

Dabigatran לעומת קומדין

בטיפול בפרפור פרוזדורים

ד"ר עמית עקירוב

ספטמבר 2009

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*

N Engl J Med 2009 .Sep 17;361(12):1139-1151.

רקע למחקר



רקע – פרפור פרוזדורים וקומדין

- פרפור פרוזדורים מעלה את הסיכון לשבץ ותמותה.
- אנטגוניסטים לוויתמין K , דוגמת קומדין, מצמצמים את הסיכון לתמותה, אך כרוכים בסיכון מוגבר לדימומים.
- קומדין הוא הטיפול המומלץ לחולים עם פרפור פרוזדורים בסיכון לשבץ.
- חסרונות הטיפול בקומדין:

- (1) אינטראקציות רבות עם תרופות ומוצרי מזון.
- (2) צורך בניטור מעבדתי הדוק.
- (3) רמת אנטי-קואגולציה לא-מספקת בחולים רבים.
- (4) שיעורי היענות נמוכים (לאור החסרונות הללו)

רקע - Dabigatran

□ Dabigatran Etexilate (Pradaxa) – פרו-תרופה פומית, המומרת במהירות בסרום ל-Dabigatran, שהוא מעכב תחרותי ישיר של תרומבין.

□ פרופיל Dabigatran :

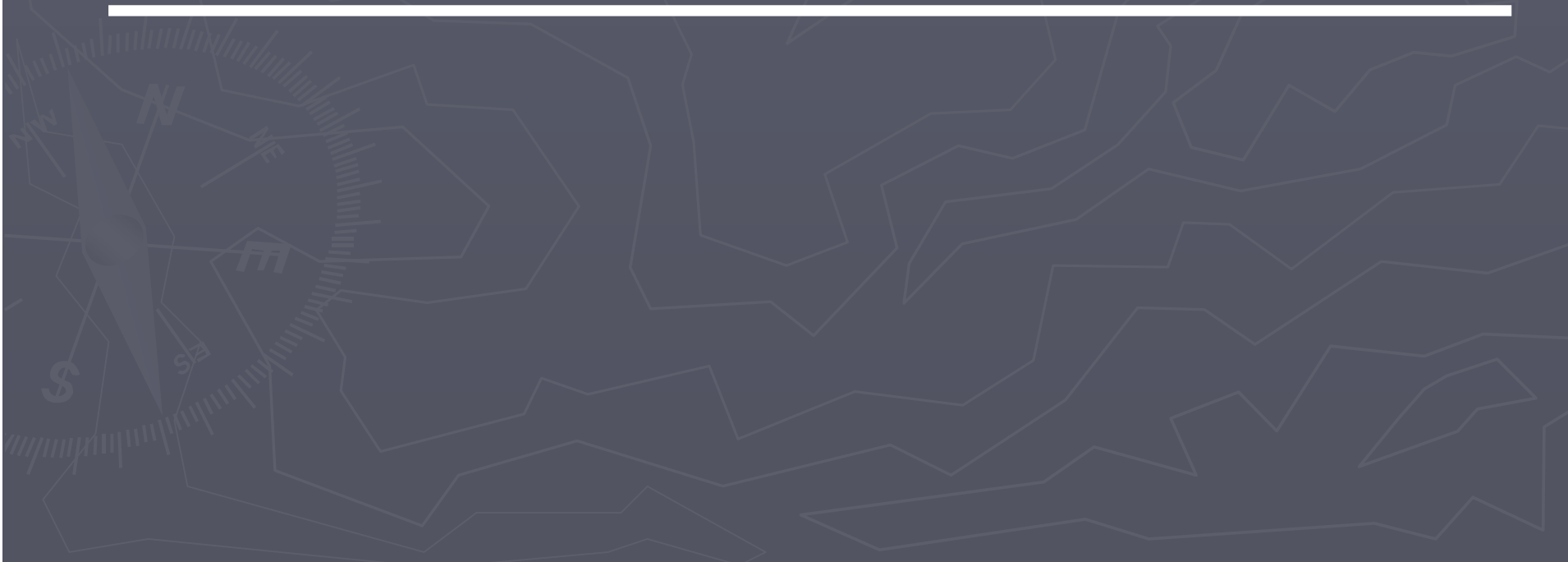
□ פינוי : 80% מהתרופה מפונה ע"י הכליות.

□ זמן מחצית-חיים : 12-17 שעות.

□ לא נדרש ניטור קבוע.

□ תוצאות מבטיחות במחקרים מוקדמים בחולים עם פרפור פרוזדורים ובמניעת תרומבואמבולזם ורידי.

שיטות המחקר



מבנה המחקר

- ❑ מחקר RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) – מחקר אקראי בו נערכה השוואה בין שני מינונים קבועים של Dabigatran.
- ❑ המינונים השונים ניתנו באופן סמוי, עם טיפול בתווית-פתוחה בקומדין בחולים בסיכון מוגבר לשבץ.
- ❑ לציין, המחקר מומן ע"י Boehringer Ingelheim ונערך בשיתוף עם Population Health Research Institute.

המשתתפים במחקר

□ המשתתפים גויסו מ-951 מרפאות ב-44 מדינות.

□ כל המשתתפים אובחנו עם פרפור פרוזדורים + אחד מהבאים:

□ אירוע קודם של שבץ או TIA

□ $LVEF < 40\%$

□ $NYHA \geq II$

□ גיל מעל 75 שנים או גיל בטווח 65-74 שנים + סוכרת, יל"ד, או CAD.

□ קריטריונים לאי-הכללה במחקר:

□ מחלת מסתמים חמורה.

□ אירוע שבץ בשבועיים הקודמים או שבץ חמור בחצי שנה האחרונה.

□ סיכון מוגבר לדימומים.

□ פינוי קריאטינין של פחות מ-30 mL/min.

□ מחלת כבד פעילה.

□ היריון.

פרוצדורות

- המשתתפים חולקו באקראי לאחד משני מינוני Dabigatran או לטיפול בקומדין.
- Dabigatran ניתן באופן סמוי, במינון 110 מ"ג או 150 מ"ג, פעמיים ביום.
- קומדין ניתן באופן גלוי במינונים של 1, 3 או 5 מ"ג, עם התאמה לערכי $INR = 2-3$.
- הותר טיפול נלווה באספירין ונוגדי-טסיות אחרים.
- מעקב – לאחר שבועיים, חודש, 3 חודשים, בהמשך אחת לשלושה חודשים במהלך השנה הראשונה ואחת לארבעה חודשים עד תום המחקר.

יעדים

- היעד העיקרי – אירוע שבץ או תסחיף סיסטמי.
- יעד הבטיחות העיקרי – דימום מג'ורי.
- יעדים משניים – שבץ, תסחיף סיסטמי ותמותה.
- יעדים נוספים – אוטם לבבי, תסחיף ריאתי, TIA ואשפוז.
- התועלת הקלינית הכוללת - שילוב הכולל שבץ, תסחיף סיסטמי, תסחיף ריאתי, אוטם לבבי, תמותה, או דימום מג'ורי.

הגדרות

□ דימום מג'ורי :

□ ירידה של לפחות 2 mg/dL ברמת המוגלובין.

□ צורך במתן 2 מנות דם.

□ דימום סימפטומטי באזור או איבר קריטי.

□ דימום מסכן-חיים :

□ דימום שהוביל למוות.

□ דימום תוך-גולגולתי.

□ דימום עם ירידה של לפחות 5 mg/dL ברמת המוגלובין.

□ צורך במתן 4 מנות דם, חומרים יונוטרופיים או ניתוח.

תוצאות



אוכלוסיית המחקר

18,113 משתתפים בתקופה 22/12/2005-15/12/2007

מאפייני מדגם המחקר:

גיל ממוצע – 71 שנים.

מין – 63.6% גברים.

טיפול ארוך-טווח באנטגוניסטים לויטמין K – 50%.

מדד CHADS₂ – 2.1 נקודות, בממוצע.

חציון מעקב – 2.0 שנים (20 חולים אבדו במהלך המעקב).

שלוש קבוצות המחקר היו דומות מבחינת המאפיינים

בתחילת המחקר (טבלה).

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants, According to Treatment Group.*

Characteristic	Dabigatran, 110 mg	Dabigatran, 150 mg	Warfarin
Age — yr	71.4±8.6	71.5±8.8	71.6±8.6
Weight — kg	82.9±19.9	82.5±19.4	82.7±19.7
Blood pressure — mm Hg			
Systolic	130.8±17.5	131.0±17.6	131.2±17.4
Diastolic	77.0±10.6	77.0±10.6	77.1±10.4
Male sex — no./total no. (%)	3865/6015 (64.3)	3840/6076 (63.2)	3809/6022 (63.3)
Type of atrial fibrillation — no./total no. (%)			
Persistent	1950/6011 (32.4)	1909/6075 (31.4)	1930/6021 (32.0)
Paroxysmal	1929/6011 (32.1)	1978/6075 (32.6)	2036/6021 (33.8)
Permanent	2132/6011 (35.4)	2188/6075 (36.0)	2055/6021 (34.1)
CHADS ₂ score†	2.1±1.1	2.2±1.2	2.1±1.1
0 or 1 — no./total no. (%)	1958/6014 (32.6)	1958/6076 (32.2)	1859/6022 (30.9)
2 — no./total no. (%)	2088/6014 (34.7)	2137/6076 (35.2)	2230/6022 (37.0)
3–6 — no./total no. (%)	1968/6014 (32.7)	1981/6076 (32.6)	1933/6022 (32.1)

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants, According to Treatment Group.*

Characteristic	Dabigatran, 110 mg	Dabigatran, 150 mg	Warfarin
Previous stroke or transient ischemic attack — no./total no. (%)	1195/6015 (19.9)	1233/6076 (20.3)	1195/6022 (19.8)
Prior myocardial infarction — no./total no. (%)	1008/6015 (16.8)	1029/6076 (16.9)	968/6022 (16.1)
Heart failure — no./total no. (%)	1937/6015 (32.2)	1934/6076 (31.8)	1922/6022 (31.9)
Diabetes mellitus — no./total no. (%)	1409/6015 (23.4)	1402/6076 (23.1)	1410/6022 (23.4)
Hypertension — no./total no. (%)	4738/6015 (78.8)	4795/6076 (78.9)	4750/6022 (78.9)
Medications in use at baseline — no./total no. (%)			
Aspirin	2404/6013 (40.0)	2352/6075 (38.7)	2442/6017 (40.6)
ARB or ACE inhibitor	3987/6013 (66.3)	4053/6075 (66.7)	3939/6017 (65.5)
Beta-blocker	3784/6013 (62.9)	3872/6075 (63.7)	3719/6017 (61.8)
Amiodarone	624/6013 (10.4)	665/6075 (10.9)	644/6017 (10.7)
Statin‡	2698/6013 (44.9)	2667/6075 (43.9)	2673/6017 (44.4)
Proton-pump inhibitor	812/6013 (13.5)	847/6075 (13.9)	832/6017 (13.8)
H ₂ -receptor antagonist	225/6013 (3.7)	241/6075 (4.0)	256/6017 (4.3)
Long-term VKA therapy	3011/6015 (50.1)	3049/6076 (50.2)	2929/6022 (48.6)

תוצאות – היעד העיקרי

□ היעד העיקרי (תסחיף סיסטמי או שבץ):

□ קומדין – 199 חולים (1.69% בשנה).

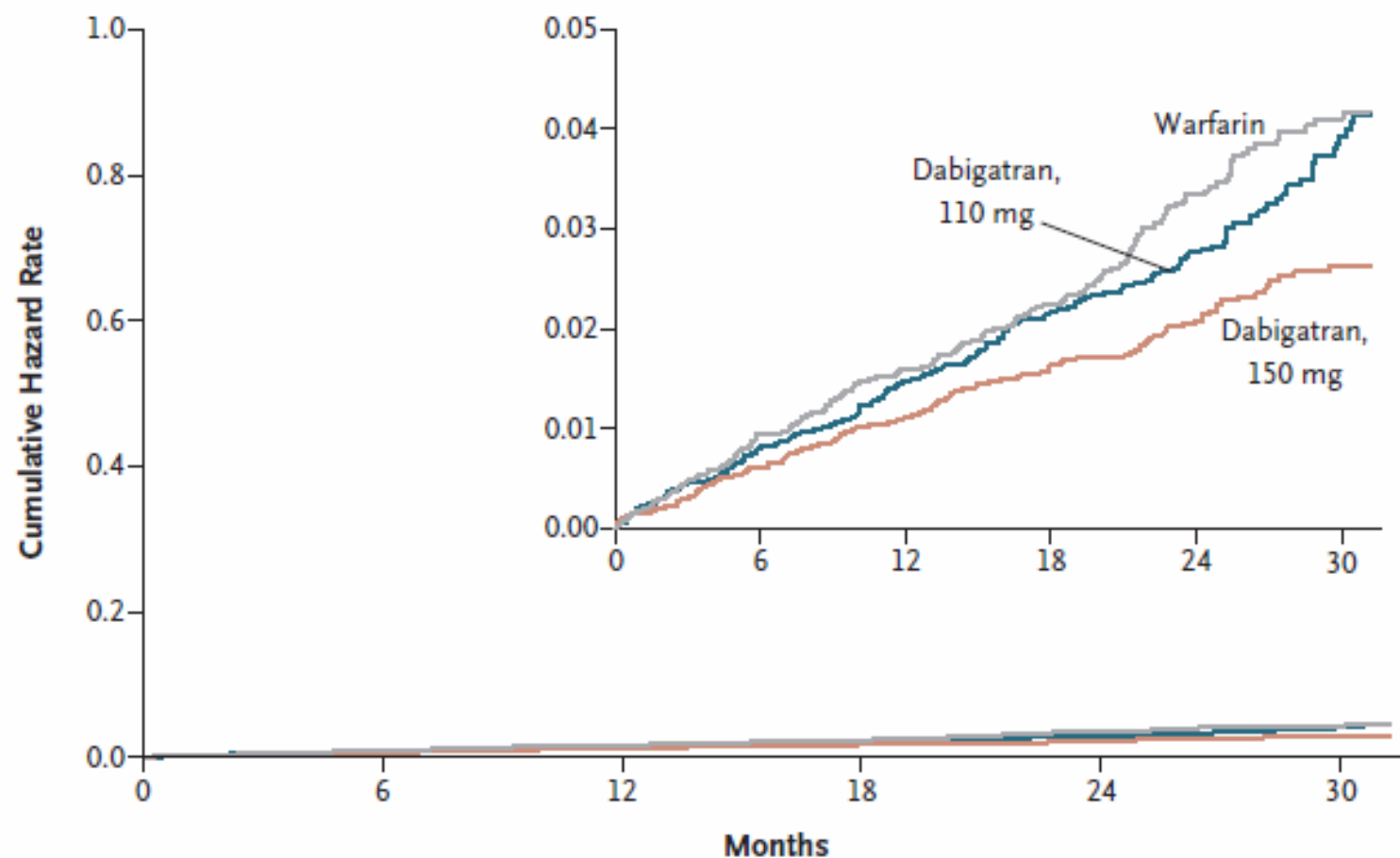
□ Dabigatran 110mg – 182 חולים (1.53% בשנה).

□ Dabigatran 150mg – 134 חולים (1.11% בשנה).

□ שני מינוני Dabigatran היו לא-פחות טובים מקומדין.

□ Dabigatran 150mg היה עדיף על קומדין ($RR=0.66$,
 $p<0.001$, 95% CI = 0.53-0.82).

□ Dabigatran 110mg לא היה עדיף על קומדין ($RR = 0.91$,
 $p=0.34$, 95% CI = 0.74-1.11).



No. at Risk

Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

Figure 1. Cumulative Hazard Rates for the Primary Outcome of Stroke or Systemic Embolism, According to Treatment Group.

תוצאות

שיעורי הפסקת הטיפול: ☐

- ☐ קומדין – 10.2% לאחר שנה, 16.6% לאחר שנתיים.
- ☐ Dabigatran 110mg – 14.5% לאחר שנה, 20.7% לאחר שנתיים.
- ☐ Dabigatran 150mg – 15.5% לאחר שנה, 21.2% לאחר שנתיים.

שיעור אירועי שבץ המורגי: ☐

- ☐ קומדין – 0.38% בשנה.
- ☐ Dabigatran 110mg – 0.12% בשנה ($p<0.001$, $RR=0.31$).
- ☐ Dabigatran 150mg – 0.10% בשנה ($p<0.001$, $RR=0.26$).

יעדים אחרים

□ שיעורי תמותה מכל-סיבה :

□ קומדין – 4.13% בשנה.

□ Dabigatran 110mg – 3.75% בשנה ($p=0.13$, $RR=0.91$).

□ Dabigatran 150mg – 3.64% בשנה ($p=0.051$, $RR=0.88$).

□ שיעור אוטמים לבביים :

□ קומדין – 0.53% בשנה.

□ Dabigatran 110mg – 0.72% בשנה ($p=0.07$, $RR=1.35$).

□ Dabigatran 150mg – 0.74% בשנה ($p=0.048$, $RR=1.38$).

דימומים

□ שיעור דימומים מג'וריים:

□ קומדין – 3.36% בשנה.

□ Dabigatran 110mg – 2.71% בשנה ($p=0.003$, $RR=0.80$).

□ Dabigatran 150mg – 3.11% בשנה ($p=0.31$, $RR=0.93$).

□ שיעור אירועי דמם מסכן-חיים, דמם תוך-גולגולתי ודמם

מג'ורי או מינורי היו גבוהים יותר במטופלי קומדין

□ שיעור הדימומים המג'וריים ממעי העיכול היה גבוה יותר

משמעותית עם Dabigatran 150mg, בהשוואה לקומדין.

□ התועלת הקלינית הכוללת: שילוב אירועים וסקולאריים

מג'וריים, דימומים מג'וריים ותמותה.

□ קומדין – 7.64% בשנה.

□ Dabigatran 110mg – 7.09% בשנה ($p=0.1$, $RR=0.92$).

□ Dabigatran 150mg – 6.91% בשנה ($p=0.04$, $RR=0.91$).

Table 3. Safety Outcomes, According to Treatment Group.*

Event	Dabigatran, 110 mg		Dabigatran, 150 mg		Warfarin	
	<i>no. of patients</i>	<i>%/yr</i>	<i>no. of patients</i>	<i>%/yr</i>	<i>no. of patients</i>	<i>%/yr</i>
Major bleeding	322	2.71	375	3.11	397	3.36
Life threatening	145	1.22	175	1.45	212	1.80
Non-life threatening	198	1.66	226	1.88	208	1.76
Gastrointestinal†	133	1.12	182	1.51	120	1.02
Minor bleeding	1566	13.16	1787	14.84	1931	16.37
Major or minor bleeding	1740	14.62	1977	16.42	2142	18.15
Intracranial bleeding	27	0.23	36	0.30	87	0.74
Extracranial bleeding	299	2.51	342	2.84	315	2.67
Net clinical benefit outcome‡	844	7.09	832	6.91	901	7.64

Event	Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Major bleeding	0.80 (0.69–0.93)	0.003	0.93 (0.81–1.07)	0.31	1.16 (1.00–1.34)	0.052
Life threatening	0.68 (0.55–0.83)	<0.001	0.81 (0.66–0.99)	0.04	1.19 (0.96–1.49)	0.11
Non-life threatening	0.94 (0.78–1.15)	0.56	1.07 (0.89–1.29)	0.47	1.14 (0.95–1.39)	0.17
Gastrointestinal†	1.10 (0.86–1.41)	0.43	1.50 (1.19–1.89)	<0.001	1.36 (1.09–1.70)	0.007
Minor bleeding	0.79 (0.74–0.84)	<0.001	0.91 (0.85–0.97)	0.005	1.16 (1.08–1.24)	<0.001
Major or minor bleeding	0.78 (0.74–0.83)	<0.001	0.91 (0.86–0.97)	0.002	1.16 (1.09–1.23)	<0.001
Intracranial bleeding	0.31 (0.20–0.47)	<0.001	0.40 (0.27–0.60)	<0.001	1.32 (0.80–2.17)	0.28
Extracranial bleeding	0.94 (0.80–1.10)	0.45	1.07 (0.92–1.25)	0.38	1.14 (0.97–1.33)	0.11
Net clinical benefit out- come‡	0.92 (0.84–1.02)	0.10	0.91 (0.82–1.00)	0.04	0.98 (0.89–1.08)	0.66

השוואה בין מינוני Dabigatran

- שבץ או תסחיף סיסטמי – סיכון נמוך יותר ($p=0.05$) עם Dabigatran 150mg בהשוואה ל-Dabigatran 110mg. הירידה בסיכון נבעה בעיקר מירידה בשיעור אירועי שבץ על-רקע איסכמי או לא-ידוע.
- שבץ המורגי – שיעורים דומים בשתי הקבוצות.
- שיעורי תמותה - לא תועד הבדל מובהק סטטיסטית.
- דימומים - זוהתה מגמה של סיכון מוגבר לדימום מגיורי ($p=0.052$) וכן סיכון מוגבר לדימום מינורי, דימום ממעי עיכול ודימום מכל סוג, עם Dabigatran במינון 150 מ"ג לעומת 110 מ"ג.

תופעות לוואי ותפקודי כבד

□ דיספפסיה - תופעת הלוואי היחידה שהיתה שכיחה יותר באופן מובהק עם Dabigatran, בהשוואה לקומדין.

□ שכיחות דיספפסיה :

□ קומדין – 5.8% מהחולים (348 חולים)

□ Dabigatran 110mg – 11.8% מהחולים (707 חולים).

□ Dabigatran 150mg – 11.3% מהחולים (688 חולים).

□ עליה בתפקודי כבד – לא תועד הבדל בשכיחות הפרעה בתפקודי כבד בין הטיפולים השונים.

Table 4. Discontinuation of the Study Drug, Adverse Events, and Liver Function According to Treatment Group.*

Variable	Dabigatran, 110 mg (N = 6015)	Dabigatran, 150 mg (N = 6076)	Warfarin (N = 6022)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Study-drug discontinuation			
Discontinued at 1 yr†	862 (15)	935 (16)	608 (10)
Discontinued at 2 yr†	1161 (21)	1211 (21)	902 (17)
Reason for discontinuation			
Patient's decision	440 (7.3)	474 (7.8)	375 (6.2)
Outcome event	192 (3.2)	164 (2.7)	130 (2.2)
Serious adverse event‡	163 (2.7)	166 (2.7)	105 (1.7)
Gastrointestinal symptoms§	134 (2.2)	130 (2.1)	38 (0.6)
Gastrointestinal bleeding	58 (1.0)	80 (1.3)	54 (0.9)

Table 4. Discontinuation of the Study Drug, Adverse Events, and Liver Function According to Treatment Group.*

Variable	Dabigatran, 110 mg (N = 6015)	Dabigatran, 150 mg (N = 6076)	Warfarin (N = 6022)
Adverse events¶			
Dyspepsia‡	707 (11.8)	688 (11.3)	348 (5.8)
Dizziness	486 (8.1)	506 (8.3)	568 (9.4)
Dyspnea	557 (9.3)	580 (9.5)	586 (9.7)
Peripheral edema	473 (7.9)	478 (7.9)	468 (7.8)
Fatigue	399 (6.6)	401 (6.6)	372 (6.2)
Cough	344 (5.7)	348 (5.7)	364 (6.0)
Chest pain	312 (5.2)	377 (6.2)	357 (5.9)
Back pain	316 (5.3)	314 (5.2)	337 (5.6)
Arthralgia	270 (4.5)	335 (5.5)	346 (5.7)
Nasopharyngitis	337 (5.6)	330 (5.4)	336 (5.6)
Diarrhea	377 (6.3)	397 (6.5)	346 (5.7)
Atrial fibrillation	330 (5.5)	357 (5.9)	349 (5.8)
Urinary tract infection	273 (4.5)	289 (4.8)	335 (5.6)
Upper respiratory tract infection	288 (4.8)	285 (4.7)	313 (5.2)
Liver function			
ALT or AST >3× ULN	124 (2.1)	117 (1.9)	132 (2.2)
ALT or AST >3× ULN with concurrent bilirubin >2× ULN	13 (0.2)	13 (0.2)	21 (0.3)
Hepatobiliary disorder**			
Serious adverse event	33 (0.5)	34 (0.6)	33 (0.5)
Non-serious adverse event	101 (1.7)	109 (1.8)	112 (1.9)

דיין



סיכום

- החוקרים ערכו השוואה בין שני מינונים-קבועים של Dabigatran עם מינון מותאם של קומדין, בחולים עם פרפור פרוזדורים בסיכון לשבץ.
- שני מינוני Dabigatran היו לא-פחות טובים מקומדין, מבחינת היעדר העיקרי שכלל שבץ או תסחיף סיסטמי.
- Dabigatran במינון 150 מ"ג היה עדיף על קומדין מבחינת הסיכון לשבץ או תסחיף סיסטמי.
- Dabigatran במינון 110 מ"ג היה עדיף על קומדין מבחינת הסיכון לדימום מג'ורי.

❑ בניגוד ל-Ximelagatran, מעכב ישיר של תרומבין, החוקרים לא מצאו עדות לפגיעה כבדית עם Dabigatran.

❑ שיעור האוטמים הלבביים היה גבוה יותר עם שני מינוני Dabigatran, בהשוואה לקומדין. ייתכן כי קומדין מספק הגנה טובה יותר מפני איסכמיה בעורקים הכליליים. עם זאת, עם Ximelgatran, מעכב נוסף של תרומבין, שיעור האוטמים הלבביים היה זהה לטיפול בקומדין.

הסיכון לדימומים

- דימום תוך-גולגולתי – הסיבוך החשוב ביותר של קומדין.
- הסיכון לדימום תוך-גולגולתי היה פחות משליש עם Dabigatran, בהשוואה לסיכון עם קומדין.
- הירידה בסיכון לדימום תוך-גולגולתי לא לוותה בירידה ביעילות כנגד שבץ איסכמי.

דיספפסיה ודימומים ממעי העיכול

□ להגברת ספיגת Dabigatran נדרש pH נמוך.
קפסולות Dabigatran מצופות בחומצה (Tartaric Acid),
חומציות זו עשויה להסביר את ההיארעות המוגברת של
דיספפסיה עם שני מינוני Dabigatran ואת הסיכון המוגבר
לדימומים ממעי העיכול עם Dabigatran במינון 150mg.

יתרונות Dabigatran

□ השפעה נוגדת-קרישה ידועה - ל-Dabigatran זמן מחצית חיים של 12-17 שעות – לכן, טיפול המבוסס על מתן שתי מנות ביום מצמצם את השונות בהשפעה נוגדת הקרישה.

□ הפחתת הסיכון לדימום – בשל הפעילות הסלקטיבית של Dabigatran, בניגוד לקומדין המעכב את גורמי הקרישה II, X, IX, VII ו-Protein C ו-Protein S.

□ התועלת הקלינית הכוללת (מדד לתועלת והסיכון בטיפול) היתה דומה בשני מינוני Dabigatran – בשל הסיכון הנמוך לאיסכמיה עם 150 מ"ג והסיכון הנמוך לדימום עם 110 מ"ג. מכאן עולה כי ניתן להתאים את המינון לכל חולה.

בשורה התחתונה

► החוקרים ערכו השוואה של שני מינונים של Dabigatran בחולים עם פרפור פרוזדורים וסיכון לשבץ.

► בהשוואה לקומדין, Dabigatran במינון 110 מ"ג לווה בשיעורים דומים של שבץ ותסחיף סיסטמי, עם סיכון קטן יותר לדימום מג'ורי.

► בהשוואה לקומדין, Dabigatran במינון 150 מ"ג לווה בסיכון קטן יותר לשבץ ותסחיף סיסטמי, אך עם סיכון דומה לדימום מג'ורי.