



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci



KOMPLEXNÍ
KARDIOVASKULÁRNÍ CENTRUM
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC

Pohled kardiologa na problematiku ICHS x výsledky studie COMPASS Subanalýzy u pacientů s ICHS

Miloš Táborský

13.5.2019



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC



Lékařská
fakulta

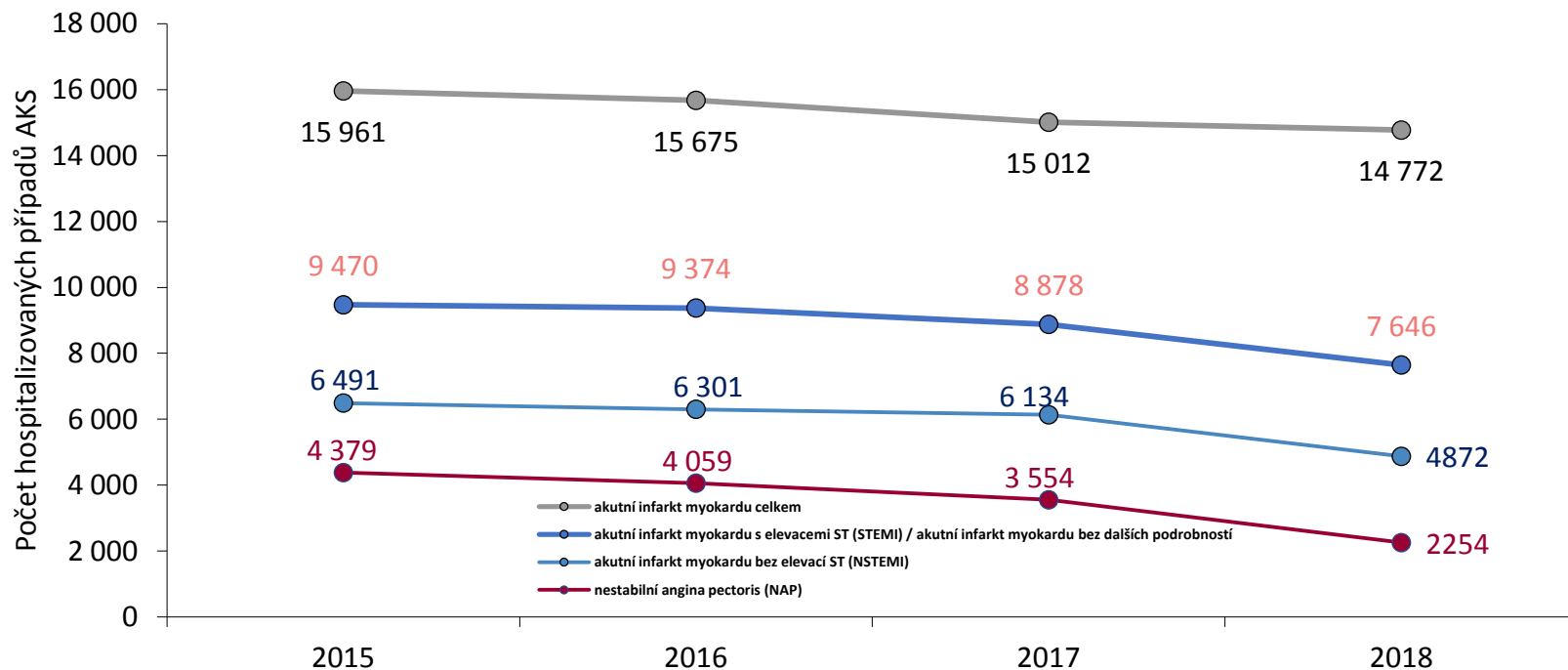
Univerzita Palackého
v Olomouci



KOMPLEXNÍ
KARDIOVASKULÁRNÍ CENTRUM
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC

Ischemická choroba srdeční: Aktuální vývoj v ČR

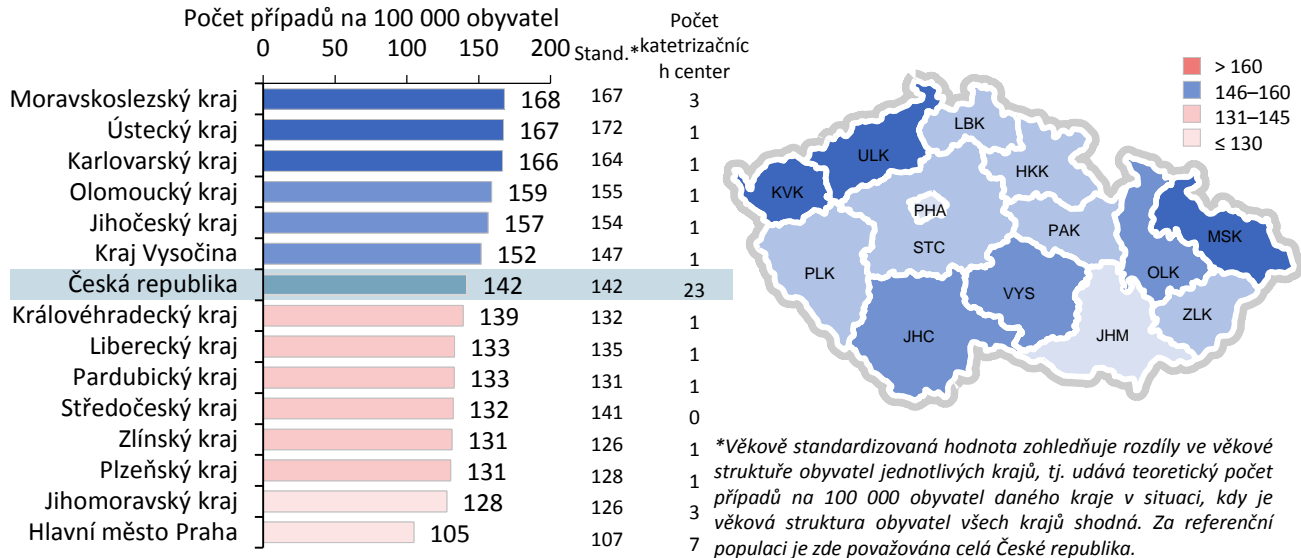
Počet hospitalizovaných případů akutního koronárního syndromu v letech 2015 –2018



Počty hospitalizovaných případů akutního koronárního syndromu v jednotlivých letech mírně klesají, v roce 2018 bylo 14,7 tisíc případů akutního infarktu myokardu a 2,2 tisíce případů nestabilní anginy pectoris. 32 % pacientů má dg. DM.

Počet hospitalizovaných případů AIM dle kraje bydliště ve vztahu k počtu obyvatel daného regionu

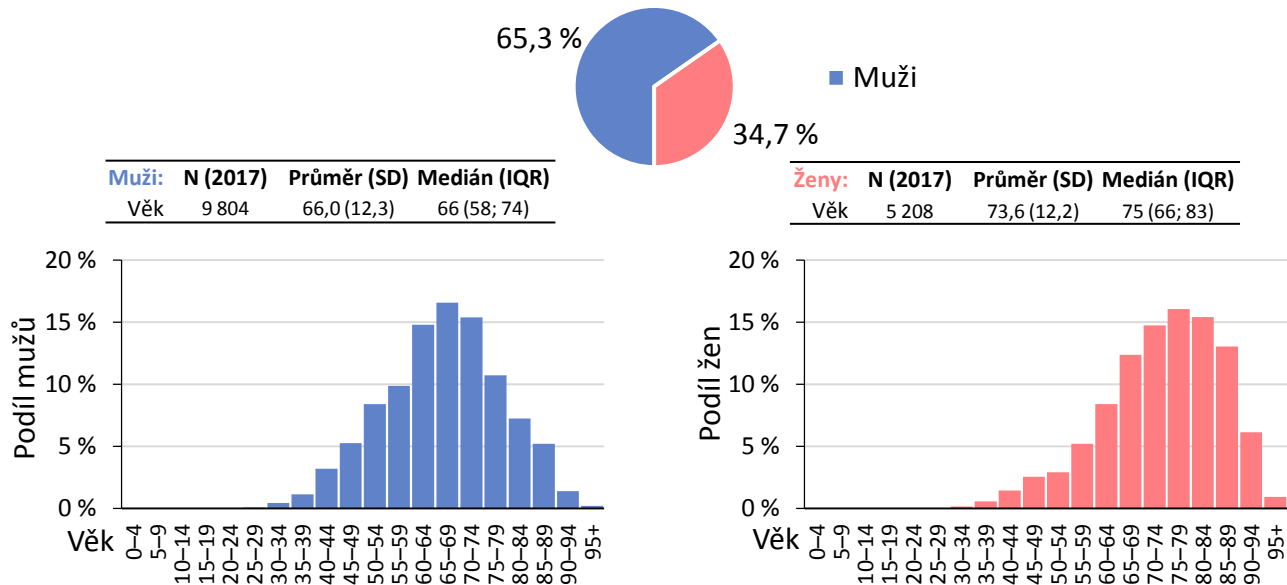
Počet hospitalizovaných případů AIM v přepočtu na 100 000 obyvatel daného kraje:



Podle dat NRHZS jsou v ČR zaznamenány případy akutního infarktu myokardu s četností 142 případů na 100 000 obyvatel. Nejvyšší výskyt s ohledem na počet obyvatel je v Moravskoslezském, Ústeckém a Karlovarském kraji (0,17 % populace v kraji), naopak nejnižší počet zaznamenaných případů je v Hlavním městě Praze (0,11 % populace v kraji), a to i po provedení věkové standardizace.

Demografický profil pacientů hospitalizovaných pro akutní infarkt myokardu v roce 2017

Pohlaví a věková struktura pacientů:



Akutní infarkt myokardu je vykázan častěji u mužů (65%) než u žen (35%). Nejčastěji postihuje muže ve věku 60–80let, ženy ve věku 65–90let.

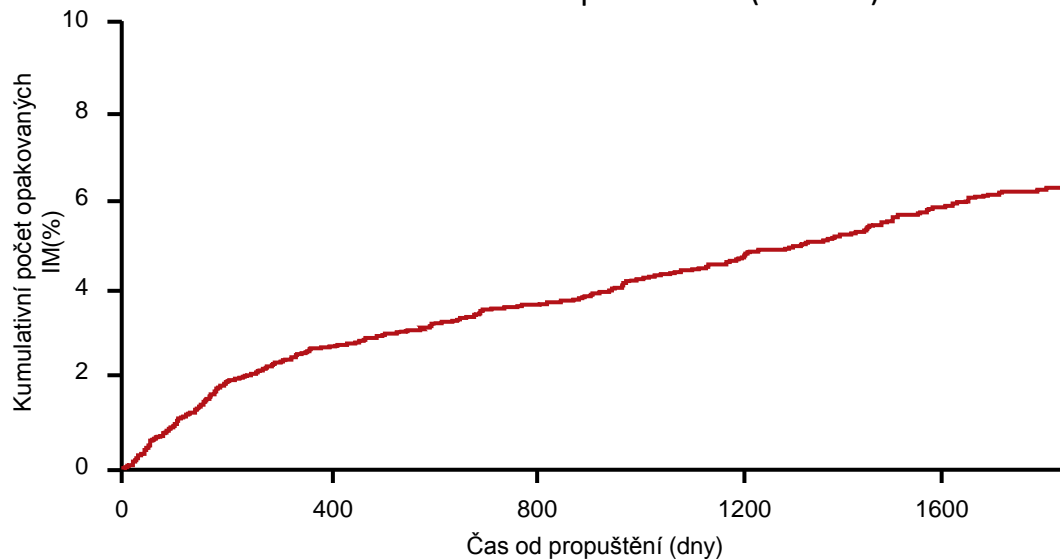
ČR: přehled počtu interv. výkonů v roce 2018

Nemocnice	Počet katetrizovaných pacientů		Počet SKG (samostatných nebo před PCI)		PCI všechny indikace		Implantovaných stentů		DES stenty		Biodegradabilní stenty		PCI pro NSTEMI		PCI pro STEMI (do 24 hod. od vzniku STEMI)		PCI – radiální přístup (%)		CTO		Rotablace	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
IKEM Praha	4 182	4 240	3 166	3 181	969	988	1250	1 281	1250	1 278	0	3	177	200	202	168	81%	78%		28	4	5
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze	2 590	2 748	2 279	2 413	917	907	1220	1 281	1154	1 245	4	2	310	304	191	197	67%	93%	25	41	3	13
FNKV Praha	2 318	2 561			816	866	1192	1 257	1155	1 256	37	31	335	341	240	228	51%	60%			5	3
Kardiologie Na Bulovce Praha s.r.o.	2 233	2 022	2 216	2 367	970	996	1237	1 256	1148	1 223	0	0	135	129	196	159	47%	32%	112	110	4	3
FN Motol	3 400	3 288		2 285	1091	966	1500	1 326	1470	1 314			149	171	180	169	25%		15		3	
Nemocnice Na Homolce	3 490	3 558	3 119	3 143	853	929	1095	1 183	1090	1 182		0	188	159	198	201	85%	85%		63	10	18
Ústřední vojenská nemocnice Praha	1 450	1 403		1 403	443	470	529	525	506	525	15	0	160	158	119	88	91%	93%			0	0
Fakultní nemocnice Hradec Králové	2 523	2 612		2 515	877	862	1105	1 132	855	965	0	0	356	308	351	326	84%	78%	nesledujeme	16	4	6
Kardiologické centrum AGEL, a.s. Pardubice	3 310	3 290	2 927	2 908	1369	1 429	1906	2 003	1733	1 941	87	62	775	800	380	396	95%	96%	26	51	9	13
Krajská zdravotní, a.s. v Ústí nad Labem	2 380	2 565	2 287	NA	1144	1 186	1714	1 358	1151	1 185	n/a	0	?	343	391	428	92%	93%		16		10
Krajská nemocnice Liberec, a.s.	2 852	2 836	2 527	2 725	1236	1 273	1563	1 810	1499	1 785	n/a	0	310	291	319	318	88%	87%	4	75	6	2
Kardiocentrum České Budějovice	3 986	3 711	3 937	4 106	1630	2 031	1943	2 316	1829	2 277	0	0	683	891	298	443	5%	43%	28	38	0	0
Krajská nemocnice Karlovy Vary	2 094	2 106			1012	1 018	1504	1 573	1466	1 563	88	10	137	140	309	292	98%	96%	47	91	5	8
Fakultní nemocnice Plzeň		2 738		2 501	1014	1 080	1245	1 434	876	1 238		0		262	305	340	96%	96%		22		0
Kardiocentrum Vysočina	2 459	2 331			1032	969	1490	1 409	1379		0			292	258	91%	93%				0	
Fakultní nemocnice U sv. Anny	2 824	2 701			1349	1 144	1879	1 697	1700	1 697	8	0	291		332	303	96%	95%			11	5
Fakultní nemocnice Brno	2 787	3 204	2 634	3 083	1147	1 118	1659	1 530	1595	1 512	41	3	253	250	278	279	95%	95%	51	40	30	26
CKTCH Brno																						
Fakultní nemocnice Olomouc	3 211	3 091	3 110	2 982	1418	1 402	1771	1 685	1470	1 550	26	15	433	385	360	306	94%	94%	??	nesledujeme	0	0
Krajská nemocnice Tomáše Bati a.s. Zlín	1 945	1 851	1 945	1 851	759	690	1002	987	851	965	5	0	161	119	298	243	95%	94%	13	20	2	0
Fakultní nemocnice Ostrava	2 821	3 350	2 671	2 927	1119	1 206	1673	1 895	1000	1 451	ND	0	ND	N.D.	269	272	91%	92%	34		10	6
Městská nemocnice Ostrava	1 943	1 832	1 891	1 782	772	732	973	944	921	934	0		219	221	184	183	95%	94%	38	34	0	3
Kardiocentrum Podlesí nemocnice Třinec	4 959	4 875	ND	ND	1551	1 537	2641	2 185	1726	2 090	0	0	ND	418	285	169	84%	92%	ND	82	3	19
Celkem v ČR	59 757	62 913	37 255	42 172	23 488	23 799	32 091	32 067	27 824	29 176	311	126	5 072	5 890	5 977	5 766	79%	85%	393	727	109	140

Zdroj: Registr intervenčních výkonů ČAIK

Nejvyšší riziko dalšího IM je v prvním roce po propuštění z nemocnice, ale riziko přetrvává minimálně po dobu následujících 5 let¹

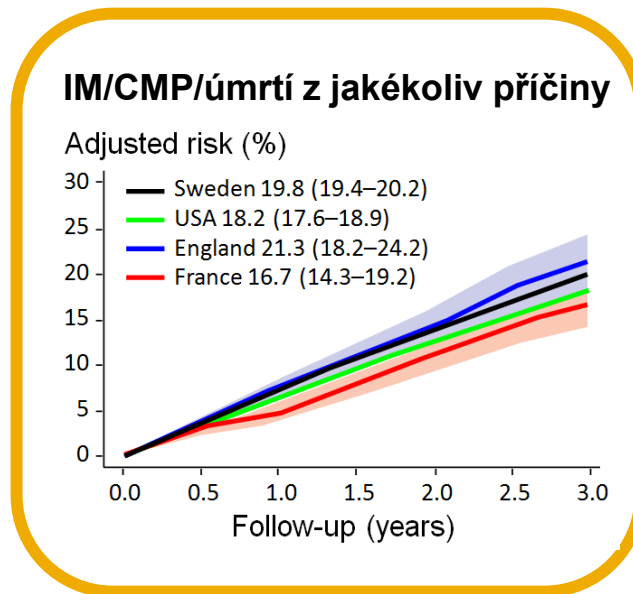
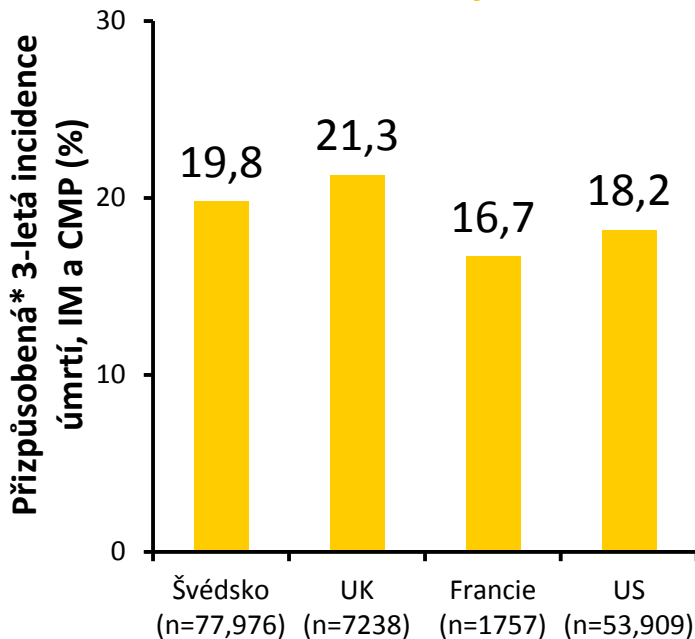
OACIS registr: Observační studie opakovaných IM u japonských pacientů, kteří prodělali akutní IM během 5-letého pozorování (n=7870)¹



¹Nakatani D., at al. Incidence, Predictors, and Subsequent Mortality Risk of Recurrent Myocardial Infarction in Patients Following Discharge for Acute Myocardial Infarction. *Circ J* 2013; 77: 439 – 446
IM-infarkt myokardu

1 z 5 pacientů kteří byli v prvním roce po IM bez další příhody prodělá další IM, CMP či zemře během následujících 3 let²

APOLLO analýza 4-států : Přizpůsobená incidence²



*Přizpůsobena kvůli rozdílům v studijních populacích. IM-infarkt myokardu, CMP-cévní mozková příhoda

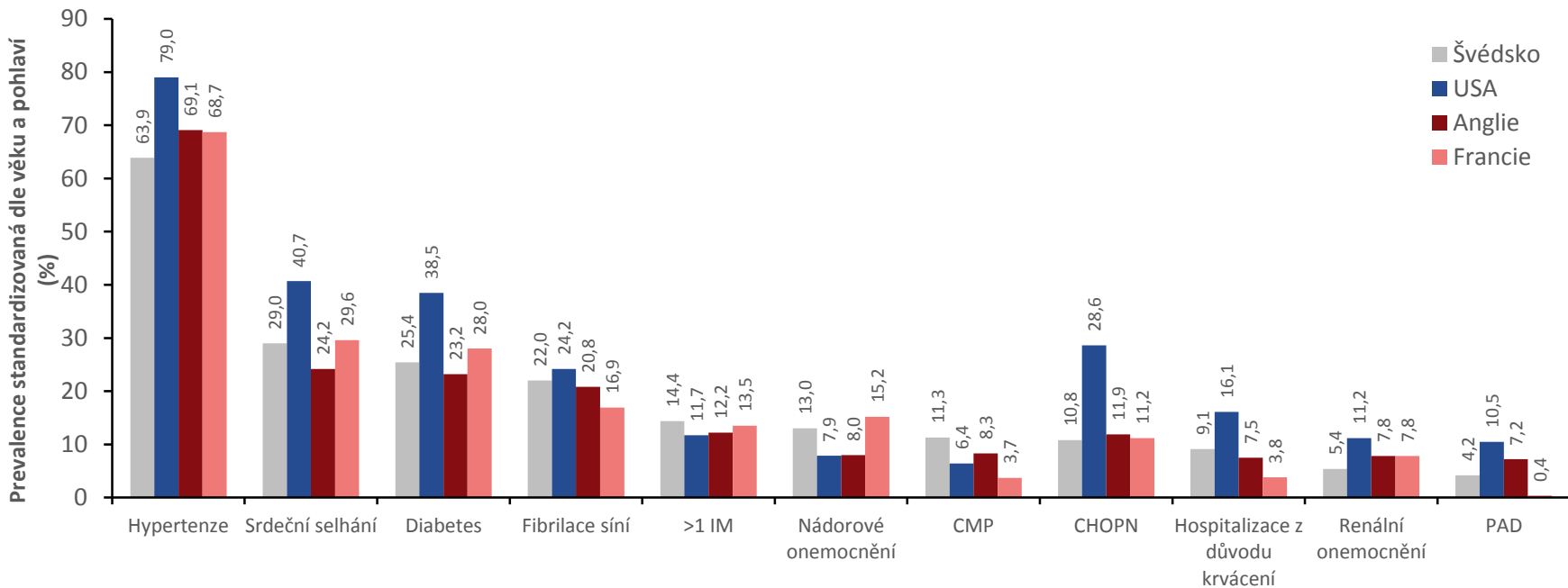
Stínovaná oblast odpovídá 95% intervalu spolehlivosti [95%CI]

²Rapsomaniki E, et al. ESC Late Breaking Registry presentation 2014.

IM-infarkt myokardu, CMP-cévní mozková příhoda

Většina pacientů s ICHS má minimálně jednu další komorbiditu³

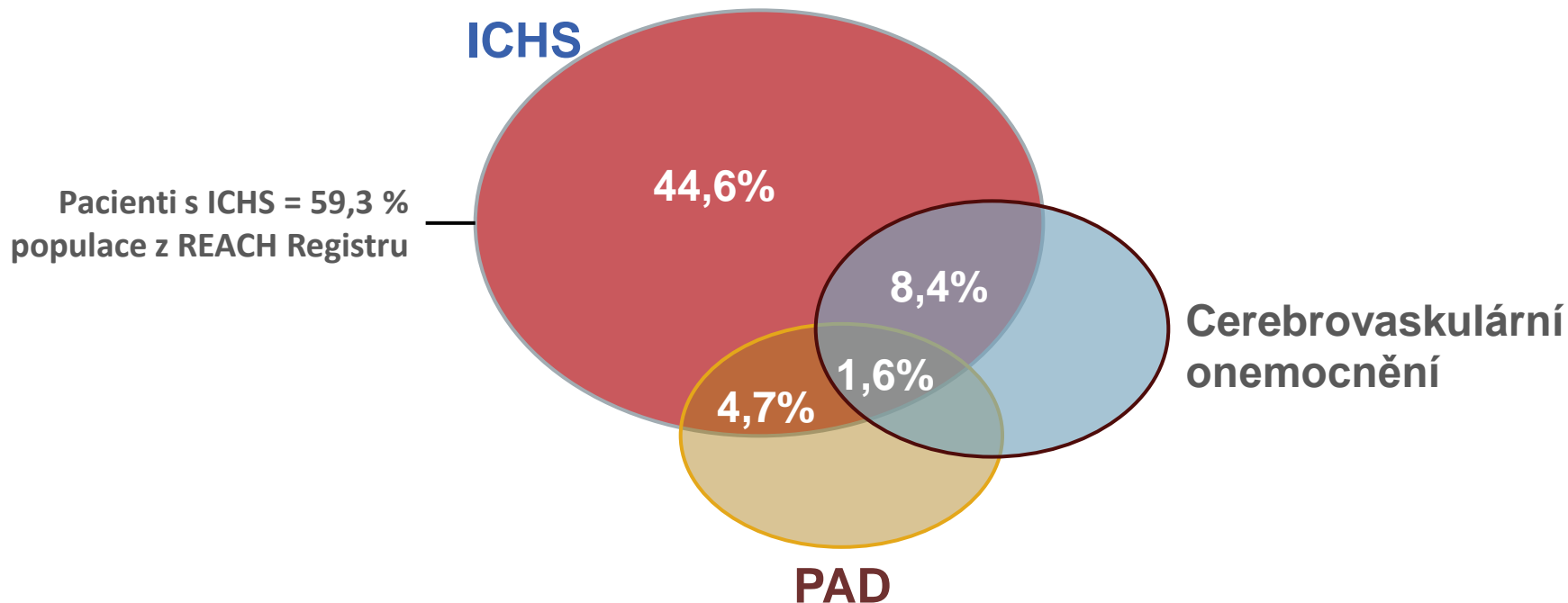
Prevalence komorbidit a sekundární prevence, standardizováno dle věku a pohlaví, u 114,364 pacientů po IM ve věku ≥65 let ze čtyř zemí



IM, infarkt myokardu; CMP, cévní mozková příhoda; CHOPN, chronická obstrukční plicní nemoc; IM, infarkt myokardu; PAD, symptomatické postižení periférních tepen

³Rapsomaniki E et al, Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2016;2:172–183

Registr REACH: Významné % pacientů s ICHS má současně jiné aterosklerotické postižení⁴

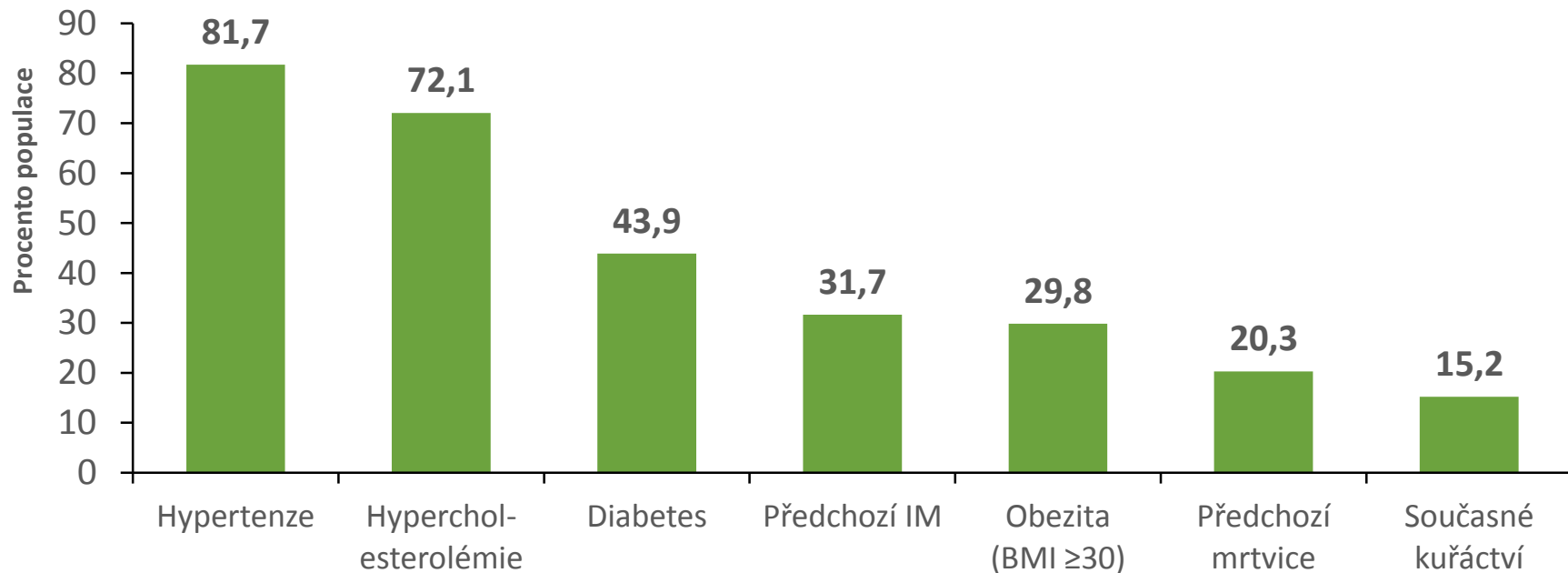


Procenta jsou počítána z celkové populace zahrnuté v REACH Registru: N=67,888
ICHS, ischemická choroba srdeční; PAD, symptomatické postižení periférních tepen

⁴Bhatt DL et al, JAMA 2006;295:180–189

Léčba komorbidit je zásadní ve strategii komplexní vaskulární protekce⁵

REACH: 64,977 pacientů ve věku ≥ 45 let se stanovenou ICHS, cerebrovaskulárním onemocněním, nebo PAD nebo alespoň třemi aterotrombotickými rizikovými faktory



Komplexní vaskulární protekce u pacientů s ICHS: 2019^{6,7}

Vaskulární protekce

Kontrola KV rizikových faktorů s cílem limitovat progresi aterosklerózy a stabilizovat již existující pláty

Prevence aterotrombotických příhod

Změny životního stylu

- Ukončení kouření
- Pravidelný pohyb
- Dieta
- Kontrola hmotnosti
- Psychosociální podpora

Léčebné terapie

- Hypolipidemika - statiny
- Antihypertenziva – iACE/ARBs
- Antidiabetika

Antitrombotická terapie
Antiagregační monoterapie
(ASA nebo clopidogrel)

ESC guidelines: Strategie léčby chronické ICHS⁶

Indication	Class*	Level#
Event prevention		
Low-dose aspirin daily is recommended in all SCAD patients	I	A
Clopidogrel is indicated as an alternative in case of aspirin intolerance	I	B
Statins are recommended in all SCAD patients	I	A
It is recommended to use ACE inhibitors (or ARBs) if presence of other conditions (e.g. heart failure, hypertension or diabetes)	I	A

*Třída doporučení; #level evidence

⁶Montalescot G et al – Task Force on the management of stable CAD of the ESC, Eur Heart J 2013;34:2949–3003



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci



KOMPLEXNÍ
KARDIOVASKULÁRNÍ CENTRUM
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC

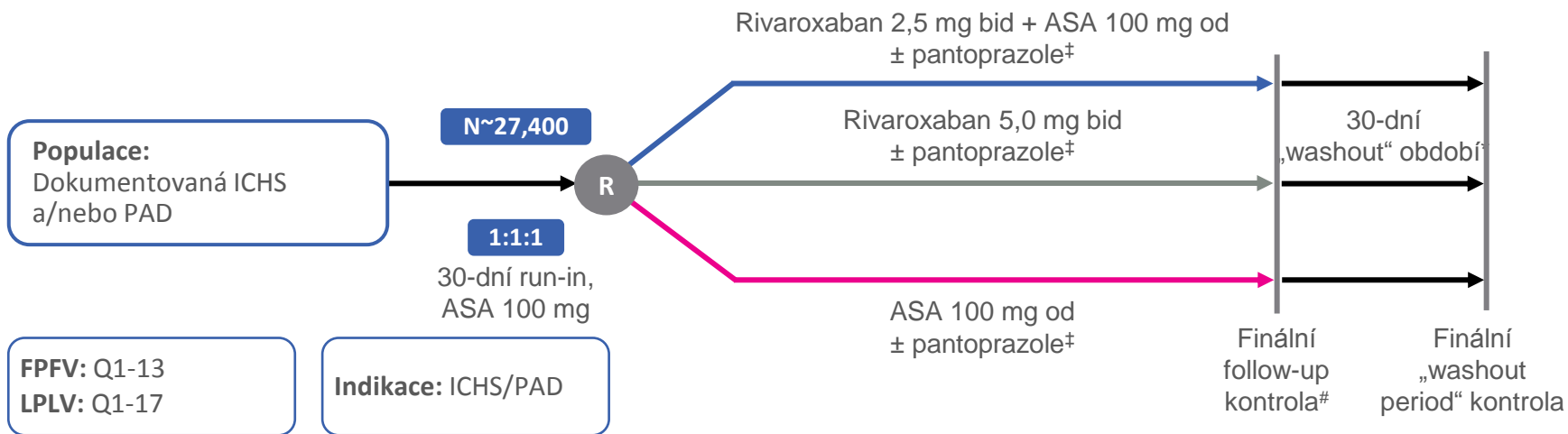
Cíl současné moderní medicíny ICHS: Maximální protekce pacienta

Studie COMPASS: Pacienti s ICHS nebo PAD⁸

Cíl studie:

Srovnat účinnost a bezpečnost rivaroxabanu samotného nebo vaskulární dávky rivaroxabanu plus ASA s ASA samotnou v redukci rizika IM, CMP, nebo kardiovaskulárního úmrtí u pacientů s ICHS a/nebo PAD

Design: randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, event-driven studie fáze III



^{*}Pacienti léčení dle standardních terapií; [#]≤30 dnů po výskytu požadovaného počtu sledovaných událostí;

[‡]Pacienti, kteří před randomizací neužívali inhibitor protonové pumpy byli randomizováni k pantoprazolu 40 mg OD nebo placebu

ICHS, ischemická choroba srdeční; PAD, symptomatické postižení periferních tepen; CMP, cévní mozková příhoda

⁸Eikelboom JW et al, N Engl J Med 2017;377:1319–1330

COMPASS : Zařazující a vylučující kritéria pacientů s ICHS/PAD⁹

Hlavní zařazující kritéria*

- PAD
- ICHS s ≥ 1 z následujících:
 - Věk ≥ 65 let
 - Věk < 65 let plus ateroskleróza u ≥ 2 cévních povodí nebo ≥ 2 dalších rizikových faktorů
 - Aktivní kuřák
 - Diabetes mellitus
 - Renální insuficience (eGFR < 60 ml/min)
 - Srdeční selhání
 - Nelakunární iCMP ≥ 1 měsíc

Hlavní vylučující kritéria[#]

- CMP ≤ 1 měsíc nebo jakákoliv hemoragická nebo lakunární CMP
- Těžké srdeční selhání (definováno ejekční frakcí $< 30\%$ nebo NYHA třídy III a IV)
- Potřeba DAPT, jiné antiagregační terapie, nebo terapie orálními antikoagulancii**
- eGFR < 15 ml/min

*Including but not limited to; # any other exclusion criteria in conjunction with the local Product Information and any other contraindication listed in the local labelling for rivaroxaban or the comparator have to be considered

ICHS, ischemická choroba srdeční; PAD, symptomatické postižení periferních tepen; DAPT, duální antiagregační terapie; CMP, cévní mozková příhoda

⁹Eikelboom JW et al, N Engl J Med 2017;377:1319–1330

COMPASS: Definice studijní populace⁸

Definice ICHS

- Infarkt myokardu za posledních 20 let

NEBO

- Postižení více koronárních tepen[§] s příznaky nebo s anamnézou stabilní nebo nestabilní anginy pectoris

NEBO

- PCI na vícero cévách

NEBO

- Bypass vícero cév (CABG) do 1 týdne nebo před nejméně 4 lety nebo s recidivující angínou nebo ischemií kdykoli po operaci[§].

[§]Týká se stenózy větší nebo rovné 50 % ve dvou nebo více koronárních artériích, potvrzených invazivní koronární angiografií nebo neinvazivní zobrazovací nebo stresovou metodou (např. zátěžová nebo farmakologická), které naznačují signifikantní ischemii ve 2 nebo více koronárních oblastech; nebo v 1 koronární tepně, pokud byla alespoň jedna další revaskularizována.

Definice PAD

- Předchozí bypass nebo perkutánní transluminální angioplastika iliakálních nebo infrainguinálních artérií

NEBO

- Amputace končetiny nebo chodidla pro arteriální onemocnění*

NEBO

- Intermitentní klaudikace s poměrem krevního tlaku na kotníku/paži < 0,90 a/nebo významnou stenózu periferní tepny

NEBO

- Předchozí revaskularizaci karotidy nebo asymptomatickou stenózu karotidy[#] ≥ 50 %.

Primární a sekundární cíle studie⁸

Primární cíl účinnosti

- Kompozit KV úmrtí, IM, CMP (MACE)

Sekundární cíle účinnosti

- Kompozit závažných trombotických příhod:
 - ICHS úmrtí, IM, iCMP, akutní končetinová ischemie (ALI)
 - KV úmrtí, IM, iCMP, ALI
- Celková mortalita

Primární bezpečnostní cíl

- Modifikované ISTH závažné krvácení
 - Fatální krvácení, a/nebo
 - Symptomatické krvácení do kritické oblasti nebo orgánu (například intrakraniální), nebo
 - Krvácení v místě chirurgického zákroku vyžadující re-operaci, a/nebo
 - Krvácení vedoucí k hospitalizaci

Klíčové charakteristiky podskupin dle terapie odrážejí běžnou klinickou praxi⁸

Charakteristiky	Rivaroxaban 2,5 mg bid + ASA 100 mg N=9152	Rivaroxaban 5 mg bid N=9117	ASA 100 mg N=9126
Věk, roky	68	68	68
Tlak krve, mmHg	136/77	136/78	136/78
Celkový cholesterol, mmol/L	4,2	4,2	4,2
ICHS, %	91	90	90
PAD, %	27	27	27
Diabetes, %	38	38	38
Hypolipidemika, %	90	90	89
ACE inhibitory/ARB, %	71	72	71

ACE, angiotensin-konvertující enzym; ARB, blokátory angiotensinových receptorů
⁸Eikelboom JW et al. N Engl J Med 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

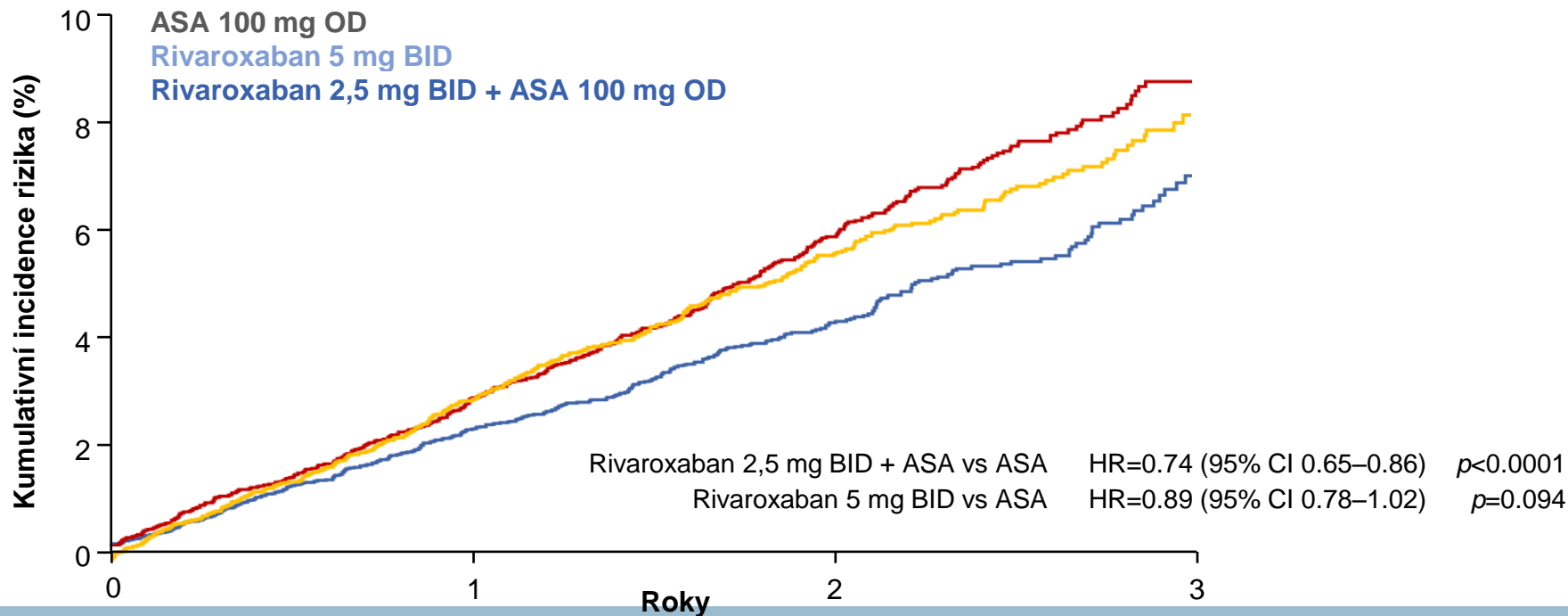
Léčba pacientů ve studii COMPASS⁸

Základní medikace	Celkem N=27,395 n (%)
iACE /ARB	19,518 (71.2)
Blokátory kalciového kanálu	7269 (26.5)
Diuretika	8139 (29.7)
Beta-blokátory	19,184 (70.0)
Hypolipidemika	24,601 (89.8)
NSAID	1470 (5.4)
PPI*	9798 (35.8)

* mimo studijní PPI medikaci
ACE, angiotensin-konvertující enzym; ARB, blokátory angiotensinových receptorů; NSAID, nesteroidní antirevmatika; PPI, inhibitory protonové pumpy
⁸Eikelboom JW et al. *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

Duální inhibice za použití vaskulární dávky rivaroxabanu 2,5 mg BID + ASA u pacientů s ICHS vedla k **redukci MACE o 26% vs. ASA⁹**

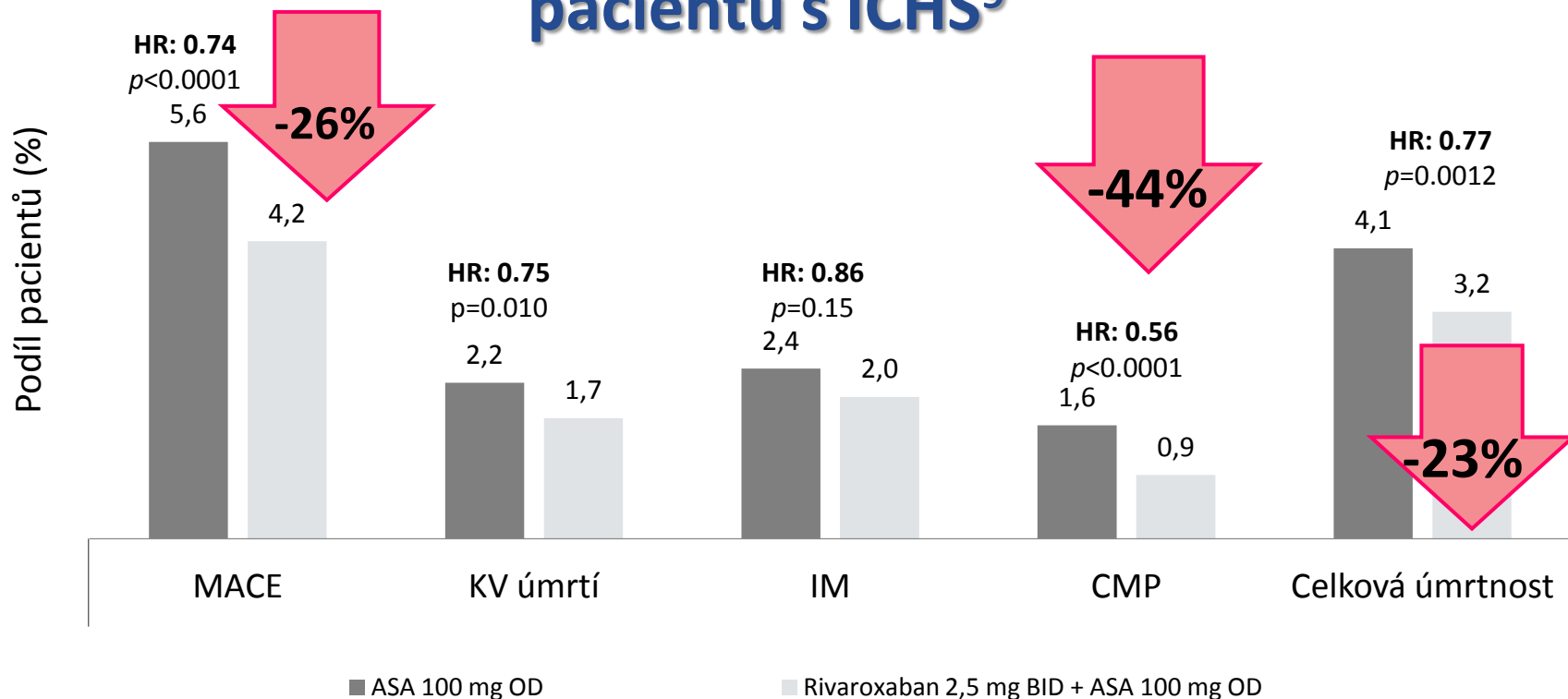
CMP/IM/KV úmrtí



ICHS, ischemická choroba srdeční; MACE, kompozitní cíl účinnosti složený z: IM, CMP a KV úmrtí; IM, infarkt myokardu; ICH, intrakraniální krvácení; CMP, cévní mozková příhoda

⁹Connolly SJ et al. *Lancet* 2018;391:205–218

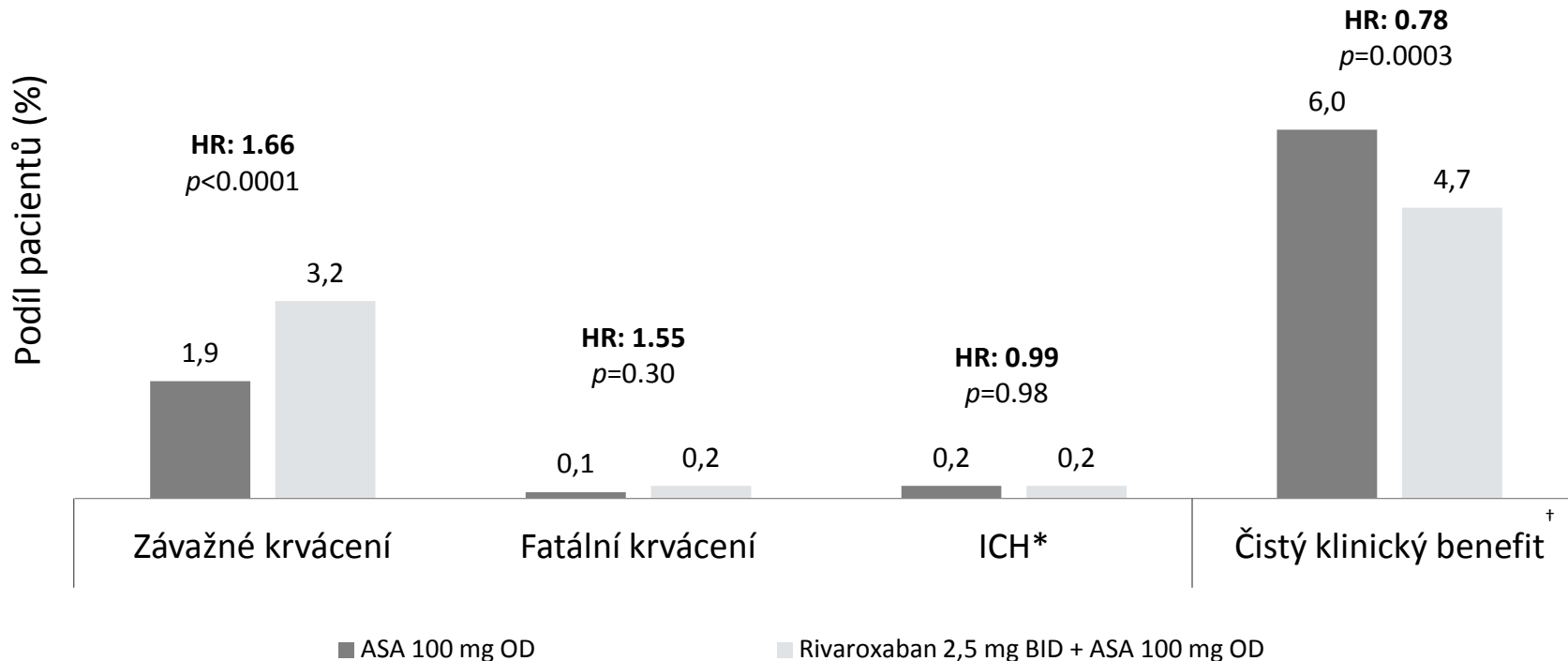
Vaskulární dávka rivaroxabanu + ASA snížily závažné kardiovaskulární příhody a celkovou úmrtnost u pacientů s ICHS⁹



MACE, kompozitní cíl účinnosti složený z: IM, CMP a KV úmrtí; IM, infarkt myokardu; ICH, intrakraniální krvácení; CMP, cévní mozková příhoda

⁹Connolly SJ et al. Lancet 2018;391:205–218.

Podíl závažného krvácení byl zvýšený ale nízký, s pozitivním čistým klinickým benefitem⁹

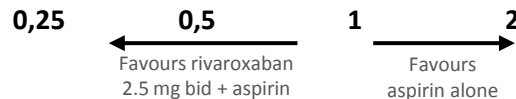


*Nefatální symptomatické; ⁺Čistý klinický benefit: MACE, fatální krvácení či krvácení do kritického orgánu.

⁹Connolly SJ et al. Lancet 2018;391:205–218.

Výsledky studie COMPASS byly konzistentní napříč všemi podskupinami⁸

Podskupiny	Rivaroxaban 2,5 mg bid + ASA n/N (%)*	ASA samotná n/N (%)*	Absolutní redukce rizika (%)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
Všichni účastníci	379/9152 (4.1)	496/9126 (5.4)	1.3		0.76 (0.66–0.86)	
Věk						0.20
<65 let	79/2150 (3.7)	126/2184 (5.8)	2.1		0.63 (0.48–0.84)	
65–74 let	179/5078 (3.5)	238/5045 (4.7)	1.2		0.74 (0.61–0.90)	
≥75 let	121/1924 (6.3)	132/1897 (7.0)	0.7		0.89 (0.69–1.14)	
ICHS						0.47
Ano	347/8313 (4.2)	460/8261 (5.6)	1.4		0.74 (0.65–0.86)	
Ne	32/839 (3.8)	36/865 (4.2)	0.4		0.89 (0.55–1.43)	
PAD						0.61
Ano	126/2492 (5.1)	174/2504 (6.9)	1.8		0.72 (0.57–0.90)	
Ne	253/6660 (3.8)	322/6622 (4.9)	1.1		0.77 (0.66–0.91)	
Diabetes						0.77
Ano	179/3448 (5.2)	239/3474 (6.9)	1.7		0.74 (0.61–0.90)	
Ne	200/5704 (3.5)	257/5652 (4.5)	1.0		0.77 (0.64–0.93)	
Hypertenze						0.68
Ano	317/6907 (4.6)	409/6877 (5.9)	1.3		0.76 (0.66–0.89)	
Ne	62/2245 (2.8)	87/2249 (3.9)	1.1		0.71 (0.51–0.98)	
Dyslipidémie						0.47
Ano	325/8239 (3.9)	428/8158 (5.2)	1.3		0.74 (0.64–0.86)	
Ne	54/913 (5.9)	68/968 (7.0)	1.1		0.85 (0.60–1.22)	



ICHHS populace: Analýzy podskupin pro primární cíl účinnosti⁹

Podskupiny	Rivaroxaban 2,5 mg bid plus ASA n/N (%)		ASA samotná n/N (%)		HR (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
Všichni účastníci	347/8313	(4)	460/8261	(6)		0.74 (0.65–0.86)	
Diabetes							0.62
Ano	155/3043	(5)	212/3040	(7)		0.72 (0.58–0.88)	
Ne	192/5270	(4)	248/5221	(5)		0.77 (0.64–0.93)	
Přidružená PAD							0.37
Ano	94/1656	(6)	138/1641	(8)		0.67 (0.52–0.87)	
Ne	253/6657	(4)	322/6620	(5)		0.77 (0.66–0.91)	
Doporučená terapie dle Guidelines							0.89
Ano	150/3431	(4)	194/3406	(6)		0.75 (0.61–0.93)	
Ne	197/4882	(4)	266/4855	(5)		0.74 (0.61–0.89)	

Doporučená terapie dle Guidelines: nekuřáci užívající hypolipidemika, β -blokátory a ACE inhibitory/ARB

PAD, symptomatické postižení periférních tepen; ACE, angiotensin-konvertující enzym;
ARB, blokátory angiotensinových receptorů

⁹Cannolly SJ et al, Lancet 2018;391:205–218

ICHS populace: Analýzy podskupin pro primární cíl účinnosti⁹

Podskupiny	Rivaroxaban 2,5 mg bid plus ASA n/N (%)		ASA samotná n/N (%)		HR (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
Historie IM							0.93
<2 roky	49/1218	(4)	67/1205	(6)		0.70 (0.48–1.01)	
2–5 let	71/1612	(4)	91/1667	(5)		0.81 (0.59–1.10)	
>5 let	127/2824	(4)	174/2849	(6)		0.72 (0.57–0.91)	
Bez předchozího IM	100/2659	(4)	128/2540	(5)		0.76 (0.58–0.98)	
Historie PCI/PTCA							0.85
Ano	201/4971	(4)	270/4905	(6)		0.74 (0.61–0.88)	
Ne	146/3342	(4)	190/3356	(6)		0.76 (0.61–0.94)	
Historie CABG							0.01
Ano	121/2232	(5)	117/2143	(5)		0.99 (0.77–1.28)	
Ne	226/6081	(4)	343/6118	(6)		0.66 (0.56–0.78)	
IM nebo PCI nebo CABG během 2 let							0.71
Ano	78/2269	(3)	102/2141	(5)		0.71 (0.53–0.95)	
Ne	269/6044	(4)	358/6120	(6)		0.76 (0.65–0.89)	

0,1 ← 1 → 10
Favours rivaroxaban 2.5 mg bid plus aspirin Favours aspirin alone

ICHS populace: Analýza podskupin dle věku⁹

	Rivaroxaban 2,5 mg bid plus ASA n/N (%)		ASA samotná n/N (%)		HR (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
MACE							
Věk							0.20
<65 let	69/1864	(4)	115/1890	(6)		0.61 (0.45–0.82)	
65–75 let	168/4707	(4)	223/4661	(5)		0.74 (0.61–0.91)	
≥75 let	110/1742	(6)	122/1710	(7)		0.87 (0.67–1.13)	
Závažné krvácení							
Věk							0.21
<65 let	25/1864	(1)	23/1890	(1)		1.11 (0.63–1.96)	
65–75 let	146/4707	(3)	90/4661	(2)		1.62 (1.24–2.10)	
≥75 let	92/1742	(5)	45/1710	(3)		2.02 (1.41–2.88)	
Čistý klinický benefit*							
Věk							0.21
<65 let	75/1864	(4)	121/1890	(6)		0.63 (0.47–0.84)	
65–75 let	199/4707	(4)	243/4661	(5)		0.81 (0.67–0.97)	
≥75 let	118/1742	(7)	130/1710	(8)		0.88 (0.68–1.12)	

0,1 Favours rivaroxaban 2.5 mg bid plus aspirin 1 Favours aspirin alone 10

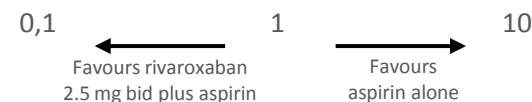
ICHS, ischemická choroba srdeční, MACE, primární cíl účinnosti složený z: infarktu myokardu, CMP a KV úmrtí.

* Čistý klinický benefit: MACE, fatální krvácení či krvácení do kritického orgánu.

⁹Connolly SJ et al, Lancet 2018;391:205–218

ICHHS populace: Analýza mezníků pro účinnost, bezpečnost a čistý klinický benefit⁹

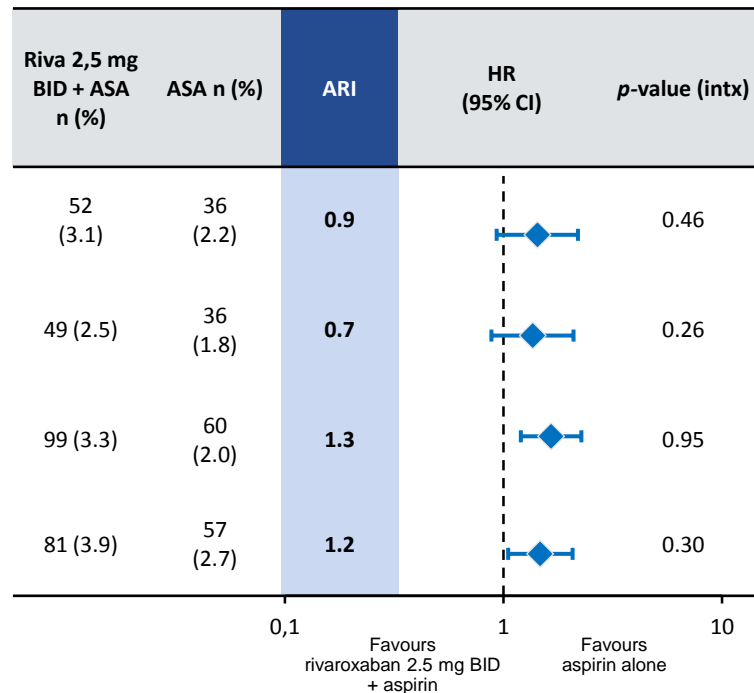
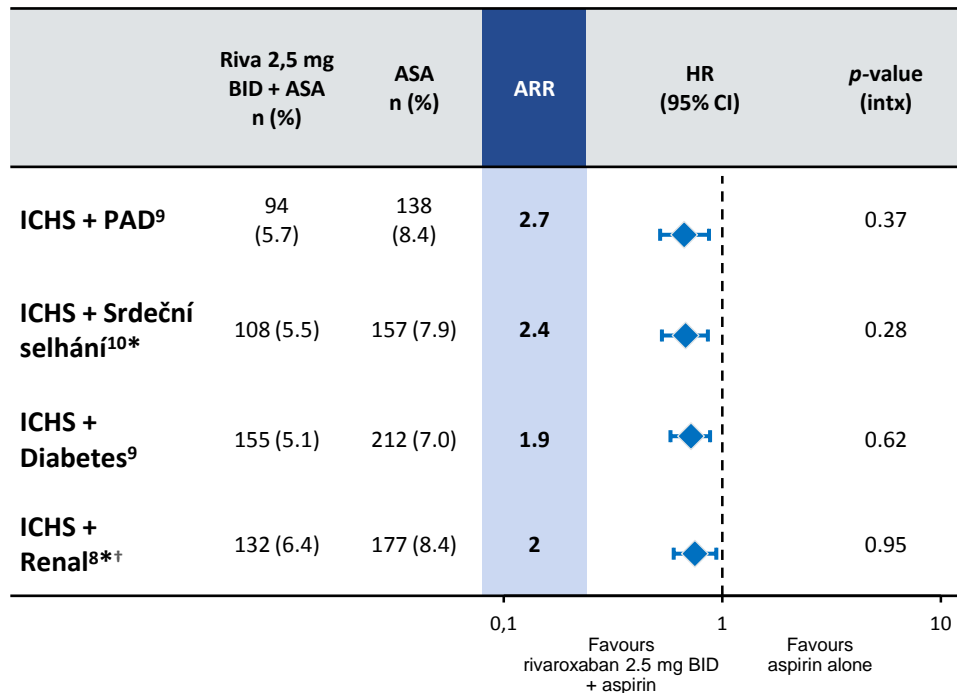
	Rivaroxaban 2,5 mg bid plus ASA n/N (%)		ASA samotná n/N (%)		HR (95% CI)	HR (95% CI)
MACE						
<1 rok	176/8313	(2)	221/8261	(3)		0.79 (0.65–0.96)
1–2 roky	113/7228	(2)	169/7125	(2)		0.66 (0.52–0.83)
>2 roky	58/3655	(2)	70/3621	(2)		0.82 (0.58–1.16)
Závažné krvácení						
<1 rok	163/8313	(2)	70/8261	(1)		2.32 (1.75–3.07)
1–2 roky	70/7189	(1)	59/7183	(1)		1.19 (0.84–1.68)
>2 roky	30/3628	(1)	29/3694	(1)		1.05 (0.63–1.75)
Čistý klinický benefit						
<1 rok	207/8313	(2)	237/8261	(3)		0.87 (0.72–1.04)
1–2 roky	124/7201	(2)	182/7112	(3)		0.67 (0.53–0.84)
>2 roky	61/3637	(2)	75/3604	(2)		0.80 (0.57–1.12)
Celková mortalita						
<1 rok	117/8313	(1)	145/8261	(2)		0.80 (0.63–1.02)
1–2 roky	93/7323	(1)	120/7242	(2)		0.77 (0.59–1.01)
>2 roky	52/3743	(1)	74/3762	(2)		0.70 (0.49–1.00)



Celkový benefit vaskulární dávky rivaroxabanu + ASA se vztahuje na pacienty ve vysokém riziku

MACE

Závažné krvácení

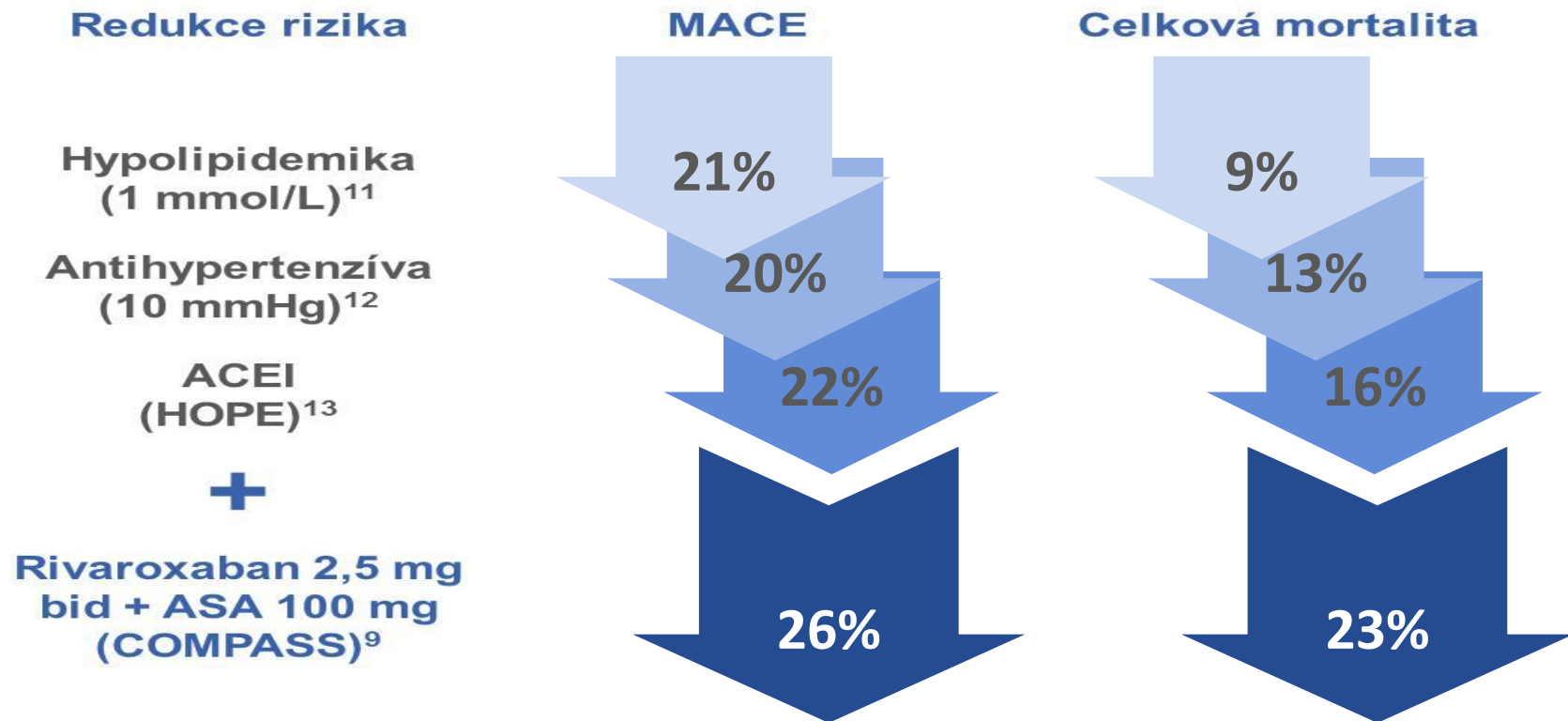


ICHS, ischemická choroba srdeční, MACE, primární cíl účinnosti složený z: infarktu myokardu, mrtvic a KV úmrtí; PAD, symptomatické postižení periferních tepen; ARR, absolutní redukce rizika *Data odvozená z celkové COMPASS populace, v které 91% pacientů mělo CAD; †CrCl <60 mL/min.

⁹Cannolly SJ et al. Lancet 2018;391:205–218; ¹⁰Branch K, presented at Heart Failure 2018, abstract 1591, available at www.clinicaltrialsresults.org

⁸Eikelboom JW et al. N Engl J Med 2017;377:1319–1330.

Vaskulární dávka rivaroxabanu + ASA poskytuje další benefit pro vysoce rizikové pacienty s ICHS



¹¹CTT Collaboration. *Lancet* 2015;385:1397–1405; ¹²Ettehad D et al. *Lancet* 2016;387:957–967; ¹³HOPE Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145–153; ⁹Connolly SJ et al. *Lancet* 2018;391:205–218.

Take home message

Nově koncipovaná vaskulární protekce u pacientů s ICHS kombinací 2 x 2,5 mg rivaroxabanu + ASA 100 mg vedla:

1. Ke snížení celkové mortality o 23 %
 2. K redukci MACE o 26 %
 3. Protekce byla konzistentní napříč všemi podskupinami a komorbiditami (PAD, diabetes, srdeční selhání, CKD, COPD ...)
- Zvýšené riziko krvácivých komplikací bylo pozorováno v časném období (do 1 roku) a u starších pacientů (> 65 let), nicméně čistý klinický benefit této terapie výrazně převyšuje uvedenou skutečnost.



**Bohuslav Fuchs:
Hotel Avion , Brno 1926-1927**



SPC Rivaxoxaban

Zkrácené informace o léčivém přípravku : ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC. Název přípravku: Xarelto 2,5 mg potahované tablety.

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg.

Indikace: Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů. Přípravek Xarelto, podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (IChS) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD).*

Dávkování a způsob podání: AKS: Doporučená dávka je 2,5 mg dvakrát denně. Pacienti by měli rovněž užívat denní dávku 75 100 mg ASA nebo denní dávku 75 100 mg ASA současně s denní dávkou 75 mg klopidogrelu nebo se standardní denní dávkou tiklopidinu. Léčba by měla být u jednotlivých pacientů pravidelně hodnocena vzhledem k závažnému riziku ischemické příhody oproti riziku krvácení. Rozhodnutí o prodloužení léčby nad 12 měsíců by mělo být provedeno individuálně u každého jednotlivého pacienta, protože zkušenosti s léčbou trvající déle než 24 měsíců jsou omezené. Léčbu přípravkem Xarelto je třeba zahájit ko nejdříve po stabilizaci AKS (včetně revascularizačních zákroků); nejdříve za 24 hodin po přijetí do nemocnice a v době, kdy by normálně byla ukončena parenterální antikoagulační léčba. IChS/PAD: Pacienti užívající Xarelto 2,5 mg dvakrát denně mají také užívat denní dávku 75 100 mg ASA. Doba trvání léčby má být stanovena pro každého jednotlivého pacienta na základě pravidelných hodnocení a má být vázáno riziko trombotických příhod oproti riziku krvácení. U pacientů s akutní trombotickou příhodou nebo výkonem na cévách a potřebou duální protidestičkové léčby má být vyhodnoceno pokračování podávání přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v závislosti na typu příhody nebo výkonu a protidestičkovém režimu. Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA plus klopidogrel/tiklopidin byla hodnocena pouze u pacientů s nedáváním AKS. Duální protidestičková léčba byla hodnocena v kombinaci s přípravkem Xarelto 2,5 mg dvakrát denně u pacientů s IChS/PAD.*

Pokud dojde k vynechání dávky, měl by pacient pokračovat užitím příští pravidelné dávky dle doporučeného dávkovacího schématu. Dávka se nezdvoujnásobuje, aby se nahradila vynechaná dávka. Dávka se neupravuje s ohledem na věk, hmotnost a pohlaví. Podávání přípravku Xarelto dětem do 18 let se nedoporučuje. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku Xarelto těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablčnickým pyré a poté podána perorálně. Rozdrcená tableta přípravku Xarelto může být také podána gastrickou sondou poté, co je potvrzeno správné umístění sondy v žaludku. Rozdrcená tableta by měla být podána žaludeční sondou v malém množství vody a smíchána s vodou nebo při propiáchnutá vodou. Informace o predechov z antagonistů vitamínu K a parenterálních antikoagulanci na Xarelto a naopak – viz plně znění SPC.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku, Klinicky významné aktivní krvácení. Léze nebo stavy s významným rizikem závažného krvácení jako např.: současné nebo nedávno prodělané ulcerace GIT, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo nichy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jicnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku. Souběžná léčba jiným antikoagulačním přípravkem se nedoporučuje (vyjímky – viz plně znění SPCsouběžná léčba AKS protidestičkovou léčbou u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody a/nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA). Souběžná léčba IChS/PAD s ASA u pacientů s předchozím hemoragickým nebo lakunárním typem cévní mozkové příhody nebo souběžná léčba IChS/PAD s ASA u pacientů s jakoukoli cévní mozkovou příhodou během minulého měsíce.* Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotiky stupně Child-Pugh B a C. Těhotenství a kojení.

Zvláštní upozornění a opatření: U pacientů s AKS byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg hodnocena v kombinaci s protidestičkovými látkami: ASA v monoterapii nebo ASA plus klopidogrel/tiklopidin. Léčba v kombinaci s jinými protidestičkovými látkami, např. prasugrelem nebo tikagrelorem, nebyla studována a nedoporučuje se. U pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod s IChS/PAD byla účinnost a bezpečnost přípravku Xarelto 2,5 mg hodnocena pouze v kombinaci s ASA.* Pacienti, kteří při léčbě trpí závratěmi či prodělali synkopu, by neměli řídit a obsluhovat stroje. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xarelto je třeba přerušit. Častěji bylo pozorováno slizniční krvácení a anémie. Doporučuje se sledování a event. vyšetření hemoglobinu/hematokritu, zvláště u rizikových skupin pacientů.* Se zvyšujícím se věkem se může zvyšovat riziko krvácení. Ledvinová nedostatečnost: Xarelto je u pacientů s clearance kreatininu 15 – 29 ml/min nutno používat s opatrností, použít se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min. U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 30 – 49 ml/min) užívajících současně léky zvyšující plazmatické koncentrace rivaroxabanu musí být přípravek Xarelto používán s opatrností. Podávání s opatrností při současném podávání přípravků ovlivňujících krevní srážlivost (např. nesteroidní antirevmatika, kyselina acetylsalicylová, antiagregancia nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)) u pacientů s rizikem krvácení gastrointestinální choroby lze zvážit profylaktickou léčbu. Pacienti léčení přípravkem Xarelto a ASA nebo kombinací Xarelto a ASA plus klopidogrel/tiklopidin by měli užívat souběžnou léčbu NSAID pouze tehdy, jestliže výhody převáží riziko krvácení. Jiné rizikové faktory krvácení: rivaroxaban je nutno používat s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, například v těchto situacích: krvácivé poruchy, léčbou neupravená těžká arteriální hypertenze, gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvávkovým komplikacím, cévní retinopatie, bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze. Přípravek musí být používán s opatrností u pacientů s AKS a IChS/PAD ve věku > 75 let, pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, dále u pacientů s nižší tělesnou hmotností (< 60 kg), pokud je podáván společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin. Pacienti s chlopennými náhradami: Bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto bylo hodnoceno u pacientů se srdečními chlopennými náhradami; proto neexistují žádné údaje podporující tvrzení, že Xarelto poskytuje odpovídající antikoagulační u této skupiny pacientů. Léčba přípravkem Xarelto se u těchto pacientů nedoporučuje.* Spinální/epidurální anestezie nebo punkce: S použitím v těchto situacích nejsou klinická zkušenosti. Více informací – viz plně znění SPC. Pokud je nutná invazivní procedura nebo chirurgický zákrok, měl by být přípravek Xarelto 2,5 mg vysazen minimálně 12 hodin před zákrokem, pokud je to možné a na základě klinického posouzení lékařem. Pokud má pacient podstoupit elektivní operaci a antiagregační účinek není žádoucí, je třeba inhibitory agregace krevních destiček vysadit podle pokynů výrobce k předepisování přípravku. Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení oproti neodkladnosti zákroku. Léčba má být znovu zahájena ko nejdříve, pokud to situace umožní a je nastolena hemostáza. Hladiny rivaroxabanu měřené kalibrovanou kvantitativní analýzou anti-faktoru Xa mohou být užitečné ve vyjimečných situacích, kdy znalost expozice rivaroxabanu může pomoci při klinických rozhodováních. Pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukozy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Fertilita, těhotenství a kojení: Přípravek je kontraindikován během těhotenství a kojení. Účinky na fertilitu nejsou známy.

Interakce: Současné podání se silnými inhibitory CYP3A4 a současně P-gp (např. azolová antimykotika a inhibitory proteáz HIV) se nedoporučuje. Je potřeba se vyhnout současnému podávání silných induktorů CYP 3A4 (např. rifampicin) pokud není pacient pozorně sledován kvůli známám a příznakům trombozy. Interakce s klaritromycinem, erythromycinem a flukonazolem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoké rizikových skupin pacientů.* Dronedaron by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům. Opatrnost je nutná při podání jiných přípravků ovlivňujících krevní srážlivost, SSRI/SNRI: Stejně jako u jiných antikoagulačních přípravků je možné, že pacienti budou v případě současného užívání s přípravky SSRI nebo SNRI v důsledku jejich hlášeného účinku na krevní destičky vystaveni zvýšenému riziku krvácení. Při současném užívání v klinickém programu s rivaroxabanem byla u všech léčebných skupin pozorována numericky vyšší četnost závažného i méně závažného klinicky významného krvácení.*

Nežádoucí účinky: Časté: anémie, závratě, bolest hlavy, oční krvácení vč. spojivkové, hypotenze, hematom, epistaxe, hemoptýza, gingivální krvácení, krvácení z GIT, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea, zácpa, průjem, zvýšení transamináz*, pruritus, vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení, bolest v konečnatích, urogenitální krvácení, porucha funkce ledvin, horečka, periferní edém, pokles celkové síly a energie*, pooperační krvácení, kotelce, sekrece z ran. Méně časté: trombocytóza, trombocytopenie*, alergické reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém*, mozkové a intrakraniální krvácení, synkopa, tachykardie, sucho v ústech, porucha jater, zvýšení hladiny bilirubinu, ALP, GGT*, kopřivka, hemartróza, pocit indispozice, zvýšení hladiny LDH, lipázy, amylázy. Vzácné: žloutenka, zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu*, cholestáza*, hepatitís*, krvácení do svalů, lokalizovaný edém, cévní pseudoaneurysma. Velmi vzácné: anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza*, DRESS syndrom*. Není známo: kompartment syndrom sekundárně po krvácení, renální selhání/akutní renální selhání sekundárně po krvácení.

Podmínky uchování: Žádné zvláštní podmínky.

Držitel rozhodnutí o registraci: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo.

Registrační číslo: EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047.

Datum poslední revize textu: 23. srpna 2018.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 271/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

L.C.MA.09.2018.0421 * * Všimněte si, prosím, změny (změn) v informacích o léčivém přípravku. **PP-XAR-CZ-0086-1 5/2019**