

Co naznačují data z reálné praxe používání nových antikoagulancií? Zaostřeno na apixaban

prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Ve dnech 27–31. 8. 2016 se konal v Římě kongres Evropské kardiologické společnosti – ESC 2016. Jde o největší světový kardiologický kongres, kterého se letos zúčastnilo 32 897 delegátů z celého světa. Během kongresu bylo odprezentováno celkem 11 000 abstraktů a okolo 500 sekcí předních expertů v oboru. Přednášky byly věnovány nejnovějším objevům v kardiovaskulární medicíně a prezentaci nových doporučení ESC. Jedním z ústředních témat v oblasti arytmologie byla léčba fibrilace síní, včetně antitrombotické profylaxe. Na kongresu byla prezentována řada abstraktů týkajících se antitrombotické léčby u nevalvulární fibrilace síní (FS). Podobně zazněla řada přehledových přednášek nebo byla prezentována data z různých databází. Tento stručný přehled přibližuje nejdůležitější informace z této oblasti.

Klíčová slova: fibrilace síní, antitrombotická léčba, antikoagulancia, apixaban.

What do the data from real practice of using novel anticoagulants suggest? Focus on apixaban

The European Society of Cardiology (ESC 2016) annual congress took place in Rome from 27th to 31st of August 2016. It is the world's largest cardiology congress that hosted 32,897 attendees from all over the world this year. A total of 11,000 abstracts were presented and around 500 expert sessions were held during the congress. The lectures were dedicated to the latest developments in cardiovascular medicine and to the presentation of the new ESC guidelines. One of the central topics in the field of arrhythmology was the management of atrial fibrillation, including antithrombotic prophylaxis. Also presented at the congress were a number of abstracts dealing with antithrombotic treatment in non-valvular atrial fibrillation. Likewise, a number of review lectures were delivered or data from various databases were presented. This brief review introduces the most important information from this area.

Key words: atrial fibrillation, antithrombotic treatment, anticoagulants, apixaban.

Data týkající se antitrombotické léčby u nevalvulární fibrilace síní (FS) byla předmětem řady sdělení na nedávném kongresu Evropské kardiologické společnosti v Římě. Největší počet abstraktů z oblasti arytmologie se týkal právě této problematiky. Podobně zazněla řada přehledových přednášek nebo byla prezentována data z různých databází.

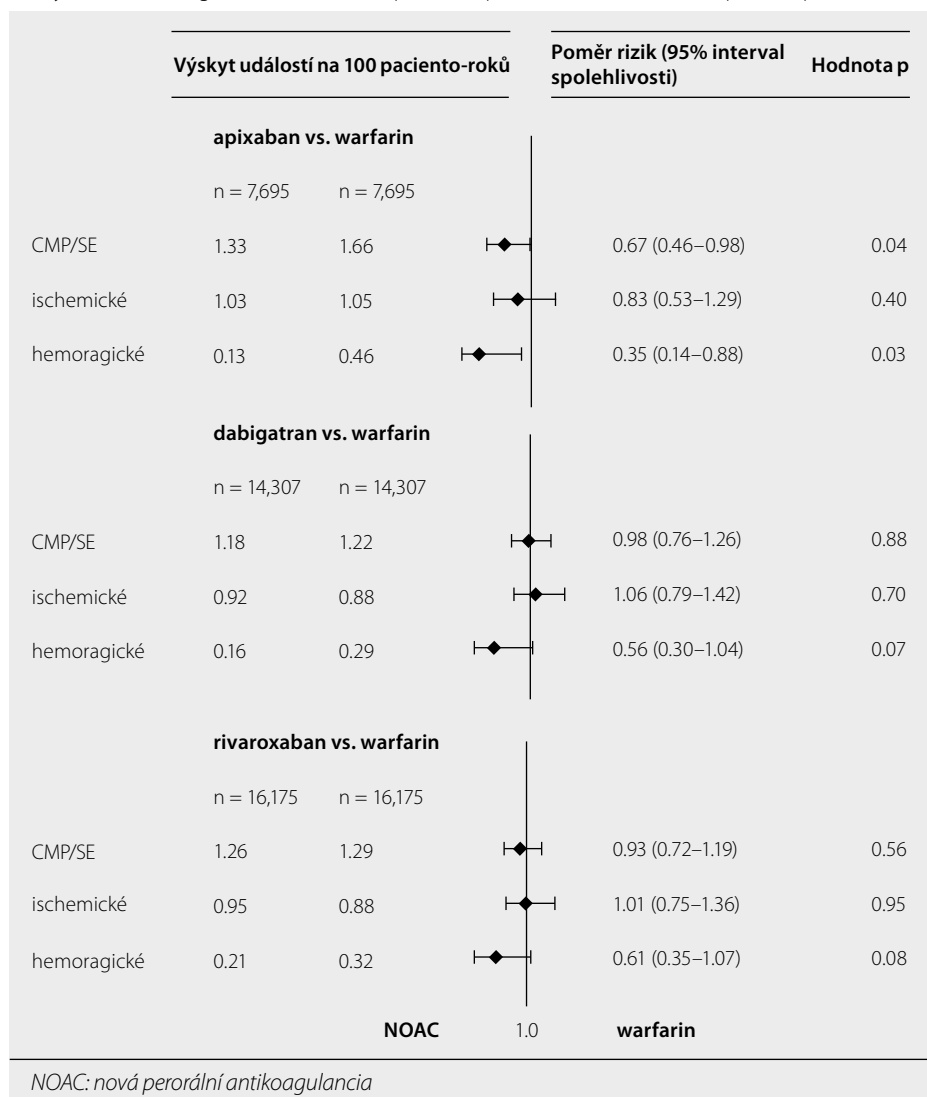
Zatímco většina údajů o použití nových antikoagulancií naznačuje, že všechna snižují riziko hemoragické mozkové příhody, intrakraniálního krvácení nebo kardiovaskulární mortality, existují stále obavy z možného zvýšení rizika jiných

krvácivých komplikací. Retrospektivní analýza z databází MarketScan a Medicare (databáze pojišťoven v USA) ukázala významné snížení rizika většího krvácení pro apixaban a dabigatran v porovnání s warfarinem (1). Posouzena byla data od 45 361 vhodných nemocných: 15 461 (34 %) na warfarinu, 7 436 (16 %) na apixabanu, 4 661 (10 %) na dabigatranu a 17 801 (39 %) na rivaroxabanu. K zajištění výběru srovnatelných skupin nemocných z hlediska klinických charakteristik, přidružených onemocnění a dalších léků bylo použito metody srovnávání pomocí propensity-score. Bylo zjištěno signifikantně nižší riziko většího kr-

vácení u pacientů zahajujících léčbu apixabanem (o 47 %) nebo dabigatranem (o 31 %), ale nikoliv rivaroxabanem. U starších nemocných (≥ 75 let) bylo zjištěno signifikantně nižší riziko většího krvácení ve srovnání s warfarinem pouze pro ty, kteří měli zahájení léčby apixabanem (o 38 %). Pro dabigatran ani rivaroxaban nebyl v tomto směru zjištěn rozdíl oproti warfarinu (2).

Podobné výsledky přinesla norská kohortová studie, která sledovala celkem 32 675 pacientů s FS, kterým byl nově nasazen warfarin (35 %), dabigatran (24 %), rivaroxaban (21 %) nebo apixaban (20 %) (3). Průměrný věk nemocných činil

Obr. 1. Graf dokumentující poměr rizik pro výskyt cévních mozkových příhod a systémového embolizmu (CMP/SE), ischemických mozkových příhod a hemoragických příhod pro každý pár ze srovnávaných pacientů (dabigatran, rivaroxaban, apixaban v porovnání s warfarinem) (upraveno podle 5)



74 let, CHA₂DS₂VASc bylo mezi 2,5–3,1 a doba sledování 6 měsíců. Studie ukázala, že výskyt většího nebo klinicky relevantního krvácení (což byl primární cílový moment) byl signifikantně nižší oproti warfarinu u pacientů na dabigatranu nebo apixabanu. V druhém případě byl zaznamenán pokles rizika o 30 %. Sekundárním cílovým momentem byl výskyt intrakraniálního nebo gastrointestinálního krvácení. Studie ukázala, že výskyt intrakraniálního krvácení byl signifikantně nižší oproti warfarinu pro dabigatran a apixaban. Pro apixaban byl zjištěn pokles rizika o 44 %. U gastrointestinálního krvácení nebyl zjištěn ani pro jeden z nových léků signifikantní rozdíl, nicméně pro apixaban byl zcela jasný trend směrem k nižšímu výskytu a jen velmi těsně nevyšel jako statisticky významný.

Do třetice byla prezentována data z retrospektivní analýzy americké elektronické databáze

zdravotní péče US Humedica (leden 2013–březen 2015), která obsahuje informace o 30 milionech pacientů z 38 států (4). Celkem byly analyzovány údaje pro jednotlivé skupiny nemocných léčených antikoagulancii pro FS: warfarin (n = 47 215), apixaban 5 mg 2x denně (n = 5 003), dabigatran 150 mg 2x denně (n = 3 886) a rivaroxaban 20 mg jednou denně (n = 7 326). Pacienti byli sledováni do doby, kdy došlo ke změně antikoagulačního léku, vzniku krvácení nebo po dobu 180 dní od zahájení léčby. Krvácení bylo definováno jako jakékoliv krvácení v průběhu sledování. Skupiny nemocných byly srovnatelné co do věku (průměr mezi 67–74 roky), pohlaví (50 % muži) a průměrné hodnoty CHADS₂ skóre mezi 1,3–1,7.

Ve srovnání s warfarinem bylo zjištěno významné snížení rizika krvácení (p < 0,0001) pro apixaban (HR 0,811, 0,732–0,899) nebo dabigatran (HR 0,698, 0,621–0,785). Pro rivaroxaban

nedosáhl rozdíl hladiny významnosti (HR 0,985, 0,911–1,066). Podobná data byla získána pro skupiny starších nemocných.

Výše uvedené údaje z reálné praxe podávání nových antikoagulancí doplňuje recentní publikace z Mayo Clinic v Rochesteru (5). Cílem této studie bylo vyhodnotit riziko mozkových příhod nebo systémového embolizmu a krvácení u pacientů léčených dabigatranem, rivaroxabanem a apixabanem ve srovnání s warfarinem. Bylo k tomu použito databáze OptumLabs Warehouse (databáze pojišťoven v USA) a šlo o retrospektivní analýzu z let 2010–2015. Předmětem studia byli dospělí pacienti s FS s číslem diagnózy (ICD-9-CM 427.31), kteří si vyzvedli recept na orální antikoagulancia. Vyřazení byli pacienti s chlopenní vadou (závažná mitrální stenóza a mechanická nebo biologická chlopeň), terminální renální insuficiencí, transplantací ledvin, na dialýze nebo diagnózou hluboké žilní trombózy, případně elektivní náhradou kyčelního nebo kolenního kloubu (v předchozích 6 týdnech). Celkem šlo o 125 243 pacientů, kteří byli léčeni apixabanem (n = 7 698), dabigatranem (n = 14 881), rivaroxabanem (n = 16 795) nebo warfarinem (n = 85 869). Pacienti s novými antikoagulancii byli rozděleni v poměru 1:1 oproti warfarinu za použití propensity matching score na základě 48 parametrů. Skupina apixaban vs. warfarin (n = 15 390); dabigatran vs. warfarin (n = 28 614) a rivaroxaban vs. warfarin (n = 32 350).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl výskyt mozkových příhod a systémového embolizmu. Primárním cílovým parametrem bezpečnosti byl výskyt závažného krvácení (gastrointestinálního, mozkové nebo z jiného zdroje). Díky zvolené metodě párování pomocí propensity skóre byly základní charakteristiky nemocných podobné. Výsledky získané v jednotlivých kohortách byly analyzovány pomocí Coxovy regresní analýzy.

Při srovnání apixabanu s warfarinem bylo zjištěno, že apixaban vedl k signifikantnímu snížení rizika mozkových a embolických příhod o 33 %. Především došlo k signifikantnímu snížení rizika hemoragických mozkových příhod o 65 % (obr. 1). Z hlediska bezpečnosti bylo prokázáno signifikantní snížení rizika většího krvácení při léčbě apixabanem o 55 %. Gastrointestinální krvácení bylo sníženo o 49 % (obr. 2). Léčba dabigatranem byla spojena s podobným rizikem mozkových příhod nebo systémového tromboembolizmu jako warfarin. Nebyl shledán rozdíl ve výskytu ischemických

nebo hemoragických příhod, ačkoliv riziko krvácení bylo numericky nižší pro dabigatran (HR 0,56, 95 %, CI 0,30–1,04, $P = 0,07$). Pro bezpečnost léčby je důležité, že dabigatran snižoval proti warfarinu také riziko významného krvácení o 21 % a intrakraniálního krvácení o 64 %. Stejný výskyt byl sledován u gastrointestinálního krvácení. Rivaroxaban měl podobné riziko mozkových příhod nebo systémového embolizmu jako warfarin (HR 0,93, 95 %, CI 0,72–1,19, $P = 0,56$). Nebyly zjištěny rozdíly v riziku ischemické nebo hemoragické mozkové příhody, i když riziko krvácení bylo numericky nižší ve prospěch rivaroxabanu (HR 0,61, 95 %, CI 0,35–1,07, $P = 0,08$). Léčba rivaroxabanem měla podobné riziko většího krvácení jako terapie warfarinem (HR 1,04, 95 %, CI 0,90–1,20, $P = 0,60$). Příznivým údajem je, že se snížilo riziko intrakraniálního krvácení o 49 %. Na druhé straně se ale zvýšilo riziko krvácení do trávicího traktu o 21 % (HR 1,21, 95 %, CI 1,02–1,43, $P = 0,03$). Tato analýza tedy svědčí pro to, že podávání apixabanu bylo spojeno s lepší účinností a bylo současně bezpečnější – s nižším rizikem krvácivých příhod než léčba warfarinem. Dabigatran byl podobně účinný jako warfarin, nicméně měl lepší bezpečnostní profil. Pro rivaroxaban byla zjištěna podobná účinnost a bezpečnost jako pro warfarin.

Při posuzování dat z reálné praxe je potřeba přihlídnout k tomu, jak byla data získána. Nejlepší výpovědní hodnotu mají prospektivní registry. Jejich výhodou je definování cílových momentů předem a přísnější sběr dat, včetně možnosti nezávislého posuzování a kategorizace jednotlivých událostí. Na druhou stranou jsou finančně náročné a přinášejí výsledky s časovým zpožděním. Druhou, 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 se tyto studie spoléhají na kódování podle ICD-9-CM. V této souvislosti je nutno připomenout,

Obr. 2. Graf dokumentující poměr rizik pro výskyt významných, intrakraniálních a gastrointestinálních krvácení pro každý pár ze srovnávaných patientských kohort (dabigatran, rivaroxaban, apixaban v porovnání s warfarinem) (upraveno podle 5)

Výskyt událostí na 100 paciento-roků				Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p
apixaban vs. warfarin					
	n = 7,695	n = 7,695			
závažné krvácení	2.33	4.46	◆—	0.45 (0.34–0.59)	< 0.001
intrakraniální	0.29	1.06	◆—	0.24 (0.12–0.50)	< 0.001
gastrointestinální	1.78	3.04	◆—	0.51 (0.37–0.70)	< 0.001
dabigatran vs. warfarin					
	n = 14,307	n = 14,307			
závažné krvácení	2.37	3.03	◆—	0.79 (0.67–0.94)	< 0.01
intrakraniální	0.28	0.79	◆—	0.36 (0.23–0.56)	< 0.001
gastrointestinální	1.97	1.95	◆—	1.03 (0.84–1.26)	0.78
rivaroxaban vs. warfarin					
	n = 16,175	n = 16,175			
závažné krvácení	4.04	3.64	◆—	1.04 (0.90–1.20)	0.60
intrakraniální	0.44	0.79	◆—	0.51 (0.35–0.75)	< 0.001
gastrointestinální	3.26	2.53	◆—	1.21 (1.02–1.43)	0.03
			NOAC	1.0	warfarin
NOAC: nová perorální antikoagulancia					

že téměř neexistují práce, které by validizovaly přesnost diagnostických a procedurálních kódů pro posouzení skutečné četnosti krvácivých komplikací antikoagulancií. Problematické je i používání tzv. kódů E (external injury codes) k zachycení krvácení způsobené antikoagulancii, neboť je otázná jejich senzitivita. Za třetí, ač se běžně používá rozdělení krvácivých událostí na větší a menší, definice nejsou konzistentně používány v postmarketinkových nebo sledovacích epidemiologických studiích, a to oslabuje jejich výpovědní hodnotu. Za čt-

vrté, speciálně nová antikoagulancia představují zvláštní výzvu pro monitoraci nežádoucích účinků léčby, neboť zatím chybí měřítka sledování (např. laboratorní testy účinnosti), a tím pádem 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.

LITERATURA

1. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, et al. Is major bleeding risk for oral anticoagulants similar between nonvalvular atrial fibrillation patients newly initiated on warfarin and propensity score matched NOAC initiators? A real world study. Abstract: P2543. Eur Heart J 2016; 37(Abtract Supplement): 493.
2. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, et al. Major bleeding risk in patients 75 years of age or older with nonvalvular atrial fibril-

- lation initiating oral anticoagulants: a real world comparison of warfarin, apixaban, dabigatran, or rivaroxaban. Abstract: P2567. Eur Heart J 2016; 37(Abtract Supplement): 500–501.
3. Halvorsen S. Lecture at ESC 2016, FP 2951. Available at: <http://congress365.escardio.org/Search-Results?vgnextkey=Halvorsen#.WBjGuOmQyUl>.
4. Lin I, Masseria C, Mardekian J, et al. Bleeding risk for nonvalvular AF patients prescribed warfarin, or standard

- doses of apixaban 5 mg BID, dabigatran 150 mg BID or rivaroxaban 20 mg QD in real world practice: Findings from EHR. Abstract: 2065. Eur Heart J 2016; 37(Abtract Supplement): 402.
5. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham RL, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation J Am Heart Assoc. 2016; 5: e003725 doi: 10.1161/JAHA.116.003725.