
Új orális véralvadásgátlók

XI. Magyar Sürgősségi Orvostani Kongresszus

**Lovas András, Szegedi Tudományegyetem, Aneszteziológiai és
Intenzív Terápiás Intézet**



Véralvadásgátlók alkalmazási területei

- posztoperatív mélyvénás trombózis profilaxis
- mélyvénás trombózis, pulmonális embolia kezelése
- pitvarfibrilláció
- akut koronária szindróma



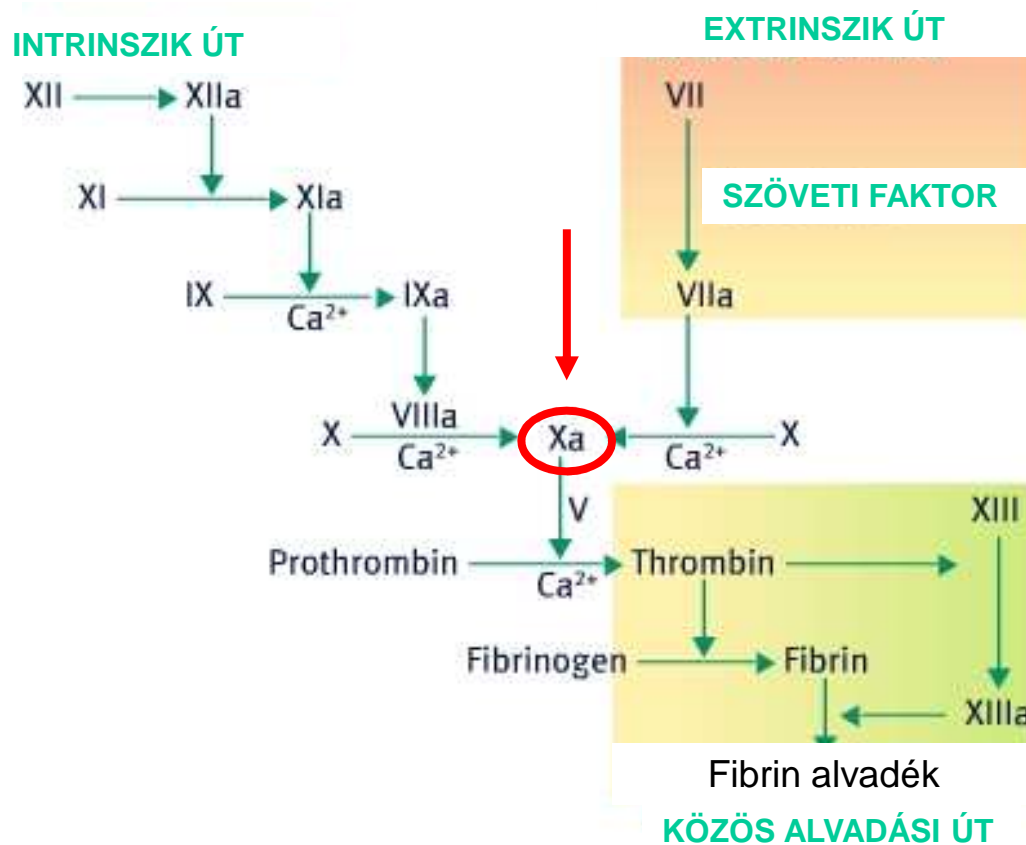
Magyarországon törzskönyvezett új orális véralvadásgátlók

- rivaroxaban (**Xarelto**[®]), dabigatran (**Pradaxa**[®]):
 - tromboembólia megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézist követően
 - stroke, szisztémás embolizáció megelőzése pitvarfibrillációban
 - mélyvénás trombózis kezelése, tüdő embolia megelőzése (egyelőre csak rivaroxaban)



Farmakodinámia (rivaroxaban) I

- rivaroxaban – oxazolidinon származék:
 - direkt Xa faktor inhibitor



Farmakodinámia (rivaroxaban) II

- rendkívül szelektív
- kötődik:
 - szabad Xa faktor
 - alvadékban kötött Xa faktor
 - protrombináz komplexben kötött Xa faktor



Farmakokinetika (rivaroxaban)

- orálisan adagolva jól felszívódik
- biohasznosulás 80-100%
- csúcshatás 3-4 óra múlva
- féléletidő 9-13 óra, elhúzódó hatás:
 - napi egyszeri adagolásra alkalmas
- 2/3 része a májban metabolizálódik (citokróm P450) – fele a vesén, fele a széklettel ürül
- 1/3 része változatlan formában ürül a vizeletben
- gyógyszer interakció:
 - azolok, HIV-proteáz inhibitorok (CYP, P-gp gátlás)



Farmakodinámia (dabigatran) I

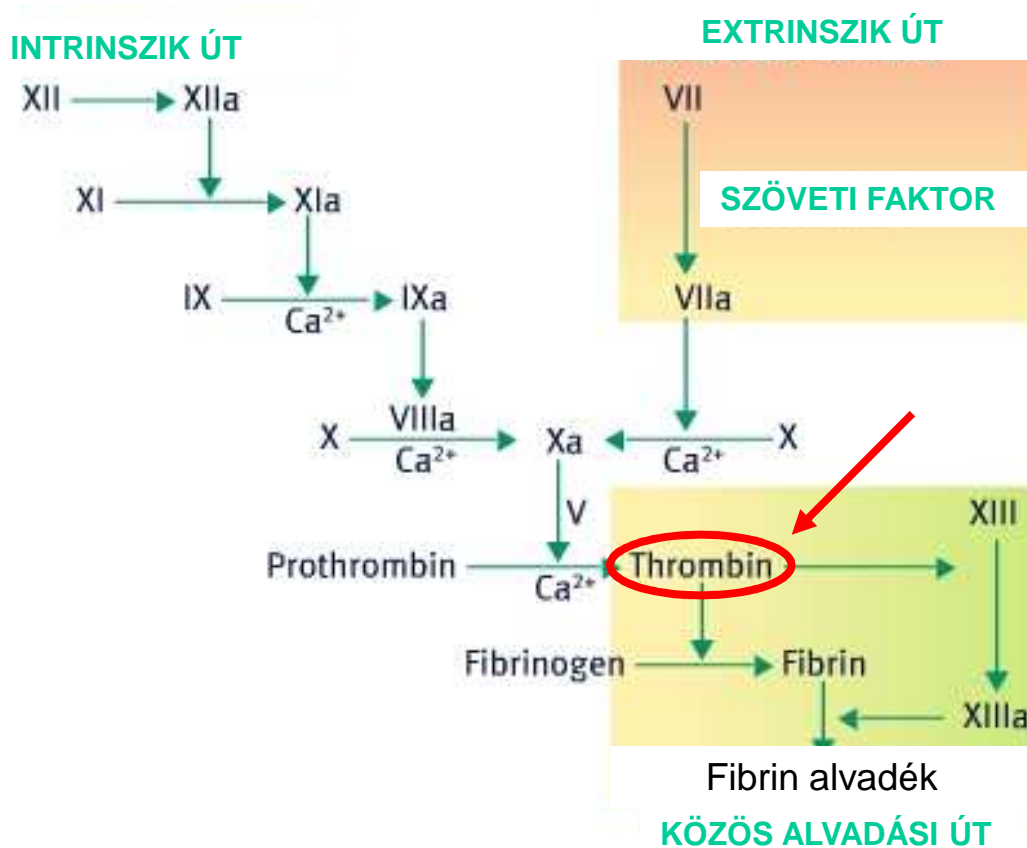


dabigatran – dabi Batman



Farmakodinámia (dabigatran) I

- dabigatran-etaxilát:
 - direkt trombin inhibitor



Farmakodinámia (dabigatran) II

- prodrog formájában szívódik fel:
 - nem specifikus észterázok hidrolizálják
- szelektíven, kompetitíven, reverzibilisen gátol:
 - szabad trombin
 - finbrinhez kötött trombin
 - trombociták trombin általi aktivációja



Farmakokinetika (dabigatran)

- orálisan adagolva jól felszívódik
- biohasznosulás 5-6%
- csúcshatás 1.5-3 óra
- féléletidő 12-14 óra, elhúzódó hatás:
 - napi egyszeri adagolásra alkalmas
- konjugációval a májban metabolizálódik
- 80% vizelettel, 20% széklettel ürül
- gyógyszer interakció:
 - protonpumpagátlók, amiodaron, verapamil, kinidin, azolok



Előnyök I

- szelektív támadáspont
- kiszámítható hatás
- orálisan alkalmazhatóak
- napi 1-2x adagolás



Előnyök II

- nem igényel monitorozást:
 - de hátrány, hogy nincs specifikus monitorozási lehetőség
- nem heparin szerű molekulák:
 - heparin indukálta trombocitopéniában is alkalmazhatóak
- kevesebb gyógyszer- és étel interakció:
 - főleg kumarinokkal szemben



Hátrányok

- nincs specifikus antidotumuk
- rövid féléletidő:
 - jó beteg compliance-t igényel
- máj- és veseelégtelenségben az adagolás módosítása szükséges
- ár



Klinikai vizsgálatok ortopéd műtéteknél I

- rivaroxaban:
 - II. fázisú klinikai vizsgálatok (ODIXa-KNEE, ODIXa-HIP)
 - kontroll: sc. adagolt enoxaparin
 - PE, MVT, mortalitás csökkenés dózis függően
 - 20 mg dózis felett növekvő vérzés kockázat
 - III. fázisú klinikai vizsgálatok (RECORD-1-4, 12500 beteg)
 - kontroll: sc. adagolt enoxaparin
 - egyszeri 10 mg rivaroxaban posztoperatív 6-8. órában
 - MVT 1% vs 2.6% (RRR 62%)
 - vérzéses szövődmények nem nőttek

Turpie AG et al. *Eur Heart J* 2008



Klinikai vizsgálatok ortopéd műtéteknél II

- dabigatran:
 - III. fázisú klinikai vizsgálatok (RE-MODEL, RE-MOBILIZE, RE-NOVATE, 7200 beteg)
 - műtét előtt és után adagolt 150-220 mg/nap dabigatran
 - kontroll sc. adagolt enoxaparin
 - hasonlóan hatásos a VTE megelőzésben
 - hasonló arányú major vérzés
 - egyforma hatásosság, egyforma biztonság térd- és csípő protézis műtéteknél

Eriksson BI et al *Lancet* 2007

Eriksson BI et al *Thromb Haemost* 2007



Tüdőembolia kezelése - rivaroxaban

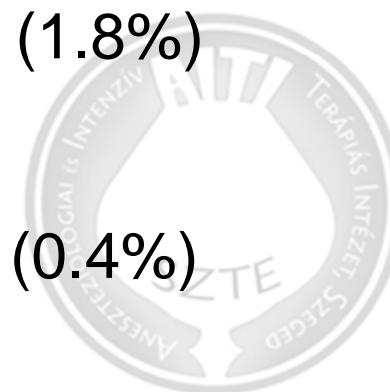
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism

The EINSTEIN-PE Investigators*

- 4832 beteg, napi 2x15 mg 3 hétig, majd napi 1x20 mg vs konzervatív terápia (enoxaparin, majd K-vitamin antagonista)
- rekurrens vénás tromboembolia 50 (2.1%) vs 44 (1.8%)
- major vérzés 26 (1.1%) vs 52 (2.2)%
- nem fatális intrakraniális vérzés 1 (<0.1%) vs 10 (0.4%)



Tüdőembolia kezelése - dabigatran

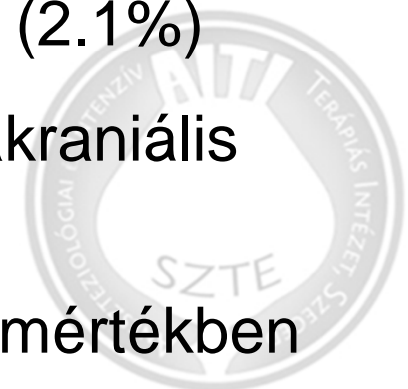
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

Sam Schulman, M.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.D.,
Patrick Mismetti, M.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D.,
David Baanstra, M.Sc., Janet Schnee, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D.,
for the RE-COVER Study Group*

- 2539 beteg, napi 2x150 mg vs warfarin parenterális antikoagulálást követően (medián 9 nap)
- rekurrens vénás tromboembólia 30 (2.4%) vs 27 (2.1%)
- major vérzés 20 (1.6%) vs 24 (1.9%), ebből intrakraniális 0 vs 3
- halálozás, ACS, emelkedett májfunkció hasonló mértékben



Pitvarfibrilláció kezelése I

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S.,
Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D.,
Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D.,
Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D.,
John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D.,
Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D.,
and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators*

- 14264 pitvarfibrilláló beteg, napi 1x20 mg rivaroxaban vs warfarin
- isémiás/vérzéses stroke, szisztémás embolizáció 188 (1.7%) vs 241 (2.2%) évente
- összes vérzéses szövődmény 1475 (14.9%) vs 1449 (14.5%) évente

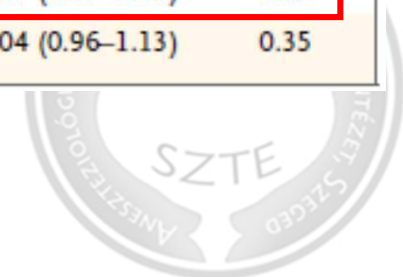


Intrakraniális vérzések a ROCKET vizsgálatban

Table 3. Rates of Bleeding Events.*

Variable	Rivaroxaban (N=7111)		Warfarin (N=7125)		Hazard Ratio (95% CI)†	P Value‡
	Events	Event Rate	Events	Event Rate		
	no. (%)	no./100 patient-yr	no. (%)	no./100 patient-yr		
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding§	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding						
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin ≥ 2 g/dl	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding¶	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.8	1151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35

Patel et al. *NEJM* 2011

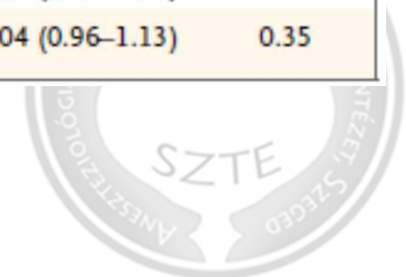


Fatális vérzések a ROCKET vizsgálatban

Table 3. Rates of Bleeding Events.*

Variable	Rivaroxaban (N=7111)		Warfarin (N=7125)		Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value [‡]
	Events	Event Rate	Events	Event Rate		
	no. (%)	no./100 patient-yr	no. (%)	no./100 patient-yr		
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding [§]	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding						
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin ≥ 2 g/dl	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding [¶]	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.8	1151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35

Patel et al. *NEJM* 2011



Pitvarfibrilláció kezelése II

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 17, 2009

VOL. 361 NO. 12

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*

- 18113 pitvarfibrilláló beteg, napi 2x110 vagy 150 mg dabigatran vs warfarin
- 110 mg: hasonló arányú stroke és szisztémás embolizáció, de kevesebb vérzés
- 150 mg: kevesebb stroke és szisztémás embolizáció, hasonló arányú vérzés



Akut koronária szindróma ellátás

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 5, 2012

VOL. 366 NO. 1

Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome

Jessica L. Mega, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Jean-Pierre Bassand, M.D.,
Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Christoph Bode, M.D., Paul Burton, M.D., Ph.D., Marc Cohen, M.D.,
Nancy Cook-Bruns, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Shinya Goto, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H.,
Alexei N. Plotnikov, M.D., David Schneider, M.D., Xiang Sun, Ph.D., Freek W.A. Verheugt, M.D.,
and C. Michael Gibson, M.D., for the ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators*

- 15526 beteg közelmúltban lezajlott ACS-val, 2x2.5 mg vagy 2x5 mg rivaroxaban vs placebo
- csökkent kardiovaszkuláris, stroke által okozott halálozás
- emelkedett intrakraniális és major vérzés kockázat
- megegyező fatális vérzéses kockázat

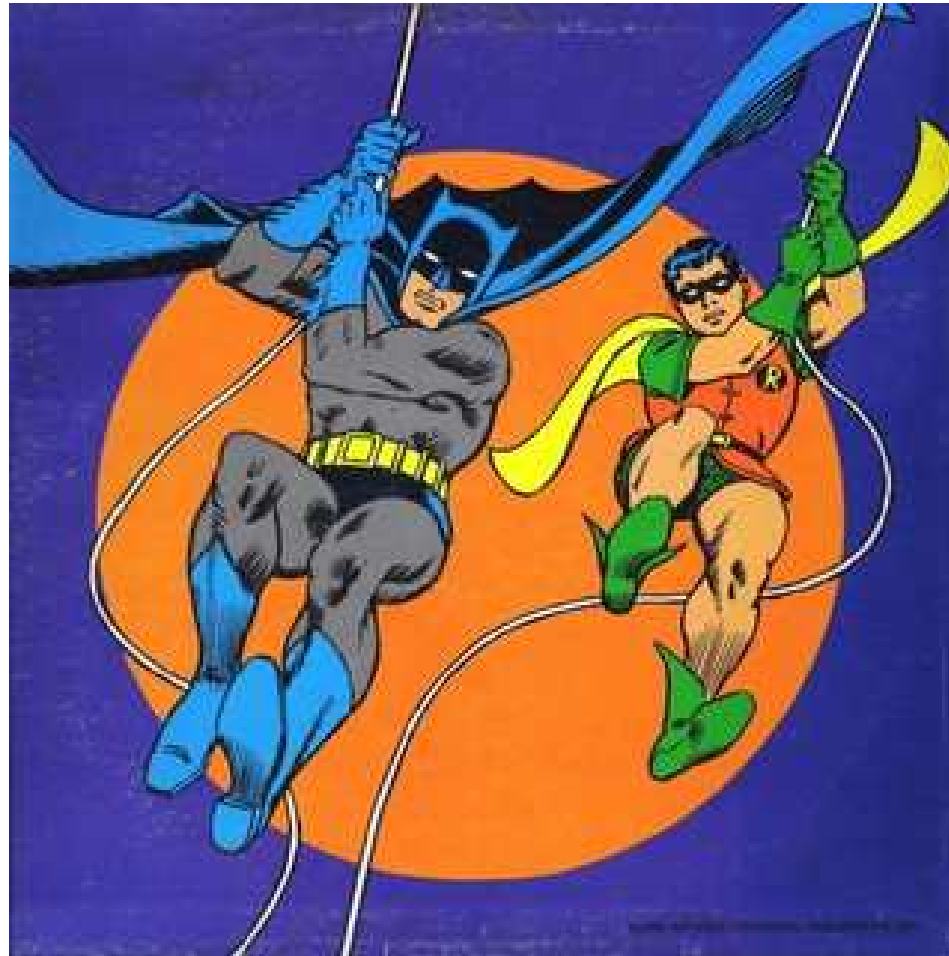


A jövő

- növekvő számú vizsgálati eredmények:
 - dabigatran ACS-ban (REDEEM)
 - rivaroxaban akut belgyógyászati betegek VTE profilaxisában (MAGELLAN)
- szélesedő indikációs kör
- növekvő új orális véralvadásgátlókkal kezelt beteg létszám



A jövő



Batman és Robin – dabigatran és rivaroxaban



Köszönöm a figyelmet!

