

PREDSTAVITEV NOVIH RAZISKAV IN ODOBRENIH INDIKACIJ PRI NOVIH PERORALNIH ANTIKOAGU- LANTIH LATEST CLINICAL TRIALS AND APPROVED INDICATIONS OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS

AVTOR / AUTHOR:

Maja Petre, mag. farm. spec.

Univerzitetni klinični center Maribor, Lekarna

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: maja.petre@ukc-mb.si

POVZETEK

V Združenih državah, Evropi in Kanadi je rivaroksaban registriran za tromboprofilakso po artroplastiki kolka ali kolena. Dabigatran in apiksaban sta prav tako registrirana za to indikacijo v Evropi in Kanadi, vendar pa ne v Združenih državah. V Sloveniji se apiksaban še ne trži. Rivaroksaban je v Združenih državah, Evropi in Kanadi registriran za zdravljenje in preprečevanje venske tromboembolije, vse tri učinkovine pa so registrirane v Združenih državah, Evropi in Kanadi kot alternativne varfarinu za preprečevanje kapi in sistemskih embolizmov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo. Konec marca 2013 so rivaroksabanu v Evropi že odobrili indikacijo za preprečevanje ponovnih aterosklerotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z akutnim koronarnim sindromom v kombinaciji z acetilsalicilno kislino ali acetilsalicilno kislino v kombinaciji z klopidogetrom ali tiklopidinom.

KLJUČNE BESEDE:

dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, indikacije, klinične raziskave

ABSTRACT

In the United States, Europe and Canada rivaroxaban is licensed for thromboprophylaxis after elective hip or knee replacement surgery. Although dabigatran and apixaban also are licensed for this indication in Europe and Canada, this is not the case in the United States. In Slovenia apixaban is not on the market yet. Rivaroxaban is licensed in Europe, United States and Canada for treatment and preventing of venous thromboembolism and all three drugs are licensed as alternatives to warfarin for prevention of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. At the end of March 2013 rivaroxaban co-administered with acetylsalicylic acid alone or with acetylsalicylic acid plus clopidogrel or ticlopidine was approved in Europe for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome.

KEYWORDS:

dabigatran, rivaroxaban, apixaban, indications, clinical trials



1 UVOD

Novi peroralni antikoagulant si z veliko hitrostjo utrjujejo svojo pot v klinični praksi. V slovenskem prostoru sta to rivaroksaban, direktni inhibitor aktivnega faktorja X in dabigatran, direktni inhibitor trombina. Prvo indikacijo za postoperativno trombotično profilakso pri ortopedskih artroplastikah kolka in kolena sta pridobila leta 2008. Od leta 2011 sta odobrena še za preprečevanje kapi in sistemskih embolizmov pri nevalvularni atrijski fibrilaciji. V istem letu je rivaroksaban pridobil še dve indikaciji: zdravljenje globoke venske tromboze in zdravljenje pljučne embolije, konec marca 2013 pa še indikacijo za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z akutnim koronarnim sindromom. Zaključene so že nekatere nove študije, nekatere pa so v teku.

Apiksaban je prav tako selektiven in direktni reverzibilni inhibitor aktiviranega faktorja X, ki pa se v Sloveniji še ne trži.

2 ODOBRENE INDIKACIJE

2.1 POSTOPERATIVNA TROMBOPROFILAKSA PO ARTROPLASTIKAH KOLKA IN KOLENA

Pri velikih ortopedskih operacijah je tveganje za venske tromboembolije (VTE) ob neuporabi trombotične profilakse zelo veliko. V prvih 10-14 dneh po operaciji je tveganje za vensko trombozo 40-60%, ki ostane povečano še tri mesece po operaciji. Navkljub ustrezni trombotični profilaksi približno 1-3% pacientov razvije simptomatsko vensko trombozo in 0,4-1,2% utrpí pljučno embolijo. Pojave VTE se je do odkritja novih peroralnih antikoagulantov najpogosteje preprečevalo z uporabo nizkomolekularnih heparinov (NMH).

Nova peroralna antikoagulantna rivaroksaban in dabigatran se že več let v različnem obsegu uporabljata za postoperativno trombotično profilakso po artroplastikah kolka in kolena. Tretji, apiksaban ima prav tako odobreno indikacijo za to zdravljenje, vendar se na slovenskem trgu

že ne trži. Učinkovitost dabigatrana in rivaroksabana je bila dokazana z velikimi randomiziranimi dvojno slepimi kliničnimi raziskavami. Evropske študije:

- artroplastika kolka (RECORD 1 in RE-NOVATE)
- artroplastika kolena (RECORD 3 in RE-MODEL)

Rezultati učinkovitosti in varnosti v primerjavi z enoksaparinom prikazuje preglednica 1.

Rezultati prikazanih študij so pokazali, da je bil tako po artroplastikah kolka kot kolena dabigatran enako učinkovit in varen kot enoksaparin ter rivaroksaban pomembno bolj učinkovit, a enako varen kot enoksaparin (1,2,3,4).

Na podlagi teh rezultatov sta bili učinkovini vključeni v smernice:

- Na evropskem področju v smernice NICE, ki pri izbiri dajejo enako možnost vsem trem – NMH, rivaroksabanu in dabigatranu (5).
- Ameriške ACCP smernice izdane leta 2012 pa sicer dopuščajo vse tri možnosti (priporočilo 1B), vendar dajejo prednost NMH (priporočilo 2B), pri čemer se sklicujejo na večje tveganje za krvavitve in pomanjkanje večletnih poročil o varnosti uporabe teh novih zdravil (6).

ALI STE VEDELI?

Novi peroralni antikoagulant se ne morejo predpisovati namesto NMH po artroplastikah kolka ali kolena zaradi travmatskega zloma, saj za to skupino bolnikov ni kliničnih študij.

2.2 PREPREČEVANJE KAPI IN SISTEMSKIH EMBOLIZMOV PRI NEVALVULARNI ATRIJSKI FIBRILACIJI

Antagonisti vitamina K (VKA) so bili vse do nedavnega edina možnost kroničnega antikoagulacijskega zdravljenja za bolnike z nevalvularno AF (atrijsko fibrilacijo). Najpogosteje predpisan VKA varfarin je svojo učinkovitost napram acetilsalicilni kislini ali placebo pokazal v številnih randomiziranih študijah (7). Meta-analiza, ki je vključevala 29 kliničnih raziskav je pokazala, da varfarin preprečuje možgansko kap približno v 60% in acetilsalicilna kislina v približno 20% (8). Ob predpisu zdravila takšnemu bolniku je potrebno vedno tehtati med tveganjem za ishemično možgansko kap in tveganjem za zaplete, povezane s krvavitvami. V klinični praksi se tveganje za možgansko kap ocenjuje z validiranim šest točkovnikom CHADS₂

Preglednica 1: Pojavnost dogodkov ter razmerje tveganja za določene izide trombotične profilakse po artroplastikah kolka ali kolena med novimi peroralnimi antikoagulantami in enoksaparinom (1,2,3,4).

Table 1: Incidence of events and hazard ratio for selected outcomes in thromboprophylaxis after hip and knee arthroplasty for the new oral anti-coagulants versus enoxaparin (1,2,3,4).

ŠTUDIJA	D150mg/E40ie 6-10 dni RE-MODEL (koleno) N=708/699	D220mg/E40ie 6-10 dni RE-MODEL (koleno) N=694/699	R10mg/E40ie 10-14 dni RECORD 3 (koleno) N=1254/1277	D150mg/E40ie 28-35 dni RE-NOVATE (kolk) N=1174/1162	D220mg/E40ie 28-35 dni RE-NOVATE (kolk) N=1157/1162	R10mg/E40ie 31-39 dni RECORD 1 (kolk) N=2266/2275
IZIDI	Pojavnost dogodka % HR (95% I.Z.)					
Vse VTE in smrtnost (vsi razlogi)	40,5% /37,7% 1,07 (0,92-1,25)	36,4% / 37,7% 0,97 (0,82-1,13)	9,6% /18,9% 0,51 (0,39-0,65)	8,6% /6,7% 1,28 (0,93-1,78)	6%/6,7% 0,9 (0,63-1,2)	1,1% / 3,7% 0,3 (0,18-0,51)
Resne VTE (fatalni in nefatalni)	3,8% /3,5% 1,08 (0,58-2,01)	2,6% /3,5% 0,73 (0,36-1,47)	1,0% /2,6% 0,38 (0,18-0,82)	4,3% /3,9% 1,09 (0,70-1,7)	3,1%/3,9% 0,78 (0,48-1,27)	0,2% /2% 0,12 (0,04-0,34)
Velike krvavitve	1,3% / 1,3% 0,99 (0,39-2,47)	1,5% /1,3% 1,14 (0,46-2,78)	0,6% /0,5% 1,19 (0,40-3,53)	1,3%/1,6% 0,83 (0,42-1,63)	2%/1,6% 1,29 (0,70-2,37)	0,3%/0,1% 3,02 (0,6-14,95)

D=dabigatran, R=rivaroksaban, E=enoksaparin, VTE:=venske tromboembolije, HR= razmerje tveganja, IZ= interval zaupanja, N=velikost vzorca

ali novejšim devet točkovnikom CHA₂ADS₂-VASc, ki je uporaben predvsem takrat, ko je rezultat CHADS₂ točkovnika 1 točka in se odločamo med antiagregacijsko ali antikoagulacijsko zaščito. Za oceno tveganja krvavitve se priporoča HAS-BLED točkovnik. Med velikimi krvavitvami je najbolj nevarna intrakranialna krvavitev, ki ima visoko smrtnost (7).

Učinkovitost in varnost rivaroksabana in dabigatrana so dokazovali v velikih kliničnih raziskavah napram varfarinu. Preglednica 2 prikazuje primerjavo učinkovitosti in varnosti dabigatrana v študiji RE-LY in rivaroksabana v študiji ROCKET-AF (9,10).

Dabigatran je bil v odmerku 150mg/2xdan pomembno bolj učinkovit pri preprečevanju možganske kapi kot varfarin (HR 0,65; 95% IZ 0,52-0,81), tveganje za velike krvavitve pa je bilo podobno varfarinu (HR 0,93; 95% IZ 0,81-1,07). Učinkovitost manjšega odmerka dabigatrana (2x 110mg) je bila v primerjavi z varfarinom neinferiorna, povzročil pa je statistično značilno manj velikih krvavitvev (HR 0,80; 95% IZ 0,69-0,93) (7,9,10).

Rivaroksaban je bil v odmerku 20mg dnevno enako učinkovit pri preprečevanju možganskih kapi in SE (HR 0,88; 95% IZ: 0,74-1,03) in enako varen glede pojava velikih krvavitvev (HR 1,04; 95% IZ 0,90-1,20) kot varfarin (7,9,11).

Ko so dodatno analizirali rezultate študije ROCKET-AF, so ugotovili, da se je povečala incidenca kapi in sistemskih embolizmov pri tistih bolnikih, ki so predčasno zaključili študijo, saj niso bili pravilno prevedeni nazaj na varfarin. Pogostost dogodka pri bolnikih na rivaroksabanu se je povečala iz 1,7%, ko so bili še zdravljeni, na 4,7%, ko so prekinili zdravljenje. Pri varfarinu se je pogostost dogodka povečala iz 2,2% na 4,3%. Zato so izdali posebno opozorilo (Black Box Warning), kjer opozarjajo, da je povečano tveganje za trombozo, če se bolnika ustrezno ne prevede na drug antikoagulant. Edini razlog za nenadno prekinitev zdravljenja je lahko patološka krvavitev (9).

Pri nas še nedostopen apiksaban je prav tako že preizkušen v klinični študiji ARISTOTLE, kjer se je izkazal za superiornega napram varfarinu pri preprečevanju kapi in SE, pri preprečevanju velikih krvavitvev ter hemoragične kapi. Pomembno manjša je bila tudi smrtnost. Pri preprečevanju ishemične kapi je bil podobno učinkovit kot varfarin (7).

Pri predpisovanju novih peroralnih antikoagulantov je potrebno upoštevati široko populacijo ljudi, tudi takšne skupine bolnikov, ki morda niso bile zajete v klinične raziskave. Prav zaradi te nedorečenosti so različna strokovna združenja pripravila priporočila za uporabo teh zdravil, ki se med seboj razlikujejo. Preglednica 3 prikazuje izsek iz evropskih, ameriških in kanadskih smernic za predpi-

sovanje zdravil za preprečevanje tromboembolizmov pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo.

2.3 ZDRAVLJENJE VENSKIH TROMBOEMBOLIZMOV IN PREPREČEVANJE PONOVI TEV

Med venske tromboembolizme (VTE) prištevamo globoko vensko trombozo (GVT) in pljučno embolijo (PE). VTE prizadene več kot milijon posameznikov v Evropski uniji vsako leto in predstavlja veliko breme za zdravstveni sistem. Pacienti z simptomatsko VTE imajo visoko tveganje za ponoven pojav še vrsto let. Po dveh letih je tveganje ocenjeno na 17,5%, po petih letih zraste na 24,6% in po osmih letih na 30,3%. Komplikacije, povezane z pojavom VTE so kronična tromboembolična pljučna hipertenzija, ki ima visoko smrtnost ter posttrombotični sindrom, ki se pojavlja v 20-60% (16).

Do odkritja NPA so bili ti pacienti najpogosteje zdravljeni s terapevtskim odmerkom NMH, nato pa so jih prevedli na kumarine. Večina je prejela vsaj 3 mesečno zdravlje-

ALI STE VEDELI?

Leta 2012 je Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni (SŽB) izdala Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih (NPA) zdravil v klinični praksi. Najprimernejši bolniki za zdravljenje z NPA naj bi bili po njihovih priporočilih:

- novi predvideni bolniki za antikoagulacijsko zdravljenje,
- sodelujoči bolniki, ki jim ni mogoče urediti zdravljenja s kumarini,
- bolniki, ki potrebujejo zdravila, ki imajo pomembne interakcije s kumarini,
- sodelujoči bolniki s slabo dostopnostjo do laboratorijskih preiskav,
- bolniki z majhnim tveganjem za krvavitve iz prebavil,
- bolniki z očistkom kreatinina>50ml/min,
- bolniki, ki so utrpeli možgansko kap kljub urejeni antikoagulacijski zaščiti s kumarini (INR=2-3) (15)

Preglednica 2: Razmerje tveganja določenih izidov zdravljenja novih peroralnih antikoagulantov v primerjavi z varfarinom v študiji RE-LY in ROCKET AF (7,9, 10).

Table 2: Hazard ratio of selected outcomes for the new oral anticoagulants versus warfarin in RE-LY and ROCKET AF study (7,9, 10).

ŠTUDIJA	RE-LY (18113 bolnikov)			ROCKET AF (14264 bolnikov)	
ODMERKI	D110mg 2xdan	D150mg 2xdan	W (INR=2-3)	R20mg	W (INR=2-3)
IZIDI	Pogostost/ 100 P/leto	Pogostost/ 100 P/leto	Pogostost/ 100 P/leto	Pogostost/ 100 P/leto	Pogostost/ 100 P/leto
Kap ali SE	1,53%	1,11%	1,69%	2,12% (1,7%*)	2,42% (2,15%*)
Ishemična kap	1,34%	0,92%	1,2%	1,62%	1,64%
Hemoragična kap	0,12%	0,1%	0,38%	0,3%	0,4%
Velika krvavitev	2,71%	3,11%	3,36%	3,6%**	3,45%**
Miokardni infarkt	0,72%	0,74%	0,53%	1,02%	1,11%

TO: terapevtsko območje, D=dabigatran, W=varfarin, R=rivaroksaban, SE=sistemski embolizem, P=pacient.
*Na bolnikih vključenih v sekundarno analizo podatkov, **Na bolnikih vključenih v analizo varnosti zdravljenja.

Preglednica 3: Pregled evropskih, ameriških in kanadskih smernic za predpisovanje novih peroralnih antikoagulantov pri atrijski fibrilaciji (12, 13, 14).

Table 3: Overview of European, American and Canadian guidelines for prescribing new oral anticoagulants in Atrial Fibrillation (12, 13, 14).

SMERNICE	PRIPOROČILA
ESC Guidelines	• Priporočilo 1A: Bolnikom, ki potrebujejo OAZ in imajo $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ se dopušča uporaba (če ni kontraindikacije) VKA (INR=2-3), D,R ali A. • Priporočilo 1B: Pri bolnikih, ki jih je ob uporabi VKA težko obdržati znotraj TO, se dopušča uporaba D,R ali A. • Priporočilo 1laA: Pri večini bolnikov, ki potrebujejo OAZ, se dopušča uvedba D, R ali A pred VKA.
CHEST Guidelines	• Priporočilo 2B: Pri bolnikih z AF, tudi pri tistih s paroksizmalno obliko, ki imajo $CHA_2DS_2VASc \geq 2$, se bolj priporoča D 150mg 2xdan kot terapija z VKA (INR 2-3). • Priporočilo 1B: Pri bolnikih z AF, ki traja >48h ali pa čas ni poznan in so planirani za farmakološko ali električno kardioverzijo, se dopušča vsaj 3 tedne prej uvedba terapije z VKA (INR 2-3) ali z D.
Canadian Cardiovascular Society Guidelines	• Priporočilo: Pri bolnikih z AF se D,R in A dopuščajo pred varfarinom. Ta prednost je manjša, če bolniki že prejemajo varfarin in imajo stabilen INR ter nimajo težav s krvavitvami.

OAZ= oralno antikoagulacijsko zdravljenje, VKA= antagonisti vitamina K, D=dabigatran, R=rivoksaban, A=apiksaban, AF= atrijska fibrilacija, TO=terapevtsko območje

nje s kumarini, ob prisotnosti dejavnikov tveganja za ponovitev pa dolgotrajno zdravljenje (18).

V študiji RE-COVER so poskušali dokazati učinkovitost dabigatrana v odmerku 150mg 2xdan napram enoksaparinu/varfarinu ob 6 mesečnem zdravljenju akutnega VTE. Kot primarni izid (učinkovitost) so definirali število ponovitev VTE, kot varnostni vidik pa pojav velikih krvavitev. Zdravljenje z dabigatranom se je izkazalo za enako učinkovito in varno kot zdravljenje z varfarinom (17).

Prav tako so izvedli dve študiji, v kateri so vključili paciente, ki so zaključili vsaj 3 mesece zdravljenja VTE. V s placebom kontrolirano študijo (RE-SONATE) so se lahko vključili tisti, katerih predhodno zdravljenje je trajalo 3-18 mesecev. V z varfarinom kontrolirano študijo (RE-MEDY) pa so se lahko vključili tisti, ki so se zdravili 3-12 mesecev. Študija RE-MEDY je trajala od 6 do 36 mesecev. Študija RE-SONATE se je zaključila po 6 mesecih z dodatnim opazovalnim obdobjem 12. mesecev. V obeh študijah je bil primarni izid ponovitev VTE in varnostni izid velika krvavitev (18).

V s placebom kontrolirani študiji je bilo v skupini z dabigatranom statistično značilno manj ponovitev VTE, vendar pa tudi pomembno več velikih krvavitev (18).

V z varfarinom kontrolirani študiji se je izkazal dabigatran za enako učinkovitega in enako varnega kot varfarin. Povzročil je nekoliko več ponovitev VTE in nekoliko manj velikih krvavitev, vendar ne statistično značilno (18).

Raziskovalci rivaroksabana so prav tako izvedli sklop treh študij, kamor so vključili bolnike z akutnim VTE (EINSTEIN DVT in EINSTEIN PE) ter bolnike, ki so zaključili 6-12 mesečno zdravljenje VTE z rivaroksabanom ali kumarini (EINSTEIN EXT).

V študijah ENSTEIN DVT in PE je kontrolna skupina prejela najprej terapevtske odmerke enoksaparina. Hkrati so jim uvedli varfarin. Ko je bil INR v terapevtskem območju so enoksaparin ukinili. Testna skupina je ves čas prejela rivaroksaban, najprej 3 tedne 15mg 2xdan, nato pa 20mg 1xdan. Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, v povprečju pa 9 mesecev. Rezultate raziskav prikazuje preglednica 5 (16,19).

V študiji bolnikov z GVT je rivaroksaban povzročil pomembno manj ponovitev VTE in pomembno manj velikih krvavitev. V študiji bolnikov z PE pa statistično značilno več ponovitev dogodkov, a manj velikih krvavitev (16,19). Podaljšano zdravljenje v študiji EINSTEIN EXT je trajalo 6-12 mesecev. Primerjali so rivaroksaban 20mg/dan napram placebo. Rivaroksaban je povzročil statistično značilno manj ponovitev dogodkov. Velikih krvavitev je bilo pričakovano več v skupini z rivaroksabanom (16,19).

Izmed treh NPA je le rivaroksabanu uspelo pridobiti indikacijo za zdravljenje akutne GVT ali PE ter za njihovo sekundarno preprečevanje.

Preglednica 4: Učinkovitost in varnost dabigatrana pri zdravljenju in preprečevanju VTE-rezultati študij (17,18).

Table 4: Efficacy and safety outcomes of dabigatran in treatment and prevention of VTE- trial results (17,18).

	Primarni izid (ponovitev VTE)	Velika krvavitev
ŠTUDIJE	Pojavnost (%) HR (95% IZ)	
RE-COVER (N=2539) D 150mg 2xdan / E, nato V (INR=2-3)	2,4%/2,1% 1,10 (0,65-1,84)	1,6%/1,9% 0,82 (0,45-1,48)
RE-SONATE (N=1343) D 150mg 2xdan / placebo)	0,47%/5,6% 0,08 (0,02-0,25)	0,3%/0% /
RE-MEDY (N=2856) D 150mg 2xdan / varfarin (INR=2-3)	1,8%/1,3% 1,44 (0,8-2,6)	0,9%/1,8% 0,52 (0,27-1,01)

HR=razmerje tveganja, IZ=interval zaupanja, D=dabigatran, R=rivaroksaban, V=varfarin, E=enoksaparin, N=velikost vzorca

2.4 AKUTNI KORONARNI SINDROM

Kljub ogromnemu napredku pri zdravljenju pacientov z akutnim koronarnim sindromom (AKS), je obolenost in umrljivost teh ljudi še vedno zelo visoka (21).

Dodatek antikoagulantov k antiagregacijski terapiji ni nov koncept, saj so bile v preteklosti opravljene številne študije z varfarinom. Iz patofiziološkega vidika je to logičen pristop, saj je trombin tisti, ki vodi do nastanka strdka. Prav tako pa ostane po AKS koagulacijski sistem še več mesecev aktiviran. Vendar pa uporaba varfarina na tem področju ni bila priporočena zaradi več razlogov kot so: pogosto monitoriranje, interakcije z zdravili in hrano. Novi

peroralni antikoagulantni imajo številne prednosti pred varfarinom, zato so jih preizkusili tudi na tem področju (21).

Klinične študije so vključile v terapijo tiste paciente, ki so imeli poleg dogodka še vsaj en dodatni dejavnik tveganja (npr. diabetes, predhodni miokardni infarkt...). Dejavniki tveganja se med študijami nekoliko razlikujejo. Pacienti so bili pretežno na dvojni antiagregacijski terapiji (klopidogrel in acetilsalicilna kislina).

- Dabigatran:
Izvedena je bila samo študija 2. faze imenovana RE-DE-EM (dabigatran 50mg ali 75mg ali 110mg ali 150mg 2xdan napram placebo). Dvojno antiagregacijsko zdrava

Preglednica 5: Učinkovitost in varnost rivaroksabana pri zdravljenju in preprečevanju VTE- rezultati študij (16,19).

Table 5: Efficacy and safety outcomes of rivaroxaban in treatment and prevention of VTE- trial results (16,19).

	Primarni izid (ponovitev VTE)	Velika krvavitev
ŠTUDIJE	Pojavnost (%) HR (95% IZ)	
EINSTEIN DVT (N=3449) R 3 tedne: 15mg 2xdan, nato 20mg 1xdan // Enoxaparin/Varfarin (INR=2-3)	2,1%/3% 0,68 (0,44-1,04)	0,8%/1,1% 0,70 (0,35-1,38)
EINSTEIN PE (N=4845) R 3 tedne: 15mg 2xdan, nato 20mg 1xdan // Enoxaparin/Varfarin (INR=2-3)	2,1%/1,8% 1,12 (0,75-1,68)	1,1%/2,2% 0,49 (0,31-0,79)
EINSTEIN EXT (N=1197) R 20mg/dan // Placebo	1,3%/7,1% 0,18 (0,09-0,39)	0,7% /0% /

HR=razmerje tveganja, IZ=interval zaupanja, D=dabigatran, R=rivaroksaban, V=varfarin, E=enoksaparin, N=velikost vzorca

ALI STE VEDELI?

Na evropskem območju so izšla v juliju 2012 nova priporočila NICE, ki kot novo možnost zdravljenja in preprečevanja VTE dopuščajo tudi rivaroksaban (20).

vljenje je prejelo 84% pacientov. Študija je pokazala od odmerka povečano tveganje za velike in klinično pomembne ne velike krvavitve:

- Dabigatran 2x50mg vs placebo: HR 1,7 (95%IZ 0,7-4,5),
- Dabigatran 2x75mg vs placebo: HR 2,2 (95%IZ 0,9-5,3),
- Dabigatran 2x110mg vs placebo: HR 3,9 (95%IZ 1,7-8,9),
- Dabigatran 2x150mg vs placebo: HR 4,3 (95%IZ 1,9-9,8).

V preprečitvi kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta (MI) in kapi se je dabigatran pokazal za neinferiornega napram placebu. Klinična študija 3. faze za enkratni načrtovana (21).

- Rivaroksaban:

Študija 3. faze se imenuje ATLAS-2 ACS TIMI 51 (rivaroksaban 2,5mg ali 5mg 2xdan napram placebu). Dvojno antiagregacijsko zdravljenje je prejelo 93% pacientov. Rivaroksaban je statistično značilno znižal tveganje za kardiovaskularno smrt, MI in kap, in sicer je za 16 % zmanjšal relativno tveganje in za 1,8% zmanjšal absolutno tveganje za omenjene dogodke (HR 0,84; 95%IZ 0,72-0,97), upoštevajoč povprečje obeh odmerkov. Obe jakosti sta zmanjšali tveganje za smrtnost, vendar pomembno le nižji odmerek (HR 0,68; 95%IZ 0,53-0,87). Prav tako sta obe jakosti zmanjšali tveganje za MI, vendar tokrat statistično značilno le višji odmerek (HR 0,79; 95%IZ 0,65-0,97). Glede krvavitve se je za varnejšega izkazal nižji odmerek napram višjemu (21).

- Apiksaban:

Študija 3. faze APPRAISE-2 (apiksaban 5mg 2xdan napram placebu) je nastala po obetajočih rezultatih študije druge faze, kjer so vsi testirani odmerki pokazali manj ishemičnih dogodkov napram placebu. Žal pa se je študija končala predčasno zaradi povečanega števila velikih krvavitve, ki je bilo več kot dvakrat višje, če so pacienti prejeli apiksaban (HR 2,59; 95%IZ 1,5-4,46), hkrati pa ni bilo nasprotnega pomembnega pozitivnega učinka v zmanjšanju ishemičnih dogodkov (HR 0,95; 95%IZ 0,82-1,11) (21).

3 NOVE RAZISKAVE

Trenutno poteka nova raziskava z rivaroksabanom pri bolnikih s koronarno ali periferno arterijsko boleznijo imenovana COMPASS. Kontrolirana randomizirana multicentrična študija naj bi zajela vsaj 19500 pacientov. Obsegala bo tri skupine: Aspirin 100mg/dan, rivaroksaban 5mg 2xdan in Aspirin 100mg/dan+rivaroksaban 2,5mg2xdan. Študija bo trajala predvidoma 3-4 leta. Primarni končni izid bo kardiovaskularna smrt, MI in kap, varnostni izid pa velika krvavitev (23).

Kot veliko pomanjkljivost novih peroralnih antikoagulantov se že od vsega začetka izpostavlja dejstvo, da ni na voljo specifičnih antidotov. Raziskovalcem je uspelo razviti rekombinantni protein, ki deluje kot antidot za inhibitorje faktorja Xa. Trenutno že poteka druga faza raziskave. Učinkovina, ki jo testirajo nosi ime PRT4445 (24).

Velika možnost za uporabo novih peroralnih antikoagulantov je tudi v premostitveni terapiji bolnikov, ki imajo planirano kardioverzijo ali katetrsko ablacijo in so na terapiji z varfarinom. Prednost pred VKA imajo predvsem v hitrem nastopu in prekinitvi delovanja.

Ameriške CHEST smernice kot priporočilo 1B že navajajo, da morajo biti bolniki z AF, ki so naročeni na kardioverzijo vsaj 3 tedne v terapevtskem območju INR (2-3) ob uporabi VKA, oziroma lahko prejema tudi dabigatran (13).

Tudi nova slovenska priporočila SŽB omogočajo ob konverziji AF v sinusni ritem uporabo tako kumarinov kot dabigatrana (15).

ALI STE VEDELI?

V evropske smernice so leta 2012 že vključili priporočilo stopnje IIb B, da pri izbranih bolnikih po STEMI, ki imajo nizko tveganje za krvavitev in prejema aspirin ter klopidoogrel lahko pride v poštev dodatno zdravljenje z rivaroksabanom v odmerku 2,5mg 2xdan (22). Rivaroksabanu je konec marca 2013 Evropska agencija za zdravila (EMA) že odobrila to indikacijo, medtem ko ameriška FDA vlogo še proučuje.

4 SKLEP

Novi peroralni antikoagulantni so v številnih raziskavah pokazali svojo superiornost v primerjavi z do sedaj uveljavljenim zdravljenjem. Šele s prenosom v klinično prakso, ko se bodo zdravila uporabljala na ne tako strogo izbrani in vodeni populaciji, se bodo lahko pokazala v realni luči. Obvestila o nekaj smrtnih primerih zaradi krvavitve ob uporabi dabigatrana kot posledice poslabšanja ledvične funkcije so namreč v trenutku obkrožila svet. Pomembno je poudariti, da tudi novi peroralni antikoagulantni nosijo s seboj številne pasti, zato je zelo pomemben individualen pristop k zdravljenju.

5 LITERATURA

1. Eriksson BI and others. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty (RECORD 1). *N Engl J Med* 2008, Vol 358, No 26:2765-2775.
2. Lassen MR and others. Rivaroxaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty (RECORD 3). *N Engl J Med* 2008, Vol 358, No 26:2776-2786.
3. Eriksson BI and others. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RENOVATE II*). *Thromb Haemost* 2011; 105:721-729.
4. Eriksson BI and others. Oral dabigatran etexilate vs. Subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomised trial. *J Thromb Haemost* 2007;5: 2178-85.
5. Venous thromboembolism: reducing the risk. *NICE Clinical Guideline* 92, 2010.
6. Falck-Ytter Y et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. *CHEST* 2012; 141 (2_suppl): e278S-e325S.
7. Martha S, Cabral K, Ansell J. New Avenues for Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93 (1): 68-77.
8. Hart R.g et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
9. Patel MR and others. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;10.1056:1-9.
10. Connolly SJ and others. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;;361:1139-51.
11. Ansell J. Should Newer Anticoagulants be Used as First-Line Agents to Prevent Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Risk Factors for Stroke or Thromboembolism? *Circulation* 2012; 125: 165-170.
12. You JJ et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed. *CHEST* 2012; 142 (2)(Suppl): e531S-e575S.
13. Skanes AC et al. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control. *Can J Cardiol* 2012; 28: 125-136.
14. Camm AJ et al: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-2747.
15. A. Mavri, M.Štalc, N.Vene, T. Vižintin Cuderman. *Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi*. Slovensko zdravniško društvo. Sekcija za antiagregacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, Ljubljana 2012.
16. Cohen AT, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012; 107:1035-1043.
17. Schulman S et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-52.
18. Schulman S et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368 (8):703-798.
19. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012; 366 (14): 1287-97.
20. Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *NICE technology appraisal guidance* 261, 2012.
21. Sinnaeve PR et al. New oral anticoagulant agents after ASC. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care* 2012.
22. Steg G et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, *Eur Heart J* 2012; 33:2569-2619.
23. Clinical Trials.gov. Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease (COMPASS). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01776424>. Dostop: 13-03-2013.
24. Portola Pharmaceuticals. Portola initiates phase 2 study of PRT4445, universal antidote for factor Xa inhibitor anticoagulants [press release]. December 10, 2012. http://www.portola.com/pdfs/Portola_antidote_press_release_FINAL.pdf, Dostop: 13-03-2013.