

Dabigatran — czego nowego dowiadujemy się o tym leku z ostatnich badań?

Dabigatran — what is new that we have learned from the papers recently published?

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



Artykuł Pana dr. hab. n. med. Filipa M. Szymańskiego wprowadził nas w świat nowych informacji dotyczących doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*). Zapoznaliśmy się z kilkoma ważnymi doniesieniami, z których te najważniejsze, opublikowane w 2016 i 2017 roku,

to rejestr GLORIA-AF [1], prace Grahama i wsp. [2] oraz Nielsena i wsp. [3].

Analiza Grahama i wsp. jest bardzo ważna, ponieważ dotyczy grupy osób po 65. roku życia — czyli tych pacjentów, których najczęściej diagnozujemy i leczymy z powodu migotania przedsionków i u tych chorych też, co zrozumiale, istnieje potencjalnie większe ryzyko powikłań krwotocznych leczenia przeciwkrzepliwego. Analiza Grahama i wsp. stanowi poniekąd substytut badania *head-to-head* (bezpośrednie porównanie w prospektywnej próbie klinicznej) dwóch najczęściej stosowanych NOAC na świecie, w Europie i w Polsce: riwaroksabanu i dabigatranu. Ponieważ nadal nie ma badań typu *head-to-head* wykonanych metodą podwójnie zaślepionej próby, randomizowanych, odpowiadających na pytanie, który NOAC jest najlepszy, szczególnie wyczerpani jesteśmy na tego typu analizy. By miały one jakkolwiek sens, muszą obejmować dużą próbę (w badaniu Grahama i wsp. jest to wyjściowo kohorta 118 891 pacjentów > 65. roku życia), a jeżeli badane interwencje (riwaroksaban vs. dabigatran) nie były zaplanowane i poddane randomizacji (lekarz dowolnie wybierał riwaroksaban lub dabigatran wg swojego uznania), porównanie ma sens tylko wówczas, gdy sięgniemy po metody statystyczne określane mianem *propensity score*. W dużym uproszczeniu, metody *propensity score* po prostu niwelują efekt braku randomizacji. W typowym, zaślepionym badaniu klinicznym, rozlosowano by po połowie chorych do grupy dabigatranu lub riwaroksabanu, a więc grupy nie różniłyby się od siebie wiekiem, rozkładem płci, chorobami współistniejącymi, cechami socjoekonomicznymi itd. Skoro randomizacji

nie było i analizuje się rejestr, sięga się po *propensity score*, czyli rodzaj specjalnego programu statystycznego, który wybiera z bazy danych rekordy z grupy „riwaroksaban” oraz z grupy „dabigatran”, tak aby do ostatecznego porównania weszły dwa zbiory danych, pochodzące od nieróżniących się statystycznie wiekiem, płcią, chorobami współistniejącymi pacjentów. Wszystko po to, jak w analizie Grahama i wsp., aby odpowiedzieć, czy przepisanie seniorowi (osobie w wieku 65 lat i więcej) dabigatranu lub riwaroksabanu wpływa na różnice w zakresie częstości wystąpienia w przyszłości: udarów mózgu, udarów krwotocznych, dużych krwawień, krwawień z przewodu pokarmowego czy — najważniejsze — przeżycia (śmiertelność całkowita). Zastosowanie metod statystycznych typu *propensity score* zrewolucjonizowało poniekąd medycynę opartą na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*) i pozwala racjonalnie i odpowiedzialnie raportować tego typu porównania w dużych bazach danych — w tym przypadku w bazie pacjentów amerykańskiego ubezpieczyciela MEDICARE z lat 2011–2014.

Jak pamiętamy, analiza Grahama i wsp. wskazuje, że ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu jest porównywalne dla dabigatranu i riwaroksabanu. W zakresie krwawień wewnątrzczaszkowych bezpieczniejszy okazał się dabigatran (w analizie podgrup dabigatran od riwaroksabanu był szczególnie lepszy w podgrupie kobiet, osób między 75. a 84. rokiem życia oraz osób z punktacją w skali ryzyka udaru mózgu CHADS₂ > 2 punktów oraz w skali ryzyka krwawienia HAS-BLED > 2 punktów). Duże krwawienia z przewodu pokarmowego wystąpiły również częściej w grupie osób leczonych riwaroksabanem, ale leki nie różniły się wpływem na śmiertelność całkowitą. Jeszcze raz należy podkreślić, że w kategoriach hierarchii dowodów EBM najwyższe miejsce miałby wynik prospektywnego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie zaślepionej próby, badania klinicznego oceniającego dabigatran vs. riwaroksaban u osób po 65. roku życia. Ponieważ takie badanie nie istnieje i nie jest planowane, najwyższe miejsce w hierarchii dowodów ma zatem jego substytut (analiza Grahama i wsp.), a więc retrospektywna, nierandomizowana, otwarta próba leczeni-

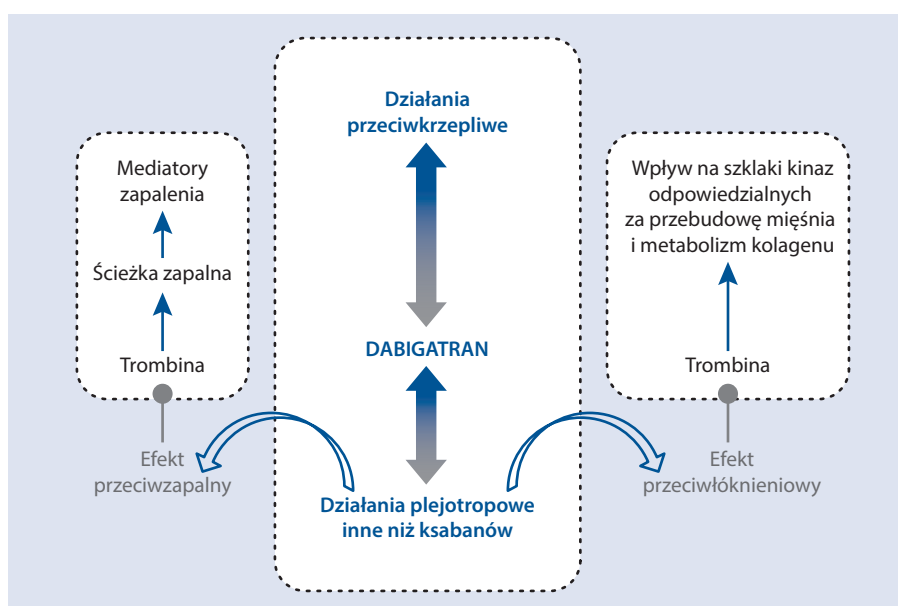
cza porównująca w kohorcie pacjentów po 65. roku życia stosowanie dabigatranu lub riwaroksabanu w rzeczywistej praktyce klinicznej, ale analizowana z zastosowaniem metody statystycznej typu *propensity score*. Nie trzeba też w tym miejscu przypominać, że taki materiał, paradoksalnie, może być bardziej cenny dla lekarza praktyka niż randomizowane badanie kliniczne. W tym ostatnim zawsze obowiązują ścisłe kryteria włączenia i wyłączenia chorych, natomiast w rejestrze znajdują się pacjenci często niespełniający tych kryteriów (rzeczywista praktyka kliniczna [*real life practice*]).

Równie dużym zainteresowaniem i oddźwiękiem spotkało się kolejne badanie zwane **analizą Nielsena i wsp.** To duńska praca, chociaż senior autor tego badania to guru nauki o NOAC — Brytyjczyk Gregory Y.H. Lip. Ta analiza obejmuje zatem europejskich pacjentów; jest nam bliższa również ze względu na fakt, że w Europie jest zarejestrowana mniejsza dawka dabigatranu 2×110 mg/24 h, nieobecna na rynku amerykańskim. Tym razem analizowana kohorta pacjentów to 55 644 osoby. Informacje pochodzą z trzech duńskich rejestrów z lat 2011–2016, obejmują zatem bardzo świeże dane kliniczne. Włączano do nich pacjentów z migotaniem przedsionków rozpoczynających *de novo* leczenie, obserwowanych średnio 2,5 roku, w średnim wieku około 74 lat. Istotą porównania było skupienie się tylko na pacjentach otrzymujących zredukowane dawki NOAC: apiksaban $2 \times 2,5$ mg/24 h lub riwaroksaban 15 mg/24 h lub dabigatran 2×110 mg/24 h lub też warfarynę pod kontrolą międzynarodowego współczynnika znormalizowanego. W tym wypadku również — aby wyeliminować zmienne zakłócające, których nie wykluczyła randomizacja — zastosowano jeden z modeli

propensity score. Okazało się, że w zakresie skuteczności przeciwudarowej i przeciwzakrzepowej trzy porównywane strategie (riwaroksaban, dabigatran, warfaryna) nie różniły się od siebie, choć czwarta opcja (apiksaban $2 \times 2,5$ mg) była nieco mniej skuteczna w prewencji udaru czy zatoru. Gdy analizowano jakiegokolwiek krwawienia, również trzy opcje leczenia były porównywalne (apiksaban, riwaroksaban, warfaryna), ale dabigatran w dawce 2×110 mg/24 h powodował zdecydowanie mniejsze ryzyko jakiegokolwiek krwawień. Analiza krzywych śmiertelności całkowitej zdawała się również faworyzować chorych, którym przepisano dabigatran w dawce 2×110 mg/24 h lub warfarynę, ale nie riwaroksaban czy apiksaban. Nielsen i wsp. sformułowali wniosek, że przy porównywalnej skuteczności zredukowanych dawek NOAC (może z wyjątkiem nieco mniej skutecznej dawki apiksabanu $2 \times 2,5$ mg/24 h), najbezpieczniejszą opcją leczenia okazał się dabigatran w dawce 2×110 mg/24 h.

W sukces temu badaniu przychodzi kolejna, podobna metodologicznie praca — **analiza Lai i wsp.** dotycząca chorych z Tajwanu leczonych dabigatranem lub riwaroksabanem. Obserwowano w tej grupie trend na korzyść dabigatranu vs. riwaroksabanu w zakresie większości analizowanych punktów końcowych, a w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych warfaryną, istotnie statycznie częściej dochodziło do zgonów u osób stosujących riwaroksaban w porównaniu z dabigatranem [4].

Pozostaje oczywiście zasadnicze pytanie, czy przesłanki farmakologiczne mogą uzasadniać potencjalne różnice w zakresie wpływu dabigatranu lub riwaroksabanu na rokowanie chorych z migotaniem przedsionków leczonych przeciwkrzepliwie? Teoretycznie można wyobrazić sobie twierdzącą



Rycina 1. Postulowane, dodatkowe mechanizmy działania dabigatranu, niezależne od jego działania przeciwkrzepliwego. Działanie przeciwzapalne i hamujące włóknienie, można by uznać za nowe, plejotropowe właściwości tego leku u chorych z migotaniem przedsionków

odpowiedź na to pytanie, bowiem mówimy o lekach o odmiennym mechanizmie działania (gatrany — inhibitory czynnika IIa, ksabany — inhibitory czynnika Xa). Postuluje się na przykład, że dabigatran wywiera dodatkowe działanie przeciwtrombinowe, niezwiązane z samym hamowaniem prokrzepliwych działań trombiny, ale również zależne od trombiny działanie przeciwzapalne czy zapobiegające włóknieniu, czego nie można spodziewać się po ksabanch. Skoro działa przeciwzapalnie czy hamuje włóknienie przedsionków nie tylko w mechanizmie działania przeciwkrzepliwego. Sugerowane mechanizmy takiego działania przedstawiono na rycinie 1. Oczywiście wymaga to przeprowadzenia dalszych badań porównawczych, nie tylko podstawowych, ale przede wszystkim klinicznych, a więc prospektywnego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie zaślepionej próby badania porównawczego dabigatranu z rivaroksabanem.

Już teraz jednak warto odnotować ten nowy rozdział zainteresowań dabigatranem. W najnowszej, jeszcze niewydrukowanej, pracy Nehaja i wsp. [5] wykazano, że już 2 godziny po podaniu dabigatranu następuje zmniejszenie ryzyka agregacji płytek zależnej od trombiny. Warto o tym pamiętać!

Konflikt interesów: honoraria wykładowe oraz udział w europejskich i krajowych komitetach doradczych następujących producentów NOAC: Bayer, Boehringer Ingelheim, MSD, Pfizer.

Piśmiennictwo

1. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al.; GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(7): 777–785.
2. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2016; 176(11): 1662–1671.
3. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2017; 356: j510.
4. Lai CL, Chen HM, Liao MT, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Dabigatran and Rivaroxaban in Atrial Fibrillation Patients. *J Am Heart Assoc.* 2017 Apr 24;6(4). pii: e005362 [Epub ahead of print].
5. Nehaj F, Sokol J, Moka M, et al. Thrombin Receptor Agonist Peptide-Induced Platelet Aggregation Is Reduced in Patients Receiving Dabigatran. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017 Jan 1: 1076029617713871. doi: 10.1177/1076029617713871 [Epub ahead of print].