

Program badań EINSTEIN – rywaroksaban w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej



lek. Piotr Niewiński
Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca,
4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Opracowano na podstawie: The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.

OPIS BADANIA

Na program EINSTEIN składają się trzy badania kliniczne oceniające skuteczność rywaroksabanu (doustnego inhibitora czynnika Xa) w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ): Acute DVT (*deep-vein thrombosis*) Study (leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich), Acute PE (*pulmonary embolism*) Study (le-

czenie ostrej zatorowości płucnej) oraz Continued Treatment Study (przedłużone leczenie ŻChZZ). Poniżej streszczono opublikowane niedawno na łamach *New England Journal of Medicine* wyniki pierwszego oraz trzeciego z nich. Acute PE Study wciąż trwa.

Badanie dotyczące leczenia ostrej zakrzepicy żył głębokich (Acute DVT Study)

W Acute DVT Study w niezaślepieniu sposób, ale z zastosowaniem randomizacji, porównywano dwie strategie postępowania w ostrej, objawowej zakrzepicy żył głębokich (zakrzepica proksymalna bez towarzyszącej zatorowości płucnej): podawanie rywaroksabanu (doustnie 15 mg dwa razy dziennie przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz dziennie) oraz podawanie enoksaparyny podskórnie, a następnie antagonisty witaminy K (acenokumarol lub warfaryna) przez 3, 6 lub 12 miesięcy. Badaniem objęto 3449 pacjentów. Pierwotny punkt oceny końcowej stanowiło wystąpienie nawrotu ŻChZZ. Bezpieczeństwo leczenia oceniano na podstawie występowania krwawień (ciężkich lub uznanych za nieciężkie, ale klinicznie istotne). Stwierdzono, że skuteczność rywaroksabanu w zapobieganiu wystąpieniu pierwotnego punktu końcowego była nie mniejsza (badanie typu *non-inferiority*) niż skuteczność enoksaparyny z antagonistą witaminy K (wskaźnik ryzyka [HR] 0,68; 95%, przedział ufności [CI]; 0,44-1,04; $p < 0,001$). Częstość istotnych krwawień była identyczna w obu grupach. W łącznej ocenie częstości nawrotów ŻChZZ oraz krwawień okazało się, że stosowanie rywaroksabanu wiąże się z większą korzyścią netto z leczenia niż stosowanie enoksaparyny i antagonisty witaminy K (HR 0,67; 95% CI; 0,47-0,95; $p = 0,03$).

Badanie oceniające przedłużone leczenie ŻChZZ (Continued Treatment Study, inaczej EINSTEIN-Extension)

W Continued Treatment Study 1196 pacjentów, którzy ukończyli trwające od 6 do 12 miesięcy leczenie przeciwzakrzepowe z powodu ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich – DVT lub zatorowość płucna – PE), w podwójnie zaślepieniu sposób przydzielono do grupy przyjmującej 20 mg rywaroksabanu lub placebo przez okres dodatkowych 6-12 miesięcy. Pierwotny punkt oceny końcowej był identyczny jak w Acute DVT Study. Bezpieczeństwo terapii oceniano natomiast tylko na podstawie występowania ciężkich krwawień. Wykazano, że rywaroksaban w porównaniu z placebo istotnie zmniejszał częstość powikłań stanowiących pierwotny punkt końcowy (HR 0,18; 95% CI; 0,09-0,39; $p < 0,001$) (badanie typu *superiority*). Różnica pod względem częstości występowania krwawień była nieistotna statystycznie (4 chorych w grupie rywaroksabanu, 0 w grupie placebo, $p = 0,11$). Łączna ocena nawrotów ŻChZZ oraz krwawień wykazała, że stosowanie rywaroksabanu wiąże się z wyraźnie większą korzyścią netto niż stosowanie placebo (HR 0,28; 95% CI; 0,15-0,53; $p < 0,001$). Podobne wyniki pod względem skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu uzyskano też we wcześniej przewidzianych podgrupach (ustalonych na podstawie płci, wieku, masy ciała i funkcji nerek).

Doustnie podawany rywaroksaban, w dawce 15 mg dwa razy dziennie przez pierwsze 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz dzien-

nie, okazał się być skuteczną, bezpieczną oraz niewymagającą monitorowania parametrów krzepnięcia metodą leczenia ŻChZZ.

Komentarz:



dr hab. med. Dariusz Janczak
Klinika Chirurgiczna, 4. Wojskowy
Szpital Kliniczny, Wrocław

Zakrzepica żylna kończyn dolnych jest częstym schorzeniem i może stanowić poważne zagrożenie życia – należy do wiodących przyczyn zgonów. Leki dotychczas podawane w profilaktyce żylny choroby zakrzepowo-zatorowej, mimo udowodnionej skuteczności, mają wiele wad, szczególnie gdy są stosowane przewlekłe i ambulatoryjnie. Leki z grupy antagonistów witaminy K (acenokumarol, warfaryna) wymagają regularnego monitorowania parametrów układu krzepnięcia krwi dla ustalenia odpowiedniej i bezpiecznej dla pacjenta dawki. Zmiana diety lub stosowanie innych leków może wpływać na ich farmakodynamikę, a tym samym na wyniki leczenia. Heparyny drobnocząsteczkowe (np. enoksaparyna), mimo dużej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, wymagają z kolei podawania w postaci wstrzyknięć podskórnych, co przy długim leczeniu jest uciążliwe dla chorego. Takie niedogodności towarzyszące przewlekłemu stosowaniu leków przeciwzakrzepowych stały się przyczyną poszukiwania nowych leków o podobnym profilu działania, dzięki którym możliwa będzie długotrwała bezpieczna terapia pozbawiona dotychczasowych wad. Będą zatem akceptowane przez pacjentów oraz lekarzy pierwszego kontaktu w długoterminowej terapii żylny choroby zakrzepowo-zatorowej.

Nowym lekiem przeciwzakrzepowym stosowanym w profilaktyce żylny choroby zakrzepowo-zatorowej oraz w leczeniu migotania przedsionków jest rywaroksaban. Stanowi on alternatywę dla antagonistów witaminy K, heparyny niefrakcjonowanej oraz drobnocząsteczkowej (enoksaparyny). Liczne badania kliniczne z udziałem tysięcy pacjentów, w tym program EINSTEIN, pozwoliły dokładnie poznać ten doustny lek i dowiodły, że jest on bezpieczny w leczeniu i profilaktyce żylny choroby zakrzepowo-zatorowej. Ten wysoce wybiórczy, bezpośredni inhibitor aktywnego czynnika Xa zalicza się do leków szczególnie dobrze przebadanych przed wprowadzeniem do lecznictwa otwartego. Nie wpływa na hamowanie trombiny ani na płytki krwi. Cechuje się dużą biodostępnością po podaniu doustnym (ok. 80%), a wydalany jest głównie przez nerki z moczem oraz przewod pokarmowy z kałem.

Badanie EINSTEIN to największe dotychczas badanie oceniające skuteczność rywaroksabanu w żylny chorobie zakrzepowo-zatorowej w porównaniu z enoksaparyną i antagonistami witaminy K. Wykazało podobną skuteczność i bezpieczeństwo tego leku. Przewaga rywaroksabanu polega na możliwości podaży doustnej, prostym dawkowaniu niezależnym od masy ciała oraz braku o-

nieczności ciągłego monitorowania parametrów układu krzepnięcia. Jedynym problemem, który pojawia się również przy stosowaniu innych tego typu leków, są krwawienia. Nie występują one wprawdzie często, ale ze względu na brak antidotum odwracającego działanie rywaroksabanu są dużym utrudnieniem dla lekarzy oraz zagrożeniem dla pacjenta. Podczas stosowania rywaroksabanu częstość występowania zdarzeń niepożądanych w postaci krwawień wynosi ok. 0,7% (wyniki badania EINSTEIN), natomiast podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych odsetek ten wynosi 0,9-2,2%, a podczas stosowania heparyn 1,9-4,7%.

Uważam, że rywaroksaban może być lekiem drugiego rzutu w leczeniu choroby zakrzepowo-zatorowej w długoterminowej terapii, trwającej 3, 6, a nawet 12 miesięcy. Lekiem pierwszoplanowym pozostaje nadal heparyna stosowana w ostrych stanach zakrzepicy żylny kończyn dolnych, jak też w profilaktyce przeciwzakrzepowej. Rywaroksaban, ze względu na porównywalną skuteczność do antagonistów witaminy K, może być dla nich alternatywą. Badanie EINSTEIN wykazało 12-miesięczną skuteczność leku w zapobieganiu nawrotowi zakrzepicy żylny (zmniejszył ryzyko u ponad 80% chorych). Ryzyko dużego krwawienia było niewielkie i wynosiło 0,7%. W badaniu nie obserwowano śmiertelnych krwotoków, a 81% pacjentów mogło nieprzerwanie kontynuować terapię przez 12 miesięcy. Nawroty zakrzepicy były bardzo rzadkie. Autorzy badania podkreślają wysoką skuteczność leku niezależnie od wieku, płci, masy ciała oraz funkcji nerek.

U osób z łagodnym i umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 80-15 ml/min) rywaroksaban stosuje się bez modyfikacji dawkowania. U osób z ciężkiego stopnia upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) wykazano znaczne zwiększenie stężenia rywaroksabanu w osoczu, dlatego stosując ten lek, należy zachować szczególną ostrożność. Nie zaleca się podawania go, gdy klirens kreatyniny wynosi <15 ml/min. Inne przeciwwskazania do stosowania rywaroksabanu, podobnie jak w przypadku pozostałych leków przeciwzakrzepowych, to: czynne krwawienie, choroby wątroby, choroba wrzodowa żołądka czy dwunastnicy, ciąża, karmienie piersią.

W Unii Europejskiej rywaroksaban zarejestrowany jest jako lek zapobiegający zakrzepicy żylny, stosowany szczególnie u chorych po dużych operacjach ortopedycznych, takich jak alloplastyka stawu biodrowego lub operacja stawu kolanowego (rekomendacja z 2009 r. European Public Assessment Report). W badaniach porównawczych pośrednich o zdecydowanie niższym stopniu wiarygodności rywaroksaban uznano za lek równorzędny z fondaparynksem. Przewaga rywaroksabanu polega jednak na tym, że podaje się go doustnie, podczas gdy fondaparynkuks – parenteralnie. Dabigatran to z kolei lek doustny, jednak rywaroksaban jest od niego skuteczniejszy i bezpieczniejszy w długoterminowej terapii profilaktycznej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ma zdecydowanie mniejszy negatywny wpływ na wątrobę, co potwierdzają oznaczenia aktywności enzymów wątrobowych. Po długoterminowym zastosowaniu dabigatranu obserwowano 3-krotny wzrost aktywności transaminaz, podobnie jak w grupie pacjentów leczonych warfaryną. Stosowanie rywaroksabanu nie wiązało się z upo-

śledzeniem funkcji wątroby, ponieważ lek jest eliminowany przez nerki w postaci niezmienionej i zmetabolizowanej oraz przez przewód pokarmowy z kałem.

Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu, korzystną dla pacjentów doustną formę podawania w dawce niezależnej od masy ciała, a także dobrą tolerancję, uważam, że jest ciekawą propozycją przewlekłej terapii przeciwzakrzepowej u pacjentów zagrożonych nawrotową żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Stanowi alternatywę dla antagonistów witaminy K i heparyny drobnocząsteczkowej.

Piśmiennictwo:

1. Bauersachs R, Berkowitz S, Brenner B, et al. Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;10.1056 1-16.
2. Eriksson B, Kakkar A, Turpie A, et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:1120.
3. Turpie A, Lassen M, Davidson B, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomized trial. *Lancet* 2009;373:1673-80.
4. Schulman S, Kearon C, Kakkar A, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
5. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939):the ODIXa-DVT in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis study. *Circulation* 2007;116:180-7.