

ESC 2022: Cập nhật các điểm mới về điều trị kháng đông

MA-M_RIV-VN-0432-1

Một số nghiên cứu đáng chú ý về kháng đông trên rung nhĩ
công bố tại ESC 2022

Nghiên cứu DIANA – AF

❖ **Mục tiêu:** nghiên cứu được tiến hành nhằm mục đích đánh giá kết cục dài hạn (5 năm) và đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân sử dụng 4 loại NOACs hoặc VKA.

❖ **Phương pháp:**

- Nghiên cứu đoàn hệ, đa trung tâm, hồi cứu hệ thống dữ liệu bệnh án điện tử của chính phủ Nhật Bản.
- Dữ liệu được lấy trong vòng 10 năm (1/1/2009 – 31/12/2018)
- Bệnh nhân được sử dụng NOAC hoặc VKA trong vòng 30 ngày kể từ khi chẩn đoán AF sẽ được đưa vào nghiên cứu

Long-term Mortality and Characteristics among Patients Prescribed one of four Direct Oral Anticoagulants or Warfarin for Atrial Fibrillation: A 5-year Nationwide Cohort Study in Japan (DIANA-AF study)

Mortality and characteristics among four DOACs and warfarin

Masanari Kuwabara, MD, PhD, FACC, FESC

29 August 2022

ESC CONGRESS 2022
Barcelona & Online

Acronym DIANA-AF

- Long-term mortality and characteristics among patients prescribed one of four Direct oral Anticoagulants or warfarin (DIANA) for Atrial Fibrillation (AF)
- DIANA study is consists of two studies for AF and for deep vein thrombosis (DVT)/ pulmonary embolism (PE)

DIANA is a goddess of the hunt, wild animals, fertility, and the Moon, identified with the Greek goddess Artemis.

ESC CONGRESS 2022
Barcelona & Online

Kuwabara, MD, PhD, presented at ESC 2022

Nghiên cứu DIANA – AF

Trên 4,700,000 bệnh nhân được đưa vào phân tích từ 2009 -2019

- Bệnh nhân rung nhĩ >20 tuổi
- Bệnh nhân sử dụng NOAC (rivaroxaban, edoxaban, apixaban và endoxaban) hoặc warfarin.

N = 43,920 bệnh nhân được chọn, trong đó
Apixaban (n=7,877), Rivaroxaban (n=7,183), Dabigatran (n=4,470), Endoxaban (n=4,431);
Wafarin (n=19,941)

Đánh giá trên các kết cục:
Tử vong do mọi nguyên nhân
Đột quy/Xuất huyết

Kuwabara, MD, PhD, presented at ESC 2022

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

Nghiên cứu DIANA – AF

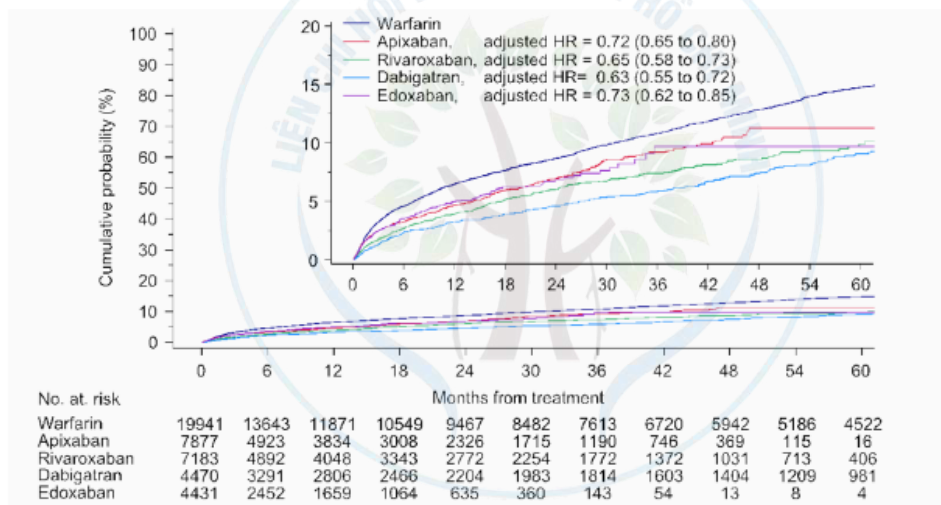
Đặc điểm lâm sàng: dabigatran được sử dụng cho nhóm bệnh nhân trẻ hơn các nhóm còn lại

	Overall (n=43,902)	Warfarin (n=19,941)	Apixaban (n=7,877)	Rivaroxaban (n=7,183)	Dabigatran (n=4,470)	Edoxaban (n=4,431)	P value
Age (years)							
Mean (SD)	72.4 (11.7)	72.6 (11.7)	73.8 (11.4)	71.5 (11.8)	69.8 (11.6)	73.0 (11.8)	<.001
Median (range)	74 (20–105)	74 (20–105)	75 (20–102)	73 (20–101)	71 (20–102)	75 (20–103)	
Sex							
Male	27,296 (62.2)	12,286 (61.6)	4,836 (61.4)	4,556 (63.4)	3,011 (67.4)	2,607 (58.8)	<.001
Prescription history							
Aspirin	10,175 (23.2)	5,806 (29.1)	1,507 (19.1)	1,306 (18.2)	770 (17.2)	786 (17.7)	<.001
DAPT	3,670 (8.4)	1,718 (8.6)	736 (9.3)	526 (7.3)	303 (6.8)	387 (8.7)	<.001
Complication							
Cancer	6,695 (15.2)	2,694 (13.5)	1,248 (15.8)	1,190 (16.6)	713 (16.0)	850 (19.2)	<.001
Stroke	6,860 (15.6)	3,080 (15.4)	1,454 (18.5)	1,056 (14.7)	679 (15.2)	591 (13.3)	<.001
Pulmonary embolism	1,014 (2.3)	310 (1.6)	203 (2.6)	220 (3.1)	65 (1.5)	216 (4.9)	<.001
Haemorrhagic complication*	1,876 (4.3)	1,040 (5.2)	323 (4.1)	215 (3.0)	115 (2.6)	183 (4.1)	<.001
Deep vein thrombosis	1,657 (3.8)	477 (2.4)	325 (4.1)	379 (5.3)	134 (3.0)	342 (7.7)	<.001

Kuwabara, MD, PhD, presented at ESC 2022

Nghiên cứu DIANA – AF

Nguy cơ tử vong sau 5 năm: cả 4 NOAC đều giảm nguy cơ tử vong sau 5 năm so với warfarin



Kuwabara, MD, PhD, presented at ESC 2022

Nghiên cứu DIANA – AF

Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu, nguy cơ tử vong endoxaban/apixaban có xu hướng cao hơn rivaroxaban/dabigatran (NS)

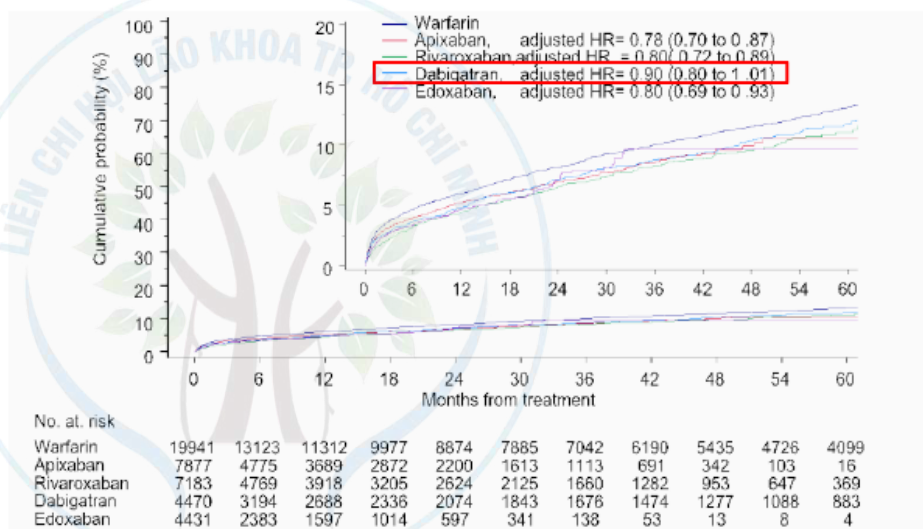
Definition of HR	Adjusted HR (95% CI)		
	Crude	Model 1*	Model 2**
Rivaroxaban / Dabigatran	1.14 (0.97 to 1.34)	1.04 (0.89 to 1.23)	1.03 (0.48 to 1.22)
Apixaban / Dabigatran	1.41 (1.20 to 1.65)	1.16 (0.99 to 1.37)	1.15 (0.98 to 1.35)
Edoxaban / Dabigatran	1.40 (1.15 to 1.69)	1.20 (0.99 to 1.45)	1.16 (0.95 to 1.41)
Apixaban / Rivaroxaban	1.23 (1.07 to 1.42)	1.11 (0.97 to 1.28)	1.11 (0.96 to 1.28)
Edoxaban / Rivaroxaban	1.22 (1.02 to 1.46)	1.15 (0.96 to 1.37)	1.12 (0.93 to 1.34)
Edoxaban / Apixaban	0.99 (0.83 to 1.18)	1.03 (0.86 to 1.22)	1.01 (0.84 to 1.20)

Model 1* Hazard ratio was adjusted for sex, age, history of aspirin, history of dual antiplatelet therapy, and cancer

Model 2** Hazard ratio was adjusted by sex, age, history of aspirin, history of dual antiplatelet therapy, cancer, stroke, pulmonary embolism, haemorrhagic complication, and deep vein thrombosis.

Nghiên cứu DIANA – AF

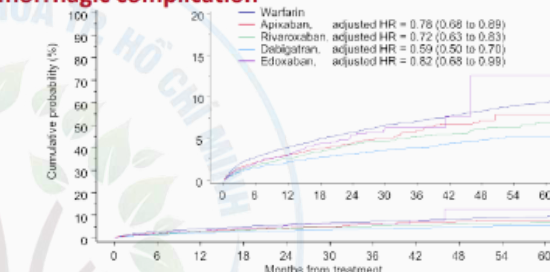
Đột quy: Các NOAC giảm nguy cơ đột quy khoảng 20% so với warfarin sau 5 năm, trừ dabigatran khác biệt về nguy cơ đột quy so với warfarin không có ý nghĩa thống kê



Nghiên cứu DIANA – AF

- ❖ Cả 4 NOAC đều giảm các biến cố xuất huyết so với warfarin sau 5 năm.
- ❖ Điều đặc biệt là cả 4 NOAC đều giảm nguy cơ xuất huyết tiêu hóa so với warfarin, trong đó:
 - ❖ Rivaroxaban, dabigatran đều giảm 36%
 - ❖ Apixaban (22%), endoxaban (23%)

Haemorrhagic complication



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Warfarin	19941	13338	11507	10151	9070	8082	7247	6381	5621	4890	4249
Apixaban	7877	4845	3757	2939	2257	1649	1133	710	345	106	16
Rivaroxaban	7183	4827	3969	3265	2696	2185	1718	1331	999	894	393
Dabigatran	4470	3251	2758	2412	2150	1932	1765	1554	1359	1167	948
Endoxaban	4431	2416	1623	1026	604	344	137	81	32	8	4

	Ref	0.78 (0.70 to 0.87)	0.80 (0.72 to 0.89)	0.90 (0.80 to 1.01)	0.80 (0.69 to 0.93)
Stroke	Ref	0.78 (0.70 to 0.87)	0.80 (0.72 to 0.89)	0.90 (0.80 to 1.01)	0.80 (0.69 to 0.93)
Haemorrhagic complication*	Ref	0.78 (0.68 to 0.89)	0.72 (0.63 to 0.83)	0.59 (0.50 to 0.70)	0.82 (0.68 to 0.99)
Intracerebral haemorrhage	Ref	0.97 (0.75 to 1.26)	0.84 (0.63 to 1.10)	0.43 (0.28 to 0.64)	0.88 (0.59 to 1.32)
Subarachnoid haemorrhage	Ref	0.73 (0.35 to 1.54)	0.45 (0.18 to 1.13)	0.68 (0.28 to 1.63)	1.15 (0.47 to 2.77)
Gastrointestinal bleeding	Ref	0.78 (0.66 to 0.93)	0.64 (0.54 to 0.77)	0.64 (0.52 to 0.78)	0.77 (0.60 to 0.97)
Other non-traumatic intracranial haemorrhage	Ref	0.52 (0.35 to 0.78)	0.88 (0.63 to 1.25)	0.70 (0.45 to 1.09)	0.77 (0.46 to 1.28)

Kuwabara, MD, PhD, presented at ESC 2022

Thông điệp từ DIANA - AF

- ❖ Tiên lượng 5 năm của nhóm bệnh nhân sử dụng bất kỳ NOAC cũng tốt hơn nhóm sử dụng warfarin
- ❖ Nguy cơ tử vong không khác biệt có ý nghĩa có thống kê giữa các NOAC, tuy nhiên xu hướng tử vong cao hơn ở apixaban/endoxaban so hơn 2 NOAC còn lại
- ❖ Rivaroxaban, apixaban, endoxaban giảm nguy cơ đột quỵ so với warfarin; Dabigatran không khác biệt có ý nghĩa thống kê.
- ❖ 4 NOAC đều giảm nguy cơ xuất huyết so với warfarin;
 - ❖ Đặc biệt cả 4 NOAC đều giảm nguy cơ xuất huyết tiêu hóa so với warfarin: trong đó rivaroxaban và dabigatran giảm nhiều nhất (36%)

Phân tích đánh giá nguy cơ đột quỵ/xuất huyết apixaban liều thấp

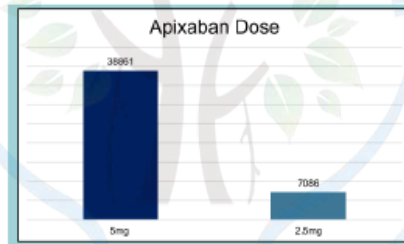
Reduced Dose, But Not Reduced Risk: Rates of Inappropriate Apixaban Dose Reduction and Stroke and Bleeding Incidence

Josephine Harrington,^{1,2} Kelly Arps,^{1,2} Angela Wu,² Anthony Carnicelli,^{1,2} Karen Chiswell,² Elizabeth Chrischilles,³ Granshyam Shantha,⁴ Jeffrey Vanwormer,⁵ Hardi Mundl,⁶ Thomas Viethen,⁶ John H Alexander,^{1,2} Renato D Lopes,² Jeffrey Washam,¹ Manesh R Patel^{1,2}

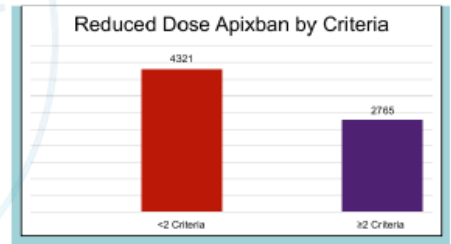
¹Duke University Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, ²Duke Clinical Research Institute, ³University of Iowa College of Public Health, ⁴Wake Forest Baptist Health, ⁵Marshfield Clinic Research Institute, ⁶Bayer AG

Phương pháp:

- ❖ Sử dụng hệ thống dữ liệu y khoa PCORnet từ 8 bệnh viện lớn tại Mỹ
- ❖ Đánh giá tỷ lệ dụng apixaban liều chuẩn/liều thấp trên bệnh nhân rung nhĩ: bao gồm giảm liều hợp lý (đạt ≥ 2 tiêu chí giảm liều) và không hợp lý (đạt < 2 tiêu chí giảm liều)
- ❖ Đặc điểm lâm sàng, tỷ lệ đột quỵ, xuất huyết não, xuất huyết nặng và tử vong trong vòng 5 năm được đánh giá ở các nhóm.



Khoảng 85% bệnh nhân AF sử dụng apixaban liều chuẩn

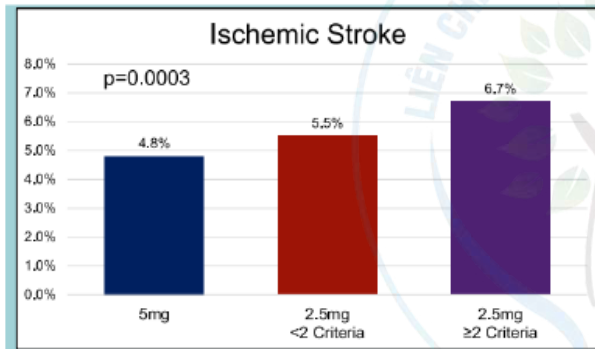


Phần lớn bệnh nhân sử dụng apixaban liều thấp không hợp lý

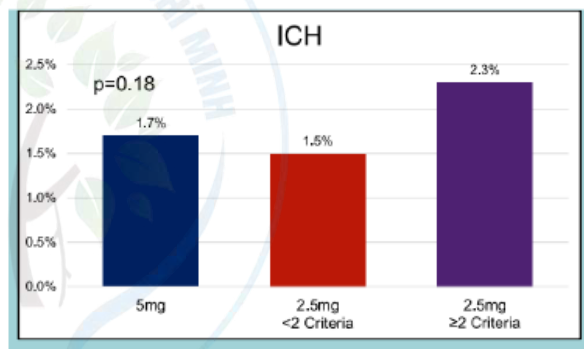
Josephine Harrington et al, presented at ESC 2022

Phân tích đánh giá nguy cơ đột quỵ/xuất huyết apixaban liều thấp

- ❖ Apixaban liều thấp: tăng nguy cơ đột quỵ nhưng không giảm nguy cơ xuất huyết não



Nguy cơ đột quỵ ở nhóm sử dụng liều thấp cao hơn có ý nghĩa thống kê so với liều chuẩn

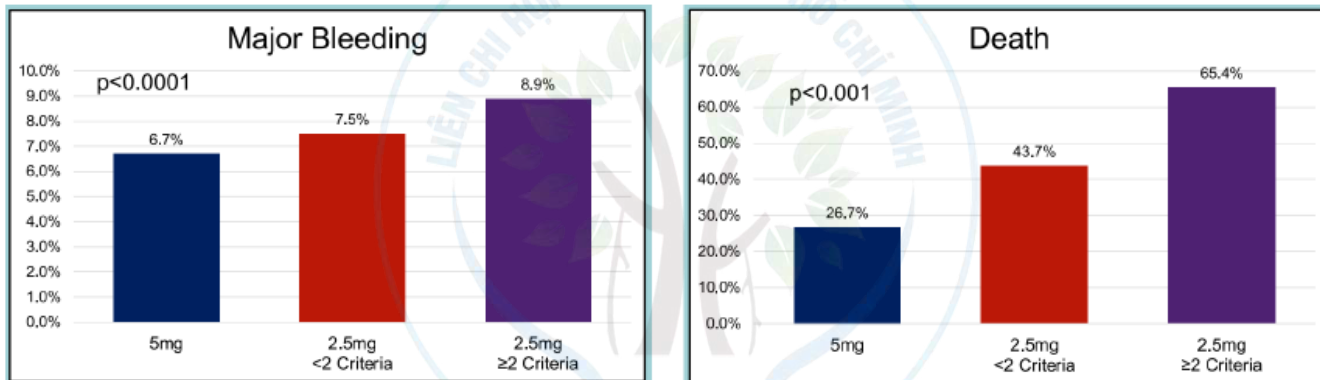


Nguy cơ xuất huyết não ở nhóm sử dụng liều thấp không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với liều chuẩn

Josephine Harrington et al, presented at ESC 2022

Phân tích đánh giá nguy cơ đột quỵ/xuất huyết apixaban liều thấp

❖ Apixaban liều thấp: tăng nguy cơ xuất huyết/tử vong so với liều chuẩn

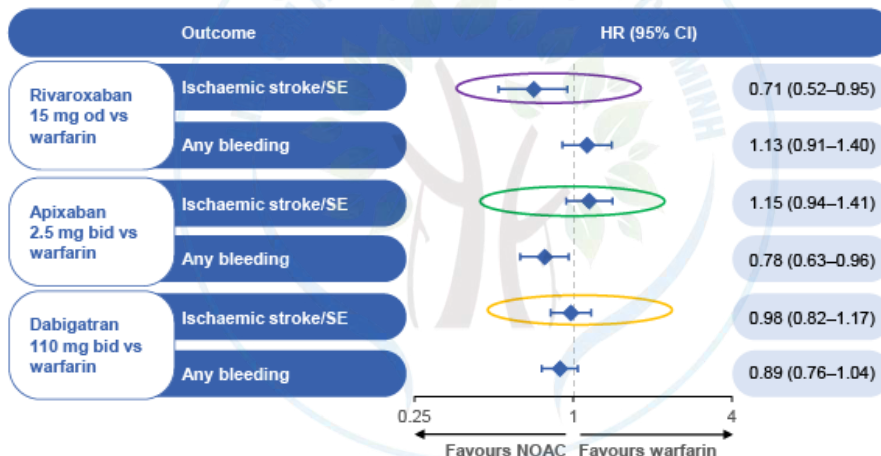


Josephine Harrington et al, presented at ESC 2022

Phân tích đánh giá nguy cơ đột quỵ/xuất huyết apixaban liều thấp

- ❖ Nguy cơ đột quỵ tăng cao với apixaban liều thấp đã được đề cập trong một số phân tích trước đó
- ❖ Không có hiệu ứng nhóm – rivaroxaban 15 mg giảm nguy cơ đột quỵ so với warfarin

1-year outcomes among 19,853 patients (≥80 years) with NVAf



Results are not intended for direct comparison between NOACs.
Nielsen PB et al, BMJ 2017;356:j510.

Phân tích đánh giá nguy cơ đột quỵ/xuất huyết apixaban liều thấp

Một số kết luận rút ra về phân tích đánh giá kết cục trên nhóm bệnh nhân dùng apixaban liều thấp:

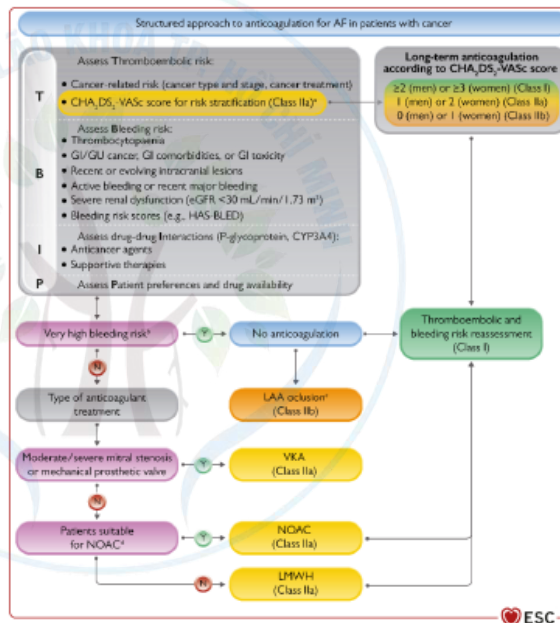
- ❖ Bệnh nhân sử dụng liều thấp apixaban nguy cơ đột quỵ, xuất huyết nặng, tử vong cao hơn so với liều chuẩn.
- ❖ Nguy cơ tăng cao ở cả nhóm dùng liều thấp hợp lý hay không hợp lý.
- ❖ Hiện tại vẫn còn khoảng trống lớn trong điều trị: giảm nguy cơ đột quỵ trong khi không làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Josephine Harrington et al, presented at ESC 2022

Cập nhật khuyến cáo ESC 2022 – Bệnh lý tim mạch trên bệnh nhân ung thư

Khuyến cáo điều trị rung nhĩ trên bệnh nhân ung thư

❖ Lưu đồ điều trị rung nhĩ trên bệnh nhân ung thư



Alexander R Lyon, et al. *European Heart Journal*, 2022; ehac244, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

Khuyến cáo điều trị rung nhĩ trên bệnh nhân ung thư

Guideline 2022: bệnh nhân ung thư có thể cân nhắc điều trị ngay cả khi CHA₂DS₂-VASc = 0 ở nam, 1 ở nữ

Recommendations	Class	Level
CHA ₂ DS ₂ -VASc score should be considered for risk stratification for stroke/systemic thromboembolism taking into account that it may underestimate the actual thromboembolic risk.	IIa	C
Long-term anticoagulation is recommended for stroke/systemic thromboembolism prevention in patients with cancer with AF and a CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2 (men) or ≥3 (women) as per 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation.	I	C
Long-term anticoagulation should be considered for stroke/systemic thromboembolism prevention in patients with cancer with AF and a CHA ₂ DS ₂ -VASc score =1 (men) or =2 (women) as per 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation.	IIa	C
Patients with cancer, AF, and CHA ₂ DS ₂ -VASc score 0 (men) or 1 (women) may have a higher thrombotic risk than patients without cancer and may be considered for therapeutic anticoagulation after consideration of the bleeding risk.	IIb	C
Thromboembolic and bleeding risk reassessment is recommended during follow-up in patients with cancer with AF.	I	C

Alexander R Lyon, et al. *European Heart Journal*, 2022; ehac244, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

Khuyến cáo điều trị rung nhĩ trên bệnh nhân ung thư

- ❖ NOAC là lựa chọn ưu tiên trong dự phòng đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ – ung thư

NOAC should be considered for stroke prevention in preference to LMWH and VKA (excluding patients with mechanical heart valves or moderate-to-severe mitral stenosis) in patients without a high bleeding risk, significant drug-drug interactions, or severe renal dysfunction.

Ia

B

LMWH should be considered in patients with active cancer and AF who are not suitable for NOAC.

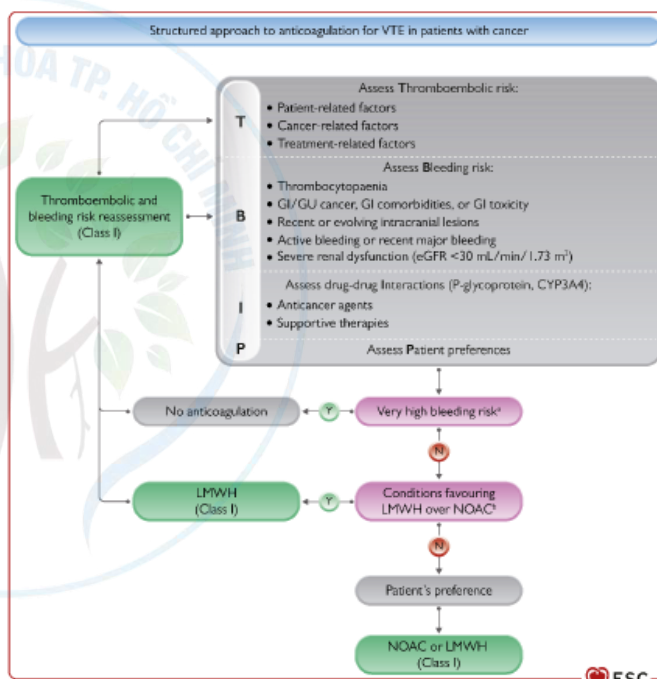
Ia

C

Alexander R Lyon, et al. *European Heart Journal*, 2022; ehac244, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

Khuyến cáo điều trị VTE trên bệnh nhân ung thư

- ❖ Lược đồ điều trị VTE trên bệnh nhân ung thư



Alexander R Lyon, et al. *European Heart Journal*, 2022; ehac244, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

Khuyến cáo điều trị VTE trên bệnh nhân ung thư

- ❖ Trong trường hợp không có chống chỉ định: rivaroxaban, apixaban, edoxaban được chỉ định đầu tay trong điều trị VTE ở bệnh nhân ung thư
- ❖ Thời gian điều trị: nên kéo dài hơn 6 tháng

Recommendations	Class	Level
Apixaban, edoxaban, or rivaroxaban are recommended for the treatment of symptomatic or incidental VTE in patients with cancer without contraindications.	I	A
LMWH are recommended for the treatment of symptomatic or incidental VTE in patients with cancer with platelet count >50,000/ μ L.	I	A
In patients with cancer with platelet counts of 25,000–50,000/ μ L, anticoagulation with half-dose LMWH may be considered after a multidisciplinary discussion.	IIb	C
Prolongation of anticoagulation therapy beyond 6 months should be considered in selected patients with active cancer including metastatic disease.	IIa	A
Catheter-associated VTE		
Duration of anticoagulation in patients with cancer with a catheter-associated VTE is recommended for a minimum of 3 months and continuing longer if the catheter remains <i>in situ</i> .	I	C

Alexander R Lyon, et al. *European Heart Journal*, 2022; ehac244, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

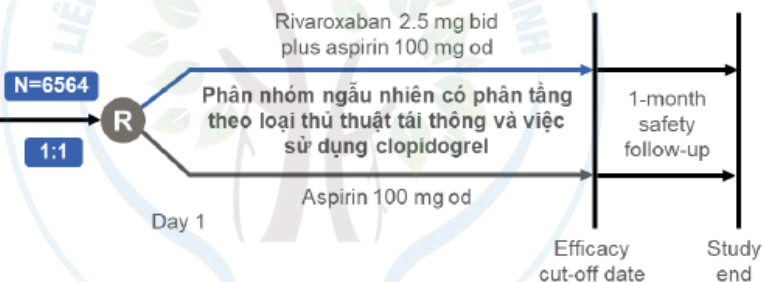
Một số nghiên cứu đáng chú ý về kháng đông trên bệnh động mạch ngoại biên công bố tại ESC 2022

Tỷ lệ nhập viện sau tái thông động mạch ngoại biên – từ nghiên cứu VOYAGER

❖ Nhắc lại nghiên cứu VOYAGER

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và an toàn của rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin so với aspirin trong việc giảm nguy cơ biến cố huyết khối động mạch ở bệnh nhân PAD phải tiến hành can thiệp/phẫu thuật tái thông động mạch chi dưới.

Population: BN PAD có triệu chứng có tái thông mạch máu chi dưới gần đây (trong vòng 10 ngày)



Thiết kế NC: Phân nhóm ngẫu nhiên có đối chứng, mù đôi, pha III

Indication: Symptomatic PAD

Mean treatment duration per patient: ~30 months.

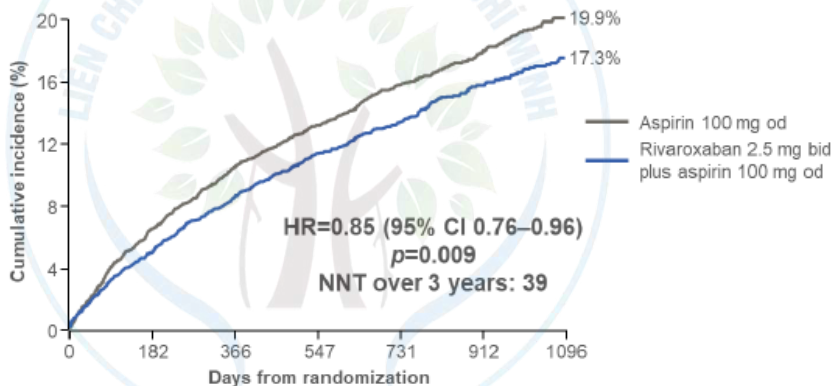
Capell WH et al. *Am Heart J* 2018;199:83–91. Bayer 2019. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504216 [accessed Dec 2019].

VOYAGER PAD

Tỷ lệ nhập viện sau tái thông động mạch ngoại biên – từ nghiên cứu VOYAGER

❖ Nhắc lại nghiên cứu VOYAGER: rivaroxaban 2.5 mg + asp giảm MALE&MACE so với asp đơn trị liệu trên bệnh nhân PAD sau tái thông

Cumulative incidence of ALI, major amputation of vascular aetiology, MI, ischaemic stroke or CV death



Number at risk

	0	182	366	547	731	912	1096
Rivaroxaban plus aspirin	3286	3082	2938	2834	2219	1415	684
Aspirin	3278	3030	2881	2773	2151	1351	642

Bonaca MP et al. *N Engl J Med* 2020; doi:10.1056/NEJMoa2000052.

VOYAGER PAD

Tỷ lệ nhập viện sau tái thông động mạch ngoại biên – từ nghiên cứu VOYAGER

Total Hospitalizations After Peripheral Arterial Revascularization in the VOYAGER Trial

Michael Szarek,* Sebastian Debus, Mark Nehler, Sonia Anand, Lloyd Haskell, Eva Muehlhofer, Scott D. Berkowitz, Rupert Bauersachs, Marc P. Bonaca

*CPC Clinical Research and University of Colorado, Aurora, CO
michael.szarek@cpcmed.org

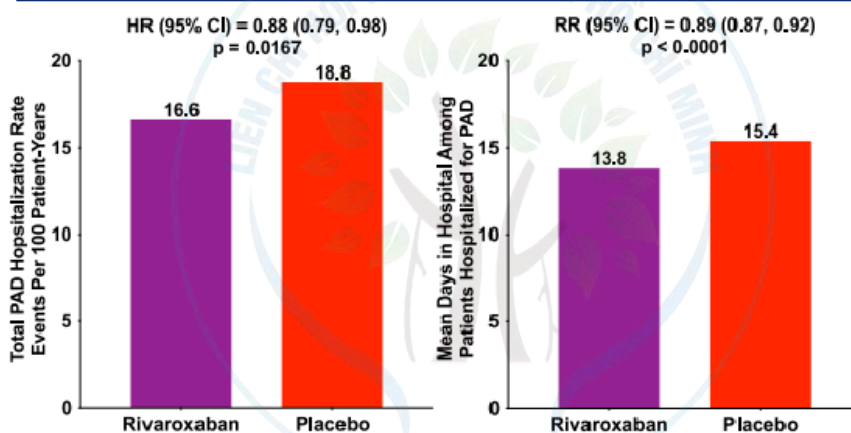
Bối cảnh và mục tiêu của phân tích

- ❖ Trong nghiên cứu VOYAGER rivaroxaban 2.5 mg BID khi phối hợp với aspirin giúp giảm các biến cố chi và biến cố tim mạch lớn tuy nhiên làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng
- ❖ Mục tiêu của phân tích này nhằm đánh giá tỷ lệ/tổng thời gian nhập viện ở 2 nhánh nghiên cứu, qua đó có thể có đánh giá tổng quan hơn về gánh nặng bệnh lý cũng như lợi ích ròng của rivaroxaban 2.5 mg.

VOYAGER PAD

Tỷ lệ nhập viện sau tái thông động mạch ngoại biên – từ nghiên cứu VOYAGER

- ❖ Rivaroxaban 2.5 mg BID phối hợp với aspirin giúp làm giảm nguy cơ nhập viện cũng như thời gian trung bình nằm viện so với aspirin đơn trị liệu



Treatment Effects on Total Hospitalization Rates and Mean Days Hospitalized for PAD. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; RR, risk ratio.

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

Tỷ lệ nhập viện sau tái thông động mạch ngoại biên – từ nghiên cứu VOYAGER

- ❖ Tỷ lệ nhập viện theo nguyên nhân

TABLE 1					
Total Hospitalization Rate Events Per 100 Patient-Years					
Reason for Hospitalization	Rivaroxaban	Placebo	Absolute Difference	HR (95% CI)	p-value
PAD	16,6	18,8	-2,2	0,88 (0,79, 0,98)	0,0167
Bleeding event	1,9	1,0	0,9	1,85 (1,36, 2,53)	0,0001
Any reason	43,7	44,9	-1,2	0,97 (0,90, 1,04)	0,39

Treatment Effects on Total Hospitalizations. The hospitalization IR was lower for PAD and higher for bleeding events for rivaroxaban relative to placebo, with more hospitalizations prevented than caused. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Tỷ lệ nhập viện sau tái thông động mạch ngoại biên – từ nghiên cứu VOYAGER

- ❖ Số ngày nằm viện trung bình theo nguyên nhân

Days in Hospital Among Patients Hospitalized: Mean [Total] Days				
Reason for Hospitalization	Rivaroxaban	Placebo	RR (95% CI)	p-value
PAD	13,8 [11,411]	15,4 [13,680]	0,89 (0,87, 0,92)	<0,0001
Bleeding event	9,6 [1252]	21,3 [1531]	0,47 (0,44, 0,51)	<0,0001
Any reason	21,6 [35,143]	23,8 [38,975]	0,91 (0,89, 0,92)	<0,0001

Treatment Effects on Days in Hospital. Mean days in hospital among patients hospitalized at least once was significantly lower for rivaroxaban for PAD, for bleeding, and for any reason, so that patients in the rivaroxaban group were hospitalized 3832 fewer days compared to patients in the placebo group. RR, risk ratio; CI, confidence interval.

Thông điệp từ phân tích

- ❖ Rivaroxaban 2.5 mg BID giảm nguy cơ cũng như thời gian nằm viện trung bình so với giả dược khi phối hợp với aspirin trên nhóm bệnh nhân PAD sau tái thông.
- ❖ Kết quả từ nghiên cứu giúp các bác sĩ lâm sàng có được cái nhìn rõ nét hơn khi cân bằng lợi ích/nguy cơ phối hợp rivaroxaban 2.5mg BID và aspirin trên bệnh nhân PAD sau tái thông.

