

Je rivaroxaban bezpečný v léčbě fibrilace síní u nemocných léčených dialýzou?

De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, et al. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial.

J Am Soc Nephrol 2021 Mar 22;ASN.2020111566. doi: 10.1681/ASN.2020111566

Incidence nevalvulární fibrilace síní (FS) je u nemocných v pravidelném dialyzačním léčení vyšší než v běžné populaci, a to z důvodu frekventního volumového přetížení a s ním spojené dilatace obou síní, ale také v důsledku volumových a iontových změn probíhajících během hemodialýzy. Užívání perorální antikoagulace u pacientů s FS léčených hemodialýzou (HD) je vysoce kontroverzním tématem.¹ Podávání antagonistů vitamínu K (VKA) bylo dlouhodobě jediným možným a svým způsobem standardním preventivním přístupem u pacientů s rizikem tromboembolických komplikací. V současnosti je značná část lékařů k tomuto postupu stále zdrženlivější, a to především z toho důvodu, že v řadě observačních studií se u pacientů závislých na HD nepodařilo prokázat snížení tromboembolického rizika při léčbě VKA.^{2,3} Navíc u pacientů na HD dochází při této léčbě k významně vyššímu riziku krvácivých komplikací, zvláště k nárůstu výskytu hemoragických cévních mozkových příhod (hCMP).^{3,4} Dalším argumentem proti užití VKA v prevenci tromboembolických příhod byla obava z akcelerace cévních kalcifikací u pacientů léčených HD; toto riziko se však nepotvrdilo na podkladě výsledků nedávno publikované studie Valkyrie.⁵

U pacientů s normální renální funkcí či v časném stadiu chronického onemocnění ledvin (CKD) je profil rizika/přínosu přímých perorálních antikoagulancií (DOAC) příznivější než profil rizika/přínosu VKA. U pacientů v pravidelné hemodialyzační léčbě nebyla dosud účinnost a bezpečnost léčby DOAC a VKA porovnávána, ačkoli z malých studií či kazuistických sdělení se zdálo, že bezpečnostní profil těchto léků by mohl být příznivější, než je tomu u VKA.

Původní studie Valkyrie zahrnovala 132 pacientů s FS s léčbou HD randomizovaných do skupiny VKA s cílovou hodnotou INR 2–3 ($n = 44$), dále do skupiny rivaroxabanu 10 mg denně ($n = 46$) a do skupiny rivaroxabanu 10 mg denně se suplementací vitamínu K₂ ($n = 42$) po dobu 18 měsíců. Komentovaná práce je extenzí této studie, kdy nemocní pokračovali v původně zavedené léčbě po dobu dalších 18 mě-

síců (nejméně). Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byl složený parametr zahrnující fatální a nefatální kardiovaskulární příhody. Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly: náhlou smrt, cévní mozkovou příhodu, akutní koronární syndrom, srdeční revaskularizaci, hospitalizaci pro srdeční selhání, symptomatickou aortální stenózu, úmrtí z kardiální příčiny, symptomatickou ischemii dolních končetin, výskyt kalcifylaxe a výskyt ischemie střeva. Bezpečnostní cílové ukazatele byly definovány jako krvácení ohrožující život, silné krvácení a krvácení malé intenzity.

Medián doby sledování byl 1,88 (1,01–3,38) roku. K trvalému vysazení léčby došlo předčasně u celkem 25 % pacientů (častěji ve skupině s VKA) zejména z důvodu krvácivých komplikací. Primárního cílového ukazatele bylo dosaženo u 63,8/100 osoboroků ve skupině VKA, u 26,2/100 osoboroků v rivaroxabanové skupině a u 21,4/100 osoboroků ve skupině užívající rivaroxaban a vitamin K₂. Poměr rizik (hazard ratio, HR) dosažení primárního cílového ukazatele v porovnání se skupinou VKA byl 0,41 (95% interval spolehlivosti [CI] 0,25–0,68; $p = 0,0006$) v rivaroxabanové skupině a 0,34 (95% CI 0,19–0,61; $p = 0,0003$) ve skupině užívající rivaroxaban a vitamin K₂. Výskyt úmrtí ze všech příčin, úmrtí z kardiálních příčin a riziko cévní mozkové příhody se nelišily mezi jednotlivými léčebnými rameny studie, avšak symptomatická ischemie končetin se vyskytla méně často u skupiny s rivaroxabanem než ve skupině s VKA. Po adjustaci na současné riziko úmrtí byla pravděpodobnost (HR) pro život ohrožující a velké krvácení v porovnání s VKA skupinou 0,39 (95% CI 0,17–0,90; $p = 0,03$) v rivaroxabanové skupině a 0,44 (95% CI 0,23–0,85; $p = 0,2$) ve skupině užívající rivaroxaban a vitamin K₂ a 0,44 (95% CI 0,23–0,85; $p = 0,02$) v poolovaných rivaroxabanových skupinách.

Závěrem této práce je konstatování, že u pacientů s FS závislých na HD vedla léčba redukovanou dávkou rivaroxabanu k významnému poklesu výskytu složeného parametru zahrnujícího fatální a nefatální kardiovaskulární příhody a k poklesu výskytu velkých krvácivých komplikací ve srovnání s VKA.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

V posledních letech se významně zvýšil počet pacientů s CKD léčených DOAC, a to navzdory skutečnosti, že je k dispozici pouze velmi omezené množství údajů o účinnosti, bezpečnosti a vhodném dávkování těchto přípravků u nemocných závislých na HD. Teoreticky lze u DOAC očekávat příznivější profil riziko/přínos než u VKA. DOAC způsobují předvídatelnější a na dávce závislý antikoagulační účinek, což je mimořádně důležité u pacientů léčených HD, u kterých lze antikoagulační efekt způsobený léčbou VKA kontrolovat špatně. Kromě toho je léčba DOAC spojena s nižším rizikem intracerebrálního krvácení a neinterferuje s mechanismy tvorby vaskulárních kalcifikací. U pacientů s FS a normální funkcí ledvin je z důvodu příznivějšího účinnostního profilu a sníženého rizika krvácení preferována léčba DOAC před léčbou VKA.⁶ U pacientů s CKD a mírně sníženou funkcí ledvin je možno z dodatečných analýz některých klíčových klinických studií dovodit, že za předpokladu, že je dodržena doporučená redukce dávkování, jsou účinnostní a bezpečnostní profily léčby DOAC srovnatelné s účinkem a bezpečností léčby VKA či lepší než při této terapii.^{7,8} Výsledky některých studií dokonce naznačují, že při léčbě apixabanem může při poklesu renálních funkcí dojít ke snížení výskytu závažných krvácivých komplikací.⁹ Ačkoli se nabízí extrapolace nadějných výsledků z méně pokročilých stadií CKD do stadia chronického selhání ledvin (CHSL), včetně HD, reálné doklady o účinku DOAC ve stadiu CHSL nebyly dosud k dispozici. Výsledky observačních studií u pacientů na HD léčených apixabanem svědčí pro nižší výskyt závažného krvácení a obdobné riziko CMP ve srovnání s VKA¹⁰ a pro vyšší výskyt fatálního či intracerebrálního krvácení a obdobné riziko CMP ve srovnání s pacienty bez antikoagulační léčby.¹¹ V současné době probíhají či byly nedávno ukončeny (zatím bez publikačního výstupu) tři randomizované kontrolované studie (RCT) – AXADIA, SAFE-D, RENAL-AF – zaměřené na studium účinnosti/bezpečnosti léčby apixabanem ve srovnání s VKA u pacientů s FS léčených HD. Studie Valkyrie je první publikovanou RCT, která

prokázala, že dlouhodobá léčba pacientů s FS závislých na HD s adekvátně redukovanou dávkou rivaroxabanu (10 mg/den) je spojena s významně nižším výskytem fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod (primární složený cílový ukazatel) a s nižší mírou závažných krvácivých komplikací ve srovnání s léčbou VKA. Celkově bylo riziko vzniku ischemické CMP (iCMP) v rámci celé studijní populace (s mediánem skóre CHA₂DS₂-VASc = 5) zjištěno s frekvencí 4,7 na 100 osoboročků v této studii, přičemž nebyly nalezeny rozdíly v incidenci iCMP mezi DOAC a VKA. Naopak byl zjištěn významný rozdíl ve výskytu incidence symptomatické ischemie dolních končetin s nižším výskytem u pacientů léčených DOAC. Z hlediska krvácivých komplikací dosáhla celková incidence život ohrožujícího či závažného krvácení 18,2 případu na 100 osoboročků, přičemž nižší incidence byla prokázána u pacientů léčených DOAC. Výskyt méně závažných krvácivých příhod byl ve skupinách s rivaroxabanem stejný jako u skupiny léčené VKA.

Tato pokračující observační fáze studie Valkyrie nezahrnovala rameno placebo, a proto nelze zcela jednoznačně vyloučit, že prokazatelně nepříznivější výsledky léčby VKA versus DOAC nejsou spíše podmíněny negativním účinkem VKA (potenciálně mediované zásahem do metabolismu vitamínu K) než protektivním efektem DOAC; výsledky u pacientů léčených kombinací rivaroxaban + suplementace vitamínu K₂, které jsou obdobné jako v rameni rivaroxaban bez vitamínu K₂, tomu však nenasvědčují. Závěrem lze uvést, že výsledky této studie představují zásadní průlom v problematice antikoagulační léčby u pacientů na HD a lze předpokládat, že poslouží k přehodnocení doporučení týkajících se prevence tromboembolického rizika ve prospěch DOAC. Nutno ale podotknout, že jak tato, tak další komentované studie zahrnují pouze DOAC ze skupiny xabanů, kde lze titrovat jejich dávky až prakticky do stadia selhání ledvin. Jinak tomu může být u dabigatranu, kde je riziko jeho kumulování u pokročilé CKD mnohem větší, a tím pravděpodobně i vyšší riziko krvácení.

LITERATURA

- De Vriese AS, Caluwé R, Raggi P. The atrial fibrillation conundrum in dialysis patients. *Am Heart J* 2016;174:111–119.
- Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, et al. Association between use of warfarin for atrial fibrillation and outcomes among patients with end-stage renal disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e202175.
- Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2017;184:37–46.
- Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015;131:972–979.
- De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L, et al. Multicenter randomized controlled trial of vitamin K antagonist replacement by rivaroxaban with or without vitamin K2 in hemodialysis patients with atrial fibrillation: The Valkyrie study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:186–196.
- Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart* 2020;106:10–17.
- Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011373.
- Feldberg J, Patel P, Farrell A, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:265–277.
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821–2830.
- Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138:1519–1529.
- Mavrakanas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus no anticoagulation in patients undergoing long-term dialysis with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1146–1154.