

Thực trạng quản lý Rung nhĩ qua dữ liệu đời thực

TS Tôn Thất Minh
CT Chi Hội Nhịp Tim Việt Nam
CT Liên Chi Hội Nhịp Tim TP HCM
GD BV Tim Tâm Đức

PP-ELI-VNM-0546

Chú ý

Nội dung trình bày chỉ thể hiện quan điểm và kinh nghiệm của báo cáo viên và không nhất thiết thể hiện quan điểm hay khuyến nghị của Pfizer dưới bất kỳ hình thức nào.

Hình ảnh/nội dung trích dẫn trong bài báo cáo thuộc về báo cáo viên hoặc sử dụng bởi báo cáo viên.

Pfizer đã kiểm tra nội dung để đảm bảo thỏa một số tiêu chuẩn cụ thể nhưng không đảm bảo sự chính xác trong trích dẫn tài liệu, và bản quyền hình ảnh và nội dung trích dẫn. Pfizer, các công ty con hoặc công ty liên kết không chịu trách nhiệm dưới bất kỳ hình thức nào cho tính chính xác của nội dung bài báo cáo.

Rung nhĩ là một thách thức toàn cầu

Đột quy liên quan đến RN



Có đến **1/3**

người **trung niên** ở Châu Âu và Hoa Kỳ sẽ phát triển RN^{1,2}



5 lần

Tăng nguy cơ đột quy ở bệnh nhân RN sv. không RN³



2x

đột quy thiếu máu cục bộ liên quan đến RN có nhiều khả năng gây tử vong hơn so với đột quy không RN⁴



1 trong 4

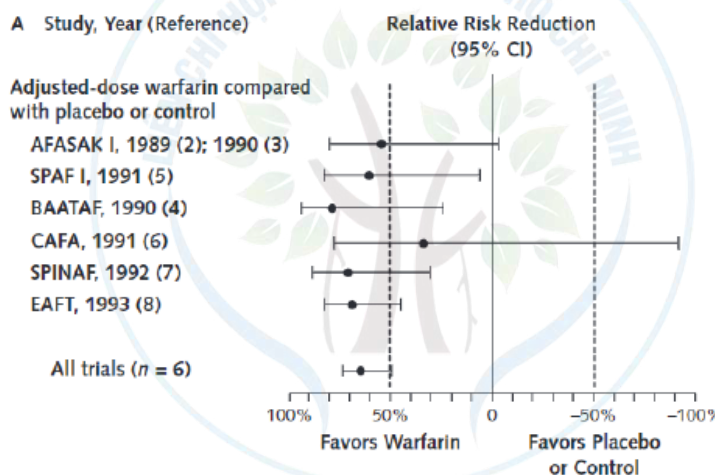
người đột quy liên quan đến RN tử vong trong vòng **30 ngày**⁴

1. Heeringa J, et al. Eur Heart J 2006;27:949–953; 2. Staerk L, et al. BMJ 2018;361:k1453; 3. Wolf PA, et al. Stroke 1991;22:983–8; 4. Lin HJ, et al. Stroke 1996;27:1760–4.

VKAs trong điều trị chống đông ở bệnh nhân NVAF, 2007-2009

Phân tích gộp 29 thử nghiệm với 28 044 người tham gia

- Warfarin hiệu chỉnh liều (6 thử nghiệm, trên 2900 người) → giảm 64% nguy cơ
- Kháng kết tập tiểu cầu (8 thử nghiệm, trên 4876 người) → giảm 22% nguy cơ



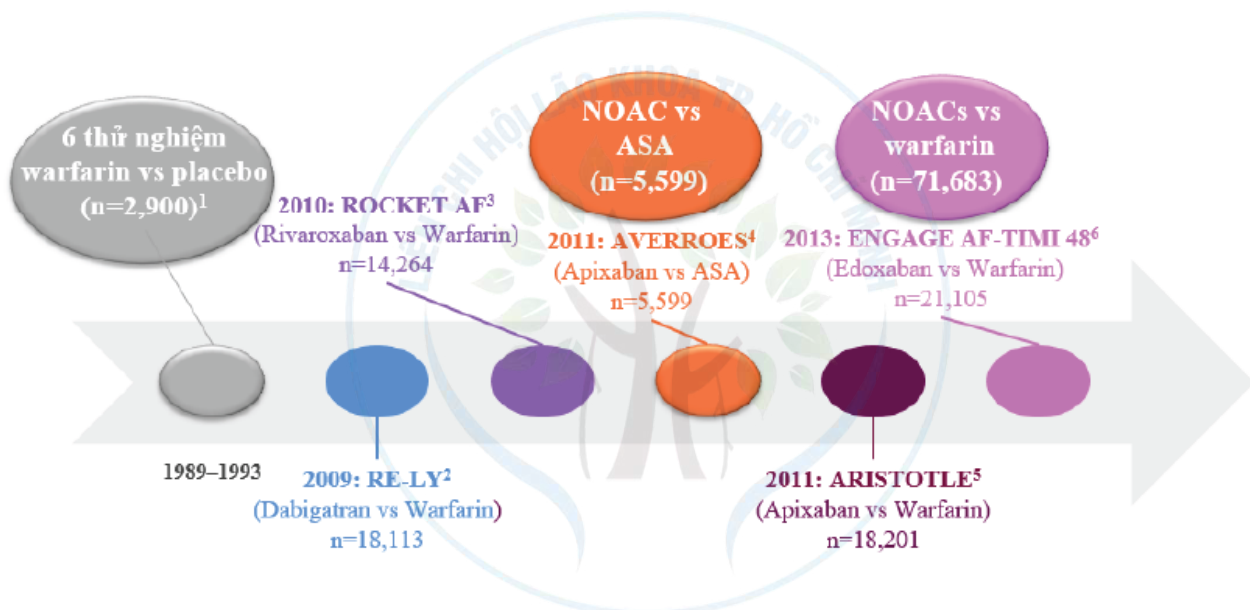
Hart RG, et al. Ann Intern Med. 2007;148(12):857–67

Những hạn chế của VKAs

- ▶ Bắt đầu tác dụng chậm
- ▶ Tác dụng chống đông máu không thể đoán trước
- ▶ Cửa sổ điều trị hẹp
- ▶ Tương tác thuốc – thức ăn
- ▶ Bệnh nhân cần thăm khám định kỳ tại phòng khám / bệnh viện để theo dõi INR

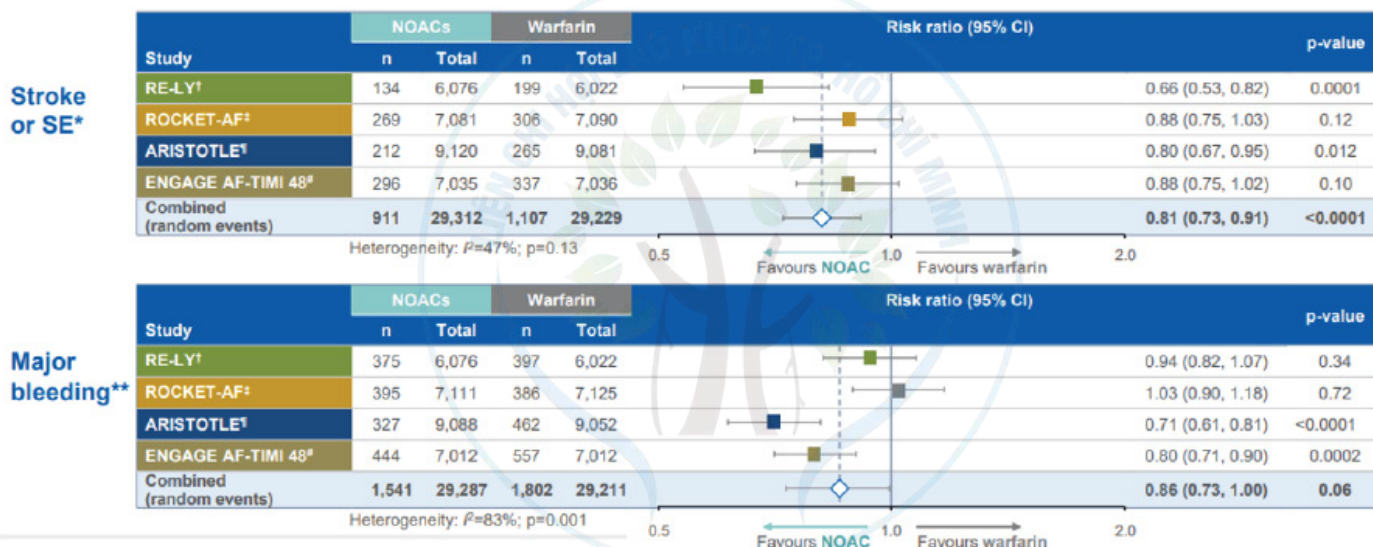
Bệnh nhân báo cáo warfarin tác động đến cuộc sống nhiều hơn bệnh rung nhĩ

Sự ra đời của NOACs



1. Hart et al. Ann Intern Med 2007;146:957-67; 2. Connolly et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51; 3. Patel et al. N Engl J Med 2011;365:883-91; 4. Connolly et al. N Engl J Med 2011;364:806-17; 5. Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92; 6. Giugliano et al. N Engl J Med 2013;369:2093-104.

NOACs giảm đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống, và nguy cơ xuất huyết nặng



Không có các nghiên cứu RCT so sánh đối đầu trực tiếp, không thể so sánh NOAC và NOAC dựa trên những dữ liệu này
Ruff CT, et al. 2014

Hướng dẫn chẩn đoán và quản lý rung nhĩ - ESC 2020

Khuyến cáo	Class	Level
Dự phòng đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ phù hợp với thuốc kháng đông đường uống, khuyến cáo ưu tiên lựa chọn NOACs thay vì VKAs (Trừ các bệnh nhân với van tim cơ học hoặc hẹp van hai lá vừa đến nặng)	I	A
Ở bệnh nhân đang điều trị VKA với thời gian trong khoảng điều trị INR thấp (ví dụ TTR<70%), các phương án được khuyến cáo:		
• Chuyển sang một NOAC và đảm bảo tuân thủ tốt với điều trị hoặc	I	B
• Cố gắng cải thiện TTR (Ví dụ: giáo dục/tư vấn và kiểm tra INR thường xuyên hơn).	IIa	B
Đơn trị kháng kết tập tiểu cầu (đơn trị hoặc aspirin kết hợp với clopidogrel) không được khuyến cáo trong dự phòng đột quỵ ở bệnh nhân Rung nhĩ	III	A

Hindricks G et al. Eur Heart J 2020;0:1 126;doi:10.1093/eurheartj/ehaa812

Thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên (RCT)

Thuốc có đạt hiệu quả trong các trường hợp
LÝ TƯỞNG không?



- Bệnh nhân tuân thủ tốt hơn
- Ít bệnh mắc kèm
- Loại trừ những bệnh nhân quá trẻ/cao tuổi
- Chi phí cao & thời gian kéo dài

Dữ liệu quan sát 'thế giới thực (RWD)' dựa trên thực hành lâm sàng

Thuốc có đạt hiệu quả trong các trường hợp
THƯỜNG THƯỜNG không?



- Mang tính đại diện thực hành hàng ngày
- Có thể bổ sung thông tin giá trị về mô hình điều trị, đặc điểm bệnh nhân

Camm AJ, Fox KAA. Open Heart 2018;5:e000788

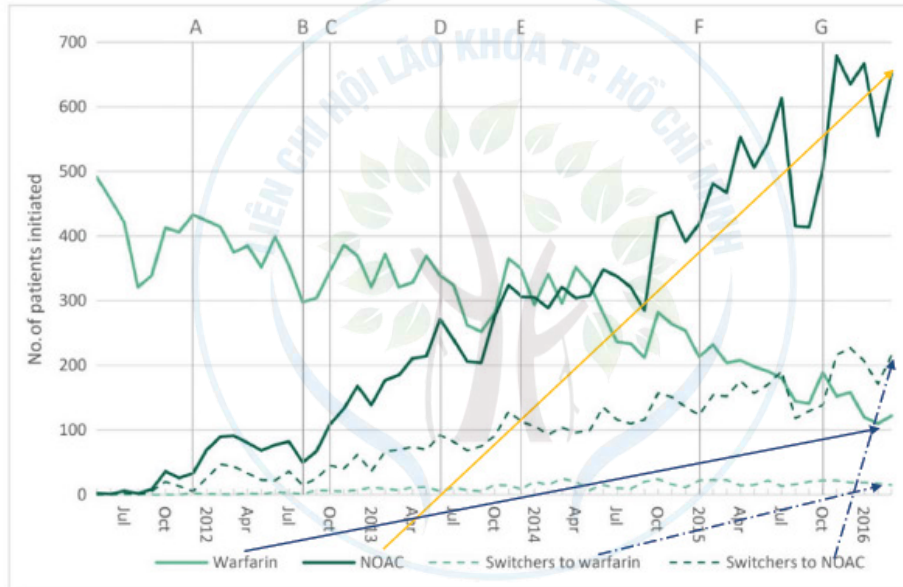
Improved Stroke Prevention in Atrial Fibrillation After the Introduction of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants The Stockholm Experience

Tomas Forslund, MD, PhD; Joris J. Komen, MSc Pharm; Morten Andersen, MD, PhD;
Björn Wettermark, MSc Pharm, PhD; Mia von Euler, MD, PhD;
Aukje K. Mantel-Teeuwisse, PharmD, PhD; Frieder Braunschweig, MD, PhD; Paul Hjemdahl, MD, PhD

Forslund et al Stroke. 2018;49:2122-2128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021990

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

NOAC uptake in Stockholm 2012 – 2016



Komen et al., Br J Clin Pharmacol (2017) 83 842–852

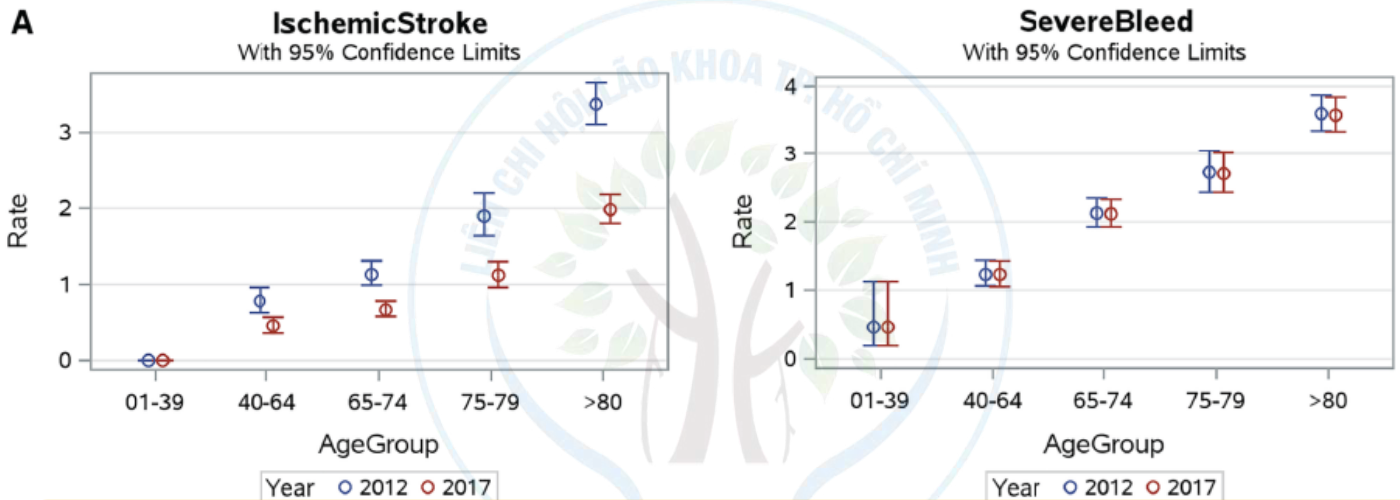
Đặc điểm bệnh nhân 2012 sv. 2017

- ▶ Tăng tỷ lệ điều trị thuốc kháng đông, đặc biệt nhóm bệnh nhân cao tuổi, điếm CHA_2DS_2-VASc và HAS-BLED trung bình và cao.
- ▶ Tăng sử dụng NOACs, giảm sử dụng warfarin & ASA.

Treatment	2012 (n=41008)	2017 (n=49510)
OAC, n (%)	21 152 (51.6)	36 515 (73.8)
0–39 y	61 (10.6)	76 (14.9)
40–64 y	2874 (40.4)	3759 (49.8)
65–74 y	6682 (61.8)	11 701 (81.6)
75–79 y	4002 (65.1)	7031 (84.4)
≥80 y	7533 (46.0)	13 948 (74.3)
CHA_2DS_2-VASc 1	1599 (41.3)	2303 (55.1)
HAS-BLED 0	274 (32.8)	339 (34.0)
HAS-BLED 1–2	1296 (45.2)	1930 (62.9)
HAS-BLED 3+	29 (17.0)	34 (28.3)
CHA_2DS_2-VASc 2–4	11 913 (55.9)	21 131 (79.5)
HAS-BLED 0	83 (71.6)	96 (74.4)
HAS-BLED 1–2	9376 (67.8)	16 338 (85.7)
HAS-BLED 3+	2454 (33.3)	4697 (63.6)
CHA_2DS_2-VASc 5–9	7081 (52.7)	12 537 (77.5)
HAS-BLED 0	0	0
HAS-BLED 1–2	2494 (81.9)	3817 (91.9)
HAS-BLED 3+	4587 (44.1)	8720 (72.6)
Warfarin	21 050 (51.3)	21 323 (43.1)
NOAC	178 (0.4)	17 040 (34.4)
Only warfarin	20 974 (51.2)	19 475 (39.3)
ASA, n (%)	16 491 (40.0)	7931 (16.0)
No OAC	12 992 (31.7)	5112 (10.3)
No ASA or OAC, n (%)	6864 (16.7)	7883 (15.9)

Forslund et al Stroke. 2018;49:2122-2128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021990

Tỷ lệ đột quỵ và xuất huyết nặng 2012 sv. 2017



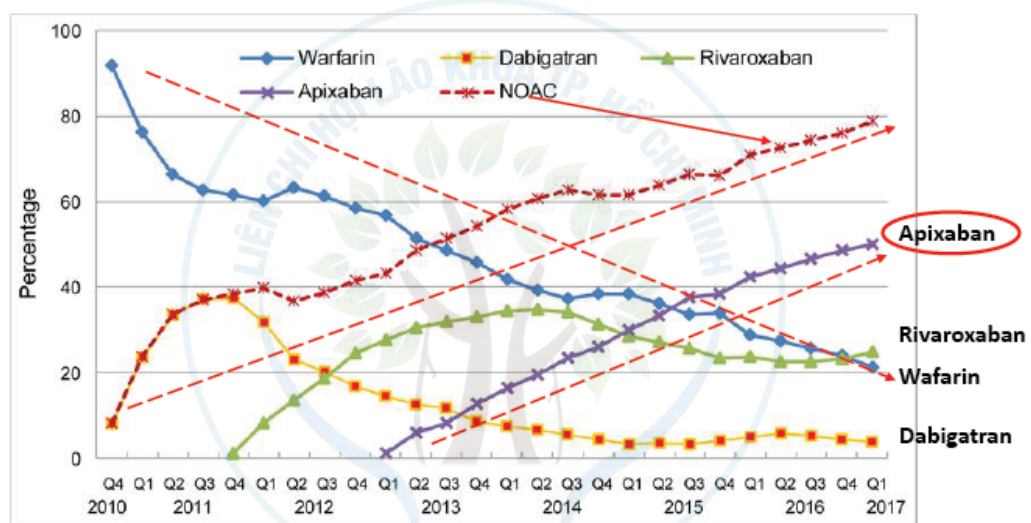
Thay đổi kê toa từ Kháng Vit K sang NOAC đã cải thiện được tỷ lệ đột quỵ

Cứu sống được nhiều bệnh nhân hơn

Nhưng không tăng thêm xuất huyết nặng dù tăng sử dụng ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao

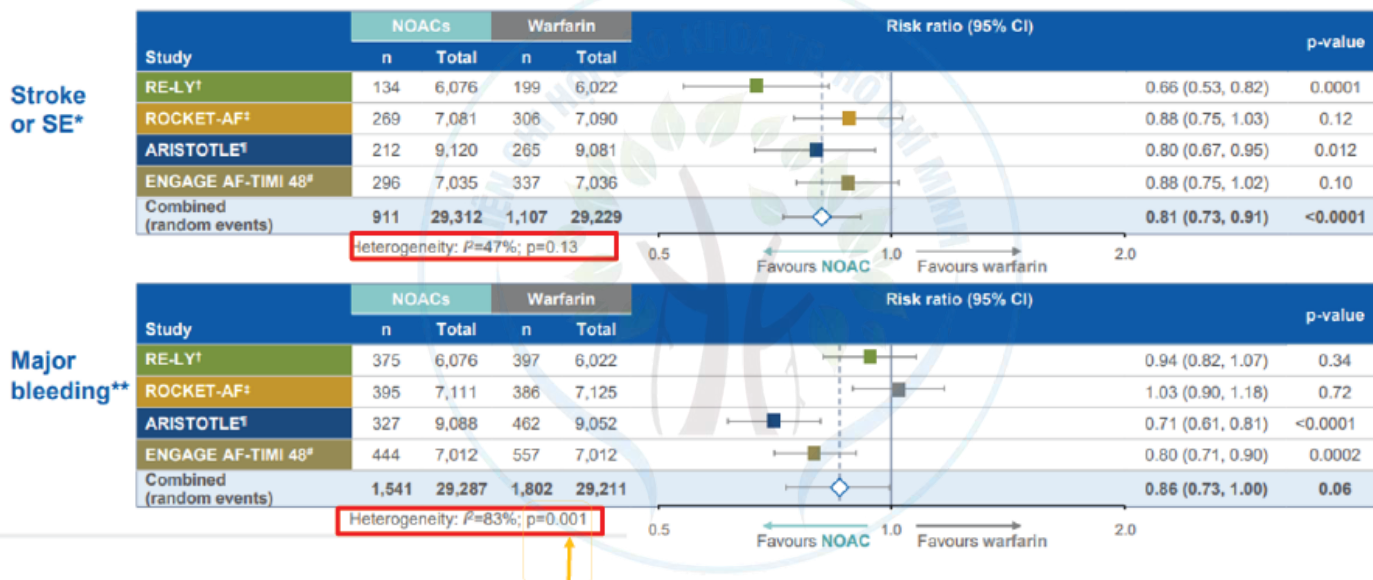
Forslund et al Stroke. 2018;49:2122-2128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021990

Xu hướng và sự thay đổi trong lựa chọn thuốc OACs ở bệnh nhân rung nhĩ từ 2010 – 2017



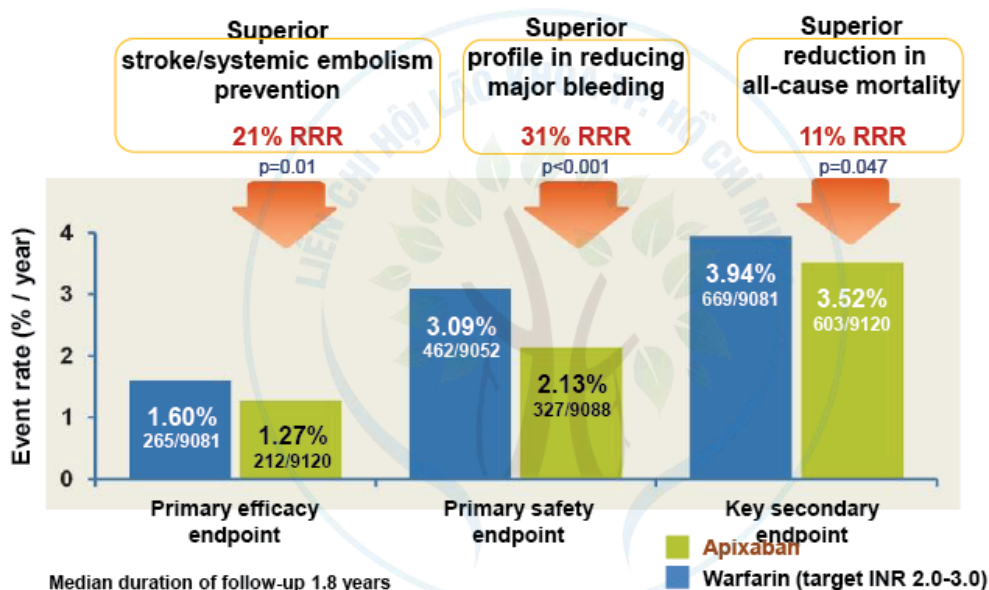
Zhu et al., Pharmacotherapy. 2018 Sep; 38(9): 907–920.

NOACs giảm đồng nhất nguy cơ đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống nhưng không đồng nhất về nguy cơ xuất huyết nặng



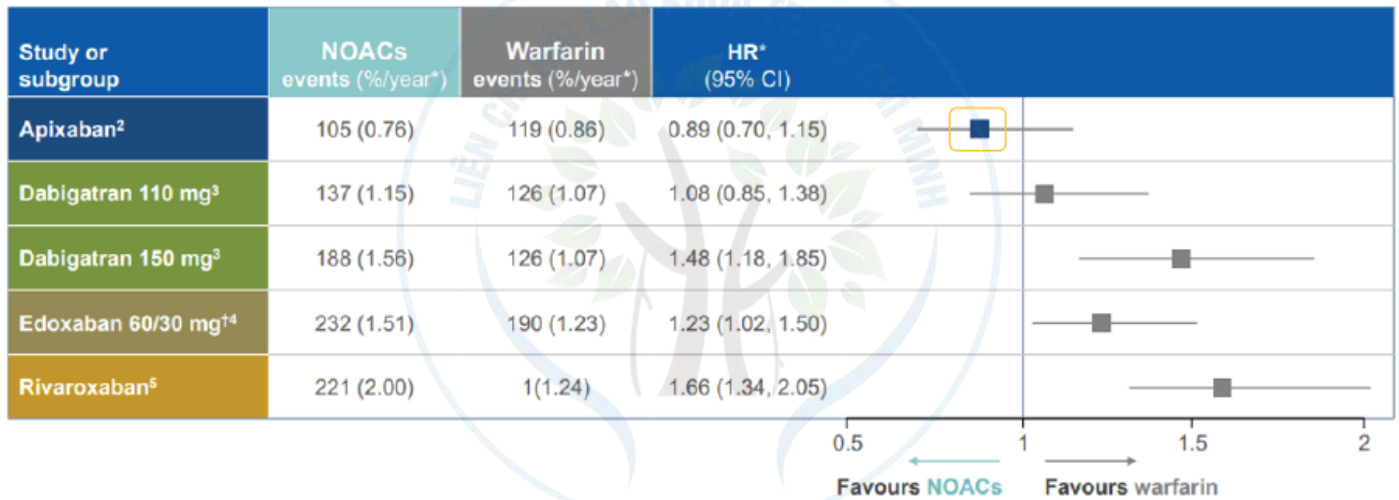
Không có các nghiên cứu RCT so sánh đối đầu trực tiếp, không thể so sánh NOAC và NOAC dựa trên những dữ liệu này
Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383(9921):955-62

N/C ARISTOTLE: Apixaban là NOAC chứng minh được vượt trội hơn warfarin trên cả 3 kết cục



Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92

Kết cục xuất huyết tiêu hóa của NOACs vs warfarin ở bệnh nhân NVAF trong các N/C RCT



Không có các nghiên cứu RCT so sánh đối đầu trực tiếp, không thể so sánh NOAC và NOAC dựa trên những dữ liệu này

1. Desai JC, et al. Am J Gastroenterol Suppl. 2016;3:13-21. 2. Granger CB, et al. N Engl J Med 2011;365:981-92; 3. Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2010;363 (suppl app):1875-6. 4. Giugliano RP, et al. N Engl J Med 2013;369:2093-104. 5. Sherwood MW, et al. J Am Coll Cardiol 2015;66:2271-81

2016 ESC Guidelines: Patients at high-risk of GI bleeding

	Class	Level
In patients at high-risk of gastrointestinal bleeding , a VKA or another NOAC preparation (apixaban) should be preferred over dabigatran 150 mg twice daily, rivaroxaban 20 mg once daily, or edoxaban 60 mg once daily.	IIa	B

Kirchhof P, et al. Eur Heart J. 2016;37:2893-2962.

2020 ESC Guidelines: AF and GI Disorders

- In patients with a recent bleeding event, attention should be directed towards addressing the predisposing pathology (e.g. bleeding ulcer or polyp in a patient with gastrointestinal bleeding), and the reintroduction of OAC as soon as feasible, as part of a multidisciplinary team decision.
- Consideration should be made for drugs such as **apixaban or dabigatran 110 mg b.i.d.** which are not associated with an excess of gastrointestinal bleeding compared with warfarin..
- Patients treated with dabigatran may experience dyspepsia.

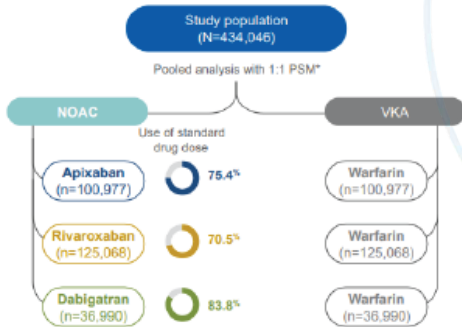
Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients

The ARISTOPHANES Study

Tỷ lệ đột quy/thuyên tắc hệ thống và xuất huyết nặng ss giữa NOACs sv warfarin

Nghiên cứu hồi cứu lớn tại Mỹ trên 434,046 bệnh nhân NVAF từ 01/2013-09/2015

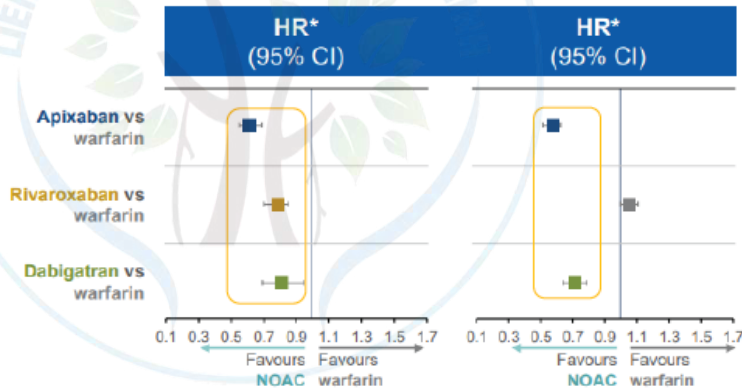
Patients with NVAF who had ≥1 pharmacy claim for a NOAC or warfarin between 1 Jan 2013 and 30 Sep 2015



Sau khi thực hiện ghép cặp điểm khuynh hướng (Propensity Score Matching)

Effectiveness:
Stroke/SE

Safety:
Major bleeding



Lip et al. Stroke 2018; 49:2933-44

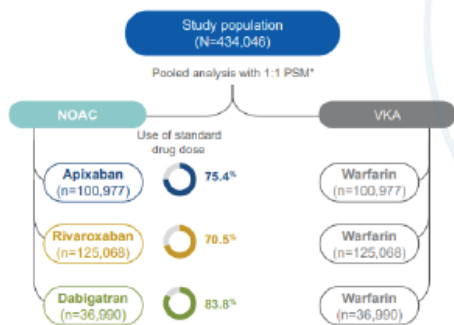
Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients

The ARISTOPHANES Study

Tỷ lệ đột quy/thuyên tắc hệ thống và xuất huyết nặng ss giữa NOACs sv NOACs

Nghiên cứu hồi cứu lớn tại Mỹ trên 434,046 bệnh nhân NVAF từ 01/2013-09/2015

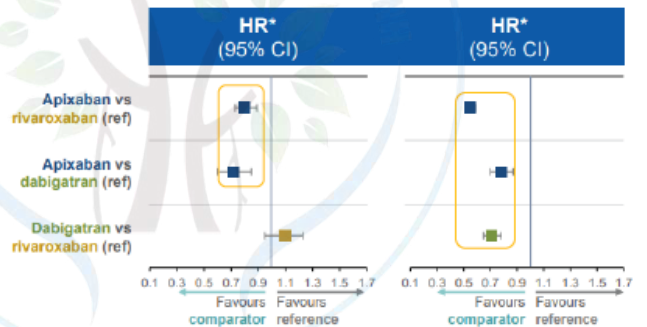
Patients with NVAF who had ≥1 pharmacy claim for a NOAC or warfarin between 1 Jan 2013 and 30 Sep 2015



Sau khi thực hiện ghép cặp điểm khuynh hướng (Propensity Score Matching)

Effectiveness:
Stroke/SE

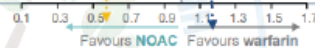
Safety:
Major bleeding



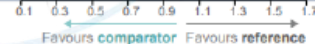
Lip et al. Stroke 2018; 49:2933-44

ARISTOPHANES: Tỷ lệ xuất huyết nặng và xuất huyết tiêu hóa của NOACs

	NOAC	Warfarin	HR (95% CI)
Apixaban vs warfarin			
Major bleeding	1,902 (3.64)	3,770 (5.63)	0.60 (0.56, 0.63)
GI bleeding	929 (1.77)	1,817 (2.69)	0.60 (0.55, 0.65)
Dabigatran vs warfarin			
Major bleeding	832 (3.60)	1,229 (5.05)	0.71 (0.65, 0.78)
GI bleeding	509 (2.20)	590 (2.41)	0.91 (0.81, 1.02)
Rivaroxaban vs warfarin			
Major bleeding	4,607 (5.83)	4,541 (5.45)	1.06 (1.02, 1.10)
GI bleeding	2,608 (3.28)	2,198 (2.62)	1.24 (1.17, 1.31)



	Comparator	Reference	HR (95% CI)
Apixaban vs dabigatran (ref.)			
Major bleeding	571 (2.98)	832 (3.58)	0.78 (0.70, 0.87)
GI bleeding	294 (1.53)	508 (2.18)	0.66 (0.57, 0.76)
Apixaban vs rivaroxaban (ref.)			
Major bleeding	1,948 (3.52)	3,981 (5.88)	0.55 (0.53, 0.59)
GI bleeding	952 (1.71)	2,239 (3.29)	0.48 (0.44, 0.52)
Dabigatran vs rivaroxaban (ref.)			
Major bleeding	836 (3.57)	1,190 (5.02)	0.71 (0.65, 0.78)
GI bleeding	510 (2.17)	675 (2.84)	0.77 (0.68, 0.86)



There are no head-to-head RCTs comparing the NOACs; direct comparisons cannot be made between individual NOACs based on these data.

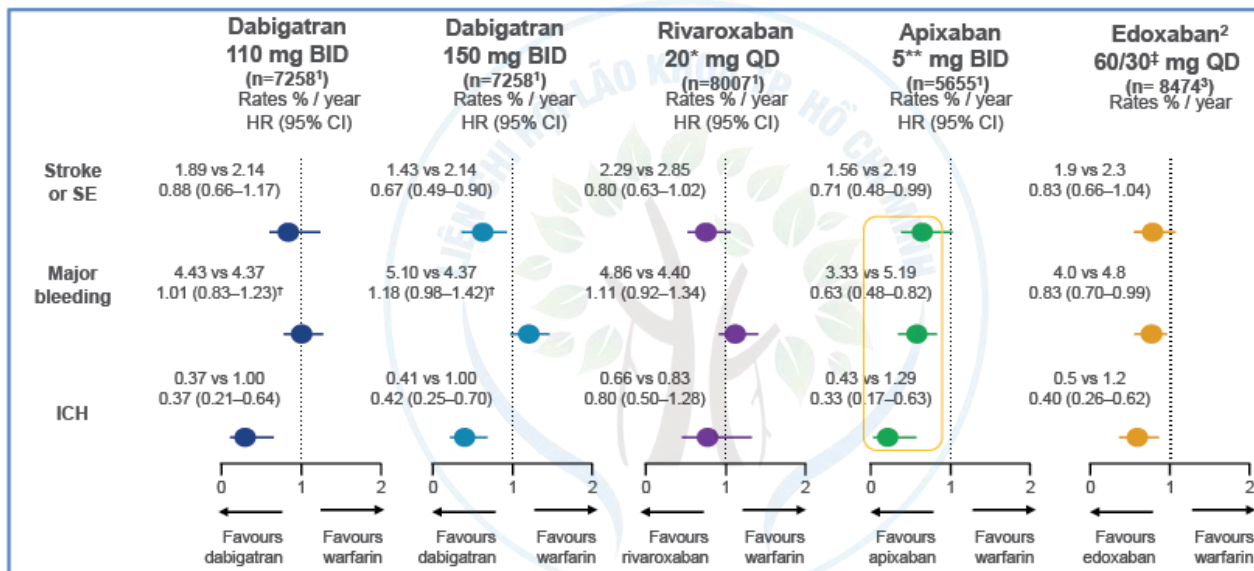
Adapted from Lip GYH, et al. 2018.

Lip et al. Stroke. 2018;49:2933-2944. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020232.

SỬ DỤNG NOACs
TRÊN NHÓM ĐỐI TƯỢNG BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

- Bệnh nhân cao tuổi
- Trọng lượng cơ thể thấp
- Bệnh hở van tim

Hiệu quả và an toàn của NOACs sv. Warfarin ở BN ≥75t

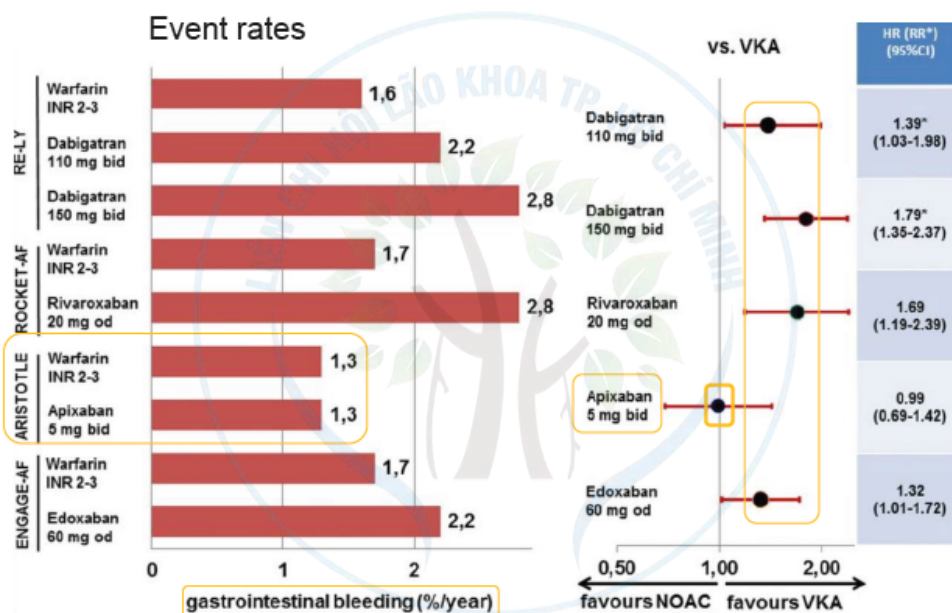


[†]Reduced to 15 mg if CrCl 30–49 mL/min; ^{**}Reduced to 2.5 mg twice-daily if at least two of the following criteria were present: age ≥80 years, body weight ≤60 kg, serum creatinine ≥1.5 mg/dL. ¹P<0.001 vs warfarin. ²Reduced dose as per the SmPC. BID, twice daily; ICH, Intracranial haemorrhage; QD, once daily

Không có các nghiên cứu RCT so sánh đối đầu trực tiếp, không thể so sánh NOAC và NOAC dựa trên những dữ liệu này

1. Capranzano P, et al. Expert Rev Cardiovasc Ther 2013;11:959–7. 2. Kato ET, et al. Trial. J Am Heart Assoc 2016;5(5):e003432. 3. Glugiano et al. N Engl J Med. 2013;369:2093–104. 4. Rivaroxaban SmPC. Available at: <https://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/25586/SPC/Xarelto+20mg+film-coated-tablets/gref>. Accessed 5 June 2021. 5. Apixaban SmPC. Available at: <https://www.medicines.org.uk/EMC/product/4756/smpc/gref>. Accessed 5 June 2021. 6. Edoxaban SmPC. Available at: <https://www.medicines.org.uk/EMC/product/6907/smpc/gref>. Accessed 5 June 2021.

Xuất huyết tiêu hóa của NOACs sv. Warfarin ở BN ≥ 75t



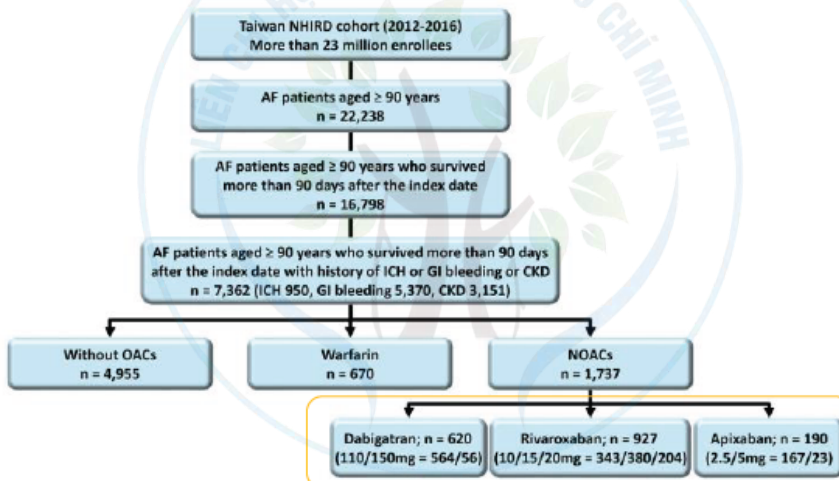
HR, hazard ratio; NOAC, non-vitamin K oral anticoagulants; RR, relative risk; VKA, vitamin K antagonist

Không có các nghiên cứu RCT so sánh đối đầu trực tiếp, không thể so sánh NOAC và NOAC dựa trên những dữ liệu này

Andreas Schäfer & al. Cardiovasc Drugs Ther. 2020; 34(4): 555–568.

Oral anticoagulants in extremely-high-risk, very elderly (>90 years) patients with atrial fibrillation

Tze-Fan Chao, MD,^{*†} Chern-En Chiang, MD,^{*††} Yi-Hsin Chan, MD,^{§¶||} Jo-Nan Liao, MD,^{*†}
Tzeng-Ji Chen, MD,^{**} Gregory Y.H. Lip, MD,^{†††††} Shih-Ann Chen, MD^{*†§§§1}



Chao T et al., Heart Rhythm, Vol 18, No 6, Jun

Oral anticoagulants in extremely-high-risk, very elderly (>90 years) patients with atrial fibrillation

Tze-Fan Chao, MD,^{*†} Chern-En Chiang, MD,^{*††} Yi-Hsin Chan, MD,^{§¶||} Jo-Nan Liao, MD,^{*†}
Tzeng-Ji Chen, MD,^{**} Gregory Y.H. Lip, MD,^{†††††} Shih-Ann Chen, MD^{*†§§§1}

	Number of patients	Number of event	Incidence*	Without OACs	aHR* (95%CI)	P value
History of CKD (n = 3,151)						
Without OACs	2,098	1,287	46.51		reference	-
Warfarin	356	234	48.50		1.097 (0.903 - 1.302)	0.197
NOACs	737	288	33.95		0.754 (0.663 - 0.859)	<0.001
Dabigatran	252	138	37.87		0.823 (0.673 - 1.006)	0.057
Rivaroxaban	354	132	33.27		0.728 (0.582 - 0.894)	0.002
Apixaban	91	16	26.17		0.374 (0.206 - 0.678)	0.001
History of ICH (n = 950)						
Without OACs	689	447	45.50		reference	-
Warfarin	58	40	55.11		1.125 (0.812 - 1.559)	0.476
NOACs	203	83	33.42		0.695 (0.548 - 0.881)	0.003
Dabigatran	67	35	33.91		0.709 (0.504 - 0.998)	0.048
Rivaroxaban	110	41	32.17		0.699 (0.469 - 0.954)	0.025
Apixaban	26	6	45.75		0.889 (0.369 - 2.025)	0.797
History of GI bleeding (n = 5,370)						
Without OACs	5,885	2,338	43.91		reference	-
Warfarin	440	283	51.09		1.191 (1.052 - 1.348)	0.006
NOACs	1,747	525	33.35		0.716 (0.704 - 0.855)	<0.001
Dabigatran	452	242	36.19		0.872 (0.783 - 0.967)	0.046
Rivaroxaban	658	249	31.73		0.720 (0.639 - 0.833)	<0.001
Apixaban	137	25	27.38		0.650 (0.450 - 0.939)	0.022
One of above risk factors (n = 7,362)						
Without OACs	4,955	3,084	42.77		reference	-
Warfarin	670	435	49.53		1.183 (1.052 - 1.287)	0.003
NOACs	1,737	595	32.22		0.753 (0.702 - 0.803)	<0.001
Dabigatran	620	319	34.19		0.855 (0.743 - 0.938)	0.002
Rivaroxaban	927	345	31.77		0.747 (0.667 - 0.838)	<0.001
Apixaban	190	35	23.56		0.574 (0.413 - 0.788)	0.001

➤ Warfarin có nguy cơ hỗn hợp tương tự hoặc thậm chí cao hơn so với không dùng OAC.

➤ NOACs có nguy cơ hỗn hợp thấp hơn so với warfarin hoặc không dùng OACs

Việc sử dụng NOACs vẫn nên được xem xét ở những bệnh nhân rung nhĩ rất cao tuổi, có nguy cơ cao này.

So sánh sử dụng OAC (warfarin hoặc NOACs) và không dùng OAC về tiêu chí lâm sàng hỗn hợp bao gồm đột quỵ, thiếu máu cục bộ, ICH, chảy máu nặng hoặc tử vong

Chao T et al., Heart Rhythm, Vol 18, No 6, Jun

NOACs ở nhóm bệnh nhân cao tuổi

Khuyến nghị chuyên gia
>75 tuổi

BƯỚC 1

Apixaban 5 mg twice daily

BƯỚC 2

Dabigatran 110 mg BID
Rivaroxaban 20 mg daily
Edoxaban 60 mg daily



European Heart Journal (2017) 38, 860–868
doi:10.1093/eurheartj/ehw069

REVIEW

Prevention

Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2

Hans-Christoph Diener^{1*}, James Aisenberg¹, Jack Ansell³, Dan Atar⁴, Günter Breithardt⁵, John Eikelboom⁶, Michael D. Ezekowitz^{7,8,1}, Christopher B. Granger¹⁰, Jonathan L. Halperin¹¹, Stefan H. Hohnloser¹², Elaine M. Hylek¹³, Paulus Kirchhof^{14,15}, Deirdre A. Lane¹⁴, Freek W.A. Verheugt¹⁷, Roland Veltkamp¹⁸, and Gregory Y.H. Lip^{19,20}

Based on our interpretation of available data we suggest:

- | | |
|---------------|---|
| First choice | In patients older than 75 years, we suggest apixaban 5 mg twice daily [2.5 mg if ≥ 2 of the following: age ≥ 80 years, body weight ≤ 60 kg, or creatinine ≥ 1.5 mg/dL (133 $\mu\text{mol/L}$)] |
| Second choice | Dabigatran 110 mg twice daily, rivaroxaban 20 mg once daily, or edoxaban 60 mg once daily |

Diener, et al. Eur Heart J 2017;38:860-868.

International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019)

FORTA (Fit FOR The Aged) classification

NOACs were rated either FORTA-A (highly beneficial: apixaban) or FORTA-B (beneficial: rivaroxaban, edoxaban, dabigatran) for long-term treatment of AF in older patients

Drug	FORTA class*	Number of votes				Comments
		FORTA-A	FORTA-B	FORTA-C	FORTA-D	
Acenocoumarol	C		2	5		No clinical data, efficacy/safety unknown, high risk of interactions
Fluindione	C			5	1	No clinical data, efficacy/safety unknown, high risk of interactions
Phenprocoumon	C		2	6		No clinical data, efficacy/safety unknown though exposure of large patient groups without obvious disadvantages, high risk of interactions
Warfarin	B		7	3		Well studied, efficacy highly likely in elderly, safety concerns, monitoring need, evidence on geriatric syndromes still limited, inferiority to NOACs in certain conditions, high risk of interactions
Dabigatran low	B	3	7			Large study in elderly, efficacy/safety established with limited indications for superiority, low risk of interactions, significant renal problem, antidote available
Dabigatran high	B	3	7			Large study in elderly, efficacy/safety established with limited indications for superiority, low risk of interactions, significant renal problem, antidote available
Edoxaban high	(A) B	5 4 ^b	5 6 ^b			Large study in elderly, efficacy/safety established with limited indications for superiority, low risk of interactions
Rivaroxaban	B	2	7	1		Large study in elderly, efficacy/safety established with the least indications for superiority, low risk of interactions
Apixaban	A	10				Two large studies in elderly, efficacy/safety established with convincing data on superiority in multiple major endpoints including mortality, low risk of interactions

*Proposed FORTA class in brackets if different from final result; ^bRound two

Wehling M, et al. Drugs Aging 2017;34:499–507

*: Dabigatran 110 and 150mg

Pazan et al, Drugs & Aging (2020) 37:539–548

SỬ DỤNG NOACs TRÊN NHÓM ĐỐI TƯỢNG BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

- Bệnh nhân cao tuổi
- Trọng lượng cơ thể thấp
- Bệnh gan

Trọng lượng cơ thể (hoặc BMI) trong các N/C RCT của NOAC

	Current study ^a	ROCKET-AF ^b (Rivaroxaban)	RE-LY ^b (Dabigatran)	ARISTOTLE ^b (Apixaban)	ENGAGE-AF ^b (Edoxaban)
Warfarin group					
Mean body weight (kg)	53.2±5.6	-	82.7±19.7	-	-
Median body weight (kg)	54 (50-58)	-	-	82 (70-95)	-
Proportion of Pts ≤60 kg	100%	-	2% ^c	12.3% ^c	10%
Mean BMI (kg/m ²)	22.3±2.5	-	-	-	-
Median BMI (kg/m ²)	22.2 (20.6-23.9)	28.1 (25.1-31.8)	-	-	-
NOAC group					
Mean body weight (kg)	53.3±5.5	-	(150mg) 82.5±19.4 (110mg) 82.9±19.9	-	-
Median body weight (kg)	54 (50-58)	-	-	82 (70-96)	-
Proportion of Pts ≤60 kg	100%	-	-	12.3% ^c	(HDER) 9.7% (LDER) 9.9%
	(<50kg) 28.0%	-	(<50 kg) 2% ^c	-	-
Mean BMI (kg/m ²)	22.3±2.5	-	-	-	-
Median BMI (kg/m ²)	22.3 (20.6-24.0)	28.3 (25.2-32.1)	-	-	-

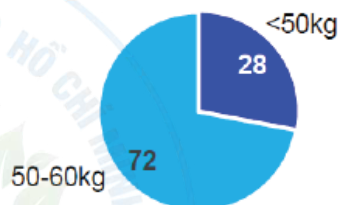
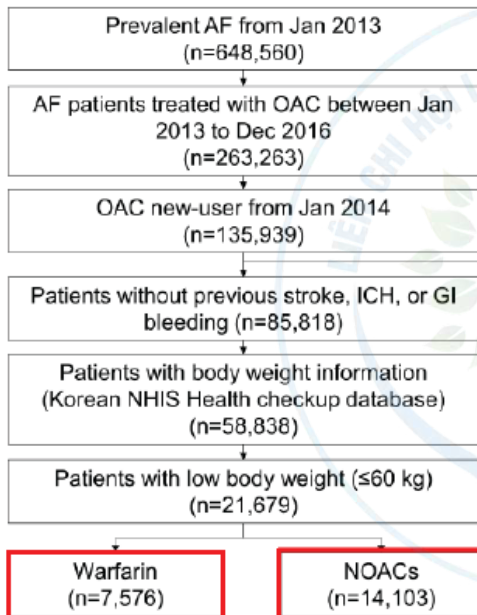
Values were presented as mean ± standard deviation and median (interquartile range).

^aValues of current study population were based on the population after propensity score weighting with 5% trimming.

^cThe proportion was in pooled total study population with warfarin and NOAC groups.

Abbreviation: BMI, body mass index; HDER, high dose edoxaban regimen (60/30 mg); LDER, low dose edoxaban regimen (30/15 mg); NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants;

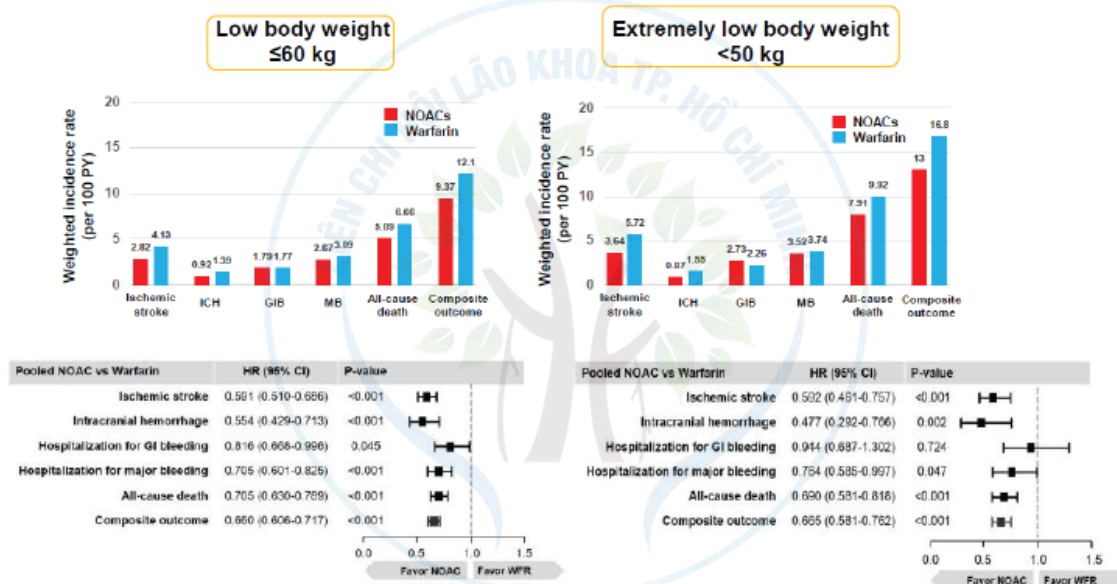
NOACs in low body weight



Age 72.6±7.4 years
Male 32%
CHA2DS2-VASc score : 3.92 ±1.64
Body weight 53.2 ±5.5 kg
BMI 22.3 ±2.5 kg/m²
CrCl 78.9 ±22.7 ml/min

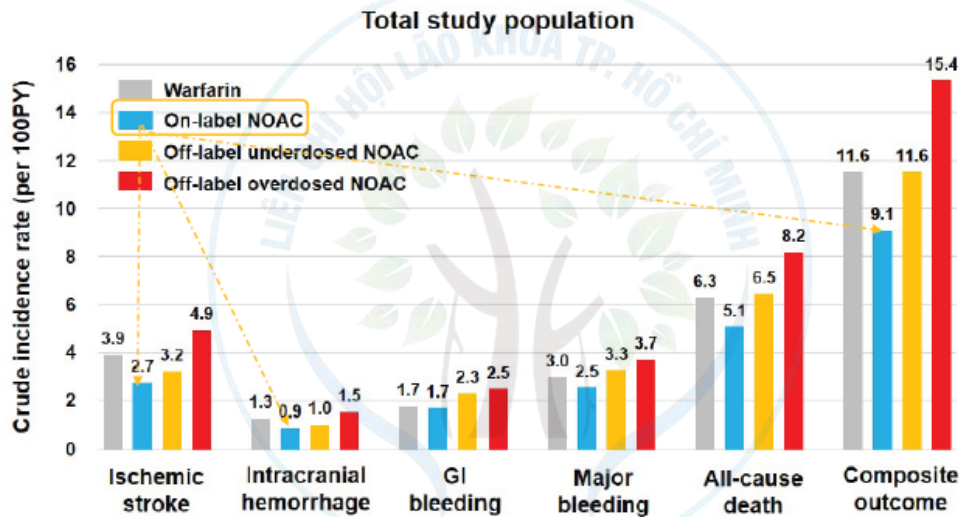
Lee SR, Choi EK et al. J Am Coll Cardiol 2019;73:919-931

NOAC cho thấy hiệu quả và an toàn tốt hơn ở bệnh nhân nhẹ cân



Lee SR, Choi EK et al. J Am Coll Cardiol 2019;73:919-931

Kết quả lâm sàng theo liều điều trị



Lee SR, Choi EK et al. J Am Coll Cardiol 2019;73:919-931

SỬ DỤNG NOACs TRÊN NHÓM ĐỐI TƯỢNG BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

- Bệnh nhân cao tuổi
- Trọng lượng cơ thể thấp
- Bệnh gan

Tiêu chí loại trừ bệnh gan trong các RCT nền tảng của NOACs

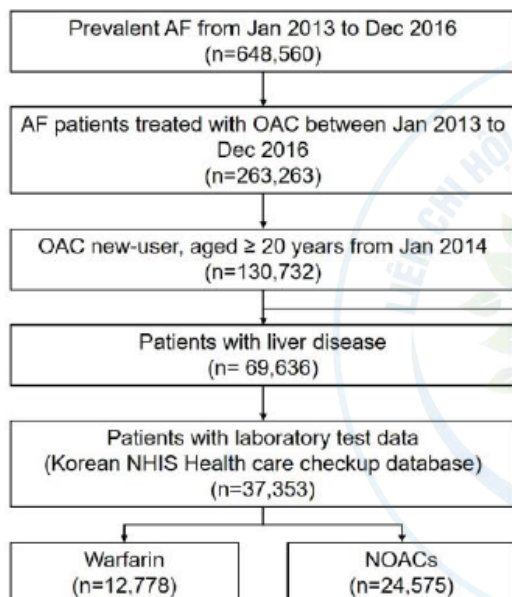
	ROCKET-AF (Rivaroxaban)	RE-LY (Dabigatran)	ARISTOTLE (Apixaban)	ENGAGE-AF (Edoxaban)
Hepatic elimination	65%	20%	75%	50%
Summary of exclusion criteria of liver disease in pivotal trials of NOACs				
Diagnosis	Significant liver disease (e.g. acute clinical hepatitis, chronic active hepatitis, cirrhosis)	Active liver disease, including active hepatitis A, B, or C		Active liver disease
Laboratory finding				
AST/ALT		>2X ULN [†]	>2X ULN	≥2X ULN*
ALP	>3X ULN	>2X ULN [†]		≥2X ULN*
Total bilirubin			≥1.5X ULN	≥1.5X ULN*
Viral marker		HBs antigen + Anti Hbc IgM + Positive HCV RNA		Hepatitis B antigen + Hepatitis C antibody +

*Persistent elevation confirmed by repeat assessment within a week

[†]Persistent elevation

Connolly SJ et al. NEJM 2009, Patel MR, et al. NEJM 2011
Granger CB, et al. NEJM 2011, GiuglianoR,Patel,NEJM 2013

NOACs ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan



A. Total study population (n=37,353)

Pooled NOAC vs. Warfarin	HR (95% CI)	P-value
Ischemic stroke	0.548 (0.435-0.618)	<0.001
Intracranial hemorrhage	0.479 (0.394-0.581)	<0.001
Hospitalization for GI bleeding	0.819 (0.691-0.949)	0.009
Hospitalization for major bleeding	0.650 (0.575-0.736)	<0.001
All-cause death	0.698 (0.636-0.765)	<0.001
Composite outcome	0.610 (0.567-0.656)	<0.001

0.1 1.0
Favor NOAC Favor WFR

B. Significant active liver disease (n=4,942)

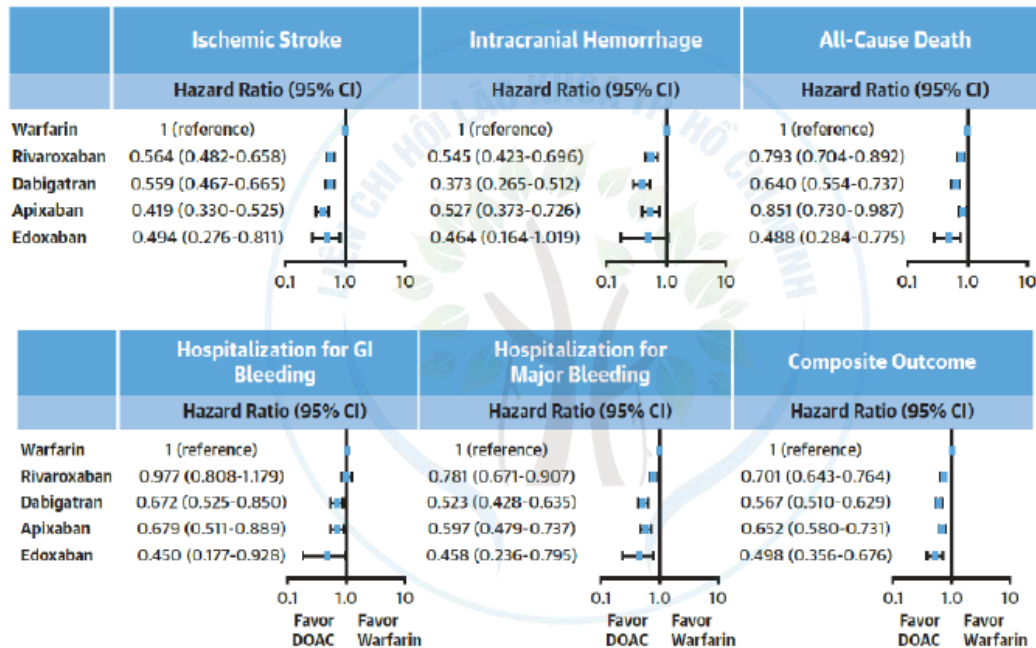
Pooled NOAC vs. Warfarin	HR (95% CI)	P-value
Ischemic stroke	0.445 (0.312-0.636)	<0.001
Intracranial hemorrhage	0.424 (0.241-0.723)	<0.001
Hospitalization for GI bleeding	0.763 (0.496-1.168)	0.212
Hospitalization for major bleeding	0.622 (0.442-0.870)	0.006
All-cause death	0.900 (0.720-1.125)	0.362
Composite outcome	0.691 (0.577-0.827)	<0.001

0.1 1.0 10
Favor NOAC Favor WFR

*subjects with liver cirrhosis, viral hepatitis, or abnormal alanine transaminase (ALT) or aspartate transaminase (AST) more than 2 times the upper limit of normal

Lee SR, Choi EK et al. J Am Coll Cardiol 2019;73:3295-3308

Kết cục lâm sàng cho mỗi NOAC so với W



Lee SR, Choi EK et al. J Am Coll Cardiol 2019;73:3295-3308

Take home messages

Dữ liệu trong đời thực cho thấy việc thay đổi kê toa từ Kháng Vit K sang NOAC đã cải thiện đáng kể tỷ lệ đột quỵ nhưng không tăng thêm xuất huyết nặng dù tăng sử dụng ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao.

Từ dữ liệu RCT đến RWD đã chứng minh apixaban ưu việt trên 3 kết cục: giảm nguy cơ đột quỵ/thuyên tắc hệ thống, các biến cố xuất huyết (bao gồm xuất huyết tiêu hóa) và tử vong do mọi nguyên nhân.

NOACs, đặc biệt apixaban cho kết quả tốt ở nhóm dân số không bao gồm trong các N/C RCT, bao gồm cả những người rất cao tuổi và nguy cơ rất cao, trọng lượng cơ thể thấp và bệnh gan.



**XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN
SỰ THEO DÕI CỦA QUÝ ĐỒNG NGHIỆP**