

# Novi oralni antikoagulansi u kliničkoj praksi – pogled ispod površine

**Robert Bernat**

Klinika za internu medicinu 2, Westpfalz-Klinikum, Kaiserslautern, Njemačka  
Medicinski Fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

**SAŽETAK** Oralna antikoagulacija jedino je medikamentno ritmološko liječenje s dokazanom superiornošću u smanjenju smrtnosti od ishemijskoga moždanog udara i sustavne embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske. Antikoagulantni lijekovi koji nisu ovisni o vitaminu K (NOAC) dokazano su superiorni u odnosu na klasične oralne antikoagulanse (varfarin), u prvom redu zbog visokoznačajnog smanjenja intrakranijalnoga krvarenja. Odluka o propisivanju konkretnog antikoagulansa u svakodnevnoj kliničkoj praksi ovisi ne samo o dobrom poznavanju velikih kliničkih ispitivanja, već i o sada već vrlo opsežnim rezultatima iz stvarnoga života. Potonji u mnogim ishodima govore u prilog dabigatranu i apiksabanu. Nedavna pojava prvog visokospecifičnog antidota za NOAC – idarucizumaba za dabigatran – zaokružuje superiornu kliničku sigurnost moderne antikoagulantne terapije i omogućuje nove, dijelom i neurološke, kliničke scenarije.

**KLJUČNE RIJEČI** oralni antikoagulansi; NOAC, klinička ispitivanja; podaci iz stvarnoga života

Znatan dio kardiološke znanstvene i edukacijske aktivnosti tijekom posljednjih godina bio je posvećen usporedbi klasičnih antagonista vitamina K (VKA) s oralnim antikoagulansima koji nisu ovisni o vitaminu K (engl. *non-vitamin-K oral anticoagulants*, NOAC) u prevenciji tromboembolijskih događaja u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske. Većem dijelu kardiološki/internistički zainteresirane medicinske javnosti dobro su poznate glavne poruke koje se odnose na NOAC-e: ti su se lijekovi pokazali (1) **najmanje jednako učinkoviti u prevenciji ishemijskoga moždanog udara** kao i antagonisti vitamina K (a u nekim slučajevima i superiorni, npr. dabigatran u dozi od  $2 \times 150$  mg na dan); i (2) **znatno sigurniji u prevenciji intrakranijalnoga krvarenja**, najopasnije komplikacije antikoagulantne terapije (relativna redukcija rizika za do 2/3).

Stoga će 2017. godine većina kliničara prilikom uvođenja nove antikoagulantne terapije ili zamjene postojeće terapije antagonistima vitamina K u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske medicinski opravdano i izravno, u potpunoj suglasnosti s važećim Smjernicama za liječenje bolesnika s fibrilacijom atrijske Europskoga kardiološkog društva iz 2016. godine, posegnuti za NOAC-ima.<sup>1</sup>

Međutim, konkretna klinička odluka, tj. propisivanje terapije znači odabir najboljeg lijeka i doze za individualnog bolesnika te se stoga sigurno isplati potrošiti vrijeme na nešto detaljniji pogled na rezultate istraživanja o sigurnosti iz novih, velikih registara te dodatne mogućnosti zaštite bolesnika za pojedine NOAC-e izložene u ovom pregledu.

## USPOREDIVOST NOAC-a: RAZLIKE PIVOTALNIH STUDIJA FAZE 3

Poznate prednosti u učinkovitosti i sigurnosti NOAC-a koje proizlaze iz rezultata pivotalnih ispitivanja faze 3 za dabigatran (RE-LY), rivaroksaban (ROCKET-AF), apiksaban (ARISTOTLE) i edoksaban (ENGAGE-AF) ne smiju biti automatski izjednačene za sva četiri lijeka, budući da se ta ispitivanja dijelom izrazito razlikuju u dizajnu, odabiru doze, statističkoj obradi, razini rizika u ispitivane populacije, definicijama ključnih ishoda, postotku prekida terapije, kvaliteti terapije antagonistima vitamina K, trajanju praćenja i prikazu rezultata.<sup>2-5</sup>

Jedan od ključnih aspekata u kojima se NOAC-istraživanja razlikuju jest njihov dizajn i način na koji su bolesnici usmjereni u skupinu s pojedinom dozom. Glavna razlika u dizajnu ispitivanja RE-LY (dabigatran) i ENGAGE-AF (edoksaban), u odnosu na ROCKET-AF (rivaroksaban) i ARISTOTLE (apiksaban), jest izbjegavanje predefiniranja skupine s reduciranom dozom.

Randomizacija bolesnika u RE-LY provedena je tako da su uspoređene 3 podjednako velike skupine bolesnika od po otprilike 6000 ispitanika s višom ( $2 \times 150$  mg), nižom ( $2 \times 110$  mg) dozom te s varfarinom. U ENGAGE-AF postojale su, također, tri podjednako velike skupine od po otprilike 7000 bolesnika s višom ( $1 \times 60$  mg), nižom ( $1 \times 30$  mg) dozom te skupina na varfarinu.

Očita posljedica dizajna istraživanja jest činjenica da je u istraživanjima s rivaroksabanom i apiksabanom testiran razmjerno mali udio bolesnika s nižom dozom

(rivaroksaban 1 x 15 mg – 20,7%; apiksaban 2 x 2,5 mg – 4,7%). Stoga, prilikom propisivanja takve doze treba imati na umu da je automatska ekstrapolacija rezultata s višom dozom na nižu dozu za rivaroksaban i apiksaban statistički ograničena.

Daljnja razlika među istraživanjima odnosi se na razinu rizika testirane populacije i kvalitetu terapije varfarinom – to se posebice odnosi na populaciju u ROCKET-AF. Dok je prosječni CHADS<sub>2</sub> score u istraživanjima s dabigatranom, apiksabanom i edoksabanom iznosio između 2,1 i 2,8 (RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE-AF), rizičnost populacije istraživanja s rivaroksabanom (ROCKET-AF) bila je znatno viša – 3,5. To znači da je učestalost događaja za koji se očekuje da će biti spriječen terapijskom intervencijom (ishemijski moždani udar i/ili sustavna embolija pod antikoagulantnom terapijom) bila češća, zbog čega je statistički vrlo vjerojatno potrebna niža magnituda intervencije koja bi pokazala učinak, posebice kao neinferiornost.<sup>6</sup> Nadalje, rizičnija populacija prema CHADS<sub>2</sub> score znači da skupina na varfarinu ima ujedno

veću vjerojatnost krvarenja i da je teže postići TTR (engl. *time in therapeutic range*, mjerilo pouzdanosti antikoagulantne terapije antagonistima vitamina K). Kvaliteta terapije varfarinom u ispitivanju s rivaroksabanom bila je niža nego u ostalim ispitivanjima (srednji TTR 55%, nasuprot 62–68% u ostala tri ispitivanja).

#### KLINIČKA PRIMJENA: PODACI O UČINKOVITOSTI I SIGURNOSTI IZ REGISTARA

Novi podaci iz stvarnoga života, objavljeni tijekom 2016. godine, izravno – u omjeru 1:1 – potvrđuju glavne poruke iz pivotalnih ispitivanja i omogućuju određenu diferencijaciju između pojedinih NOAC-a, poštujući činjenicu da ne postoje formalno korektne izravne *head-to-head* usporedbe između tih supstancija.

Ispitivanje velike nekomercijalne baze podataka američkih osiguravatelja na više od 125.000 bolesnika u razdoblju od 2010. do 2015. godine usporedilo je tri NOAC-a s varfarinom s obzirom na učinkovitost i sigurnost.<sup>7</sup> Statistička analiza je pokazala usporedivu učinkovitost NOAC-a u prevenciji ishemijskoga moždanog udara (s tendencijom superiornosti apiksabana s obzirom na hemoragijski MU), dok je s obzirom na sigurnost potvrđena visokosignifikantna redukcija velikih i intrakranijalnih krvarenja za dabigatran i apiksaban te samo intrakranijalnih za rivaroksaban; nasuprot tome, u ovoj je analizi utvrđena znatno povećana učestalost gastrointestinalnoga krvarenja na rivaroksabanu.

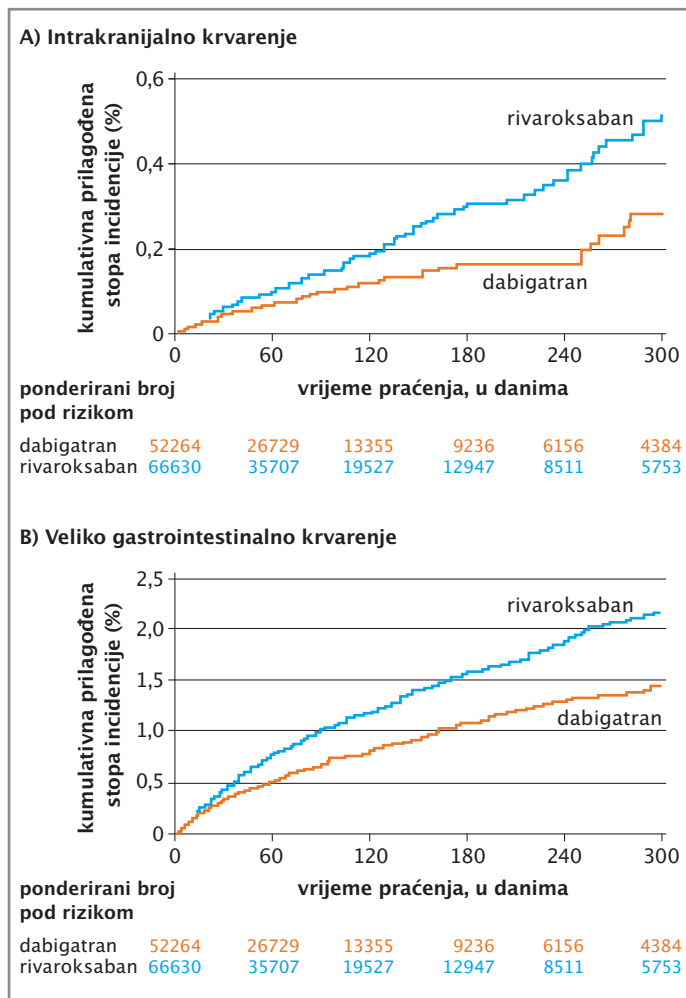
Danska nesponzorirana baza podataka s više od 61.000 bolesnika (2011. – 2015. godina) prikazala je usporedbu smrtnosti i velikih krvarenja na tri NOAC-a u standardnim dozama nasuprot varfarinu.<sup>8</sup> Podaci pokazuju visokosignifikantnu redukciju mortaliteta i velikih krvarenja za dabigatran i apiksaban te neutralan učinak rivaroksabana.

Statistički izazovna analiza podataka američkih osiguravatelja u razdoblju od 2012. do 2014. godine izravno je usporedila velika krvarenja uz NOAC nasuprot varfarinu na uzorku od više od 46.000 bolesnika.<sup>9</sup> Ti podaci pokazuju znatnu redukciju velikih krvarenja s apiksabanom i dabigatranom; učinak na rivaroksabanu bio je neutralan.

Recentna analiza Američke savezne agencije za hranu i lijekove (FDA) na više od 118.000 novih bolesnika na standardnim dozama dabigatrana i rivaroksabana u razdoblju od 2011. do 2014. godine pokazala je da uz podjednaku stopu tromboembolijskih događaja kod oba lijeka veći rizik za velika krvarenja u bolesnika koji su liječeni rivaroksabanom, uključujući posebno intrakranijalno i gastrointestinalno krvarenje (slika 1. a i b).<sup>10</sup> Nadalje, zabilježena je veća smrtnost uz rivaroksaban u bolesnika starijih od 75 godina s većim tromboembolijskim rizikom (CHADS<sub>2</sub> score >2).

Svi navedeni podaci na vrlo velikom broju bolesnika potvrđuju glavne nalaze kliničkih ispitivanja faze 3 u kliničkoj praksi, s dodatno dokumentiranom superiornošću u pojedinim bitnim elementima učinkovitosti i sigurnosti, u prvom redu za dabigatran i apiksaban.

**SLIKA 1. A I B.** Kumulativna incidencija intrakranijalnog i velikog gastrointestinalnog krvarenja u bolesnika liječenih standardnom dozom dabigatrana ili rivaroksabana u prevenciji moždanog udara kod fibrilacije atrijske.



Prilagođeno prema: Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2016;176(11):1662–71.

### ZNAČENJE ANTIDOTA: MAKSIMALNA SIGURNOST UZ NOAC-e

Svi podaci iz kliničkih ispitivanja i registara kliničke prakse upućuju na visoku razinu sigurnosti NOAC-a, uključujući i glavnu nuspojavu, krvarenje. U početku i tijekom godina primjene tih lijekova, u medicinskim krugovima, posebice nekardiološkim, jedna od redovitih primjedbi i zamjerki na NOAC-e bila je izostanak antidota. Pri tome se najčešće zaboravljalo da ni za većinu drugih antitrombotičkih lijekova (uključujući i antagonist vitamina K) ne postoji pravi antidot u užem smislu (iznimka – protamin za nefrakcionirani heparin). Taj se strah s vremenom smanjivao, budući da se u praksi glavna farmakokinetička prednost NOAC-a, predvidivost nastupa i prestanka djelovanja (posebno u usporedbi s VKA-om), potvrdila kao ključni čimbenik u – većinom uspješnom – rješavanju hemoragijskih komplikacija. Najveći broj bolesnika s akutnim krvarenjem na NOAC-u može se uspješno zbrinuti u akutnoj situaciji simptomatskom terapijom, s rijetkom potrebom za krvnim pripravcima, dijalizom ili sprječavanjem apsorpcije neposredno unesene doze lijeka. Nakon kratkog vremena učinak lijeka predvidivo se smanjuje.

Ipak, optimalna terapija podrazumijeva i ulaganje napora za maksimalnu sigurnost i kontrolu mogućih nuspojava. U tom kontekstu antidot za NOAC izlaz je iz potencijalno fatalne situacije za relativno mali broj bolesnika, ali istodobno moguće apsolutno rješenje za pojedinca u akutnom masivnom krvarenju ili ishemijskom moždanom udaru.

Dabigatran je bio prvi NOAC u kliničkoj praksi, prvi je iskusio izazove s kojima se često nove supstancije susreću i nudi još uvijek najdulje iskustvo u primjeni. Dabigatran je ujedno i prvi i trenutno jedini NOAC za koji postoji visokospecifični, brzi i učinkoviti antidot.

Idarucizumab (*Praxbind*) – monoklonalni fragment protutijela kao antidot dabigatranu – postao je dostupan u klinikama nakon objave kliničkog ispitivanja u kojemu je dokazana sigurnost i učinkovitost. Istraživanje REVERSE-AD prospektivno je dokumentiralo učinkovitost intravenske infuzije idarucizumaba (s vrlo jednostavnim primjenom u obliku kratke infuzije doze od 5 mg – 2 × 2,5 mg/50 mL) u kompletnoj blokadi antikoagulantnog učinka dabigatrana.<sup>11</sup> Pri tomu nije zabilježena povećana incidencija trombotičkih komplikacija kao posljedica blokade antikoagulacije. Učinak se postiže vrlo brzo, unutar nekoliko minuta, i traje dulje od 24 sata.

Osim očite primjene kod teškog, po život opasnog, nekontroliranog krvarenja, dolazak antidota dabigatranu na kliničku scenu inspirirao je zanimljiv neurološki scenarij. Naime, bolesnici koji na dabigatranu ipak dobiju ishemijski moždani udar, zahvaljujući antidotu imaju mogućnost primiti akutnu trombolitičku terapiju. Koncept je jednostavan: odabrani bolesnici s ishemijskim

moždanim udarom mogu biti, između ostaloga, kandidati za trombolitičku terapiju; međutim, aktivna antikoagulacija često je kontraindikacija za primjenu sustavne trombolize. Stoga brza antagonizacija antikoagulantne terapije nudi mogućnost za pravodobnu primjenu trombolize u odabranih bolesnika. Navedeno je trenutno moguće jedino u bolesnika antikoagulantnih dabigatranom, uz primjenu antidota idarucizumaba. U literaturi se nalazi rastući broj publikacija s prikazima slučajeva i serija slučajeva bolesnika koji su uspješno zbrinuti unutar „trombolitičkog prozora“, zbog čega vodeći neurolozi predlažu upravo takav algoritam zbrinjavanja akutnog ishemijskoga moždanog udara u odabranih bolesnika na dabigatranu.<sup>12-18</sup>

Podaci iz kliničkog ispitivanja idarucizumaba, kao i klinička primjena u opisanoj neurološkoj hitnoj situaciji potvrđuju da koncept NOAC-antidot zaokružuje ovu modernu terapiju s maksimalnom mogućom sigurnošću. Dostupnost antidota za dabigatran elegantno i učinkovito omogućuje provedbu urgentnih zahvata ili operacija s obzirom da je antidot visokospecifičan samo za dabigatran te ne ulazi u interakcije s lijekovima niti krvnim pripravcima koji se nesmetano, ukoliko je potrebno, mogu koristiti tijekom kirurškog zahvata. Stoga upravo u hitnim kirurškim intervencijama antidot iskazuje svoje idealne karakteristike, a zahvat se može bez odgađanja odmah provesti.

### ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA 2017. GODINE

Prema podacima osiguravajućih kuća, u bolničkoj praksi u Njemačkoj, bolesnicima se kao prvi lijek prilikom inicijacije antikoagulantne terapije u 99% slučajeva propisuje NOAC. U ambulantnom liječenju još uvijek dominira vitamin-K-antagonist, u prvom redu zbog financijskih ograničenja, odnosno zbog bolesnika u kojih je antikoagulantno liječenje već započeto.

Način propisivanja antikoagulantne terapije drastično se promijenio u posljednjih deset godina. Dok je tijekom 2000-tih godina 60% potencijalnih kandidata za antikoagulantno liječenje primalo antagonist vitamina K, a 12% bilo bez terapije, upravo objavljeni podaci GLORIA-AF registra pokazuju da je početkom 2010-ih postotak bolesnika bez terapije pao na manje od 8%, pri čemu je gotovo 50% antikoagulantne terapije bilo s NOAC-ima.<sup>19,20</sup>

### ZAKLJUČAK

Nakon više od osam godina od početka primjene NOAC-a u kliničkoj praksi, s velikom se sigurnošću može ustvrditi da se radi o učinkovitoj i sigurnoj terapiji koja će s vremenom gotovo potpuno zamijeniti antagonist vitamina K u prevenciji tromboembolijskih događaja u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske

Nastavak na sljedećoj stranici

## NOAC in clinical practice – a look beneath the surface

Robert Bernat

Clinic of Internal Medicine 2, Westpfalz-Klinikum, Kaiserslautern, Germany

School of Medicine, University of Josip Juraj Strossmayer, Osijek, Croatia

**SUMMARY** Oral anticoagulation is the only pharmacological rhythmological intervention with proven superior mortality reduction for ischemic stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) have demonstrated superiority in comparison to classic oral anticoagulants (warfarin), primarily due to the highly significant reduction of intracranial bleeding. The decision to prescribe a specific substance in everyday clinical practice should be guided not only by good knowledge of large clinical trials, but also by already very extensive recent results from real life. Many outcomes in the latter are in clear favour of dabigatran and apixaban. The recent appearance of a highly specific NOAC antidote – idarucizumab for dabigatran – completes the clinical safety of modern anticoagulant therapy and provides new, also neurological, clinical scenarios.

**KEY WORDS** clinical trials; NOAC; real life data

### LITERATURA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
2. 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.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
4. 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.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; EN-GAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093–104.
6. O'Dell KM, Igawa D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials. *Clin Ther*. 2012 Apr;34(4):894–901.
7. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jun 13;5(6): pii: e003725.
8. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016 Jun 16;353:i3189.
9. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*. 2016 Oct 28;116(5):975–86.
10. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016 Nov 1;176(11):1662–71.
11. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511–20.
12. Berrouschot J, Stoll A, Hogh T, Eschenfelder CC. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in a Stroke Patient Receiving Dabigatran Anticoagulant After Antagonization With Idarucizumab. *Stroke*. 2016 Jul;47(7):1936–8.
13. Schäfer N, Müller A, Wüllner U. Systemic Thrombolysis for Ischemic Stroke after Antagonizing Dabigatran with Idarucizumab—A Case Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Aug;25(8):e126–7.
14. Kafke W, Kraft P. Intravenous Thrombolysis after Reversal of Dabigatran by Idarucizumab: A Case Report. *Case Rep Neurol*. 2016 Jun 27;8(2):140–4.
15. Gawehn A, Ayari Y, Heuschkel C, et al. Successful thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator after antagonizing dabigatran by idarucizumab: a case report. *J Med Case Rep*. 2016 Sep 29;10(1):269.
16. Schulz JG, Kreps B. Idarucizumab elimination of dabigatran minutes before systemic thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2016 Nov 15;370:44.
17. Vosko MR, Bocksruker C, Drwila R, et al. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran-treated patients: a series of 11 cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Apr;43(3):306–317.
18. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Int J Stroke*. 2017 Jan;12(1):9–12.
19. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETWORK on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009 Apr;11(4):423–34.
20. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al.; GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):777–85.

### ADRESA ZA DOPISIVANJE

prof. dr. sc. Robert Bernat, dr. med.  
Westpfalz-Klinikum KaiserslauternKlinik für Innere Medizin  
Adresa: 2Hellmut-Hartert-Str. 167655 Kaiserslautern, Deutschland  
E-mail: rbernat@westpfalz-klinikum.de  
Telefon: +49 631 2 03 83772