

Prospektywne, obserwacyjne badanie XANTUS u pacjentów z migotaniem przedsionków przyjmujących rivaroksaban w warunkach codziennej praktyki klinicznej w ramach prewencji udaru mózgu

XANTUS, a prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation

Marek Postuła^{1, 2}, Dariusz Kosior^{2, 3}

¹Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT), Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

²Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Warszawa

³Zakład Fizjologii Stosowanej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa

Abstract

XANTUS is the first large, international prospective study to describe rivaroxaban use in a broad patient population with non-valvular atrial fibrillation. Out of 6784 patients, over 96% patients receiving rivaroxaban did not experience any of the outcomes of stroke/systemic embolism, treatment-emergent major bleeding or all-cause death. In XANTUS, rivaroxaban demonstrated low rates of stroke/systemic embolism and major bleeding, including intracranial and gastrointestinal bleeding. Treatment persistence and patient satisfaction were high, namely 80% of patients remained on rivaroxaban and 75% reported they were satisfied with their treatment at one year.

Key words: anticoagulants, atrial fibrillation, rivaroxaban, stroke, thromboembolism

Kardiol Pol 2015; 73, supl. VI: 71–75



WSTĘP

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęstszym rodzajem zaburzeń rytmu serca i dotyczy około 2% populacji europejskiej [1]. Jednym z najpoważniejszych powikłań AF jest udar mózgu, ale doustne leki przeciwkrzepliwe mogą skutecznie zapobiegać jego występowaniu [2–4]. Początkowo dowody przemawiające za skutecznością leków przeciwkrzepliwych pochodziły z obserwacji dotyczących antagonistów witaminy K (VKA), ale wykazano, że 4 leki nienależące do grupy VKA są przynajmniej



tak samo skuteczne i bezpieczniejsze niż VKA w prewencji udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z niezastawkowym AF (NVAF) [5–8]. Leki te uzyskały rejestracje w tym wskazaniu i obecnie, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, stanowią alternatywę dla VKA [3, 4]. Aktualnie w dalszym ciągu przybywa informacji na temat ich skuteczności na podstawie retrospektywnych rejestrów i kolejnych badań klinicznych. Brakuje jednak danych pochodzących z szeroko prowadzonych analiz prospektywnych. Badanie XANTUS [9] zostało przeprowadzone w celu dostarczenia wiarygodnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa (w obserwacji prospektywnej) pacjentów z NVAF przyjmujących rivaroksaban w ramach prewencji udaru mózgu.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marek Postuła, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT), Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa, e-mail: mpostula@wum.edu.pl

Copyright © Via Medica

METODY

Badanie XANTUS [9] zaplanowano jako nieinterwencyjne, obserwacyjne badanie międzynarodowe, do którego włączono pacjentów powyżej 18. rż. spełniających kryteria udziału w badaniu oraz otrzymujących po raz pierwszy riwaroksaban w celu redukcji ryzyka udaru niedokrwienego lub zatorowości obwodowej. Decyzja dotycząca włączenia leczenia przeciwkrzepliwego riwaroksabaniem, dawki leku oraz czasu trwania terapii zależała od lekarza prowadzącego. Zgodnie z zaleceniami w prewencji udaru niedokrwienego mózgu u pacjentów z NVAF dawka riwaroksabanu u osób z prawidłową lub nieznacznie upośledzoną funkcją nerek [klirens kreatyniny (CrCl) \geq 50 ml/min] wynosiła 20 mg/d., a w przypadku umiarkowanie lub istotnie upośledzonej funkcji nerek (CrCl 15–49 ml/min) — 15 mg/d. Po przeprowadzeniu wstępnej wizyty kwalifikacyjnej dane kliniczne uzyskiwano w chwili wypisu ze szpitala, jeśli chorzy byli hospitalizowani, a następnie w trakcie kolejnych wizyt, które odbywały się co około 3 miesiące. Całkowity okres obserwacji wynosił około roku, a w przypadku zaprzestania przyjmowania leku przed upływem tego okresu pacjenta monitorowano przez kolejne 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Pierwszorządowe zdarzenia kliniczne, zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane (AE) lub jako ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) związane z przyjmowaniem riwaroksabanu, obejmowały poważne powikłania krwotoczne (zdefiniowane zgodnie z kryteriami *Society on Thrombosis and Haemostasis*), zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz jakiegokolwiek AE i SAE. Drugorzędowe zdarzenia kliniczne obejmowały objawowe zdarzenia zakrzepowo-zatorowe [udar, zatorowość systemową niezwiązaną z ośrodkowym układem nerwowym, przemijający atak niedokrwienności (TIA), zawał serca (MI)] oraz powikłania krwotoczne niezagrażające życiu (jakiegokolwiek krwawienie niespełniające kryterium poważnego powikłania krwotocznego) u pacjentów ze zróżnicowanym wyjściowo ryzykiem wystąpienia udaru lub krwawienia. Krwawienia wewnątrzczaszkowe, które spełniały kryterium udaru, włączono do analizy końcowej zarówno jako udar, jak i poważne powikłanie krwotoczne. Wtórne ukrwotoczenie udaru niedokrwienego traktowano jako poważne powikłanie krwotoczne niezależnie od występowania objawów współistniejących. Inne zdarzenia obejmowały przyjmowanie leku, satysfakcję z terapii na podstawie kwestionariusza, korzystanie z opieki zdrowotnej, informacje na temat przerywania leczenia oraz postępowanie w przypadku wystąpienia krwawienia lub udaru [10].

WYNIKI

Dane demograficzne i charakterystyka kliniczna

W okresie od czerwca 2012 r. do grudnia 2013 r. sprawdzono dane 10 934 pacjentów. Z tej grupy z udziału w badaniu zrezygnowało 1222 osób, kolejnych 456 wykluczono z przyczyn administracyjnych, 18 — z powodu problemów z dostępnością leku, 399 — z powodu braku wskazań zgodnie z wytycznymi,

Tabela 1. Charakterystyka populacji włączonej do badania (n = 6784)

Wiek [lata]	71,5 \pm 10,0
Wiek < 65 lat	1478 (21,8%)
Wiek \geq 65– \leq 75 lat	2782 (41,0%)
Wiek > 75 lat	2524 (37,2%)
Płeć (mężczyźni)	4016 (59,2%)
Masa ciała [kg]	83,0 \pm 17,3
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	28,3 \pm 5,0
Wskaźnik masy ciała > 30 kg/m ²	1701 (25,1%)
Klirens kreatyniny:	
< 15 ml/min	20 (0,3%)
\geq 15–< 30 ml/min	75 (1,1%)
\geq 30–< 50 ml/min	545 (8,0%)
\geq 50– \leq 80 ml/min	2354 (34,7%)
> 80 ml/min	1458 (21,5%)
Brak danych	2332 (34,4%)
Choroby współistniejące:	
Nadciśnienie tętnicze	5065 (74,7%)
Cukrzyca	1333 (19,6%)
Udar/zatorowość obwodowa/TIA	1291 (19,0%)
Niewydolność serca	1265 (18,6%)
Zawał serca w wywiadzie	688 (10,1%)
Wyjściowa hospitalizacja	1226 (18,1%)

TIA — przemijający atak niedokrwienności

473 — z powodu ceny leku, 442 — z powodu towarzyszących stanów chorobowych, 30 — z powodu wewnętrznych przepisów szpitala, 183 — z powodu rodzaju ubezpieczenia, a 1454 pacjentów zrezygnowało z innych przyczyn i ostatecznie do badania włączono 6785 osób, spośród których 77,9% stanowili pacjenci z Europy Zachodniej, Kanady oraz Izraela, a 22,1% z Europy Wschodniej. Końcowa analiza obejmowała dane uzyskane od 6784 chorych (1 pacjent nie przyjął leku), spośród których 5336 (78,7%) przyjmowało riwaroksaban w dawce 20 mg/d, 1410 (20,8%) — w dawce 15 mg/d., a 35 (0,5%) osób stosowało inną dawkę leku. Spośród pacjentów objętych obserwacją, która trwała średnio 329 dni, 45,5% chorych wcześniej przyjmowało leki z grupy VKA, natomiast pozostałe 54,5% osób nie zostało poddanych takiej terapii. W całej obserwowanej populacji 59% stanowili mężczyźni, średnia wieku wynosiła 71,5 roku (37% pacjentów przekroczyło 75. rż.). Jednocześnie często obserwowano współwystępowanie innych schorzeń: nadciśnienia tętniczego (74,7%), cukrzycy (19,6%), udaru niedokrwienego w wywiadzie, zatorowości obwodowej lub przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (TIA) (19,0%) (tab. 1). Średnia wartość wskaźnika CHADS₂ wynosiła 2 punkty, średnia wartość CHA₂DS₂-VASc — 3,4 punktu, a 12,7% stanowili pacjenci, u których wartości wynosiły 0 lub 1 punkt. Ponadto u 18,5% pacjentów stwier-

Tabela 2. Zdarzenia kliniczne obserwowane podczas leczenia riwaroksabanem

	Riwaroksaban (n = 6784)	
	Częstość zdarzeń	Wskaźnik zdarzeń (95% CI)*
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	118 (1,7%)	1,9%/rok (1,6–2,3)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (udar, zatorowość obwodowa, TIA, zawał serca)	108 (1,6%)	1,8%/rok (1,5–2,1)
Udar/zatorowość obwodowa	51 (0,8%)	0,8%/rok (0,6–1,1)
Udar:	43 (0,6%)	0,7%/rok (0,5–0,9)
Pierwotnie krwotoczny	11 (0,2%)	
Pierwotnie niedokrwienny	32 (0,5%)	
Zatorowość obwodowa	8 (0,1%)	0,1%/rok (0,1–0,3)
TIA	32 (0,5%)	0,5%/rok (0,4–0,7)
Zawał serca	27 (0,4%)	0,4%/rok (0,3–0,6)

*Zdarzenia na 100 pacjentolat; TIA — przemijający atak niedokrwienny; CI — przedział ufności

Tabela 3. Powikłania krwotoczne związane z leczeniem

	Riwaroksaban (n = 6784)	
	Częstość zdarzeń	Wskaźnik zdarzeń (95% CI)*
Poważne powikłania krwotoczne	128 (1,9%)	2,1%/rok (1,8–2,5)
Powikłania krwotoczne zakończone zgonem	12 (0,2%)	0,2%/rok (0,1–0,3)
Krwawienie narządowe	43 (0,6%)	0,7%/rok (0,5–0,9)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	26 (0,4%)	0,4%/rok (0,3–0,6)
Krwawienie z błony śluzowej [#]	60 (0,9%)	1,0%/rok (0,7–1,3)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	52 (0,8%)	0,9%/rok (0,6–1,1)
Obniżenie stężenia hemoglobiny ≥ 2 g/dl [†]	52 (0,8%)	0,9%/rok (0,6–1,1)
Przetoczenie ≥ 2 j. krwi pełnej lub koncentratu krwinek czerwonych	53 (0,8%)	0,9%/rok (0,6–1,1)
Inne powikłania krwotoczne (niezagrażające życiu)	878 (12,9%)	15,4%/rok (14,4–16,5)

*Zdarzenia na 100 pacjentolat; [#]Liczba poważnych krwawień z błon śluzowych lub krwawień z przewodu pokarmowego;

[†]Poważne powikłania krwotoczne; CI — przedział ufności

U pacjentów mógł wystąpić więcej niż jeden epizod krwawienia.

Krwawienia z błon śluzowych obejmowały: krwawienia z dziąseł, z nosa, z przewodu pokarmowego, odbytu, makroskopową hematurię, nasilone lub przedłużone krwawienia miejscowe lub nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych

dzono świeżo rozpoznane NVAf, u 40,6% — napadowe AF, a u 40,7% — przetrwała lub utrwaloną postać arytmii [10].

Występowanie zdarzeń klinicznych

W populacji 6784 pacjentów całkowita liczba poważnych krwawień, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny wzrastała progresywnie wraz z czasem trwania obserwacji. U większości pacjentów (6522; 96,1%) nie zanotowano występowania związanych z leczeniem zdarzeń w postaci poważnych powikłań krwotocznych, zgonów z jakiegokolwiek przyczyny lub też udaru/zatorowości obwodowej. U 2709 (39,9%) chorych stwierdzono występowanie związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych, a u 1200 (17,7%) osób zdefiniowano je jako ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (tab. 2). W okresie obserwacji wystąpiły 142 poważne powikłania krwo-

toczne związane z terapią u 128 pacjentów (2,1 zdarzenia na 100 pacjentolat). Częstość występowania poważnych powikłań krwotocznych zakończonych zgonem wynosiła 0,2 zdarzenia na 100 pacjentolat, krwawienie do krytycznego narządu występowało z częstością 0,7 zdarzenia na 100 pacjentolat (w tym krwawienia wewnątrzczaszkowe z częstością 0,4 zdarzenia na 100 pacjentolat), a poważne krwawienia z przewodu pokarmowego — z częstością 0,9 zdarzenia na 100 pacjentolat (tab. 3). Udar mózgu zaobserwowano u 43 pacjentów (0,7 zdarzenia na 100 pacjentolat), a zatorowość obwodową u kolejnych 8 chorych (0,1 zdarzenia na 100 pacjentolat). Jedenastu (0,2%) pacjentów miało udar krwotoczny, a 32 (0,5%) udar niedokrwienny. U 6 chorych stwierdzono skrzeplinę w lewym przedsionku (0,1 zdarzenia na 100 pacjentolat). Zgon z jakiegokolwiek przyczyny zanotowano u 118 pacjentów (1,9 zdarzenia na 100 pacjentolat), a główne przyczyny obejmowały zgony

Tabela 4. Przyczyny zgonów w trakcie badania (n = 118*)

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	49 (41,5%)
Dekompensacja sercowo-naczyniowa, niewydolność serca	24 (20,3%)
Nagły zgon sercowy	14 (11,9%)
Zawał serca	6 (5,1%)
Udar mózgu o etiologii innej niż krwotoczna	4 (3,4%)
Zaburzenia rytmu serca	1 (0,8%)
Nowotwór	23 (19,5%)
Inne	16 (13,6%)
Krwawienia	12 (10,2%)
Krwawienia pozaczaszkowe	5 (4,2%)
Krwawienia wewnątrzczaszkowe	7 (5,9%)
Choroby zakaźne	10 (8,5%)
Zgony niewyjaśnione	9 (7,6%)

*Odnotowano kilka potencjalnych przyczyn zgonu u poszczególnych pacjentów

z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, zwłaszcza niewydolności serca, oraz nowotwory (tab. 4) [9].

Częstość występowania poważnych powikłań krwotocznych wzrastała wraz z wiekiem i wynosiła 0,9 zdarzenia na 100 pacjentolat u chorych poniżej 65. rż., 1,7 zdarzenia na 100 pacjentolat u osób w wieku 65–75 lat oraz 3,2 zdarzenia na 100 pacjentolat u chorych powyżej 75. rż. Z kolei częstość występowania objawowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (udar/zatorowość obwodowa, TIA, MI) wynosiła odpowiednio 0,8; 1,8; 2,3 zdarzenia na 100 pacjentolat. Analiza zdarzeń w odniesieniu do punktacji w skali CHADS₂ oraz CHA₂DS₂-VASc również wykazała zwiększenie ich częstości wraz z wyższą punkcją w tych skalach [9].

Wartości klirensu kreatyniny były dostępne u 4452 (65,6%) pacjentów, spośród których u 14,4% stwierdzono CrCl < 50 ml/min, a u 85,6% — CrCl ≥ 50 ml/min (tab. 1). Zgodnie z przewidywaniami częstość występowania poważnych powikłań krwotocznych była wyższa u pacjentów z udokumentowaną upośledzoną funkcją nerek (3,4% u osób z CrCl < 50 ml/min). Najniższy odsetek poważnych krwawień (0,6%) zanotowano u chorych, u których nie wykonywano oznaczeń CrCl. Spośród 3812 pacjentów z CrCl ≥ 50 ml/min 15% otrzymywało riwaroksaban w dawce 15 mg/d., natomiast dawkę 20 mg/d. przyjmowało 36% chorych spośród 640 osób z umiarkowaną lub znacznie upośledzoną funkcją nerek w jakimkolwiek momencie trwania badania. Częstość występowania poważnych krwawień, zgonów z jakiegokolwiek przyczyny lub powikłań zakrzepowo-zatorowych (udar, zatorowości obwodowej, TIA, MI) była numerycznie wyższa w populacji otrzymującej riwaroksaban w dawce 15 mg/d. w porównaniu z chorymi przyjmującymi riwaroksaban w dawce 20 mg/d.: 3,1 vs. 1,8 zdarzenia na 100 pacjentolat w przypadku poważnych krwawień, 3,7 vs. 1,4 zdarzenia na

100 pacjentolat w przypadku zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz 2,3 vs. 1,6 zdarzenia na 100 pacjentolat w przypadku powikłań zakrzepowo-zatorowych [9].

Zdarzenia dodatkowe

W trakcie trwania badania 598 (8,8%) pacjentów przynajmniej raz zaprzestało przyjmowania leku, a do najczęstszych przyczyn należała konieczność przeprowadzenia leczenia operacyjnego, wystąpienie krwawienia lub innych AE. Mediana przerwy w terapii wynosiła 4 dni (Q1–Q3; 2–12 dni). Wśród wszystkich pacjentów z wywiadem przerwania leczenia poważne powikłania krwotoczne stwierdzono u 5,2% osób w okresie zaprzestania przyjmowania leku lub w ciągu 2 dni od zakończenia tego okresu; obecność powikłań zakrzepowo-zatorowych zaobserwowano u 2,0% chorych. Rzadko stwierdzano konieczność przeprowadzenia interwencji z powodu udaru — wśród 32 pacjentów z udarem niedokrwiennym nie wykonano żadnej trombektomii, a u 2 pacjentów zastosowano leczenie trombolityczne. Wśród 27 pacjentów z MI nie wdrożono ani razu leczenia trombolitycznego, u 11 pacjentów wykonano zabieg angioplastyki wieńcowej, a u 2 pacjentów przeprowadzono zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego. Poważne powikłania krwotoczne leczono najczęściej metodami standardowymi, natomiast niespecyficzną terapię odwracającą efekt przeciwwkrzepliwy stosowano rzadko (koncentrat czynników kompleksu protrombiny — u 2 osób, kwas traneksamowy — u 3 osób, etamsylat — u 1 pacjenta). W trakcie rocznej obserwacji stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich było wysokie, a na koniec obserwacji 20,1% pacjentów zaprzestało terapii riwaroksabanem. Ponad 75% chorych wyraziło zadowolenie z terapii, a główną przyczyną zaprzestania leczenia było wystąpienie AE [9].

WNIOSKI

Badanie XANTUS [9] jest pierwszym międzynarodowym, prospektywnym i nieinterwencyjnym badaniem, którego celem było określenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia riwaroksabanem u pacjentów z NVAF w codziennej praktyce klinicznej. Populacja osób włączonych do badania charakteryzowała się wyjściowo niższym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z badaniem ROCKET-AF [7]. Z tego względu obserwowana częstość występowania udaru była niska i wynosiła 0,7% w porównaniu z 1,7 zdarzenia na 100 pacjentolat w badaniu ROCKET-AF [7].

Warto podkreślić, że u 96% pacjentów po zastosowaniu leczenia nie wystąpiły żadne przypadki zdarzeń związanych z terapią w postaci udarów lub zatorowości obwodowej, poważnych krwawień lub zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Jednocześnie stosowanie riwaroksabanu wiązało się z wysokim odsetkiem pacjentów kontynuujących leczenie oraz wysokim poziomem satysfakcji pacjentów z terapii.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Haim M, Hoshen M, Reges O et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*, 2015; 4: e001486.
2. Sanna T, Diener HC, Passman RS et al.; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2014; 370: 2478–2486.
3. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2719–2747.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: e1–e76.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139–1151.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 981–992.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 883–891.
8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013; 369: 2093–2104.
9. Camm AJ, Amarenco P, Haas S et al.; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2015; Sep 1. pii: ehv466. [Epub ahead of print].
10. Camm AJ, Amarenco P, Haas S et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag*, 2014; 10: 425–434.