

Co nového přinesl kongres ESC 2018 o apixabanu?

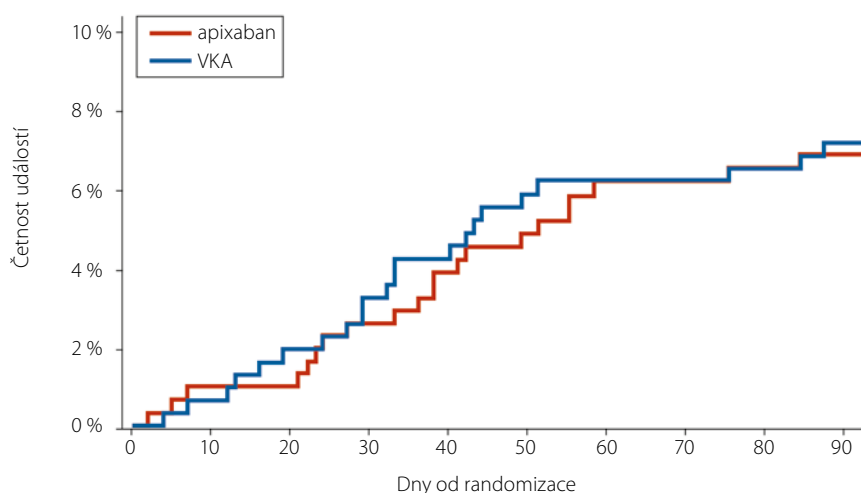
prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Antitrombotická léčba u nevalvulární fibrilace síní (FS) je jedním z hlavních témat arytologie v posledních letech. Nepřekvapuje tedy, že byla předmětem řady sdělení na právě skončeném kongresu Evropské kardiologické společnosti v Mnichově. Největší počet abstrakt z oblasti arytologie se týkal právě této problematiky. Podobně zazněla řada přehledových přednášek nebo byla prezentována data z doporučení EHRA (Evropská asociace pro srdeční rytmus) o antikoagulační léčbě pomocí non-vitamin K perorálních antikoagulancií (NOACs) (1).

Z klinického pohledu nejdůležitější recentní studií týkající se NOACs byla studie AXAFA-AFNET 5, která hodnotila nemocné přijaté ke katetrizační ablaci FS a porovnávala nepřerušovanou léčbu apixabanem a antagonisty vitaminu K (VKA). První výsledky byly prezentovány již na kongresu EHRA 2018 v Barceloně v březnu 2018 a poté vyšla práce v časopisu *European Heart Journal* (2). Na ESC byly hlavní výsledky studie diskutovány v různých kontextech. Ve stručnosti lze výsledky studie se 674 randomizovanými pacienty s FS a dalšími přídatnými rizikovými faktory pro mozkové příhody (633 pacientů obdrželo studijní medikaci a podstoupilo katetrizační ablaci) shrnout následovně. Apixaban i VKA jsou stejně účinní, pokud jsou podáváni nepřerušovaně v období okolo katetrizační ablaci FS (Obr. 1). Výskyt kombinovaného cílového momentu (úmrť, mozkové příhody nebo závažného krvácení do 3 měsíců po ablaci) byl stejný (22 (6,9 %) v rameni s apixabanem a 23 (7,3 %) v rameni s VKA), velké krvácení dle ISTH klasifikace bylo pozorováno u 10 (3,1 %) pacientů léčených apixabanem a u 14 (4,4 %) pacientů léčených VKA. Kromě toho byly poprvé ve studii s NOACs v dané indikaci sledo-

Obr. 1. Graf zobrazující kumulativní endpoint studie AXAFA-AFNET 5 ve sledovaném období od ablačního výkonu po 90 dní pro VKA a apixaban. Dle ref. 2. VKA – antagonisty vitaminu K



vány kognitivní funkce na začátku a na konci studie. Ukázalo se, že se zlepšily významně po katetrizační ablaci v obou skupinách. Jde buď o efekt nepřerušované antikoagulační léčby nebo o důsledek kontroly rytmu pomocí katetrizační ablaci. Existují totiž údaje o tom, že sama FS zhoršuje významně prokrvení mozku a může přispívat k rozvoji kognitivní dysfunkce bez embolických příhod (3). Tato studie měla historicky poprvé podstoupit se zobrazením mozku pomocí magnetické rezonance (335 pacientů). Výskyt asymptomatických embolických příhod byl stejný v obou skupinách (27 % v rameni s apixabanem a 25 % v rameni kontrolním). Důležité je zmínit i skutečnost, že pacienti ve studii AXAFA-AFNET 5 byli v průměru o 4 roky starší než pacienti v předchozích podobných studiích s rivaroxabanem nebo dabigatranem a léčba VKA byla velmi dobře kontrolována se střední hodnotou TTR 84 %. Jednotlivá centra si mohla zvolit svého antagonistu vitaminu K a svoji specifickou

techniku ablaci. Výsledky studie odpovídají velice dobře reálné klinické praxi v různých oblastech.

Na našem pracovišti v IKEM Praha praktikujeme strategii nepřerušované antikoagulační léčby warfarinem již několik let bez nárůstu výskytu komplikací. V posledních letech postupně zavádíme strategii nepřerušované léčby NOACs, obvykle s pozdržením jedné terapeutické dávky. Jedinou výjimkou jsou nemocní s nízkým tromboembolickým rizikem, kde začínáme perorální antikoagulační léčbu až po katetrizační ablaci. S výhodou přitom používáme NOACs, která jsou díky dohodě s VZP v této dočasné indikaci hrazena. Je důležité zdůraznit (a zaznělo to také v přednášce Dr. Luigi Di Biase na sympoziu společnosti Pfizer v Mnichově), že nepřerušovaná perorální antikoagulační léčba ale nezajišťuje dostatečnou prevenci vzniku trombů v srdci v průběhu samotné intervence. Proto zahajujeme agresivní léčbu nefrakcionovaným heparinem ihned na začátku výkonu a udržujeme hodnotu ACT okolo 350 s.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC, josef.kautzner@ikem.cz

Klinika kardiologie IKEM

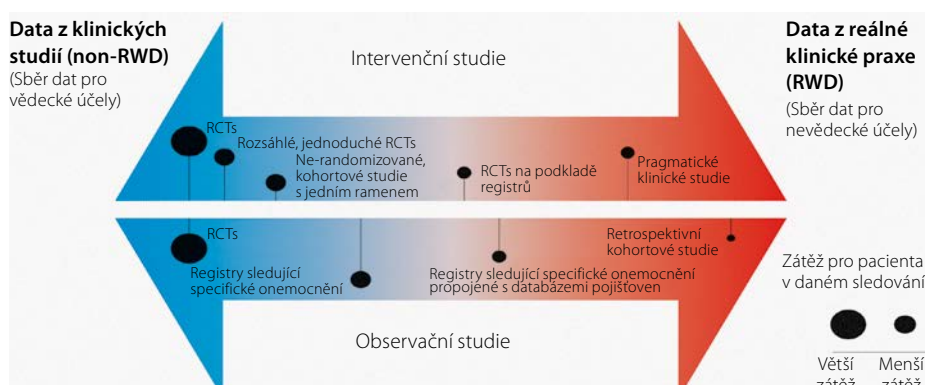
Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

Cit. zkr: Interní Med. 2018; 20(4): 211–214

Dr. Di Biase ve své přednášce mimo jiné zdůraznil i to, že dávka heparinu je za situace nepřerušené léčby NOACs vyšší než u léčby warfarinem a trvá obvykle delší dobu, než je dosaženo výše uvedené hodnoty ACT. V našich podmínkách jsme donedávna po provedené ablaci podávali nefrakcionovaný heparin až do následujícího rána a pokračovali v antikoagulační léčbě warfarinem nebo NOACs až druhý den po výkonu. Pravidelný rozbor komplikací po intervenčních výkonech, který provádíme každoročně, ukázal, že tento postup byl spojen s určitým nárůstem lokálních krvácivých komplikací v třísle a mírně vyšší četností oddálené srdeční tamponády. Proto jsme změnili strategii a nerušíme účinek heparinu na katetrizačním sále, ale necháme jej spontánně doznít po výkonu. S odstupem několika hodin provedeme echokardiografickou kontrolu na přítomnost výpotku a poté týž den večer obnovujeme předchozí perorální antikoagulační léčbu.

Na kongresu ESC byla opět prezentována řada sdělení, která dokumentovala důležitost sběru a analýzy dat o použití NOACs v reálné klinické praxi. Této problematice se věnoval například i prof. Gregory Lip v přednášce na sympoziu společnosti Pfizer (Obr. 2) (4). Ukazoval, že na jedné straně pomyslného spektra jsou tradiční randomizované studie, které poskytují nejpřesnější důkazy, ale ty platí pro relativně úzce vymezenou studijní populaci. Na druhé straně spektra zdrojů dat jsou observační studie používající údaje ze skutečného světa, které jsou nejbližší běžné klinické praxi. Někde uprostřed jsou prospektivní registry. Ty mají mimo randomizované studie nejlepší výpovědní hodnotu. Jejich výhodou je definování cílových momentů předem a přísnější sběr dat, včetně možnosti nezávislého posuzování a kategorizace jednotlivých událostí. Na druhou stranu jsou ale finančně náročné a přinášejí výsledky s časovým zpožděním. Další, široce využívanou možností, jsou analýzy databází administrativních nároků plátců zdravotní péče. Jejich hlavní výhody zahrnují nízké finanční nároky, rychlost získání dat a poměrně velký vzorek léčených pacientů. Nicméně monitorování nežádoucích účinků antikoagulační léčby na základě zmíněných dat je velmi obtížné. Za prvé, tyto studie spoléhají na kódování podle ICD-9-CM. V této souvislosti je nutno připomenout, že téměř neexistují práce, které by validovaly přesnost diagnostických a procedurálních kódů pro posouzení skutečné četnosti krvácivých komplikací antikoagulancí.

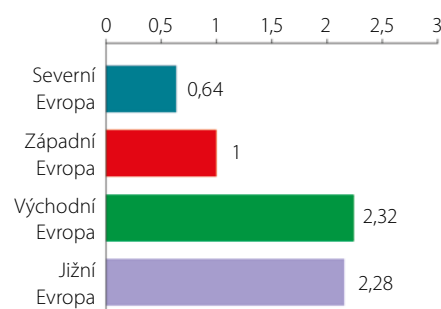
Obr. 2. Komplexní vztah mezi daty z klinických studií (non-RWD) a daty z reálné klinické praxe (RWD). Dle ref. 4.



Problematické je i používání tzv. kódů E (external injury codes) k zachycení krvácení způsobeného antikoagulancí, neboť je sporná jejich senzitivita. Za druhé, ač se běžně používá rozdělení krvácivých událostí na větší a menší, tyto definice nejsou přesně využívány v postmarketinkových nebo sledovacích epidemiologických studiích, a to oslabuje jejich výpovědní hodnotu. Za třetí, speciálně přímo působící antikoagulant představují zvláštní výzvu pro monitoraci nežádoucích účinků léčby, neboť zatím chybí měřítka sledování (např. laboratorní testy účinnosti), a tedy nelze přesně sledovat nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě. Důsledkem je, že tyto retrospektivní studie poskytují obecně údaje s vyšší četností sledovaných událostí než prospektivní studie. Důležité je také zmínit, že metodika těchto studií nebývá publikována předem a nejsou ani registrovány na portálech jako www.clinicaltrials.gov.

Přes všechna omezení doplňují data z reálné praxe významně naše znalosti o bezpečnosti a účinnosti NOACs. Ukazují také trendy v použití NOACs, které kolísají v jednotlivých regionech a podle individuálních charakteristik nemocných. Lze vysledovat trend k častějšímu použití apixabanu u starších nemocných, u pacientů s poruchou renálních funkcí a anamnézou krvácivých projevů. Je to názorně vidět na datech z německé retrospektivní analýzy administrativních nároků plátců zdravotní péče s celkovým počtem 61 205 nemocných (5). Nejčastěji předepisovaným lékem byl fenpropakumon v 38,9 % (v Německu široce používaný místo warfarinu). Apixaban byl podáván v 16,5 % případů, zatímco dabigatran v 8,4 % a rivaroxaban v 36,2 % případů. Po adjustaci na rozdíly v bazálních charakteristikách vykazovala všechna NOACs v porovnání s fenpropakumonem významně nižší riziko cévní

Obr. 3. Distribuce perorálních antikoagulancií v různých regionech v době propuštění z nemocnice, vyjádřeno poměrem VKA/NOACs. Dle ref. 6 VKA – antagonist vitamínu K, NOACs – non-vitamin K perorální antikoagulantia



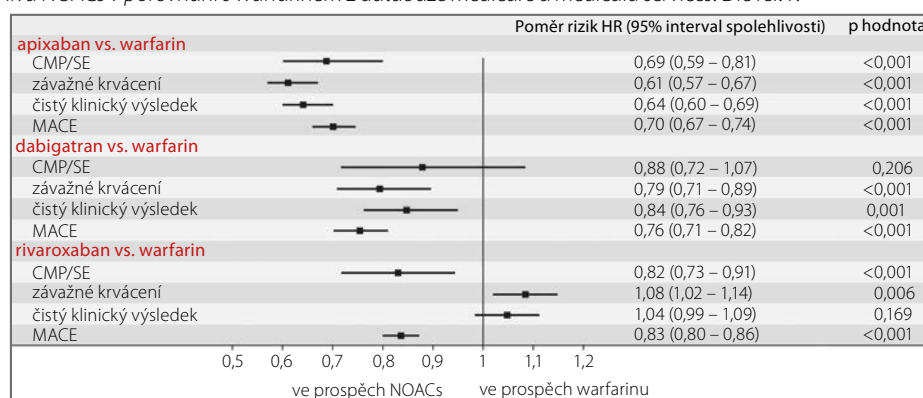
mozkové příhody nebo systémové embolizace. Konkrétně pro apixaban dosáhla redukce rizika 23 %. Pouze apixaban a dabigatran vykazovaly nižší riziko krvácení proti fenpropakumonu (42, resp. 36 %), rivaroxaban měl riziko krvácení obdobné. Podobně jako v randomizovaných studiích bylo podávání NOACs spojeno s výrazně nižším rizikem intrakraniálního krvácení ve srovnání s VKA (5).

Zajímavá jsou data z Evropského dlouhodobého registru FS (EORP AF), která prezentoval Dr. Boriani (6). Jde o rozsáhlý prospektivní registr podporovaný Evropskou kardiologickou společností, jehož se mimo jiné účastní i Česká republika. Obsahuje informace o reálné klinické praxi v léčbě FS za období let 2013–2016 v 250 centrech z 27 zemí. Za 3 roky sledování obsahovala data o 11 096 pacientech, z nichž téměř polovina byla zařazena ambulantními kardiology. Překvapivě nejčastějším typem FS byla permanentní FS (33,5 %). Práce dokumentovala, že se situace na poli antikoagulační léčby zlepšila. Většina nemocných (84,9 %, 9 379) byla léčena perorálními

antikoagulancii. Nicméně 20 % nemocných dostávalo stále protidestičkové léky, nejčastěji aspirin – většinou u paroxysmální nebo prvně zachycené FS. Z pacientů léčených antikoagulancii byla léčena polovina antagonisty vitaminu K (50,2 %), zejména v případě permanentní FS. NOACs byla použita u 34,8 % nemocných. Dokonce nemocní s velmi nízkým rizikem tromboembolismu (CHA2DS2-VASc 0 u mužů) dostávali v 62,8 % orální antikoagulační (nicméně téměř u poloviny z nich byla plánována kardioverze). NOACs byla častěji předepisována v Severní a Západní Evropě, jak dokumentuje poměr VKA/NOACs (Obr. 3).

Je to důkaz toho, že jsme u nás stále pozadu s jejich předepisováním, a to především díky stávajícímu úhradovému mechanismu. Zatímco většina údajů o NOACs naznačuje, že všechna snižují riziko hemoragické mozkové příhody, data o ostatních krvácivých komplikacích jsou poněkud rozporná. Retrospektivní analýza z databáze Medicare srovnávala riziko mozkové příhody nebo systémové embolizace, většího krvácení a kombinovaného endpointu ve velké populaci nemocných s nevalvulární FS (7). K zajištění výběru srovnatelných skupin nemocných z hlediska klinických charakteristik,

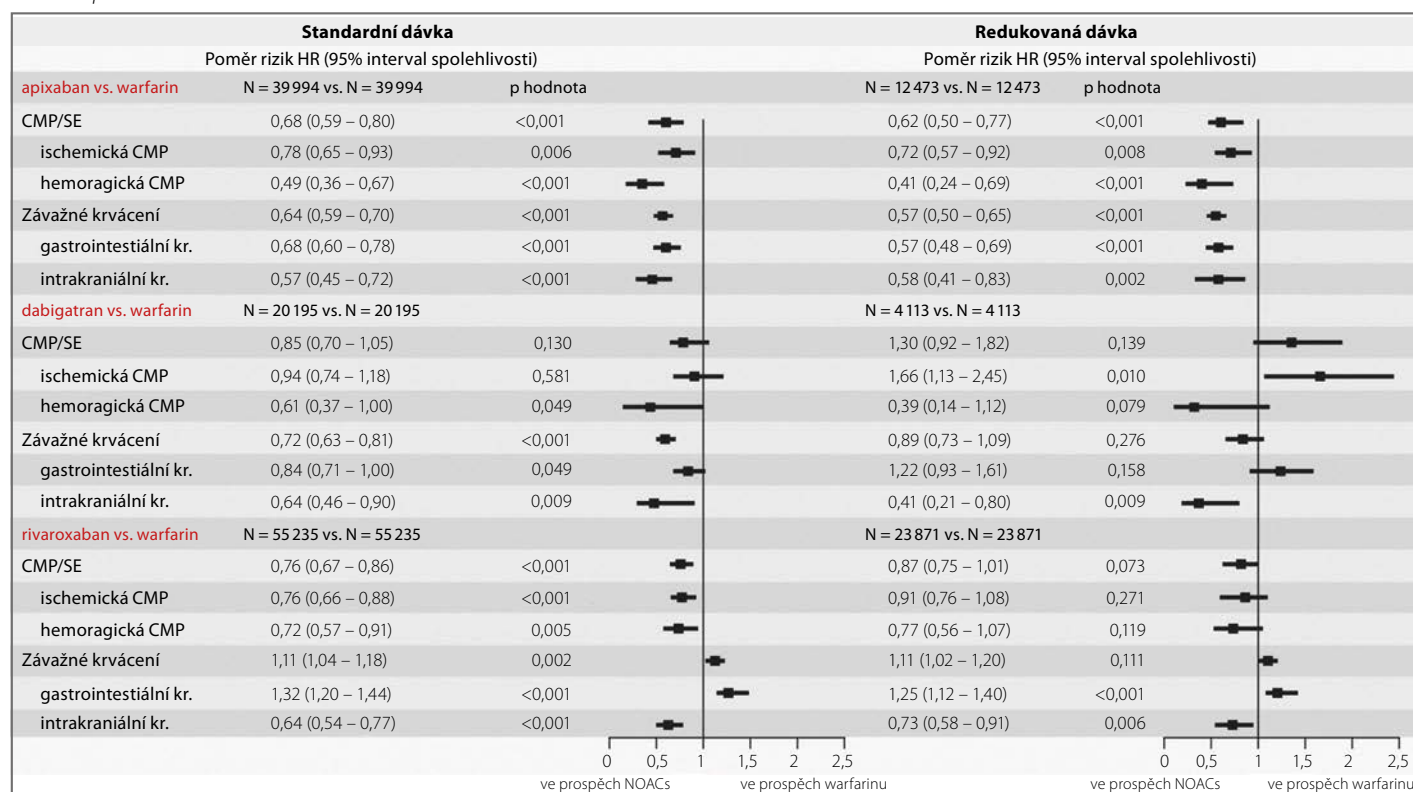
Obr. 4. Graf znázorňující rizika cévních mozkových příhod (CMP)/systémové embolizace (SE), závažného krvácení, čistého klinického výsledku a větších nežádoucích kardiiovaskulárních příhod (MACE) pro jednotlivé NOACs v porovnání s warfarinem z databáze Medicare a Medicaid services. Dle ref. 7.



přidružených onemocnění a souběžné medicíny bylo použito metody párování pomocí propensity-score matching (PSM). Celkem bylo analyzováno 37 525 párů apixaban-warfarin, 18 131 párů dabigatran-warfarin a 55 359 párů rivaroxaban-warfarin s průměrnou dobou sledování 8–10 měsíců. Obrázek 4 ukazuje, že výskyt tromboembolických příhod byl ve srovnání s warfarinem nižší u apixabanu a rivaroxabanu. Závažné krvácení a celkový klinický výsledek byly příznivější v případě podávání apixabanu a dabigatranu. Rivaroxaban měl větší riziko krvácení než warfarin a podobný celkový klinický výsledek.

Obdobné výsledky přinesla observační studie ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction In STroke: Observational Pooled analysis on Health outcomes AND Experience of patients), která použila data z různých zdrojů (databáze zahrnující téměř 56 % americké populace) k porovnání rizika mozkové příhody a systémové embolizace, závažného krvácení a jejich komponent u pacientů s nevalvulární FS (8). To vše stratifikováno podle dávek NOACs. Po spárování za použití výše uvedené metody PSM byly analyzovány výsledky pro různé dávky NOACs (Obr. 5). Jak standardní, tak redukované dávky apixabanu byly v porovnání s warfarinem

Obr. 5. Analýza ze studie ARISTOPHANES, znázorňující rizika cévních mozkových příhod (CMP)/systémové embolizace (SE) nebo většího krvácení pro jednotlivé NOACs v porovnání s warfarinem. Dle ref. 8.



spojeny s nižším rizikem tromboembolismu i závažného krvácení. U dabigatranu byla tato rizika podobná jako u warfarinu, standardní dávka léku však přinášela nižší riziko závažného krvácení. Zde je třeba neopomíjet skutečnost, že registrovaná redukovaná dávka dabigatranu v USA je 75 mg 2x denně. Standardní dávka

rivaroxabanu byla spojena s nižším rizikem tromboembolismu, redukovaná dávka měla riziko podobné jako warfarin. Obě dávky vedly k vyššímu riziku závažného krvácení (převážně gastrointestinálního) ve srovnání s warfarinem. Všechny dávky NOACs byly spojeny s nižším rizikem intrakraniálního krvácení.

Data prezentovaná v literatuře v nedávné době a na kongresu ESC znovu názorně dokumentují, že NOACs jsou bezpečnější než warfarin při stejné nebo dokonce lepší účinnosti. Několik výše uvedených studií naznačilo konzistentně, že apixaban patří v tomto smyslu mezi léky s nejlepším profilem.

LITERATURA

1. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*, *Europace* (2018) 20, 1231–1242.
2. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018 Aug 21; 39(32): 2942–2955.
3. Chen LY1, Norby FL2, Gottesman RF, et al., Association of Atrial Fibrillation With Cognitive Decline and Dementia Over 20 Years: The ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J Am Heart Assoc*. 2018 Mar 7; 7(6).
4. Alexander C Fanaroff, Jan Steffel, John H Alexander, Gregory Y H Lip, Robert M Califf, Renato D Lopes; Stroke prevention in atrial fibrillation: re-defining 'real-world data' within the broader data universe, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 32, 21 August 2018, Pages 2932–2941.
5. Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, Nabauer N. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost*. 2018 Mar; 118(3): 526–538.
6. Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al., Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace*. 2018 May 1; 20(5): 747–757.
7. Amin A, Keshishian A, Zhang Q, et al. Effectiveness, safety, and composite clinical outcomes of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, relative to warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in the US Medicare population. *Eur Heart J* Volume 39, Issue 32, 21 August 2018: 820.
8. Deitelzweig S, Keshishian A, Li X, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients: the dose subgroup analysis of the ARISTOPHANES study. *Eur Heart J* 2018; Volume 39, Issue 32, 21 August 2018: 610.