

Dabigatran–eteksilat u sprječavanju moždanog udara u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom – rezultati iz svakodnevne primjene

Darko Počanić

Odjel za akutni koronarni sindrom, aritmije i intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Merkur“, Zagreb

SAŽETAK Primjena dabigatran–eteksilata u bolesnika koji boluju od nevalvularne atrijske fibrilacije u svrhu sprječavanja tromboembolijskih incidenata inicijalno je ohrabrena vrlo povoljnim rezultatima učinkovitosti i sigurnosti iz pivotalne kliničke studije RE-LY. No rezultati iz kasnijega pravog, kliničkog „životopisa“ dabigatran–eteksilata nadmašila su očekivanja i najskeptičnijih liječnika. Nakon svakodnevnih provjera u primjeni lijeka diljem svijeta postavlja se pitanje zašto netko uopće treba dobiti toliko lošiji i nesigurniji lijek kao što je varfarin u nevalvularnoj atrijskoj fibrilaciji. Povoljni ishodi iz kliničkih studija obično su teško ostvarivi u stvarnome životu s bolesnicima različitih karakteristika i navika. Dabigatran–eteksilat je dokazao suprotno.

KLJUČNE RIJEČI atrijska fibrilacija; dabigatran–eteksilat; krvarenje; moždani udar; varfarin

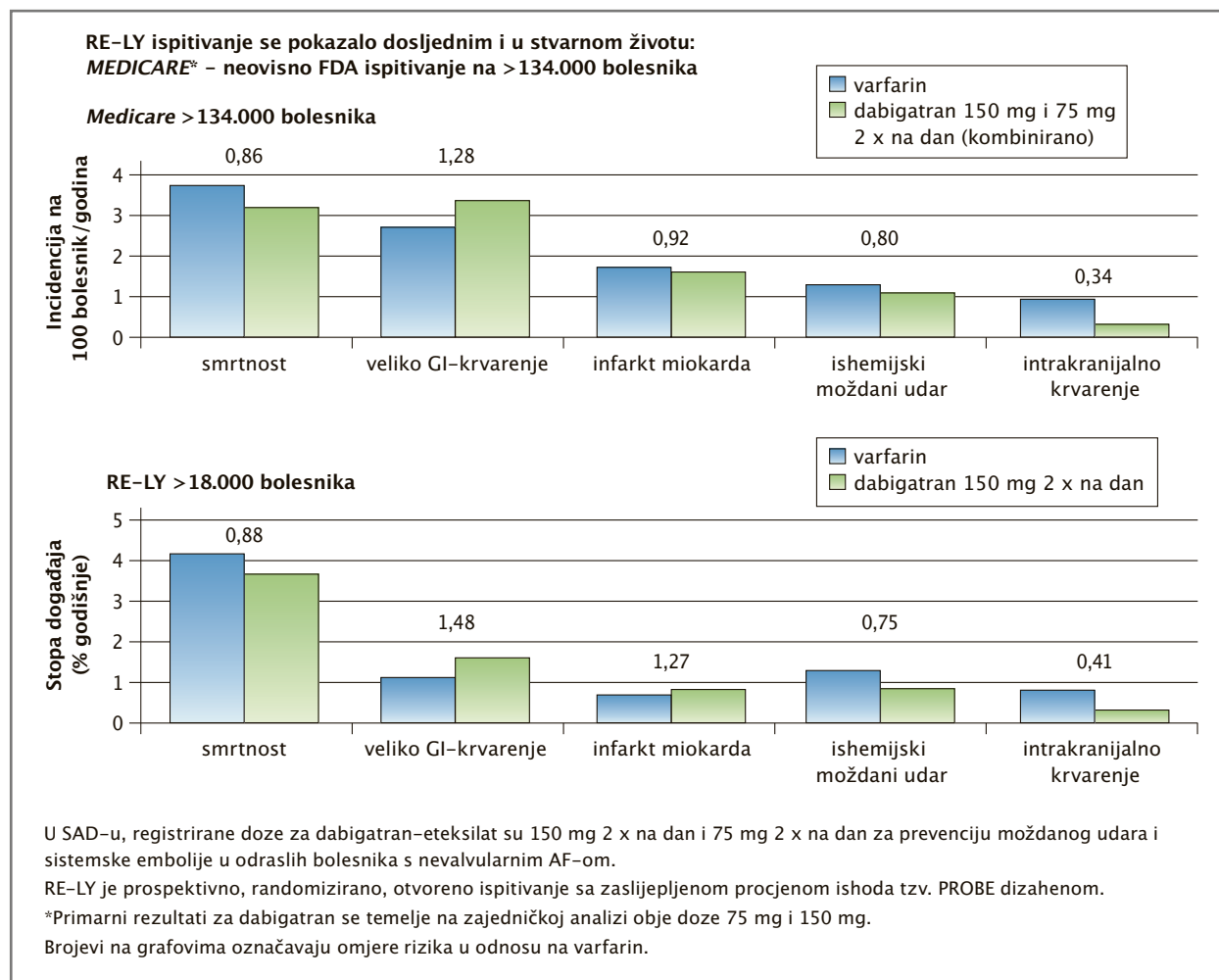
A trijska fibrilacija jedan je od najvažnijih uzroka nastupa ishemijskoga moždanog udara, a moždani udari koji nastaju kao posljedica tromboembolijskih incidenata zbog atrijske fibrilacije često su praćeni višim mortalitetom i većim stupnjem invalidnosti.¹⁻³ Najvažniji terapijski zahvat u bolesnika s atrijskom fibrilacijom upravo je pravodobna i učinkovita terapija antikoagulantnim lijekovima, kako bi se spriječio nastup embolijskoga moždanog udara.^{3,4} Desetljećima je jedina terapijska opcija bila neki od lijekova iz skupine antagonista vitamina K, najčešće varfarin. Uza sve nedostatke koje varfarin ima – posebno nezahvalnu farmakokinetiku, brojne interakcije s lijekovima i hranom te usku terapijsku širinu, ne čudi da je klinička primjena varfarina bila daleko od poželjne.³ Srećom, napredak u modernoj farmakoterapiji doveo je do registracije i primjene kompletno novih antikoagulantnih lijekova koji se mogu primjenjivati u sprječavanju tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s atrijskom fibrilacijom. Radi se uglavnom o jednom izravnom antagonistu trombina (dabigatran–eteksilat) i antagonistima aktiviranog čimbenika X (apiksaban, edoksaban i rivaroksaban). Primjena tih lijekova u sprječavanju moždanog udara ispitana je u velikim randomiziranim kliničkim studijama, gdje su se svi pokazali podjednako učinkovitim kao i varfarin, s boljim sigurnosnim profilom, a dabigatran–eteksilat u dozi od 150 mg dva puta na dan i statistički značajno bolji od varfarina u sprječavanju tromboembolijskih komplikacija u studiji RE-LY.^{5,6} Najdulje je u kliničkoj praksi primjenjivan dabigatran–eteksilat, tako

da je njegova učinkovitost i sigurnost praćena u brojnih bolesnika izvan randomiziranih kliničkih studija, a objavljeni podatci daju liječnicima obilje korisnih informacija vezanih uz primjenu u njihovih bolesnika s atrijskom fibrilacijom.

PODATCI IZ RANDOMIZIRANIH STUDIJA U USPOREDBI SA SVAKODNEVNOM PRIMJENOM

Nakon publikacije studije RE-LY, 2009. godine, dabigatran–eteksilat je u Europskoj uniji i SAD-u postao prvi od novih oralnih antikoagulantnih lijekova odobrenih u indikaciji prevencije moždanog udara i sustavne embolije u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom i s povišenim čimbenicima rizika.^{5,6} Lijek je zbog svoje dokazane superiornosti u sprječavanju moždanog udara u većoj dozi (150 mg 2 × na dan) i jednake učinkovitosti u sprječavanju moždanog udara u manjoj dozi (110 mg 2 × na dan)⁵ uz sličnu (150 mg 2 × na dan) ili manju (110 mg 2 × na dan) stopu velikih krvarenja u odnosu na dobro kontroliranu antikoagulaciju varfarinom (prosječno vrijeme provedeno u terapijskoj širini od 64%; INR 2-3) brzo postao lijek izbora u navedenoj indikaciji.⁵ No, u današnjem vremenu propitivanja svih činjenica i podataka, liječnici nerijetko zamjeraju podatcima iz kliničkih studija da ne odražavaju stvarno stanje u takozvanom „realnom svijetu“, gdje bolesnici nerijetko zaboravljaju uzeti lijek, teže ih je pratiti, imaju znatno više prijavljenih nuspojava nego tijekom praćenja u kliničkoj studiji. Vrlo se često komentira na stručnim skupovima kako

SLIKA 1. Usporedba rezultata primjene dabigatran–eteksilata u zaštiti od tromboembolije, uključujući incidenciju velikih i gastrointestinalnih krvarenja, iz kliničke studije RE–LY i analize baze podataka bolesnika na dabigatran–eteksilatu osiguravatelja Medicare (SAD).



Pradaxa EU SPC 2014. Prilagođeno prema 5,6,11

doze koje su primjenjivane u studijama liječenja kongestivnog zatajivanja srca ne mogu u realnom svijetu nikad biti postignute, ili su praćene učestalim nuspojavama. Stoga su podatci koji se dobiju nakon što određeni lijek dođe u svakodnevnu primjenu dragocjeni, jer često određuju sudbinu lijeka ili terapijskog zahvata. U SAD–u i nekim zemljama Europske unije postoji praksa bilježenja podataka o liječenju bolesnika s određenom dijagnozom i vrstom terapije u obliku registara. Dabigatran–eteksilat je tako procjenjivan i praćen u realnom životu, na bolesnicima koji nisu „studijski“ i koji imaju sve prednosti i nedostatke uobičajenih bolesnika. Prvi objavljeni podatci iz Europske unije bili su iz danskoga registra koji je obuhvatio 11.315 bolesnika na terapiji dabigatran–eteksilatom i 22.630 bolesnika na terapiji varfarinom zbog nevalvularne atrijske fibrilacije.⁷ Uspoređivani su podatci o sigurnosti u smislu ukupne pojavnosti krvarenja, velikih krvarenja, krvarenja iz probavnoga trakta, krvarenja u mozak te smrtonosnih krvarenja, u objema skupinama bolesnika.^{7–9} Podatci su uspoređeni i s podacima dobivenim u kliničkoj studiji RE–LY. Također je uspoređena pojavnost infarkta miokarda u stvarnom svijetu liječenih dabigatran–eteksila-

tom, u usporedbi s onima liječenim varfarinom, jer je u kliničkoj studiji RE–LY postojao neznatno veći trend veće učestalosti infarkta na terapiji dabigatran–eteksilatom.^{5,8} Svi ispitivani čimbenici apsolutno su se podudarali s podacima dobivenim iz studije RE–LY, osim podataka za infarkt miokarda: nepovoljan trend iz studije RE–LY nije se pojavio u stvarnome životu, što znači da su podatci o liječenju stvarnih bolesnika pokazali terapiju dabigatran–eteksilatom i korisnijom za bolesnika nego u kliničkoj studiji.^{5–7} Bilo koje krvarenje u danskome registru, u bolesnika na dozi 2 × 110 mg dabigatrana bilo je znatno rjeđe nego na terapiji varfarinom – relativni rizik (RR) 0,72 (CI 0,59–0,88), na dozi 2 × 150 mg RR bio je 0,68 (CI 0,55–0,84).^{7–9} Krvarenje iz probavnoga sustava bilo je neznatno učestalije u bolesnika na terapiji dabigatran–eteksilatom u dozi 2 × 150 mg – RR 1,45 (0,84–2,5), što je konzistentno s podacima iz studije RE–LY.^{7–9}

U SAD–u je prvo propitivanje dabigatran–eteksilata u stvarnoj kliničkoj primjeni počelo 2012. godine, na više od 12.000 bolesnika i objavljeno je pod nazivom „Mini Sentinel Analysis“ 2013. godine.¹⁰ Podatci su pokazali isti stupanj zaštite od tromboembolijskih incidenata kao i studija RE–LY, ali znatno manje gastrointestinalnih

krvarenja – incidencija na 100.000 dana na terapiji bila je na dabigatran-eteksilatu 1,6 a na varfarinu 3,1.¹⁰ No, najimpresivniji podatci dolaze iz analize baze podataka bolesnika na dabigatran-eteksilatu osiguravatelja Medicare. Analizirano je više od 134.000 bolesnika na trajnoj terapiji lijekom.¹¹ Svi rezultati zaštite od tromboembolije konzistentni su s onima iz studije RE-LY, kao i incidencija velikih i gastrointestinalnih krvarenja što je vidljivo na slici 1.¹¹ Zanimljivo je da su istovjetni rezultati pojavnosti infarkta miokarda kakvi su viđeni i u danskome registru, s nižom incidencijom infarkta u bolesnika na dabigatran-eteksilatu nego na varfarinu: 15,7 naspram 16,9, što daje relativni rizik 0,92 s CI 0,78-1,08.¹¹ U studiji RE-LY opservirana je malo veća incidencija infarkta miokarda u bolesnika na terapiji dabigatran-eteksilatom (relativni rizik bio je 1,27 u korist varfarina).^{5,6} Time su zapravo potvrđeni svi dotadašnji rezultati praćenja bolesnika na terapiji dabigatran-eteksilatom objavljeni u SAD-u na manjem broju

bolesnika: „US health insurance databases analysis“ na 38.000 bolesnika¹² i „US Department of Defense database analysis“ na 25.000 bolesnika u kojih je uvedena terapija dabigatran-eteksilatom.¹³

ZAKLJUČAK

Navedeni podatci jasno govore u prilog učinkovitosti i sigurnosti dabigatran-eteksilata u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom ne samo u pivotalnim kliničkim studijama koje se provode radi registracije lijeka, već i u stvarnome životu. Svakome kliničaru ti su podatci neiscrpno vrelo sigurnosti u propisivanju lijeka u svakodnevnoj primjeni.

Prošlo je više od četiri godine iskustva iz kliničke prakse na više od 3 milijuna bolesnika koji su uzimali lijek, a rezultati se i nadalje podudaraju s podacima iz kliničkih studija, što jamči sigurnost i učinkovitost u primjeni lijeka.

Dabigatran etexilate for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation – results from daily application

Darko Počanić

Department of acute coronary syndrome, arrhythmia and intensive medicine, Clinic of Internal Medicine, Clinical Hospital „Mercur“, Zagreb, Croatia

SUMMARY *The usage of dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation for the prevention of thromboembolic incidents has been initially encouraged by very favorable efficacy and safety results from the pivotal clinical study RE-LY. Still, results from a later, real life use of dabigatran etexilate surpassed expectations of even the most skeptical physicians. After the worldwide daily checks of the usage of drugs, comes the question as to why anyone should be prescribed a less safe and effective drug, such as warfarin, for non-valvular atrial fibrillation. Favorable outcomes of clinical trials are usually very difficult to achieve in real life with patients of different characteristics and habits. Dabigatran etexilate has proved otherwise.*

KEY WORDS atrial fibrillation; bleeding; dabigatran etexilate; stroke; warfarin

LITERATURA

1. Savelieva I, Bajpai A, Camm AJ. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med.* 2007;39(5):371-91.
2. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, et al. Stroke associated with atrial fibrillation—incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(1):43-9.
3. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke.* 2009;40(1):235-40.
4. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-47.
5. 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.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1875-6.
7. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in „real-world“ patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(22):2264-73.
8. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2014;127(7):650-6.e5.
9. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, et al. Myocardial ischemic events in „real world“ patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med.* 2014;127(4):329-36.e4.
10. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1272-4.
11. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for non-valvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2014. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. Epub 2014 Oct 30.
12. Seeger JD, et al. Presented at AHA 2014.
13. Villines TC, et al. Presented at AHA 2014.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Darko Počanić, dr. med.

Odjel za akutni koronarni sindrom, aritmije i intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Mercur“

Zajčeva 19, 10000 Zagreb

E-mail: dpocanic@gmail.com

Telefon: +385 1 2430 589