

Nové možnosti liečby venózneho tromboembolizmu – klinický program EINSTEIN

prof. MUDr. Viera Štvrtinová, PhD.

II. interná klinika Lekárskej fakulty UK v Bratislave

Klinický program EINSTEIN pozostáva z troch randomizovaných štúdií s rivaroxabanom: jedna štúdia je pre liečbu akútnej hlbkovej žilovej trombózy (DVT), jedna pre liečbu akútnej pľúcnej embólie a jedna pre pokračujúcu liečbu u pacientov, ktorí boli liečení kvôli akútnej hlbkovej žilovej trombóze. Rivaroxaban mal noninferioritu v porovnaní s liečbou s enoxaparínom a antagonistom vitamínu K pri liečbe akútnej DVT, ale pri pokračujúcej liečbe mal rivaroxaban v porovnaní s placebom superiornu účinnosť. Rivaroxaban, perorálny inhibítor faktora Xa, ponúka možnosť jednoduchšej liečby „jednou tabletkou“ v krátkodobej i pokračujúcej liečbe venózneho tromboembolizmu.

Kľúčové slová: venózny tromboembolizmus, liečba, rivaroxaban.

New possibilities in treatment of venous thromboembolism – EINSTEIN clinical program

EINSTEIN clinical program consists from three randomized trials with rivaroxaban: one for the treatment of acute deep venous thrombosis (DVT), one for the treatment of acute pulmonary embolism and one for continued treatment in patients who have received treatment for acute deep-vein thrombosis. Rivaroxaban showed noninferior efficacy compared to enoxaparin – vitamin K antagonist in the acute DVT study but in the continued treatment study rivaroxaban showed superior efficacy over placebo. Rivaroxaban, an oral factor Xa inhibitor, offers a simple, single-drug approach to the short-term and continued treatment of venous thromboembolism.

Key words: venous thromboembolism, treatment, rivaroxaban.

Vask. med., 2011, 3 (4): 165–169

Úvod

Venózny tromboembolizmus (VTE) je v súčasnosti po artériovej hypertenzii a ischemickej koronárnej chorobe srdca **tretím najčastejším kardiovaskulárnym ochorením**. Ročná incidencia VTE je vo všeobecnej populácii 1 – 2 prípady ochorenia na 1000 obyvateľov (1). Hlbková žilová trombóza (DVT – *deep venous thrombosis*) predstavuje závažný medicínsky aj ekonomický problém. Bezprostredným následkom hlbkovej žilovej trombózy môže byť pľúcna embólia (PE), neskorým dôsledkom flebotrombózy býva potrombotická sekundárna chronická žilová insuficiencia (potrombotický syndróm), prípadné opakované embolizácie do riečiska *arteria pulmonalis* môžu viesť ku vzniku pľúcnej hypertenzie. Pľúcna embólia je klinicky závažnejšia a často končí letálne, potrombotický syndróm sa vyskytuje častejšie, má zdĺhavý priebeh a predstavuje závažný medicínsky i sociálny problém (2). **Flebotrombóza je dynamický proces**, ktorého priebeh závisí od mnohých činiteľov a môže byť nasledovný:

- spontánne rozpustenie trombu,
- rozšírenie trombu do ďalších častí žilového systému,
- embolizácia do pľúc (asymptomatická, symptomatická, fatálna),
- rekanalizácia trvajúca niekoľko týždňov až mesiacov s následným vznikom potrombotického syndrómu,
- recidíva trombózy.

Hoci naše vedomosti o príčinách, rizikových faktoroch ako aj o klinickej patofyziológii VTE sa v posledných rokoch výrazne prehĺbili, žilová tromboembólia stále zostáva významnou príčinou morbidít i mortality pacientov na celom svete. Na rozdiel od akútnych koronárnych syndrómov či náhlych cievnych mozgových príhod je uvedomenie si závažnosti hlbkovej žilovej trombózy a pľúcnej embólie veľmi nízke, ako v prípade zdravotníckych pracovníkov, tak aj laickej verejnosti.

Princípy liečby hlbkovej žilovej trombózy (DVT)

Medzi **tri základné ciele liečby hlbkovej žilovej trombózy** patrí:

- zamedzenie ďalšiemu rastu trombu a jeho následné rozpustenie,
- zníženie rizika pľúcnej embolizácie,
- prevencia vzniku potrombotického syndrómu.

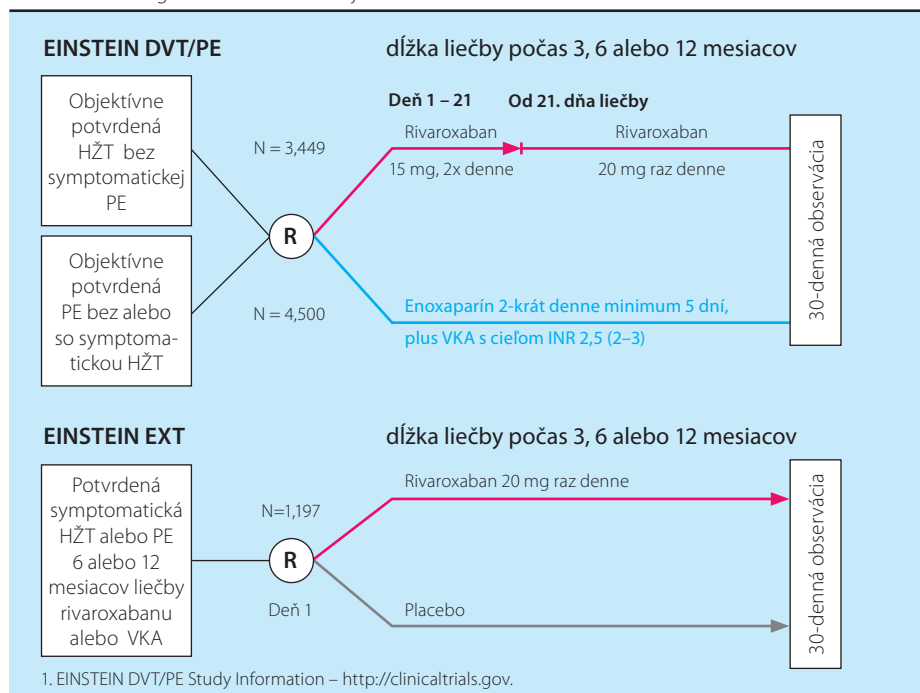
V liečbe sa používajú všeobecné opatrenia a špecifické postupy, medzi ktoré patrí antikoagulačná liečba, trombolýza, endovaskulárna a chirurgická liečba (3, 4, 5, 6). **V rámci antikoagulačnej liečby** sa v súčasnosti štandardne používajú parenterálne podávané heparíny, väčšinou heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH – *low molecular weight heparin*), menej klasický nefrakcionovaný heparín (UFH – *unfractionated heparin*) alebo fondaparí-

nux a následne perorálna liečba s antagonistami vitamínu K (VKA), pričom najčastejšie sa používa warfarín. Liečba trvá niekoľko mesiacov, v závislosti od rizikových faktorov a príčiny vzniku VTE u toho ktorého pacienta. Liečba s VKA vyžaduje laboratórne monitorovanie, ako aj úpravu dávkovania najmä v závislosti od pridruženej liečby. Početné liekové, ale aj potravinové interakcie spôsobujú, že pacienti liečení warfarínom sa často nenachádzajú v účinnom terapeutickom pásme, v dôsledku čoho hrozí u nich na jednej strane krvácanie a na druhej strane trombóza.

V poslednom období sa preto začali vyvíjať také **perorálne antikoagulačne pôsobiace** liečivá, ktoré nevyžadujú laboratórne monitorovanie a nemajú také početné liekové ani potravinové interakcie. Perspektívne sú najmä niektoré nové antikoagulačne pôsobiace látky, ako sú priame inhibítory faktora Xa (napr. rivaroxaban), alebo priame inhibítory trombínu (dabigatran, napsagatran, inogatran), či niektoré nové glykozaminoglykánové deriváty. Ich klinické využitie je v súčasnosti predmetom mnohých štúdií.

Rivaroxaban

Rivaroxaban, priamy inhibítor aktivovaného faktora X, predstavuje možnosť jednoduchšej perorálnej liečby VTE, bez potreby laboratórneho monitorovania. Jeho klinická účinnosť sa dokázala v prevencii VTE u ortopedických pacientov, ktorí prekonalí operáciu (nahradenie

Obrázok 1. Program EINSTEIN – dizajn.

bedrového alebo kolenného kĺbu (klinický program RECORD s viac ako 12500 pacientmi – 7). V prevencii VTE u hospitalizovaných pacientov s akútnymi vnútornými chorobami (štúdia MAGELLAN) rivaroxaban ukázal porovnateľnú účinnosť s enoxaparínom. V blízkej budúcnosti sa predpokladá registrácia rivaroxabanu aj pre použitie v liečbe a sekundárnej prevencii VTE (klinický program EINSTEIN), ako aj v prevencii cievnych mozgových príhod u pacientov s fibriláciou predsiení (štúdia ROCKET AF – 8) a v sekundárnej prevencii u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami (štúdia ATLAS).

Klinický program EINSTEIN

Klinický program EINSTEIN pozostával z troch veľkých randomizovaných štúdií – EINSTEIN DVT (3449 pacientov), EINSTEIN PE (4500 pacientov) a EINSTEIN EXT (1197 pacientov – 9). Ich dizajn je na obrázku 1.

Štúdia EINSTEIN DVT a EINSTEIN PE

Primárnym cieľom štúdie **EINSTEIN DVT** bolo posúdiť, či je liečba rivaroxabanom minimálne tak účinná ako štandardná liečba enoxaparínom a VKA v liečbe akútnej symptomatickej hĺbkovej žilovej trombózy bez symptomatickej PE, ako aj v prevencii následných tromboembolických príhod. Primárnym cieľom štúdie **EINSTEIN PE** bolo zistiť, či je rivaroxaban minimálne tak účinný ako liečba enoxaparínom a VKA v liečbe akútnej PE, ako aj v prevencii následných opakovaných tromboembolických príhod.

Štúdie EINSTEIN DVT a EINSTEIN PE boli multicentrické, randomizované, otvorené, non-inferioritné štúdie zamerané na posúdenie účinnosti liečby počas 3, 6 alebo 12 mesiacov liečby hĺbkovej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie, pričom dĺžka trvania liečby závisela od lekára, ktorý mal pacienta v starostlivosti počas klinickej štúdie (teda od „investigátora“). Po randomizácii dostávali pacienti rivaroxaban 15 mg 2-krát denne počas 3 týždňov a následne 20 mg denne až do skončenia podávania liečby. Pacienti v porovnávacej skupine boli liečení štandardnou liečbou – dostávali enoxaparín

Tabuľka 1. EINSTEIN DVT/PE: vylučovacie kritériá.

• Trombektómia, kávalný filter, použitie fibrinolytík, VKA v inej indikácii ako HŽT a/alebo PE
• Liečba terapeutickými dávkami VKA 48 hod. pred randomizáciou
• Klírens kreatinínu < 30 mL/min
• Signifikantné ochorenie pečene alebo ALT > 3x
• Očakávané prežitie < 3 mesiace
• Aktívne krvácanie alebo riziko krvácania kontraindikujúce antikoagulačnú liečbu
• Systolický tlak > 180 mmHg alebo diastolický > 110 mmHg
• U žien vo fertilnom veku odmietanie antikoncepcie
• Tehotenstvo alebo dojčenie
• Bakteriálna endokarditída
• Účasť v inej farmakoterapeutickej štúdii počas predošlých 30 dní
• Konkomitantné použitie silných inhibítorov alebo induktorov CYP3A4

2-krát denne aspoň počas 5 dní v kombinácii s VKA (väčšinou s warfarínom, ojedinele acenokumarolom) a následne pokračovali s perorálnou liečbou s VKA tak, aby sa INR pohybovalo v rozmedzí 2,0 – 3,0. Do štúdie EINSTEIN DVT boli zaradení pacienti s potvrdenou akútnou symptomatickou DVT bez symptomatickej PE a do štúdie EINSTEIN PE pacienti s potvrdenou akútnou symptomatickou PE s alebo bez symptomatickej DVT. Do oboch štúdií sa nezaradili pacienti spĺňajúci niektoré z vylučovacích kritérií, ktoré sa uvádzajú v tabuľke 1.

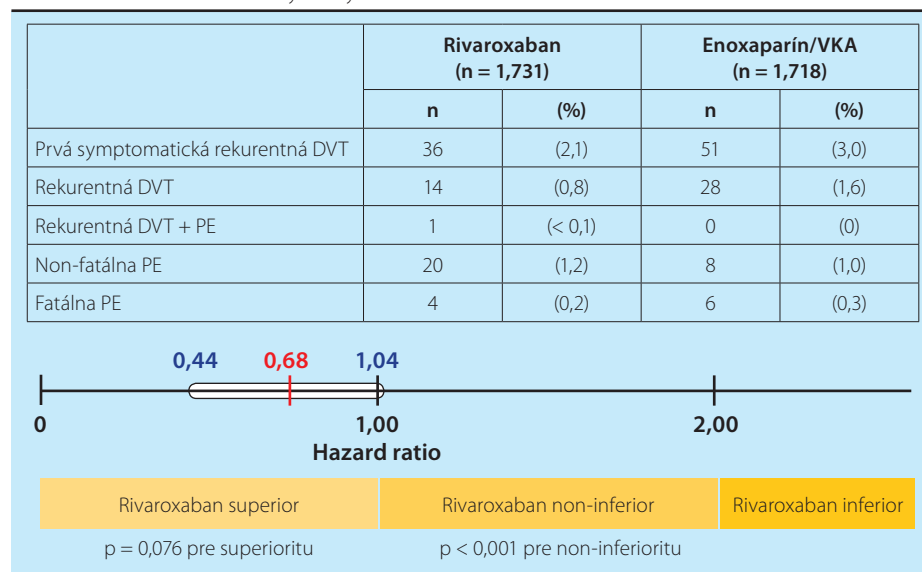
Charakteristika pacientov v štúdii EINSTEIN DVT sa uvádza v tabuľke 2. Skupina 1731 pacientov, ktorí užívali rivaroxaban, bola z hľadiska pohlavia, priemerného veku, hmotnosti, obličkových funkcií, ako aj trvania liečby porovnateľná so skupinou 1718 pacientov, ktorí dostávali enoxaparín a následne VKA.

Výsledky štúdie EINSTEIN DVT (obrázok 2 a tabuľka 3) dokázali, že rivaroxaban je účinný a zároveň bezpečný v liečbe pacientov s hĺbkovou žilovou trombózou. Pri analýze podskupín pacientov sa zistilo, že liečba rivaroxabanom je osožná najmä pre pacientov starších ako 75 rokov, naopak, menej účinná je u obeznych pacientov s hmotnosťou nad 90 kg (pravdepodobne by bola potrebná vyššia dávka – obrázok 3). Rivaroxaban bol účinnejší v porovnaní s liečbou enoxaparín + VKA, najmä, ak sa podával 12 mesiacov, taktiež u pacientov, ktorí mali aktívne onkologické ochorenie, iné (ďalšie) kardiovaskulárne ochorenie, VTE v osobnej anamnéze alebo boli imobilizovaní.

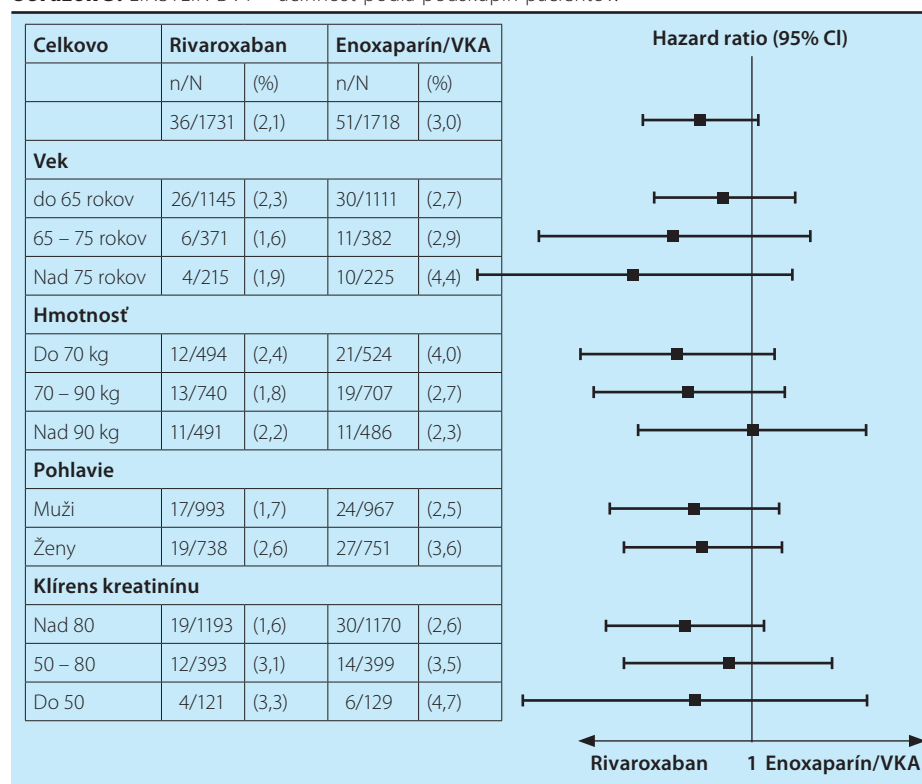
V štúdii EINSTEIN DVT sa u pacientov s akútnou symptomatickou proximálnou hĺbkovou žilovou trombózou bez symptomatickej PE ukázalo, že rivaroxaban je aspoň tak účinný

Tabuľka 2. EINSTEIN DVT – charakteristika pacientov.

	Rivaroxaban (n = 1,731)	Enoxaparin/ VKA (n = 1,718)
Muži (%)	57	56
Vek (roky)	56	56
BMI	28	28
Kreatinín klírens		
< 50 mL/min	7	7
50– < 80 mL/min	23	23
≥ 80 mL/min	69	68
Trvanie liečby (%)		
3 mesiace	12,0	11,8
6 mesiace	62,6	63,0
12 mesiacov	25,4	25,1

Obrázok 2. EINSTEIN DVT – výsledky z hľadiska účinnosti.**Tabuľka 3.** EINSTEIN DVT – výsledky z hľadiska bezpečnosti.

	Rivaroxaban (n = 1,718)		Enox/VKA (n = 1,711)		HR (95% CI)
	n	(%)	n	(%)	p hodnota
Prvé veľké alebo klinicky relevantné nežávažné krvácanie	139	(8,1)	138	(8,1)	0,97 (0,76 – 1,22) p = 0,77
Veľké krvácanie	14	(0,8)	20	(1,2)	
• úmrtie	1	(< 0,1)	5	(0,3)	
• do kritického orgánu	3	(0,2)	3	(0,2)	
• pokles HGB o viac ako 2 g/dL a/alebo transfúzie o viac ako 2 jednotky	10	(0,6)	12	(0,7)	
Klinicky relevantné nežávažné krvácanie	126	(7,3)	119	(7,0)	

Obrázok 3. EINSTEIN DVT – účinnosť podľa podskupín pacientov.

ako LMWH/VKA (má non-inferioritu): HR = 0,68 (95 % CI 0,44 – 1,04); p < 0,001, a má porovnateľnú bezpečnosť: HR = 0,97 (95 % CI 0,76 – 1,22); p = 0,77. Účinnosť a bezpečnosť sa potvrdila bez ohľadu na vek, hmotnosť, pohlavie, kreatinín klírens a eventuálne onkologické ochorenie. Nezistili sa žiadne znaky hepatálnej toxicity.

Výsledky štúdie EINSTEIN PE zatiaľ nie sú k dispozícii.

Štúdia EINSTEIN EXT

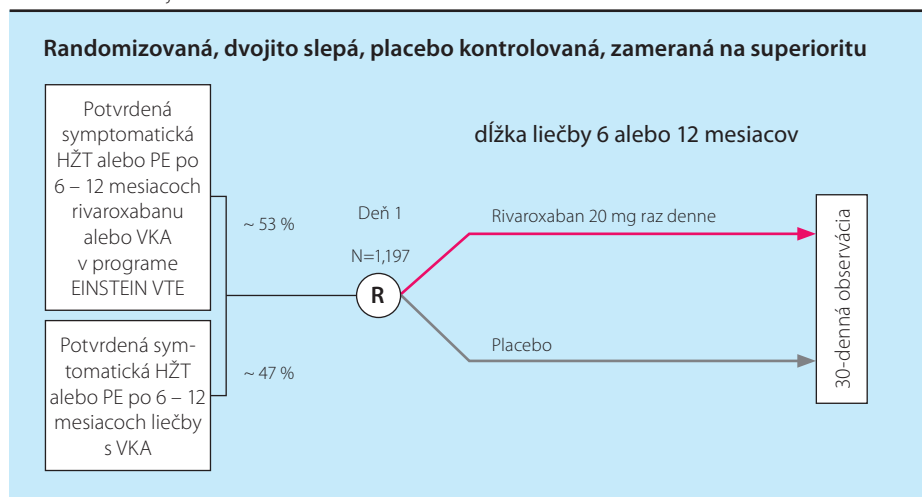
Primárnym cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť (superioritu) rivaroxabanu voči placebo v dlhodobej prevencii opakovaného venózneho tromboembolizmu (rekurentná hĺbková žilová trombóza, nefatálna a fatálna PE) po predchádzajúcej liečbe v trvaní 6 – 12 mesiacov, a to buď VKA alebo rivaroxabanom (obrázok 4). **EINSTEIN EXT** bola multicentrická, randomizovaná, dvojito slepá, placebom kontrolovaná štúdia, v ktorej bolo celkovo randomizovaných 1197 pacientov – 602 užívalo rivaroxaban a 594 placebo. Obe skupiny pacientov boli porovnateľné z hľadiska pohlavia, veku, hmotnosti, prítomnosti izolovanej DVT alebo PE, ako aj prítomnosti rizikových faktorov pre VTE (tabuľka 4).

Pacienti užívajúci rivaroxaban mali v porovnaní s tými, ktorí užívali placebo, signifikantne nižší výskyt opakovaného venózneho tromboembolizmu (tabuľka 5 a obrázok 5). U pacientov, ktorí po šiestich až dvanástich mesiacoch liečby VTE (s VKA alebo rivaroxabanom) pokračovali v liečbe rivaroxabanom po dobu ďalších 6 – 12 mesiacov, sa zistilo signifikantné zníženie relatívneho rizika opakovania VTE príhody o 82 % (HR = 0,184; p < 0,001). Z hľadiska bezpečnosti incidencia veľkého krvácania bola nízka (0,7 %; p = 0,11), vyššia bola incidencia klinicky významného, avšak nežávažného krvácania v porovnaní s placebovou skupinou (5,4 % vs. 1,2 %; p < 0,01).

Záver

Hĺbková žilová trombóza je závažným a potenciálne život ohrozujúcim ochorením (10). Súčasným celosvetovým štandardom liečby je iniciálne parenterálne podávanie LMWH/UHF alebo fondaparinux a následne perorálna liečba s VKA. Rivaroxaban, perorálny inhibitor faktora Xa, ponúka možnosť jednoduchšej liečby „jednou tabletou“ v krátkodobej i pokračujúcej liečbe venózneho tromboembolizmu, bez nutnosti laboratórneho monitorovania pacienta. V klinickom programe EINSTEIN mal rivaroxaban porovnateľnú účinnosť a podobný bezpečnostný profil ako liečba enoxaparínom a VKA pri liečbe

Obrázok 4. Dizajn štúdie EINSTEIN EXT.



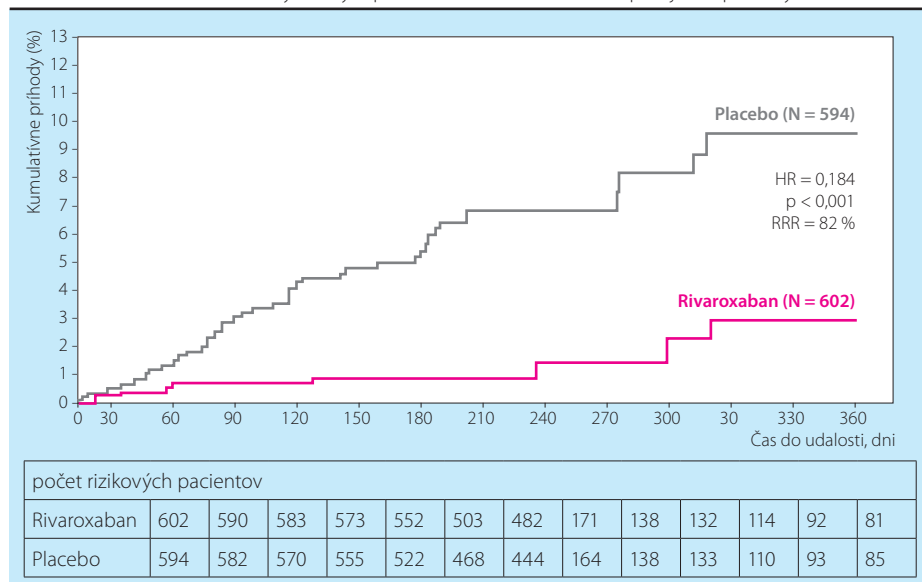
Tabuľka 4. EINSTEIN EXT – charakteristika pacientov.

	Placebo (n = 594)	Rivaroxaban (n = 602)
muži	57	59
vek	58	58
BMI	28	28
DVT	349 (59 %)	376 (63 %)
PE s alebo bez DVT	234 (39 %)	213 (35 %)
Pac. s idiopatickou DVT/PE	358 (60 %)	344 (57 %)
Pacienti s rizikovými faktormi	236 (40 %)	258 (43 %)

Tabuľka 5. EINSTEIN EXT – výsledky z pohľadu účinnosti.

	Placebo (n = 594) n (%)	Rivaroxaban (n = 602) n (%)
Symptomatická rekurentná HŽT	42 (7,1)	8 (1,3)
Rekurentná HŽT	31 (5,2)	5 (0,8)
Nefatálna PE	13 (2,2)	2 (0,3)
Fatálna PE	1 (0,2)	0
Nevysvetliteľné úmrtie (ak sa nedá vylúčiť PE)	0	1 (0,2)

Obrázok 5. EINSTEIN EXT – výsledky z pohľadu účinnosti – čas do prvej VTE príhody.



akútnej hĺbkovej žilovej trombózy. Pri pokračujúcej liečbe rivaroxaban v porovnaní s placebom dokázal o 82 % znížiť relatívne riziko opakovania epizódy VTE.

Na základe výsledkov klinického programu EINSTEIN možno konštatovať, že rivaroxaban bude mať uplatnenie v liečbe akútnej hĺbkovej žilovej trombózy, ako aj v sekundárnej prevencii opakovaných epizód VTE.

Odborný článok bol podporený edukačným grantom spoločnosti Bayer.

Literatúra

1. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 722–727.
2. Štvrtinová V, Hulín I. Klinická patofyziológia hĺbkovej žilovej trombózy. In: Choroby ciev (V. Štvrtinová – ed.). Bratislava, SAP 2008; 741–745.
3. Hull RD, Pineo GF. Medical treatment of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. In: Handbook of Venous Disorders. Guidelines of the American Venous Forum (P. Gloviczki – ed.). London, Hodder Arnold 2009; 221–238.
4. Bzdúchová O. Farmakologická liečba venózneho tromboembolizmu. In: Venózný tromboembolizmus – prevencia, diagnostika, liečba (V. Štvrtinová – ed.). Bratislava, Herba 2009; 161–173.
5. Lesný P. Endovaskulárna liečba a profylaxia venózneho tromboembolizmu. In: Venózný tromboembolizmus – prevencia, diagnostika, liečba (V. Štvrtinová – ed.). Bratislava, Herba 2009; 219–233.
6. Šeřfránek V. Chirurgická liečba akútnych venózných trombóz a embólií. In: Venózný tromboembolizmus – prevencia, diagnostika, liečba (V. Štvrtinová – ed.). Bratislava, Herba 2009; 209–218.
7. Turpie A, Lassen M, Kakkar A, et al. A pooled analysis of four pivotal studies of rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after orthopaedic surgery: Effect on symptomatic venous thromboembolism, death and bleeding. *Blood* 2008; 112: 136.
8. Manesh R, Patel MD, Kenneth W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
9. The EINSTEIN investigators. Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510.
10. Gašpar Ľ, Štvrtina S. Pľúcna embólia – definícia, klasifikácia, výskyt. In: Choroby ciev (V. Štvrtinová – ed.). Bratislava, SAP 2008; 784–786.

prof. MUDr. Viera Štvrtinová, PhD.

II. interná klinika LF UK
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
vieraštvtinova@centrum.cz



Viac informácií nájdete na

www.vaskularnamedicina.sk