

IDARUCIZUMAB (PRAXBIND): ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΓΙΑ ΤΟ DABIGATRAN (PRADAXA). ΜΙΑ ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ ΓΙΑ ΤΑ ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

ΠΑΝΟΣ Ε. ΒΑΡΔΑΣ

Καθηγητής Καρδιολογίας, Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

✉ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ: Πάνος Ε. Βάρδας

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Καρδιολογική Κλινική, Ηράκλειο Κρήτης
Tel: +30 2810.392632, Fax: +30 2810.542055, E-mail: cardio@med.uoc.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή έχει λάβει στις μέρες μας επιδημικές διαστάσεις με την επίπτωσή της να αυξάνεται αποτελώντας ένα σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία.¹

Οι θρομβοεμβολικές της κυρίως επιπλοκές λόγω του αυξημένου κινδύνου για ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο δεν περιορίζονται μόνο στην αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας αλλά σχετίζονται και με επιδείνωση της ποιότητας ζωής και της λειτουργικής κατάσταση του ασθενούς.^{2,3}

Τα τελευταία 50 χρόνια η καθιερωμένη αντιπηκτική αγωγή σε αυτούς τους ασθενείς για την μείωση του θρομβοεμβολικού τους κινδύνου ήταν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) με κύριο εκπρόσωπο στη χώρα μας την ασενοκουμαρόλη. Οι παράγοντες αυτοί αποδείχθηκαν

“*Η idarucizumab το πρώτο ειδικό αντίδοτο για τα νεότερα αντιπηκτικά, σχεδιάστηκε για να απομακρύνει τη δαβιγατράνη στις εξαιρετικές αυτές περιπτώσεις που ο κλινικός ιατρός απαιτεί την άμεση αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης.*”

μεν αρκετά αποτελεσματικοί στη μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου, εν τούτοις η χρήση τους συνοδεύεται από διάφορους περιορισμούς όπως η καθυστερημένη έναρξη και διακοπή της αντιπηκτικής τους δράσης, το στενό θεραπευτικό τους παράθυρο και οι ποικίλες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα αλλά και με τροφές.⁴

ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά άλλαξαν τον τρόπο με τον οποίο χορηγούμε αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή αντιμετωπίζοντας πολλά από τα προβλήματα και τους περιορισμούς των ΑΒΚ. Συγκεκριμένα, δρουν πιο ειδικά στοχεύοντας στην άμεση αναστολή συγκεκριμένων παραγόντων πήξης: της θρομβίνη όπως συμβαίνει με τη δαβιγατράνη ή του παράγοντα Χα στην περίπτωση της ριβαροξαμπάνης, της απιξαμπάνης και της εντοξαμπάνης επικρατώντας στη διεθνή βιβλιογραφία ως άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (Direct Oral AntiCoagulants - DOACs). Τα DOACs παρουσιάζουν ταχεία έναρξη δράσης, προβλεπόμενη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική, με σταθερή αντιπηκτική δράση, χωρίς την ανάγκη συχνών ελέγχων και με περιορισμένες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.^{5,6} Τα DOACs έχουν σήμερα χορηγηθεί σε εκατομμύρια ασθενών για διάφορες ενδείξεις αποδεικνύοντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους σε πραγματικές συνθήκες και συμβάλλοντας αποφασιστικά στην εξάλωση της χορήγησης αντιπηκτικών στους ασθενείς που το έχουν ανάγκη.

“ Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά άλλαξαν τον τρόπο με τον οποίο χορηγούμε αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή αντιμετωπίζοντας πολλά από τα προβλήματα και τους περιορισμούς των αναστολέων της βιταμίνης Κ. ”



Παρ' όλα αυτά, μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν λαμβάνει θεραπεία ακόμη και σήμερα λόγω του φόβου των επιπλοκών που συνοδεύει ενδεχομένως τη λήψη τους. Όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται στα πρακτικά της συνάντησης εμπειρογνομόνων που συγκροτήθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και της Ερευνητικής Κοινοπραξίας για την Καρδιακή Ασφάλεια (Cardiac Safety Research Consortium) ένας λόγος που εμποδίζει τη χορήγηση των DOACs, παρόλη την αποδεδειγμένη ασφάλειά τους σε σχέση με την βαρφαρίνη τόσο μέσα από κλινικές μελέτες⁵ όσο και από δεδομένα πραγματικής ζωής,^{14,15} είναι η έλλειψη παράγοντα αναστροφής.⁷

Κι εδώ γεννάται το ερώτημα: Διαθέταμε ικανοποιητικό παράγοντα αναστροφής για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά; Είναι γεγονός ότι η χορήγηση βιταμίνης Κ μπορεί να αναστρέψει την αντιπηκτική δράση των ABK αυξάνοντας τη σύνθεση των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ παραγόντων από το ήπαρ. Η αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης όμως όχι μόνο είναι καθυστερημένη, αλλά διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και συχνά συνοδεύεται από προθρομβωτική δράση. Συνεπώς, δεν φαίνεται να αποτελεί μια αξιόπιστη επιλογή σε καταστάσεις που απαιτούν επείγουσα αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης όπως σε απειλητική για τη ζωή αιμορραγία ή επείγουσα χειρουργική επέμβαση.⁸

ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΔΑΒΙΓΑΤΡΑΝΗΣ

Η επανάσταση στον τομέα αυτό έρχεται και πάλι από το χώρο των DOACs καθώς τα τελευταία χρόνια αναπτύ-

χθηκαν παράγοντες που επιχειρούν να αναστρέψουν την αντιπηκτική δράση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών. Το idarucizumab το πρώτο τέτοιο ειδικό αντίδοτο, σχεδιάστηκε για να απομακρύνει τη δαβιγατράνη στις εξαιρετικές αυτές περιπτώσεις που ο κλινικός ιατρός απαιτεί την άμεση αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης. Το idarucizumab είναι ένα θραύσμα μονοκλωνικού αντισώματος (FAB) με συγγένεια προς τη δαβιγατράνη 300 φορές μεγαλύτερη από αυτή που έχει η δαβιγατράνη με τη θρομβίνη, ενώ για την αποφυγή αντιγονικότητας έχει εξανθρωπιστεί. Κλινικές μελέτες, που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του παράγοντα αναστροφής σε προκλινικό στάδιο αλλά και σε υγιείς εθελοντές, δείξαν ενθαρρυντικά στοιχεία, ενώ πρόσφατα έγιναν γνωστά τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης που αφορά συνθήκες πραγματικής ζωής, δηλαδή σε καταστάσεις με απειλητική για τη ζωή αιμορραγία ή με ανάγκη για επείγον χειρουργείο ή επεμβατική πράξη.^{9,10,11,12} Στη συγκεκριμένη κλινική μελέτη, το idarucizumab, κατάφερε άμεση, εντός λίγων μόλις λεπτών και διατηρημένη αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης στο σύνολο των ασθενών της μελέτης, παρέχοντας ένα πολύ ικανοποιητικό προφίλ ασφαλείας.^{12,13} Έτσι το Idarucizumab είναι ο πρώτος παράγοντας που έλαβε έγκριση τόσο από το FDA όσο και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και είναι πλέον διαθέσιμος στα περισσότερα νοσοκομεία της Ευρώπης και της Αμερικής.

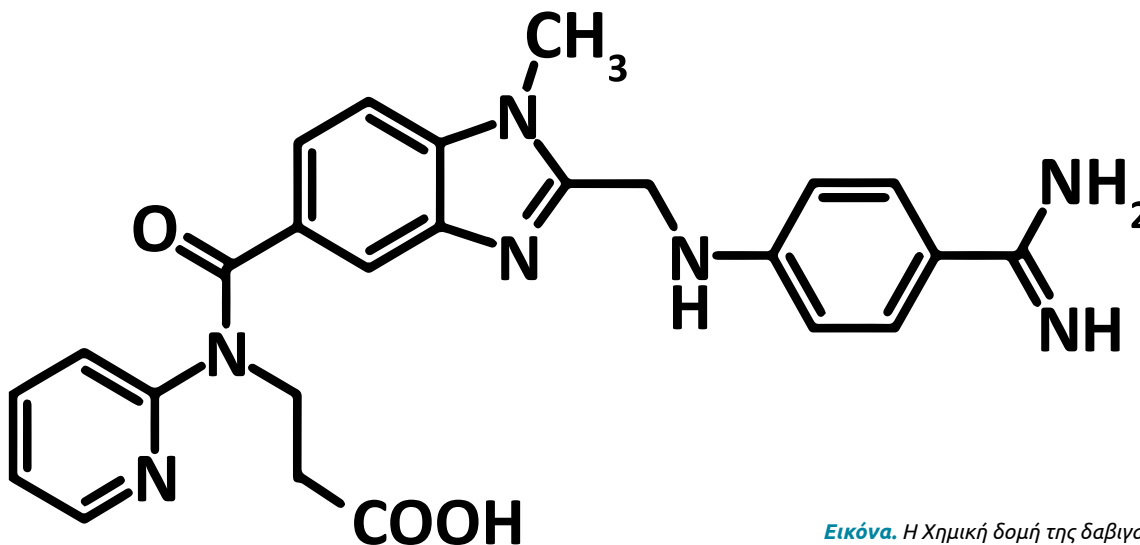
Πρόσφατα έγινε διαθέσιμο και στη χώρα μας σε περισσότερα από 50 νομαρχιακά νοσοκομεία καλύπτοντας, τουλάχιστον γεωγραφικά, τις ενδεχόμενες ανάγκες της

χώρας. Κι ενώ οι ενδείξεις του δε φαίνεται να αφορούν μεγάλο αριθμό ασθενών κανείς κλινικός ιατρός δεν μπορεί να παραβλέψει το πλεονέκτημα που μπορεί να προσφέρει η άμεση αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης σε μια επείγουσα κατάσταση γεγονός που μπορεί να συμβάλει στη σωτηρία μιας ανθρώπινης ζωής. Πράγματι η παρουσία του idarucizumab έχει ήδη συμβάλει στη θετική έκβαση επειγόντων όπως π.χ. τροχαίων ατυχημάτων σε ασθενείς υπό δαβιγατράνη δίνοντας τη δυνατότητα στους ιατρούς να βγάλουν το αντιπηκτικό από τη δύσκολη εξίσωση της διαχείρισης ενός ηλικιωμένου πολυτραυματία.

Η ύπαρξη ενός παράγοντα με αυτά τα χαρακτηριστικά είναι σίγουρο ότι θα αλλάξει για άλλη μια φορά τα δεδομένα στην αντιπηκτική αγωγή των ασθενών με ΚΜ, παρέχοντας στον θεράποντα ιατρό όχι μόνο ένα πολύτιμο «εργαλείο» για τη διαχείριση επειγόντων καταστάσεων, αλλά κυρίως αίροντας και την τελευταία επιφύλαξη ιατρών και ασθενών για τη χορήγηση αντιπηκτικών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stroke associated with atrial fibrillation--incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, Moore A, Kyne L, Duggan J, Moroney J, McCormack PM, Daly L, Fitz-Simon N, Harris D, Horgan G, Williams EB, Furie KL, Kelly PJ. 1, 2010, Cerebrovasc Dis., Vol. 29, pp. 43-9.
2. Neighbourhood socio-economic status and all-cause mortality in adults with atrial fibrillation: A cohort study of patients treated in primary care in Sweden. Wändell P, Carlsson AC, Gasevic D, Sundquist J, Sundquist K. 2016, Int J Cardiol., Vol. 202, pp. 776-81.
3. Assessment of health-related quality of life in a greek symptomatic population with atrial fibrillation: correlation with functional status and echocardiographic indices. Tsounis D, Ioannidis A, Bouras G, Raikou M, Giannopoulos G, Defftereos S, Kossyvakis C, Toutouzas K, Tousoulis D, Synetos A, Pyrgakis V, Niakas D, Stefanadis C. 6, 2014, Hellenic J Cardiol, Vol. 55, pp. 475-85.
4. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Atrial Fibrillation Investigators. 1994, Arch Intern Med, Vol. 154, pp. 1449-57.
5. Position paper of the ESC Working Group on thrombosis-task force on anticoagulants in heart disease. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F. 2013, Thromb Haemost, Vol. 109, pp. 569-79.
6. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. AG, Turpie. 2, 2008, Eur Heart J., Vol. 29, pp. 155-65.
7. Novel oral anticoagulants and reversal agents: Considerations for clinical development. Sarich TC, Seltzer JH, Berkowitz SD, Costin' J, Curnutte JT, Gibson CM, Hoffman M, Kaminskas E, Krucoff MW, Levy JH, Mintz PD, Reilly PA, Sager PT, Singer DE, Stockbridge N, Weitz JI, Kowey PR. 6, 2015, Am Heart J, Vol. 169, pp. 751-7.
8. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. 2008, Chest, Vol. 133, pp. 160s-98s.
9. Effect of Age and Renal Function on Idarucizumab Pharmacokinetics and Idarucizumab-Mediated Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in a Randomized, Double-Blind, Crossover Phase Ib Study. Glund S, Stangier J, van Ryn J, Schmohl M, Moschetti V, Haazen W, De Smet M, Gansser D, Norris S, Lang B, Reilly P, Kreuzer J. 2016, Clin Pharmacokinet.
10. Restarting Dabigatran Etexilate 24 h After Reversal With



Εικόνα. Η Χημική δομή της δαβιγατράνης

Idarucizumab and Redosing Idarucizumab in Healthy Volunteers. Glund S, Stangier J, van Ryn J, Schmohl M, Moschetti V, Haazen W, De Smet M, Gansser D, Norris S, Lang B, Reilly P, Kreuzer J. 13, 2016, *J Am Coll Cardiol*, Vol. 67, pp. 1654-6.

11. Idarucizumab, a Specific Dabigatran Reversal Agent, Reduces Blood Loss in a Porcine Model of Trauma With Dabigatran Anticoagulation. Grottke O, Honickel M, van Ryn J, ten Cate H, Rossaint R, Spronk HM. 13, 2015, *J Am Coll Cardiol*, Vol. 66, pp. 1518-9.
12. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. 6, 2015, *N Engl J Med*, Vol. 373, pp. 511-20.
13. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. 25, 2016, *Circulation*, Vol. 132, pp. 2412-22.
14. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. 2, 2015, *Circulation*, Vol. 131, pp. 157-64.
15. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjøth F, Rosenzweig M, Lip GY. 7, 2014, *Am J Med*, Vol. 127.
16. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): no longer new or novel. Husted S, de Caterina R, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Huber K. 2014, *Thromb Haemost*, Vol. 111, pp. 781-2.