

Co nového o apixabanu přinesl kongres ESC 2017?

prof. MUDr. Petr Neužil, CSc., FESC
Nemocnice Na Homolce, Praha

Letošní kongres ESC v Barceloně jasně prokázal, že používání přímých antikoagulačních přípravků se již v řadě zemí světa stalo rutinní klinickou praxí. Není divu, vždyť právě novinky v antitrombotické léčbě jsou nedílnou součástí „horkých“ témat posledních několika let. Jak zdůraznil profesor John Camm (St. George University, Londýn, Velká Británie), zájem lékařů o nemocné s fibrilací síní by neměl být závislý na jejich specializaci, neboť tato arytmie negativně ovlivňuje velmi širokou populaci. V současné době se diagnóza fibrilace síní týká 1–2% Evropanů a její výskyt by v roce 2060 mohl postihnout až 18 milionů osob.

V rámci HOT Lines – Late Breaking Clinical Trials byly během kongresu ESC 2017 v Barceloně profesorem Michael D. Ezekowitzem z Filadelfie prezentovány výsledky studie EMANATE (Eliquis evaluated in acute cardioversion compared to usual treatment for Anticoagulation in subjects with NVAf) zaměřené na sledování rizika výskytu významných komplikací u nemocných s non-valvulární fibrilací síní (NVAf) podstupujících kardioverzi (1). Tato randomizovaná nezaslepená studie fáze 4 porovnávala bezpečnost a účinnost podávání apixabanu 5 mg dvakrát denně nebo snížené dávky (2,5 mg dvakrát denně u pacientů splňujících 2 ze 3 kritérií: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg a hladina sérového kreatininu ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$) ve srovnání se standardní léčbou, tj. parenterálním podáním heparinu a antagonisty vitamínu K. Hlavními cíli studie byl výskyt cévních mozkových příhod (CMP), systémové embolizace (SE), závažných krvácivých příhod, klinicky relevantních nezávažných krvácivých příhod a celkové mortality u nemocných podstupujících kardioverzi pro perzistentní formu fibrilace síní.

Do studie EMANATE byli randomizováni pacienti, kterým byla diagnostikována NVAf, byli indikováni k provedení kardioverze a doposud neužívali antikoagulační přípravky (s výjimkou podávání parenterálních či perorálních AK po dobu kratší než 48 hod). Protokol studie umožňoval použití jícnové echokardiografie (TEE) dle stávajících doporučení, což mohlo pomoci k odhalení trombu a provedení kardioverze v časnější fázi. Antikoagulace byla podávána od randomizace do 30 dnů po kardioverzi. Nebyl-li výkon uskutečněn, pak po dobu maximálně 90 dnů. Před **plánovanou kardioverzí** bylo, po vyloučení intrakardiálního trombu pomocí TEE, podáno celkem pět dávek apixabanu k dosažení ustáleného stavu léčiva. Alternativně, tedy opět pokud byl vyloučen trombus v levé síni, byla po užití jednorázové nasycovací dávky 10 mg apixabanu nebo snížené dávky (5 mg dle výše uvedených podmínek pro redukci) provedena **neodkladná kardioverze**. Nasycovací dávka apixabanu byla podána nejméně dvě hodiny před kardioverzí a následně bylo pokračováno ve standardním dávkovacím schématu, tj. 5 mg dvakrát denně (nebo 2,5 mg dvakrát denně při splnění kritérií pro redukci dávky).

Výsledky „intent-to-treat (ITT)“ populace (n = 1 500; apixaban n = 753, heparin/VKA n = 747) ukázaly, že se ve skupině pacientů léčených apixabanem oproti 6 CMP (1x hemoragická a 5x ischemická) ve skupině léčené standardně, nevyškytla žádná ischemická cévní mozková příhoda. Výskyt systémových embolizací (SE) byl u obou skupin nulový. Z analýzy bezpečnostních cílů v populaci studie EMANATE (n = 1 456; apixaban n = 735, heparin/VKA n = 721) vyplynulo, že u pacientů léčených apixabanem se vyskytova-

lo početně méně případů závažného krvácení (n = 3) oproti kontrolní skupině (n = 6) a zároveň méně klinicky relevantních nezávažných krvácivých příhod (n = 11) vs. standardní antikoagulační léčba (n = 13). Byla zaznamenána 2 úmrtí ve skupině léčených apixabanem (jedno z důvodu akutní alkoholické hepatitidy před podáním léku a druhé v souvislosti s perforací tlustého střeva), v kontrolní skupině zemřel jeden pacient.

Profesor Ezekowitz na závěr zdůraznil, že pozitivní výstupy ze studie EMANATE mohou přinést změnu přístupu k provádění kardioverzí. Při včasnějším výkonu by se tak zbytečně neprolužovalo trvání arytmie. Nicméně také zmínil, že by tyto výsledky měly být potvrzeny dalším robustnějším výzkumem.

Dále byly v rámci kongresu ESC prezentovány výsledky několika rozsáhlých observačních studií analyzujících data o užívání perorální antikoagulace v prostředí reálné praxe („real-world data“) a čerpajících převážně z databází záznamů pojištěn v USA. Analýzy dat z reálné praxe sice představují jen doplněk randomizovaných klinických studií a nepřinášejí důkazy o standardech léčby, nicméně mohou odpovídat lépe klinické praxi samotné, včetně validace bezpečnostních, a stejně tak i účinnostních parametrů té které terapie (3, 4).

První z těchto prací, jejímž hlavním autorem je Steven Deitelzweig z Ochsner Medical Center, New Orleans, USA, vycházela z analýzy období od 1. ledna 2013 do 30. září 2015 a záznamů databáze U.S. Humana, kde jsou shromažďovány informace o léčbě více než 20 milionů osob, primárně obyvatel z oblasti jihu a středního západu USA (5). Mnozí z nich jsou pacienti s NVAf starší 65 let věku, u nichž obecně platí, že mají 3–5x vyšší riziko CMP a i přes výrazný pokrok v uply-

Tab. 1. Výsledky účinnosti a bezpečnosti apixaban vs. warfarin napříč rizikovými skupinami pacientů

Rizikový faktor		CMP/SE (počet událostí; HR, apixaban vs. warfarin)	Závažné krvácení (počet událostí; HR, apixaban vs. warfarin)
Věk	< 65 let (n = 24 411)	75 vs. 114 (HR: 0,73; 95% CI: 0,54–0,98)	122 vs. 252 (HR: 0,52; 95% CI: 0,42–0,65)
	65–74 let (n = 21 325)	103 vs. 141 (HR: 0,80; 95% CI: 0,62–1,03)	189 vs. 354 (HR: 0,57; 95% CI: 0,48–0,69)
	> 75 let (n = 31 204)	216 vs. 354 (HR: 0,62; 95% CI: 0,52–0,73)	442 vs. 697 (HR: 0,65; 95% CI: 0,57–0,73)
HAS-BLED skóre	< 3 (n = 38 264)	101 vs. 144 (HR: 0,73; 95% CI: 0,56–0,94)	210 vs. 366 (HR: 0,59; 95% CI: 0,50–0,70)
	> 3 (n = 38 676)	293 vs. 465 (HR: 0,65; 95% CI: 0,56–0,75)	543 vs. 937 (HR: 0,59; 95% CI: 0,53–0,66)
CHA ₂ DS ₂ -VASc skóre	0–1 (n = 12 770)	18 vs. 21 (HR: 0,84; 95% CI: 0,45–1,58)	39 vs. 73 (HR: 0,52; 95% CI: 0,35–0,77)
	2–3 (n = 30 943)	86 vs. 146 (HR: 0,61; 95% CI: 0,47–0,80)	216 vs. 434 (HR: 0,51; 95% CI: 0,44–0,61)
	> 4 (n = 33 227)	290 vs. 442 (HR: 0,69; 95% CI: 0,59–0,80)	498 vs. 796 (HR: 0,66; 95% CI: 0,59–0,73)
Srdeční selhání	ANO (n = 18 530)	141 vs. 221 (HR: 0,66; 95% CI: 0,54–0,82)	299 vs. 511 (HR: 0,61; 95% CI: 0,53–0,70)
	NE (n = 58 410)	253 vs. 388 (HR: 0,67; 95% CI: 0,57–0,79)	454 vs. 792 (HR: 0,59; 95% CI: 0,53–0,66)
Onemocnění věnitčích tepen – ICHS	ANO (n = 30 147)	210 vs. 298 (HR: 0,71; 95% CI: 0,60–0,85)	414 vs. 688 (HR: 0,60; 95% CI: 0,53–0,68)
	NE (n = 46 793)	184 vs. 311 (HR: 0,62; 95% CI: 0,52–0,74)	339 vs. 615 (HR: 0,58; 95% CI: 0,51–0,66)
Onemocnění periferních tepen	ANO (n = 11 665)	95 vs. 176 (HR: 0,61; 95% CI: 0,48–0,78)	184 vs. 352 (HR: 0,59; 95% CI: 0,49–0,71)
	NE (n = 65 275)	299 vs. 433 (HR: 0,70; 95% CI: 0,61–0,81)	569 vs. 951 (HR: 0,61; 95% CI: 0,55–0,67)

nulé dekádě zůstávají ještě poměrně často ne-léčení adekvátní antikoagulační léčbou (6, 7, 8).

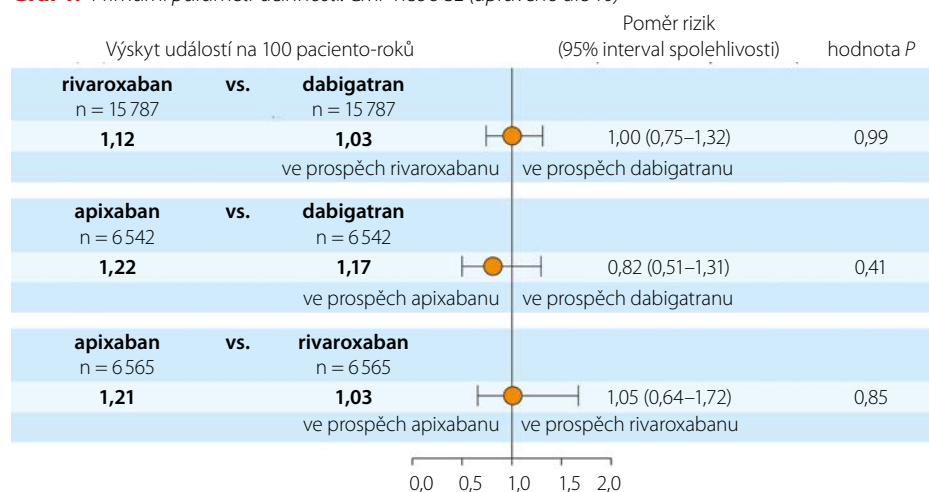
Do této analýzy bylo zahrnuto celkem 7 107 pacientů starších 65 let léčených apixabanem a k nim párově vybraný stejný počet nemocných léčených warfarinem (celkem tedy analyzováno 14 214 nemocných). Průměrná doba sledování

pacientů léčených apixabanem a warfarinem byla 6,3 a 8,3 měsíců. Apixaban v této analýze významně snižoval oproti warfarinu jak riziko výskytu CMP a SE (poměr rizik [HR]: 0,65; 95% konfidenční interval [CI]: 0,51–0,83; $p = 0,001$), tak riziko výskytu závažných krvácení (HR: 0,53; 95% CI: 0,45–0,63; $p = 0,001$). Tyto výsledky plně

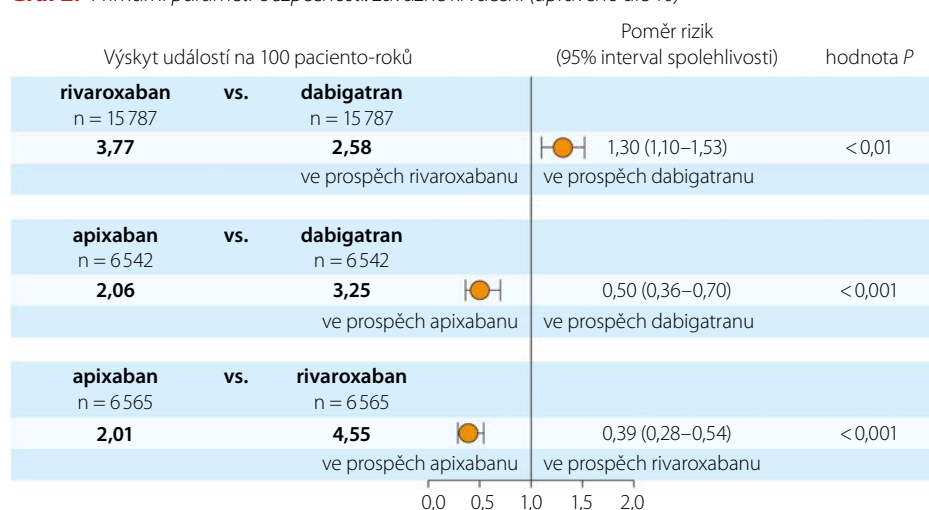
podporují a doplňují závěry randomizované klinické studie ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), kde apixaban prokázal superioritu ve snížení rizika CMP/SE, závažného krvácení, ale i celkové mortality (9).

Dalším významným sdělením v rámci kongresu ESC byly výsledky analýzy pacientských záznamů čtyř nejvýznamnějších zdravotních pojišťoven USA (Optum, MarketScan, PharMetrics a Humana) (2). Tato retrospektivní studie hodnotila 76 940 pacientů s fibrilací síní nově léčených buď warfarinem nebo apixabanem. Antikoagulovaní pacienti byli rozděleni v poměru 1 : 1 apixaban vs. warfarin za použití párování pomocí propensity skóre (PSM – propensity score matching). Primárním cílovým parametrem účinnosti byl výskyt CMP a SE. Primárním cílovým parametrem bezpečnosti byl výskyt závažného krvácení (gastrointestinální, intrakraniální nebo z jiného zdroje). Díky zvolené metodě PSM byly základní charakteristiky nemocných podobné. Výsledky získané v jednotlivých kohortách byly analyzovány pomocí Coxovy regresní analýzy. Kromě celkové populace byly zkoumány také podskupiny, které byly stratifikovány podle věku, CHA₂DS₂-VASc nebo HAS-BLED skóre, přítomnosti zásadních komorbidit – chronického srdečního selhání, ischemické choroby srdeční a onemocnění periferních tepen. V celkové populaci prokázal apixaban ve srovnání s warfarinem signifikantně nižší riziko CMP a SE (HR: 0,67; 95% CI: 0,59–0,76) a zároveň signifikantní snížení závažného krvácení (HR: 0,60; 95% CI: 0,54–0,65). V podskupinách vysoce rizikových nemocných bylo podávání apixabanu spojeno s výrazně menším rizikem CMP/SE

Graf 1. Primární parametr účinnosti: CMP nebo SE (upraveno dle 10)



Graf 2. Primární parametr bezpečnosti: závažné krvácení (upraveno dle 10)



a zároveň s nižším rizikem závažného krvácení ve srovnání s warfarinem ve sledovaném období šesti měsíců antikoagulační léčby (Tab. 1).

Výše uvedené analýzy z reálné praxe podávání přímých antikoagulancií doplňuje recentní práce publikovaná v časopise CHEST autorů z Mayo Clinic v Rochesteru, USA (10). Cílem této studie bylo porovnat riziko mozkových příhod nebo systémového embolismu a závažného krvácení u pacientů léčených dabigatranem, rivaroxabanem a apixabanem. Podobně jako u předchozích studií byla použita databáze pojišťoven, tentokrát Optum Labs Warehouse, a šlo o retrospektivní analýzu z let 2010–2015. Předmětem studia byli dospělí pacienti s FS a číslem diagnózy (ICD-9-CM 427.31), kteří si vyzvedli recept na přímá orální antikoagulantia. Pomocí propensity skóre párování byly vytvořeny 3 kohorty pacientů s FS: rivaroxaban vs. dabigatran, $n = 31\,574$, apixaban vs. dabigatran, $n = 13\,084$, a apixaban vs. rivaroxaban, $n = 13\,130$. Pro srovnání výsledků účinnosti a bezpečnosti spárovaných kohort byla opět použita Cox regresní analýza. Autoři Noseworthy a kol. neznalezli významný rozdíl v účinnosti, tj. výskytu

CMP a SE jednotlivých molekul (rivaroxaban vs. dabigatran [HR]: 1,00; 95% CI, 0,75–1,32; apixaban vs. dabigatran [HR]: 0,82; 95% CI, 0,51–1,31; a apixaban vs. rivaroxaban [HR]: 1,05; 95% CI, 0,64–1,72) – viz graf 1. Při vyhodnocení bezpečnostních parametrů antikoagulační léčby v podobě závažného krvácení vyžadujícího hospitalizaci bylo prezentováno následující: apixaban byl spojen s nižším rizikem krvácení ve srovnání s dabigatranem ([HR]: 0,50; 95% CI, 0,36–0,70; $p < 0,001$) nebo rivaroxabanem ([HR]: 0,39; 95% CI, 0,28–0,54; $p < 0,001$) a zároveň dabigatran byl spojen s nižším rizikem závažného krvácení ve srovnání s rivaroxabanem ([HR]: 1,30; 95% CI, 1,10–1,53; $p < 0,01$) – viz graf 2. Tato studie představuje první přímé retrospektivní porovnání účinnosti a bezpečnosti NOACs s použitím dostatečně velké kohorty pacientů s FS.

Zmiňovaná data mohou být vodítkem, jak postupovat u nemocných s FS v běžné klinické praxi, je však nutné si uvědomit, že prezentují výsledky pro průměrné skupiny pacientů a nemusí tedy platit stejně pro jednotlivé pacienty. Dále bychom měli vzít v úvahu četné limity těchto analýz. Vždy je také potřeba přihlídnout k tomu,

jak byla data získána. Nejlepší výpovědní hodnotu stále mají prospektivní randomizované klinické studie. Jejich výhodou je definování cílových parametrů předem, mnohem přesnější sběr dat, včetně možnosti nezávislého posuzování a kategorizace jednotlivých událostí i následného vyhodnocení příčinných souvislostí. Analýzy databází administrativních nároků plátců zdravotní péče přináší výhody nízkých finančních nákladů, rychlosti získání dat na poměrně velkém vzorku léčených pacientů, mají ale observační charakter, jsou sbírána retrospektivně, a tudíž nelze z jejich výsledků vyvodit příčinné souvislosti i přes pečlivé adjustování na rozdíly mezi jednotlivými kohortami. Další limitací analýz údajů z databází pojišťoven může být spolehlivost kódů ICD-9-CM, které definují všechny základní charakteristiky pacientů i výstupy dané studie. Tyto metody se však již dlouho extenzivně používají a byly validovány (11).

I přes své limity jsou data z reálné praxe významným parametrem evidence použití té které terapie u běžně indikované populace, a proto mohou i lépe odrážet parametry léčby, které randomizované studie nenabízejí.

LITERATURA

1. Ezekowitz M, et al., 2017, EMANATE, oral presentation at ESC 2017, abstract number 3055.
2. Li X, et al., 2017, poster presentation at ESC 2017, poster number 3588.
3. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR real-world data task force report. *Value Health*. 2007; 10: 326–335.
4. Hannan EL. Randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2008; 1: 211–217.

5. Deitelzweig S, et al. Risk of major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral anti-coagulants: a systematic review of real-world observational studies, *Current Medical Research and Opinion*, 2017: 1583–1594.
6. January CT. ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014; 130: E212–E212.
7. Eagle KA. Management of Atrial Fibrillation: Translating Clinical Trial Data into Clinical Practice. *The American Journal of Medicine*. 2011; 124: 4–14.

8. Wolf PA, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1991; 22: 983–988.
9. Granger BCH, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011.
10. Noseworthy AP, et al. Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CHEST*. 2016.
11. Tirschwell DL, Longstreth W. Validating administrative data in stroke research *Stroke*. 2002; 33(10): 2465–2470.