



Edoxaban v klinických studiích

Klíčová slova:
Antikoagulace
Edoxaban
Fibrilace síní
Kardioverze

SOUHRN

Edoxaban je přímý perorální inhibitor faktoru Xa a má prokázaný antikoagulační i antiagregační účinek. Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg perorálně jedenkrát denně. Jeho účinnost a bezpečnost ve srovnání s warfarinem byla prokázána ve velké klinické studii ENGAGE AF-TIMI 48 u více než 21 000 nemocných. Ve studii ENSURE-AF byla prokázána účinnost a bezpečnost edoxabanu ve srovnání s enoxaparinem a warfarinem u nemocných podstupujících elektrickou kardioverzi pro nevalvulární fibrilaci síní. Počet zařazených nemocných byl 2 199 a výskyt primárního cílového ukazatele účinnosti i bezpečnosti byl v obou větvích kolem 1 %.

ABSTRACT

Keywords:
Anticoagulation
Atrial fibrillation
Cardioversion
Edoxaban

Edoxaban is a direct oral inhibitor of Xa factor with an anticoagulant and antiaggregant effect. The recommended dose is 60 mg perorally once daily. The effectiveness and safety of the drug was confirmed in a large clinical trial ENGAGE AF-TIMI 48 with more than 21 000 patients. The ENSURE-AF trial has shown effectiveness and safety if compared with enoxaparin plus warfarin strategy in patients with electrical cardioversion for nonvalvular atrial fibrillation. The number of included patients was 2 199 and the primary effectiveness endpoints and safety endpoints were about 1 % in both arms.

Tromboembolická onemocnění jsou jednou z hlavních příčin nemocnosti a úmrtnosti ve světě. Postihují ročně asi 6,5 milionu lidí. Terapeutické možnosti byly po celá desetiletí omezeny na nefrakcionovaný heparin a antagonisty vitamínu K. Teprve zavedení nízkomolekulárních heparinů koncem 80. let 20. století přineslo možnost zlepšit antikoagulační léčbu. Vývoj nových léků v posledním desetiletí zavedl do praxe nová antitrombotika – apixaban, dabigatran, edoxaban a rivaroxaban, působící na různé fáze koagulační kaskády. O výsledcích s již v České republice registrovanými přípravky, jako jsou dabigatran, apixaban či rivaroxaban, jsme referovali již opakovaně [1–3]. Dnes se zaměříme na nově přicházející edoxaban.

Edoxaban je přímý perorální inhibitor faktoru Xa a má prokázaný antikoagulační i antiagregační účinek. Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg [4] jedenkrát denně. U nemocných se sníženými renálními funkcemi (clearance kreatininu [CrCl] 15–50 ml/min) se doporučuje dávka 30 mg jedenkrát denně, podobně u nemocných < 60 kg či se souběžně podávaným inhibitorem P-glykoproteinu, jako je např. cyklosporin či dronedaron.

Do roku 2013 nebyly známy výsledky dlouhodobé mortalitní studie u pacientů s fibrilací síní. Na největší americké kardiologické konferenci American Heart Association (AHA) v Dallasu v listopadu 2013 byly prezentovány v sekci HOT lines R. Giuglianem výsledky studie ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation), které byly současně publikovány v prestižním časopise *New England Journal of Medicine*. Studie prokázala non-inferioritu edoxabanu vůči warfarinu na ischemické CMP a superioritu na hemoragické CMP u nemocných s fibrilací síní.

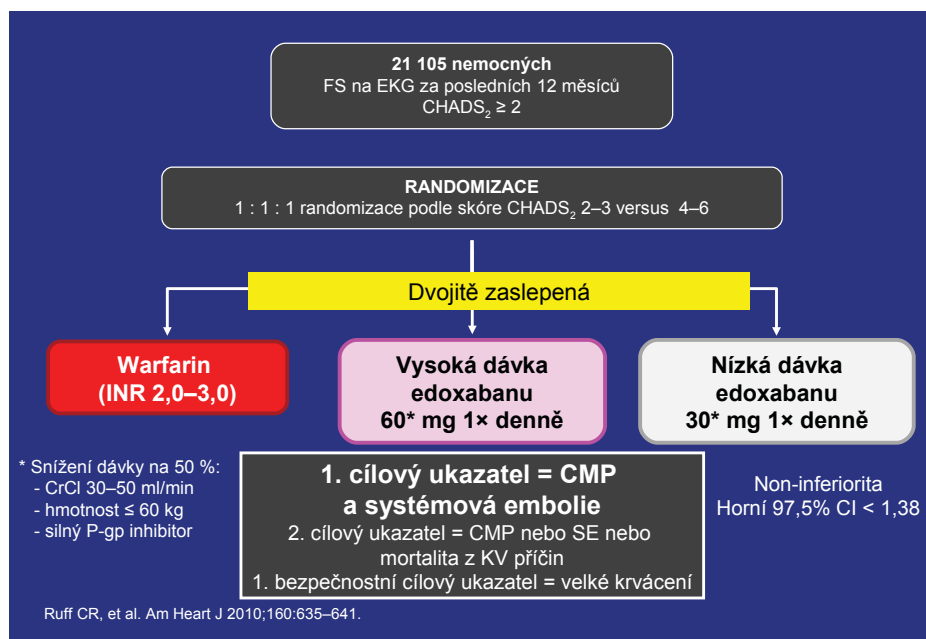
Studie ENGAGE AF-TIMI 48 randomizovala do dvojité zaslepené fáze 21 105 pacientů s fibrilací síní a vysokým rizikem CMP, z toho 1 173 v České republice, národní koordinátor byl prof. Špinar (největší centrum na světě se 160 pacienty představovala Interní kardiologická klinika FN Brno, koordinátorkou studie byla doc. Lábrová) [5,6]. Sledovány byly dvě dávky edoxabanu, průměrná doba sledování činila 2,8 roku (obr. 1). Primární cílový ukazatel byla CMP a systémová embolizace, primární bezpečnostní cílový ukazatel krvácení.

Základní charakteristiku souboru ukazuje tabulka 1.

Tabulka 1 – Vstupní charakteristika pacientů ve studii ENGAGE AF-TIMI 48

Parametr	Warfarin (n = 7 036)	Vysoká dávka edoxabanu (n = 7 035)	Nízká dávka edoxabanu (n = 7 034)
Věk (roky)	72	72	72
Ženy (n/%)	2 641 (37,5)	2 669 (37,9)	2 730 (38,8)
Paroxysmální FS (n/%)	1 778 (25,3)	1 753 (24,9)	1 835 (26,1)
Předchozí CMP (n/%)	1 991 (28,3)	1 976 (28,1)	2 006 (28,5)
Srdeční selhání (n/%)	4 048 (57,5)	4 097 (58,2)	3 979 (56,6)
Předchozí léčba warfarinem (n/%)	4 138 (58,8)	4 140 (58,8)	4 163 (49,3)
CHADS ₂	2,8 ± 1,0	2,8 ± 1,0	2,8 ± 1,0
CHADS ₂ ≤ 3 (n/%)	5 445 (77,4)	5 422 (77,1)	5 470 (77,8)
CHADS ₂ 4–6 (n/%)	1 591 (22,6)	1 613 (22,9)	1 564 (22,2)

CMP – cévní mozková příhoda; FS – fibrilace síní.



Obr. 1 – Uspořádání studie ENGAGE AF-TIMI 48.

CI – interval spolehlivosti; CMP – cévní mozková příhoda; CrCl – clearance kreatininu; FS – fibrilace síní; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; KV – kardiovaskulární; P-gp – P-glykoprotein; SE – systémová embolizace.

Medikaci v době randomizace ukazuje tabulka 2.

Roční výskyt primárního cílového ukazatele byl 1,50 % při podávání warfarinu, 1,18 % při podávání vysoké dávky edoxabanu ($p < 0,001$ pro non-inferioritu) a 1,61 % při podávání nízké dávky edoxabanu ($p = 0,005$ pro non-inferioritu). Roční výskyt krvácení při léčbě warfarinem byl 3,43 %, při podávání vysoké dávky edoxabanu 2,75 % ($p < 0,001$) a nízké dávky 1,61 % ($p < 0,001$).

Hlavní výsledky ukazuje tabulka 3 a obrázky 2, 3, 4.

Hlavní předností studie ENGAGE AF-TIMI 48 je velmi rozsáhlý vzorek nemocných, dlouhodobé sledování s minimem ztracených pacientů a velmi vysoký počet nemocných léčených warfarinem v terapeutickém okně (68,4 %). Nedostatkem je celkově nízký výskyt primárního cílového ukazatele i u nemocných léčených warfarinem. Celkově je třeba podtrhnout, že obě dávky edoxabanu

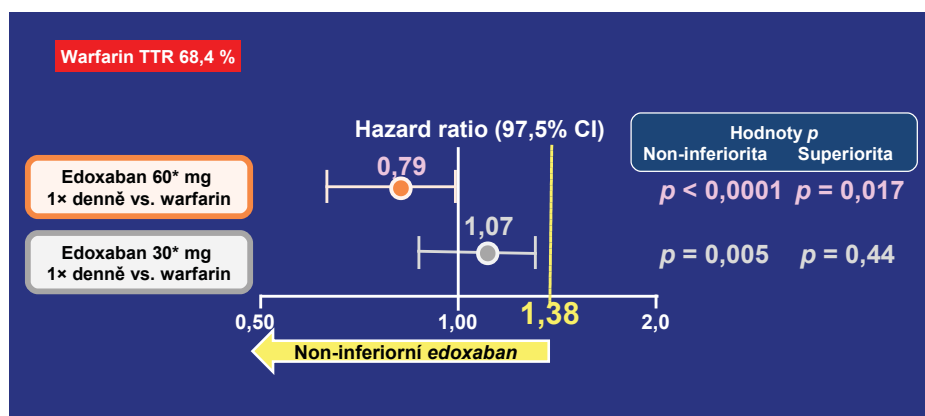
Tabulka 2 – Medikace v době randomizace

Parametr	Warfarin (n = 7 036)	Vysoká dávka edoxabanu (n = 7 035)	Nízká dávka edoxabanu (n = 7 034)
Kyselina acetylsalicylová (n/%)	2 092 (29,7)	2 070 (29,4)	2 018 (28,7)
Thienopyridin (n/%)	164 (2,3)	174 (2,5)	149 (2,1)
Amiodaron (n/%)	827 (11,8)	866 (12,3)	799 (11,4)
Digoxin (n/%)	2 176 (30,9)	2 078 (29,5)	2 073 (29,5)

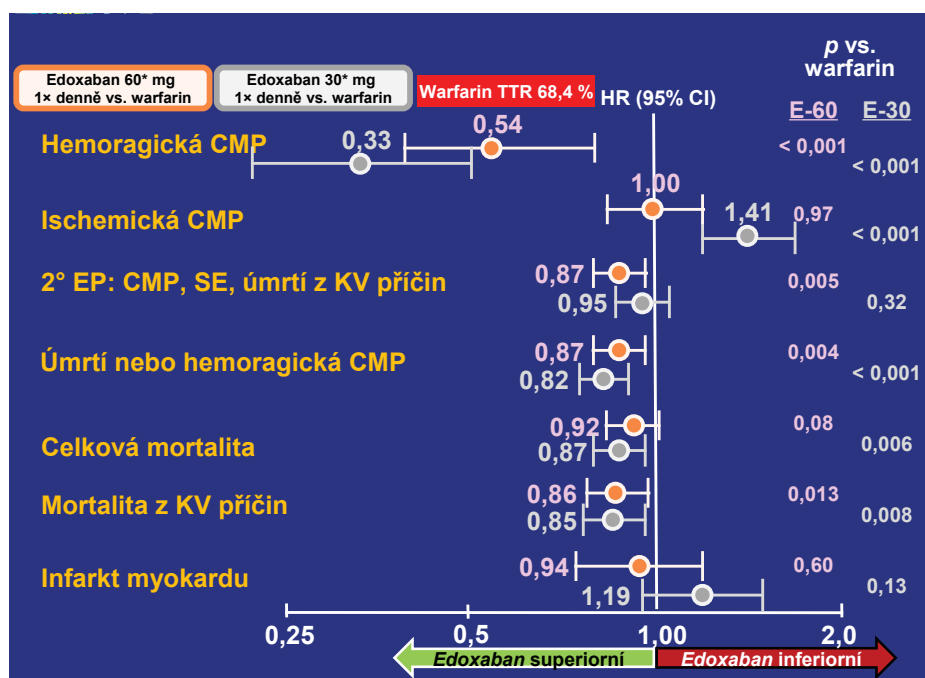
Tabulka 3 – Hlavní výsledky studie ENGAGE AF-TIMI 48

Parametr	Warfarin (n/%)	Vysoká dávka edoxabanu (n/%)	p proti placebo	Nízká dávka edoxabanu (n/%)	p proti placebo
CMP	1,69	1,49	NS	1,91	NS
Hemoragická CMP	0,47	0,26	< 0,001	0,16	< 0,001
Ischemická CMP	1,25	1,25	NS	1,77	< 0,001
Smrtící či invalidizující	0,71	0,69	NS	0,80	NS
Smrtící	0,45	0,42	NS	0,38	NS
Systémová embolizace	0,12	0,08	NS	0,15	NS
CMP, systémová embolizace, úmrtí	5,57	5,01	0,02	5,23	NS
Velké krvácení	3,43	2,75	< 0,001	1,61	< 0,001
Smrtelné krvácení	0,38	0,21	0,006	0,13	< 0,001
Gastrointestinální krvácení	1,23	1,51	0,03	0,82	< 0,001
Malé krvácení	4,89	4,12	0,002	3,52	< 0,001
Klinický prospěch	8,11	7,26	0,003	6,79	< 0,001

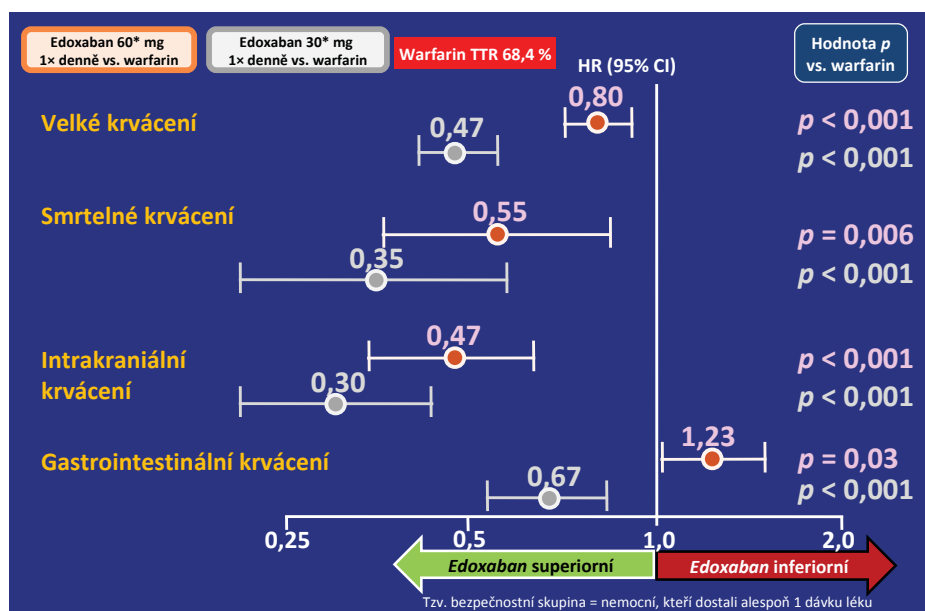
CMP – cévní mozková příhoda; NS – není signifikantní.



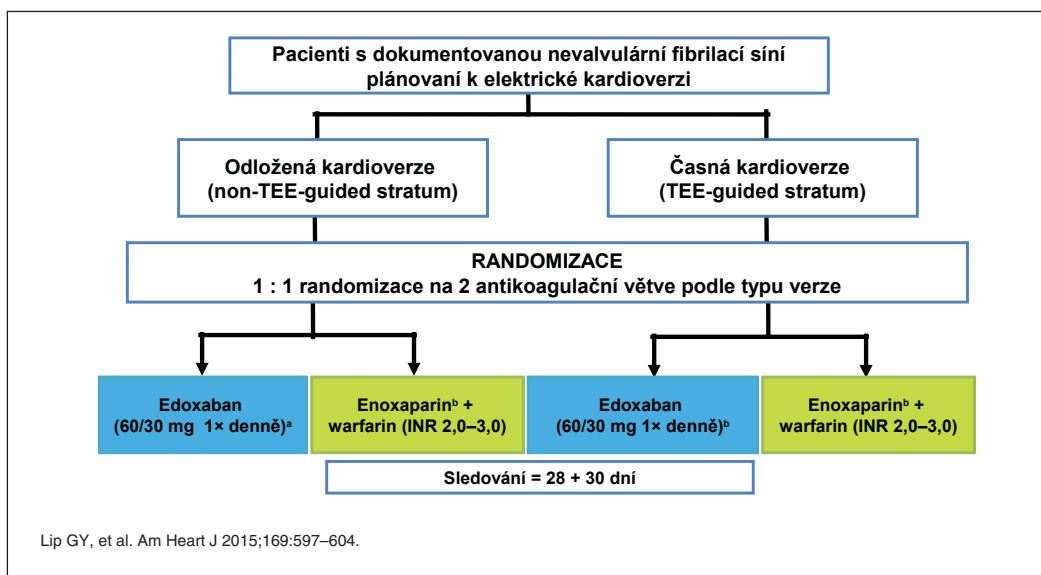
Obr. 2 – Primární cílový ukazatel studie ENGAGE AF-TIMI 48: CMP/SE (průměr sledování: 2,8 roku). TTR – doba v terapeutickém rozmezí.



Obr. 3 – Hlavní sekundární cílové ukazatele studie ENGAGE AF-TIMI 48. CMP – cévní mozková příhoda; 2 EP – sekundární cílový ukazatel; KV – kardiovaskulární; SE – systémová embolizace; TTR – doba v terapeutickém rozmezí.



Obr. 4 – Hlavní bezpečnostní výsledky studie ENGAGE AF-TIMI 48. TTR – doba v terapeutickém rozmezí.



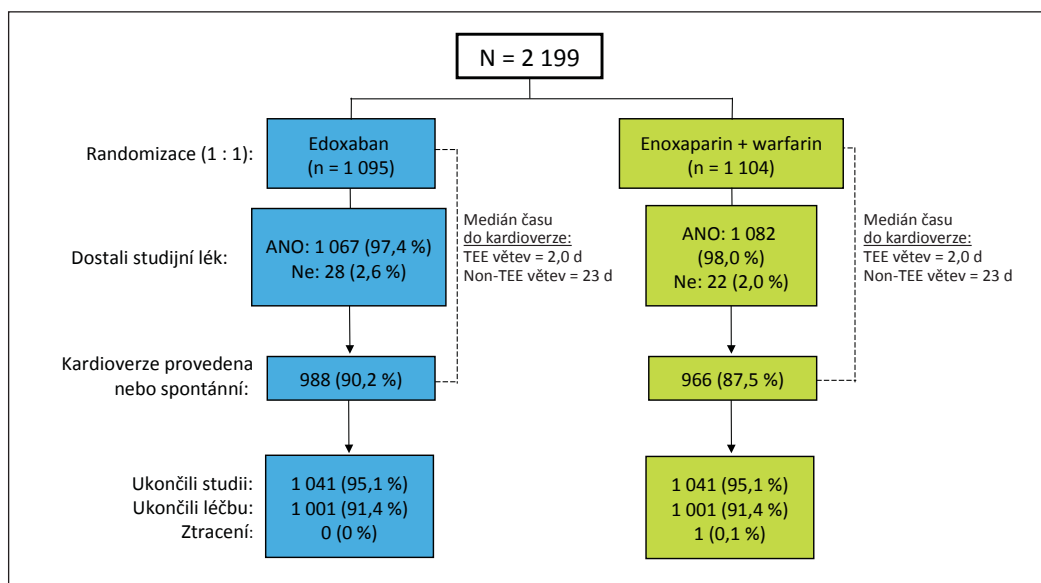
Obr. 5 – Uspořádání studie ENSURE-AF. ^a Pacienti splňující ≥ 1 z následujících kritérií: CrCl ≥ 15 ml/min a ≤ 50 ml/min, nízká tělesná hmotnost (≤ 60 kg) nebo současné užívání inhibitorů P-gp (s výjimkou amiodaronu). ^b Pacienti s INR při randomizaci ≥ 2 nevyžadovali enoxaparin. INR – mezinárodní normalizovaný poměr; TEE – transezofageální echokardiografie.

byly non-inferiorní, co se týče prevence CMP a systémové embolizace s výrazně nižším výskytem krvácení a úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

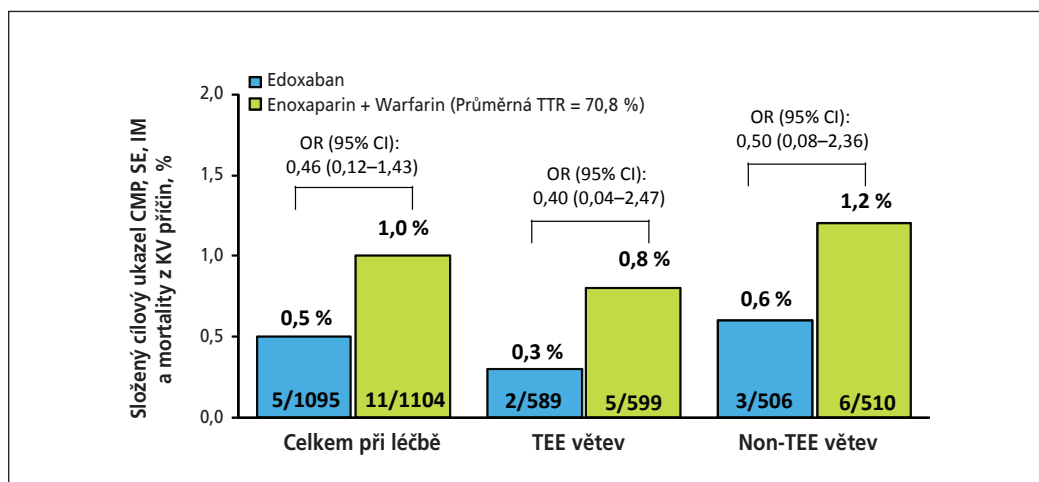
Po nástupu přímých perorálních antikoagulancií (NOAC), která účinkují jako přímé inhibitory trombinu nebo inhibitory faktoru Xa, se objevuje v klinické praxi stále více pacientů, kteří podstupují kurativní výkony ve smyslu katetrizační ablace fibrilace síní či jiných supraventrikulárních tachykardií (SVT) při této moderní antikoagulační léčbě. Druhou skupinou, která vyžaduje specifické vedení léčby, je skupina nemocných indikovaných k implantaci kardiostimulátoru (KS) nebo kardioverteru-defibrilátoru (ICD). U implantací nově platí, že u nemocných

léčených warfarinem nemá být již prováděna přemostující terapie nízkomolekulárním heparinem (LMWH). Výkon má být realizován za kontinuální léčby warfarinem s pečlivou monitorací mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

U pacientů se symptomatickou paroxysmální nebo perzistující fibrilací síní (FS) je katetrizační ablace indikována, když antiarytmická léčba nevede k potlačení rekurencí arytmiie nebo u selektovaných pacientů jako léčba první volby. Riziko tromboembolických příhod je u pacientů s FS zvýšené a závisí na přítomnosti řady rizikových faktorů. Kromě vlastního tromboembolického rizika daného pacienta vede ablace k dalšímu zvýšení rizika trombo-

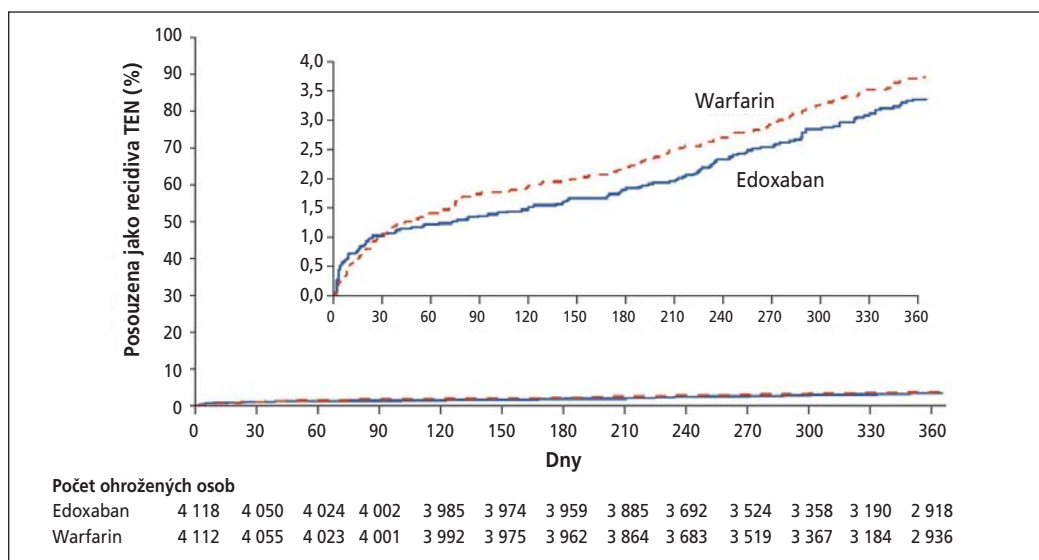


Obr. 6 – Randomizace nemocných ve studii ENSURE-AF. TEE – transezofageální echokardiografie.

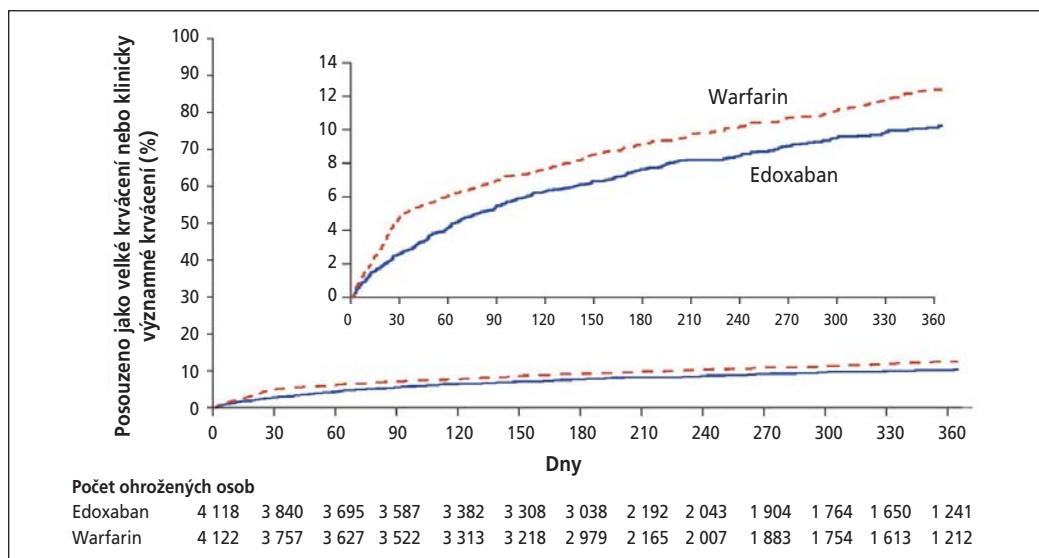


Obr. 7 – Primární cílový ukazatel ve studii ENSURE-AF.

CI – interval spolehlivosti; KV – kardiovaskulární; OR – poměr šancí (odds ratio); TEE – transezofageální echokardiografie; TTR – doba v terapeutickém rozmezí.



Obr. 8 – Recidiva tromboembolické nemoci ve studii Hokusai-VTE – HR 0,89; 95% CI 0,70–1,13; $p < 0,001$ pro non-inferioritu



Obr. 9 – Krvácení ve studii Hokusai-VTE – HR 0,81; 95% CI 0,71–0,94; $p = 0,004$ pro superioritu

embolie v důsledku zavedení jednoho nebo více katétrů a dlouhých sheathů do levé síně a manipulace s nimi a také v důsledku endokardiálních lézí vznikajících během ablace. Proto bylo nesmírně záslužné zkoušet i nová anti-koagulantia v této indikaci.

Studie ENSURE-AF byla multicentrická, prospektivní otevřená klinická studie probíhající v 19 zemích a 239 centrech a srovnávala 60 mg edoxabanu se strategií enoxaparin-warfarin u nemocných s nevalvulární fibrilací síní podstupujících elektrickou kardioverzi [7]. Dávka edoxabanu byla redukována na 30 mg denně za předpokladu, že clearance kreatininu dosahovala 15–50 mg/min nebo hmotnost pacienta byla nižší než 60 kg nebo byly podávány inhibitory P-glykoproteinu. Randomizace byla 2×2, jedenkrát podle medikace (edoxaban versus enoxaparin-warfarin) a jedenkrát na časnou kardioverzi kontrolovanou transezofageální echokardiografií (TEE) a na odloženou kardioverzi (obr. 5). Primární složený cílový ukazatel sestával z CMP, systémové embolizace, infarktu myokardu a mortality z kardiovaskulárních příčin. Primární bezpečnostní cílový ukazatel představovalo velké krvácení nebo klinicky významné krvácení po alespoň jedné dávce léku. Sledování trvalo 28 dní při podávání medikace a dalších 30 dní jako bezpečnostní interval.

Studie ENSURE-AF probíhala v letech 2014–2015 a celkem do ní bylo zařazeno 2 119 nemocných, a to 1 095 užívajících edoxaban a 1 104 enoxaparin a warfarin (obr. 6). Průměrný věk nemocných byl 64 let a průměrné skóre CHA₂DS₂-VASc 2,6. Warfarin byl v terapeutickém rozmezí v 70,8 %, což je vynikající úroveň antikoagulační léčby. Primární cílový ukazatel se vyskytl u 5 (< 1 %) nemocných léčených edoxabanem a u 11 (1 %) léčených enoxaparinem a warfarinem (NS). Primární bezpečnostní cílový ukazatel se vyskytl u 16 (1 %) pacientů léčených edoxabanem a u 11 (1 %) léčených enoxaparinem a warfarinem (NS) (obr. 7). Výsledky nebyly závislé na tom, zda se jednalo o časnou (kontrolovanou TEE) nebo odloženou kardioverzi.

Studie ENSURE-AF je největší prospektivní randomizovanou klinickou studií s antikoagulační léčbou u elektrické kardioverze pro fibrilaci síní u nemocných s nevalvulární etiologií FS. Výslyt jak primárního, tak bezpečnostního cílového ukazatele prokazuje bezpečnost i účinnost edoxabanu při elektrické kardioverzi nevalvulární fibrilace síní.

V roce 2013 byla prezentována i první data ze studie Hokusai-VTE u nemocných s hlubokou žilní trombózou léčených warfarinem nebo edoxabanem [8]. Tato studie u 8 240 nemocných sledovaných po dobu kratší jednoho roku opět prokázala větší účinnost a bezpečnost edoxabanu než warfarinu (obr. 8, 9).

Jak se postupně objevovala data o edoxabanu:

1. 9. 2013

Je publikována studie Hokusai-VTE u nemocných s hlubokou žilní trombózou v časopise *New England Journal of Medicine*.

19. 11. 2013

Prezentace studie ENGAGE AF-TIMI 48 – přímý reverzibilní inhibitor aktivovaného faktoru X edoxaban (Daiichi Sankyo) dosáhl ve III. fázi klinického hodnocení primárního cílového ukazatele účinnosti non-inferiority ve srovnání

s warfarinem v prevenci cévní mozkové příhody a systémových embolických příhod u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Současně prokázal významné snížení velkého krvácení ve srovnání s warfarinem.

9. 1. 2015

Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schválil léčivo edoxaban (Savaysa, Daiichi Sankyo) ke snížení rizika vzniku CMP a systémové embolizace u pacientů s fibrilací síní, která není způsobena chlopenní vadou. Současně bylo léčivo schváleno pro léčbu hluboké žilní trombózy a plicní embolie u pacientů, kteří již byli léčeni antikoagulantem podávaným injekčně nebo parenterálně pět až deset dní.

24. 4. 2015

Výbor pro humánní léčivé přípravky Evropské lékové agentury doporučil ke schválení léčivo edoxaban (Lixiana, Daiichi Sankyo) ke snížení rizika vzniku CMP a systémové embolizace u pacientů s fibrilací síní a pro léčbu hluboké žilní trombózy a plicní embolie.

25. 6. 2015

Evropská komise schválila léčivo edoxaban (Lixiana, Daiichi Sankyo) ke snížení rizika vzniku cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní a pro léčbu a prevenci hluboké žilní trombózy a plicní embolie.

30. 11. 2015

Německý Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), který posuzuje účinnost, přínos a nákladovou efektivitu léčiv, provedl posouzení léčiva edoxaban (Lixiana, Daiichi Sankyo) schváleného pro léčbu a prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace a pro léčbu a prevenci hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Na základě vyhodnocení předložených dat potvrdil značný přínos u první indikace, v případě druhé však je potřeba doplnit vhodná data.

17. 2. 2016

Japonská společnost Daiichi Sankyo udělila exkluzivní práva na její perorální antikoagulans edoxaban (Lixiana) společnosti MSD ve 13 evropských zemích – Bulharsko, Chorvatsko, Česká republika, Dánsko, Finsko, Maďarsko, Island, Norsko, Polsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko a Švédsko.

30. 8. 2016

Studie ENSURE-AF prezentována na kongresu Evropské kardiologické společnosti v Římě a publikována v časopise *Lancet*. Prokazuje bezpečnost a účinnost edoxabanu u nemocných podstupujících elektrickou kardioverzi.

Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC,
Interní kardiologická klinika, LF MU a FN Brno,
ICRC, Brno;

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC,
prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC,
I. interní kardiologická klinika, LF MU a FN
u sv. Anny v Brně, ICRC, Brno;
e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz



Literatura

- [1] J. Špinar, J. Vítovec, Antikoagulační léčba fibrilace síní, *Acta medicae* 9 (2014) 18–23.
- [2] J. Špinar, J. Vítovec, L. Špinarová, R. Lábrová, Rivaroxaban v léčbě fibrilace síní, *Farmakoterapie* 1 (2013) 6–12.
- [3] J. Vítovec, J. Špinar, Antikoagulační léčba u srdečního selhání a hypertenze. In: J. Widimský jr. *Arteriální hypertenze – současné klinické trendy XIII*, Praha: Triton, 2016, 157–162.
- [4] SPC přípravku edoxaban 2016, 1–26.
- [5] R.P. Giugliano, C.T. Ruff, E. Braunwald, et al., for the Engage TIMI 48 Investigators, Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *New England Journal of Medicine* 369 (2013) 2093–2104.
- [6] J. Špinar, J. Vítovec, Zasnouben se špičkovou kočkou aneb ENGAGED to TOPCAT, *Kardiologická revue* 15 (2013) 205–206.
- [7] A. Goette, J.L. Merino, M. Ezekowitz, et al., Edoxaban versus enoxaparin / warfarin in subjects undergoing cardioversion of atrial fibrillation: the randomised (ENSURE-AF) study, *Lancet* 388 (2016) 1995–2003.
- [8] Hokusai-VTE Investigators, H.R. Büller, H. Décousus, et al., Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism, *New England Journal of Medicine* 369 (2013) 1406–1415.