

Boda Zoltán dr., DEOEC II. sz. Belgyógyászati Klinika, Haemostasis Tanszék, Debrecen

Xarelto® tableta: innováció a trombózisprofilaxisban

AZ ANTIKOAGULÁNSKÉNT SZÉLES KÖRBE HASZNÁLT KIS MOLEKULATÖMEGŰ HEPARINOK ÉS K-VITAMIN ANTAGONISTÁK ALKALMAZÁSÁNAK OLYAN ISMERT KORLÁTAI VANNAK, AMI MIATT A MINDENNAPI KLINIKAI GYAKORLAT MÁR HOSSZÚ ÉVEK ÓTA IGÉNYEL HATÉKONY, DE KORSZERŰBB TERÁPIÁS LEHETŐSÉGET. A KÖZELMŰLTBAN MEGJELENT ÚJ TÍPUSÚ ANTIKOAGULÁNSOK KLINIKAILAG EFFEKTÍVEK, ORÁLISAN FIX-DÓZISBAN BIZTONSÁGOSAN ALKALMAZHATÓK, ÉS A TARTÓS KLINIKAI ALKALMAZÁS SORÁN SEM IGÉNYELNEK RENDSZERES LABORATÓRIUMI ELLENŐRZÉST. EZEK EGYIK KÉPVISELŐJE A RIVAROXABAN HATÓANYAGTARTALMÚ XARELTO® FILMTABLETTA.

Napjaink legszélesebb körben elterjedt antikoagulánsai a kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) és a K-vitamin antagonisták (kumarinok). Az LMWH-k, illetve a kumarinok alkalmazásának azonban jól ismert korlátai is vannak. A kis molekulatömegű heparinok injekciós készítmények, amelyeket subcután formában alkalmaznak. A K-vitamin antagonistá kumarinok orális készítmények ugyan, de tartós klinikai alkalmazásuk során rendszeres laboratóriumi ellenőrzést (INR-meghatározás) igényelnek, terápiás tartományuk szűk és hatásukat számos gyógyszer, illetve étrendi szokás jelentősen befolyásolja. A mindennapi klinikai gyakorlat már hosszú évek óta igényel olyan új típusú antikoagulánsokat, amelyek klinikailag effektívek, orálisan fix-dózisban biztonságosan alkalmazhatók, s a tartós klinikai alkalmazás során sem igényelnek rendszeres laboratóriumi ellenőrzést.

A rivaroxaban farmakológiai jellemzői

Az új típusú, direkt hatású, orális antikoagulánsok közül két új gyógyszer-csoport emelhető ki, az anti-Faktor Xa, illetve az anti-Faktor IIa támadáspontú gyógyszerek. Mindkét gyógyszer-csoporthoz tartozó új antikoagulánsok orálisan alkalmazhatók és laboratóriumi ellenőrzést nem igényelnek.

A Xarelto® tableta (rivaroxaban, BAY 59-7939) az új típusú antikoagulánsok közül az egyik legnagyobb reményekkel kecsegtető molekula. Orális, direkt (hatásához anti-thrombin-III molekula nem szükséges) anti-FXa hatású új antikoaguláns. A Bayer HealthCare Ag. (Wuppertal, Germany) terméke, korábban BAY 59-7939 néven volt ismert. Kémiai-lag thiophene-2-carboxamide származék, molekulatömege 435,89 g/mol (1. ábra). A rivaroxaban gyorsan felszívódik, bevitelét követően a csúcskoncentrációt 2-4 órával éri el, a molekula félélettideje 7-11 óra, a szervezetben nem akkumulálódik. Az orális rivaroxaban több mint 80%-ban hasznosul (bioavailability). Eliminációja 1/3 részben változatlan formában a vesén keresztül történik, míg a fennmaradó 2/3 rész a májban és a vesében metabolizálódik. Napi 30 mg rivaroxaban 68%-ban bénította az anti-FXa-t, 2,6-szeresére nyújtotta meg a prothrombin időt, 1,8-szeresére az aktivált par-tialis thromboplastin időt és 2,8-szeresére a Heptest-et (anti-FXa mérésére alkalmas módszer). A rivaroxaban az alvadási idők mellett képes volt megnyújtani a thrombin generációs assay-t, a vérlemezke-indukálta thrombin generációs időt és a prothrombinase-indukálta alvadási időt is. Hatását más gyógyszerek (digoxin, aszpirin vagy naproxen) nem befolyásolták (1, 2).

Xarelto® tablettával végzett klinikai tanulmányok

Rivaroxabannal a klinikai fázis-III vizsgálatok több irányban indultak. Három fő irány érdemel kiemelés.

1. Ortopédsebészet: a mélyvénás trombózis (MVT, vagy DVT) és a tüdőembólia (PE) megelőzése ortopédsebészeti nagy műtétek, csípő- és térdprotézis eseteiben: RECORD 1-3 vizsgálatok.

2. Belgyógyászat: az akut mélyvéna trombózis és az akut nem-masszív pulmonális embólia kezelése EINSTEIN-DVT/PE, illetve a betegek további követéses vizsgálata a vénás tromboembólia (VTE) recidívák megelőzése céljából: EINSTEIN-EXTENSION-tanulmány. További belgyógyászati klinikai vizsgálat a MAGELLAN-tanulmány, amelynek során belgyógyászati osztályokon hospitalizált súlyos betegek VTE profilaxisát vizsgálják.

3. Kardiológia: a ROCKET-AF-tanulmányban krónikus nem-valvularis pitvarfibrillációban az embóliás stroke profilaxisában hasonlítják össze a rivaroxaban és a warfarin effektivitását és biztonságosságát. Az ATLAS ACS TIMI51 vizsgálatban akut koronária szindrómás betegekben a szekunder prevencióra gyakorolt effektivitást tesztelik Xareltoval, a kontroll csoportban „standard antiplatelet” terápiát alkalmaznak.

Minden klinikai tanulmány multinacionális, multicentrikus, randomizált, nagy számú beteget magában foglaló, kontrollált, igen gondosan tervezett és kivitelezett vizsgálat. A klinikai fázis-III vizsgálatokba magyar ortopédsebészeti, belgyógyászati és kardiológiai centrumok is bekapcsolódtak. A rivaroxabannal végzett klinikai vizsgálatok közül elsőként az ortopédsebészeti tanulmányok fejeződtek be, s ennek eredményeként a rivaroxaban Xarelto® néven ortopédsebészeti profilaxis céljaira már hazánkban is elérhető új gyógyszer [6]. A Xarelto® forgalomban van 17 európai országban és Kanadában is.

• **A RECORD 1-vizsgálatba** csípő-protézis miatt operált betegeket vontak be. A betegek egyik csoportja napi 10 mg rivaroxaban, a kontroll csoport napi 40 mg enoxaparin sc. profilaxisban részesült. A vénás tromboembóliás profilaxist 35 napig alkalmazták. Az összes VTE gyakorisága 1,1% volt a rivaroxaban csoportban, míg 3,7% az enoxaparinnal kezeltékben (1. táblázat).

• **A RECORD 2-vizsgálat során** szintén csípő-protézis műtéten átesett betegekben hasonlították össze a hosszú távú rivaroxaban profilaxis (napi 10 mg 35 napig) hatását a rövid távú enoxaparinéval (napi 1x40 mg sc. 14 napig). A súlyos VTE-k aránya közel tízszer gyakoribb volt

1. TÁBLÁZAT: A XARELTO® TABLETTA ÉS AZ ENOXAPARIN INJ. EFFEKTIVITÁSÁNAK ÉS BIZTONSÁGOSÁGÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA ORTOPÉDSEBÉSZETI VÉNÁS TROMBOEMBÓLIA PROFILAXISBAN

SZÖVŐDMÉNY	XARELTO (10 MG)	ENOXAPARIN (40 MG SC.)	P-ÉRTÉK
RECORD1			
Össz-VTE	1,1%	3,7%	p<0,001
Súlyos VTE	0,2%	2,0%	p<0,001
Össz-vérzés	5,8%	5,8%	ns
Súlyos vérzés	0,3%	0,1%	ns
RECORD2			
Össz-VTE	2,0%	9,3%	p<0,001
Súlyos VTE	0,6%	5,1%	p<0,001
Össz-vérzés	6,5%	5,5%	ns
Súlyos vérzés	<0,1%	<0,1%	ns
RECORD3			
Össz-VTE	9,6%	18,9%	p<0,001
Súlyos VTE	1,0%	2,6%	p<0,001
Össz-vérzés	4,3 %	4,4%	ns
Súlyos vérzés	0,6%	0,5%	ns

az LMWH-s csoportban, mint a rivaroxabannal kezeltékben (5,1% vs. 0,6%).

• **A RECORD 3-vizsgálatban** térd-protézis műtéten átesett betegekben a műtétet követően 14 napig alkalmaztak napi 10 mg Xarelto® tablettát. A kontroll csoportban napi 1x40 mg enoxaparin inj.-t adtak. 79 VTE-t észleltek (824 betegből) a rivaroxabannal kezeltékben (9,6%), míg a kontroll csoportban 166 VTE fordult elő (878 betegből), ami 18,9%-nak felel meg.

Megbeszélés

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy az ortopédsebészeti nagyműtétek során a Xarelto® tablettá úgy volt képes szignifikánsan csökkenteni a vénás tromboembóliák gyakoriságát, hogy közben a vérzéses szövődmények számában szignifikáns különbséget nem észleltek. A RECORD 1-3 klinikai tanulmányok egyértelműen igazolták a Xarelto® tablettá hatékonyságát és biztonságosságát a csípő- és térdprotézis műtéten átesett betegek VTE profilaxisában.

Rövidítésjegyzék:

DVT [deep venous thrombosis]: mélyvénás trombózis
MVT: mélyvénás trombózis

PE (pulmonary embolism): tüdőembólia
VTE: vénás tromboembólia

Irodalom

1. Kubitz D, Haas S. Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2006; 15 (8): 843–855.
2. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-79-39 – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (3): 514–521.
3. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *New Engl J Med* 2008; 358: 2765–2775. (RECORD1)
4. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1–9. (RECORD2)
5. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *New Engl J Med* 2008; 358: 2776–2785. (RECORD3)
6. Alkalmazási előírás (Xarelto 10 mg filmtabletta)