

Rivaroksaban – povjerenje kroz kliničku praksu

Krešimir Štambuk

Magdalena – Klinika za kardiovaskularne bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Krapinske Toplice

SAŽETAK Novi oralni antikoagulansi posljednjih su godina ušli u kliničku praksu i u Hrvatskoj. Od svih indikacija odobrenih od strane Europske agencije za lijekove, njihova primjena je u nas najraširenija u svrhu prevencije moždanog udara u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF). Jedan od razloga je uvrštenje te indikacije na dopunsku listu lijekova HZZO-a. Registracijsko istraživanje ROCKET AF temelj je primjene rivaroksabana u ovoj indikaciji. S druge strane, XANTUS – prvo, međunarodno, prospektivno praćenje jednoga NOAK-a za prevenciju moždanog udara u bolesnika s NVAF-om u kliničkoj praksi, čiji su rezultati predstavljeni na kongresu Europskoga kardiološkog društva 2015. godine u Londonu, dodatno potvrđuje sigurnost i učinkovitost rivaroksabana. Do danas su svojstva rivaroksabana evaluirana u više od 91.000 bolesnika praćenjem u standardnoj kliničkoj praksi u njegovim odobrenim indikacijama. Jedna za drugom, te studije nastavljaju potvrđivati da rivaroksaban djeluje kako se i očekuje, uz pozitivan odnos koristi i rizika.

KLJUČNE RIJEČI fibrilacija atrijske, rivaroksaban, sigurnost, učinkovitost

P očetkom ovoga stoljeća fibrilacija atrijske je prepoznata kao znatan javnozdravstveni problem. Dva su bitna razloga za takvu kategorizaciju ove aritmije. Prvo, radi se o jednoj od najčešćih aritmija u kliničkoj praksi s incidencijom u ukupnoj populaciji od oko 2%, a u starijim dobnim skupinama i više od 20%. Drugi razlog su epidemiološke procjene koje predviđaju porast incidencije fibrilacije atrijske u sljedećih 35 godina za dva do tri puta. Iako u Hrvatskoj za sada ne postoje kardiološki registri, može se aproksimativno procijeniti da trenutno u našoj zemlji imamo više od 40.000 bolesnika s jednim od oblika fibrilacije atrijske, a do sredine stoljeća može ih se očekivati i dvostruko više. Bitno je istaknuti da većina tih bolesnika ima i jasnu indikaciju za antikoagulantnu terapiju s ciljem prevencije tromboembolijskih događaja.

MJESTO NOAK-a U SUVREMENOM LIJEČENJU FIBRILACIJE ATRIJSKE

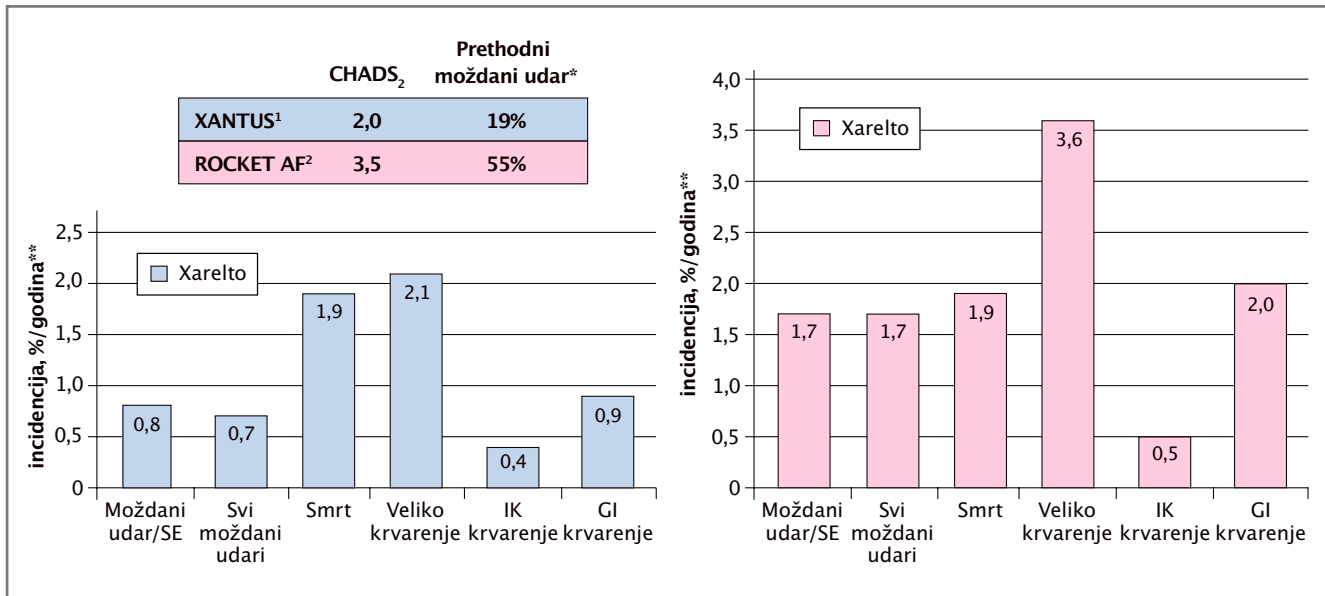
U svjetlu navedene statistike postaje jasno kolika je globalna važnost poznavanja i primjene optimalnih strategija liječenja u bolesnika koji imaju dijagnozu fibrilacije atrijske. Tako treba naglasiti da je primjena antikoagulantne terapije s ciljem prevencije tromboembolijskih događaja, i to poglavito ishemijskog moždanog udara, jedina terapijska mjera koja smanjuje smrtnost i poboljšava tih bolesnika. Novo poglavlje antikoagulantne terapije u bolesnika s fibrilacijom atrijske otvorio je pronalazak novih oralnih antikoagulansa (NOAK) koji se primjenjuju u fiksnoj dozi bez potrebe za rutinskim nadziranjem, što

je velika prednost u usporedbi s antagonistima vitamina K (VKA). Tako se danas u razvijenim zemljama pod antikoagulantnom terapijom ponajprije misli na NOAK-e, dok era VKA-a polagano ostaje iza nas i varfarin ostaje alternativa za one koji iz nekog razloga ne mogu uzimati NOAK-e. U Hrvatskoj za sada iz socioekonomskih razloga često ne možemo pratiti sve suvremene medicinske trendove, međutim NOAK-i polagano, ali sigurno i kod nas zauzimaju sve važnije mjesto.

RAZLOZI NOVIH ISPITIVANJA UČINKOVITOSTI I SIGURNOSTI NOAK-a

Dobro je poznato da su velika randomizirana klinička istraživanja dokazala jednaku ili čak bolju učinkovitost NOAK-a u usporedbi s VKA-om, uz znatno veću sigurnost, odnosno manju učestalost intrakranijalnih i fatalnih krvarenja kao najopasnije komplikacije antikoagulantne terapije.¹⁻³ Na temelju tih rezultata dopuna smjernica Europskoga kardiološkog društva (ESC) za liječenje fibrilacije atrijske uvodi NOAK-e kao jednakovrijednu alternativu varfarinu, a „diskretno“ daju do znanja da su NOAK-i opcija izbora, a varfarin tek alternativna terapija.⁴ Ipak, još uvijek nedostaju prospektivno prikupljene informacije na velikom broju bolesnika, a to je prepoznano i od strane Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency, EMA*), što nameće potrebu za novim opservacijskim prospektivnim istraživanjima.⁵ Da bi NOAK-i dobili definitivnu preporuku antikoagulantne terapije prvog izbora („Class I“ u smjernicama) potrebna je potvrda rezultata kontroliranih

SLIKA 1. Rezultati glavnih ishoda ROCKET AF registracijskog istraživanja i XANTUS praćenja rivaroksabana u kliničkoj praksi



*Uključuje prethodni moždani udar, sistemska emboliju ili prolazni ishemijski napadaj

**Događaj na 100 bolesnik-godina

IK – intrakranijalno; GI – gastrointestinalno

randomiziranih istraživanja u stvarnom životu, odnosno kliničkoj praksi. Tijekom 2015. godine objavljena su dva takva istraživanja učinkovitosti i sigurnosti rivaroksabana u realnim okolnostima svakodnevne kliničke prakse.

XANTUS – PROSPEKTIVNO PRAĆENJE RIVAROKSABANA U KLINIČKOJ PRAKSI

Budući da se registracijska istraživanja, kao što je i ROCKET AF (engl. *The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*), provode u strogo kontroliranim uvjetima na unaprijed strogo definiranoj populaciji postavlja se, naravno, pitanje učinkovitosti i sigurnosti kako rivaroksabana, tako i ostalih NOAK-a u svakodnevnoj kliničkoj praksi na široj populaciji s fibrilacijom atrija u svrhu prevencije moždanog udara.

XANTUS (engl. *Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation*) je prvo do sada objavljeno prospektivno, međunarodno praćenje jednoga NOAK-a, rivaroksabana, nakon njegova dolaska na tržište, u bolesnika s NVAF-om (nevalvularna fibrilacija atrija).⁵ Rezultate je predstavio prof. John Camm na kongresu ESC-a 1. rujna 2015. u Londonu, a simultano su objavljeni i u *European Heart Journal*.

Ovo praćenje, u prvom redu sigurnosti, uključilo je 6784 bolesnika s NVAF-om, koji su započeli terapiju rivaroksabanom sukladno standardnoj praksi, u 311 centara u Europi, Kanadi i Izraelu. Prvi bolesnik uključen je u ovo praćenje u lipnju 2012., a posljednji u prosincu 2013. godine. Praćenje bolesnika na terapiji rivaroksabanom trajalo je jednu godinu u tromjesečnim intervalima.⁵ Usporedni krak s varfarinom nije bio uvršten zbog potencijalne selekcijske pristranosti, budući

da se lokalni kriteriji za propisivanje NOAK-a u odnosu na varfarin za prevenciju moždanog udara razlikuju od zemlje do zemlje.⁶

Prosječna dob bolesnika bila je 71,5 godina (raspon 19–99). 9,4% bolesnika imalo je dokumentiranu umjerenost do teško oštećenu bubrežnu funkciju. Budući da je to bilo neintervencijsko istraživanje, nije bilo moguće nametnuti određivanje vrijednosti CrCl-a i bilježenje rezultata, već se to provodilo sukladno standardnoj praksi u pojedinim centrima i stoga je u 34,4% bolesnika zabilježeno da podatci za CrCl nedostaju. Izračunani prosječni CHADS₂ rezultat ovih neselektiranih bolesnika uključenih u praćenje bio je 2,0, a CHA₂DS₂-VASc 3,4.⁵

Definicija velikih krvarenja u tom je praćenju⁵ bila ista kao i u ROCKET AF, registracijskom istraživanju.¹ Stope velikih krvarenja su u XANTUS praćenju bile 2,1% godišnje⁵, što je manje nego u ROCKET AF (3,6% godišnje)¹ i slično stopi krvarenja (2,9% godišnje) u velikom istraživanju US DoD PMSS (engl. *US Department of Defense Post-Marketing Safety Surveillance*), koje je analiziralo elektroničke zdravstvene kartone 27.467 bolesnika na rivaroksabanu iz baze podataka Ministarstva obrane SAD-a.⁷ Izgledno je da su padajuće stope velikih krvarenja na rivaroksabanu, počevši od ROCKET AF¹, preko Dresden NOAC registra⁸, zatim US DoD PMSS⁷ do XANTUS-a⁵, povezane i s padajućim CHADS₂ rezultatom bolesnika s NVAF-om, budući da je viši CHADS₂ rezultat povezan s lošijim ishodima, kako je pokazano i u ROCKET AF istraživanju.¹ Što se tiče učinkovitosti, stopa moždanih udara i drugih embolija je u XANTUS praćenju iznosila 0,8% godišnje⁵, dok je u ROCKET AF iznosila 1,7% godišnje.¹

Velika krvarenja na rivaroksabanu, čija stopa je u XANTUS praćenju bila niska, zbrinjavana su uglavnom konzervativnim metodama, a primjena koncentrata pro-

trombinskoga kompleksa (PCC), nespecifičnog „anti-dota“, prijavljena je u svega dva bolesnika.⁵

Bitno je naglasiti i to da 96% bolesnika u XANTUS-u nije imalo ni jedan od sljedećih značajnih događaja: moždani udar ili druge embolije, veliko krvarenje ili smrt zbog bilo kojeg uzroka.⁵

Ustrajnost na terapiji rivaroksabanom, s obzirom na njegovo jednostavno i praktično doziranje jedanput na dan, u XANTUS-u je iznosila 80% kroz jednogodišnje razdoblje praćenja⁵, što je slično postotku iz Dresdenskoga NOAC registra, gdje je stopa odustajanja od terapije rivaroksabanom u prvoj godini iznosila 15%.⁹ Nedavni podatci pokazuju da su stope odustajanja od terapije varfarinom nakon 6 mjeseci 32%, a nakon 12 mjeseci 38%.^{10,11} Više od 75% bolesnika uključenih u XANTUS praćenje izrazilo je da je zadovoljno ili vrlo zadovoljno terapijom rivaroksabanom.⁵ Zadovoljstvo terapijom i ustrajnost na terapiji dijelom su povezani, a to je ključno za prevenciju moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijske na antikoagulantnoj terapiji.

Učinkovitost i sigurnost rivaroksabana, dokazane u registracijskom istraživanju ROCKET AF, dodatno su potvrđene u kliničkoj praksi XANTUS prospektivnim praćenjem (slika 1). Uz prosječan CHADS₂ rezultat koji je u ROCKET AF registracijskom istraživanju iznosio 3,5 (raspon 2–6), a u XANTUS praćenju 2,0 (raspon 0–6), rivaroksaban ima dokaze učinkovitosti i sigurnosti kroz cijeli spektar CHADS₂ bodovnoga sustava za procjenu rizika od moždanog udara.

RELIEF - RETROSPEKTIVNO PRAĆENJE UČINKOVITOSTI RIVAROKSABANA U ODNOSU NA VKA U KLINIČKOJ PRAKSI

RELIEF (engl. *REal-Life Evidence on stroke prevention in patients with atrial Fibrillation*) je retrospektivna analiza baze podataka liječnika opće prakse u Njemačkoj. Primarni cilj te analize bio je usporediti učinkovitost u bolesnika s NVAF-om koji su *de novo* započeli terapiju rivaroksabanom, odnosno varfarinom. Primarni ishod bio je kompozit koji čine klinički značajni kardiova-

skularni događaji: ishemijski moždani udar, prolazni ishemijski napadaj, infarkt miokarda, intrakranijalno krvarenje, ostala netraumatska intrakranijalna krvarenja, uključujući i subduralna krvarenja. Nakon prilagodbe s obzirom na početne karakteristike bolesnika upareno je 1039 bolesnika liječenih rivaroksabanom i 1039 onih liječenih varfarinom. Prosječan CHADS₂ rezultat iznosio je 1,7.¹²

Rivaroksaban je pokazao povoljnu učinkovitost s manje klinički značajnih kardiovaskularnih događaja u usporedbi s VKA-om (1,97 vs. 3,68 %/god., HR 0,54, p-vrijednost <0,05)⁹. Vrijedno je spomenuti da je rivaroksaban pokazao i manje ishemijskih moždanih udara (0,69 vs. 1,58 %/god.), kao i intrakranijalnih krvarenja (0,1 vs. 0,29 %/god.) u usporedbi s VKA-om.¹²

ZAKLJUČAK

Fibrilacija atrijske kao jedna od najčešćih aritmija postala je javnozdravstveni problem s jasnom tendencijom daljnje porasta incidencije. Tako danas imamo velik broj bolesnika na antikoagulantnoj terapiji s ciljem prevencije moždanog udara. Također se može očekivati i sve veći broj bolesnika na NOAK-ima, čija je učinkovitost i sigurnost dokazana u velikim randomiziranim kontroliranim istraživanjima, ipak s potrebom potvrde tih rezultata u realnoj kliničkoj praksi. Nakon registracijskog istraživanja ROCKET AF, prospektivna i retrospektivna praćenja u kliničkoj praksi nastavljaju potvrđivati da rivaroksaban (Xarelto) primijenjen jedanput na dan u dozi od 20 mg (15 mg u bolesnika s CrCl 15-49 mL/min) djeluje kako se i očekuje, uz pozitivan odnos koristi i rizika u bolesnika s fibrilacijom atrijske kroz cijeli spektar CHADS₂ bodovnoga sustava za procjenu rizika od moždanog udara. Do danas su svojstva rivaroksabana evaluirana u više od 91.000 bolesnika kroz praćenja u standardnoj kliničkoj praksi u svim njegovim odobrenim indikacijama.¹³ Jedno za drugim, ta istraživanja pokazuju konzistentne rezultate i nastavljaju potvrđivati učinkovitost i sigurnost prave doze i režima doziranja rivaroksabana.

Rivaroxaban – confidence through clinical practice

Krešimir Štambuk

Magdalena – Clinic for Cardiovascular Diseases of the Faculty of Medicine of the J. J. Strossmayer University of Osijek, Krapinske Toplice, Croatia

SUMMARY In the recent years novel oral anticoagulants have entered clinical practice in Croatia. Among all indications approved by the European Medicines Agency, their use in Croatia is most widely accepted for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF). One of the reasons is reimbursed with copayment for this indication by the Croatian Health Insurance Fund. Registration study ROCKET AF represents the cornerstone of rivaroxaban use in this indication. On the other hand XANTUS—the first international, prospective, observational study of a NOAC for stroke prevention in real world NVAF patients, with results presented at the ESC congress 2015 in London, reaffirms rivaroxaban safety and efficacy. To date rivaroxaban performance has been evaluated in more than 91 000 patients across its approved indications in real world research. Study after study continues to confirm that rivaroxaban is performing as expected with a positive benefit–risk profile.

KEY WORDS atrial fibrillation, rivaroxaban, safety, efficacy

LITERATURA

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8; 365(10):883–91.
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981–92.
3. 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 Sep 17;361(12):1139–51.
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 Nov;33(21):2719–47.
5. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al.; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016 Apr 7;37(14):1145–53.
6. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag.* 2014 Jul 17;10:425–34.
7. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol.* 2015 Feb; 38(2):63–8.
8. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014 Aug 7;124(6):955–62.
9. Beyer-Westendorf J, Förster K, Ebertz F, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace.* 2015 Apr;17(4):530–8.
10. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jul;30(7):1317–25.
11. Nelson WW, Song X, Coleman CI, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2014 Dec;30(12):2461–9.
12. Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation—The RELIEF study. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;203:882–4.
13. <http://www.prnewswire.com/news-releases/real-world-data-confirms-safety-and-efficacy-profile-of-xarelto-with-shorter-hospital-stays-for-the-treatment-of-deep-vein-thrombosis-300189255.html> Accessed Feb 16, 2016.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Doc. dr. sc. Krešimir Štambuk, dr. med.
 „Magdalena“ – Klinika za kardiovaskularne bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku
 Ljudevita Gaja 2, 49217 Krapinske Toplice
 E-mail: kresimir.stambuk@magdalena.hr
 Telefon: +385 49 244 335