokumenterade rivaroxabandosen som strokeskydd vid förmaksflimmer ligger ju på 20 mg x 1.*
- 5- Jämförelsen mot en nyligen avbruten studie med apixaban (en annan faktor Xa hämmare) hos samma patientpopulation är intressant. Apixabanstudien fick avbrytas i förtid p.g.a. signifikant ökad risk för allvarliga blödningar i kombination med inga uppenbara vinster på ischemiska händelser. Den studerade apixabandosen (5 mg x 2) var lika hög som i förmaksflimmerstudierna. Den dokumenterade rivaxabandosen vid förmaksflimmer ligger på 20 mg x 1 men i den aktuella studien efter hjärtinfarkt valde man en betydligt lägre dos att gå på. Dessutom har en noggrannare exklusion av riskpatienter avseende blödning skett i rivaroxabanstudien än i apixabanstudien.*