

A tromboembólia-profilaxis új alternatívája pitvarfibrillációban – Dabigatran-etexilat

Csanádi Zoltán

Debreceni Egyetem, Orvos- és
Egészség Centrum,
Kardiológiai Intézet, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Csanádi Zoltán

4032 Debrecen, Mórisz Zs. krt. 22.

Tel.: 36-209-277231

E-mail: drcsanadi@hotmail.com

Kulcsszavak:

orális antikoaguláns terápia,
K-vitamin-antagonista, stroke,
trombin-inhibitor

Keywords:

oral anticoagulant therapy,
vitamin K-antagonist, stroke,
thrombin inhibitor

A pitvarfibrilláló betegek tromboembólia profilaxisában mintegy tíz éven át egyeduralkodó K-vitamin-antagonisták mellett olyan újabb szerek jelentek meg, amelyek alkalmazásával a tartós orális antikoaguláns terápia kényelmesebbé és biztonságosabbá válhat: nem lesz szükség gyakori laboratóriumi ellenőrzésre és a dózisos változtatására, a hatékonyságot a táplálkozás és más gyógyszerek kevésbé befolyásolják. Az új antikoagulánsok közül a pitvarfibrillációhoz társuló stroke/tromboembólia megelőzésének indikációjával elsőként a dabigatran-etexilat nyert európai befogadást 2011 augusztusában. Jelen dolgozat a dabigatran engedélyezését megalapozó RE-LY-vizsgálat és annak alcsoport-elemzései mellett a szer alkalmazásával kapcsolatos fontosabb gyakorlati ismereteket foglalja össze.

New alternative in the prophylaxis of thromboembolism in atrial fibrillation – Dabigatran-etexilate. Novel drugs have been developed as potential alternatives of vitamin K-antagonists in the prophylaxis of thromboembolic complications for patients with atrial fibrillation. These medications may offer a safer and more convenient long-term treatment with no need for regular laboratory control and dose adjustment and with much less drug-drug and drug-food interaction. Dabigatran-etexilate was the first of these drugs approved in Europe as of August 2011 for the prophylaxis of stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. This is a summary of the RE-LY study and its substudies and some practical aspects of dabigatran therapy.

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb tartós ritmuszavar, ami Európában mintegy 6 millió, hazánkban több százezer embert érint. Kezelésében kiemelt feladat a megfelelő kamrafrekvencia-kontroll és/vagy a ritmuskontroll mellett, a tromboembólia (TE) profilaxis. A TE leginkább rettegett formája a stroke: megközelítőleg minden ötödik előfordulás hátterében a PF áll. Ismert az is, hogy a PF-hez társuló stroke klinikai megjelenése általában súlyosabb: magasabb mortalitással, nagyobb mértékű rokkantsággal, gyakoribb recidívával kell számolni, mint más etiológia esetén. A közvetlen tragédián túl, amit az egyén és a család elszenved, a betegség a szociális és egészségügyi ellátórendszer számára is egyre nehezebben elviselhető teher.

Alig több mint egy évtizede tudjuk, hogy a K-vitamin-antagonisták (VKA) megfelelő adagban és ellenőrzés mellett alkalmazva a PF-hez társuló TE éves előfordulását képesek 1-2% alá csökkenteni. Ennek a kétséget kizáróan nagy jelentőségű felismerésnek a fontosságát a kezdetektől beárnyékolta az a tény, hogy a valóban

hatékony hosszú távú TE-profilaxisához rendszeres laboratóriumi kontrollra, az alkalmazott dózis gyakori változtatására van szükség; mindebből adódóan a szokásosnál lényegesen jobb együttműködést és fegyelmet követel a betegtől. Ráadásul, a VKA hatását befolyásoló nagyszámú gyógyszer-interakció és étrendi hatás még optimális orvos-beteg-együttműködés esetén is nehezen megvalósíthatóvá teheti a terápiás, 2–3 közötti INR-érték fenntartását. Mindez azt eredményezi, hogy az INR-célérték fenntartása a betegek alig felében sikerül, emellett egy közelmúltban közzétett vizsgálat szerint, azoknak a betegeknek, akiknél a tartós antikoagulálás indokolt lenne, mindössze 52%-át kezelik VKA-val, míg a többi beteg vagy csak trombocita-aggregáció-gátlót szed, vagy semmilyen antitrombotikus kezelésben nem részesül (1–3).

Ezek a tapasztalatok egyértelművé tették azt az igényt, hogy az újonnan fejlesztendő antitrombotikus szereknél a hatékonyság és biztonságosság mellett az alkalmazás egyszerű és kényelmes legyen a beteg és orvos

számára egyaránt: ne legyen szükség gyakori laboratóriumi kontrollra és dóziszigazításra, továbbá a hatékonyságot más gyógyszerek és élelmiszerek ne befolyásolják. Az utóbbi években klinikai kipróbálásra került szereket már ennek szellemében fejlesztették ki. Ezek az új generációs készítmények vagy az aktivált X. faktor gátlása (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), vagy a direkt trombin-inhibíció útján fejtik ki hatásukat (dabigatran). A kezdeti klinikai vizsgálatok igazolták ezeknek a vegyületeknek a hatékonyságát az ortopédiai beavatkozásokhoz társuló TE megelőzésében, valamint a mélyvénás trombózisok kezelésében. A PF-hez társuló stroke-profilaxisban eddig 3 gyógyszer bizonyult a VKA-k hatékony alternatívájának: a dabigatran, a rivaroxaban és egészen friss eredmények szerint az apixaban; az edoxaban hatékonyságát vizsgáló tanulmány jelenleg is folyik.

Jelen dolgozatban a dabigatranral kapcsolatos ismereteket foglalom össze.

A dabigatran hatásmechanizmusa, farmakokinetikája

A dabigatran-etexilat (Pradaxa, Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany) orálisan szedhető prodrug, amely felszívódása után a szérum-észteráz révén gyorsan dabigatránná alakul. A dabigatran-etexilat (röviden: dabigatran) közvetlen kompetíció révén gátolja a véralvadási kaszkád centrális enzimjét, a trombint. Hatása dóziszfüggő és széles adagolási tartományban jól kiszámítható, ezért rendszeres laboratóriumi monitorozást, dóziszváltoztatást nem igényel. A molekula, kis méretének köszönhetően, képes a thrombusba penetrálni és gátolni mind a kötött, mind a szabad trombint. A trombin-gátlás reverzibilis, rövid időn belül alakul ki és szűnik meg, a maximális plazmakoncentráció kialakulása 0,5-2 óra közötti, a féleletidő 12-17 óra. A dabigatrán metabolizmusában a citokrom-P450-rendszernek nincs lényeges szerepe, ezért (ellentétben VKA-val), interakciója más gyógyszerrel ritka, étellel egyáltalán nem ismert. Ugyanakkor, klinikailag releváns interakció lehetséges a P-Glikoprotein-gátló szerekkel (pl. verapamil, amiodaron, kinidin) ami a szérum dabigatran-szint szignifikáns emelkedésével járhat. A dabigatran kiválasztása 80%-ban a vesén keresztül történik, veseelégtelenségben alacsonyabb dózisek alkalmazására lehet szükség.

Klinikai vizsgálatok

A dabigatran az ortopédiai műtétek (csípő, térdprotézis) kapcsán kialakuló perioperatív vénás tromboembóliák megelőzésében hatékonynak bizonyult, és ebben az indikációban mind Európában mind Észak-Amerikában már korábban engedélyezték. Alkalmazását

pitvarfibrilláló betegek stroke-profilaxisára az Egyesült Államok gyógyszer hatósága (FDA) 2010 októberében hagyta jóvá, majd 2011. augusztus elején az európai engedélyező szerv, az EMA sokak által várt határozata után a gyógyszer Európában is rendelhető ezzel az indikációval. Ezeket a döntéseket természetesen nagy betegszámú, kontrollált vizsgálatok eredményeire alapozták, az alábbiakban ezeket foglalom össze.

Fázis II vizsgálatok

A fázis II-es vizsgálatok célja a klinikailag legelőnyösebb adagolási séma kitermelése volt. A Prevention of Embolic and Thrombotic events (PETRO) vizsgálatba 53 centrum részvételével (többségében az Egyesült Államokból továbbá Dániából és Hollandiából) válogattak be nem-valvuláris PF-ben szenvedő betegeket legalább egy stroke rizikó faktorral. A vizsgáltak több mint 80%-a férfi volt, átlagéletkoruk közel 70 év. A betegeket warfarinra (INR 2-3), vagy kettős vak módon 3 különböző dózisban (2×50 mg; 2×150 mg; 2×300 mg) alkalmazott dabigatran terápiára randomizálták. A 12 hetes vizsgálat során farmakokinetikai, farmakodinamikai és májfunkciós mérések mellett a biztonságosság megítélésére a vérzéses szövődmények és a TE előfordulását is regisztrálták. A 12 hét elteltével a 361 dabigatran szedő beteg kezelését és követését a PETRO-X-vizsgálatban folytatták átlagosan további 2,5 évig olyan módon, hogy a 2×150 mg és a 2×300 mg adagolást változatlanul hagyták, míg a 2×50 mg dózist 1×150 mg-ra változtatták az addigi farmakokinetikai és farmakodinamikai eredmények alapján. Később, a vizsgálat során az 1×150 mg adagolást a gyakori TE-események miatt 2×150 mg-ra emelték, míg a 2×300 mg-ot a gyakori vérzések miatt 1×300 mg-ra csökkentették. A PETRO és PETRO-X-vizsgálatok azt igazolták, hogy a hatékonyság/biztonságosság együttes figyelembe vételével a legelőnyösebb kompromisszumot a 2×150 mg adagolás biztosítja. Májtoxicitásra utaló eltérést nem találtak.

A RE-LY-vizsgálat

A dabigatran hatásosságának klinikai bizonyítéka stroke és szisztémás TE megelőzésében felnőtt, nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikó tényezővel rendelkező betegeknél a RE-LY-vizsgálatból (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy) származik (4, 5). Ebben a nemzetközi multicentrikus, randomizált vizsgálatban a dabigatran két dózist (110 mg és 150 mg naponta kétszer kettős vak módon) hasonlították össze a nyílt módon adott warfarinnal olyan pitvarfibrilláló betegeknél, akiknél közepes vagy magas volt a stroke és a TE kockázata. A vizsgálat elsődleges célja annak bizonyítása volt, hogy a dabigatran nem rosszabb (non-inferior) a warfarinnál a stroke és szisztémás TE, mint összetett

1. táblázat. A RE-LY-vizsgálat eredményeinek összefoglalása

Dabigatran 150 mg vs. warfarin

- × Szignifikáns stroke/TE-csökkenés
- × Szignifikáns vérzéses stroke-csökkenés
- × Szignifikáns csökkenés a vaszkuláris mortalitásban
- × Hasonló arányú major vérzés
- × Szignifikáns csökkenés az összes vérzés, koponyaűri vérzés és életveszélyes vérzések számában

Dabigatran 110 mg vs. warfarin

- × Hasonló stroke/TE-előfordulás
- × Szignifikáns vérzéses stroke-csökkenés
- × Szignifikáns csökkenés a major vérzések előfordulásában
- × Szignifikáns csökkenés az összes vérzés, koponyaűri vérzés és életveszélyes vérzések számában

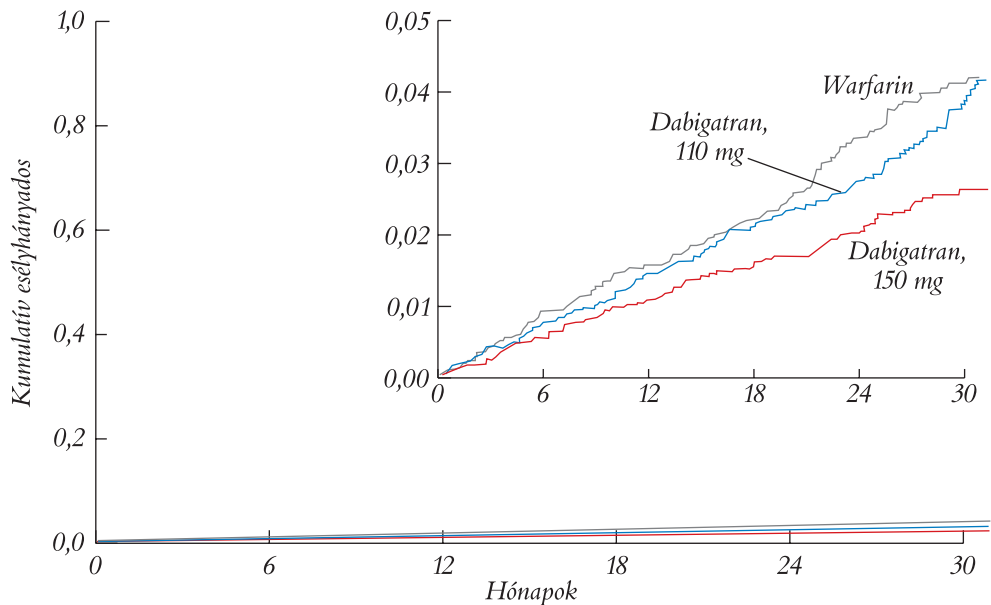
végpont előfordulásának csökkentésében. A statisztikai szuperioritást szintén elemezték.

A RE-LY-vizsgálatba összesen 18.113 beteget vontak be, az átlagéletkor 71,5 év, az átlagos CHADS2-pontszám 2,1 volt, a kezelés median időtartama 2 év. Az elsődleges hatékonysági végpont az összes stroke (iszkiémias és vérzéses), valamint szisztémás embolizáció együttese volt. A warfarin csoportba randomizált betegek között a terápiás tartományban (INR: 2–3) töltött idő (time in

therapeutic range=TTR) 64,4% volt, ami lényegesen nem különbözik a hasonló tervezésű vizsgálatok során kapott TTR-től, és meghaladja a klinikai gyakorlatban általában elérhető 50% körüli értéket.

A RE-LY-vizsgálat bizonyította, hogy naponta 2×110 mg dabigatran a stroke és szisztémás TE prevenciójában nem kevésbé hatékony (non-inferior) mint a warfarin, ugyanakkor csökkenti a major vérzéses szövődmények kockázatát. A napi kétszer 150 mg adag ezzel szemben szignifikáns mértékben csökkenti a stroke/TE előfordulást a warfarinhoz képest, miközben a major vérzéses szövődmények hasonló gyakorisággal fordulnak elő (1. táblázat, 1. ábra). Fontos megemlíteni, hogy a vérzések mindkét dabigatran dózis esetében többségükben gasztrointesztinális vérzések voltak, ezzel szemben a legrettegettebb szövődmény, a koponyaűri vérzés gyakorisága, mind a 2×110 mg, mind a 2×150 mg dózis mellett szignifikánsan kevesebb volt, mint syncumar szedése mellett. A másodlagos végpontok között szereplő összhalálozásban szignifikáns különbség nem mutatkozott, bár a 2×150 mg-os dózis alkalmazásával erős trend érvényesült annak csökkentésére a warfarinhoz képest (p=0,052). A szintén másodlagos végpontként szereplő miokardiális infarktus előfordulási aránya a RE-LY-vizsgálatban összességében alacsony volt, ám a kezelési csoportokat összehasonlítva kissé magasabb a dabigatran 110 mg-os (relatív rizikó 1,29; p=0,0929) és 150 mg-os (relatív rizikó 1,27; p=0,1240) dózisa mellett a warfarinhoz képest.

1. ábra. Az elsődleges végpont (stroke/TE) előfordulása a 3 kezelési ágon (5)



A kockáztatott betegek száma

Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

RE-LY-alvizsgálatok

A RE-LY-vizsgálat után számos kérdés merült fel azzal kapcsolatban, hogy az általánosan levonható következtetések mennyire érvényesek egyes, speciális betegcsoportokban. A nagy betegszám és a szoros utánkövetés, amelyet a 18.113 beteg közül mindössze 20 nem teljesített, lehetőséget biztosított számos, klinikailag releváns alcsoport-elemzésre, amelyek egy része már a vizsgálat előtt tervezett volt (6–13).

Korábbi regiszteradatok arra utaltak, hogy azoknál a betegeknél, akik VKA-t korábban nem szedtek („VKA-naiv“ betegek), az antikoaguláns terápia, különösen kezdetben, alacsonyabb hatékonyságú lehet mint azoknál, akiken a terápiát régebb óta alkalmazzák, mivel utóbbiakban már kialakult a szükséges együttműködés, ismert a terápiás szint fenntartásához szükséges egyéni adagolás és nem jelentkezett vérzéses szövődmény a kezdeti alkalmazás kapcsán (más szóval ezek a betegek átmentek a VKA stressz-teszten). Megvizsgálták, hogy a VKA vs. dabigatran összehasonlítás eredményét befolyásolja-e, hogy VKA-t nem próbált, vagy VKA-t próbált betegekről van szó. Megállapították, hogy a dabigatran nyújtotta előnyök mindkét beteg kohorsz esetén érvényesülnek.

Ugyancsak vizsgálták, hogy a TTR-érték, a korábbi stroke/TIA előfordulás, a CHADS₂-score, a pitvarfibrilláció típusa, a kardioverzió befolyásolja-e a fő vizsgálat alapján levont következtetéseket. Ezeknek a post-hoc elemzéseknek, amelyek döntően a fő vizsgálat alapján levont tanulságokat erősítették meg, néhány fontosabb megállapítása az alábbiak szerint foglalható össze:

- × a magasabb TTR-értékek mellett a 2×150 mg dabigatran a stroke/TIA-események csökkentésében non-inferior, de nem superior volt a VKA-val összehasonlítva (míg a teljes betegpopulációt tekintve elérte a statisztikai superioritást).
- × Mindkét dabigatran dózis szignifikánsan csökkentette a koponyaűri vérzések előfordulását a VKA-hoz képest a TTR-értéktől függetlenül.
- × A 2×110 mg dabigatran valamennyi TTR-érték esetén biztonságosabbnak bizonyult a VKA-nál.
- × A korábban lezajlott stroke/TIA növelte az ismétlődés rizikóját mindhárom szekunder prevenció terápia esetén. Ugyanakkor, 2×150 mg dabigatran 25%-kal csökkentette az ismétlődő stroke/TIA előfordulását a VKA-hoz képest, miközben növelte a gasztrointesztinális vérzés rizikóját.
- × Sem a pitvarfibrilláció típusa (paroxizmális, perzisztáló, permanens), sem a CHADS₂-érték nem befolyásolta egyik dabigatran dózis hatékonyságát sem a VKA-hoz képest.
- × Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat során elektromos kardioverzió t végeztek, akár TEE-vizsgálat után, akár anélkül, a stroke/TE-rizikó hasonló-

an alacsony volt a VKA és a két dabigatran dózis mellett.

Az életkorral és a vesefunkcióval kimutatható interakciókat és ezek kihatásait a dózis megválasztására a következő alfejezetben ismertetem.

A dabigatran alkalmazásával kapcsolatos gyakorlati kérdések

Dózis

A dabigatran klinikai alkalmazása kapcsán elsőként felmerülő kérdés az adagolás. Az FDA sokat vitatott döntése, hogy a 150 mg hatóanyag-tartalom mellett nem hagyta jóvá stroke-profilaxisra a RELY-vizsgálatban kipróbált 110 mg-os tablettát, miközben a súlyosan megromlott vesefunkciójú (CL_{Kreat} 30 ml/perc alatt) betegeknek a 2×75 mg-os dózist javasolták, amit az ortopédiai gyakorlatban mérsékelten beszűkült vesefunkció esetén alkalmaznak, de stroke-profilaxis szempontjából semmilyen vizsgálatban nem tesztelték. A döntéshozók mindezt azzal magyarázták, hogy az utólagos elemzések nem mutattak a RELY-vizsgálatban egyetlen olyan alcsoportot sem, amelyikben a megelőző stroke és a vérzéses szövődmény együttes figyelembe vétele alapján a 110 mg-os adag előnyös lenne, sőt véleményük szerint az alacsonyabb dózis minden körülmények között egyértelműen előnytelen (14). Ebből a szempontból három beteg kohorszt vizsgáltak kitüntetett figyelemmel:

- × a 75 évnél idősebb,
- × a közepesen beszűkült vesefunkciójú és
- × azon betegeket, akik a kezelés során már egy major vérzést elszenvedtek.

A 75 év feletti körében, akik a RELY-betegek 40%-át alkották, a major vérzés előfordulása évente 5,1% és 4,4% volt, míg a TE és stroke-rizikó 1,4% vs. 1,9% a 150 és 110 mg dózisok mellett. Ennél a látszólag egymást kiegyenlítő ár/haszon kalkulációnál azonban érdemes azt is figyelembe venni, hogy a major vérzések túlnyomó többsége életveszélyt és maradandó rokkantságot nem okozó gasztrointesztinális vérzés volt, amit aligha helyes a TE-vel és a stroke-kal azonos súlyú eseménynek tekinteni. A közepesen megromlott vesefunkciójú (CL_{Kreat} : 30-50 ml/perc) 3343 betegen a dabigatran szérumkoncentrációja kétszeres, háromszoros emelkedést mutatott a normál vesefunkciós betegekéhez képest, és közöttük a 150 mg dabigatran az 1 év alatti stroke-rizikót csaknem felére csökkentette a 110 mg dózishoz képest (1,3% vs. 2,4%), miközben a vérzés rizikót nem emelte (5,3% vs. 5,7%). A vizsgálat alatt major vérzést elszenvedett betegek 57%-a folytatta a kezelést változatlan gyógyszer és adagolás mellett. Az újabb vérzés előfordulása közöttük dabigatran 110 mg mellett 16%, dabigatran 150 mg mellett 14% és Marfarin mellett 12% volt.

Az amerikai gyakorlattól eltérően, Kanadában és Európában mindkét hatóanyag-tartalmat engedélyezték, tehát a gyógyszer 2×110 mg és 2×150 mg adagban egyaránt felírható betegre szabott, egyéni mérlegelés alapján. Az FDA fentiekben részletezett megfontolásait azonban érdemes lehet figyelembe venni, miként azt is, hogy TE profilaktikus gyakorlatunkat általában az aluldozírozás, a defenzív orvosi gondolkodás jellemzi, aminek az árát olyan betegek fizetik meg, akiknél a stroke megelőzhető lett volna.

Az európai hatóság a 110 és a 150 mg-os tablettát egyaránt engedélyezte a stroke és szisztémás embolizáció megelőzésére nem billentyűs eredetű pitvarfibrillációban szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél az alábbiak közül legalább egy kockázati tényező fenn áll:

- × korábbi stroke, tranzienis iszkémiás attack (TIA) vagy szisztémás embolizáció,
- × csökkent bal kamrai ejekciós frakció (BK EF <40%),
- × tünetekkel járó szívelégtelenség, New York Heart Association (NYHA) stadium II-IV,
- × 75 év feletti életkor,
- × 65 év feletti életkor, a következők valamelyikével: diabetes mellitus, koszorúér-betegség vagy hipertónia.

Az adagolással kapcsolatban az európai ajánlás a következő:

1. a javasolt dózis általában 2×150 mg,
2. ettől eltérően, 2×110 mg javasolt,
 - × 80 év feletti betegeknél,
 - × verapamilt szedő betegeken.
3. A napi 220 mg-os dózis (2×110 mg) adása egyénileg mérlegelhető az alábbi esetekben:
 - × 75–80 év közötti betegeken, ha a TE-kockázat alacsony és a vérzésveszély nagy,
 - × gastritis, oesophagitis vagy gastrooesophagealis reflux esetén a gasztrointesztinális vérzés fokozott kockázata miatt,
 - × közepesen súlyos vesekárosodásban ($CL_{\text{ kreat }} 30\text{--}50$ ml/perc) magas vérzési kockázatú betegeknél (önmagában a közepesen megromlott vesefunkció nem teszi szükségessé a dóziscsökkentést, azonban a betegek szoros klinikai megfigyelése javasolt).
4. A dabigatran (Pradaxa) kezelés a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($CL_{\text{ kreat }} <30$ ml/perc) ellenjavallt.

Túladagolás

Túladagolás gyanúja esetén alvadási vizsgálat segíthet meghatározni a vérzés kockázatát. A túlzott alvadást a Pradaxa kezelés megszakítását teszi szükséges-

sé. A dabigatrannak specifikus antidótuma jelenleg nincsen, a vegyülettel szembeni monoklonális antitestekkel kapcsolatos vizsgálatok preklinikai stádiumban vannak. Mivel főleg a vesén keresztül választódik ki, fontos fenntartani a megfelelő diurézist. Mivel fehérjekötődése alacsony, a dabigatran dializálható, e lehetőség használhatóságával kapcsolatban egyelőre korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

Antikoaguláns kezelés átállítása

A Pradaxáról parenterális antikoaguláns kezelésre történő átállításkor javasolt 12 órát várni az utolsó adag dabigatran bevétele után.

Parenterális antikoagulánsokról Pradaxára történő átállítás során a dabigatran az alternatív kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0–2 órával, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH) leállításakor kell beadni.

Pradaxáról VKA-kra történő váltáskor normál vesefunkció esetén a VKA adagolását 3 nappal a dabigatran abbahagyása előtt kell elkezdeni. Amennyiben a $CL_{\text{ kreat }} 30\text{--}50$ ml/perc, a VKA adagolását 2 nappal a dabigatran adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.

VKA-ról Pradaxára történő átállásnál a VKA-t le kell állítani. A dabigatran adása elkezdhető, ha az INR $<2,0$.

Kardioverzió

A betegek a kardioverzió alatt folytathatják a dabigatran-etexilat szedését.

Következtetések

A pitvarfibrilláló betegek TE profilaxisában a VKA-k lehetséges alternatívájaként olyan szerek jelentek meg, amelyek az orvos és beteg számára egyszerűbb, kényelmesebb hosszú távú alkalmazást biztosítanak. Az új készítmények közül ebben az indikációban Európában elsőként elérhető dabigatran-etexilat (Pradaxa) kétféle hatóanyag-tartalommal rendelhető: a 110 mg-os tablettát a warfarinnal összehasonlítva hasonló hatékonyságú a stroke/tromboembólia megelőzésben emellett kevesebb vérzéssel jár míg a 150 mg-os kiszérelés csökkenti a stroke/TIA előfordulását, hasonló vérzéses rizikó mellett. A vérzéses szövődmények legsúlyosabb formája a koponyaűri vérzés, mindkét dabigatran dózis mellett szignifikánsan ritkábban fordul elő a warfarin terápiahoz képest. Ezek a megállapítások érvényesek a pitvarfibrilláló betegek széles körében, beleértve számos, klinikailag releváns különbséget mutató alcsoportot is.

Csanádi: A tromboembólia-profilaxis új alternatívája pitvarfibrillációban

Irodalom

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
2. Baker WL, Cios DA, Sander SD, et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009; 15: 244–252.
3. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, et al. Characterization of the proportion of untreated and antiplatelet therapy treated patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 108: 151–161.
4. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157: 805–810.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–1876.
7. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Dabigatran and Warfarin in Vitamin K Antagonist Naive and Experienced Cohorts With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2010; 122: 2246–2253.
8. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–2372.
9. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–983.
10. Diener H-C, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157–1163.
11. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–136.
12. Flaker GC, et al. Dabigatran Etxilate versus Warfarin in Patients with Different Types of Atrial Fibrillation: A RE-LY Subgroup Analysis. Presented at the 60th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, 3rd April 2011.
13. Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin and impact of CHAD2-VASc score on outcome in atrial fibrillation: patients – a RE-LY subgroup analysis. Presented at the 60th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, 4th April 2011.
14. Beasley B, Unger EF, Temple R. Anticoagulant Options – Why the FDA Approved a Higher but Not a Lower Dose of Dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 364: 1788–1790.