

Uusien oraalisten antikoagulanttien käyttöaiheet laajenevat

Annikka Kalliokoski



Uudet oraaliset antikoagulantit ovat joko suoria trombiinin (dabigatraani) tai hyytymistekijä Xa:n (rivaroksabaani ja apiksabaani) estäjiä. Niitä käytettiin aluksi ortopedisten leikkausten jälkeisten veritulppien estoon. Nyt käyttöaiheet ovat laajenemassa lääke kerrallaan pitkäkestoista antikoagulaatiota vaativiin sairauksiin, kuten eteisvärinäin.

Varfariinin käyttö on haasteellista muun muassa vaikutuksen hitaan alun ja suuren yksilönvälisen vaihtelun sekä lukuisten yhteisvaikutusten vuoksi. Säännöllinen INR-seuranta ja varfariinannoksen säätäminen sen mukaan ovat tarpeen hoitoalueen suhteellisen kapeuden vuoksi. Varfariinin puutteista johtuen uusia lääkevaihtoehtoja ovat lääkärin lisäksi toivoneet myös potilaat.

Tie uusien, suun kautta annosteltavien antikoagulanttien kehittämiseksi on ollut pitkä ja osin kuoppainen. EU:n alueella myyntilupa on tällä hetkellä kolmella varfariinin seuraajaksi ajatellulla lääkkeellä: dabigatraanilla, rivaroksabaanilla ja apiksabaanilla. Niitä käytettiin alussa ainoastaan elektiivisten ortopedisten leikkausten jälkeisten veritulppien estoon suhteellisen lyhytaikaisesti. Polvileikkauksen jälkeen hoitoa jatketaan yleensä noin kaksi viikkoa ja lonkkaleikkauksen jälkeen noin viisi viikkoa. Nyt käyttöaiheet ovat laajenemassa pitkäkestoisiin hoitoihin lääke kerrallaan.

Edelläkävijälääke kaatui maksahaittoihin

Ihon alle annosteltava suora trombiinin estäjä melagatraani (Melagatran) ja sen aihiolääke ksimelagatraani (Exanta) olivat aiemmin käytössä ortopedisten leikkausten jälkeisen veritulpan estoon. Ksimelagatraani oli ensimmäinen kliniseen käyttöön tullut suun kautta annosteltava suora trombiinin estäjä (kuvio 1).

Melagatraani ja ksimelagatraani poistuivat markkinoilta vuonna 2006 oltuaan käytössä vain parin vuoden ajan. Tämä johtui siitä, että ksimelagatraanin yli 35 päivää kestäneissä tutkimuksissa ilmeni vakavia maksahaittoja.

Vaikka ksimelagatraanin tie kliinisessä käytössä oli lyhyt, se osoitti, että vakioannoksen antikoagulantti ilman rutiinilaboratorioseurantaa voi olla käyttökelpoinen ja yhtä tehokas kuin varfariini niillä potilailla, joiden munuaistoiminta on riittävä (Bauer 2011). Ksimelagatraanilla ei esiintynyt varfariinia enempää vakavia vuotokomplikaatioita. Siten tie tuleville oraalisille antikoagulanteille oli viitoitettu.

Vaikutusmekanismina yksittäisen hyytymistekijän esto

Varfariini estää K-vitamiini-epoksireduktaasia ja heikentää K-vitamiiniriippuvien hyytymistekijöiden (FVII, IX, X ja II) tuotantoa maksassa (taulukko 1, kuvio 1). Sen sijaan uusien oraalisten antikoagulanttien vaikutusmekanismi perustuu yksittäisen hyytymistekijän, FXa:n tai trombiinin (FIIa), estoon.

Uusista oraalisista antikoagulanteista suora trombiinin estäjä dabigatraani (kauppanimi Pradaxa) ja suora FXa:n estäjä rivaroksabaani (Xarelto) saivat vuonna 2008 myyntiluvan EU:n alueelle veritulppien estoon elektiivisten ortopedisten leikkausten jälkeen. Apiksabaani (Eliquis) sai vastaavan myyntiluvan toukokuussa 2011.

Dabigatraani sai ensimmäisenä Euroopan alueella myyntiluvan pitkäkestoiseen käyttöön eteisvärinään liittyvien aivohalvausten estoon elokuussa 2011. Myös rivaroksabaanille on haettu myyntilupaa eteisvärinän sekä syvän laskimoveritulpan hoitoon ja EMAn lääkevalmistekomitea puolsi näitä käyttöaiheita syyskuussa 2011. Kaikkia kolmea lääkettä on tutkittu tai tutkitaan parhaillaan myös syvän laskimoveritulpan ja keuhkoveritulpan hoitoon.

Etuja varfariiniin verrattuna – mutta myös puutteita

Uusien oraalisten antikoagulanttien vaikutuksen alku on nopeaa verrattuna varfariiniin. Hoitoalue on suhteellisen leveä, joten niiden vaikutusta ei tarvitse jatkuvasti seurata laboratoriotestein. Toisaalta INR-tutkimusta vastaavaa, helposti seurantaan sopivia laboratoriotestejä ei ole käytössä. Näin ollen esimerkiksi lääkkeen käytön todentaminen tai vaikutuksen arviointi vaikkapa hätätilanteessa on vaikeaa.

Varfariinilla on antikoagulaatiovaikutuksen kumoamiseen antidootti, K-vitamiini, mutta uusilla valmisteilla ei sellaisia vielä ole. Varfariinin käytöstä on pitkä kokemus ominaisuuksiltaan erilaisten potilaiden hoidosta lukuisissa eri käyttöaiheissa. Tiedot uusista antikoagulanteista perustuvat tutkimusten rajattuihin potilasaineistoihin, joten niiden tulokset eivät ole suoraan yleistettävissä kaikkiin antikoagulaatiohoitoa tarvitseviin potilaisiin (Lassila 2011). Uusien antikoagulanttien pitkäaikaiseen käyttöön mahdollisesti liittyvistä riskeistä ei ole vielä kertynyt kokemusta.

Dabigatraani on suora trombiinin estäjä

Dabigatraanietekilaatti on aihiolääke, joka hydrolysoituu elimistössä vaikuttavaksi aineeksi dabigatraaniksi. Sen farmakologisia ominaisuuksia on esitelty taulukossa 1. Lääkkeen määrääjän on erityisesti kiinnitettävä huomiota oikeaan annokseen, joka vaihtelee käyttöaiheen ja potilaan ominaisuuksien mukaan.

Veritulpan estossa elektiivisten lonkan tai polven tekonivelleikkausten jälkeen dabigatraanin suositusannos on 220 mg kerran vuorokaudessa ja eteisvärinään liittyvän aivohalvauksen estossa 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Esimerkiksi iäkkäille ja munuaisten vajaatoimintaa poteville valitaan pienemmät annokset (taulukko 1).

Dabigatraanin myyntilupa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn eteisvärinäpotilailla perustuu RE-LY-tutkimukseen (Connolly 2009). Tutkimukseen otettiin 18 113 eteisvärinäpotilasta, joilla oli kohtalainen tai suuri aivohalvauksen tai systeemisen embolian riski. Heidät satunnaistettiin saamaan dabigatraania joko 110 mg tai 150 mg kahdesti vuorokaudessa tai varfariinia. Päätetapahtumana oli aivohalvausten ja/tai systeemisen embolian ilmaantuminen.

Päätetapahtumia oli vähemmän dabigatraaniryhmissä kuin varfariiniryhmässä (taulukko 2). Myös merkittäviä verenvuotoja oli vähemmän kummassakin dabigatraaniryhmässä kuin varfariinia saaneilla. Verenvuodot olivat yleisimmin ilmoitettuja dabigatraanin haittavaikutuksia. Muita yleisiä haittavaikutuksia olivat ruuansulatuselimistön haitat, kuten pahoinvointi,

vatsakipu ja ripuli.

Dabigatraanin käyttöaihe on rajattu niihin potilaisiin, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä: aiempi aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) tai systeeminen embolia,

- vasemman kammion ejektiofraktio vähemmän kuin 40 %,
- oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka 2 tai enemmän),
- ikä vähintään 75 vuotta tai
- ikä vähintään 65 vuotta ja lisäksi joko diabetes, sepelvaltimotauti tai verenpainetauti.

Hyytymistekijä Xa:n suorat estäjät rivaroksabaani ja apiksabaani

Myös suoran FXa:n estäjän rivaroksabaanin annos vaihtelee käyttöaiheen mukaan (taulukko 1). Ortopedisten leikkausten jälkeiseen veritulpan ehkäisyyn käytetään 10 mg:n tablettia kerran päivässä. Eteisvärinäkäyttöaihe perustuu ROCKET AF - tutkimukseen, jossa vuorokausiannos oli 20 tai 15 mg (taulukko 2).

Lääkevalmistekomitean puoltamassa myyntilupahakemuksessa rivaroksabaanin käyttö aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn on rajattu niihin potilaisiin, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja yksi tai useampia riskitekijöitä, kuten sydämen vajaatoiminta, verenpainetauti, ikä yli 75 vuotta tai joilla on ollut aivohalvaus tai TIA. Tarkempi ohjeistus annetaan valmisteyhteenvedossa, kun myyntilupa saa komission hyväksynnän.

Rivaroksabaanin käyttöaiheet syvän laskimoveritulpan hoitoon sekä toistuvan laskimoveritulpan ja syvän laskimoveritulpan jälkeisen keuhkoveritulpan ehkäisyyn perustuvat EINSTEIN-DVT- ja EINSTEIN-Extension-tutkimuksiin (Galanis ym. 2011). Myös tässä käyttöaiheessa annos on 20 tai 15 mg vuorokaudessa.

Apiksabaanin ainoa hyväksytty käyttöaihe on veritulppien esto elektiivisten ortopedisten leikkausten jälkeen. Tämä käyttöaihe perustuu ADVANCE-tutkimusohjelmaan (Galanis ym. 2011). Kirjoitushetkellä apiksabaania sisältävää Eliquis-valmistetta ei vielä oltu tuotu kauppaan.

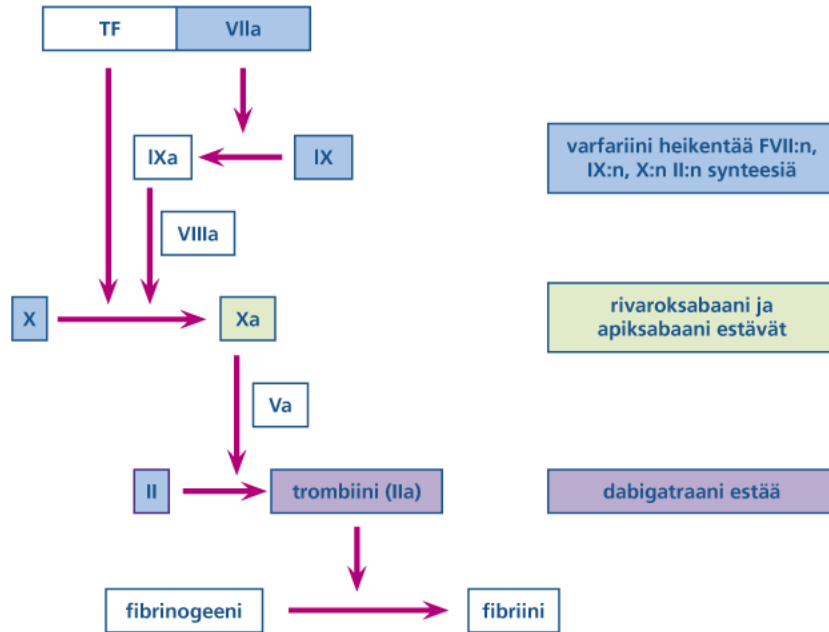
Apiksabaanilla on tehty kaksi suurta eteisvärinätutkimusta. ARISTOTLE-tutkimuksessa vertailuvalmiste oli varfariini ja AVERROES-tutkimuksessa asetyylisalisyylihappo (ASA), niillä potilailla, jotka eivät voineet syystä tai toisesta käyttää varfariinia (taulukko 2).

Tulossa olevien lääkkeiden joukossa varfariinin parannettu versio

Suora tekijä Xa:n estäjä edoksabaani on saanut myyntiluvan ortopedisen kirurgian jälkeiseen veritulppien estoon Japanissa (Harenberg ym. 2011). Sitä tutkitaan myös eteisvärinään liittyvän aivohalvauksen estoon (Weitz 2011). Myös muita suoria tekijä Xa:n estäjiä, kuten betriksabaania ja dareksabaania on testattu alustavasti eri käyttöaiheissa, mutta ne eivät ole vielä ehtineet faasin III tutkimuksiin.

Myös uutta K-vitamiinantagonistilla, tekarfariinilla, on menossa kliinisiä tutkimuksia (Cabral ym. 2010, Potpara ja Lip 2011). Se metaboloituu esteraasien eikä CYP450-isoentsyymien välityksellä, kuten varfariini. Tämän vuoksi sillä ajatellaan olevan vähemmän yhteisvaikutuksia kuin varfariinilla. Kuitenkin ravinnon K-vitamiinimäärän vaihtelu ja K-vitamiiniepoksidireduktaasin alayksikkö 1:n (VKORC1) perinnöllisen vaihtelun vaikutukset olisivat oletettavasti samansuuntaiset kuin varfariinilla.

Kuvio 1. Varfariinin ja uusien oraalisten antikoagulanttien vaikutuskohdat veren hyytymisjärjestelmässä.



Taulukko 1. Varfariinin, dabigatraanin, rivaroksabaanin ja apixsabaanin ominaisuuksia (Lassila ym. 2011 ja valmisteyhteenvedot).

	Varfariini (Marevan)	Dabigatraani (Pradaxa)	Rivaroksabaani (Xarelto)	Apixsabaani (Eliquis)
Vaikutuskohde	K-vitamiini-epoksidireduktaasi	Trombiini (FIIa)	FXa	FXa
Vrk-annos ortopedisten leikkausten jälkeen	INR:n perusteella (ei heti leikkauksen jälkeen)	220 mg x 1, jos GFR < 30 ml/min, ei saa käyttää, jos GFR 30–50 ml/min tai potilas yli 75-vuotias annos 150 mg x 1	10 mg x 1	2,5 mg x 2
Vrk-annos eteisvärinässä	INR:n perusteella	150 mg x 2, jos GFR < 30 ml/min, ei saa käyttää, yli 80-vuotiailla 110 mg x 2	Ei myyntilupaa, ROCKET AF-tutkimuksessa 15 tai 20 mg x 1	Ei myyntilupaa, ARISTOTLE- ja AVERROES-tutkimuksissa 5 mg x 2
Huippupitoisuus	1–3 t, AK-vaikutus noin 5 vrk:n kuluttua ¹	1–3 t, AK-vaikutus noin 2 vrk:n kuluttua	1–4 t, AK-vaikutus noin 2 vrk:n kuluttua	0,5–2 t, AK-vaikutus noin 2 vrk:n kuluttua
Eliminaatio	CYP2C9 (S-varfariini) ¹ , CYP3A4, CYP1A2 (R-varfariini)	Erittyminen virtsaan, konjugaatio, P-gp	CYP3A4, erittyminen virtsaan, P-gp	CYP3A4, erittyminen virtsaan, P-gp
Eliminaation puoliintumisaika	S-varfariini 18–35 t ¹ R-varfariini 20–70 t	13–17 t	7–11 t	8–15 t
Vaikutuksen kesto	7(–21) vrk	1–3 vrk ²	1–2 vrk	1–2 vrk
Antidootti (vaikutuksen kumoaminen)	K-vitamiini	–	–	–

AK, antikoagulaatio; GFR, glomerulusuodotusnopeus; P-gp, P-glykoproteiini

¹ Perinnöllisesti puuttuva/hidas CYP2C9-entsyymiin aktiivisuus monikertaistaa varfariinin puoliintumisaajan.

² Dabigatraanivaikutuksen kesto kaksinkertaistuu, jos GFR on < 30 ml/min.

Taulukko 2. Dabigatranilla, rivaroksabaanilla ja apiksabaanilla tehdyt tutkimukset eteisvärinäin liittyvien aivohalvausten ja systeemisten embolioiden estossa (Ahrens ym. 2011, Potpara ja Lip).

Tutkimus	RE-LY	ROCKET-AF	AVERROES	ARISTOTLE
Tutkimuslääke ja vrk-annos	dabigatraani 110 mg x 2 tai 150 mg x 2	Rivaroksabaani 20 mg x 1 (15 mg x 1, jos GFR 30–49 ml/min)	Apiksabaani 5 mg x 2	Apiksabaani 5 mg x 2
Vertailuvalmiste	varfariini, INR-tavoite 2–3 (64 % ajasta)	varfariini, INR-tavoite 2–3 (55 % ajasta)	ASA 81–324 mg/vrk	Varfariini, INR-tavoite 2–3 (62 % ajasta)
Potilaiden lukumäärä	18 113	14 264	5 599 potilasta	18 201
Tutkimusasetelma	satunnaistettu, avoin	satunnaistettu, kaksoissokkoutettu	satunnaistettu, kaksoissokkoutettu	satunnaistettu, kaksoissokkoutettu
Tutkimukseen oton ehto	AF 6 kk satunnaistamista edeltävästi + 1 vaaratekijä	AF 6 kk satunnaistamista edeltävästi + 2 vaaratekijää	AF 6 kk satunnaistamista edeltävästi + 1 vaaratekijä, varfariini ei sovellu	AF 12 kk satunnaistamista edeltävästi + 1 vaaratekijä
Seurannan kesto	2,0 v	1,9 v	1,1 v	1,8 v
Tutkittavien keskimääräinen ikä	71 v	73 v	70 v	70 v
Naisia	36 %	40 %	41 %	35 %
Aiempi aivohalvaus/TIA	20 %	55 %	14 %	19 %
Keskimääräiset CHADS2-pisteet	2,1	3,5	2,1	2,1
Aiempi varfariinin käyttö	50 %	62 %	40 %	57 %
Päävastemuuttuja: aivohalvaus tai systeeminen embolia (%:lla vuodessa)	dabigatraani 110 mg x 2 1,5 % dabigatraani 150 mg x 2 1,1 % varfariini 1,7 %	rivaroksabaani 1,7 % varfariini 2,2 %	apiksabaani 1,6 % ASA 3,7 %	apiksabaani 1,3 % varfariini 1,6 %
Merkittävät verenvuodot (%:lla vuodessa)	dabigatraani 110 mg x 2 2,9 % dabigatraani 150 mg x 2 3,3 % varfariini 3,6 %	rivaroksabaani 3,6 % varfariini 3,4 %	apiksabaani 1,4 % ASA 1,2 %	apiksabaani 2,1 % varfariini 3,1 %
Kallonsisäiset verenvuodot (%:lla vuodessa)	dabigatraani 110 mg x 2 0,2 % dabigatraani 150 mg x 2 0,3 % varfariini 0,8 %	rivaroksabaani 0,5 % varfariini 0,7 %	apiksabaani 0,4 % ASA 0,4 %	apiksabaani 0,3 % varfariini 0,8 %
Viite	Connolly 2009	Patel 2011	Connolly 2011	Granger 2011

AF, eteisvärinä (atrial fibrillation); ASA, asetyylisalisyylihappo; CHADS2, eteisvärinäpotilaan aivohalvauksen vaaran arviointiin käytettävä riskipisteitys; GFR, glomerulussuodospoetus; TIA, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (transient ischemic attack).

Annikka Kalliokoski

LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Yliääkäri, Fimea

KIRJALLISUUTTA

Ahrens, ym. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? *Thromb Hemost* 2011; 105: 574–8.

Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost* 2011; Suppl 1: 12–9.

Cabral KP, ym. Future directions of stroke prevention in atrial fibrillation: the potential impact of novel anticoagulants and stroke risk stratification. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 441–9.

Connolly SJ, ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51. Erratum in: *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1875–6.

Connolly SJ, ym. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.

Galanis T, ym. New New oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 310–20.

Granger CB, ym. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.

Harenberg J, ym. New anticoagulants – promising and failed developments. *Br J Pharmacol* 2011 (hyväksytty julkaistavaksi).

Lassila R, ym. Uusien antikoagulanttien hallittu käyttöönotto. *Suom Lääkäril* 2011; 66: 2753–62.

Patel MR, ym. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.

Potpara TS ja Lip GYH. New anticoagulation drugs for atrial fibrillation. *Clin Pharm Ther* 2011; 90: 502–6.

Weitz J. Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants. *Thrombosis Research* 2011;107 Suppl. 2: S5–S12.