

Uusia lääkkeitä eteisvärinän anti-koagulaatiohoitoon – väistykö varfariini?

Varfariini on ollut käytössä yli 50 vuoden ajan, ja sen eteisvärinään liittyvää aivohalvauksen riskiä vähentävä teho on osoitettu lukuisissa etenevissä satunnaistetuissa tutkimuksissa (Hart ym. 2007). Suotuisa vaikutus on voitu todeta myös väestötutkimuksissa (Rietbrock ym. 2009, Singer ym. 2009). Niinpä varfariinin käyttöä on suositeltu painokkaasti nykyisissä hoitosuosituksissa (Camm ym. 2010, Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2011).

Varfariinihoito on tunnetusti osalle potilaista hankalaa, ja tämä lääke on käytössä korkeintaan noin 60 %:lla antikoagulaatiohoitoa (AK-hoito) tarvitsevista eteisvärinäpotilaista. AK-hoidon keskeyttäminen on myös yleistä (Gallagher ym. 2008). Edes tutkimusolosuhteissa ei parhaassakaan keskuksissa päästä suosituksen mukaiselle INR-tasolle kuin noin 75 %:lla potilaista (Wallentin ym. 2010). Näin ollen voidaan arvioida, että antikoagulaatiota tarvitsevista eteisvärinäpotilaista asianmukaista hoitoa saa enintään puolet.

Vastikään julkaistussa ARISTOTLE-tutkimuksessa sekä sitä edeltäneissä RELY- ja ROCKET-AF-tutkimuksissa uusia suun kautta otettavia antikoagulantteja verrattiin varfariiniin. Tutkimusten aineisto koostui yhteensä yli 50 000 eteisvärinäpotilaasta, joilla oli aivohalvauksen riskitekijöitä. Tutkitut lääkkeet olivat apiksabaani (ARISTOTLE), dabigatraani (RELY) ja rivaroksabaani (ROCKET-AF) (Connolly ym. 2009, Connolly ym. 2010, Granger ym. 2011, Patel ym. 2011). ROCKET-AF-tutkimuksen sisäänottokriteerit olivat jonkin verran tiukemmat kuin kahdessa muussa tutkimuksessa, mutta kaikkien kolmen tutkimuksen koehenkilöt edustavat hyvin tavallisia AK-hoitoa tarvitsevia eteisvärinäpotilaita.

Tutkimusten ensisijaisena tavoitteena oli osoittaa uudet antikoagulantit vähintään samanveroisiksi rutiininomaisen varfariinihoidon kanssa. Tämä tavoite toteutui hyvin kaikissa tutkimuksissa. Lähtöryhmien mukaisissa ana-

lyyseyssä (intention-to-treat analysis) aivohalvaukset ja systeeminen embolisaatio vähenivät 35 %:lla RELY:ssä, 21 %:lla ARISTOTLE:ssä ja 12 %:lla ROCKET-AF:ssä. Viime mainittu tulos ei kuitenkaan ollut merkitsevä. Toinen yhtenevä ja merkittävä tulos oli kokonaiskuolleisuuden väheneminen 8–12 %:lla. Kolmas ja ehkä huomattavin löydös oli, että AK-hoidon pelätyin komplikaatio eli kallonsisäinen verenvuoto väheni kaikkia uusia valmisteita käytettäessä merkitsevästi verrattuna varfariiniin; riski pieneni 33–59 %. Vuotojen kokonaismäärissä kaikki tutkitut lääkkeet olivat vähintään yhtä turvallisia kuin varfariini.

Kunkin yksittäisen tutkimuksen tulosta vahvistaa se, että kaikkien kolmen tutkimuksen tulokset kaikissa merkittävässä tapahtumissa ovat hyvin yhteneväiset. Summattuna tutkimustulokset kertovat, että nämä uudet antikoagulantit eivät ole ainoastaan vähintään samanveroisia varfariinin kanssa vaan niihin liittyy jonkin verran pienempi aivohalvauksen ja kuolleisuuden riski ilman vuotoriskin lisääntymistä. Lisäksi valmisteiden käyttäjällä on merkitsevästi pienempi kallonsisäisen vuodon riski.

Asetyyylisalisyylihapolla (ASA) ei mielestämme ole enää aiheellista hoitaa eteisvärinäpotilaita, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä. Jo pitkään on tiedetty, että ASAn teho varfariiniin verrattuna on selkeästi huonompi, ja aiemmin tänä vuonna valmistuneessa tutkimuksessa ASA osoittautui merkittävästi huonommaksi aivohalvauksen estossa apiksabaaniin verrattuna (Connolly ym. 2011). Vuotoriski oli ASAA ja apiksabaania saaneilla potilailla yhtä suuri.

Dabigatraani on saanut äskettäin viranomaishyväksynnän eteisvärinäpotilaan antikoagulanttina, ja rivaroksabaani sekä apiksabaani tulevat luultavasti myös pian näiden potilaiden käyttöön. On hyödyllistä, että valmisteita tulee olemaan enemmän kuin yksi. Tällöin kuhunkin tilanteeseen voidaan valita sopiva antikoagulantti ja ainakin eräiden

valmisteiden annokset on myös mahdollista säätää sopiviksi. Kaikkien kolmen valmisteen kinetiikka on hyvin samanlainen. Huippupitoisuus saavutetaan noin kahdessa tunnissa ja puoliintumisaika on noin 12 tuntia; rivaroksabaanin puoliintumisaika voi tosin olla hiukan lyhyempi kuin apiksabaanilla ja dabigatraanilla (Ufer 2010). Dabigatraani ja rivaroksabaani poistuvat pääosin munuaisten kautta. Tämä on luonnollisesti huomioitava, jos potilas kärsii munuaisten vajaatoiminnasta. Apiksabaani poistuu enimmäkseen suoleen, mutta tätäkin lääkettä käytettäessä merkittävä munuaisten vajaatoiminta tulee huomioida. Rivaroksabaania otetaan kerran päivässä, kahda muuta valmistetta kahdesti vuorokaudessa.

Uusien lääkkeiden hyötyjen ja haittojen arviointi perustuu toistaiseksi satunnaistettujen tutkimusten tuloksiin, eikä tulosten soveltuvuutta voida taata väestössä, joka ei vastaa tutkimuspopulaatioita. Esimerkiksi vuotoalttiit potilaat on suljettu pois tutkimuksista. Uusille antikoagulantteille ei myöskään ole vakiintuneita hoitovasteen mittareita eikä spesifistä vaikutuksen kumoajaa hätätilanteisiin. Koska hoitovastetta ei seurata eikä hoidon valvontaa näin ole, on potilaan motivointi säännölliseen lääkkeen käyttöön erittäin tärkeää, jotta näistä uusista antikoagulanteista saataisiin paras hyöty. Niin ikään hyvin toteutunutta varfariinihoitoa tuskin ensitilassa kannattaa vaihtaa uusiin valmisteisiin. Äskettäin on julkaistu kattava kotimainen artikkeli uusien antikoagulanttien hallitusta käyttöön otosta (Lassila ym. 2011).

Uudella lääkkeellä on aina uuden lääkkeen hinta. Uudet antikoagulantit maksavatkin moninkertaisesti varfariiniin verrattuna. Rutiinikäytössä nämä lääkkeet eivät kuitenkaan vaadi kallista ja vaivalloista laboratorioseurantaa. Uusien lääkkeiden käyttö pitää opetella maltillisesti, ja hoitoaiheen on perustuttava tutkimustietoon. Potilaan ohjaaminen rytminsiirtoon pitkittyneen eteisvärinän vuoksi tulee yksinkertaistumaan, ja suuri osa AK-hoitoa tarvitsevista potilaista on nyt mahdollista saada heille kuuluvan hoidon piiriin. Uutta antikoagulaatiohoitoa aloitettaessa varfariini ei ole enää ainoa vaihtoehto. Tämä todennäköisesti parantaa myös hoitomyöntyyvyyttä. ■

2584

KIRJALLISUUTTA

- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, ym. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Eur Heart J 2010;31:2369-429.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, ym. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, ym. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010;363:1875-6.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, ym. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806-17.
- Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2005 [päivitetty 28.01.2011]. www.kaypahoito.fi.
- Gallagher AM, Rietbrock S, Plumb J, van Staa TP. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? J Thromb Haemost 2008;6:1500-6.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, ym. the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011;15:365:981-92.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857-67.
- Lassila R, Armstrong E, Halinen M, ym. Uusien antikoagulanttien hallittu käyttöönotto. Suom Lääkäril 2011;66:2753-62.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, ym. The ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91.
- Rietbrock S, Plumb JM, Gallagher AM, van Staa TP. How effective are dose-adjusted warfarin and aspirin for the prevention of stroke in patients with chronic atrial fibrillation? An analysis of the UK General Practice Research Database. Thromb Haemost 2009;101:527-34.
- Singer DE, Chang Y, Fang MC, ym. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. Ann Intern Med 2009;151:297-305.
- Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. Thromb Haemost 2010;103:572-85.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, ym. RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010;376:975-83.



MIKA LEHTO, LKT, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri
HYKS, kardiologian klinikka

SIDONNAISUDET

Mika Lehto: Asiantuntijapalkkio (Bayer, Boehringer-Ingelheim, MSD, Sanofi-Aventis), luentopalkkio (Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, MSD, Meda, Sanofi-Aventis, Orion), osakeomistus (Orion), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Bayer, MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis)



HEIKKI MÄKYÄNEN, dosentti, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri
Tampereen yliopisto, apulaisylilääkäri TAYS, Sydänkeskus Oy

SIDONNAISUDET

Heikki Mäkyänen: Asiantuntijapalkkio (St. Jude Medical Finland), luentopalkkio (Bayer, Boehringer-Ingelheim, MSD, Sanofi-Aventis, St. Jude Medical Finland), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Boehringer-Ingelheim, Sanofi-Aventis, St. Jude Medical Finland, Medtronic Finland)