

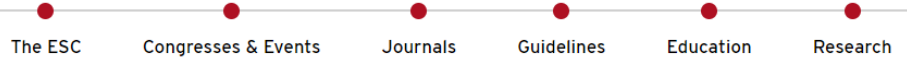
# NOAH-AFNET 6 (Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes)

Ondřej Ludka



Všeobecná interní klinika FN Brno a LF MU

# NOAH-AFNET 6



European Society of Cardiology > The ESC > ESC Press Office > Press releases

## ESC Press Office

Press releases

Press Services & Media Alerts

ESC Congresses

Fact sheets

ESC Media and Embargo Policy

## Oral anticoagulation is not effective in patients with atrial high-rate episodes

NOAH-AFNET 6 trial presented in a Hot Line Session today at ESC Congress 2023

25 Aug 2023

**Topic(s):** *Atrial Fibrillation; Cardiovascular Pharmacotherapy;*

**Amsterdam, Netherlands - 25 Aug 2023:** Blood thinners (anticoagulants) cause bleeding without preventing stroke in patients with atrial high rate episodes (AHRE), but without electrocardiogram (ECG)-diagnosed atrial fibrillation, according to late breaking research presented in a Hot Line session today at ESC Congress 2023 and simultaneously published in the *New England Journal of Medicine*.<sup>1</sup>

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 28, 2023

VOL. 389 NO. 13

## Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes

P. Kirchhof, T. Toennis, A. Goette, A.J. Camm, H.C. Diener, N. Becher, E. Bertaglia, C. Blomstrom Lundqvist, M. Borlich, A. Brandes, N. Cabanelas, M. Calvert, G. Chlouverakis, G.-A. Dan, J.R. de Groot, W. Dichtl, B. Kravchuk, A. Lubiński, E. Marijon, B. Merkely, L. Mont, A.-K. Ozga, K. Rajappan, A. Sarkozy, D. Scherr, R. Sznajder, V. Velchev, D. Wichterle, S. Sehner, E. Simantirakis, G.Y.H. Lip, P. Vardas, U. Schotten, and A. Zapf, for the NOAH-AFNET 6 Investigators\*

# Úvod

- AK snižují riziko iCMP u pacientů s fisi - včasnější detekce fisi + včasnější zahájení AK
- Implantované přístroje (PM, CRT, ICD, implantabilní záznamníky) - detekce krátkých epizod síňových arytmií - epizody rychlé frekvence síní (atrial high-rate episodes - AHRE)
- AHRE vzácné a epizodické - obvykle nediodagnostikovány u pac. nepodstupujících dlouhodobé monitorování
- Elektrická aktivita během AHRE podobná aktivitě během fisi – zahajována AK, zejména u pac. s RF pro CMP nebo u AHRE > 24 hod.
- Subanalýza studie MOST (AHRE - > 220/min., > 5 min.) – za 27 měsíců alespoň jednu epizodu AHRE 51% pacientů, AHRE nezávisle asociovány se zvýšeným rizikem úmrtí nebo CMP, 1/5 pac. asymptomatická
- Studie ASSERT (≥ 65 let s HT bez fisi, AHRE - > 190/min., > 6 min.) - po 2,5 letech AHRE asociována s 2,5x zvýšením rizika iCMP nebo systémové embolie.
- Při absenci fisi AK obecně neúčinná v prevenci CMP u pac., kteří prodělali embolickou CMP neznámého původu nebo u pac. se SS
- NOAH-AFNET 6 - cílem porovnat účinnost a bezpečnost léčby edoxabanem s účinností a bezpečností bez antikoagulace u pacientů s AHRE s rizikovými faktory pro CMP

# Metodika

- Dvojitě slepá, randomizovaná, událostmi řízená studie iniciovaná zkoušejícími
- 206 pracovištích v 18 evropských zemích

## Kritéria pro zařazení

- Věk  $\geq 65$  let
- bez anamnézy fisi
- AHRE detekované implantovanými zařízeními alespoň 2 měsíce po implantaci zařízení
- Kvalifikační AHRE - síňová frekvence  $\geq 170$ /min. a musela trvat  $\geq 6$  min.
- 1 RF pro CMP (SS, HT, DM, předchozí CMP, TIA, předchozí IM, aortální plak nebo onemocnění periferních tepen) nebo věk  $\geq 75$  let

## Kritéria pro vyřazení

- Fisi dokumentovaná pomocí EKG, AKS, PCI nebo CABG do 30 dnů před zařazením, očekávaná délka života < 12 měs., KI perorální antikoagulace, indikace pro DAPT či jiná indikace pro perorální antikoagulaci

## FU

- každých 6 měs. - klinické vyšetření, zachycení AHRE z implantabilních zařízení, EKG, posouzení kritérií pro snížení dávky edoxabanu a indikaci ASA a výdej dávek edoxabanu nebo placebo

# Metodika

- Velikost populace – původní odhad 3400 pac., na základě průběžné analýzy snížen na 2538 pac.
- Celkový počet pacientů, u kterých byl proveden screening, není bohužel znám
- Randomizace 1:1 (edoxaban 60mg nebo placebo)
- Randomizace stratifikována podle indikace k léčbě ASA (on. perif. nebo koron. tepen, předchozí IM nebo CMP)
- Indikaci k léčbě ASA - zkoušející lékař při vstupní návštěvě a pokaždé, když byl vydán zkušební lék
- Skupina s placebem - buď žádná účinná látka nebo ASA v dávce 100mg
- Kritéria pro snížení dávky edoxabanu na 30mg ( $\leq 60$  kg, clearance kreatininu 15-50 ml/min. nebo současné užívání silných inhibitorů P-glykoproteinu)

## **Primární ukazatel účinnosti**

- první výskyt složený z KV úmrtí, CMP nebo systémové embolie, hodnocený v analýze doby do události

## **Primární bezpečnostní ukazatel**

- složený z úmrtí z jakékoli příčiny nebo velkého krvácení

## **Klíčové sekundární ukazatele**

- jednotlivé složky primárního ukazatele účinnosti a bezpečnosti, ukazatel složený z CMP nebo systémové embolie, kognitivní funkce, kvalita života, spokojenost a symptomy pacienta a funkční stav

# Demografické a klinické charakteristiky pacientů

Od 24.6.2016 do 6.9.2022 randomizováno 2608, hodnoceno 2536 pacientů  
 Etnická skupina a rasa nebyly systematicky zaznamenávány, pacienti byli především běloši

charakteristika	edoxaban (N = 1 270)	placebo (N = 1 266)	celkem (N = 2 536)
věk (roky)	77,4 ± 6,5	77,5 ± 6,8	77,5 ± 6,7
věk ≥ 75 let (%)	66,5	67,5	67
ženské pohlaví (%)	36,9	37,9	37,4
<b>zařízení užitá k detekci AHRE (%)</b>			
▪ pacemaker	80,1	83,3	81,7
▪ ICD	7,9	7,0	7,4
▪ CRT	10,9	8,9	9,9
▪ implantovaný smyčkový záznamník	1,2	0,8	1,0
medián trvání AHRE (h)	2,8	2,8	2,8
AHRE s frekvencí > 200/min (%)	97,2	96,9	97,1
medián CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skóre	4	4	4
medián CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VA skóre	3	3	3
srdeční selhání (%)	28,4	26,5	27,4
hypertenze (%)	86,3	87,6	86,9
diabetes mellitus (%)	27,6	26,1	26,9
předchozí CMP nebo TIA (%)	9,6	10,3	10,0
předchozí infarkt myokardu, PCI, CABG (%)	27,8	25,0	26,4
indikace k léčbě ASA při randomizaci (%)	53,9	53,9	53,9
indikace k léčbě edoxabanem 30 mg denně (%)	28,7	30,2	29,5
odhadovaná kreatininová clearance (ml/min)	66,4 ± 23,6	65,7 ± 23,2	66,0 ± 23,4
hemoglobin (g/l)	138,9 ± 17,5	138,6 ± 16,9	138,8 ± 17,2
tepová frekvence (tepů/min)	68,9 ± 10,8	68,4 ± 10,8	68,6 ± 10,8
<b>kardiovaskulární farmakoterapie (%)</b>			
▪ betablokátory	58,7	58,8	58,7
▪ antihypertenzní terapie	91,4	91,3	91,4
▪ ACEI/ARB/sakubitril-valsartan	70,4	69,5	70,0
▪ kličková diuretika	25,7	26,5	26,1
▪ antagonisté mineralokortikoidních receptorů	16,5	15,1	15,8
▪ statiny	60,3	58,6	59,5

# Výsledky NOAH-AFNET 6

## Skupina s edoxabanem

- Z 1270 pacientů 365 (28,7 %) splnilo kritéria pro snížení dávky na 30 mg na začátku studie
- K vysazení edoxabanu došlo po mediánu 16,8 měsíce (rozmezí 6,1 až 30,0)
- Celkem 134 pacientů svůj souhlas stáhlo
- Fibrilace síní se vyvinula u 232 pacientů (8,7 % na paciento-rok)

## Skupina s placebem

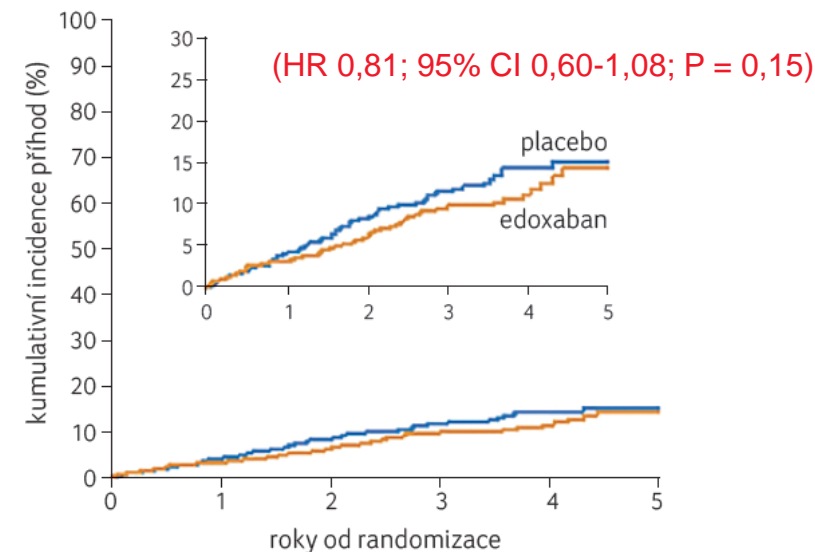
- Z 1266 pacientů dostalo 683 (53,9 %) pacientů ASA
- K vysazení placeba došlo po mediánu 16,7 měsíce (rozmezí 6,2 až 31,4)
- Celkem 134 pacientů svůj souhlas stáhlo
- Fibrilace síní se rozvinula u 230 pacientů (8,8 % na paciento-rok)

# Ukazatele účinnosti NOAH-AFNET 6

- Studie předčasně ukončena, se střední dobou sledování 21 měsíců, na základě obav o bezpečnost a výsledků nezávislého hodnocení marnosti podávání edoxabanu
- V době ukončení plánovaný nábor již ukončen a 184 z 220 plánovaných primárních ukazatelů účinnosti se vyskytlo v průběhu střední doby sledování 21 měsíců v obou skupinách

ukazatel	edoxaban (N = 1 270) (%/pacientorok)	placebo (N = 1 266) (%/pacientorok)	HR
primární složený cílový ukazatel	3,2	4,0	0,81
ischemická CMP	0,9	1,1	0,79
systémová embolizace	0,5	1,1	0,51
■ infarkt myokardu	0,4	0,6	-
■ plicní embolie	0,1	0,4	-
■ končetinová embolie	< 0,1	0,1	-
■ břišní embolie	0	0,1	-
kardiovaskulární úmrtí	2,0	2,2	0,9
■ úmrtí na infarkt myokardu	< 0,1	0,2	-
■ náhlá srdeční smrt	0,7	0,5	-
■ úmrtí na srdeční selhání	0,5	0,6	-
■ úmrtí na CMP	< 0,1	0,1	-
■ úmrtí na kardiovaskulární krvácení	0,1	< 0,1	-
■ úmrtí z dalších kardiovaskulárních příčin	< 0,1	0,2	-
■ úmrtí z neznámých příčin, počítáno jako kardiovaskulární příčiny	0,6	0,7	-
MACE	3,6	4,1	0,89
ischemická CMP nebo systémová embolizace	1,0	1,5	0,65

A CMP, systémová embolie, úmrtí z kardiovaskulárních příčin



počet pacientů v riziku (počet příhod)

edoxaban	1 270 (37)	873 (20)	559 (19)	327 (3)	148 (4)	42
placebo	1 266 (44)	822 (30)	534 (16)	329 (7)	137 (1)	50

Průměrné skóre EQ-5D-5L se v průběhu času zhoršovalo bez rozdílu mezi skupinami

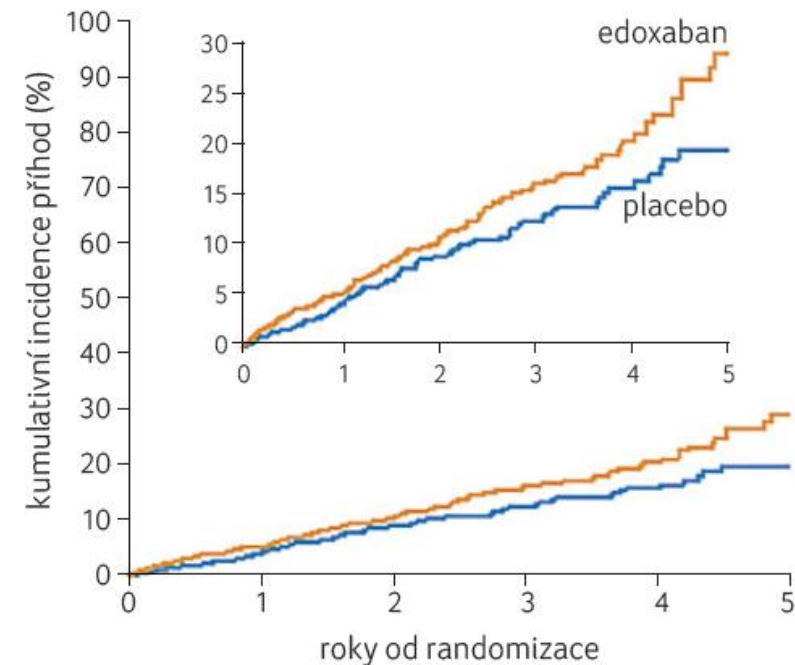
Ostatní pacienti hlášené výsledky, kognitivní funkce a funkční stav se v průběhu času výrazně nezměnily a byly podobné v obou sk.



# Ukazatele bezpečnosti NOAH-AFNET 6

ukazatel	edoxaban (N = 1 270) (%/pacientorok)	placebo (N = 1 266) (%/pacientorok)	HR	hodnota p
složený cílový ukazatel bezpečnosti	5,9	4,5	1,31	0,03
úmrť z jakékoliv příčiny	4,3	3,7	1,16	0,28
■ kardiovaskulární úmrť	2,0	2,2	-	-
■ úmrť související s karcinomem	0,8	0,4	-	-
■ úmrť související s covidem-19	0,6	0,5	-	-
■ úmrť související s akutní infekcí či sepsí	0,5	0,4	-	-
■ úmrť v důsledku křehkosti nebo stáří	0,1	0,1	-	-
■ úmrť následkem nehody nebo polytraumatu	0,1	< 0,1	-	-
■ úmrť v důsledku onemocnění plic	0,1	< 0,1	-	-
■ úmrť v důsledku akutní břišní příhody	0	0,1	-	-
■ úmrť související s ledvinami	< 0,1	0	-	-
■ úmrť související s demencí	0	< 0,1	-	-
■ sebevražda	< 0,1	0	-	-
velké krvácení	2,1	1,0	2,1	0,002
průměrný počet velkých krvácivých příhod na pacienta	0,06	0,02	3,06	< 0,001

## B velké krvácení nebo úmrť z jakýchkoliv příčin



### počet pacientů v riziku (počet příhod)

edoxaban	1 270 (57)	866 (41)	551 (30)	324 (11)	145 (10)	44
placebo	1 266 (42)	829 (36)	538 (17)	332 (9)	138 (5)	49

HR 1,31; 95% CI 1,02-1,67; P = 0,03

# Limitace studie NOAH-AFNET 6

- Vzhledem k předčasnému ukončení nemá studie dostatečnou sílu pro detekci nebo vyloučení malého příznivého účinku perorální antikoagulace na prevenci CMP
- Nálezy s edoxabanem nelze zobecnit na jiné DOAC
- Studie NOAH-AFNET 6 zahrnovala převážně bělochy v Evropě, výsledky se tedy mohou u jiných rasových a etnických skupin lišit
- Nízký výskyt CMP, který byl pozorován v této studii a ve studii LOOP, naznačuje, že kromě predikce klinického rizika pro CMP jsou potřebné i další metody ke zlepšení odhadu rizika CMP u pacientů s občasnými síňovými arytmiemi zjištěnými dlouhodobým sledováním při rozhodování o použití antikoagulace

# Diskuze

- Incidence příhod obecně v očekávaných rozmezích, s výjimkou nízkého výskytu CMP v obou sk.
- Klinické charakteristiky populace ve studii NOAH-AFNET 6 v souladu s charakteristikami pac. s fisi s vysokým rizikem CMP, kteří nejsou léčeni AK.
- Výskyt CMP ve studii NOAH-AFNET 6 podstatně nižší než výskyt v kohortové studii zahrnující švédské pac. s fisi a skóre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 4, kteří nebyli léčeni AK.
- Incidence CMP bez AK ve studii NOAH-AFNET 6 nižší než u pac. s fisi, kterým byla přiřazena léčba ASA ve studii AVERROES, než u pac., kteří byli bez AK ve studii ELDERCARE-AF a u pac. bez AK (ASA) ve studiích s antagonisty vitamínu K.
- Výskyt CMP u pac., kteří ve studii NOAH-AFNET 6 nedostávali AK byl nižší než u pac. s fisi, kteří dostávali edoxaban ve studii ENGAGE AF-TIMI 48.
- Vyšší výskyt velkého krvácení u pac. ve skupině s edoxabanem očekávaným vedlejším účinkem AK. Pozorované výskyty velkého krvácení jsou v souladu s výskytem velkého krvácení u pacientů, kteří dostávali edoxaban ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, ve studii ELDERCARE-AF a v klinické praxi.

# Závěr

Ve studii zahrnující pacienty, kteří měli AHRE bez fibrilace síní a kteří byli ve věku 65 let nebo starší a měli jiné rizikové faktory pro CMP, nebyla incidence kombinované kardiovaskulární smrti, CMP nebo systémové embolie s edoxabanem významně odlišná od placeba, ale léčba edoxabanem vedla k vyššímu výskytu složeného cílového ukazatele úmrtí nebo velkého krvácení.

# Děkuji za pozornost

