

Badanie EINSTEIN-PE: riwaroksaban w leczeniu objawowej zatorowości płucnej

Summary of the article:

Buller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1287–1297

Łukasz Kołtowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

WSTĘP

Wyniki przedstawione na łamach *The New England of Medicine* badania pt. "Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism" są kolejnym silnym argumentem w rękach zwolenników nowoczesnego leczenia przeciwzakrzepowego [1]. Chcąc przybliżyć polskim lekarzom rezultaty i wnioski tego badania, poniżej przedstawiono streszczenie pracy.

Zachorowalność na zatorowość płucną (PE) szacuje się na 70 przypadków na 100 000 osób w ciągu roku, co w skali Polski przekłada się na 2500 chorych. Śmiertelność w ciągu pierwszych 3 miesięcy określa się na poziomie 10% [2]. Metodą referencyjną leczenia jest rozpoczęcie terapii od podania heparyny drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej, a następnie włączenie jednego z doustnych antagonistów witaminy K. Model ten stawia przed pacjentem konieczność wykonywania wstrzyknięć podskórnych (heparyna) i regularnych pomiarów międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) (leczenie doustne) [3–5]. Nowe leki doustne, których przedstawicielem jest bezpośredni inhibitor czynnika Xa — riwaroksaban, są pozbawione tych ograniczeń i stanowią potencjalnie atrakcyjną alternatywę dla tradycyjnego schematu terapii. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania riwaroksabanu u chorych z zakrzepicą żył głębokich i PE stała się przedmiotem programu naukowego EINSTEIN [6]. W omawianym artykule autorzy przedstawili wyniki badania EINSTEIN-PE skupiającego się na stosowaniu riwaroksabanu u chorych z PE [1].

METODY

Próba EINSTEIN-PE jest randomizowanym i otwartym badaniem porównującym leczenie riwaroksabanem ze standardową terapią enoksaparyną i antagonistą witaminy K u chorych z ostrą objawową PE. Kryteriami wyłączenia z badania były: wiek < 18 lat, przyjmowanie leków przeciwzakrzepo-

wych przez > 48 h przed randomizacją, wykonanie trombektomii, obecność filtra w żyłę główną dolną, zastosowanie fibrynolizy oraz przeciwwskazania do stosowania enoksaparyny, warfaryny lub acenokumarolu (pozostałe czynniki wyłączenia z badania przedstawiono w tabeli 1).

Chorzy przydzieleni do grupy leczonej riwaroksabanem otrzymali dawkę 15 mg 2 razy dziennie przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz dziennie. Długość terapii wynosiła 3, 6 lub 12 miesięcy i leżała w gestii lekarza prowadzącego, który przed randomizacją miał obowiązek ją określić. W grupie kontrolnej stosowano podskórnie enoksaparynę w dawce 1 mg/kg 2 razy dziennie, którą w ciągu pierwszego tygodnia zastąpiono warfaryną lub acenokumarolem pod kontrolą INR. Dopuszczalne było stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce do 100 mg lub kłopidogrelu w dawce 75 mg.

Tabela 1. Kryteria wyłączenia z badania EINSTEIN-PE

| |
|--|
| Klirens kreatyniny < 30 ml/min |
| Istotna klinicznie niewydolność wątroby (m.in. ostre i przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby) |
| Podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej 3 × powyżej górnej wartości normy |
| Bakteryjne zapalenie wsierdzia |
| Aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia stanowiące przeciwwskazanie do leczenia przeciwzakrzepowego |
| Znaczące nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe > 180 mm Hg lub rozkurczowe < 110 mm Hg) |
| Ciąża, karmienie piersią lub wiek rozrodczy bez antykoncepcji |
| Przyjmowanie silnych inhibitorów cytochromu P-450 3A4 (np. inhibitorów proteazy w leczeniu HIV, dożylnie ketokonazolu) |
| Przyjmowanie silnych agonistów cytochromu p-450 3A4 (np. rifampicyny, karbamazepiny lub fenytoiny) |
| Udział w innym badaniu klinicznym |
| Przewidywana długość życia poniżej 3 miesięcy |

Adres do korespondencji:

lek. Łukasz Kołtowski, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, tel/faks: +48 22 599 19 57, e-mail: lukasz@kolowski.com; twitter: @drkolowski; blog: www.koltowski.com

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Pierwszorzędownym punktem końcowym był nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej stwierdzany w przypadku ponownej PE lub zakrzepicy żył głębokich. Analiza bezpieczeństwa oceniała wystąpienie krwawienia wymagającego interwencji ze strony lekarza lub przerwania stosowanego leczenia [7]. Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano duże krwawienia, zgon z dowolnej przyczyny, incydenty sercowo-naczyniowe (ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwieny, przemijający epizod niedokrwieny mózgu lub zatorowość obwodową) oraz korzystny efekt kliniczny uwzględniający wystąpienie łącznie pierwszorzędownego punktu końcowego i dużego krwawienia.

Analizy statystyczne zakładały porównanie obu terapii pod kątem ich równorzędności w zakresie analizowanych punktów końcowych (*non-inferiority*). Zgodnie z przyjętym protokołem badania rekrutację przerwano w momencie wystąpienia 88 pierwszorzędownych incydentów klinicznych. Przy założeniu częstości zdarzeń na poziomie 3% oszacowano wielkość grupy na 3000 chorych.

WYNIKI

Rekrutację do badania prowadzono w 263 ośrodkach z 38 krajów, w tym 10 z Polski. Łącznie w badaniu wzięło udział 4832 pacjentów, w tym 2420 w grupie riwaroksabanu i 2413 w grupie terapii standardowej. Szczegółową charakterystykę zawarto w tabeli 2. W grupie kontrolnej średni czas leczenia enoksaparyną przed włączeniem antagonisty witaminy K wyniósł 8 dni. Wartość terapeutyczna INR (2,0–3,0) w ostatnim dniu stosowania enoksaparyny została osiągnięta u 83% chorych. W trakcie leczenia doustnego udało się go utrzymać w zakresie docelowym przez 62,7% czasu terapii. Przez kolejne 15,5% czasu INR był większy od 3,0, a przez 21,8% czasu mniejszy od 2,0. W grupie leczonej riwaroksabanem u 94,2% chorych aderenza do terapii wynosiła > 80%.

Pierwszorzędowny punkt końcowy w postaci nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej z ponowną PE lub zakrzepicą żył głębokich wystąpił u 50 (2,1%) chorych w grupie leczonej riwaroksabanem i u 44 (1,8%) osób w grupie kontrolnej (tab. 3). Analiza potwierdziła, że nowa terapia jest nie gorsza od interwencji kontrolnej ($p < 0,003$), nie wykazując jednocześnie jej przewagi ($p = 0,57$). W pierwszych 21 dniach pierwszorzędowny punkt końcowy wystąpił odpowiednio u 18 (0,7%) i 21 (0,9%) chorych (ryc. 1A). W zakresie oceny bezpieczeństwa duże krwawienia lub krwawienia istotnie klinicznie stwierdzono u 249 (10,3%) pacjentów w grupie leczonej riwaroksabanem i u 274 (11,4%) osób w grupie kontrolnej [iloraz szans (HR) 0,90; 95% CI 0,76–1,07; $p = 0,23$] (ryc. 1B). Analiza uwzględniająca wyłącznie duże krwawienia wykazała, że wystąpiły one u 26 (1,1%) chorych leczonej riwaroksabanem i u 52 (2,2%) osób przyjmujących enoksaparynę (HR 0,49; 95% CI 0,31–0,79; $p = 0,003$) (ryc. 1C). Zdefiniowaną wcześniej korzyść kliniczną odniosło 83 (3,4%) chorych w grupie riwaroksabanu i 96 (4,0%) osób w grupie

Wyniki do zapamiętania

- Riwaroksaban skutecznie redukował ryzyko nawrotu zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich na poziomie porównywalnym z terapią standardową (2,1% vs. 1,8%; $p = 0,003$ — analiza *non-inferiority*).
- Riwaroksaban 2-krotnie silniej zmniejszał ryzyko dużych krwawień w porównaniu z terapią standardową (1,1% vs. 2,2%, $p = 0,003$).

kontrolnej (HR 0,85; 95% CI 0,63–1,14; $p = 0,28$). Analiza podgrup nie wykazała istotnych różnic w zakresie wyników względem populacji ogólnej.

DYSKUSJA

Wyniki badania EINSTEIN-PE oceniającego leczenie chorych z objawową PE pokazały, że stosowanie doustne riwaroksabanu zapewnia równie skuteczną profilaktykę epizodów zakrzepowo-zatorowych co leczenie standardowe, nie zwiększając ryzyka krwawień. Uzyskane wyniki wydają się być spójne z innymi badaniami, w których oceniano skuteczność riwaroksabanu zarówno w zakresie zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym (1,6–2,7%), jak i ryzyka krwawień (1,4–2,4%) [7, 8].

Warto zwrócić uwagę, że w odróżnieniu od omawianego badania, we wcześniejszych próbach klinicznych oceniających inne nowoczesne leki przeciwkrzepliwie (tj. dabigatran) w początkowej fazie leczenia stosowano przejściowo dawki heparyn drobnocząsteczkowych [8, 9]. W badaniu EINSTEIN-PE przyjęto strategię „jednego leku”, dlatego od momentu postawienia diagnozy riwaroksaban był jednym lekiem przeciwkrzepliwym podawanym choremu, co uprościło schemat terapii, choć w zasadzie wszyscy chorzy przed włączeniem do badania, oczekując na diagnozę, otrzymali wstępną dawkę heparyny drobnocząsteczkowej. U większości pacjentów (60%) stosowano ją nie dłużej niż przez 1 dzień, a u zaledwie 2% > 2 dni. Tak krótki okres nie został uznany za istotny klinicznie i mogący wpłynąć na wyniki badania.

Jak przekonują autorzy, włączona do badania grupa chorych była reprezentatywna dla populacji ogólnej. Łącznie maszyną PE rozpoznano u 1173 (25%) pacjentów, u tylu samo chorych rozpoznano współistniejącą objawową zakrzepicę żył głębokich [5, 8, 10].

Najważniejszym czynnikiem wpływającym na skuteczność leczenia antagonistami witaminy K jest utrzymanie terapeutycznej wartości INR. W omawianym badaniu cel terapeutyczny (INR 2,0–3,0) udało się utrzymać przez 62,7% czasu, co daje wynik w pełni porównywalny z innymi próbami klinicznymi [1, 6, 9].

W odpowiedzi na pojawiające się obawy, że stosowanie jednakowej dawki riwaroksabanu u wszystkich chorych może mieć niekorzystne skutki kliniczne, badacze przepró-

Tabela 2. Charakterystyka populacji

| | Riwaroksaban (n = 2419) | Terapia standardowa (n = 2413) |
|---|----------------------------|-----------------------------------|
| Średni wiek [lata] | 57,9 ± 7,3 | 57,5 ± 7,2 |
| Płeć męska | 1309 (54,1%) | 1247 (51,7%) |
| Masa ciała: | | |
| ≤ 50 kg | 38 (1,6%) | 43 (1,8%) |
| > 50–100 kg | 2034 (84,1%) | 2010 (83,3%) |
| > 100 kg | 345 (14,3%) | 359 (14,9%) |
| Brak danych | 2 (< 0,1%) | 1 (< 0,1%) |
| Klirens kreatyniny: | | |
| < 30 ml/min | 4 (0,2%) | 2 (< 0,1%) |
| Od 30 do < 50 ml/min | 207 (8,6%) | 191 (7,9%) |
| Od 50 do < 80 ml/min | 637 (26,3%) | 593 (24,6%) |
| ≥ 80 ml/min | 1555 (64,3%) | 1617 (67,0%) |
| Brak danych | 16 (0,7%) | 10 (0,4%) |
| Metoda diagnostyczna: | | |
| Spiralna tomografia komputerowa | 2114 (87,4%) | 2076 (86,0%) |
| Scyntygrafia wentylacyjna | 284 (11,7%) | 326 (13,5%) |
| Angiografia tętnic płucnych | 20 (0,8%) | 10 (0,4%) |
| Brak danych | 1 (< 0,1%) | 1 (< 0,1%) |
| Anatomiczna ocena nasilenia zatorowości płucnej: | | |
| Ograniczona: ≤ 25% unaczynienia 1 płata płuc | 309 (12,8%) | 299 (12,4%) |
| Pośrednia | 1392 (57,5%) | 1424 (59,0%) |
| Masywna: > 25% unaczynienia płuc | 597 (24,7%) | 576 (23,9%) |
| Brak możliwości oceny | 121 (5,0%) | 114 (4,7%) |
| Współistniejąca objawowa zakrzepica żył głębokich | 606 (25,1%) | 590 (24,5%) |
| Hospitalizacja | 2156 (89,1%) | 2160 (89,5%) |
| Przyjęcie na Oddział Intensywnej Opieki | 311 (12,9%) | 289 (12,0%) |
| Czas od objawów do randomizacji [dni]: średnia (rozstęp ćwiartkowy) | 4 (2,0–8,0) | 4 (2,0–9,0) |
| Przyczyna zatorowości płucnej: | | |
| Bez przyczyny | 1566 (64,7%) | 1551 (64,3%) |
| Niedawna operacja lub uraz | 415 (17,2%) | 398 (16,5%) |
| Unieruchomienie | 384 (15,9%) | 380 (15,7%) |
| Terapia hormonalna | 207 (8,6%) | 223 (9,2%) |
| Aktywna choroba rozrostowa | 114 (4,7%) | 109 (4,5%) |
| Wywiad trombofilii | 138 (5,7%) | 121 (5,0%) |
| Wywiad epizodu zakrzepowo-zatorowego | 455 (18,8%) | 489 (20,3%) |

wadzili liczne analizy podgrup, uwzględniając wiele czynników ryzyka, tj. wiek, płeć, otyłość, stopień uszkodzenia nerek czy rozległość PE. W każdej z analizowanych podgrup uzyskane wyniki były równie korzystne. Stosowana przez autorów badania początkowa dawka riwaroksabanu wynosiła 15 mg 2 razy dziennie i była o 50% wyższa od zalecanej dawki podtrzymującej 20 mg raz dziennie. Jak tłumaczy autorzy, decyzja o zastosowaniu intensywnego leczenia przeciwkrzepliwego przez okres pierwszych 3 tygodni została podjęta na podstawie wyników wcześniejszych badań. Wykazano w nich, że zbyt słabe hamowanie kaskady krzepnięcia wiązało się z wysokim ryzykiem nawrotu choroby [4, 7, 11, 12].

W opisanym badaniu wysokie dawki badanego leku nie zwiększały ryzyka krwawień wewnętrznych, co sta-

nowiło ważny punkt oceny bezpieczeństwa. W perspektywie całego badania u chorych leczonych riwaroksabanem stwierdzono mniej powikłań krwotocznych, co stanowiło element zaskoczenia dla badaczy i wymaga dalszej analizy. Ponadto analizy drugiej fazy wykazały, że stosowanie riwaroksabanu w dawce podzielonej (2 razy dziennie) przekłada się na wcześniejszą stabilizację i wyższe stężenie leku w surowicy oraz skuteczniejszą rezolucję skrzepliny ocenianej po 3 tygodniach terapii [13, 14].

Wymieniając potencjalnie ograniczenia badania, autorzy zwrócili uwagę na konsekwencje wynikające z otwartego charakteru próby. Świadomość stosowanej molekuly przełożyła się na wzmoczoną czujność lekarzy wobec ewentualnego wystąpienia nawrotu choroby, w efekcie w grupie leczonej riwaroksabanem istotnie częściej wykonywano badania diagno-

Table 3. Wyniki

| | Rivaroksaban | Terapia standardowa | Iloraz szans (95% CI) | P |
|--|--------------|---------------------|-----------------------|--------|
| Skuteczność | | | | |
| Analiza <i>intention-to-treat population</i> | 2419 | 2413 | | |
| Nawrót choroby zakrzepowo-zatorowej | 50 (2,1%) | 44 (1,8%) | 1,12 (0,75–1,68) | 0,003† |
| Prezentacja nawrotu epizodu zakrzepowo-zatorowego: | | | | |
| PE zakończona zgonem | 2 | 1 | | |
| Zgon mogący wynikać z PE | 8 | 5 | | |
| PE niepowikłana zgonem | 22 | 19 | | |
| Nawrót zakrzepicy żył głębokich z towarzyszącą PE | 0 | 2 | | |
| Nawrót zakrzepicy żył głębokich | 18 | 17 | | |
| Korzyść kliniczna (choroba zakrzepowo-zatorowa + duże krwawienia) | 83 (3,4%) | 96 (4,0%) | 0,85 (0,63–1,14) | 0,28 |
| Ocena bezpieczeństwa | | | | |
| Liczba pacjentów | 2412 | 2405 | | |
| Epizod dużego lub istotnego klinicznie krwawienia w trakcie leczenia | 249 (10,3%) | 274 (11,4%) | 0,90 (0,76–1,07) | 0,23 |
| Duże krwawienia: | | | | |
| Dowolne | 26 (1,1%) | 52 (2,2%) | 0,49 (0,31–0,79) | 0,003 |
| Powikłane zgonem | 2 (< 0,1) | 3 (0,1) | | |
| Zaotrzewnowe | 0 | 1 (< 0,1) | | |
| Wewnątrzczaszkowe | 2 (< 0,1) | 2 (< 0,1) | | |
| Inne krwawienia niezakończone zgonem z miejsca o wysokim ryzyku | 7 (0,3%) | 26 (1,1%) | | |
| Związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl lub wymagające transfuzji ≥ 2 j. krwi | 17 (0,7%) | 26 (1,1%) | | |
| Krwawienia istotne klinicznie niespełniające kryteriów dużego krwawienia | 228 (9,5%) | 235 (9,8%) | | |
| Zgon w trakcie okresu leczenia | 58 (2,4%) | 50 (2,1%) | 1,13 (0,77–1,65) | 0,53 |
| Przyczyna zgonu: | | | | |
| PE | 11 | 7 | | |
| Krwawienia | 5* | 4* | | |
| Nowotwór | 20 | 23 | | |
| Zawał serca | 2 | 1 | | |
| Udar mózgu | 2 | 1 | | |
| Inna choroba serca lub płuc | 4 | 4 | | |
| Zakażenia lub posocznica | 10 | 6 | | |
| Inne | 4 | 4 | | |

PE — zatorowość płucna; *Trzech chorych w grupie leczonej rivaroksabanem i jeden chory w grupie kontrolnej zmarli z powodu krwawienia, do którego doszło po zaprzestaniu leczenia przeciwzakrzepowego; †wartość p dla analizy *non-inferiority*

styczne. Mimo to w obu grupach ryzyko zdarzeń było podobne (10,2% w grupie badanej i 9,7% w grupie kontrolnej).

WNIOSKI

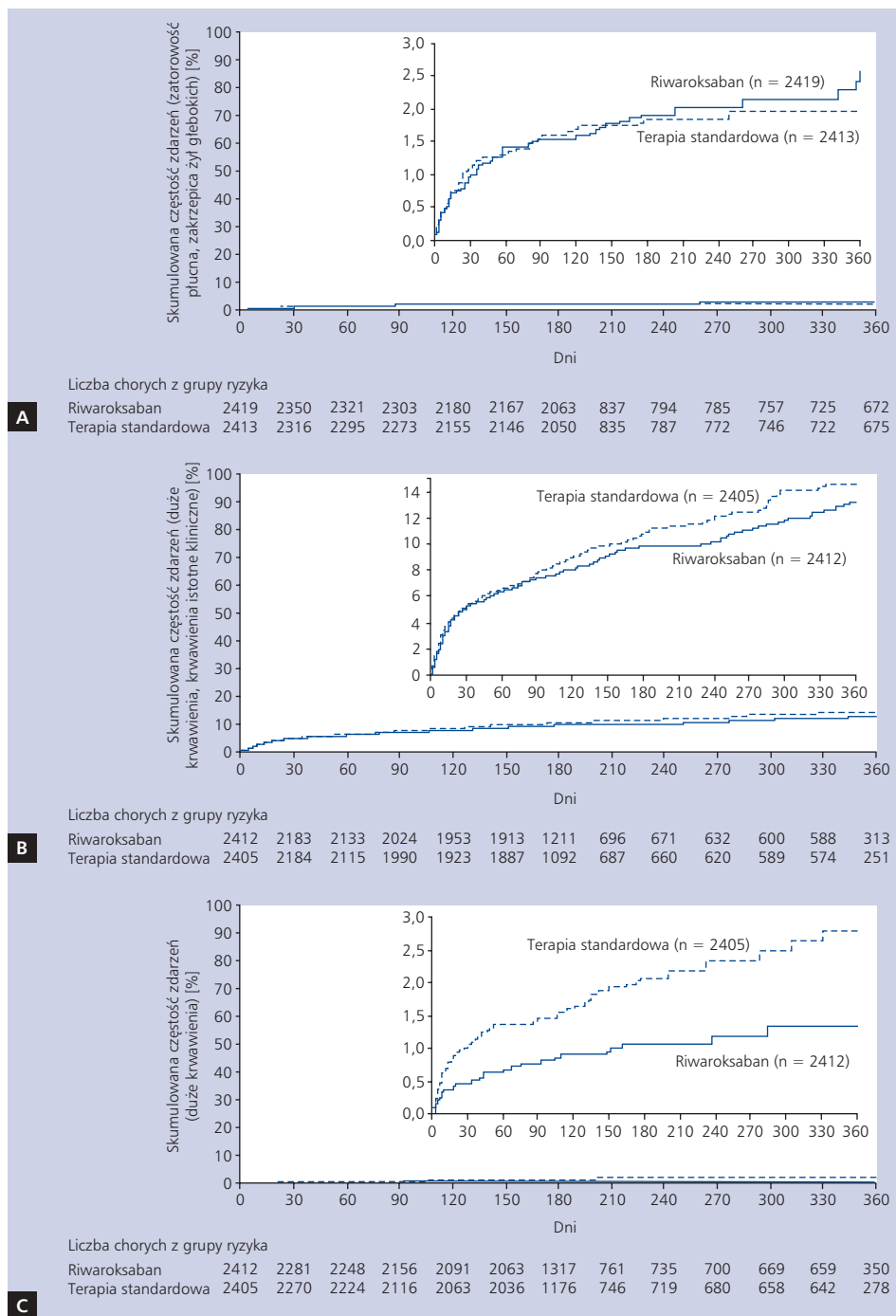
Podsumowując, autorzy stwierdzili, że wyniki badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rivaroksabanu jako jedyne leku przeciwzakrzepowego u chorych z objawową PE. Podkreślili również, że obok zakrzepicy żył głębokich jest to kolejne ważne wskazanie do stosowania nowoczesnych doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Badanie było sponsorowane przez Bayer HealthCare i Janssen Pharmaceuticals.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Buller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1287–1297.
2. Lankeit M, Konstantinides S. Mortality risk assessment and the role of thrombolysis in pulmonary embolism. *Critical Care Clin*, 2011; 27: 953–967, vii–viii.
3. Douketis JD, Kearon C, Bates S et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*, 1998; 279: 458–462.
4. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet*, 1960; 1: 1309–1312.
5. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008; 29: 2276–2315.
6. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2499–2510.
7. Buller HR, Cohen AT, Davidson B et al. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med*, 2007; 357: 1094–1104.
8. Buller HR, Gallus AS, Pillion G et al. Enoxaparin followed by once-weekly idraparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial. *Lancet*, 2012; 379: 123–129.



Rycina 1. Wyniki badania EINSTEIN-PE. **A.** Pierwszorzędowy punkt końcowy (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich); **B.** Ocena bezpieczeństwa (duże krwawienia, krwawienia istotne klinicznie); **C.** Duże krwawienia

- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2342–2352.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1695–1702.
- Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 1992; 327: 1485–1489.
- Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA*, 2005; 293: 681–689.
- Mueck W, Lensing AW, Agnelli G et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinetics*, 2011; 50: 675–686.
- Agnelli GA, Gallus S, Goldhaber Z et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation*, 2007; 116: 180–187.