

Kardiológia

Az új orális alvadásgátlók szerepe a nonvalvuláris pitvarfibrillációhoz társuló stroke-kockázat csökkentésében

A K-vitamin-antagonisták (KVA) engedélyezése után több mint öt évtizeddel kerültek be a terápiás eszköztárba az új orális alvadásgátló szerek (NOAC, non-KVA oral anticoagulant), mint amilyen például a dabigatran (direkt trombininhibitor, DTI), a rivaroxaban, az apixaban és az edoxaban (Xa faktor inhibitor, FXaI). A NOAC szerek farmakokinetikai profilja pontosabban látható előre, mint a warfariné, és kisebb gyakorisággal kell számítani arra is, hogy az alkalmazott szer kölcsönhatásba lép más gyógyszerekkel vagy bizonyos ételekkel. Ezen túlmenően nincs szükség az aladási paraméterek rutin monitorozására sem. Eugene Yang összefoglaló közleményének célja, hogy elemezze az új orális alvadásgátlók szerepét a nonvalvuláris pitvarfibrillációhoz társuló stroke-kockázat csökkentésében.

Vasc Health Risk Management 2014.

A NOAC szerek hatásosságát és biztonságosságát elemző III. fázisú vizsgálatok

Dabigatran

A direkt trombininhibitor hatással rendelkező dabigatran (naponta kétszer 150 mg vagy naponta kétszer 110 mg) hatásosságát és biztonságosságát a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) vizsgálatban elemezték. A dabigatran elfogadott dózisa az Egyesült Államokban (FDA) napi kétszer 150 mg (súlyos vesekárosodás esetén 75 mg), míg Európában napi kétszer 110 mg vagy 150 mg. A nyílt felépítésű RE-LY vizsgálatban az orvosok ismerték, hogy melyik beteg milyen gyógyszert kap. A naponta kétszer 150 mg-os dózisban adott dabigatrannal szignifikánsan kevesebb stroke-ot és szisztémás embolizációt jelentettek, mint war-

farinnal, ugyanakkor a súlyos vérzések előfordulása nagyjából megegyezett a két csoportban. A napi kétszer 110 mg dabigatran hatása nem maradt el a warfarinétól a stroke és a szisztémás embolizáció kivédésében, ugyanakkor alkalmazását szignifikánsan kisebb arányban kísérték nagy vérzések. A dabigatrant szedő betegek csoportjában (akár 110 mg, akár 150 mg esetén) ritkábban fordult elő intrakraniális vérzés, mint a warfarinnal kezelt betegeknél. A napi kétszer 150 mg dabigatran mellett nagyobb volt a súlyos gasztrointesztinális vérzések kockázata, míg a napi kétszer 110 mg dabigatran esetén nem mutatkozott különbség a warfarinhoz képest.

A dabigatrancsoportban nagyobb volt a miokardiális infarktus (MI) előfordulásának esélye, mint a warfarint szedő betegeknél, a különbség azonban nem bizonyult szignifikánsnak.

A különböző javallattal végzett dabigatrankezelést elemző vizsgálatok (n=7) metaanalízise ugyancsak az MI és az akut coronaria-szindróma fokozott kockázatát igazolta dabigatrannal (+27%, $p=0,05$).

Rivaroxaban

A Xa faktor inhibitor rivaroxaban hatásosságát és biztonságosságát a ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) vizsgálatban elemezték, melybe olyan betegeket vontak be, akiknél nagyobb volt a stroke-kockázat, és a warfarincsoportban kevésbé sikerült a beteget a terápiás tartományban kezelni (TTR: 55%), mint a RE-LY (TTR: 64%) vagy ARISTOTLE vizsgálat résztvevőinél (TTR: 62,2%).

Az eredmények azt jelzik, hogy a rivaroxaban nem rosszabb a warfarinnál a stroke és szisztémás embolizáció mérséklésében, superioritást ugyanakkor nem sikerült igazolni. Rivaroxaban és warfarin szedésekor egyaránt hasonlóan bizonyult a nagy vérzések előfordulásának esélye. A rivaroxabancsoportban kisebb volt az intrakraniális vérzések kockázata, ám szignifikánsan gyakrabban fordultak elő gasztrointesztinális vérzések. A halálzási arány és az MI-kockázat tekintetében nem mutatkozott szignifikáns különbség az egyes csoportok között.

Apixaban

Az AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic acid [ASA] to Prevent Strokes) és az ARISTOTLE vizsgálatban elemezték a Xa faktor inhibitor apixaban hatásosságát és biztonságosságát. Az AVERROES vizsgálat szerint apixaban szedése mellett szignifikánsan kisebb a stroke és szisztémás embolizáció kockázata, mint az aszpirinnal kezelt csoportban; a két csoportban hasonló gyakorisággal fordultak elő nagy vérzések a kezelés kapcsán. Az ARISTOTLE vizsgálatban az apixaban a warfarinhoz képest szignifikánsan csökkentette a stroke és szisztémás embolizáció, a nagy vérzések, valamint a halálozás kockázatát. Az AVERROES és ARISTOTLE vizsgálat tanúsága szerint apixaban szedésekor hasonló arányban fordulnak elő gasztrointesztinális vérzések és MI, mint a két komparátor alkalmazása kapcsán.

Klinikai szempontok

Vérzések

A ROCKET-AF vizsgálatban a rivaroxabankezeléshez társuló vérzési kockázat prediktorának bizonyult az idősebb életkor, a férfi nem, a nagyobb testtömegindex, a cukorbetegség, a krónikus obstruktív tüdőbetegség és a rossz vesefunkció. Az ARISTOTLE alcsoportelemzése szerint apixaban szedésekor minden korcsoportban kisebb volt a vérzési kockázat, mint a warfarinnal kezelt betegek esetében – és ez a 75 év feletti betegekre is igaz volt. Ezen túlmenően a stroke és szisztémás embolizáció előfordulási esélyének csökkenését figyelték meg – a vesefunkció mértékétől függetlenül. Fontos megjegyezni, hogy a 30 ml/perc alatti (RE-LY és ROCKET-AF), illetve 25 ml/perc alatti (ARISTOTLE) kreatinin-clearance kizárási kritériumnak számított; NOAC-kezelés nem alkalmazható

olyan esetekben, amikor a kreatinin-clearance nem éri el a 15 ml/perc (FXa-gátlók), illetve a 30 ml/perc értéket (dabigatran).

Az alvadásgátló hatás semlegesítése

Nem rendelkezünk olyan gyógyszer-specifikus antidotummal, mely gyorsan megszüntetné a NOAC szerek alvadásgátló hatását vagy hemosztázist indukálna. Éppen ezért a gyógyszerexpozíció mérséklésének elsődleges szempontja e gyógyszercsoport rövid (12 óra körüli) felezési ideje.

A NOAC-kezelés végleges leállítása

Egyes esetekben szükségessé válhat a NOAC adásának végleges felfüggesztése és a warfarinkezelés visszaállítása. Hasonlóan ahhoz, mint amikor a beteget warfarinról állítjuk NOAC-ra, alapvetően fontos az alvadásgátló hatás folytonosságának biztosítása. Az Egyesült Államok élelmiszer- és gyógyszerfelügyeleti hatósága (FDA, Food and Drug Administration) mindhárom engedélyezett NOAC-hoz figyelmeztetést csatolt, mely arra hívja fel a figyelmet, hogy a kezelés abbahagyása esetén megnövekszik a trombotikus események előfordulásának valószínűsége. Ennek kapcsán azt javasolja a gyógyszerhatóság, hogy amennyiben nem patológiás vérzés miatt válik szükségessé a kezelés felfüggesztése, akkor meg kell fontolni más alvadásgátló szer adását.

A NOAC-kezelés átmeneti felfüggesztése

Bizonyos klinikai szituációk (pl. katéteres abláció, sürgősségi műtėti beavatkozás) az alvadásgátló kezelés ideiglenes felfüggesztését tehetik szükségessé. A warfarinkezelés körülményeit jól ismerő orvos is elbizonytalanodhat, ha olyan beteg esetében kerül szembe hasonló helyzettel, aki

NOAC szert szed. Az e szituációban hozott terápiás döntések során csak korlátozottan rendelkezünk adatokkal. Az Amerikai Kardiológus Társaság (American College of Cardiology) irányelvei úgy fogalmaznak, hogy amennyiben pitvarfibrilláló betegnél (akinek szervezetében nincs mechanikus műbillentyű) válik szükségessé a warfarin vagy NOAC szedésének átmeneti abbahagyása, nem frakcionált vagy kis molekulatömegű heparin adásával áthidaló terápia szükséges a stroke és a vérzési kockázat közötti egyensúly beállítása, illetve azon időtartam csökkentése érdekében, amikor a beteg nem áll hatékony alvadásgátlás alatt. Az apixaban alkalmazási előírata szerint általában nincs szükség áthidaló alvadásgátlásra az apixaban szedésének abbahagyását követő 24–48 órában, illetve az elektív műtét vagy invazív beavatkozás előtt, valamint az apixaban adását folytatni kell, amint kielégítő vérzéscsillapítás érhető el. A dabigatran és rivaroxaban esetében nem született még útmutató azzal kapcsolatban, hogy szükséges-e áthidaló alvadásgátlás vagy sem.

A betegek kiválasztása

Jelenleg is aktuális kérdés, hogy stabil INR mellett szükség van-e arra, hogy a korábbi alvadásgátlót NOAC-ra váltsuk. A betegkiválasztás kérdése nyilvánvalóan a legkevésbé releváns azokban az esetekben, amikor a stabil dóziszú KVA-kezelés alatt álló beteg INR-értékei nem mutatnak széles ingadozásokat. A RE-LY vizsgálat intézményi szintű TTR-eredményeinek analízise azt igazolta, hogy amennyiben a warfarinnal kezelt beteg paraméterei a teljes idő több mint 65,5%-ában vannak a terápiás tartományban, a 2×150 mg dabigatran már nem tekinthető jobbnak a stroke és a sziszté-

más embolizáció előfordulása szempontjából. A rivaroxaban nem múlta felül a warfarint a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója tekintetében; a rivaroxaban ugyanakkor a warfarinhoz képest noninferior volt a terápiás tartományban töltött idő (centrumszintű TTR) minden kvartilisában. Az apixaban – az INR-kontroll mértékétől függetlenül (centrumszintű és individuális TTR alapján egyaránt) – előnyösebbnek bizonyult a warfarinnál a stroke vagy szisztémás embolizáció, a súlyos vérzés, valamint a mortalitás kockázatának csökkentésében.

Az Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology) PF kezelésére vonatkozó, 2012-ben aktualizált irányelvei szerint a nonvaluláris PF eseteinek többségében az engedélyezett NOAC szerek széles körben preferálhatók a KVA szerekkel szemben, amennyiben alkalmazásuk a klinikai vizsgálatokban alkalmazott paraméterek között történik. A NOAC szereket vonzó és kényelmes első vonalbeli kezeléssé teheti az a tény, hogy terápiás ablakuk szélesebb a warfarinénál, és nem igényelnek rutin monitorozást. Mindazonáltal a NOAC-terápiában részesülő betegek szoros nyomon követést igényelnek, melynek ki kell terjednie a vesefunkció rendszeres kontrolljára.

Dabigatran

A RE-LY vizsgálat, valamint a későbbi posztmarketing analízisek adatai azt tükrözik, hogy vérzéses szövődményekre elsősorban az idősebb betegek esetében, illetve rossz vesefunkció esetén kell számítani. A gasztrointesztinális vérzések tűnnek a dabigatranszedés legsúlyosabb mellékhatásának. E szempontból alapvetően fontos a gasztrointesztinális

vérzésre és a nem szteroid gyulladáscsökkentők szedésére vonatkozó anamnesztikus adatokra alapozott szűrés.

Rivaroxaban

A rivaroxaban ugyancsak a warfarin alternatívája lehet a nonvaluláris PF válogatott eseteiben. A ROCKET-AF adatainak előre tervezett szekunder analízise azt jelezte, hogy az idősebb életkor és a csökkent vese-funkció nagyobb vérzési kockázattal társul; a rivaroxabannal kezelt, illetve a warfarint szedő betegek között azonban nem észleltek különbségeket.

Tekintettel arra, hogy rivaroxabankezelés kapcsán gyakoribbak a gasztrointesztinális vérzések, mint a warfarinnal kezelt betegek csoportjában, a betegek gondos szűrése szükséges abban az irányban, hogy a kórelőzményben szerepel-e korábbi vérzés, illetve a beteg aktuálisan szed-e nem szteroid gyulladáscsökkentőt vagy részesül-e trombocitagátló terápiában.

Apixaban

A jelenleg rendelkezésünkre álló adatok alapján úgy tűnik, hogy az apixaban hatásossági és biztonságossági profilja lehet a legjobb a NOAC-ok közül. Apixaban szedése kapcsán kisebb a súlyos vérzések előfordulásának esélye, mint warfarinkezelés kapcsán – ez az idősebb, illetve a csökkent vese-funkciójú betegekre is érvényes.

Megbeszélés

A NOAC gyógyszercsoportnak számos előnye van a K-vitamin-antagonistákkal szemben: ritkábbak a gyógyszer-interakciók, illetve nincs szükség az elfogyasztott ételek fajtáinak korlátozására vagy az alvadási paraméterek szoros monitorozására. Ugyanakkor

a NOAC szerek esetében is felmerülnek a KVA-kezeléssel kapcsolatos szempontok, például a gyógyszer szedésének felfüggesztéséhez társuló biztonságossági aggodalmak, illetve hogy mikor kell áthidaló terápiához vagy dózismódosításhoz folyamodni. Mindezek alapján a NOAC-kezelésre vonatkozó adatok alapos ismerete szükséges a terápia megkezdése előtt.

Amennyiben a klinikusok kellő tapasztalatot szereznek a NOAC alkalmazása terén a nonvaluláris PF-hez társuló stroke-kockázat csökkentésére, nem lenne szabad, hogy a legproblémásabb betegek esetében próbálkozzanak először e szerek adásával. Ehelyett célszerű kezdetben olyan betegeket választani, akiknél nonvaluláris PF áll fenn, és többféle stroke-kockázati tényező is kimutatható, ám a kezelés várhatóan semmilyen szövődménnyel nem jár majd (pl. normális veseműködés, átlagos testtömeg, gasztrointesztinális vérzések szempontjából negatív kórelőzmény, illetve a beteg nem szed olyan gyógyszert, mely interakcióba léphet az alvadásgátlóval). Miután az orvos kellő tapasztalatot szerzett e betegek NOAC-terápiájával, olyan szélesebb betegpopulációkra is kiterjesztheti a kezelést, akiknél összetettebb rizikó-faktorok is kimutathatók.

Dr. Simonfalvi Ildikó

Írásunk az alábbi közlemény alapján készült:

- Yang E. A clinician's perspective: novel oral anticoagulants to reduce the risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation – full speed ahead or proceed with caution? Vasc Health Risk Management. 2014;10:507–522.

Szerzői nyilatkozat. (Dr. E. Yang): A kézirat elkészítéséhez és szerkesztéséhez Claire Hall és Nicole Draghi (Caudex Medical) nyújtott szakmai segítséget; a közlemény elkészítését a Bristol-Myers Squibb és a Pfizer gyógyszergyár támogatta.