

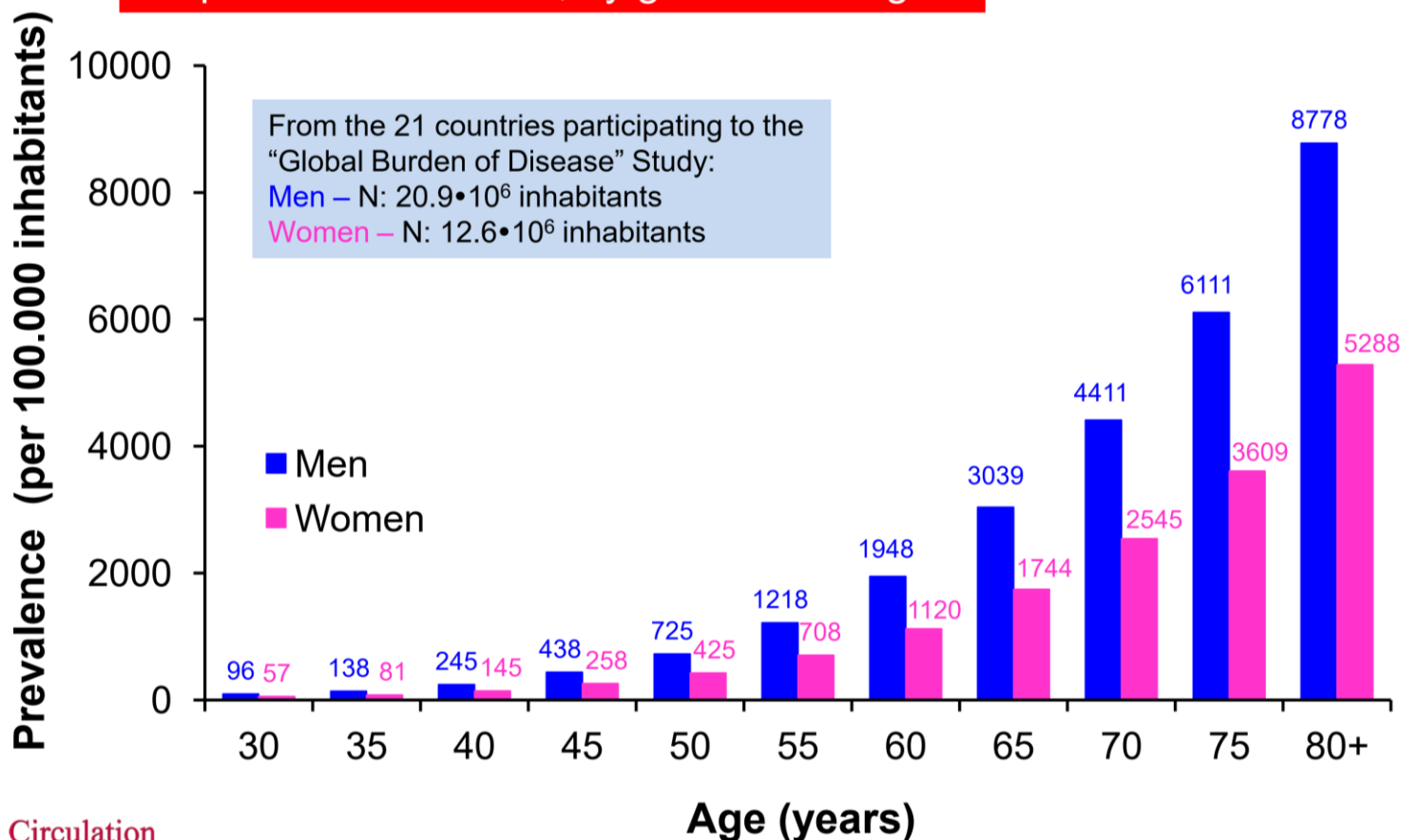
Bảo tồn chức năng thận khi sử dụng kháng đông lâu dài trên bệnh nhân rung nhĩ cao tuổi

**TS.BS. Hoàng Văn Sỹ
Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh
Khoa Nội Tim mạch BV Chợ Rẫy**

Tỷ lệ rung nhĩ tăng theo tuổi

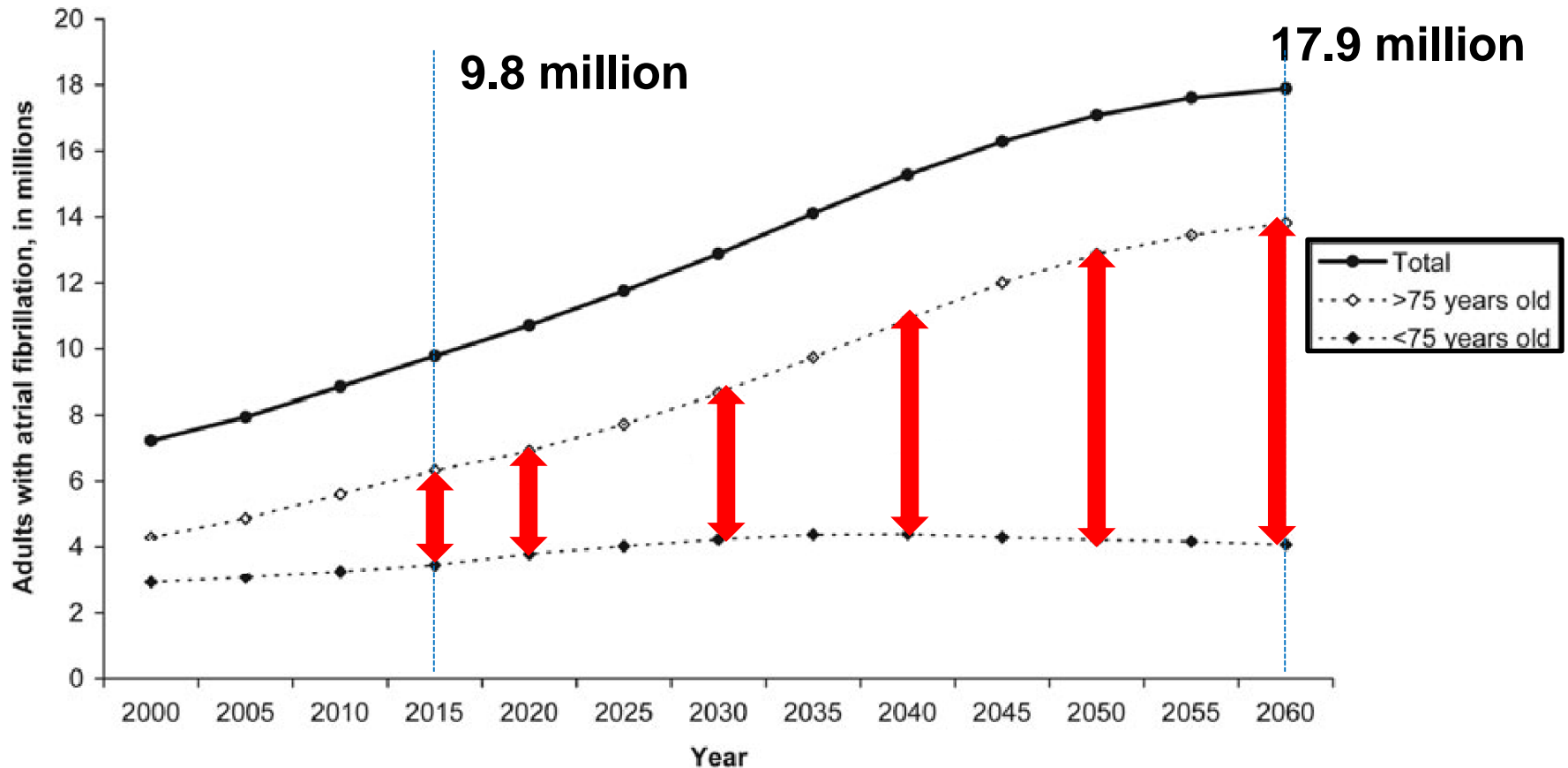
- Dịch tễ học rung nhĩ trên thế giới

AF prevalence in 2010, by gender and age



Dự đoán sự cách biệt về tỷ lệ rung nhĩ tăng cao theo tuổi

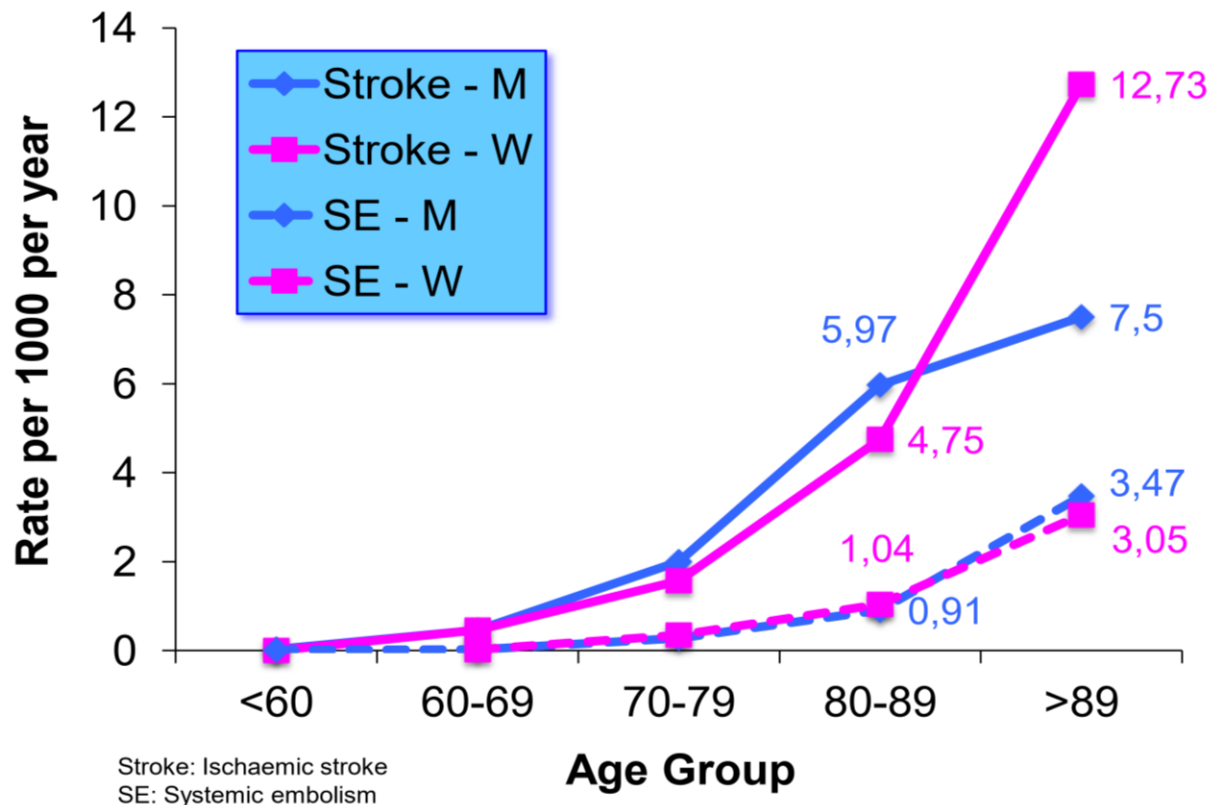
Số lượng BN rung nhĩ dự đoán tới năm 2060 tại Liên hiệp Châu Âu



Thuyên tắc mạch do rung nhĩ tăng theo tuổi

■ Nghiên cứu quần thể

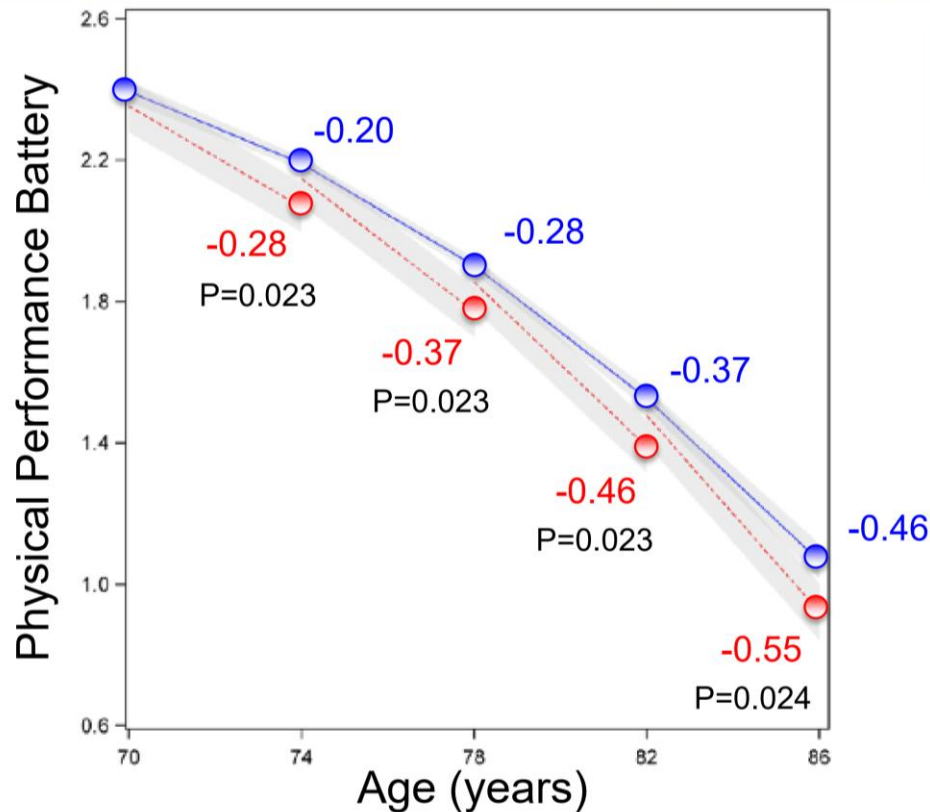
Age-specific rates of first ever AF-related incident ischaemic stroke and systemic embolism in the Oxford Vascular Study
(2002-2012; N=92728; 9 general practices - about 100 family doctors)



Rung nhĩ làm giảm hoạt động thể lực ở người lớn tuổi

- Nghiên cứu Health ABC (Health, Aging and Body Composition Study)

Model predicted trajectory of mean Health Aging, and Body Composition (Health ABC) physical performance battery scores, by presence of AF

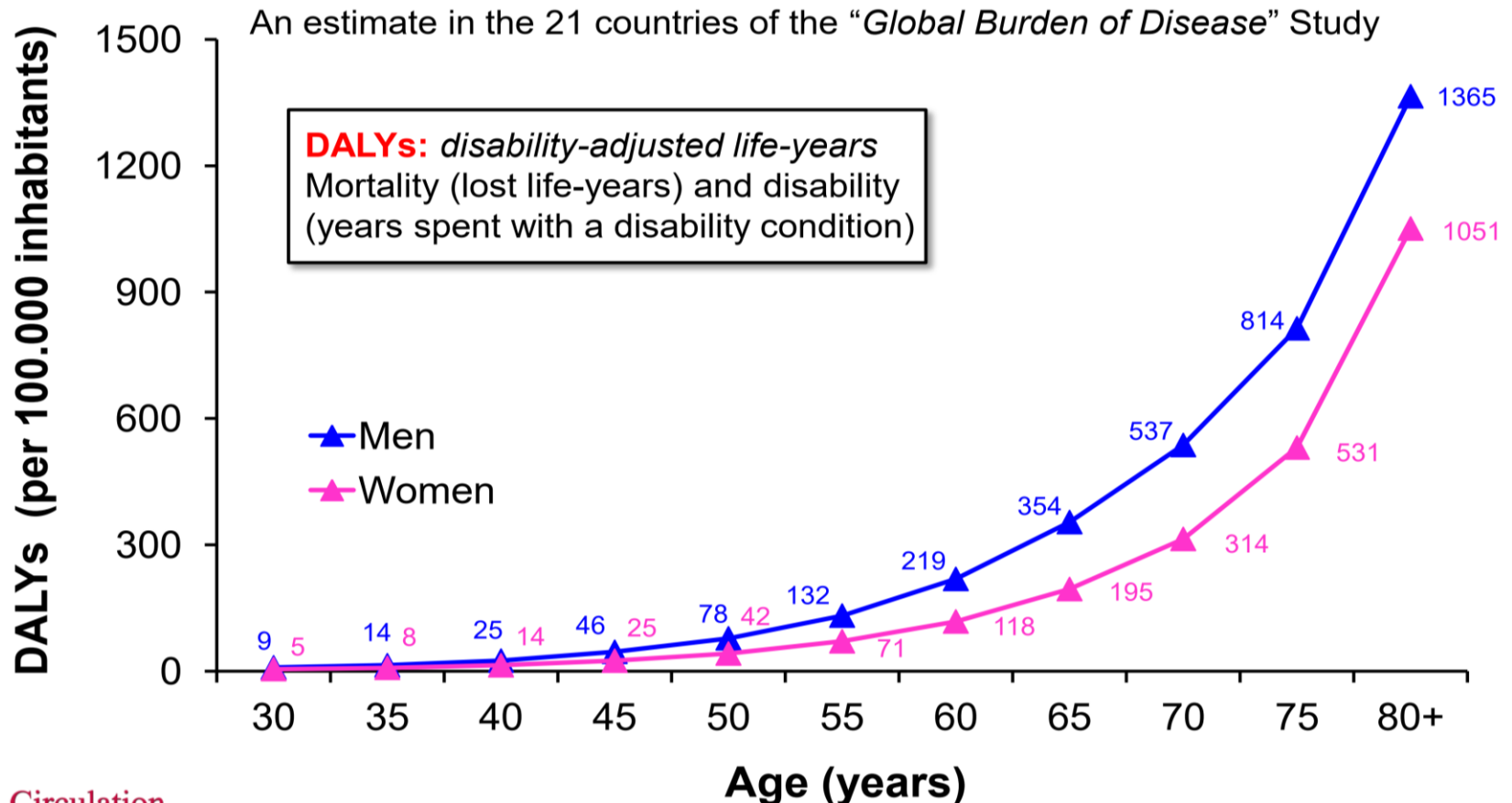


N=2753, FU: 10 years
Age: 73.6±2.9 years
PPB (0-4): 2.20±0.54
AF – N=262

Tử vong và tàn phế ở bệnh nhân rung nhĩ tăng theo tuổi

- Dịch tễ học rung nhĩ trên thế giới

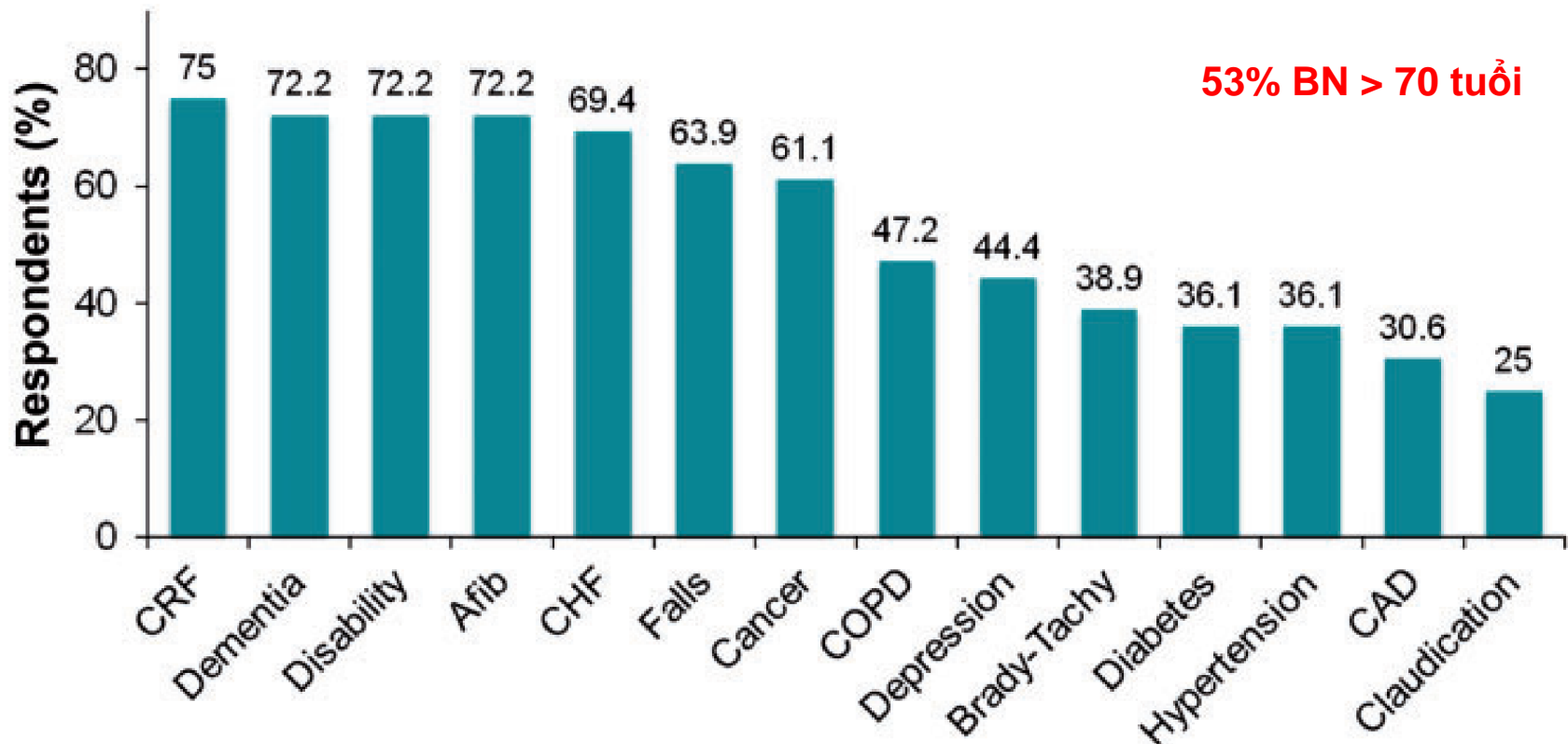
AF related disability in 2010 by gender and age in industrialized countries



Bệnh nhân lớn tuổi có nhiều bệnh đồng mắc kèm theo

- Nghiên cứu của European Heart Rhythm Association tại 41 nước về loạn nhịp tim ở bệnh nhân ốm yếu (Frailty syndrome)

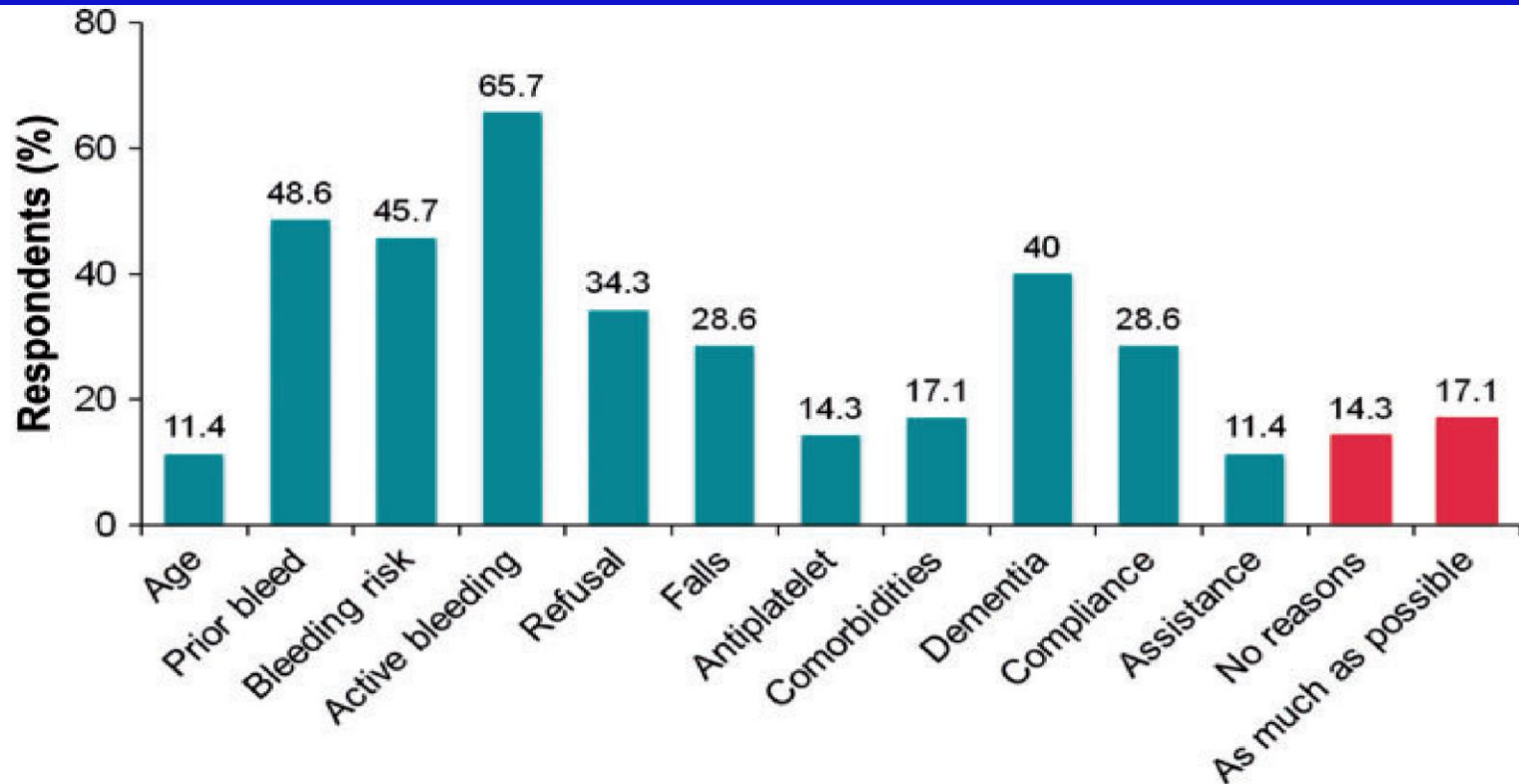
Comorbidities most frequently associated to the frailty syndrome



Xuất huyết là yếu tố quan trọng không kê toa kháng đông cho bệnh nhân ốm yếu

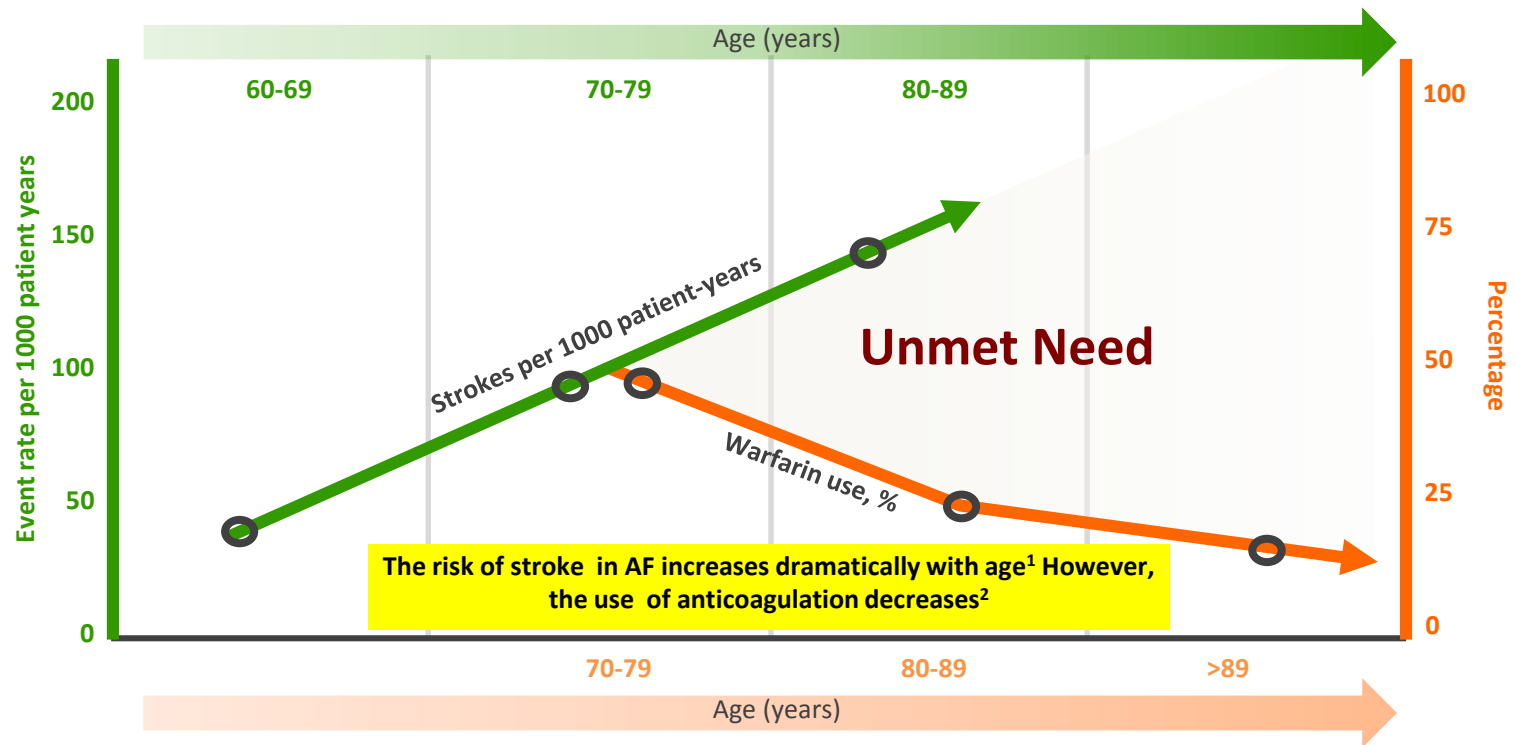
- Nghiên cứu của European Heart Rhythm Association tại 41 nước về loạn nhịp tim ở bệnh nhân ốm yếu (Frailty syndrome)

Most important reasons not to prescribe an anticoagulant drug to a frail patient with atrial fibrillation



Bệnh nhân cao tuổi chưa được dùng kháng đông đúng chỉ định

In 48% Of Patients, Physician Choice Is The Reason An OAC Is Not Given To Patients With A CHADS₂ Score ≥ 2 ³

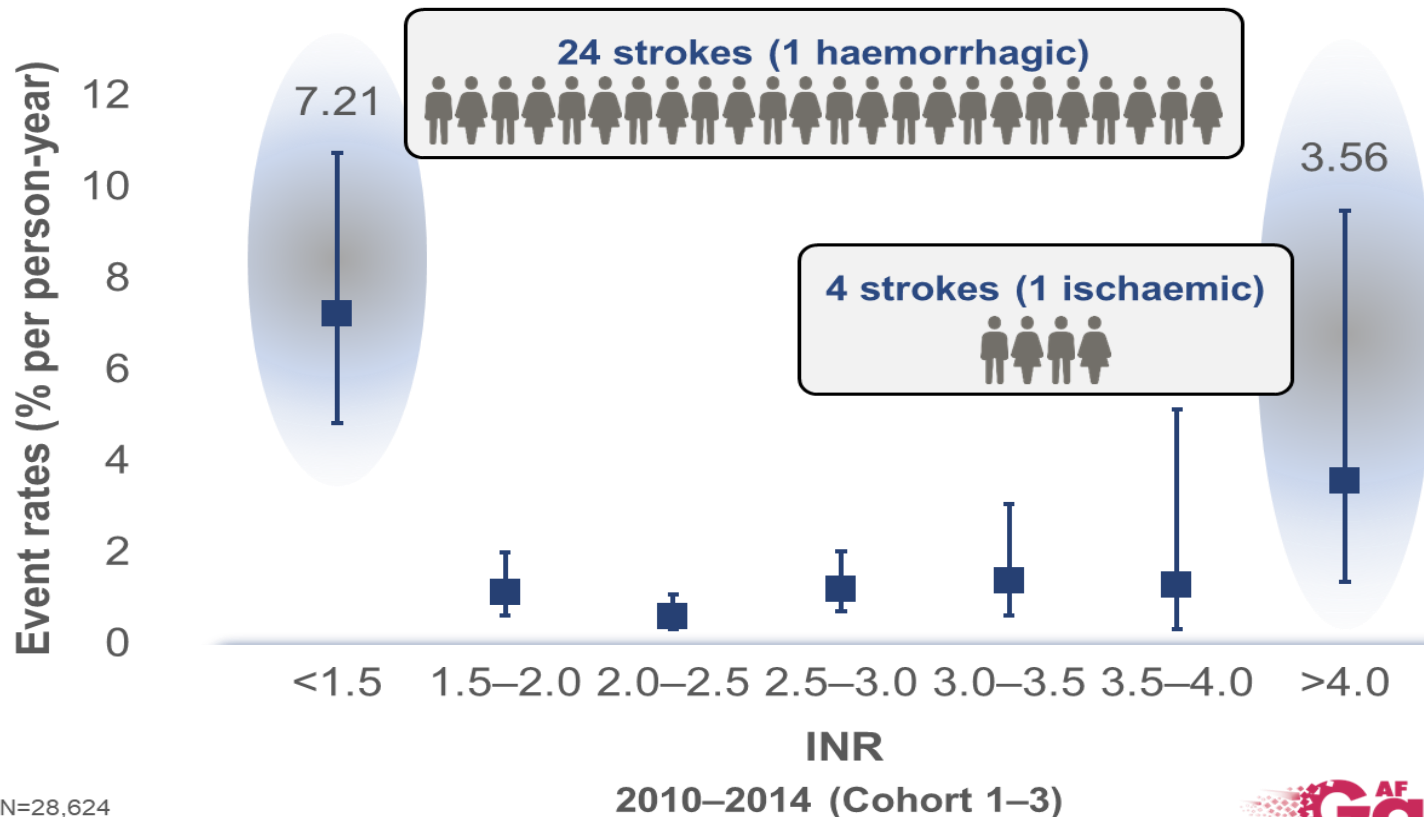


OAC=oral anticoagulant

Kháng đông không đủ nguy hiểm hơn thừa kháng đông

- Nghiên cứu **GARFIELD-AF – 2018**

Annualized rate of stroke/SE at 1 year



N=28,624

Haas *et al*, 2015

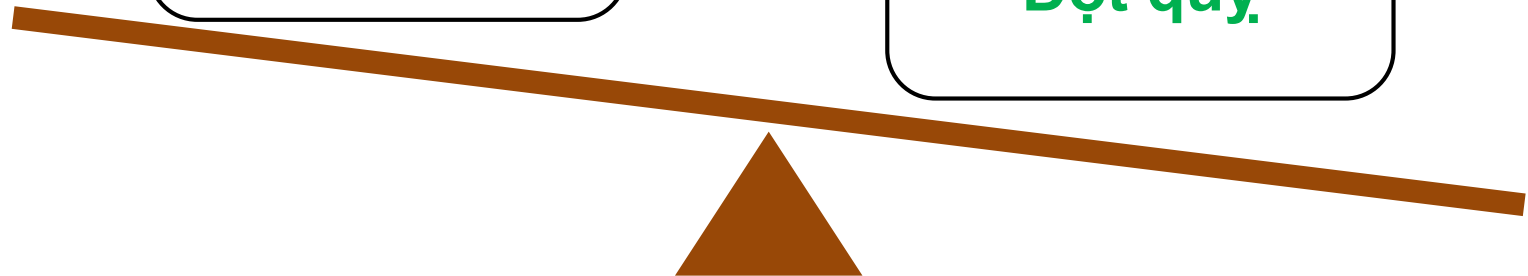
Cần bảo vệ đầy đủ cho “An toàn” của bệnh nhân khi kê toa

1st do no harm...

**Giảm
Xuất huyết**

...But do nothing or
halfway is even more
harmful

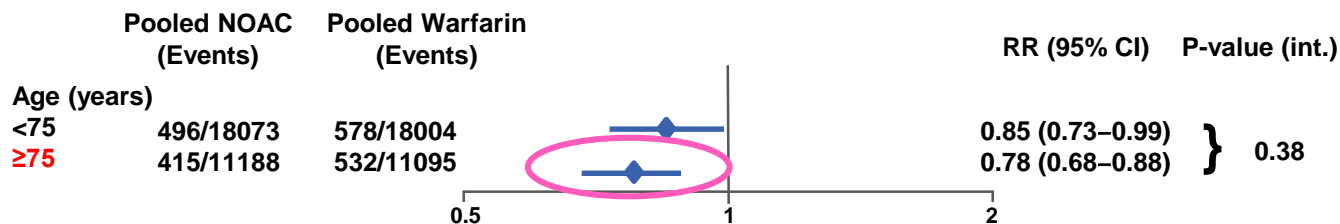
**Giảm
Đột quy**



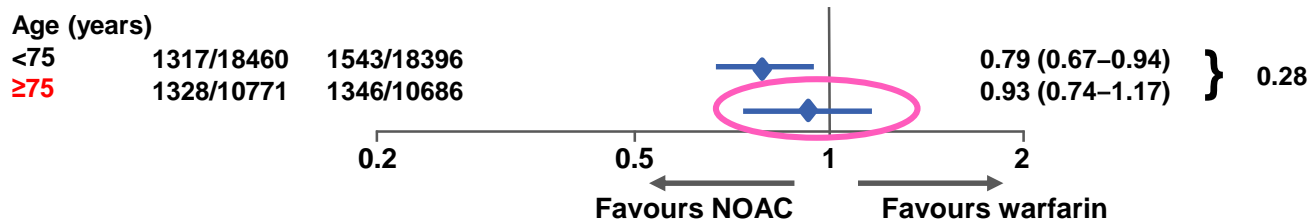
NOACs ưu thế hơn VKA ở người cao tuổi

The Relative Efficacy And Safety Of NOACs vs Warfarin Is Consistent In Elderly Patients

Pooled Stroke and Systemic Embolism Events According to Age

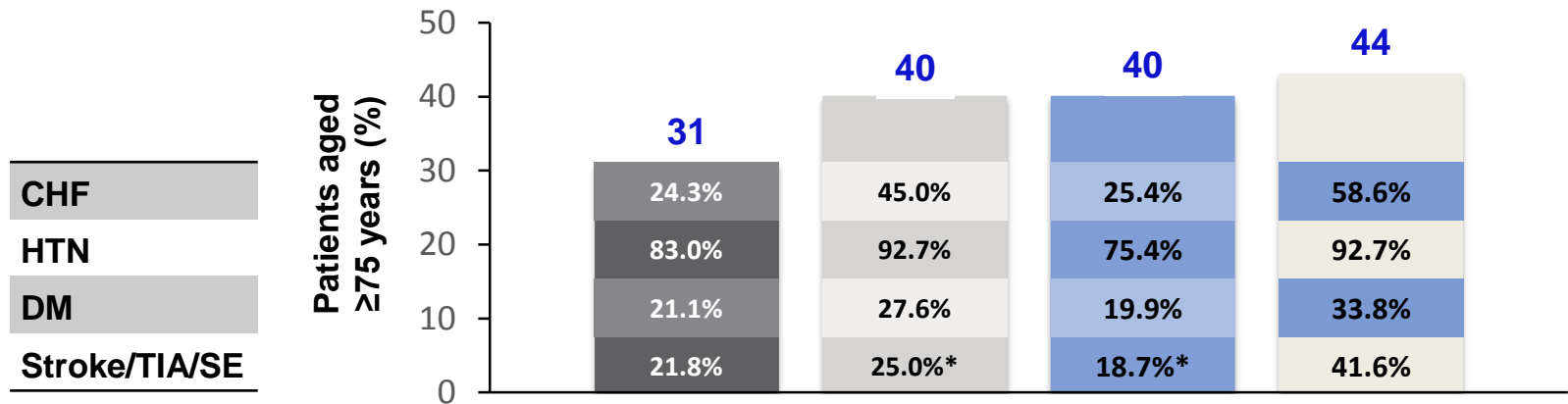


Pooled Major Bleeding Events According to Age



Đặc điểm BN ≥ 75 tuổi trong các NC pha III của NOAC

ROCKET AF có nhiều BN cao tuổi và nguy cơ cao nhất

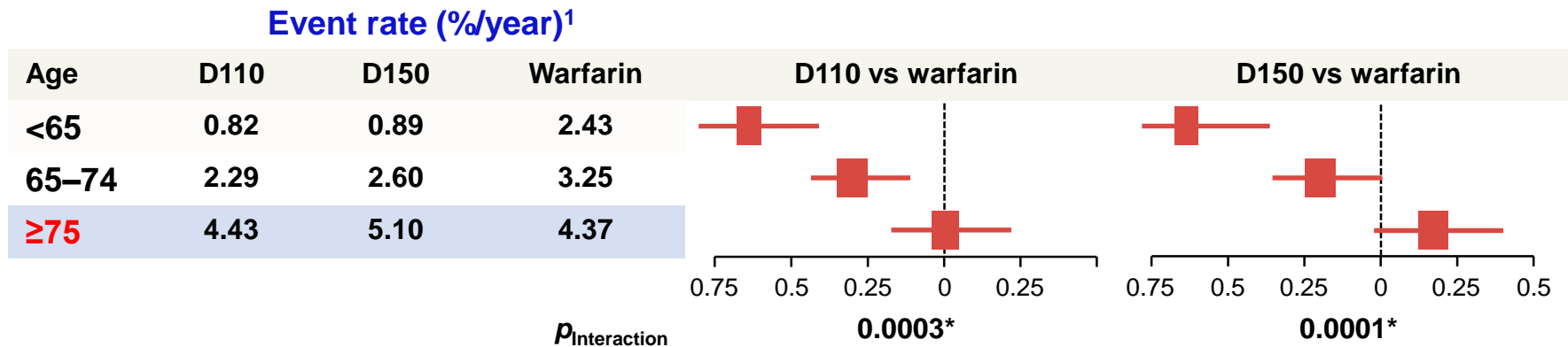


	ARISTOTLE ^{1,2} Apixaban	ENGAGE AF ^{3,4} Edoxaban	RE-LY ^{5,6} Dabigatran	ROCKET AF ^{7,8} Rivaroxaban
Overall median age of patients	70	72	71.5	73
Median age of patients aged ≥ 75 years	N/A	79	79.4	79
Overall mean CHADS ₂ score	2.1	2.8	2.1	3.5
Mean CHADS ₂ score for patients aged ≥ 75 years	2.7	3.2	2.6	3.7

*SE not included

1. Granger C *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:981–992; 2. Halvorsen S *et al*, *Eur Heart J* 2014;35:1864–1872; 3. Giugliano R *et al*, *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104; 4. Kato ET *et al*, *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003432; 5. Connolly SJ *et al*, *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151; 6. Lauw MN *et al*, *Heart* 2017;103:1015–1023; 7. Patel MR *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:883–913; 8. Halperin JL *et al*, *Circulation* 2014;130:138–146

Dabigatran: Tỷ lệ xuất huyết nặng gia tăng theo tuổi



Dabigatran 150 mg dose:

- ♦ Avoid absolutely in patients ≥80 years old²
- ♦ Consider avoiding in patients ≥75 years old when the thromboembolic risk is low and the bleeding risk is high²

For either apixaban, edoxaban hay rivaroxaban, efficacy against stroke and safety for avoiding major hemorrhage is not significantly different between patients ≥75 years vs those <75 years^{3,4,5}

*Interaction with age was seen for major extracranial bleeding but not for intracranial bleeding

ROCKET AF: Rivaroxaban an toàn và hiệu quả trên bệnh nhân cao tuổi (≥ 75)

ROCKET AF

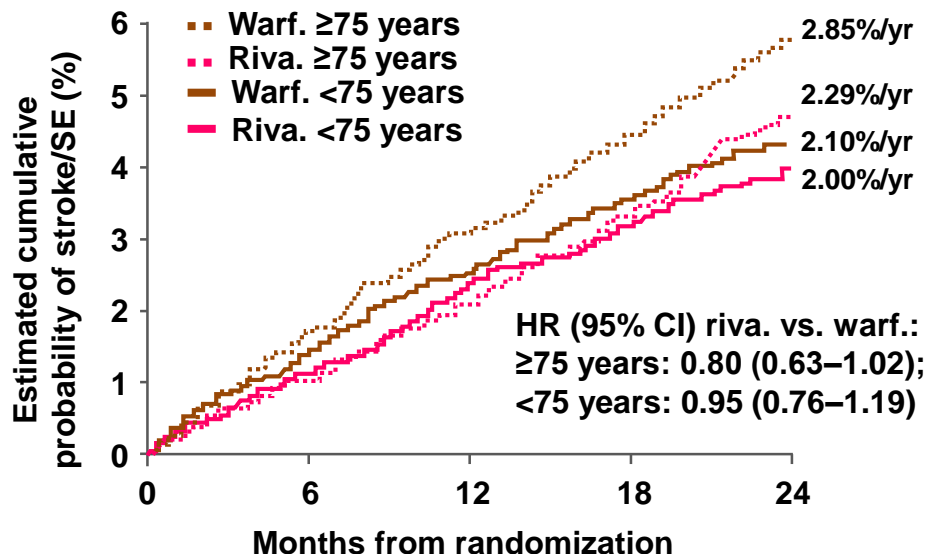
Kết quả

- ◆ 6,229 (44%) BN ≥ 75 tuổi.
- ◆ BN cao tuổi có biến cố đột quỵ và xuất huyết nặng nhiều hơn BN trẻ tuổi.
- ◆ BN ≥ 75 có tỉ lệ biến cố đột quỵ cũng như xuất huyết tương đương khi dùng rivaroxaban hay warfarin.

Kết luận

- ◆ Hiệu quả và an toàn của rivaroxaban so với warfarin không phụ thuộc vào tuổi của BN.
- ◆ Kết quả ủng hộ cho việc sử dụng rivaroxaban thay thế warfarin.

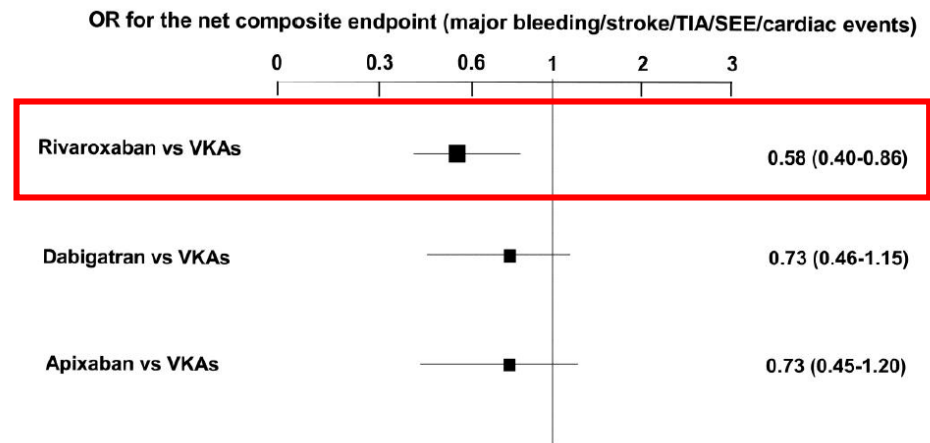
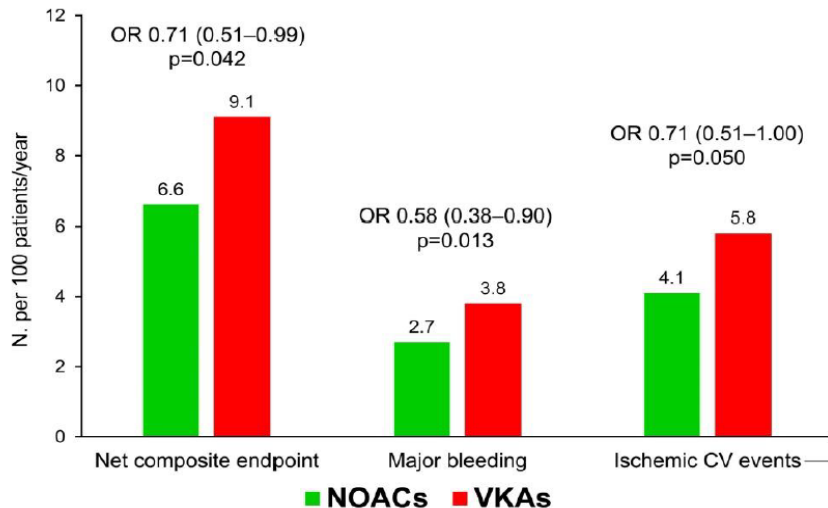
Primary endpoint: Stroke/SE



	Age ≥ 75 years (%/year)		Age <75 years (%/year)		p-value (int.)
	Riva.	Warf.	Riva.	Warf.	
Major bleeding	4.86	4.40	2.69	2.79	0.34
ICH	0.66	0.83	0.37	0.68	0.27

So sánh NOAC với VKA trên BN AF cao tuổi trong đời thực

- Phân tích gộp từ nghiên cứu PREFER in AF và PREFER in AF PROLONGATION, 3825 bệnh nhân rung nhĩ ≥ 75 tuổi.
- Tiêu chí chính: so sánh lợi ích thô (chảy máu nặng và biến cố tim mạch TMCB) giữa NOACs (N=1,556) và VKAs (N=2,269)



Rivaroxaban giảm tổng các biến cố 42% so với VKA

EHRA 2018 GUIDELINES

Dabigatran xuất huyết nhiều hơn trên BN ≥75 tuổi

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary

Jan Steffel^{1*}, Peter Verhamme², Tatjana S. Potpara³, Pierre Albaladejo⁴, Matthias Antz⁵, Lien Desteghe⁶, Karl Georg Haeusler⁷, Jonas Oldgren⁸, Holger Reinecke⁹, Vanessa Roldan-Schilling¹⁰, Nigel Rowell¹¹, Peter Sinnaeve², Ronan Collins¹², A. John Camm¹³, and Hein Heidbüchel^{6,14}

Table 1 Summary of age profile and interaction of age on bleeding in NOAC trials

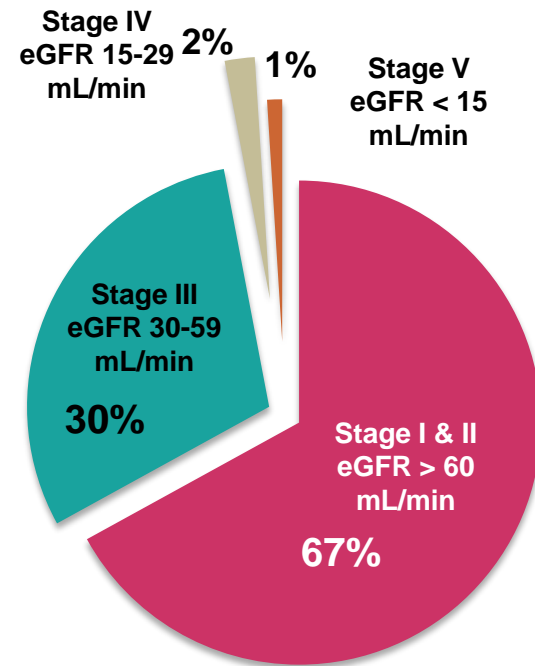
Trial	≥75 subgroup overall % (number of patients)	Major bleeding (%/pt years NOAC vs VKA per age group P interaction for age)	Intracranial bleeding
RE-LY	41% (n = 7258)		
Dabigatran 110 mg BID		≥75: 4.43% vs. 4.37% < 75: 1.89% vs 3.04% P for interaction <0.001	≥75: 0.37% vs 1.00% < 75: 0.14% vs 0.61% P for interaction = 0.28
Dabigatran 150 mg BID		≥ 75: 5.10% vs 4.37% < 75: 2.12% vs 3.04% P for interaction <0.001	≥ 75: 0.41% vs 1.0% < 75: 0.26% vs 0.61% P for interaction = 0.91
ROCKET-AF	44% (n = 6229)		
Rivaroxaban 20 mg OD (per protocol dose reduction to 15 mg in 20%)		≥ 75: 4.86% vs 4.40% < 75: 2.69% vs 2.79% P for interaction = 0.336	≥ 75: 0.34% vs 0.49% < 75: 0.20% vs 0.41% P for interaction = 0.365
ARISTOTLE	31% (n = 5678)		
Apixaban 5 mg BID(per protocol dose reduction to 2.5 mg BID in 4.7%)		≥ 75: 3.3% vs 5.2% 65-74: 2.0% vs 2.8% < 65: 1.17% vs 1.51% P for interaction = 0.63 (continuous)	≥ 75: 0.43 vs% 1.29% 65-74: 0.28% vs 0.81% < 65: 0.31% vs 0.35% P for interaction = 0.20 (continuous)
ENGAGE-AF TIMI 48	40% (n = 8474)		
Higher dose edoxaban regimen		≥ 75: 4.0% vs 4.8% < 75: 2.0% vs 2.6% P for interaction = 0.57	≥ 75: 0.5% vs 1.2% < 75: 0.3% vs 0.6% P for interaction = 0.34
Edoxaban 60 mg OD (28.6% < 75 and 41% ≥ 75 dose reduced to 30 mg)		≥ 75: 2.3% vs 4.8% < 75: 1.2% vs 2.6% P for interaction = 0.95	≥ 75: 0.4% vs 1.2% < 75: 0.2% vs 0.6% P for interaction = 0.99
Lower dose edoxaban regimen*			
Edoxaban 30 mg OD (28.6% < 75 and 41% ≥ 75 dose reduced to 15 mg)			

*Not licensed.

Bệnh thận mạn và Rung nhĩ tăng theo tuổi

30% BN rung nhĩ có CKD giai đoạn 3 (59-30ml/min)¹

- Bệnh thận mạn là yếu tố nguy cơ độc lập của đột quỵ.¹

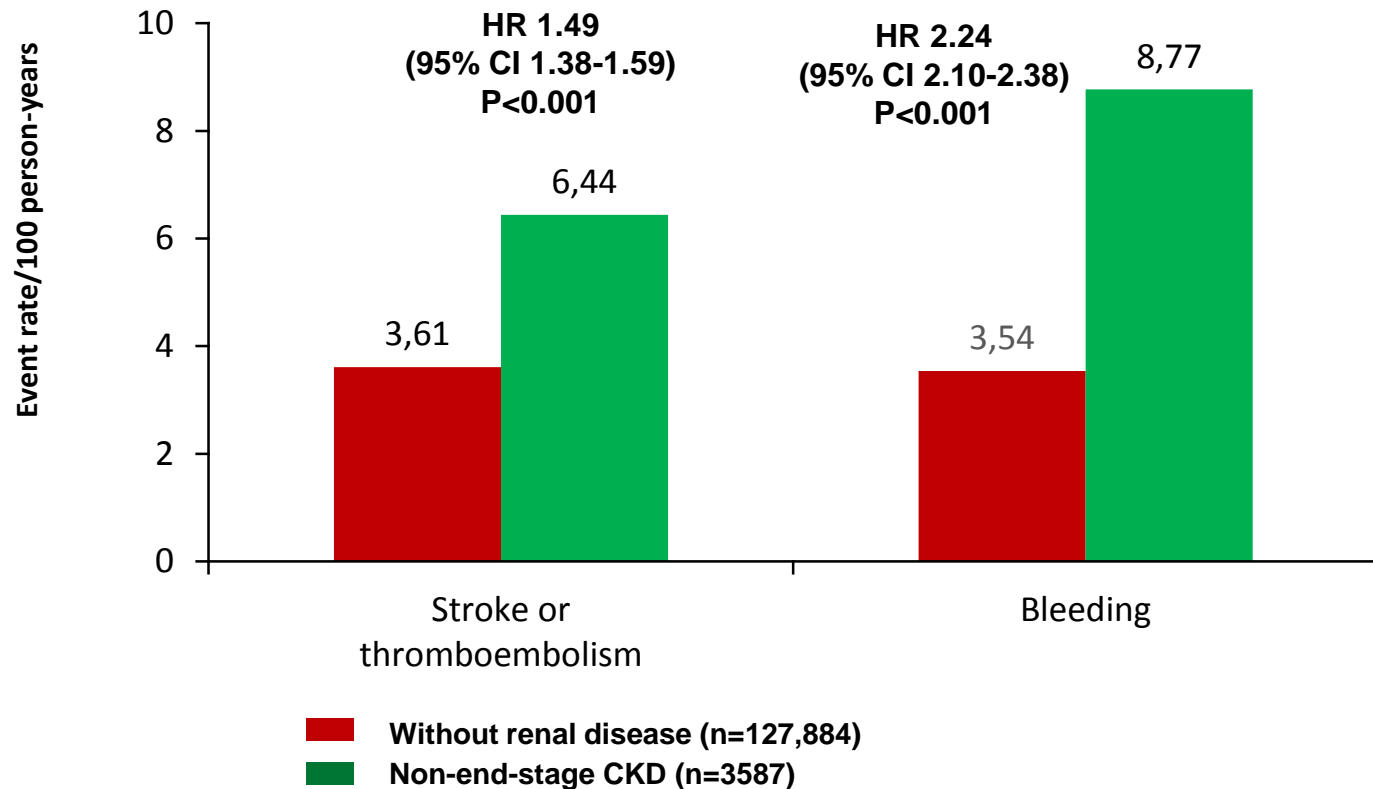


Frequency of CKD on AF patient¹

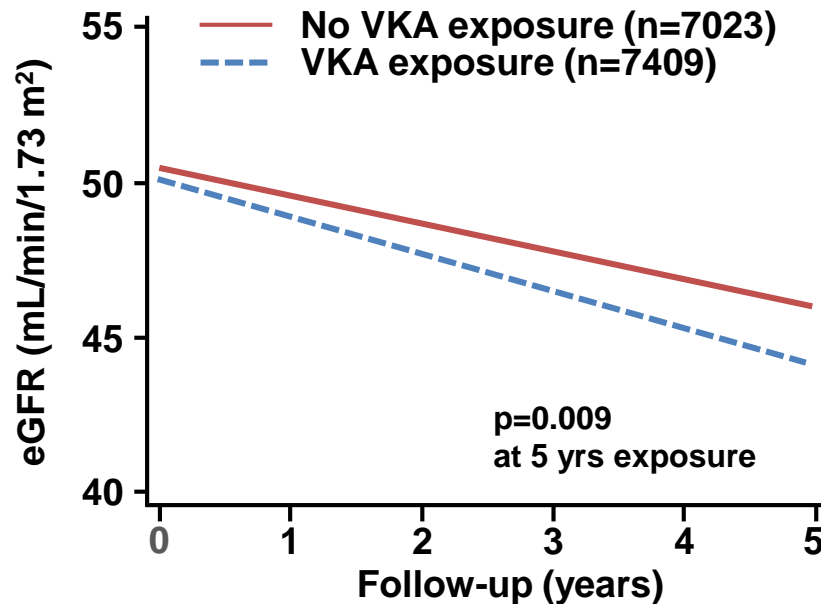
CKD : bệnh thận mạn

CKD tăng tỉ lệ đột quỵ và xuất huyết trên bệnh rung nhĩ

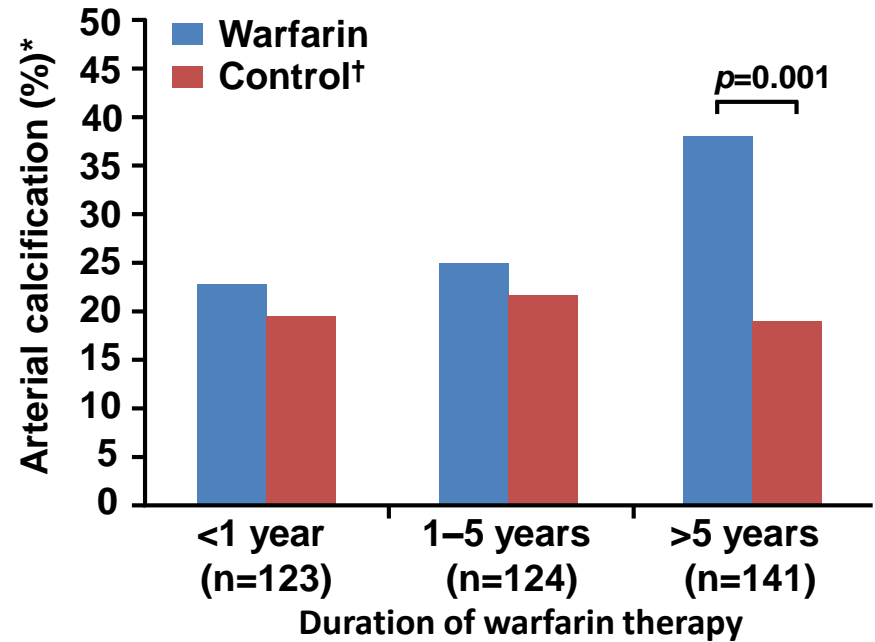
Danish registry¹ (N=132,372)
(~28% of patients received warfarin)



VKA có thể tăng vôi hóa mạch máu, làm đẩy nhanh suy giảm chức năng thận



- ◆ In patients with AF and CKD, renal function declines faster in those with VKA exposure vs no VKA exposure¹



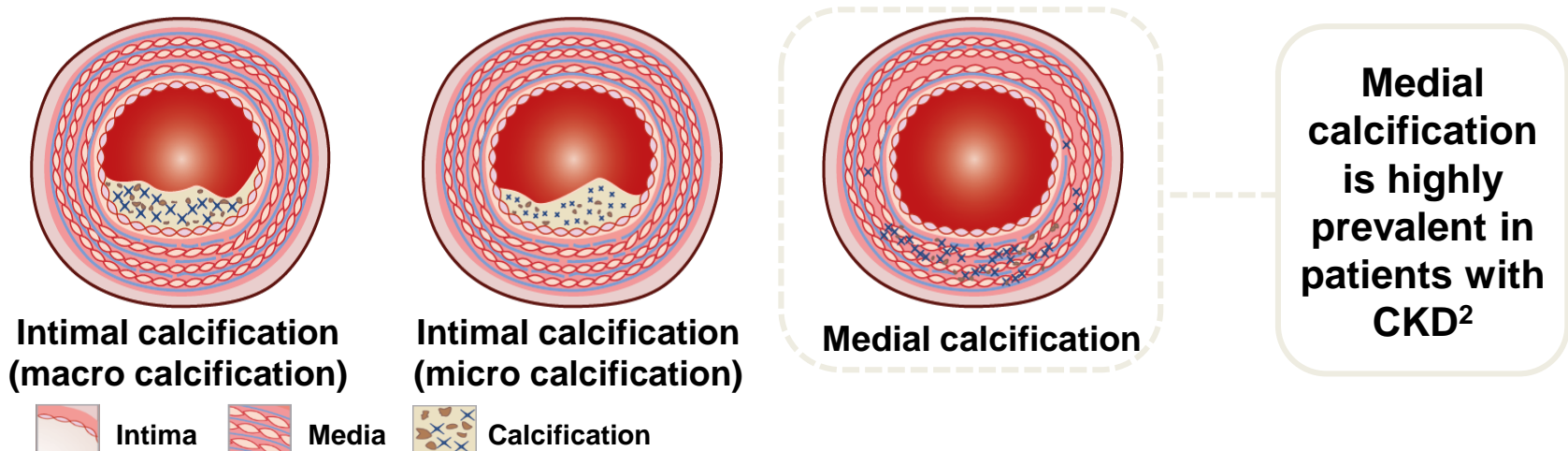
- ◆ Arterial calcification is increased in warfarin-treated patients vs control patients²

*Calcification analysis in X-rays of lower extremity arteries at knee level and below. †Control: subject without a history of warfarin use.

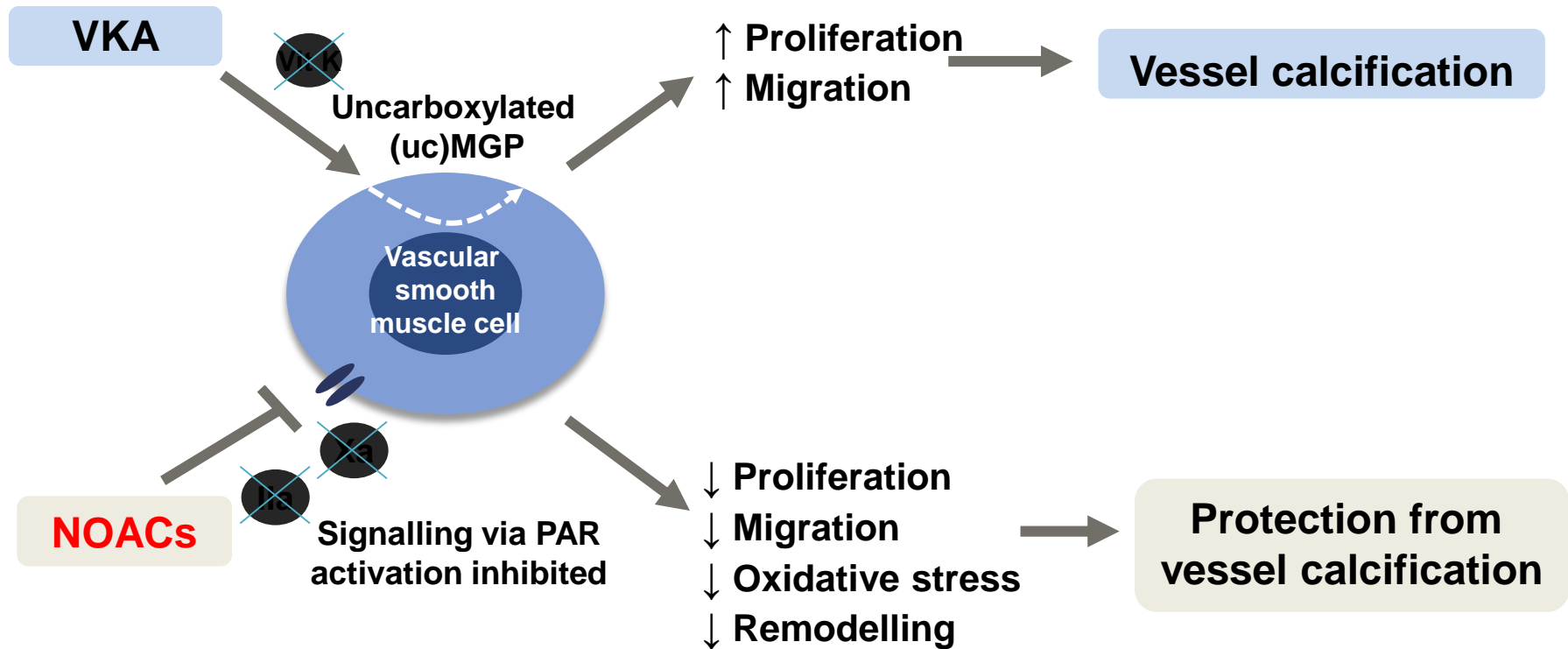
VKA thúc đẩy vôi hóa lớp áo giữa và áo trong



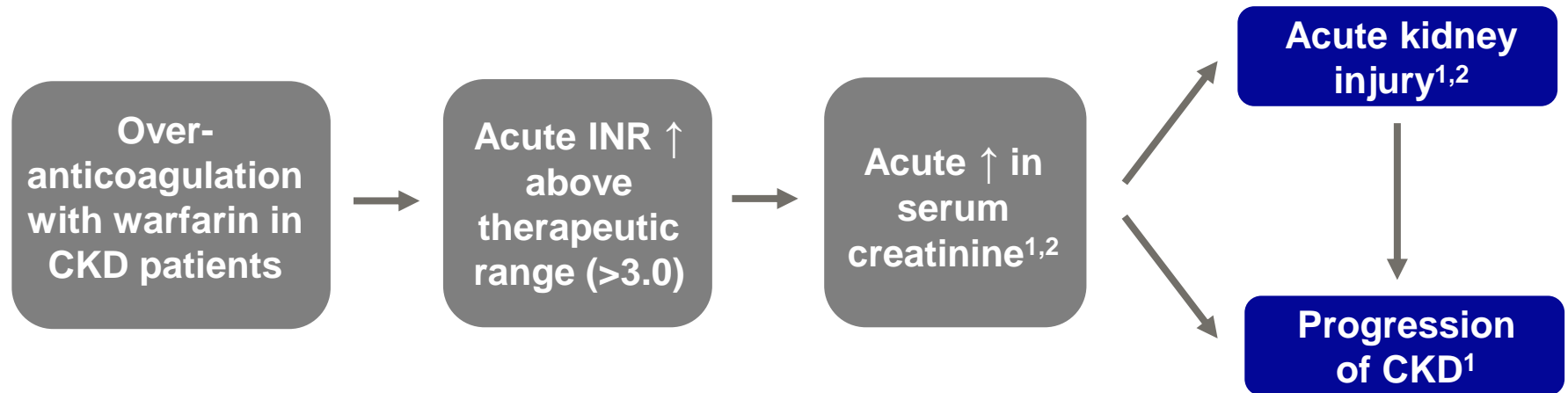
MGP is the main inhibitor of vascular calcification, and vitamin K is required for full activity of MGP¹



NOACs tăng bảo vệ chống lại vôi hóa



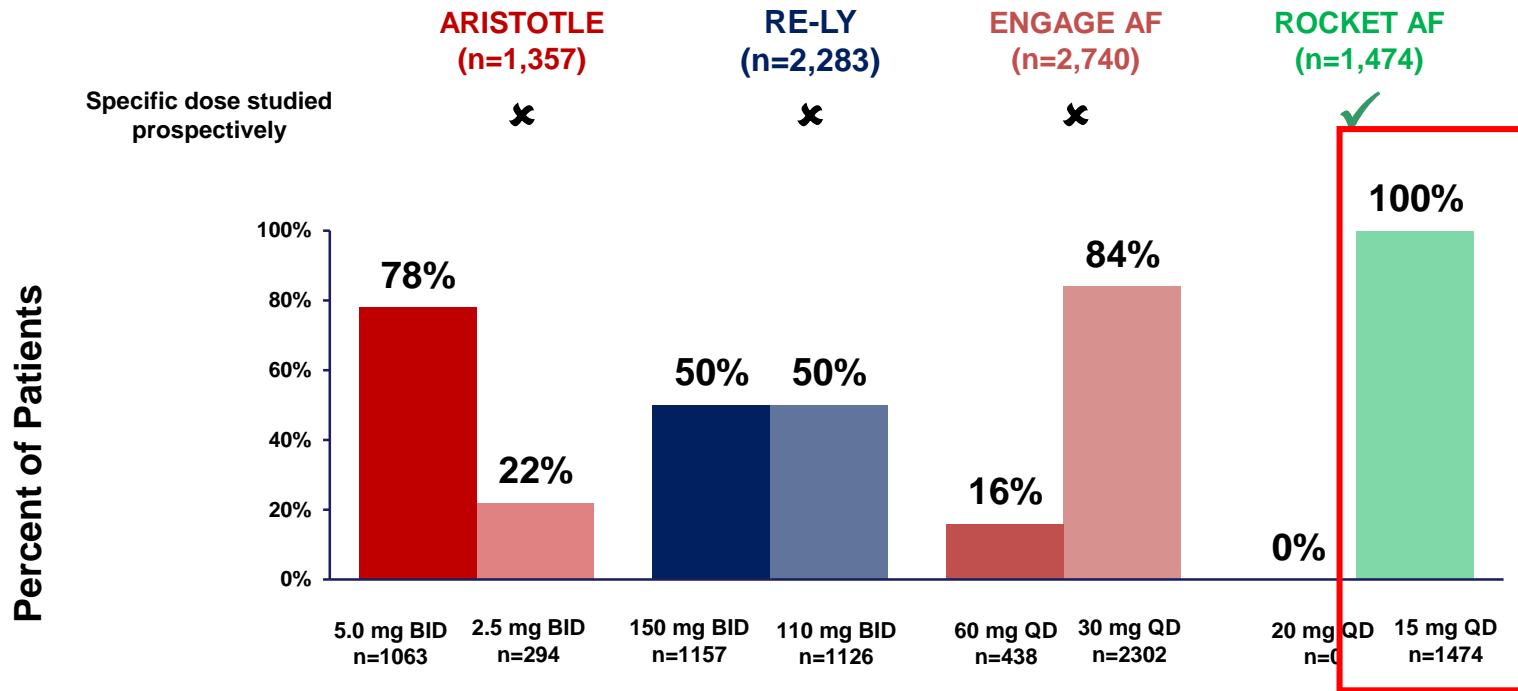
Quá liều VKA tăng tổn thương thận và bệnh thận mạn



Extra caution should be taken when managing treatment with warfarin in patients with CKD^{1,2}

Nghiên cứu pha III nào có liều tiền cứu chuyên biệt trên thận?

Dose Allocations in Patients with Moderate Renal Impairment

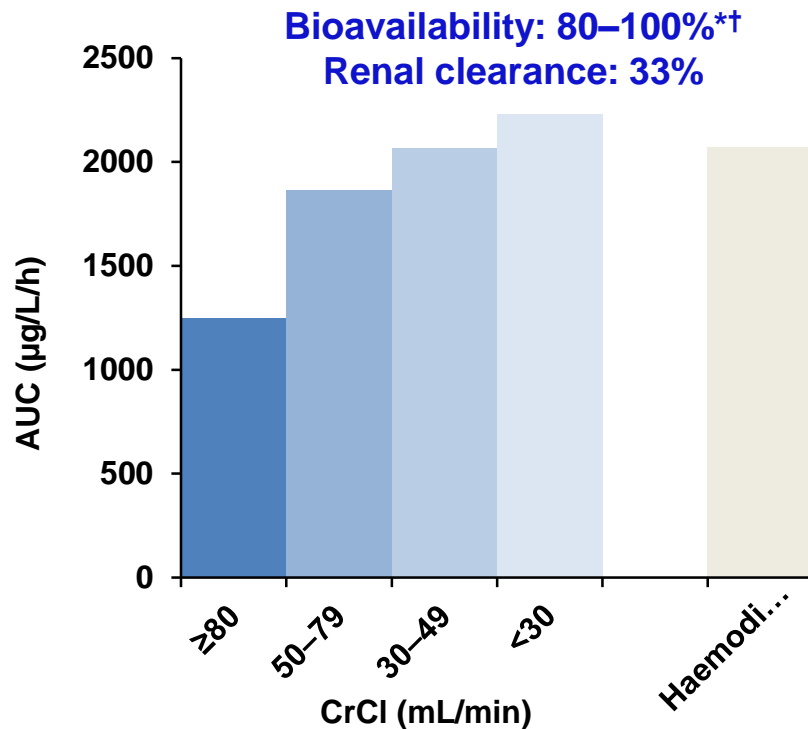


1.5% of patients had CrCl 25-49 mL/min

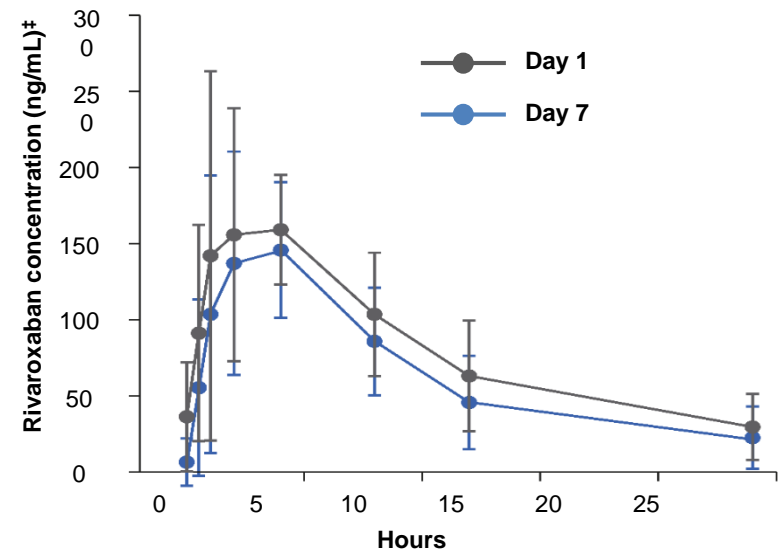
- ◆ Rivaroxaban is the only NOAC prospectively studied in phase III with a specific dose (15 mg OD) in patients with CrCl 30–49 mL/min.

Nồng độ Rivaroxaban không tích lũy trên bệnh thận nặng

Rivaroxaban single dose¹



Steady state pharmacokinetics²

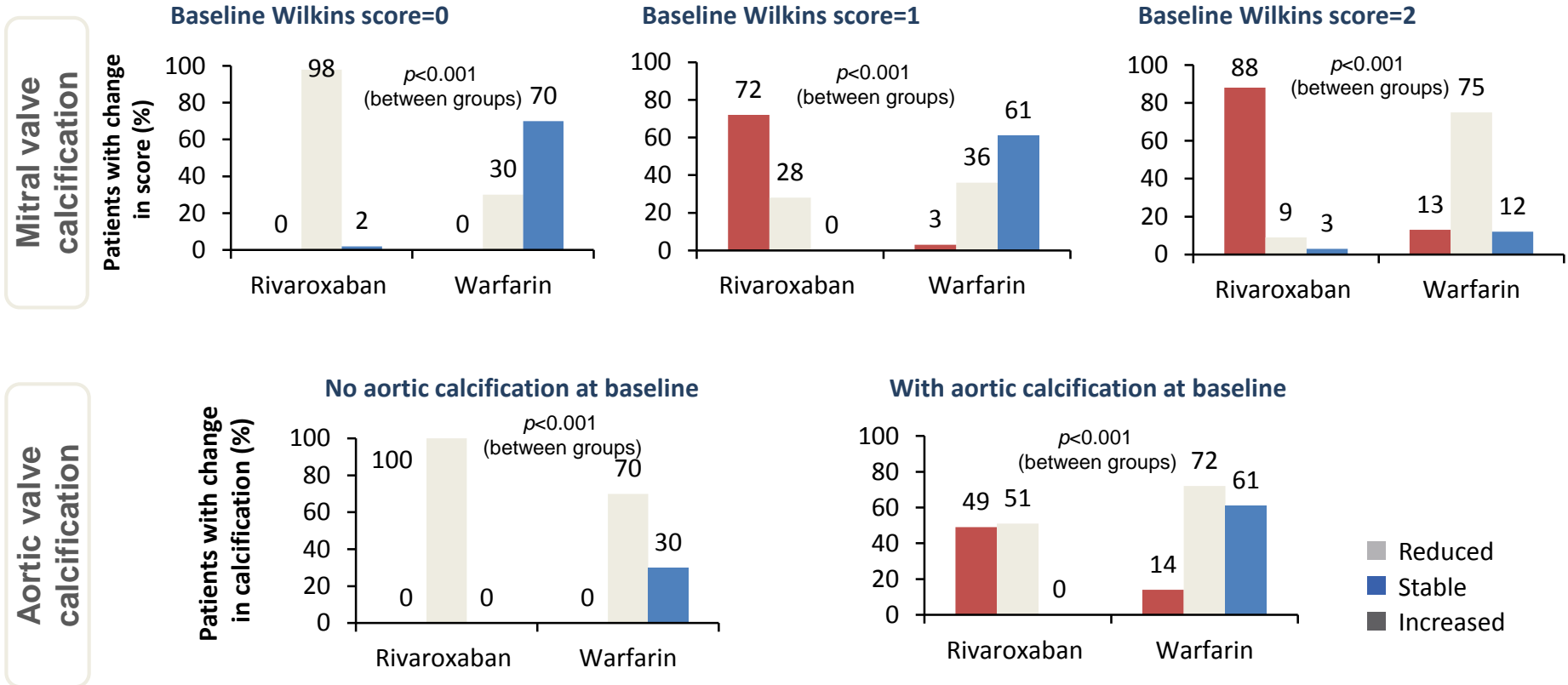


*10 mg; †15–20 mg taken with food; ‡Rivaroxaban concentrations based on multiple-dose administration. Mean (± standard deviation) plasma rivaroxaban concentrations measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry on days 1 and 7 after administration of 10 mg of rivaroxaban in 6 patients.

1. Kubitz D et al. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:703–712; 2. De Vriese et al. *Am J Kidney Dis* 2015;66:91–98.

Rivaroxaban giảm vôi hóa van hai lá và van động mạch chủ vs VKA

NVAF patients with CKD stage 3b-4: Rivaroxaban vs Warfarin



347 patients were included in the study. Patients had stage 3b–4 CKD according to Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines. 100 patients were taking warfarin and 247 patients were taking rivaroxaban. Mean follow-up period: 16 months.

Di Lullo L et al. *Int J Cardiol* 2019; doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.119.

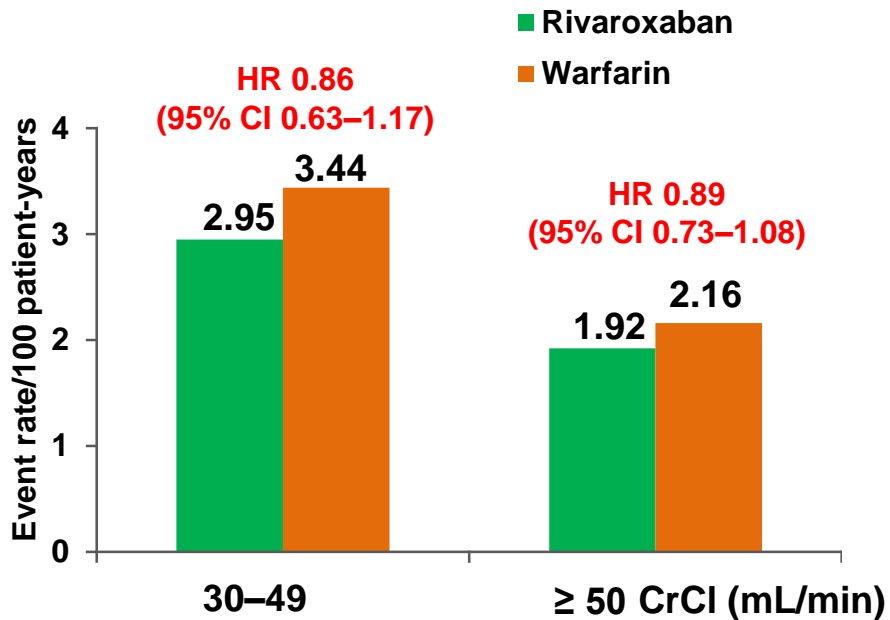
Bảng chứng mới của Rivaroxaban về bảo tồn chức năng thận

- **RCT : ROCKET AF**
 - Subgroup : Moderate Renal Impairment patients
 - Subgroup : Worsening Renal Function patients
 - Change in CrCl.
- **Real World Evidence (RWE) : 5 Nghiên cứu đời thực về chức năng thận**
 - Yao 2017 : Adverse Renal Outcomes
 - Di Lullo 2018: Moderate–Severe Renal Impairment (CKD stage 3b-4)
 - RELOADED Study 2019 : Renal preservation with Xa
 - RIVAL Study 2019 : Renal preservation with Rivaroxaban
 - Coleman 2019 : Severe Renal Impairment (CKD Stage 4,5 or hemodialysis).

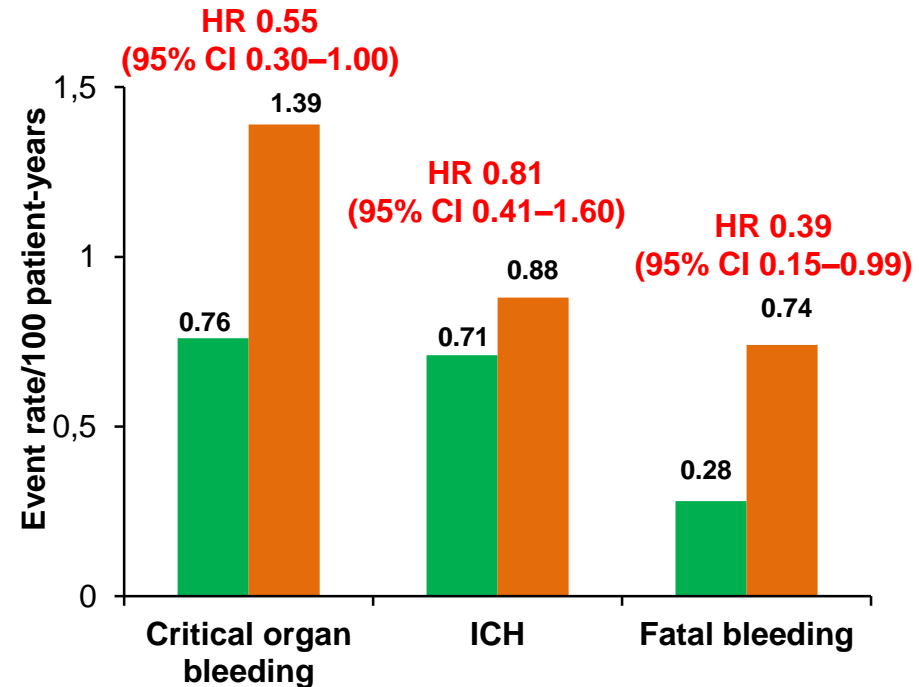
ROCKET AF subgroup – Moderate Renal Impairment patients

Rivaroxaban hiệu quả tương đương và an toàn hơn VKA

Primary efficacy endpoint: Stroke/SE



Safe endpoint: Major bleeding



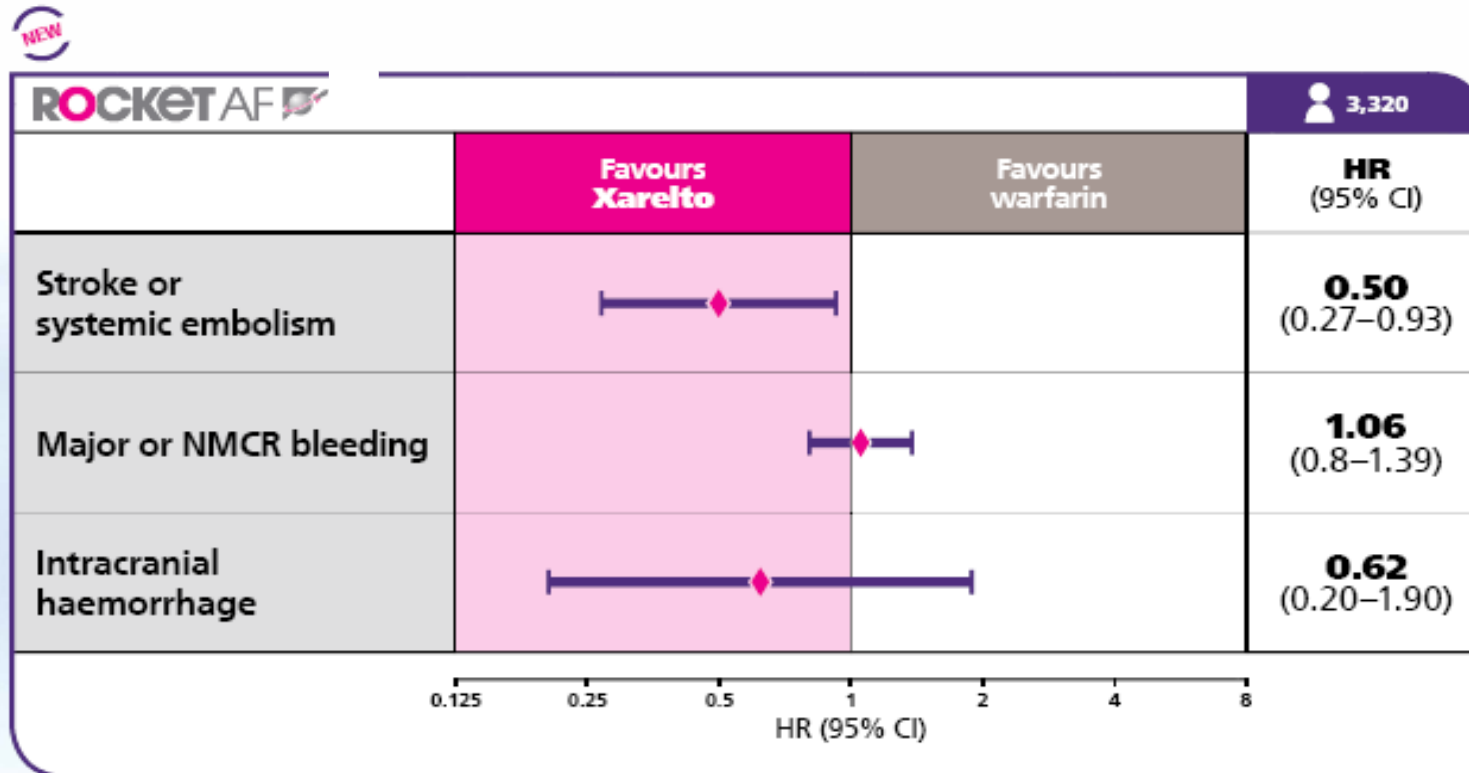
Intention-to-treat population. Patients with CrCl 30–49 mL/min received rivaroxaban 15 mg OD, and patients with CrCl ≥50 mL/min received rivaroxaban 20 mg OD.

Consistent efficacy of rivaroxaban vs warfarin in NVAf patients with moderate renal impairment

ROCKET AF – Worsening renal function patients

Rivaroxaban hiệu quả hơn và an toàn tương đương VKA

- ♦ Worsening renal function (WRF) was defined as a decrease of >20% from screening creatinine clearance measurement at any time point during the study



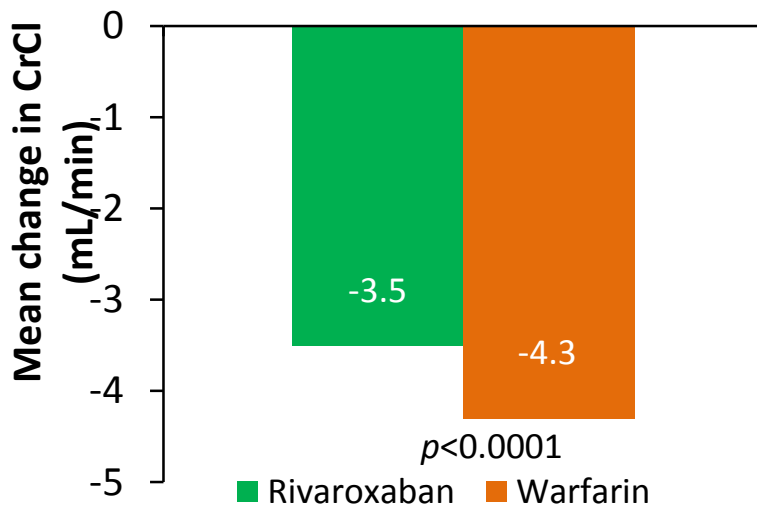
Safety population during treatment analysis

ROCKET AF – Change in Creatinine Clearance

Rivaroxaban làm chậm sự giảm CrCl so với VKA

ROCKET AF (n=12,612)¹
CrCl changes over 21 months²

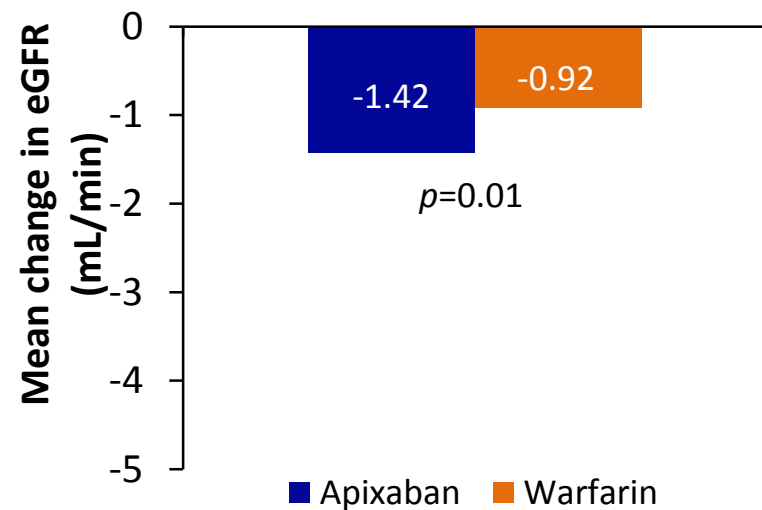
Median CrCl at baseline² 68 mL/min



Favours rivaroxaban

ARISTOTLE (n=14,913)³
eGFR* changes over 12 months

eGFR at baseline NR



Favours warfarin

Not intended for direct comparison

*Calculated with CKD-EPI formula.

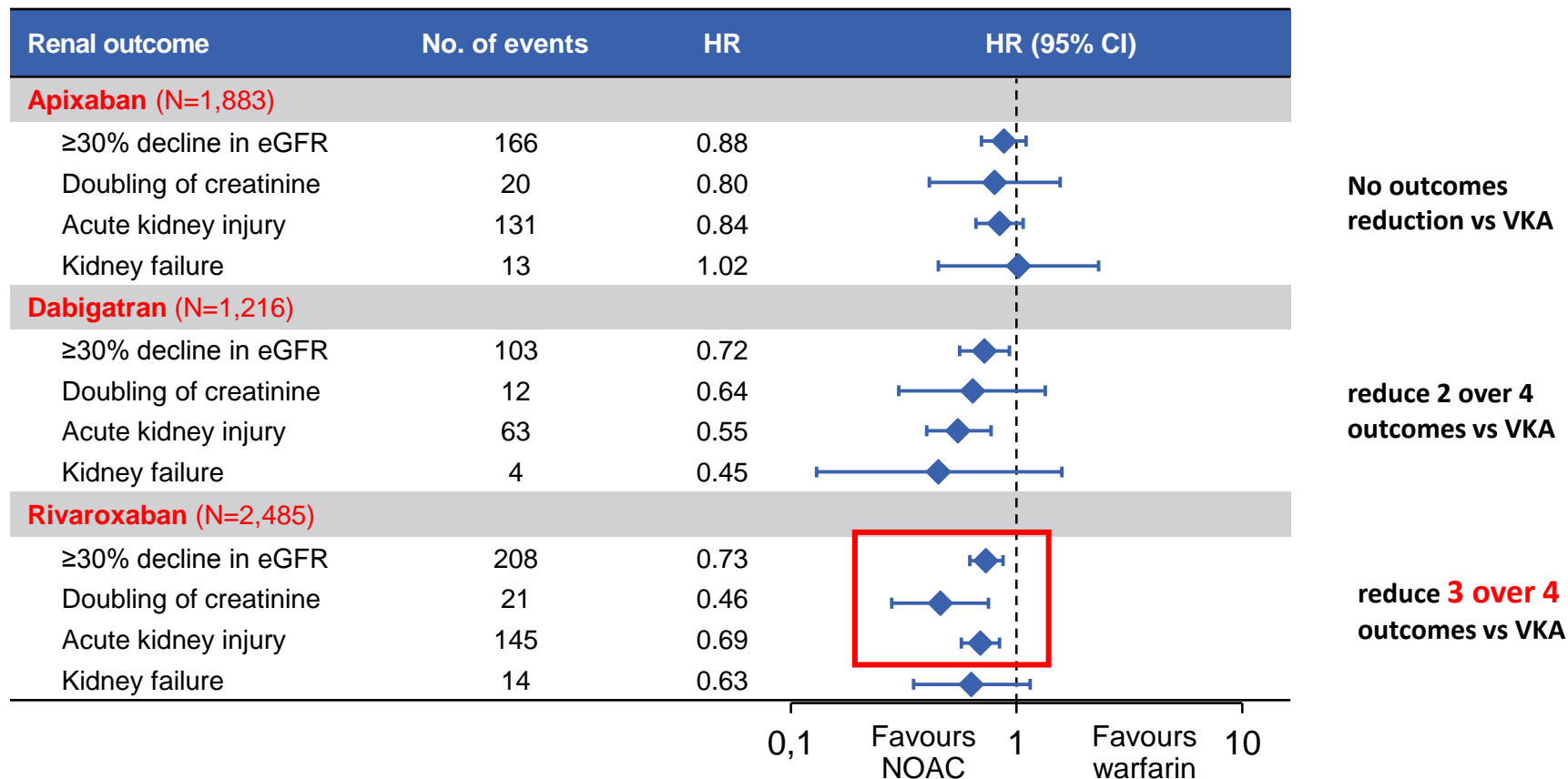
1. Fordyce CB et al. *Circulation* 2016;134:37–47; 2. Fordyce CB et al. *Circulation* 2016;134:e532–533;

3. Hijazi Z et al. *JAMA Cardiol* 2016;1(4):451–460.

RWE 1 – Yao 2017 – Adverse Renal Outcomes (Renal preservation)

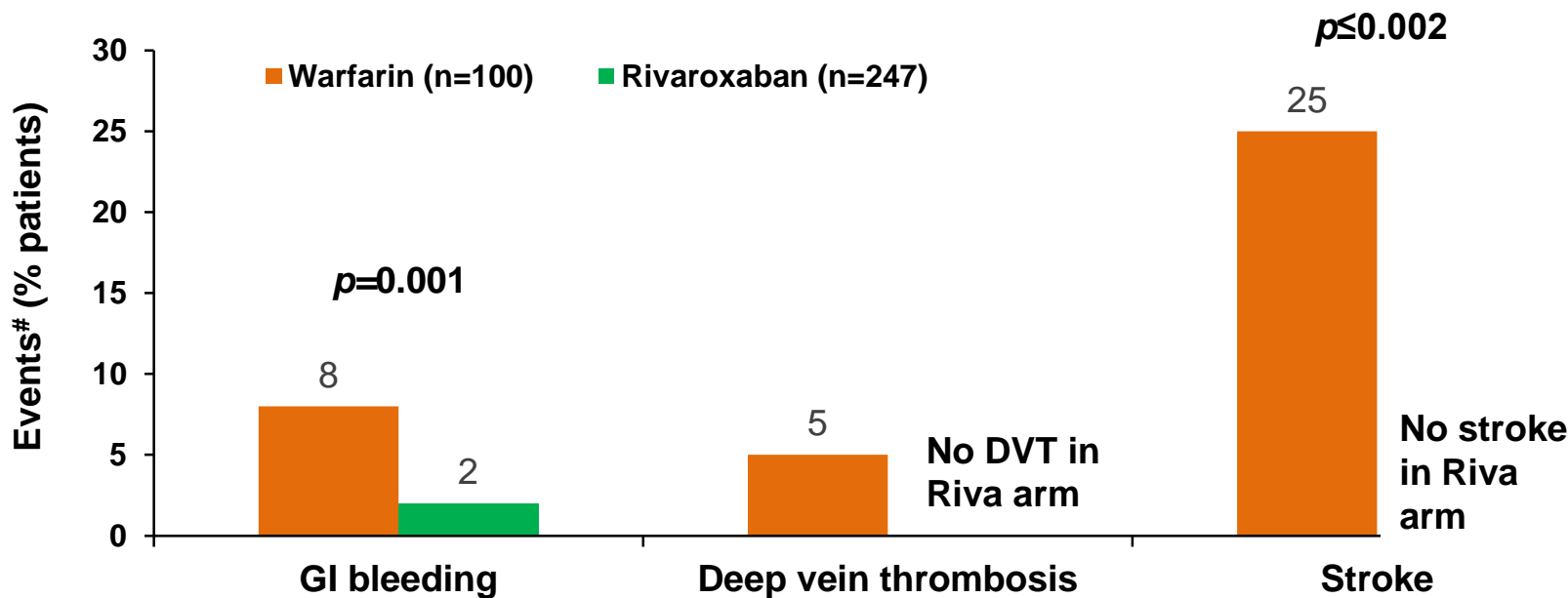
Chỉ Rivaroxaban giảm 3/4 kết cục xấu trên thận vs VKA

◀ Index



RWE 2 – Di Lullo 2018 - Moderate–Severe Renal Impairment (CKD 3b-4) Rivaroxaban giảm đột quỵ và xuất huyết vs VKA

Incidence of the primary safety and efficacy outcomes in real-world patients with moderate-to-severe CKD (stage 3b–4*)



*Severity defined by the NKF–KDOQI guidelines; #events reported at the mean follow-up period of 16 ± 0.3 months

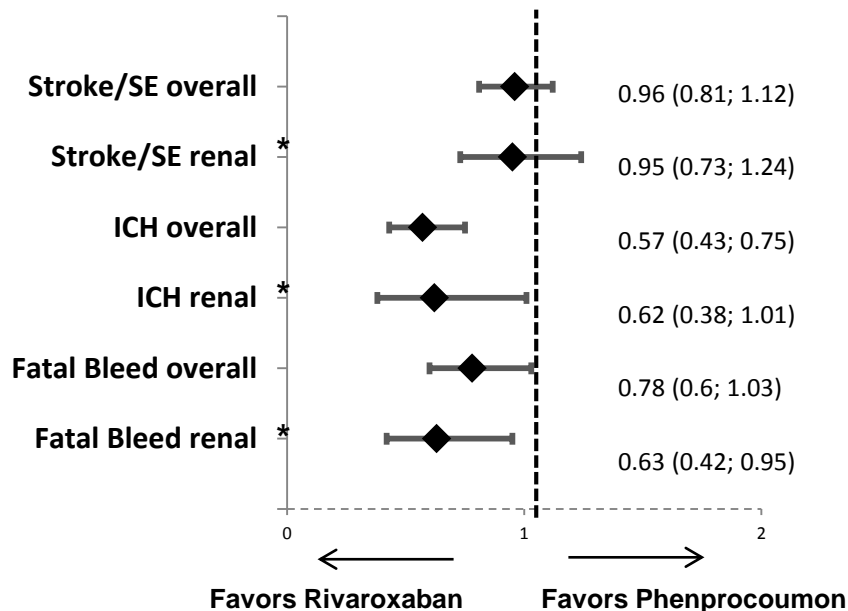
Di Lullo *et al*, *J Nephrol* 2018;31:751–756

RWE 3 – RELOADED study – ESOC 2019 – Renal preservation in NVAF

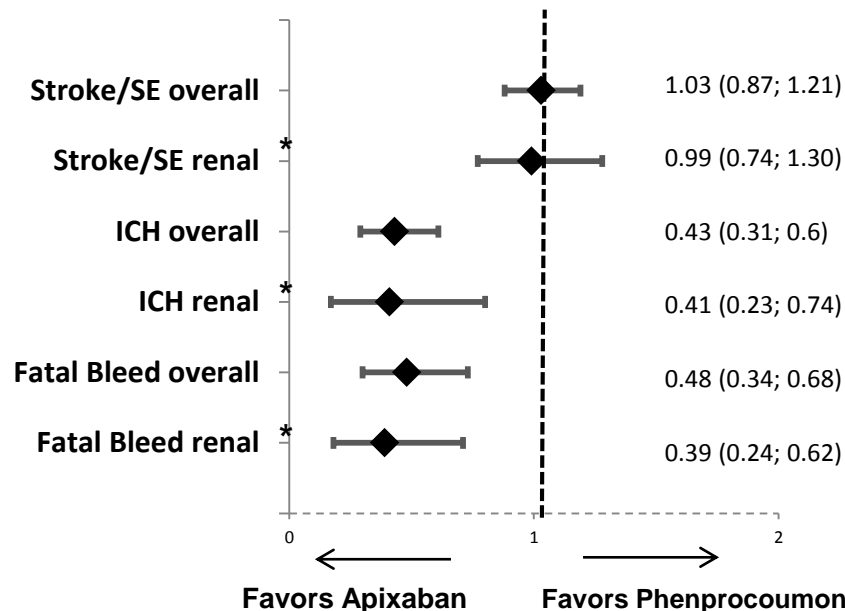
Bảo vệ thận của ức chế Xa vs VKA trong rung nhĩ

- Nghiên cứu hồi cứu trên BN rung nhĩ không do bệnh van tim có suy thận
- Tiêu chí: Ischemic Stroke / Systemic Embolism; Intracranial Hemorrhage; Fatal Bleeding; End Stage Renal Disease (ESRD) / Dialysis; Acute Kidney Injury (AKI)

Rivaroxaban vs. Phenprocoumon



Apixaban vs. Phenprocoumon



*Renal insufficiency subgroup defined by following ICD-10 codes:

D63.1, E10.2, E11.2, E13.2, I12, I13, N02, N03, N04, N05, N07, N08, N14, N18.1-N18.4, N18.9, N19, Q61

Multiple Cox Proportional-Hazard Regression Analysis

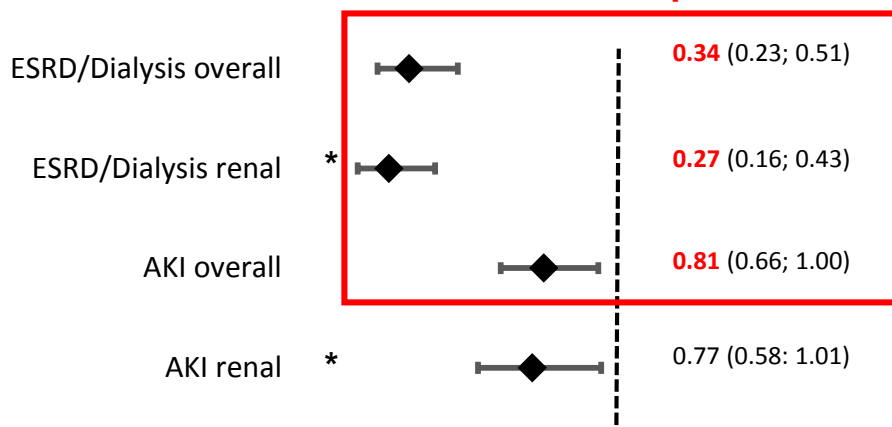
Rivaroxaban hiệu quả tương đương và an toàn hơn VKA

RWE 3 – RELOADED study – ESOC 2019 – Renal preservation in NVAF

Bảo vệ thận của ức chế Xa vs VKA trong rung nhĩ

- Nghiên cứu hồi cứu trên BN rung nhĩ không do bệnh van tim có suy thận
- Tiêu chí: Ischemic Stroke / Systemic Embolism; Intracranial Hemorrhage; Fatal Bleeding; End Stage Renal Disease (ESRD) / Dialysis; Acute Kidney Injury (AKI)

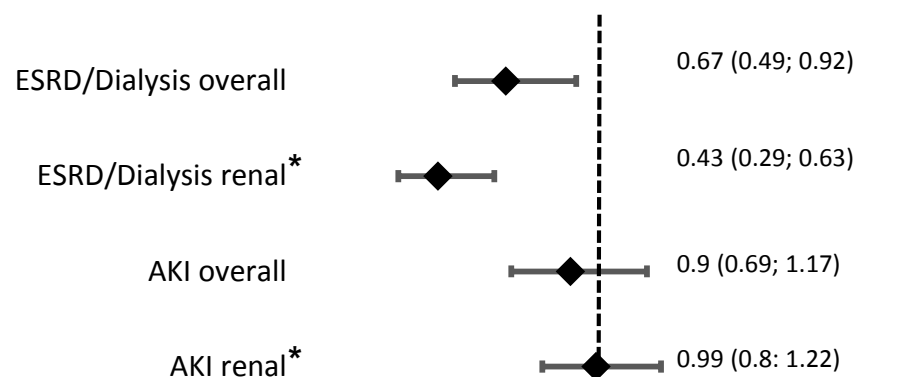
Rivaroxaban vs. Phenprocoumon



Giảm 66% nguy cơ tiến triển đến ESRD/Dialysis
Chỉ riêng Rivaroxaban giảm nguy cơ AKI

0 1 2
← Favors Rivaroxaban Favors Phenprocoumon →

Apixaban vs. Phenprocoumon



0 1 2
← Favors Apixaban Favors Phenprocoumon →
Multiple Cox Proportional-Hazard Regression Analysis

*Renal insufficiency subgroup defined by following ICD-10 codes:

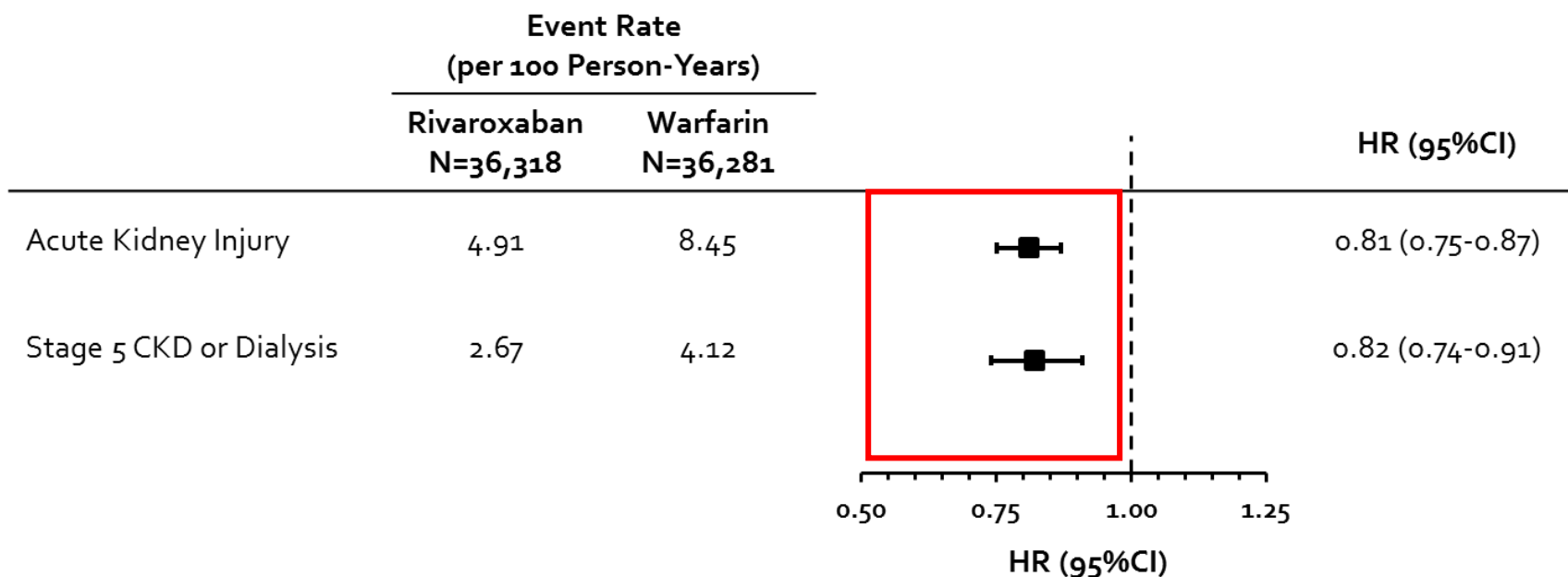
D63.1, E10.2, E11.2, E13.2, I12, I13, N02, N03, N04, N05, N07, N08, N14, N18.1-N18.4, N18.9, N19, Q61

Rivaroxaban giảm nguy cơ ESRD/Dialysis/AKI so với VKA

RWE 4 – RIVAL study – ESOC 2019 – NVAF ngoại trừ CKD stage 5/hemodialysis Rivaroxaban ngăn tiến triển đến ESRD, AKI so với VKA

Rivaroxaban's Impact on Renal Decline in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: The RIVAL Study

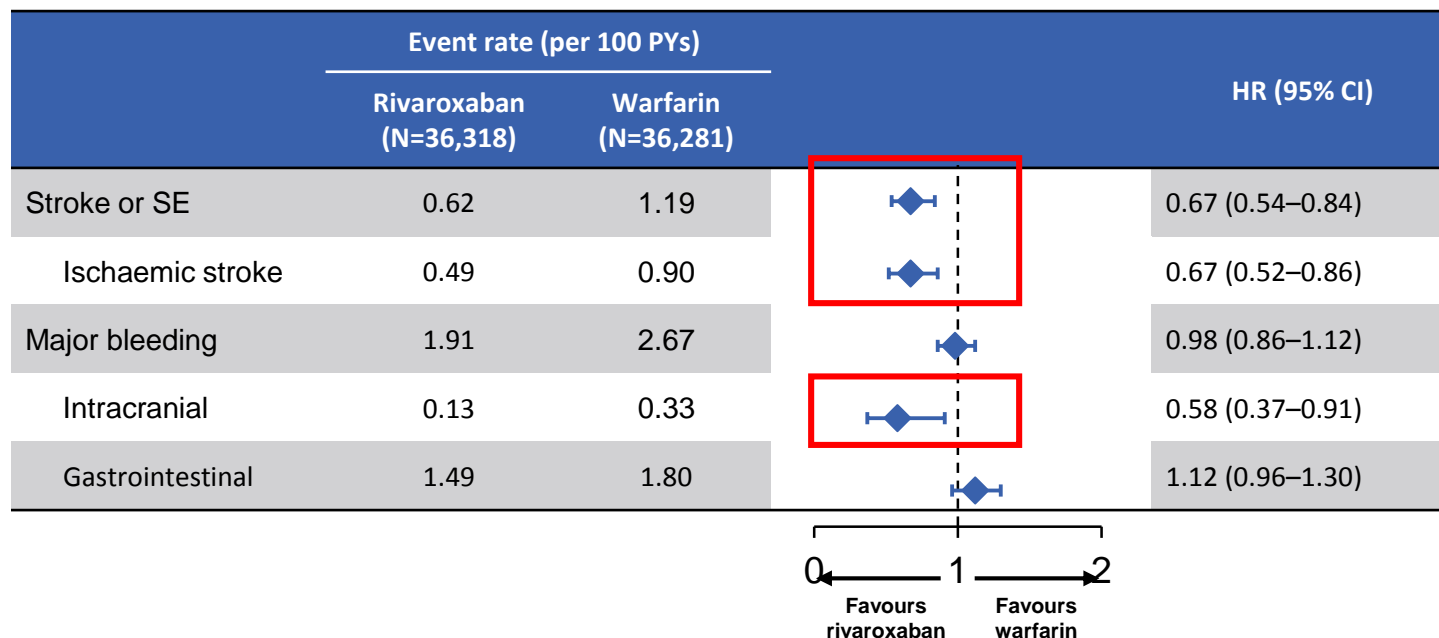
- Retrospective claims database analysis using the United States Truven Health Analytics MarketScan claims data (1/2012-12/2017)
- Rivaroxaban was associated with lower risks of AKI or progression to stage 5 CKD or need for dialysis versus warfarin in NVAF patient.



RWE 4 – RIVAL study – ESOC 2019 –NVAF ngoại trừ CKD stage 5/hemodialysis

Rivaroxaban giảm đột quỵ và xuất huyết nội sọ sv VKA

RIVAL: Efficacy and Safety



Appr. Dt. 28.06.2019

Secondary endpoints.

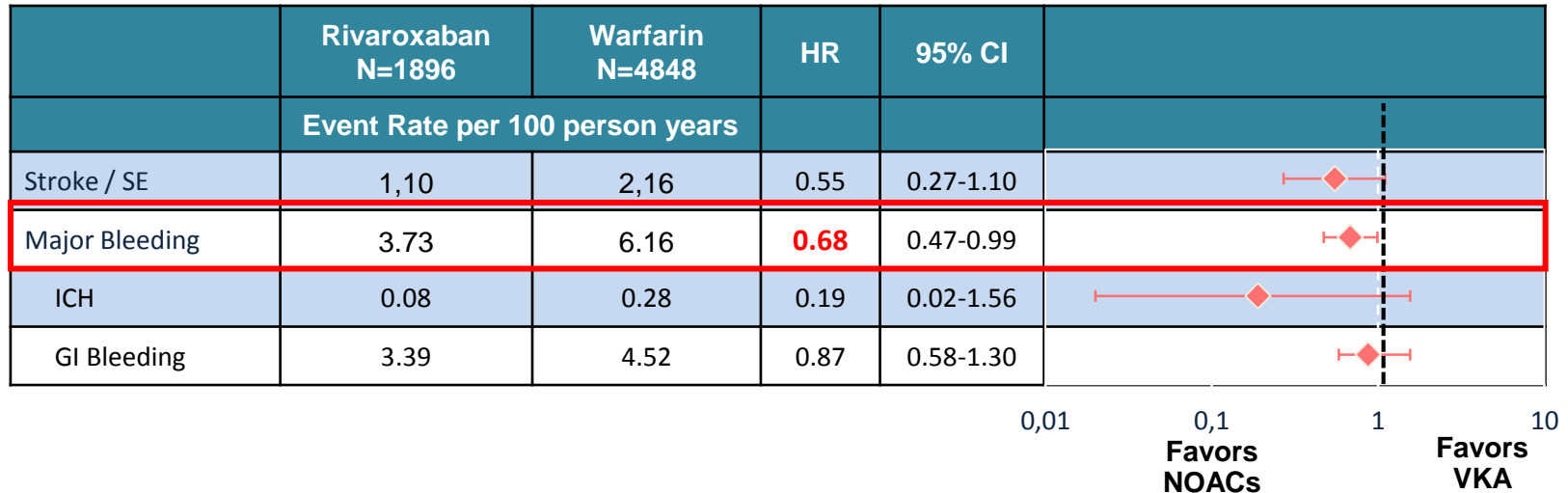
Coleman CI et al. Presented at ESOC 2019, Milan, Italy, AS25-017.

RWE 5 – Coleman 2019 – NVAf Severe Renal Impairment (CKD G4,5, hemodialysis)

Rivaroxaban vs VKA trong suy thận nặng?

SPAF

- Retrospective database analysis in OAC-naïve NVAf patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease or undergoing dialysis (n=6,744) using MarketScan data from January 2012 through December 2017
 - 1,896 patients were treated with 'Xarelto', 4,848 patients were treated with warfarin
- Primary effectiveness outcome: stroke/SE
- Primary safety outcome: major bleeding (Cunningham algorithm*)



Rivaroxaban hiệu quả tương đương và an toàn hơn VKA

Lưu ý: chỉ định Rivaroxaban trên bệnh nhân suy thận với CrCl < 15ml/min chưa được Bộ Y Tế phê duyệt.

Rivaroxaban: bảo tồn chức năng thận, ngăn ngừa đột quỵ và an toàn trên hầu hết các giai đoạn chức năng thận

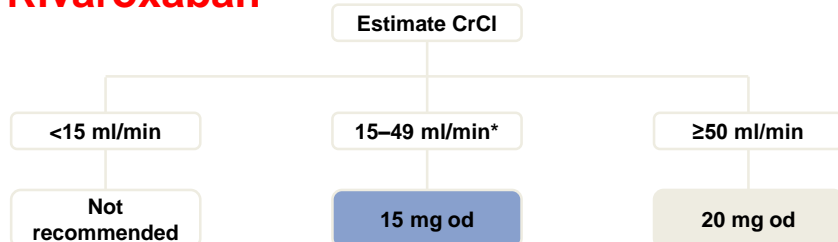
	NVAF patients and renal function eGFR*	Stroke/SE risk vs VKA	Bleeding risk vs VKA	Renal effect vs VKA
ROCKET	SRF and WRF			↓ CrCl reduction
ROCKET sub	WRF	↓ Stroke/SE	~ Major bleed	
Yao 2017	Naïve with OAC			↓ ≥30% decline in eGFR ↓ Doubling of creatinine ↓ Acute Kidney Injury ~ Kidney Failure
RELOADED 2019	Naïve NOAC user	~ Stroke/SE	↓ ICH	↓ ESRD/Dialysis ↓ Acute Kidney Injury
RIVAL 2019	Naïve Riva/VKA, exclude G5 & dialysis	↓ Stroke/SE	~ Major bleed ↓ ICH	↓ ESRD/Dialysis ↓ Acute Kidney Injury
ROCKET sub	G3a (49-30 ml/min)	~ Stroke/SE	~ Major bleed ↓ Fatal bleed	
Di Lullo 2018	G3b,4 (44-15 ml/min)	↓ Stroke	↓ GI bleed	
Coleman 2019	G4,5 (<30 ml/min) or dialysis	~ Stroke/SE	↓ Major bleed	

* KDIGO 2013 classification of CKD by GFR

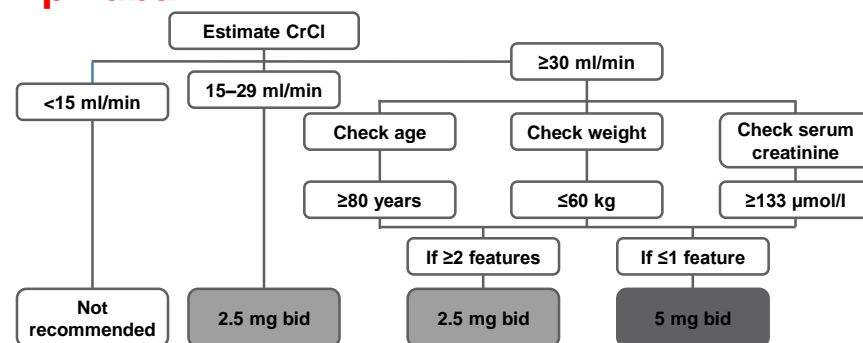
SRF: stable renal function ; WRF: Worsening Renal Function

Chỉ riêng Dabigatran cần phải chỉnh liều theo tuổi

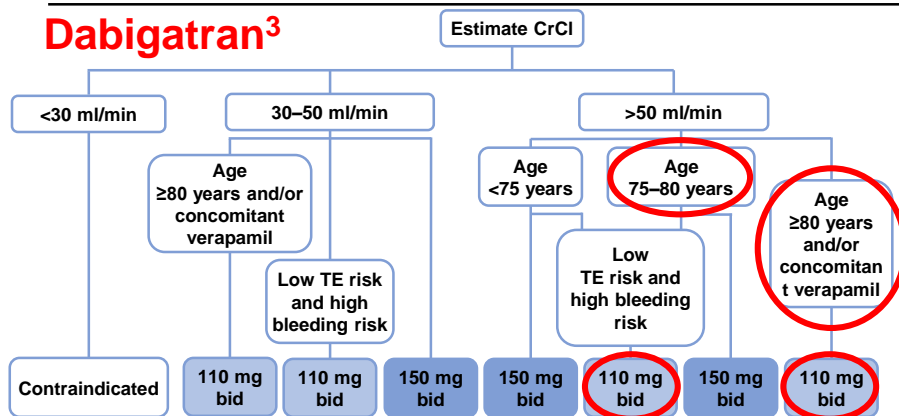
Rivaroxaban^{1*}



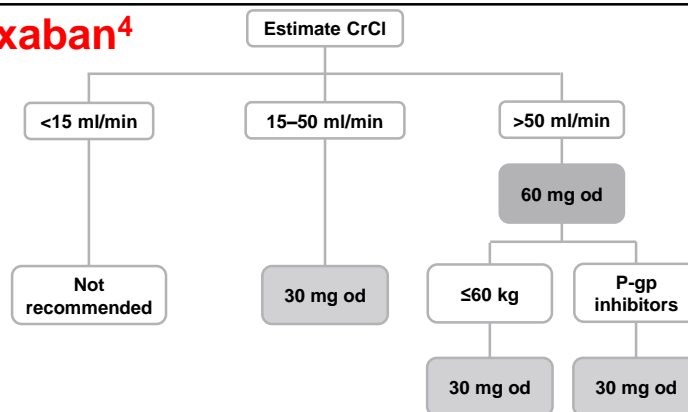
Apixaban²



Dabigatran³



Edoxaban⁴



*Rivaroxaban is to be used with caution in patients with CrCl 15–29 ml/min

1. Rivaroxaban SmPC; 2. Apixaban SmPC; 3. Dabigatran SmPC; 4. Edoxaban SmPC

Kết luận

- Rung nhĩ và suy thận thường đi kèm với nhau, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi
- Cần đánh giá đa chiều về “độ an toàn” lâu dài của bệnh nhân rung nhĩ cao tuổi: đột quy, xuất huyết, bảo tồn chức năng thận.
- Rivaroxaban đã được chứng minh an toàn và hiệu quả trên bệnh nhân cao tuổi, và không cần chỉnh liều theo tuổi và cân nặng.
- Nhiều bằng chứng mới cho thấy ở các bệnh nhân với chức năng thận từ bình thường đến bệnh thận nặng, Rivaroxaban giúp bảo vệ chức năng thận và có hồ sơ hiệu quả và an toàn tốt hơn so với kháng Vitamin K.

**Xin cảm ơn quý đồng nghiệp đã
lắng nghe**