

# ANTIKOAGULACE U PACIENTA S FIBRILACÍ SÍNÍ A S NESTABILNÍ (HORŠÍCÍ SE) RENÁLNÍ FUNKCÍ

České kardiologické dny 2016  
Symposium společnosti Bayer



**Prof. MUDr Vladimír Tesař, DrSc.**

**MUDr Jan Vachek**

**Klinika nefrologie 1.LF UK a VFN, Praha**

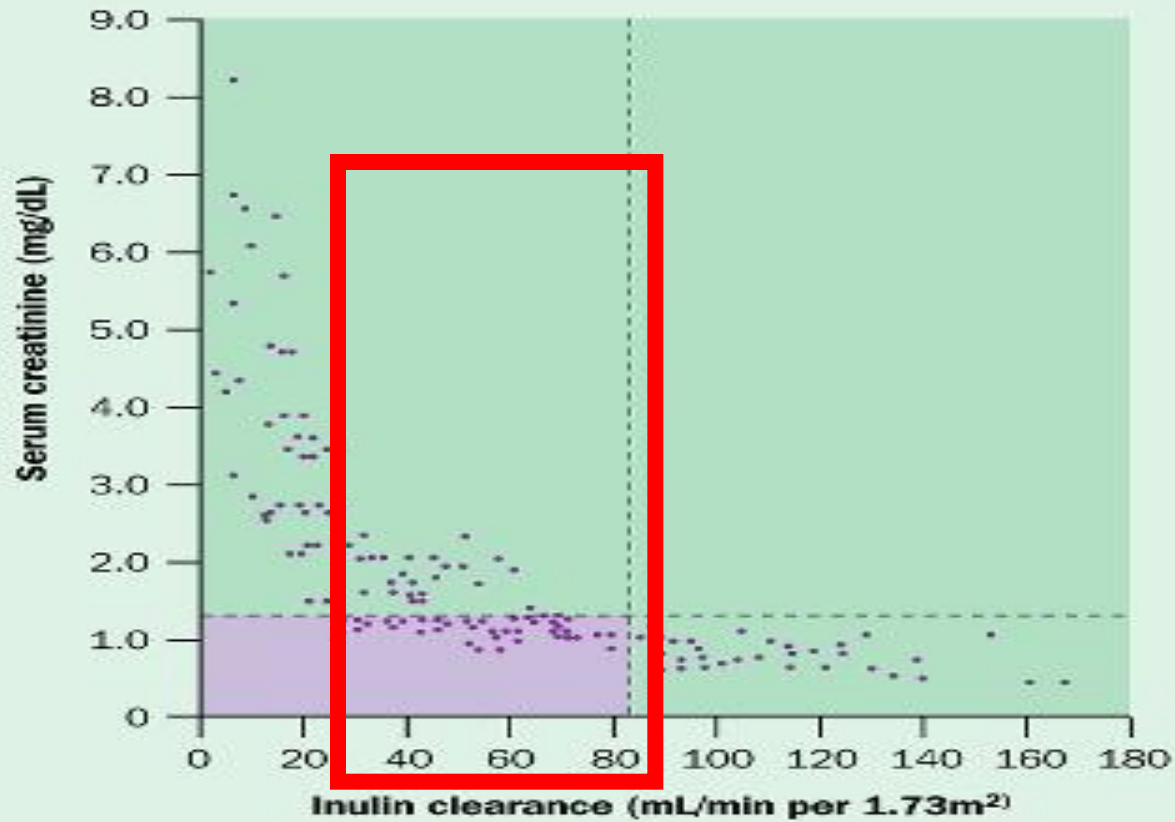
# Stadia chronického onemocnění ledvin dle NKF

	<b>GF (ml/s)</b>	<b>prevalence (%)</b>
<b>1 Poškození ledvin</b>	<b>&gt; 1,5</b>	<b>3,3</b>
<b>2 Mírné snížení GF</b>	<b>1,0 – 1,49</b>	<b>3,0</b>
<b>3 Střední snížení GF</b>	<b>0,5 – 0,99</b>	<b>4,3</b>
<b>4 Těžké snížení GF</b>	<b>0,25 – 0,49</b>	<b>0,2</b>
<b>5 Selhání ledvin</b>	<b>&lt; 0,25</b>	<b>0,1</b>
<b>Celkem</b>		<b>10,9</b>
<b>Celkem 3-5</b>	<b>&lt; 1,0</b>	<b>4,6</b>

**Epidemiologická data dle studie NHANES III**

(Coresh et al., AJKD, 2003, 41: 1 – 12)

## Relationship between serum creatinine and glomerular filtration rate



# ODHAD GLOMERULÁRNÍ FILTRACE DLE SÉROVÉHO KREATININU

**Vzorec dle Cockcrofta a Gaulta:**

$$(140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost} / 49 \cdot S_{\text{kr}}$$

**Vzorec dle studie MDRD:**

$$3,1 \cdot (0,0113 \cdot S_{\text{kr}})^{-1,154} \cdot \text{věk}^{-0,203}$$

**Vzorec dle studie CKD-EPI:**

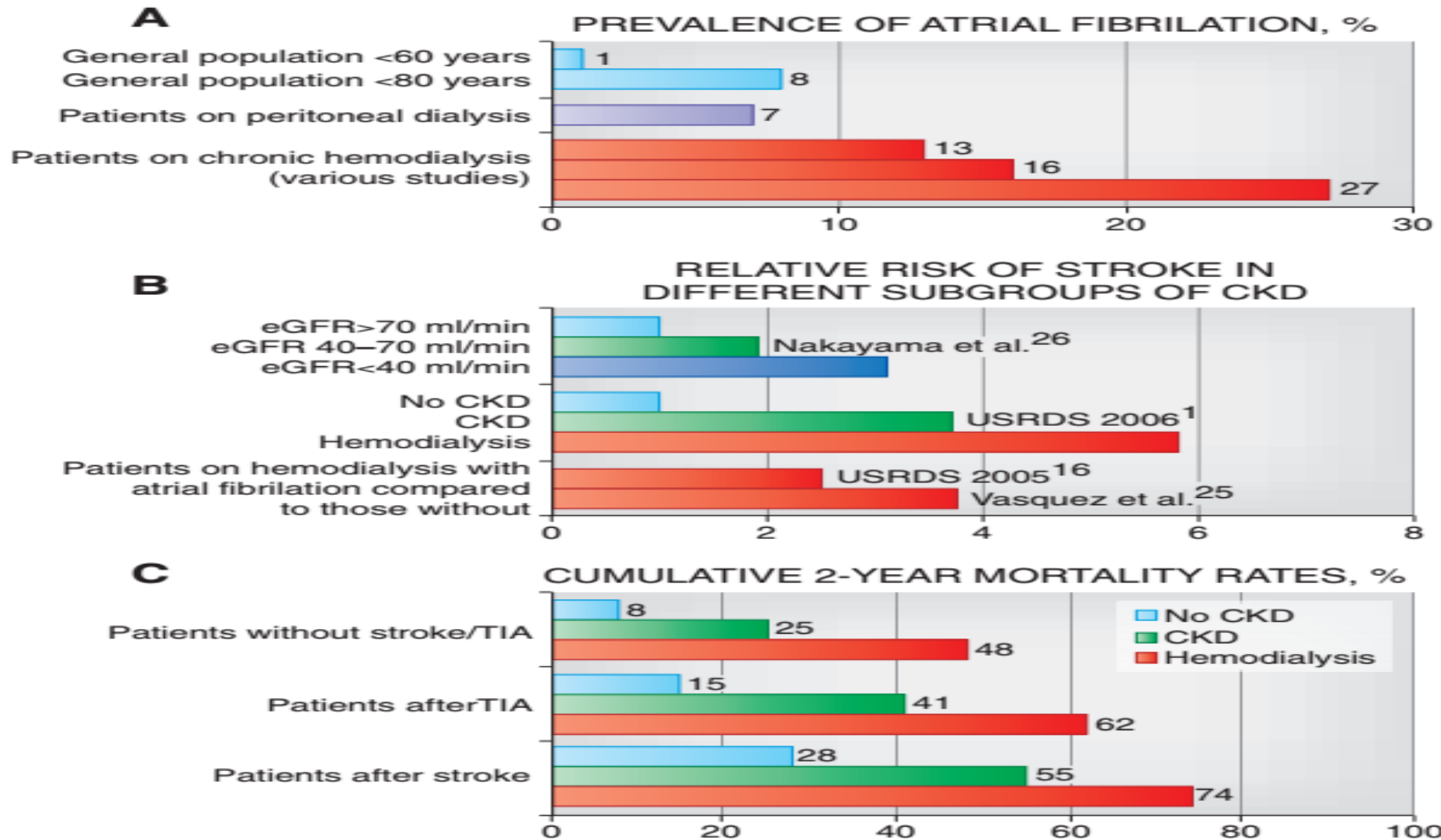
$$2,35 \cdot (S_{\text{kr}}/79,6)^{-0,411} \cdot 0,993^{\text{věk}}$$

# Dilemmas in the Management of Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease

*J Am Soc Nephrol* 20: 705–711, 2009.

Holger Reinecke,\* Eva Brand,† Rolf Mesters,‡ Wolf-Rüdiger Schäbitz,§ Marc Fisher,|| Hermann Pavenstädt,† and Günter Breithardt\*

Pacient s CKD mají ↑ prevalenci AF i CMP a ↑ mortalitu

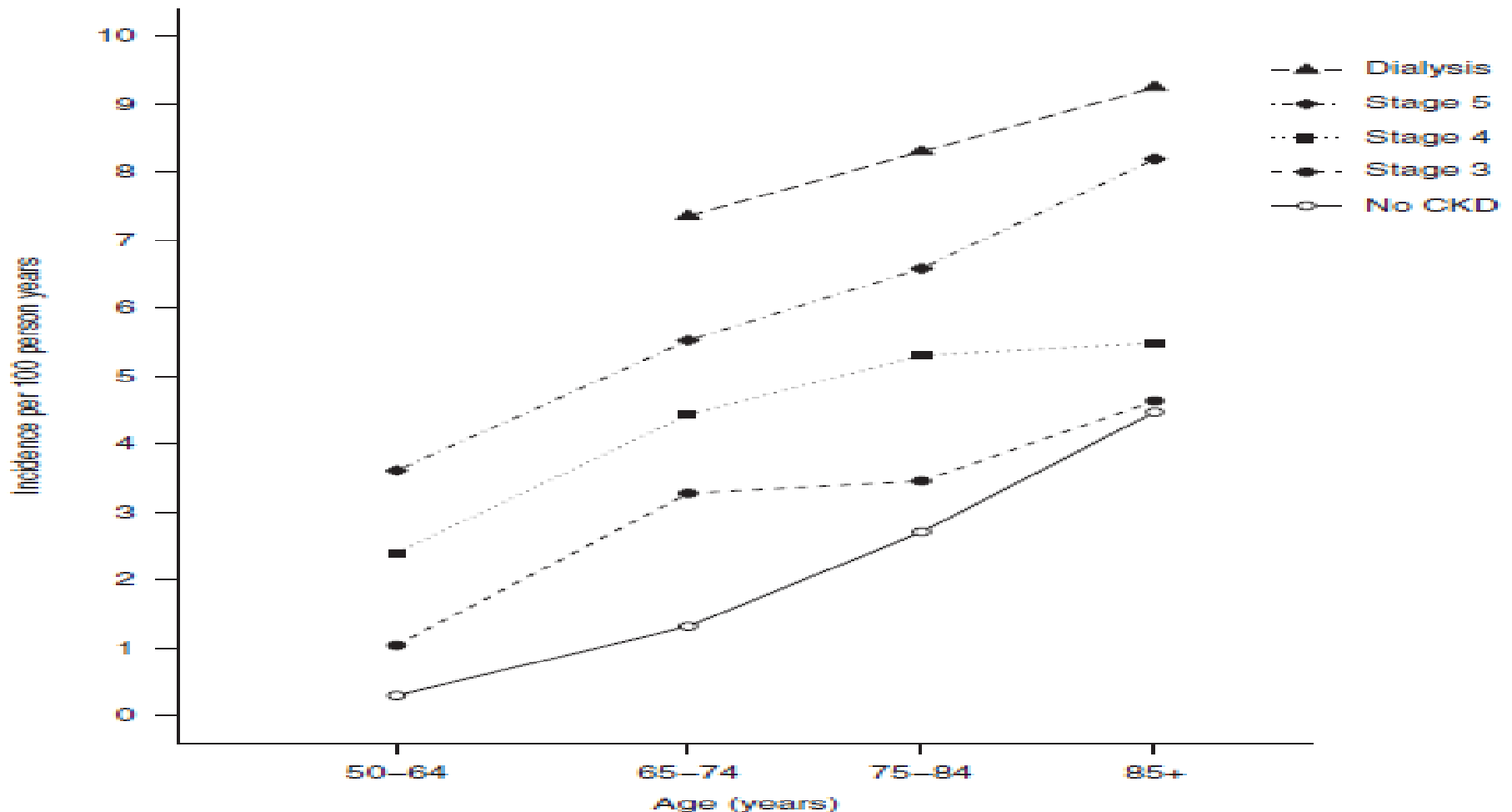


# Evidence for the Prevention and Treatment of Stroke in Dialysis Patients

*Seminars in Dialysis*—Vol 28, No 1 (January–February) 2015  
pp. 35–47

William Herrington,\*† Richard Haynes,\*† Natalie Staplin,\* Jonathan Emberson,\*  
Colin Baigent,\* and Martin Landray\*

## Incidence CMP stoupá s progresí CKD

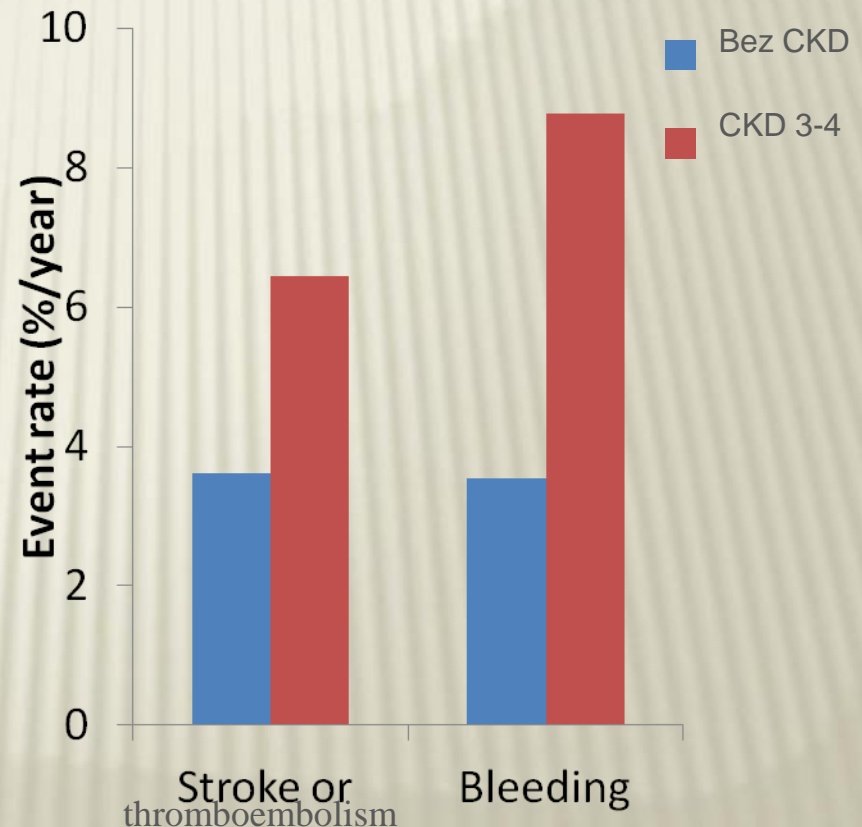




# AF U PACIENTŮ SE STŘEDNĚ TĚŽKOU RENÁLNÍ INSUFICIENCÍ

- × Každý třetí pacient s AF má chronické onemocnění ledvin (CKD)<sup>1</sup>
- × Pacienti s AF a CKD 3-5 mají vyšší riziko krvácení i CMP<sup>2</sup>
- × Pacient s AF a CKD 3-4 je méně často léčen warfarinem, nebo léčen nedostatečně<sup>3</sup>

Dánský registr<sup>2</sup> (N=132,372)  
(~28% pacientů léčeno warfarinem)



# WARFARIN A LEDVINY<sup>1</sup>

- × Dlouhodobě užíván a (donesdávna) jediná možnost p.o. antikoagulace při eGFR < 15 ml/min
- × Přesto u CKD rizikový

lékové interakce

warfarinem indukovaná nefropatie<sup>2</sup>

cévní kalcifikace<sup>3</sup>

kalcifikující uremická arteriolopatie - kalcifylaxe<sup>3</sup>

kožní nekrózy<sup>1</sup>

riziko krvácení do CNS<sup>4</sup>

1. SPC warfarin dle INN, www.sukl. Cz 2. Brodsky SV, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int.* 2011 Jul;80(2):181-9. doi: 10.1038/ki.2011.44. Epub 2011 Mar 9. PubMed PMID: 21389969; PubMed Central PMCID: PMC3675881.

3. Kalcifikující uremická arteriolopatie (kalcifylaxe), S. Dusilová Sulková 4. Warfarin use and risk of stroke in patients with AF undergoing HD, Lee et al, 2016



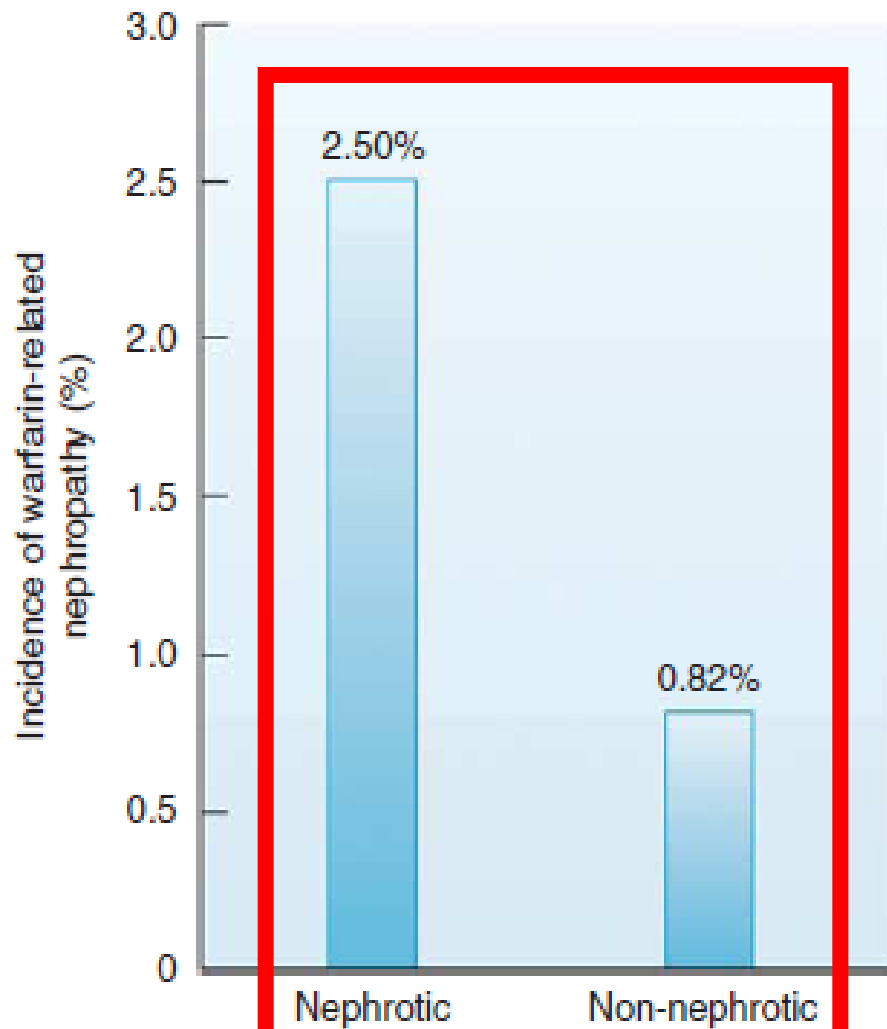
# Warfarin a lékové interakce

- **velmi časté**
- **warfarin se metabolizuje CYP2A9**
- **polymorfismy CYP2A9 ovlivňují dávku nutnou k dosažení terapeutického účinku**
  
- **nejvýznamnější interakce s warfarinem zvyšující jeho účinnost:**
  - **a. antibiotika – amoxycillin, clarithromycin, norfloxacin, TMP-SMX**
  - **b. inhibitory protonové pumpy – omeprazol**
  - **c. amiodaron**
  
- **Nízkodávkovaná ASA – zvyšuje cca 3x riziko krvácení do GIT u pacientů na warfarinu**

# Warfarin-related nephropathy: another newly recognized complication of an old drug

Dana V. Rizk<sup>1</sup> and David G. Warnock<sup>1</sup>

*Kidney International* (2011) **80**, 131–133.



**„Warfarinová nefropatie“** -  
- náhlé zhoršení  
renální funkce,  
krvácení do glomerulů  
a přítomnost  
erytrocytárních válců  
v tubulech

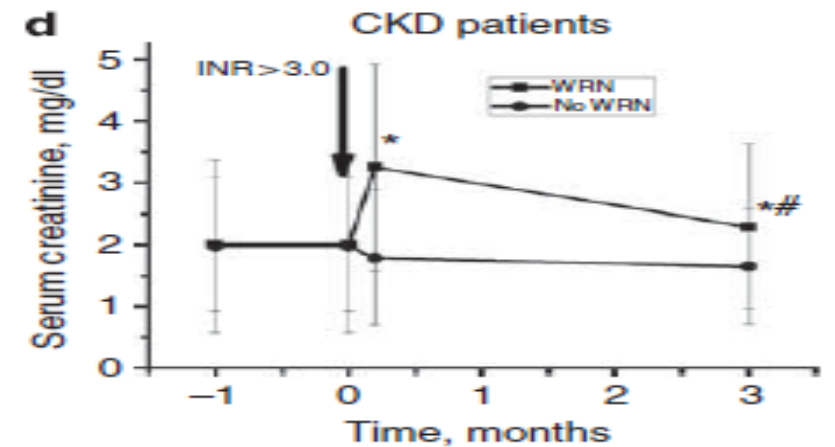
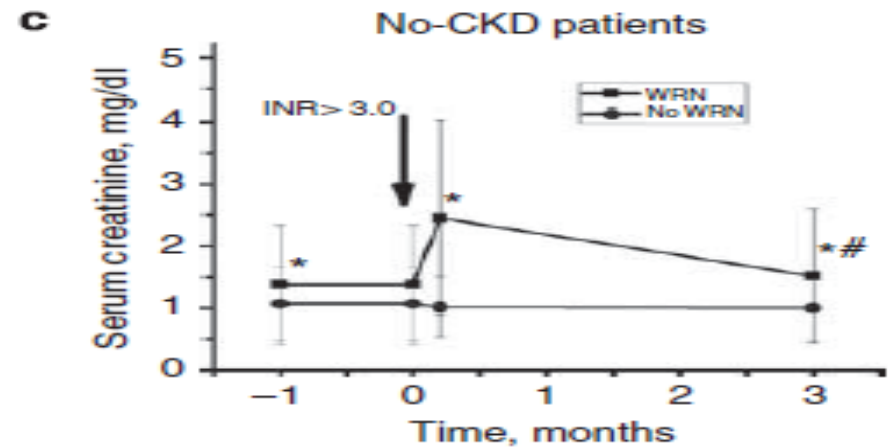
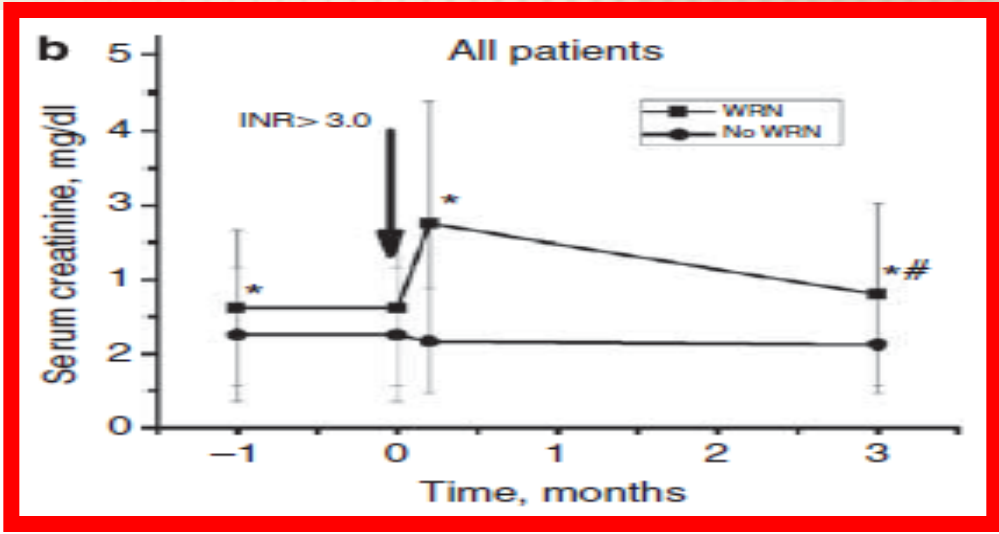
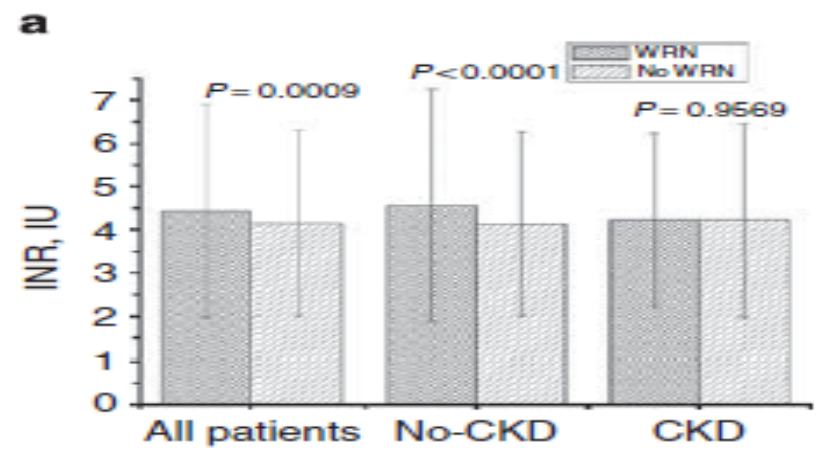
Častější u nefrotických  
pacientů

# Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate

*Kidney International* (2011) **80**, 181–189;

Sergey V. Brodsky<sup>1</sup>, Tibor Nadasdy<sup>1</sup>, Brad H. Rovin<sup>2</sup>, Anjali A. Satoskar<sup>1</sup>, Gyongyi M. Nadasdy<sup>1</sup>, Haifeng M. Wu<sup>1</sup>, Udayan Y. Bhatt<sup>2</sup> and Lee A. Hebert<sup>2</sup>

**WN** - náhlý  $\uparrow$  SCr o 30  $\mu\text{mol/l}$  během týdne po  $>$  INR 3 bez známek krvácení; k dispozici data od 15 258 pacientů užívajících warfarin, 4006 z nich s INR  $>$  3, WN u 20,5% pacientů, 33% s CKD a 16,5% bez CKD

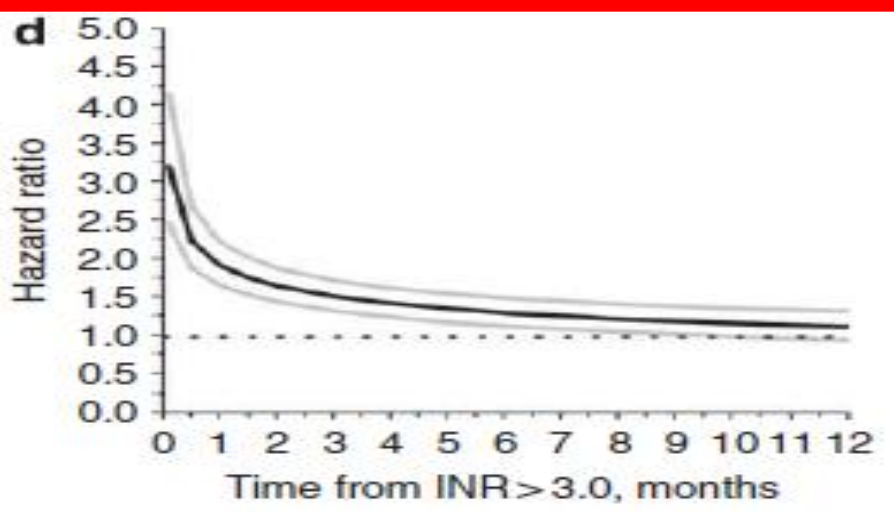
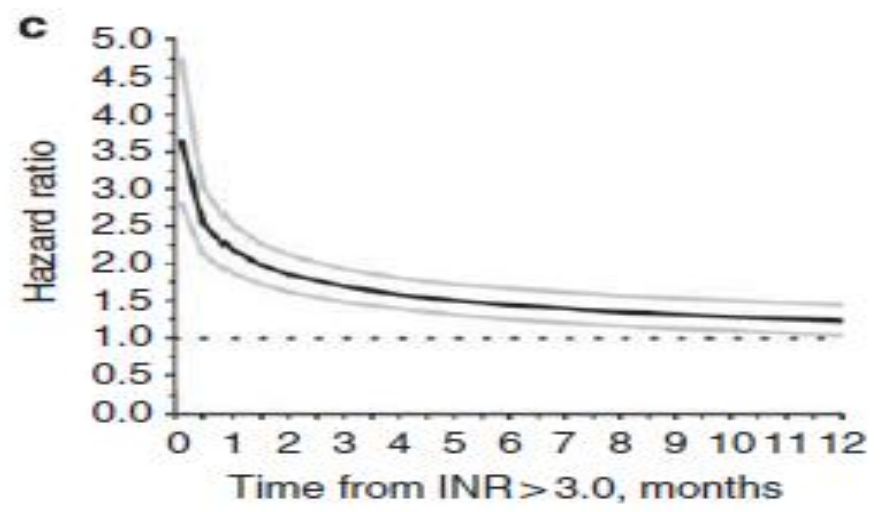
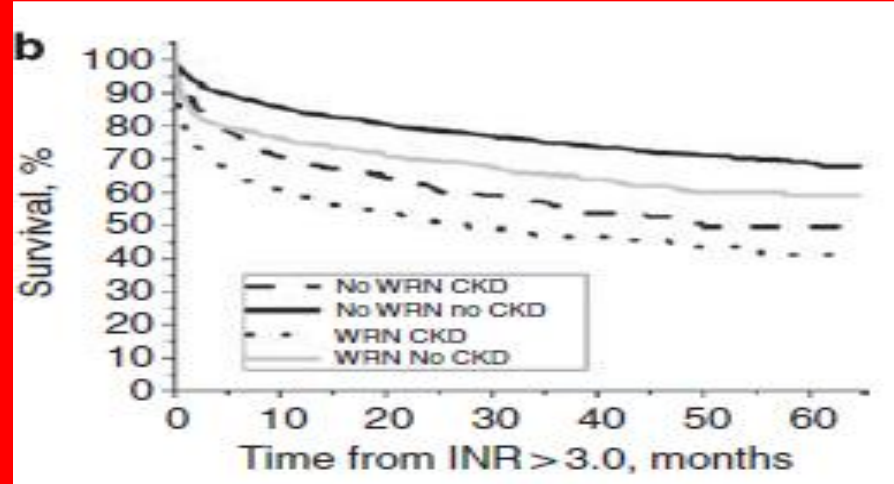
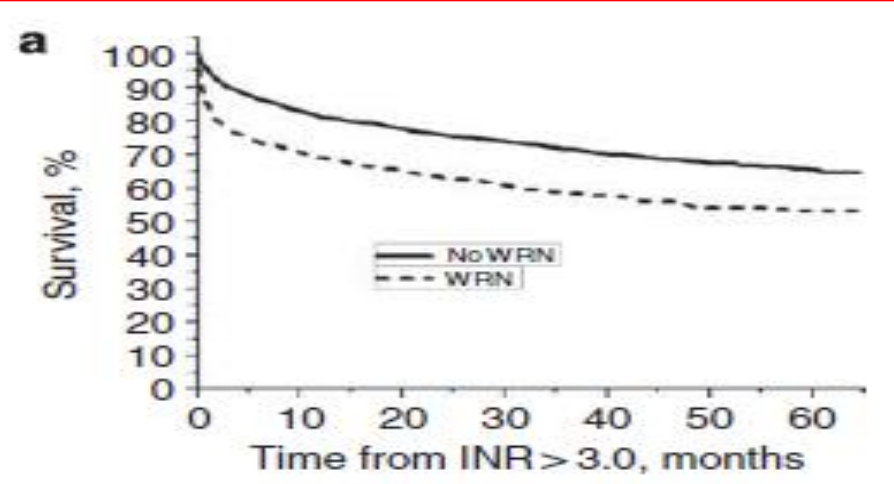


# Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate

*Kidney International* (2011) **80**, 181–189;

Sergey V. Brodsky<sup>1</sup>, Tibor Nadasdy<sup>1</sup>, Brad H. Rovin<sup>2</sup>, Anjali A. Satoskar<sup>1</sup>, Gyongyi M. Nadasdy<sup>1</sup>, Haifeng M. Wu<sup>1</sup>, Udayan Y. Bhatt<sup>2</sup> and Lee A. Hebert<sup>2</sup>

**Roční mortalita u pacientů s WN 31,1% vs. 18,9% bez WN**



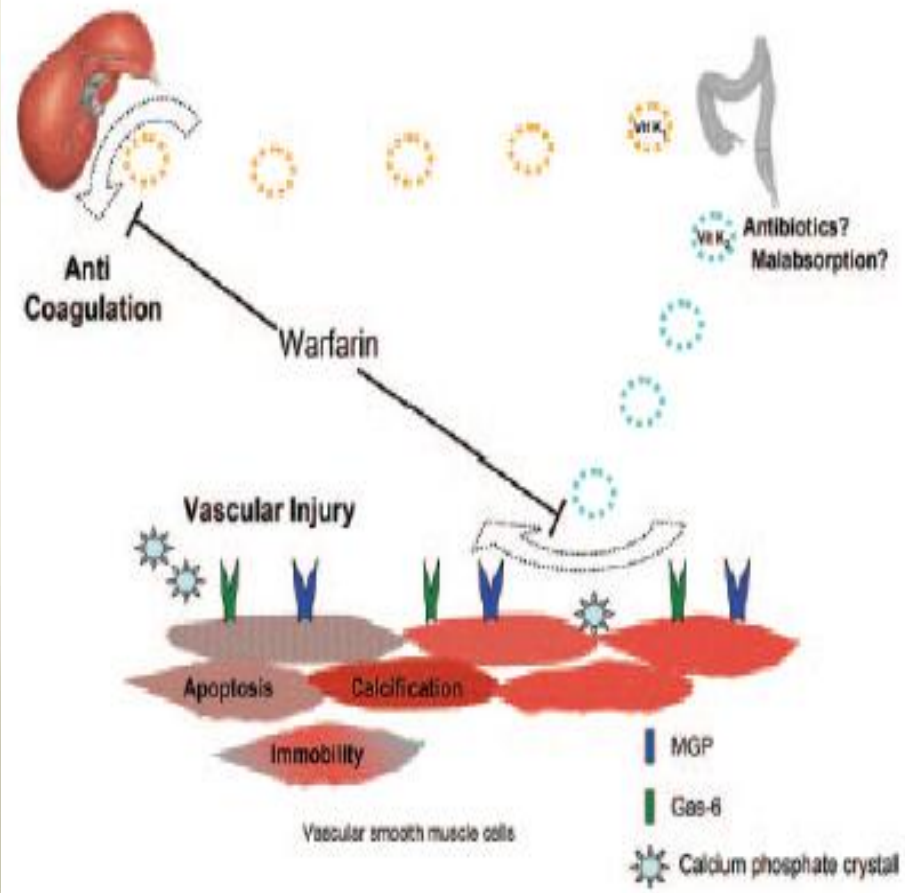
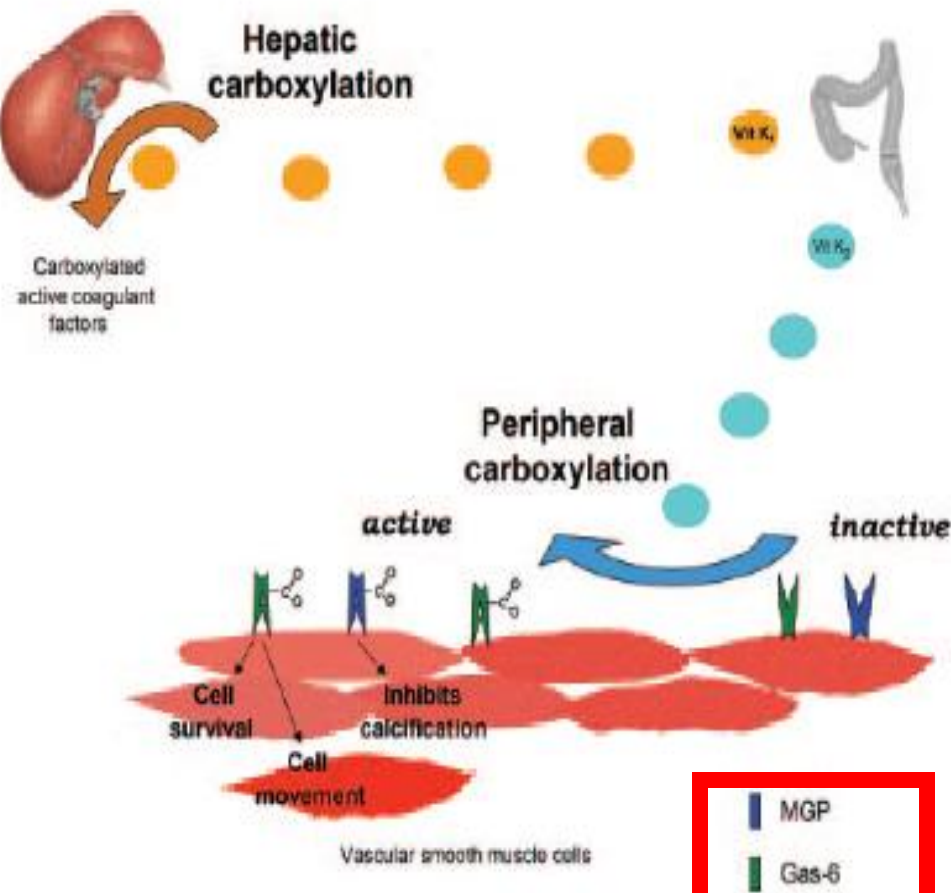


# Vitamin K-dependent Proteins, Warfarin, and Vascular Calcification

*Clin J Am Soc Nephrol* 3: 1504–1510, 2008.

John Danziger

Inhibice karboxylace MGP-1 a Gas-6 v hladkých svalových buňkách stimuluje v experimentu vznik cévních kalcifikací



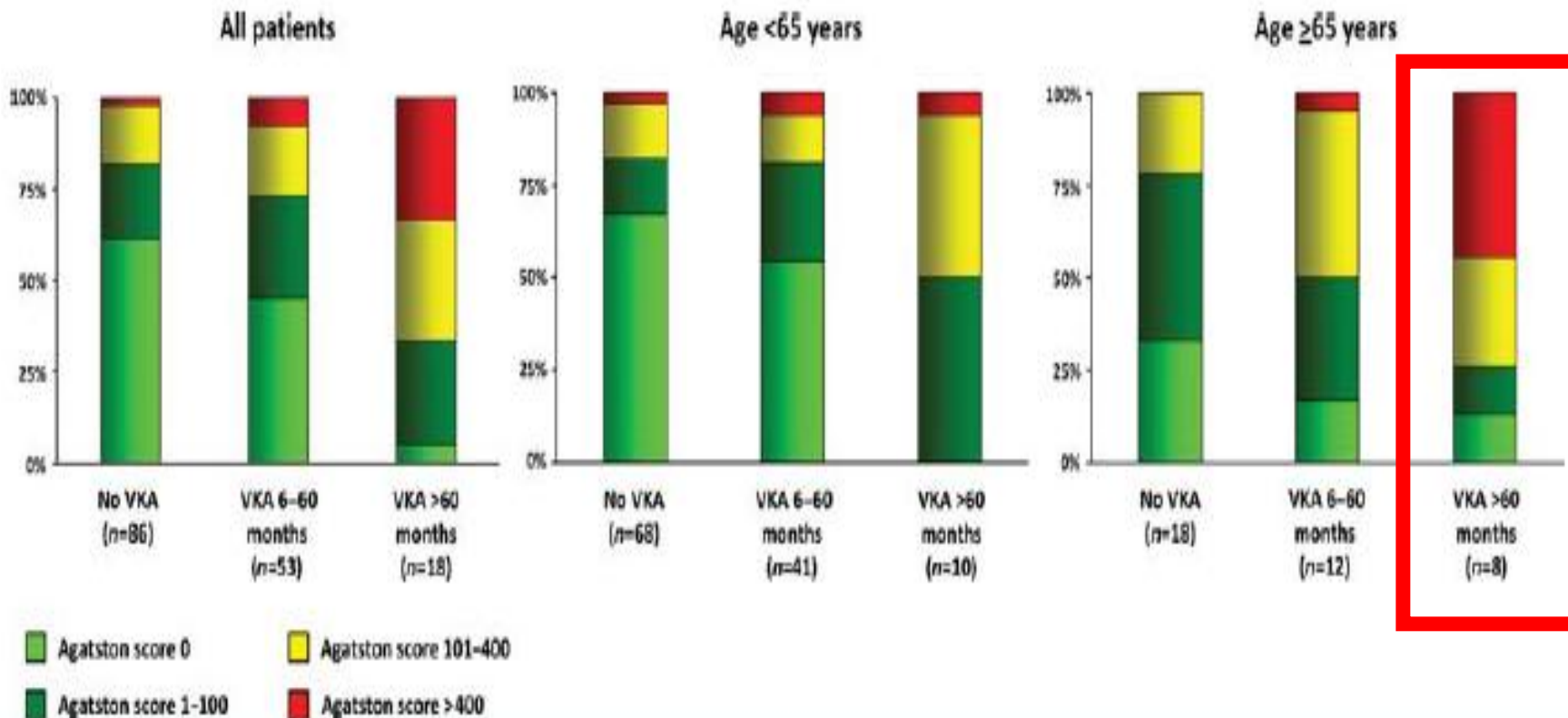


# Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: an observational study in low-risk atrial fibrillation patients

European Heart Journal (2011) 32, 2555–2562

Bob Weijs\*, Yuri Blaauw, Roger J.M.W. Rennenberg, Leon J. Schurgers, Carl C.M.M. Timmermans, Laurent Pison, Robby Nieuwlaat, Leonard Hofstra, Abraham A. Kroon, Joachim Wildberger, and Harry J.G.M. Crijns

Antagonisté vitamínu K zvyšují zejména při delším užívání, zejména u starších pacientů s AF riziko koronárních kalcifikací

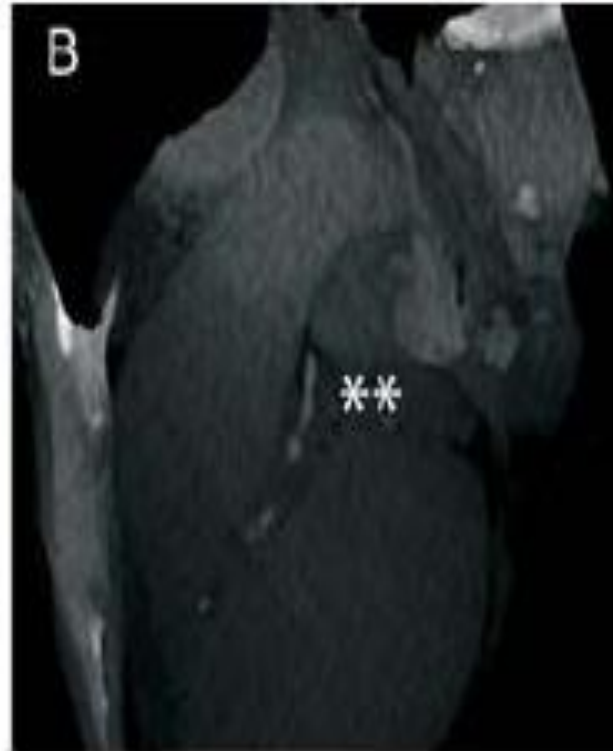
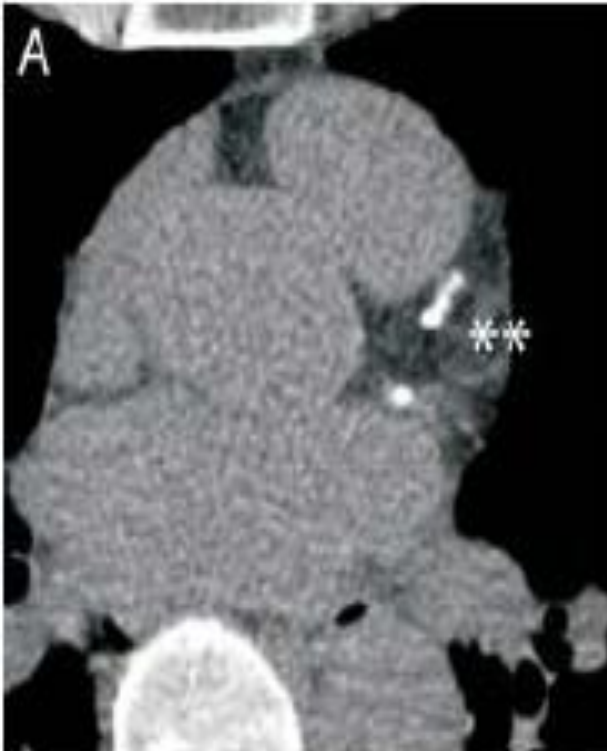


# Long-term application of vitamin K antagonists, more harm than good? The additional value of imaging

European Heart Journal (2011) 32, 2473–2475

Nico Bruining\* and Ron T. van Domburg

**Koronární kalcifikace u pacientů s fibrilací síní léčených antagonisty vitamínu K**



# Calciophylaxis in CKD and beyond

Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 1314–1318

Vincent M. Brandenburg<sup>1</sup>, Rafael Kramann<sup>2</sup>, Paula Specht<sup>1</sup> and Markus Ketteler<sup>3</sup>

## Kalcifylaxe na trupu a končetinách





# A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients

Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 1580–1584

Matsuhiko Hayashi<sup>1</sup>, Ichiro Takamatsu<sup>1</sup>, Yoshihiko Kanno<sup>1</sup>, Tadashi Yoshida<sup>1</sup>, Takayuki Abe<sup>2</sup> and Yuji Sato<sup>2</sup>; for the Japanese Calciphylaxis Study Group

## V japonské studii u 67 pacientů s kalcifylaxí zvyšovala léčba warfarinem riziko kalcifylaxe 10x

Table 3. Results of using the univariate logistic regression model to identify predictors of calciphylaxis among the parameters measured at the time the diagnosis of calciphylaxis was made<sup>a</sup>

	P-value	OR (95% CI)
Female gender	0.124	2.06 (0.82–5.28)
Warfarin therapy	0.0009	11.4 (2.7–48.1)
Vitamin D therapy	0.960	1.03 (0.39–2.73)
Serum albumin (for each 1 g/dL decline)	0.0001	19.8 (4.4–89.5)
Adjusted Ca (for each 1 mg/dL increment)	0.0008	3.20 (1.63–6.30)
Inorganic phosphate (mg/dL)	0.888	1.02 (0.78–1.33)
Intact PTH (pg/mL)	0.312	1.00 (1.00–1.00)
Alkaline phosphatase (IU/L)	0.117	1.00 (1.00–1.00)
Plasma glucose (for each 100 mg/dL increment)	0.037	3.74 (1.08–12.9)
Total cholesterol (mg/dL)	0.830	1.00 (0.98–1.01)
Diabetic nephropathy	0.517	1.37 (0.53–3.51)

Table 4. Results of using the multivariate logistic regression model to identify predictors of calciphylaxis at the time the diagnosis of calciphylaxis was made

	P-value	OR (95% CI)
Warfarin therapy	0.013	10.1 (1.63–62.7)
Serum albumin (for each 1 g/dL decline)	0.003	12.7 (2.35–68.6)
Plasma glucose (for each 100 mg/dL increment)	0.309	0.99 (0.97–1.01)

# Warfarin a kožní nekrózy

- poměrně vzácné
- v prvních dnech léčby warfarinem
- fibrinové tromby v kožních cévách s krvácením do intersticia
- patogeneticky souvisí s poklesem hladin proteinu C a přechodným hyperkoagulačním stavem (třetina postižených pacientů má vrozený deficit proteinu C)

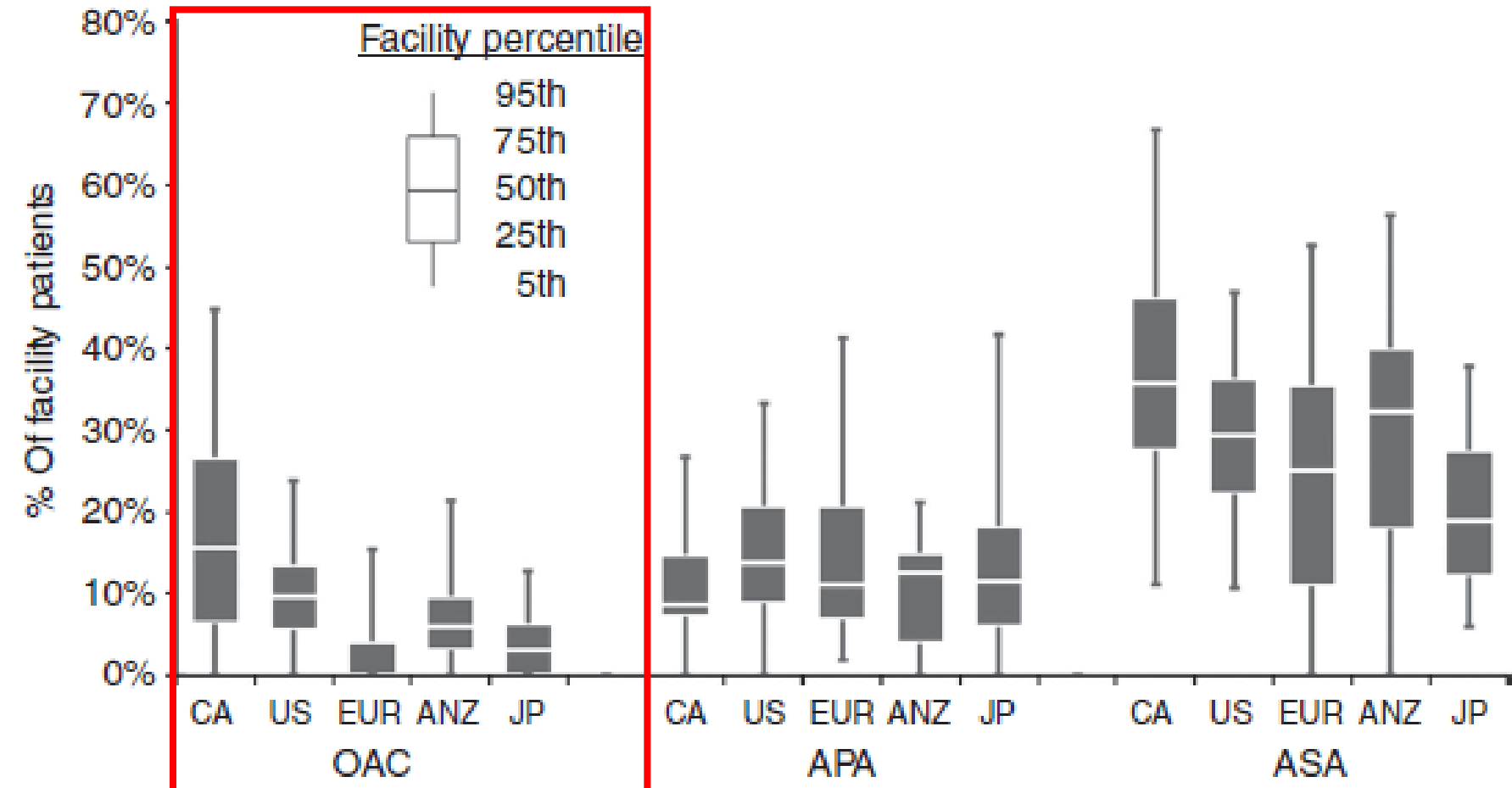


# Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS

*Kidney International* (2013) **84**, 600-608;

Manish M. Sood<sup>1</sup>, Maria Larkina<sup>2</sup>, Jyothi R. Thumma<sup>2</sup>, Francesca Tentori<sup>2,3</sup>, Brenda W. Gillespie<sup>4</sup>, Shunichi Fukuhara<sup>5</sup>, David C. Mendelssohn<sup>6</sup>, Kevin Chan<sup>7</sup>, Patricia de Sequera<sup>8</sup>, Paul Komenda<sup>9</sup>, Claudio Rigatto<sup>9</sup> and Bruce M. Robinson<sup>2</sup>

**Retrospektivní analýza dat od 48 144 dialyzovaných pacientů ukázala velké rozdíly v užívání warfarinu, APA i ASA**



# Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS

*Kidney International* (2013) **84**, 600–608;

Manish M. Sood<sup>1</sup>, Maria Larkina<sup>2</sup>, Jyothi R. Thumma<sup>2</sup>, Francesca Tentori<sup>2,3</sup>, Brenda W. Gillespie<sup>4</sup>, Shunichi Fukuhara<sup>5</sup>, David C. Mendelssohn<sup>6</sup>, Kevin Chan<sup>7</sup>, Patricia de Sequera<sup>8</sup>, Paul Komenda<sup>9</sup>, Claudio Rigatto<sup>9</sup> and Bruce M. Robinson<sup>2</sup>

**Pacienti léčení warfarinem (i APA) měli vyšší celkovou i KV mortalitu, pacienti léčení warfarinem měli vyšší riziko krvácení**

**Table 2 | Cox models for association of OAC, APA, and ASA prescription with major bleeding events, stroke, all-cause, and cardiovascular mortality, by different levels of adjustment**

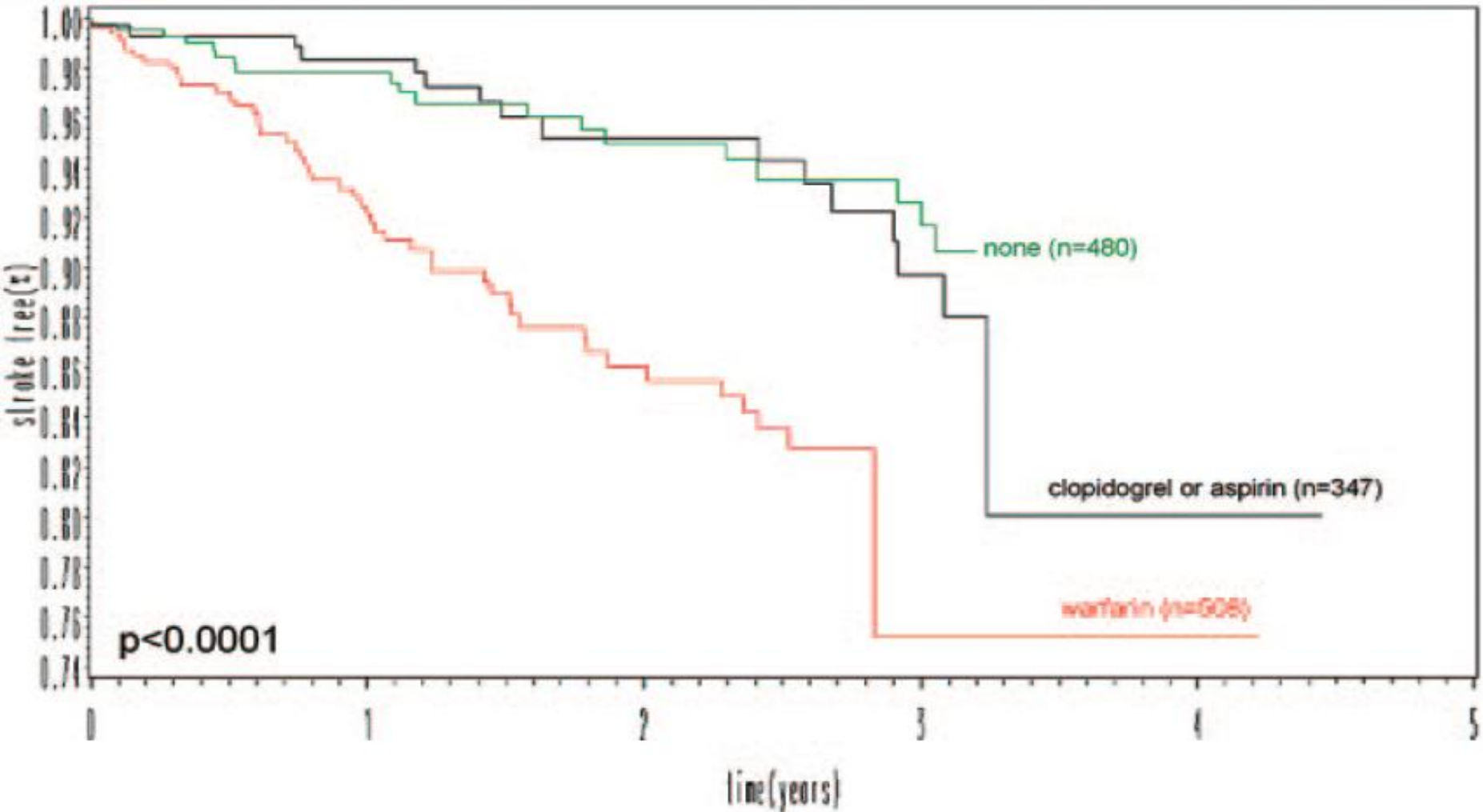
	Level 1 No adjustments, stratified HR (95% CI)	Level 2 Level 1 + demographics + comorbidities HR (95% CI)	Level 3 Level 2 + labs HR (95% CI)
<i>Major bleeding events</i>			
OAC	1.39 (1.20–1.61)	1.28 (1.10–1.50)	1.30 (1.11–1.52)
APA	1.25 (1.10–1.42)	1.10 (0.97–1.26)	1.12 (0.98–1.27)
ASA	1.13 (1.02–1.26)	1.06 (0.96–1.18)	1.07 (0.96–1.19)
<i>Stroke</i>			
OAC	1.51 (1.23–1.86)	1.12 (0.90–1.40)	1.12 (0.90–1.40)
APA	1.79 (1.52–2.12)	1.21 (1.02–1.44)	1.22 (1.02–1.45)
ASA	1.17 (1.01–1.36)	0.89 (0.76–1.04)	0.89 (0.76–1.04)
<i>All-cause mortality</i>			
OAC	1.60 (1.48–1.73)	1.13 (1.04–1.23)	1.16 (1.07–1.26)
APA	1.52 (1.42–1.64)	1.09 (1.02–1.17)	1.12 (1.04–1.20)
ASA	1.25 (1.19–1.32)	0.99 (0.93–1.05)	0.99 (0.94–1.05)
<i>CV mortality</i>			
OAC	1.66 (1.48–1.86)	1.11 (0.98–1.25)	1.14 (1.01–1.29)
APA	1.75 (1.58–1.94)	1.17 (1.05–1.29)	1.19 (1.07–1.32)
ASA	1.35 (1.25–1.46)	0.99 (0.91–1.08)	0.99 (0.92–1.08)

# Warfarin Use Associates with Increased Risk for Stroke in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation

J Am Soc Nephrol 20: 2223-2233, 2009

Kevin E. Chan,\* J. Michael Lazarus,\* Ravi Thadhani,† and Raymond M. Hakim\*

**U 1671 incidentních dialyzovaných pacientů s AF bylo riziko CMP u pacientů léčených warfarinem vyšší než u neléčených pacientů nebo pacientů léčených aspirinem či clopidogrelem**

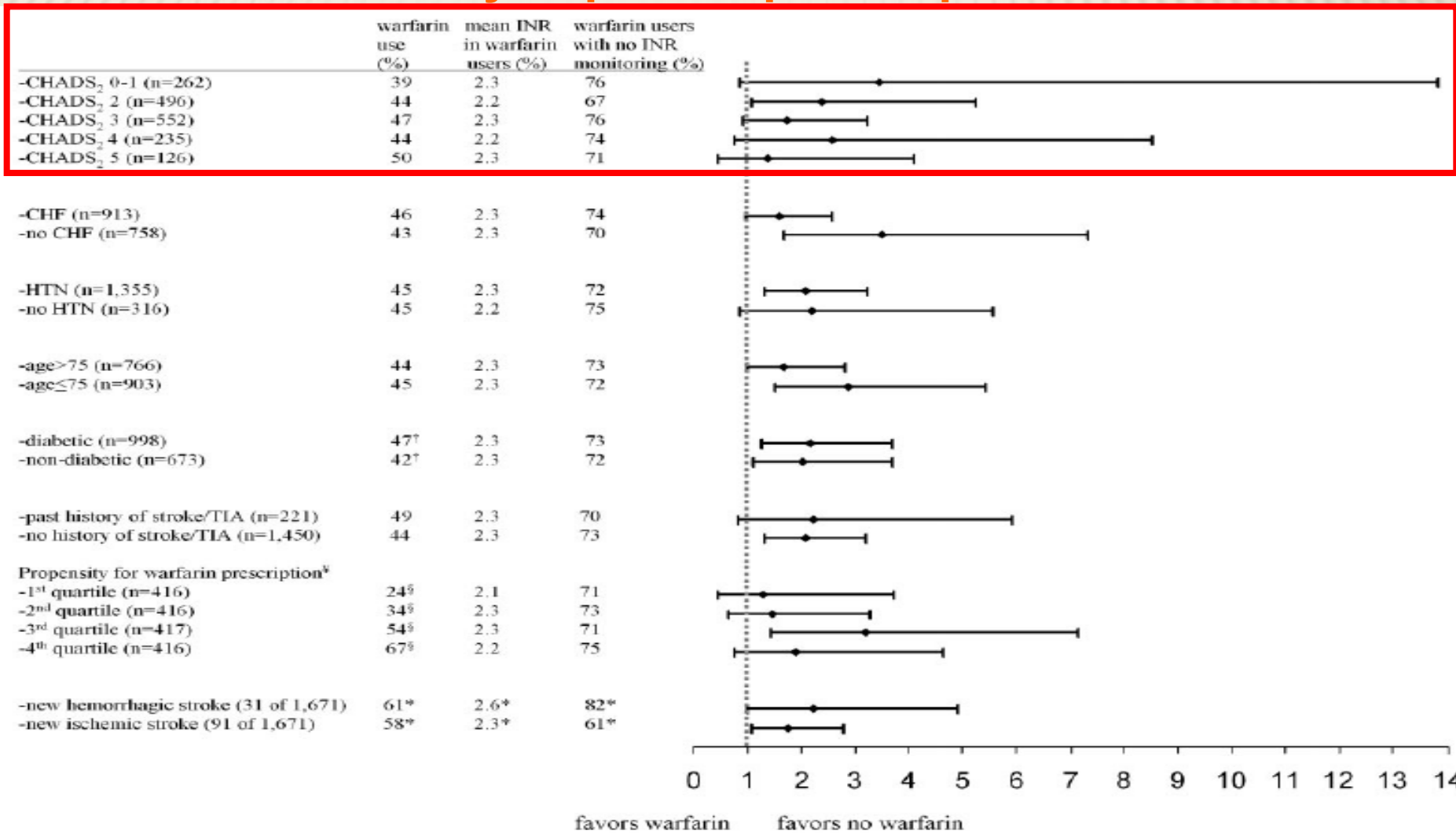


# Warfarin Use Associates with Increased Risk for Stroke in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation

J Am Soc Nephrol 20: 2223-2233, 2009

Kevin E. Chan,\* J. Michael Lazarus,\* Ravi Thadhani,† and Raymond M. Hakim~

**Vyšší riziko u pacientů léčených warfarinem bylo přítomno ve všech studovaných podskupinách pacientů...**

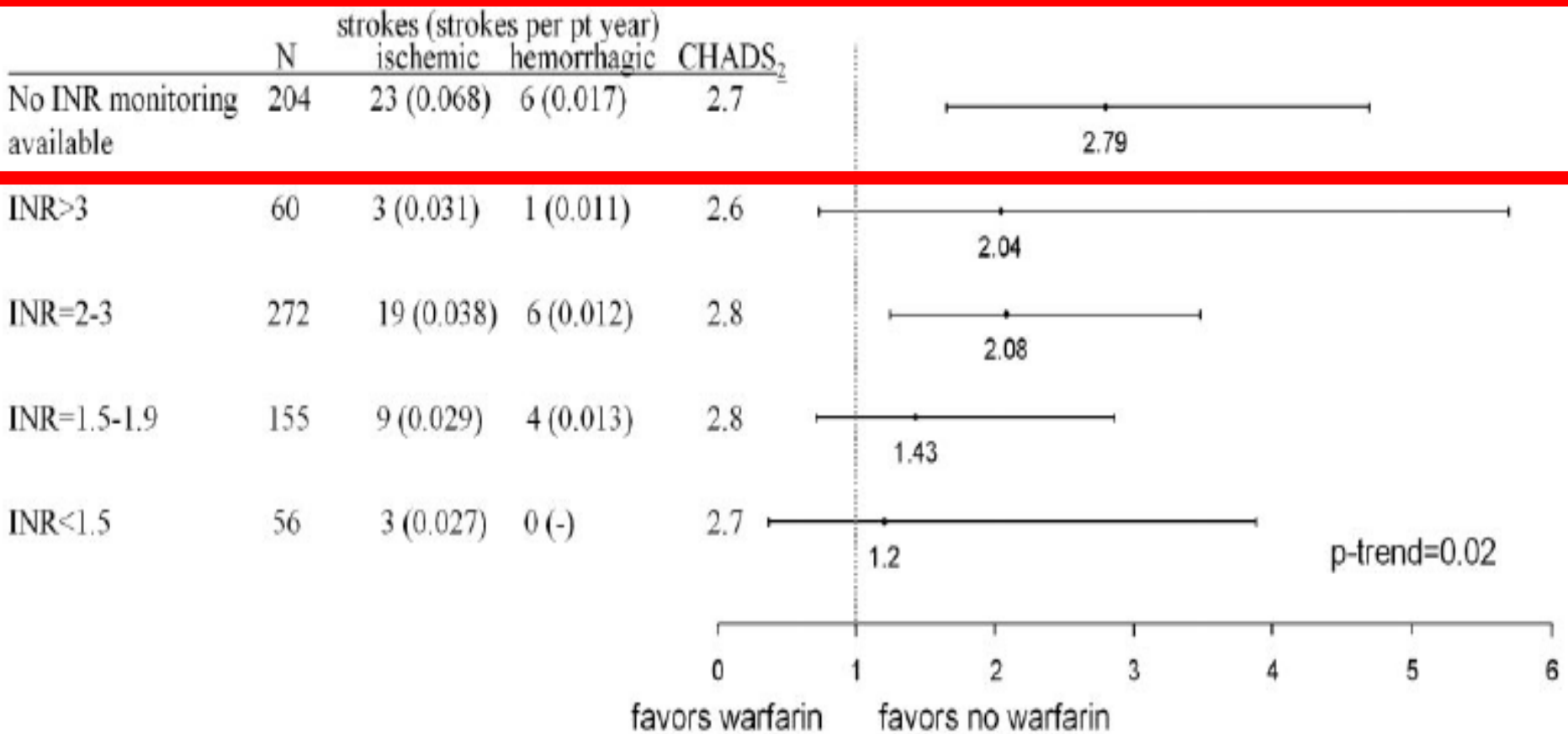


# Warfarin Use Associates with Increased Risk for Stroke in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation

J Am Soc Nephrol 20: 2223-2233, 2009

Kevin E. Chan,\* J. Michael Lazarus,\* Ravi Thadhani,† and Raymond M. Hakim\*

... zejména tam, kde nebylo adekvátně monitorováno INR





# Warfarin Use Associates with Increased Risk for Stroke in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation

J Am Soc Nephrol 20: 2223-2233, 2009

Kevin E. Chan,\* J. Michael Lazarus,\* Ravi Thadhani,† and Raymond M. Hakim\*

**Warfarin nezvýšil celkovou mortalitu, ale zvýšil mortalitu na CMP**

Table 3. HRs for mortality by warfarin therapy

Parameter	Warfarin Users (n = 746)	Warfarin Nonusers (n = 925)	Warfarin Use (versus Nonuse)	
	Total Deaths (Deaths per 100 Patient-Years)		n	HR (95% CI)
HR for mortality				
unadjusted model	333 (27.4)	425 (25.7)	1671	1.03 (0.89 to 1.19)
covariate adjusted model			1671	1.10 (0.94 to 1.30)
covariate and propensity score adjusted model			1400	1.10 (0.93 to 1.30)
death from stroke	16 (1.3)	6 (0.4)	1400	4.31 (1.44 to 12.9)
death from cardiovascular disease	205 (16.9)	265 (16.5)	1400	1.04 (0.85 to 1.28)
death from bleeding	5 (0.41)	6 (0.37)	1400	1.24 (0.26 to 5.87)
death from infection	24 (2.0)	41 (2.6)	1400	0.87 (0.48 to 1.55)
other causes of death	83 (6.8)	107 (5.8)	1400	1.22 (0.89 to 1.69)

# Effectiveness and Safety of Warfarin Initiation in Older Hemodialysis Patients with Incident Atrial Fibrillation

Wolfgang C. Winkelmayr,<sup>#</sup> Jun Liu,<sup>\*</sup> Soko Setoguchi,<sup>#</sup> and Nitesh K. Choudhry<sup>\*</sup>

Clin J Am Soc Nephrol 6: 2662–2668, 2011

Účinnost a bezpečnost warfarinu srovnávána u incidentních dialyzovaných pacientů s novou AF (237 pacientů léčených warfarinem vs 948 srovnatelných pacientů warfarinem neléčených), warfarin neovlivnil výskyt ischemických CMP, ↑ hemoragických CMP

Table 2. Number of patients, follow-up time, number of events, and incidence rates for all study outcomes, by warfarin use

Outcome	Analysis	Exposure Group	Number of Patients	Follow-up Time (years)			Number of Events	Incidence Rate (per 100 person-years)	Hazard Ratio (95% CI)
				Mean	SD	Median			
Mortality	ITT	Warfarin	237	1.78	1.71	1.17	181	42.9	1.06 (0.90 to 1.24)
		No warfarin	948	1.97	2.00	1.36	750	40.2	
	AT	Warfarin	237	0.87	0.97	0.52	80	38.8	1.05 (0.83 to 1.33)
		No warfarin	948	1.84	1.82	1.20	585	32.5	
Ischemic stroke	ITT	Warfarin	237	1.66	1.67	1.01	29	7.4	0.92 (0.61 to 1.37)
		No warfarin	948	1.83	1.93	1.20	135	7.8	
	AT	Warfarin	237	0.83	0.92	0.50	18	9.2	1.03 (0.62 to 1.70)
		No warfarin	948	1.71	1.85	1.05	121	7.5	
Hemorrhagic stroke	ITT	Warfarin	237	1.77	1.71	1.17	11	2.6	2.38 (1.15 to 4.96)
		No warfarin	948	1.95	1.98	1.35	21	1.1	
	AT	Warfarin	237	0.87	0.97	0.52	*	2.9	2.63 (1.01 to 6.88)
		No warfarin	948	1.82	1.91	1.19	19	1.1	
Any stroke	ITT	Warfarin	237	1.68	1.68	1.04	58	7.7	1.08 (0.76 to 1.53)
		No warfarin	948	1.81	1.91	1.19	150	8.7	
	AT	Warfarin	237	0.82	0.92	0.50	23	11.8	1.31 (0.77 to 1.89)
		No warfarin	948	1.69	1.83	1.05	134	8.4	
Gastrointestinal hemorrhage	ITT	Warfarin	237	1.51	1.56	0.97	48	13.4	0.96 (0.70 to 1.31)
		No warfarin	948	1.67	1.78	1.07	216	13.6	
	AT	Warfarin	237	0.82	0.92	0.50	27	13.9	0.90 (0.60 to 1.35)
		No warfarin	948	1.56	1.70	0.99	205	13.9	

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intention to treat; AT, as treated.

<sup>\*</sup>Per requirement of the Centers for Medicare and Medicaid Services, cell counts ≤10 must not be reported. Hazard ratios estimated from propensity score-matched sets of four unexposed for each exposed patient.

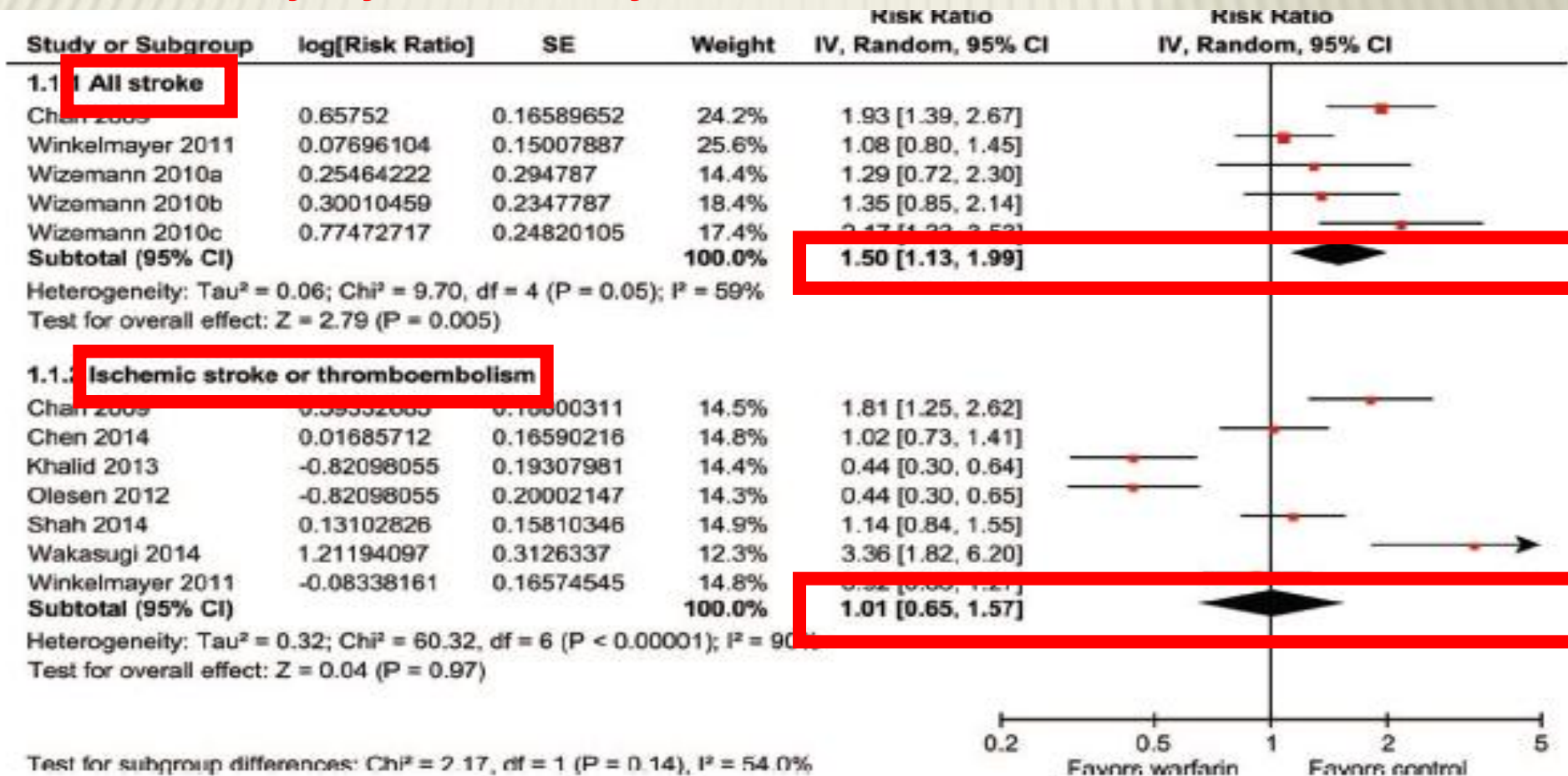
# Warfarin Use and Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Hemodialysis

## A Meta-Analysis

Medicine • Volume 95, Number 6, February 2016

Meng Lee, MD, Jeffrey L. Saver, MD, Keun-Sik Hong, MD, PhD, Yi-Ling Wu, MS, Wen-Hong Huang, MD, Neal M. Rao, MD, and Bruce Ovbiagele, MD, MS

V metaanalýze 8 studií s 9539 pacienty s AF na HD warfarin zvýšil celkové riziko cévních mozkových příhod, neovlivnil výskyt ischemických CMP...



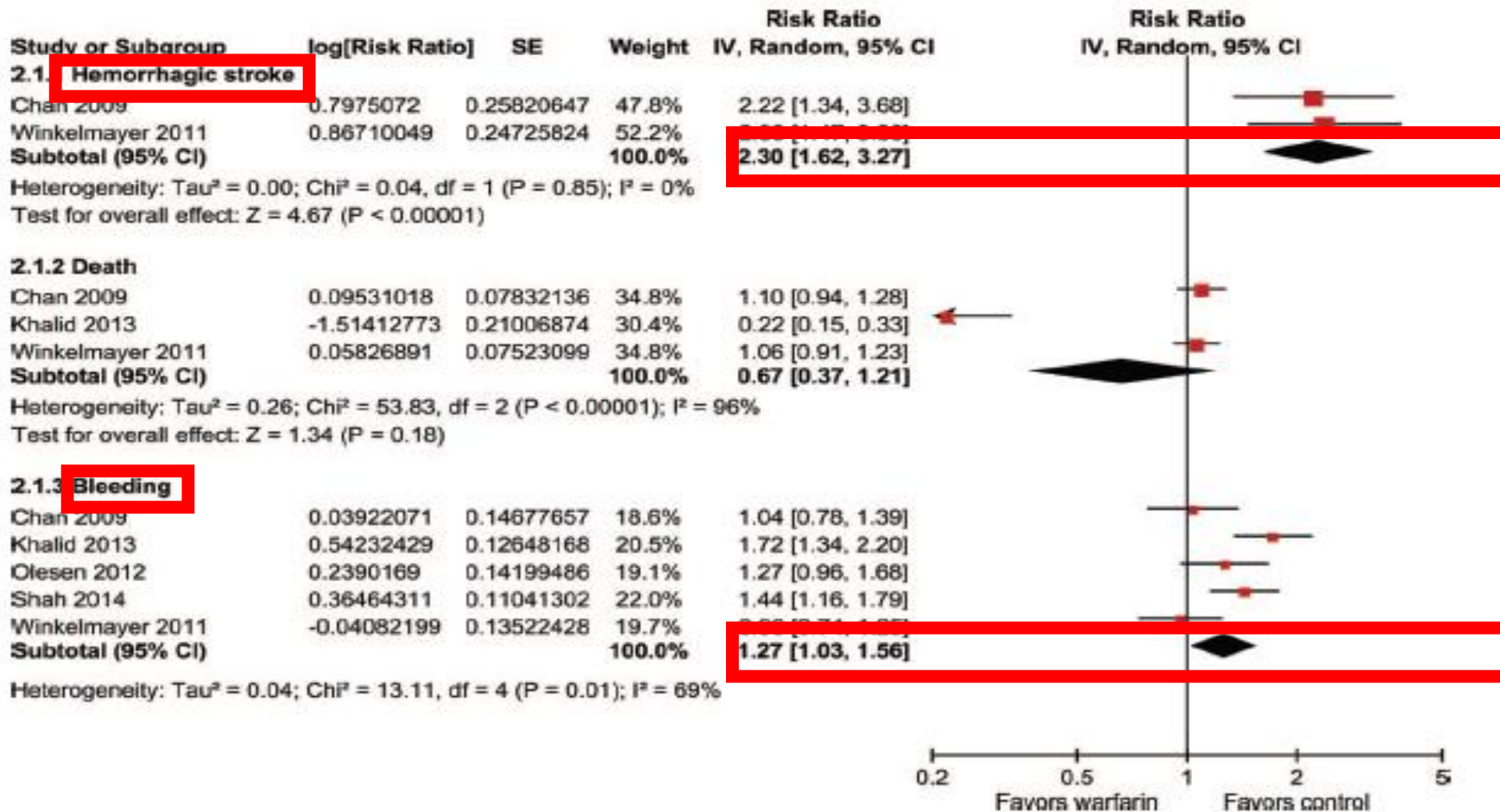
# Warfarin Use and Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Hemodialysis

## A Meta-Analysis

Medicine • Volume 95, Number 6, February 2016

Meng Lee, MD, Jeffrey L. Saver, MD, Keun-Sik Hong, MD, PhD, Yi-Ling Wu, MS, Wen-Hong Huang, MD, Neal M. Rao, MD, and Bruce Ovbiagele, MD, MS

... ale zvýšil riziko hemoragických cévních příhod a krvácení



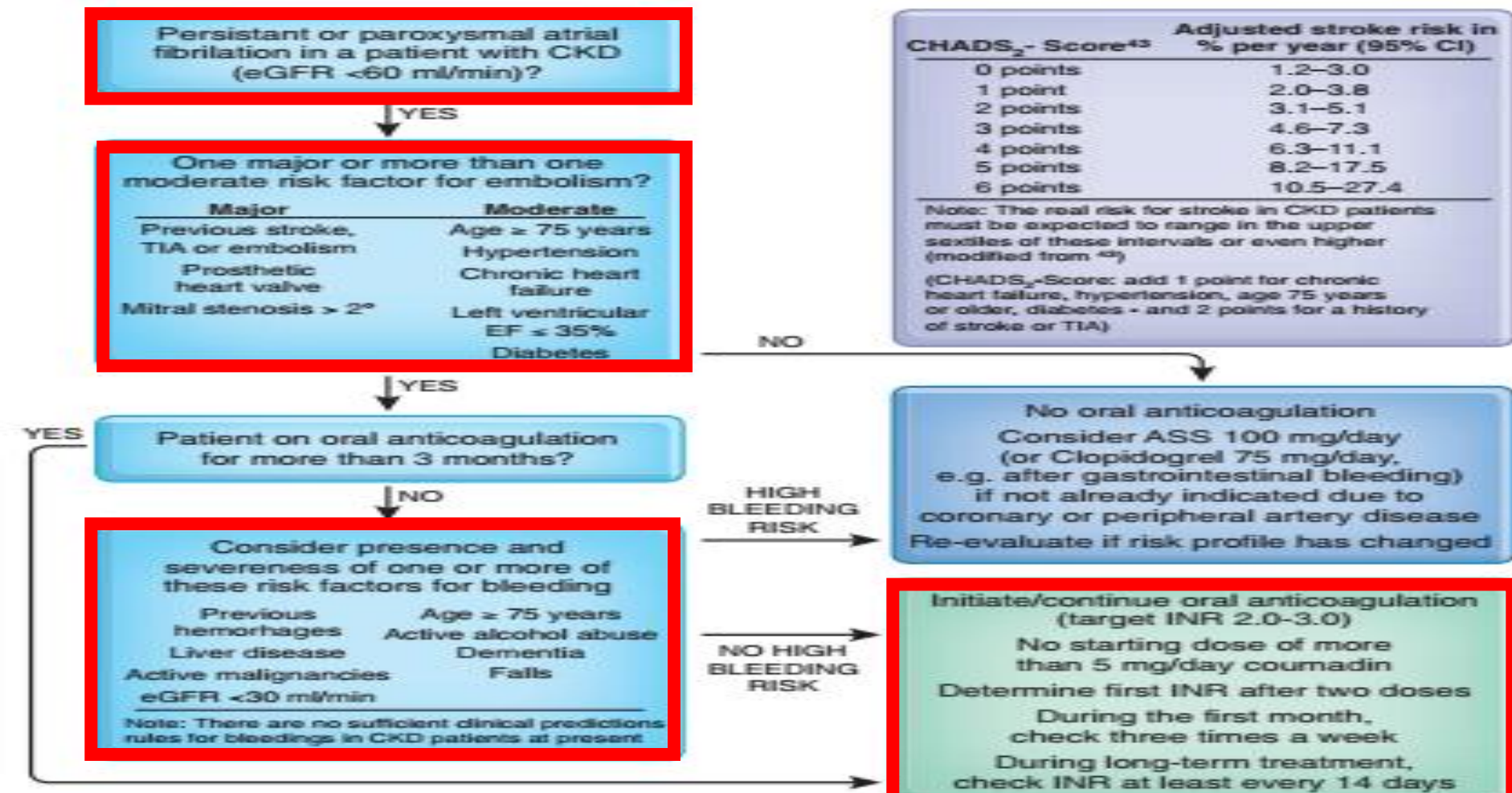


# Dilemmas in the Management of Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease

*J Am Soc Nephrol* 20: 705–711, 2009.

Holger Reinecke,\* Eva Brand,† Rolf Mesters,‡ Wolf-Rüdiger Schäbitz,§ Marc Fisher,|| Hermann Pavenstädt,† and Günter Breithardt\*

Použití warfarinu u CKD rezervováno jen pro ↑ riziko TE a ↓ riziko krvácení





**Nová antikoagulancia  
a jejich možné použití  
u pacientů s CKD**

# Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease

Nat. Rev. Nephrol. advance online publication 24 July 2012;

Robert G. Hart, John W. Eikelboom, Alistair J. Ingram and Charles A. Herzog

## V RCT s NOAC 15-30% pacientů s CKD 3

Není určeno k přímému srovnání

**Table 2** | Overview of phase III randomized trials of new oral anticoagulants\*

Study (n)	Agents	Design features	Exclusion criteria related to CKD	Dose adjustment related to CKD	Stage 3 CKD (%)	Mean time in therapeutic range (INR 2–3)	Main results <sup>‡</sup>
RE-LY <sup>9</sup> (18,113)	Dabigatran 150 mg or 110 mg twice daily vs warfarin	Warfarin given open-label	eCrCl <30 ml/min	None	19% eCrCl 30–49 ml/min	64%	Stroke, non-CNS embolism and cardiovascular mortality reduced by dabigatran 150 mg vs warfarin; major haemorrhage reduced by dabigatran 110 mg vs warfarin; intracranial bleeding reduced by both doses of dabigatran vs warfarin; no significant difference in total mortality
AVERROES <sup>10</sup> (5,599)	Apixaban 5 mg twice daily vs aspirin	Double-blind; restricted to those deemed unsuitable for warfarin	Serum creatinine >221 μmol/l or eCrCl <25 ml/min	2.5 mg twice daily if serum creatinine ≥133 μmol/l plus age ≥80 years or weight ≤60 kg	30% eCrCl 30–59 ml/min	NA	Stroke and non-CNS embolism reduced by apixaban vs aspirin; major haemorrhage and intracranial bleeding comparable with both agents; no significant difference in cardiovascular or total mortality
ROCKET AF <sup>11</sup> (14,264)	Rivaroxaban 20 mg per day vs warfarin	Double-blind; restricted to those at high risk of stroke	eCrCl <30 ml/min	15 mg per day if CrCl <50 ml/min	21% eCrCl 30–49 ml/min	55%	Rivaroxaban noninferior to warfarin for stroke and non-CNS embolism; major haemorrhage comparable with both agents; intracranial bleeding reduced by rivaroxaban vs warfarin; no significant difference in cardiovascular or total mortality
ARISTOTLE <sup>12</sup> (18,201)	Apixaban 5 mg twice daily vs warfarin	Double-blind	Serum creatinine >221 μmol/l or eCrCl <25 ml/min	2.5 mg twice daily if serum creatinine ≥133 μmol/l plus age ≥80 years or weight ≤60 kg	15% eCrCl 30–50 ml/min	62%	Stroke, non-CNS embolism, major haemorrhage, intracranial bleeding and total mortality reduced by apixaban vs warfarin; no significant difference in cardiovascular mortality

# Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease

Nat. Rev. Nephrol. advance online publication 24 July 2012;

Robert G. Hart, John W. Eikelboom, Alistair J. Ingram and Charles A. Herzog

## Účinnost a bezpečnost NOAC u CKD3 ~ s pacienty s normální RF

Není určeno k přímému srovnání

**Table 3** | Phase III trials of antithrombotic therapies in atrial fibrillation patients with moderate CKD

Study	Agent	n	CKD severity	Interventions	Outcomes in CKD participants
SPAF III <sup>30</sup>	Warfarin	516	eGFR 30–59 ml/min* Mean 50 ml/min	Warfarin INR 2–3 vs low, ineffective-dose warfarin plus aspirin	Ischaemic stroke/systemic embolism reduced by 76% (95% CI 42–90), by warfarin ( $P < 0.001$ )
RE-LY <sup>9</sup>	Dabigatran	3,505	30–49 ml/min <sup>‡</sup>	Warfarin INR 2–3 vs dabigatran 150 mg or 110 mg twice daily	Stroke/non-CNS embolism rate 2.8% per year with warfarin, 2.2% per year with dabigatran 110 mg twice daily (NS), and 1.5% per year with dabigatran 150 mg twice daily ( $P < 0.01$ ); similar rates of major haemorrhage in all three treatment arms
AVERROES <sup>10,29</sup>	Apixaban <sup>§</sup>	1,697	eGFR 30–59 ml/min*	Apixaban 5 mg twice daily <sup>  </sup> vs aspirin	Stroke/non-CNS embolism rate 5.6% per year with aspirin vs 1.8% per year with apixaban ( $P < 0.001$ ); major bleeding 2.2% per year on aspirin vs 2.5% per year with apixaban (NS)
ARISTOTLE <sup>12</sup>	Apixaban	3,017	25–50 ml/min <sup>‡</sup>	Apixaban 5 mg twice daily <sup>  </sup> vs warfarin	Stroke/non-CNS embolism rate 2.7% per year with warfarin, 2.1% per year with apixaban (NS); major bleeding reduced by half with apixaban vs warfarin ( $P < 0.01$ )
ROCKET AF <sup>25</sup>	Rivaroxaban	2,950	30–49 ml/min <sup>‡</sup> Median 42 ml/min	Warfarin INR 2–3 vs rivaroxaban 15 mg daily	Stroke/non-CNS embolism rate 3.4% per year with warfarin, 3.0% per year with rivaroxaban (NS); major bleeding rates nearly equal

# SROVNÁNÍ STUDIÍ FÁZE III: ROZDÍLY V CHARAKTERISTIKÁCH PACIENTŮ....

	ROCKET AF <sup>1</sup> (n=14,264)	ARISTOTLE <sup>2</sup> (n=18,201)	ENGAGE AF <sup>3</sup> (n=21,105)	RE-LY <sup>4-6</sup> (n=18,113)
<b>Mean CHADS<sub>2</sub> score</b>	<b>3.5</b>	2.1	2.8	2.1
<b>C CHF</b>	<b>62%</b>	35%	57%	32%
<b>H Hypertension</b>	<b>91%</b>	87%	94%	79%
<b>A Age ≥75 years</b>	<b>43%</b>	31%	40%	40%
<b>D Diabetes mellitus</b>	<b>40%</b>	25%	36%	23%
<b>S<sub>2</sub> Prior stroke or TIA</b>	<b>55%</b>	19%	28%	20%
<b>Moderate renal impairment</b>	<b>21%</b>	<b>15%</b>	<b>19%</b>	<b>20%</b>
Specific dose studied prospectively	✓	✗	✗	✗

Pacienti s AF ve studii ROCKET AF měli vyšší riziko CMP než pacienti v jiných studiích fáze III s NOAC

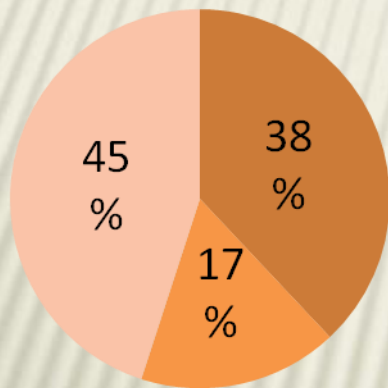
1. Patel MR *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:883–891; 2. Granger CB *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:981–992; 3. Giugliano RP *et al*, *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104; 4. Connolly SJ *et al*, *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151; 5. Eikelboom JW *et al*, *Circulation* 2011;123:2363–2372; 6. Hijazi Z *et al*. *Circulation* 2014;129:961–70



# PACIENTI SE SNÍŽENOU RENÁLNÍ FUNKCÍ SE VE STUDIÍCH FÁZE III LIŠILY V CHADS<sub>2</sub> SKÓRE

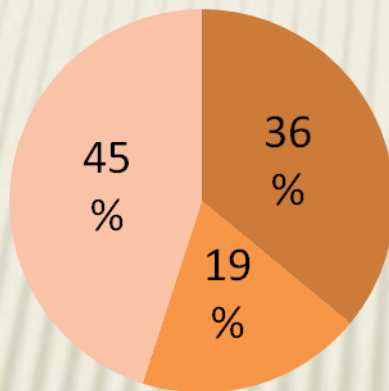
Distribuce pacientů podle CHADS<sub>2</sub> skóre – pacienti se středně těžkou renální insuficiencí (CrCl 30–49 ml/min)

**ARISTOTLE1**  
apixaban



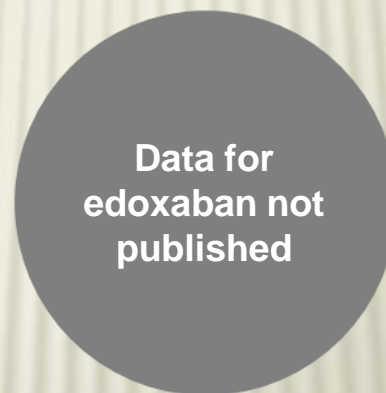
Mean CHADS<sub>2</sub> 2.6

**RE-LY2**  
dabigatran

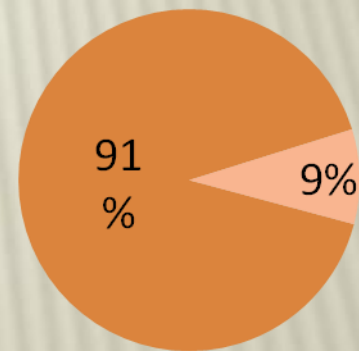


Mean CHADS<sub>2</sub> not published

**ENGAGE AF**  
edoxaban



**ROCKET AF3**  
Rivaroxaban



Mean CHADS<sub>2</sub> 3.7

CHADS<sub>2</sub> score

□ ≤1   □ 2   ■ 3–6



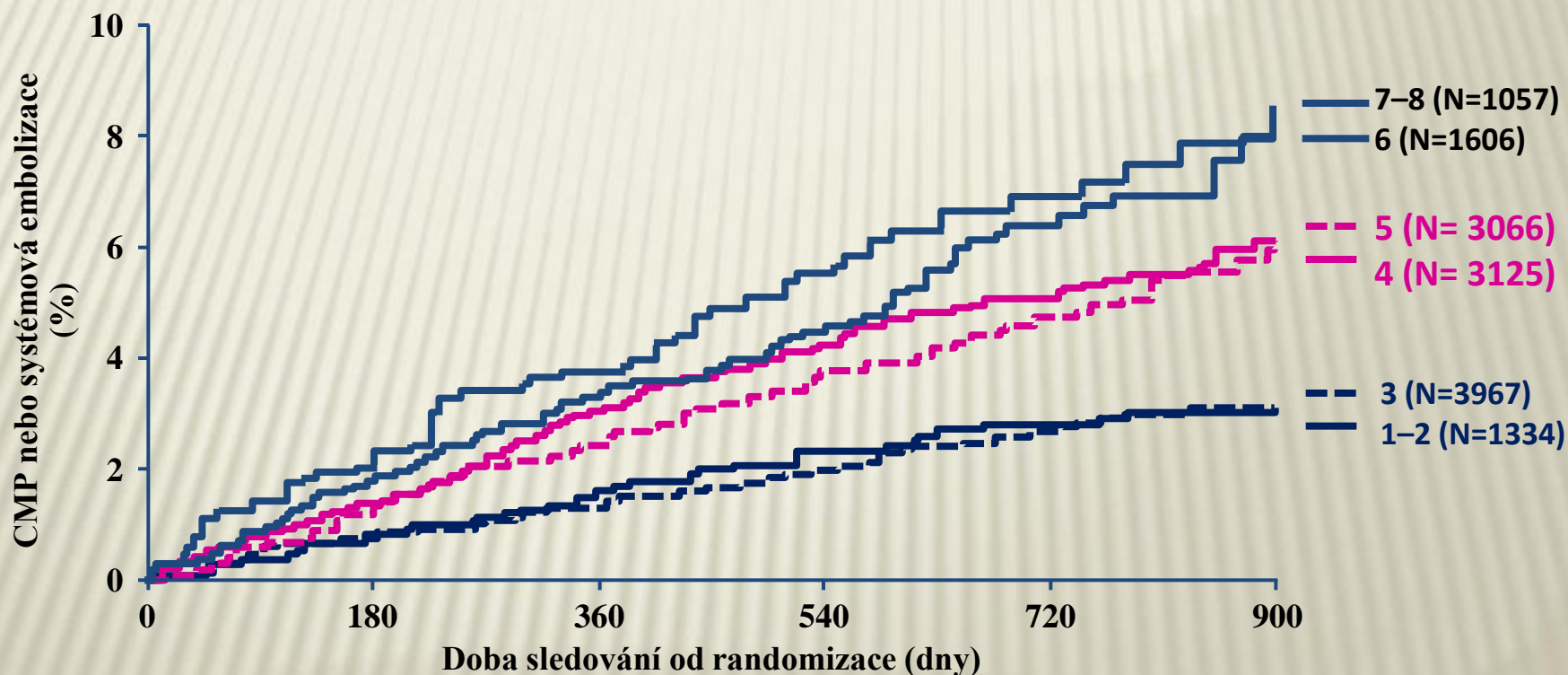
# **Renal Dysfunction as a Predictor of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation**

**Validation of the R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> Index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) Study Cohorts**

Jonathan P. Piccini, MD, MHS; Susanna R. Stevens, MS; YuChiao Chang, PhD; Daniel E. Singer, MD; Yuliya Likhnygina, PhD; Alan S. Go, MD; Manesh R. Patel, MD; Kenneth W. Mahaffey, MD; Jonathan L. Halperin, MD; Günter Breithardt, MD; Graeme J. Hankey, MD; Werner Hacke, MD, PhD; Richard C. Becker, MD; Christopher C. Nessel, MD; Keith A.A. Fox, MB, ChB; Robert M. Califf, MD; for the ROCKET AF Steering Committee and Investigators

# ROCKET AF - SUBANALÝZA RENÁLNÍ INSUFICIENCE JAKO PREDIKTORU RIZIKA

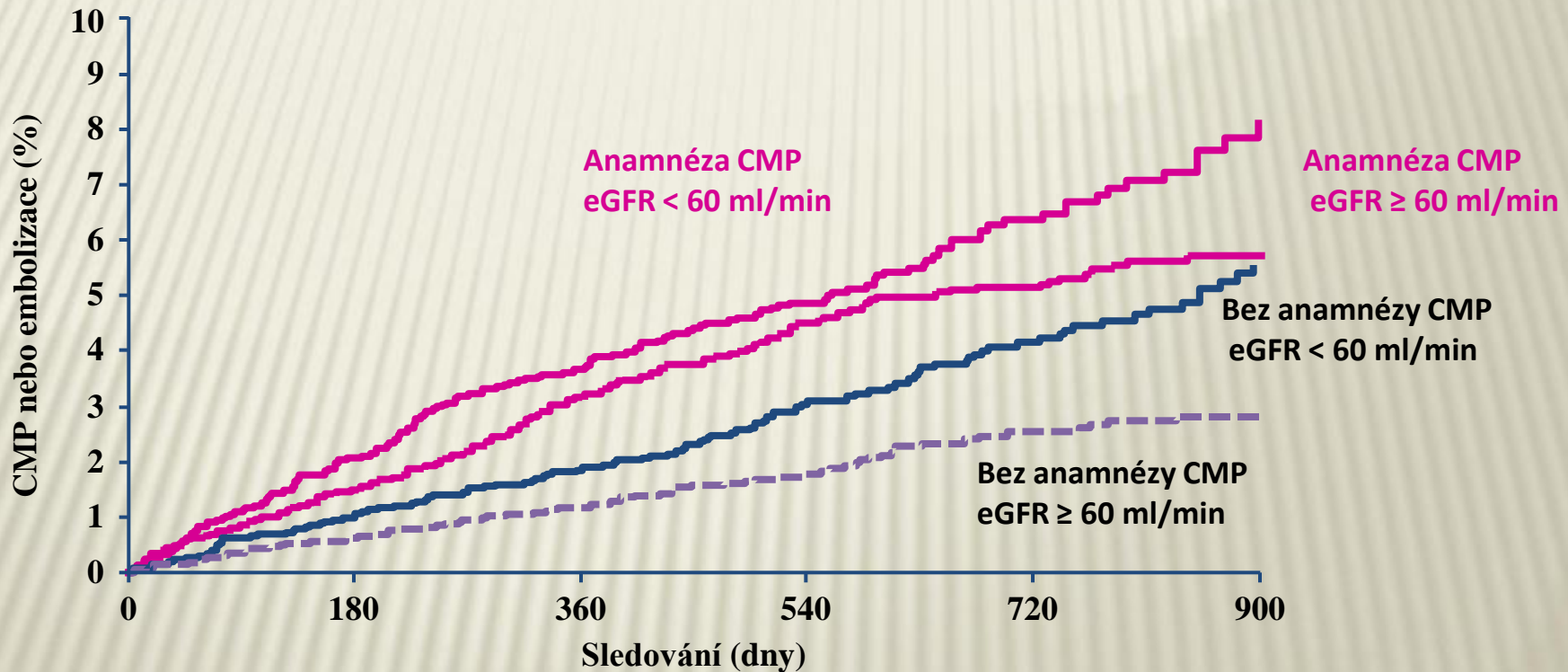
## Kumulativní incidence CMP / embolizace podle skóre R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>



R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> - věk > 75 let, hypertenze, chronické srdeční selhání a diabetes - 1 bod,  
předchozí CMP nebo TIA a CCr < 60 ml/min – 2 body

# ROCKET AF - SUBANALÝZA RENÁLNÍ INSUFICIENCE JAKO PREDIKTOR RIZIKA

Adjustovaná kumulativní incidence CM/TIA /SE podle anamnézy CMP/TIA a renální dysfunkce



# ROCKET AF - ZÁVĚRY SUBANALÝZY VLIVU RENÁLNÍ INSUFICIENCE

- × **Stratifikace rizika** u nemocných s FiS je významným vodítkem pro zahájení antikogulační terapie ( například CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc)
- × **Nemocní s renální insuficiencí mají zvýšené riziko CMP/ systémové embolizace i krvácivých příhod**
- × R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> zahrnuje komponenty CHADS<sub>2</sub> skóre + přidává 2 body nemocným s CrCl < 60 ml/min
- × **Snížená CrCl byla ve studii ROCKET-AF významným prediktorem embolizačních příhod**
- × **Snížení CrCl by mělo být standardně zohledňováno při indikaci antikoagulační terapie**



# PODÍL PACIENTŮ SE STŘEDNĚ TĚŽKOU RENÁLNÍ INSUFICIENCÍ VE STUDIÍCH FÁZE III S NOAC

	ARISTOTLE <sup>1-3</sup> (n=18,201)	RE-LY <sup>4,5</sup> (n=18,113)	ENGAGE AF <sup>6,7</sup> (n=21,105)	ROCKET AF <sup>8</sup> (n=14,264)
Specific renal dose studied to support safety	✘	✘	✘	✓
Number of patients studied with <b>low dose</b>	2.5 mg bid: 428	110 mg bid: 6015	30 mg bid*: 1784	15 mg od: 1474
Number of patients <b>on low dose with moderate renal impairment</b> (% of NOAC arm of study)	149 <sup>#</sup> (1.6%)	1196 <sup>‡</sup> (9.9%)	1379* <sup>§</sup> (19.6%)	1474 <sup>  </sup> (20.7%)

\*Data given for dose adjusted arm of 'high-dose' (60/30) group; <sup>#</sup>serum creatine levels  $\geq 1.5$  mg/dl; <sup>‡</sup>eGFR <50 ml/min; <sup>§</sup>CrCl  $\leq 50$  ml/min; <sup>||</sup>CrCl 30–49 ml/min

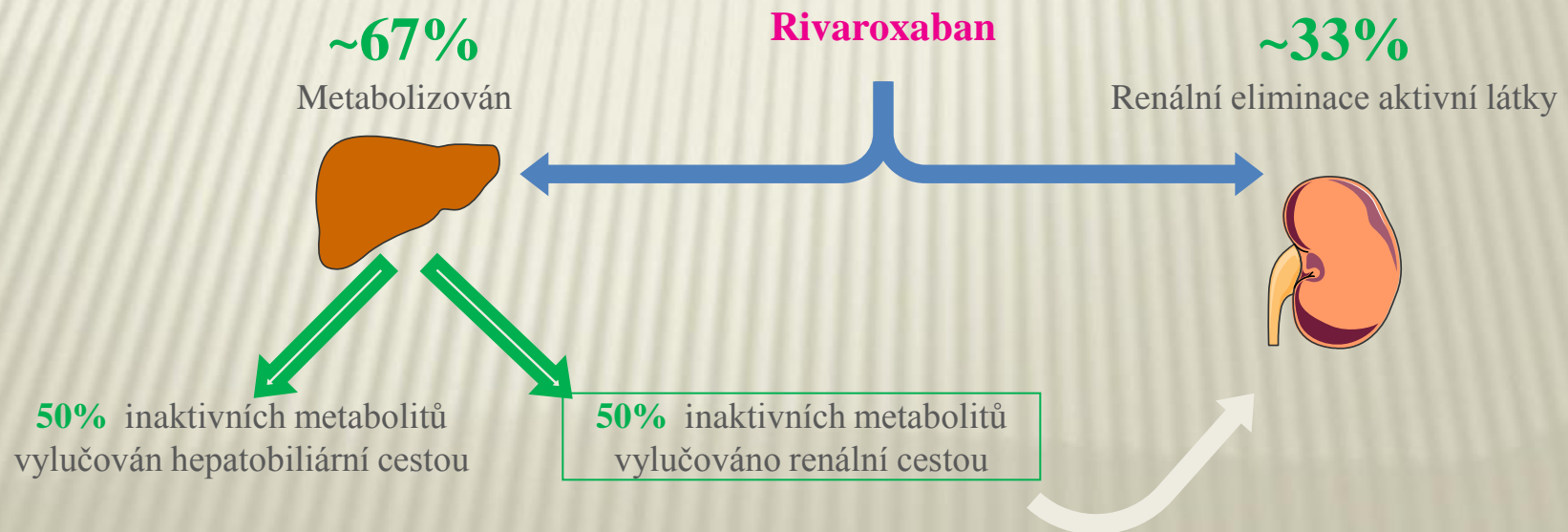
1. Granger GB *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:981–992;
2. Hohnloser SH *et al*, *Eur Heart J* 2012;33:2821–2830;
3. Apixaban FDA medical review;
4. Connolly SJ *et al*, *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151;
5. Hijazi Z *et al*, *Circulation* 2014;129:961–970;
6. Giugliano RP *et al*, *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104;
7. Bohula *et al*, *Circulation* 2016;134:24–36;
8. Fox KAA *et al*, *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394



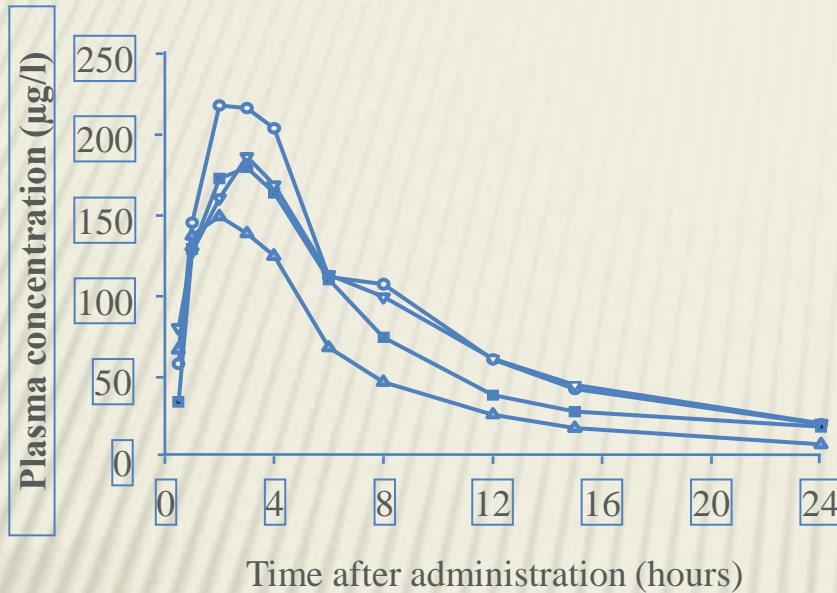
# FARMAKOLOGIE: METABOLISMUS A VYLUČOVÁNÍ RIVAROXABANU

- × Přibližně jedna třetina podané dávky rivaroxabanu je v nezměněné podobě jako aktivní molekula vylučována ledvinami
- × Dvě třetiny podléhají metabolické degradaci v játrech
  - + 50% je vylučováno ledvinami
  - + 50% je vylučováno hepatobiliární cestou

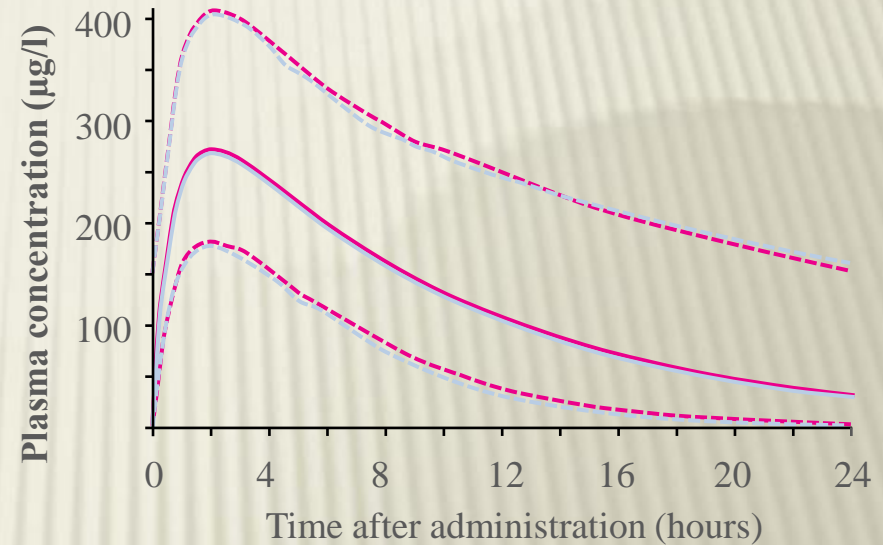
## Cesty vylučování rivaroxabanu a jeho inaktivních metabolitů



# FARMAKOLOGIE: DŮVOD PRO SPECIFICKOU RENÁLNÍ DÁVKU RIVAROXABANU U PACIENTŮ SE STŘEDNĚ TĚŽKOU RENÁLNÍ INSUFICIENCÍ: CRCL 30–49 ML/MIN (ROCKET AF)



- CrCl <30 ml/min
- CrCl 30–49 ml/min
- CrCl 50–79 ml/min
- ▲ CrCl ≥80 ml/min



- 20 mg od rivaroxaban (CrCl >50 ml/min); 5<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentiles ( - - )
- 15 mg od rivaroxaban (CrCl ≤50 ml/min); 5<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentiles ( - - )

Rivaroxaban (10 mg\*) exposure is increased in patients with renal impairment compared with healthy controls<sup>1</sup>

Simulations in patients with AF showed similar exposure between 15 mg od (CrCl 30–49 ml/min) and 20 mg od (normal/mild renal impairment)<sup>2</sup>

\*Rivaroxaban was given as a single oral dose of 10 mg (two 5 mg tablets).

# FARMAKOLOGICKÉ CHARAKTERISTICKY NOAC<sup>1-10</sup>

	Xabans			DTI
	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Target	Factor Xa			Thrombin
Prodrug	No	No	No	Yes
Oral bioavailability	80–100%*	50%	62%	6.5%
<b>Renal clearance of absorbed active drug</b>	<b>~33%</b>	<b>~35%</b>	<b>~55–60%</b>	<b>&gt;80%</b>
T <sub>max</sub> (h)	2–4	3–4	1–2	2–6 <sup>#</sup>
Half-life (h)	5–13	12	10–14	12–14
Fixed dosing (AF indication)	od	bid	od	bid

\*15–20 mg to be taken with food; <sup>#</sup>Postoperative period;

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



# DOPORUČENÍ AHA/ACC/HRS Z ROKU 2014 PRO POUŽITÍ NOAC U PACIENTŮ S CKD

Dose selection of OAC options for patients with NVAf and CKD (based on US PIs)\*

Renal function	Warfarin	Dabigatran <sup>#</sup>	Rivaroxaban <sup>#</sup>	Apixaban <sup>#</sup>
Normal/mild impairment	Does adjusted for INR 2.0–3.0	150 mg bid (CrCl >30 ml/min)	20 mg od with evening meal (CrCl >50 ml/min)	5.0 or 2.5 mg bid <sup>‡</sup>
Moderate impairment	Does adjusted for INR 2.0–3.0	150 mg bid (CrCl >30 ml/min)	15 mg od with evening meal (CrCl 30–50 ml/min)	5.0 or 2.5 mg bid <sup>‡</sup>
Severe impairment	Does adjusted for INR 2.0–3.0 <sup>§</sup>	75 mg bid <sup>  </sup> (CrCl 15–30 ml/min)	15 mg od with evening meal (CrCl 15–30 ml/min)	No recommendation (see section 4.2.2.2) <sup>¶</sup>
End-stage CKD not on dialysis	Does adjusted for INR 2.0–3.0 <sup>§</sup>	Not recommended <sup>¶</sup> (CrCl <15 ml/min)	Not recommended <sup>¶</sup> (CrCl <15 ml/min)	No recommendation (see section 4.2.2.2) <sup>¶</sup>
End-stage CKD on dialysis	Does adjusted for INR 2.0–3.0 <sup>§</sup>	Not recommended <sup>¶</sup> (CrCl <15 ml/min)	Not recommended <sup>¶</sup> (CrCl <15 ml/min)	No recommendation (see section 4.2.2.2) <sup>¶</sup> ,**

\*Renal function should be evaluated before initiation of direct thrombin or Factor Xa inhibitors and should be re-evaluated when clinically indicated and at least annually. CrCl should be measured using the Cockcroft–Gault method; <sup>#</sup>the concomitant use of P-gp inducers or inhibitors with dabigatran or the concomitant use of dual P-gp and strong CYP3A4 inducers or inhibitors with either rivaroxaban or apixaban, particularly in the setting of CKD, may require dosing adjustment or avoidance of concomitant drug use; <sup>‡</sup>use apixaban 2.5 mg bid if any two patient characteristics are present: SCr  $\geq$ 1.5 mg/dl,  $\geq$ 80 years of age, body weight  $\leq$ 60 kg. Apixaban is not recommended in patients with severe hepatic impairment; <sup>§</sup>dose-adjusted warfarin has been used, but observational data on safety and efficacy are conflicting; <sup>||</sup>modelling studies suggest that dabigatran 75 mg bid might be safe for patients with CrCl 15–30 ml/min, but this has not been validated in a prospective cohort. Some countries outside the US use 110 mg bid; <sup>¶</sup>no published studies support a dose for this level of renal function; \*\*,in patients with end-stage CKD on stable haemodialysis, prescribing information indicates the use of apixaban 5 mg bid with dose reduction to 2.5 mg bid if the patient is  $\geq$ 80 years of age or body weight  $\leq$ 60 kg





EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

European Heart Journal (2011) 32, 2387–2394

doi:10.1093/eurheartj/ehr342

**FASTTRACK**  
**ESC CLINICAL TRIAL UPDATE**

## **Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment**

**Keith A.A. Fox\***, Jonathan P. Piccini, Daniel Wojdyla, Richard C. Becker, Jonathan L. Halperin, Christopher C. Nessel, John F. Paolini, Graeme J. Hankey, Kenneth W. Mahaffey, Manesh R. Patel, Daniel E. Singer, and Robert M. Califf

# ROCKET AF: RIVAROXABAN U PACIENTŮ S AF A STŘEDNĚ TĚŽKOU RENÁLNÍ INSUFICIENCÍ

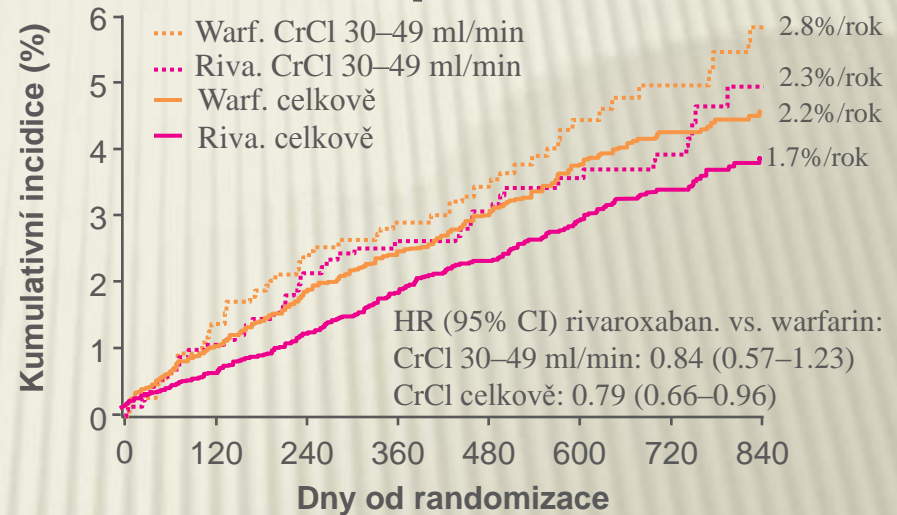
## Výsledky

- ◆ 2950 pacientů (20,7%) mělo CKD3 (CrCl 30–49 ml/min)
- ◆ Účinnost a bezpečnost nižší dávky rivaroxabanu (15 mg jednou denně u pacientů s CrCl 30–49 ml/min) vs. upravená dávka warfarinu byla konzistentní s celkovými výsledky studie

## Závěry

- ◆ **Rivaroxaban je účinná a bezpečná alternativa warfarinu i u pacientů s AV a středně těžkou renální insuficiencí**

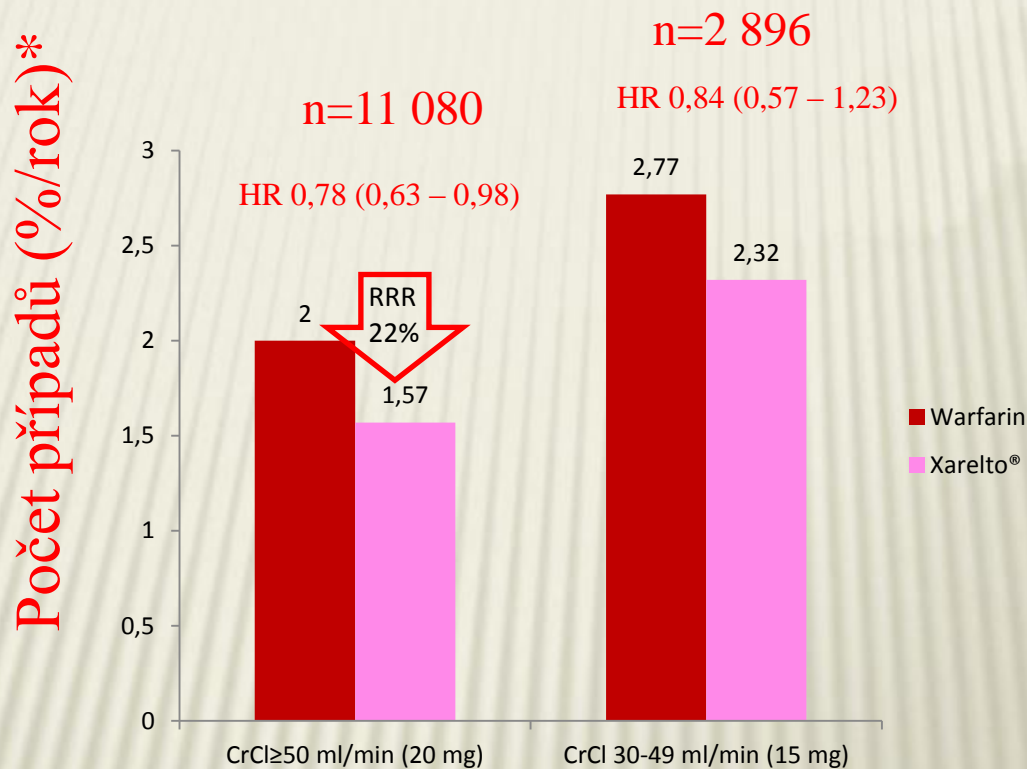
## Primární endpoint: CMP/SE 1,2



	CrCl 30–49 ml/min (%/rok)		CrCl ≥50 ml/min (%/rok)		p-hodnota (int.)
	Riva.	Warf.	Riva.	Warf.	
Velké/ne-velké, ale klinicky závažné krvácení	17,82	18,28	14,24	13,67	0,45
Velké krvácení	4,49	4,70	3,39	3,17	0,48

# ÚČINNOST RIVAROXABANU 20 MG A 15 MG U PACIENTŮ S NORMÁLNÍ A SNÍŽENOU RENÁLNÍ FUNKCÍ

ROCKET AF

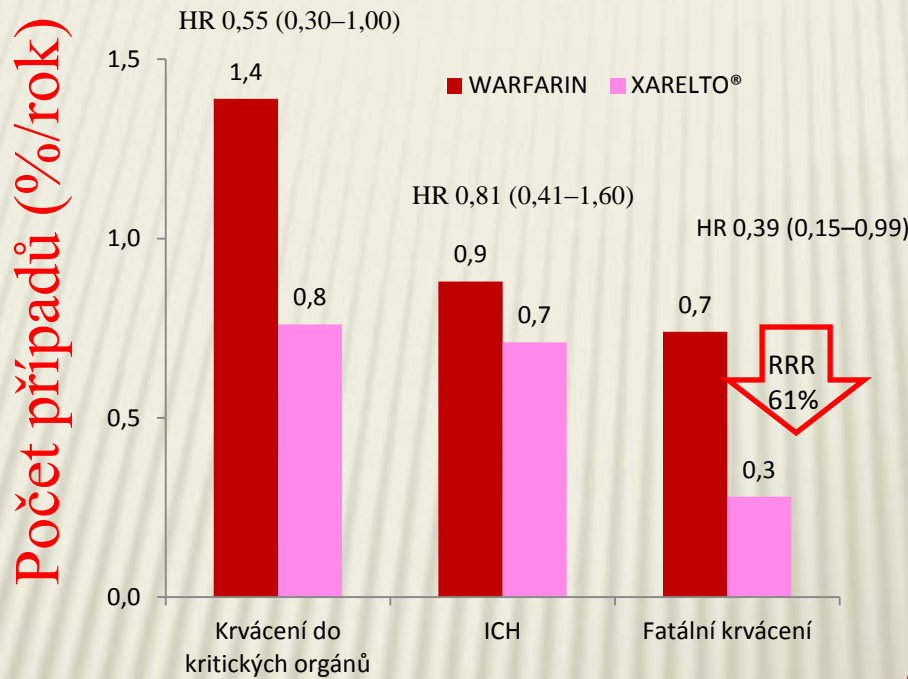


„Per-protocol, on-treatment“ analýza

\*Primární účinnostní cíl: kompozit CMP a SE

# RIVAROXABAN 15 MG: SIGNIFIKANTNÍ SNÍŽENÍ FATÁLNÍCH KRVÁCENÍ A NUMERICKÁ REDUKCE KRVÁCENÍ INTRAKRANIÁLNÍCH A KRVÁCENÍ DO KRITICKÝCH ORGÁNŮ VE SROVNÁNÍ S WARFARINEM

ROCKET AF



n=2950  
(CrCl 30 – 49 ml/min)

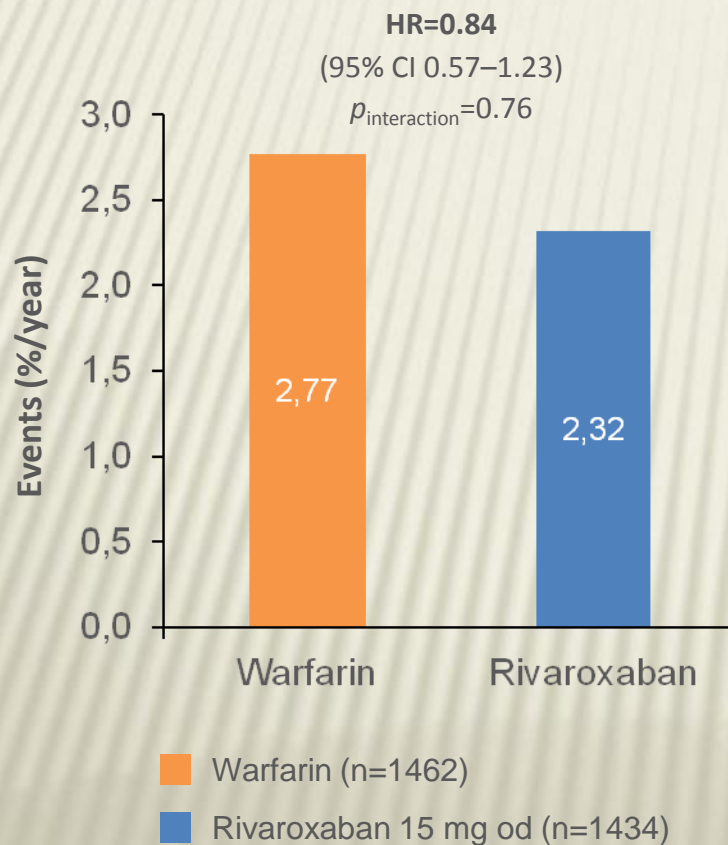
„Safety, on-treatment“ analýza

1. Fox KA et al. Eur Heart J. 2011;32(19):2387-2394;
2. Patel MR et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891

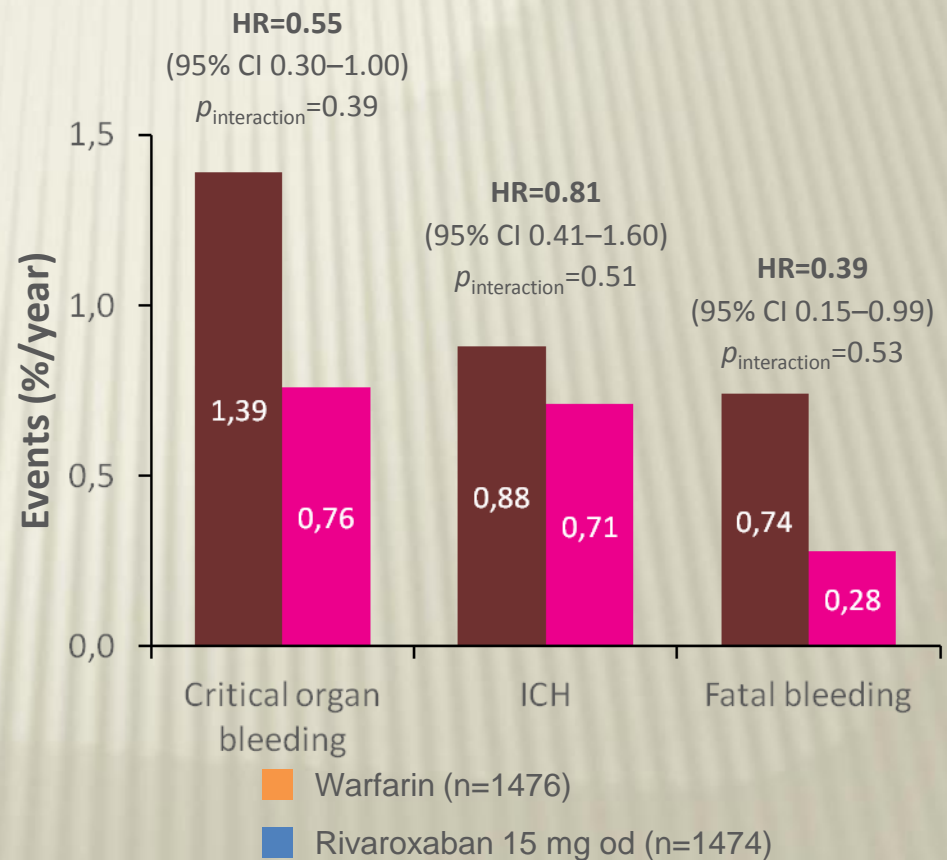


# STUDIE ROCKET AF UKÁZALA KONZISTENTNÍ ÚČINNOST A BEZPEČNOST RIVAROXABANU U PACIENTŮ S NVAF A STŘEDNĚ ZÁVAŽNOU RENÁLNÍ INSUFICIENCÍ

**Primary efficacy: stroke and SE in patients with CrCl 30–49 ml/min**  
(Per protocol on treatment)



**Relevant safety endpoints in patients with CrCl 30–49 ml/min**  
(Safety on treatment population)



# PROGNÓZA PACIENTŮ S HORŠÍCÍ SE RENÁLNÍ FUNKCÍ LÉČENÝCH RIVAROXABANEM NEBO WARFARINEM (STUDIE ROCKET-AF)

## On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin

Insights From ROCKET AF

Editorial, see p 48

**BACKGROUND:** Despite rapid clinical adoption of novel anticoagulants, it is unknown whether outcomes differ among patients with worsening renal function (WRF) taking these new drugs compared with warfarin. We aimed to determine whether the primary efficacy (stroke or systemic embolism) and safety (major bleeding and nonmajor clinically relevant bleeding) end points from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation trial) differed among participants with WRF taking rivaroxaban and those taking warfarin.

**METHODS:** After excluding patients without at least 1 follow-up creatinine measurement (n=1624), we included all remaining patients (n=12 612) randomly assigned to either rivaroxaban or dose-adjusted warfarin. On-treatment WRF (a decrease of >20% from screening creatinine clearance measurement at any time point during the study) was evaluated as a time-dependent covariate in Cox proportional hazards models.

**RESULTS:** Baseline characteristics were generally similar between patients with stable renal function (n=9292) and WRF (n=3320). Rates of stroke or [REDACTED] were also similar, but WRF patients experienced a higher incidence of vascular death versus stable renal function (2.21 versus 1.41 events per 100 patient-years;  $P=0.026$ ). WRF patients who were randomized to receive rivaroxaban had a reduction in stroke or systemic embolism compared with those taking warfarin (1.54 versus 3.25 events per 100 patient-years) that was not seen in patients with stable renal function who were randomized to receive rivaroxaban ( $P=0.050$  for interaction). There was no difference in major or nonmajor clinically relevant bleeding among WRF patients randomized to warfarin versus rivaroxaban.

**CONCLUSIONS:** Among patients with on-treatment WRF, rivaroxaban was associated with lower rates of stroke and systemic embolism compared with warfarin, without an increase in the composite bleeding end point.

**CLINICAL TRIAL REGISTRATION:** URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00403767.

Christopher B. Fordyce, MD, MHS, MSc  
Anne S. Hellkamp, MS  
Yuliya Lokhnygina, PhD  
Samuel M. Lindner, MD  
Jonathan P. Piccini, MD, MHS  
Richard C. Becker, MD  
Scott D. Berkowitz, MD  
Günter Breithardt, MD  
Keith A. A. Fox, MB ChB  
Kenneth W. Mahaffey, MD  
Christopher C. Nessel, MD  
Daniel E. Singer, MD  
Manesh R. Patel, MD  
On behalf of the ROCKET AF Steering Committee and Investigators

**Correspondence to:** Christopher B. Fordyce, MD, MSc, Duke Clinical Research Institute, 2400 Pratt St, Durham, NC 27705. E-mail [christopher.fordyce@duke.edu](mailto:christopher.fordyce@duke.edu).

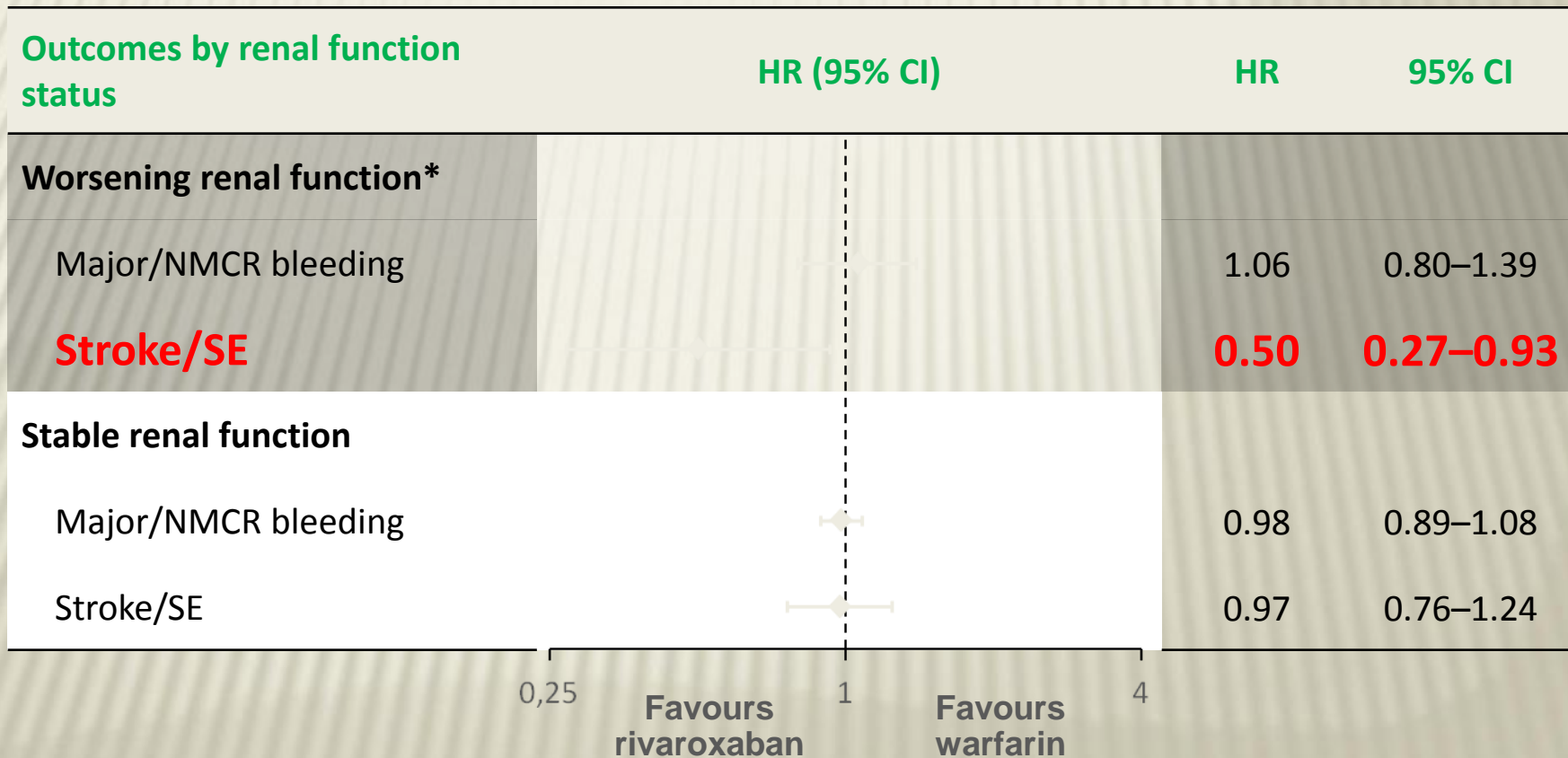
Sources of Funding, see p 45

**Key Words:** anticoagulants ■ atrial fibrillation ■ kidney ■ renal insufficiency

© 2016 American Heart Association, Inc.

# NIŽŠÍ VÝSKYT CMP/SE U PACIENTŮ S HORŠÍCI SE RENÁLNÍ FUNKCÍ LÉČENÝCH RIVAROXABANEM VS. WARFARINEM

Patients with >20% decrease in creatinine clearance during study (worsening renal function) and those without (stable renal function)



\*Worsening renal function = a decrease of >20% from screening CrCl measurement at any time point during the study



# MENŠÍ ZTRÁTA RF U PACIENTŮ LÉČENÝCH RIVAROXABANEM

**Table 1. Renal Function Over the Course of ROCKET AF Study**

Time Point/Renal Function Measure	All Patients (n=12 612)	Patients Taking Rivaroxaban (n=6253)	Patients Taking Warfarin (n=6359)	P Value
Screening				
SCr, median (IQR), mg/dL,	1.0 (0.9 to 1.2)	1.0 (0.9 to 1.2)	1.0 (0.9 to 1.2)	0.71
CrCl, median (IQR), mL/min	68 (53 to 88)	68 (53 to 87)	68 (53 to 88)	0.36
End of study/study drug discontinuation*				
SCr, median (IQR), mg/dL	1.1 (0.9 to 1.3)	1.1 (0.9 to 1.3)	1.1 (0.9 to 1.3)	0.20
Change in SCr since screening, mg/dL				0.0069
Median (IQR)	0.0 (-0.1 to 0.1)	0.0 (-0.1 to 0.1)	0.0 (-0.1 to 0.1)	
Mean (SD)	0.06 (0.32)	0.05 (0.32)	0.06 (0.33)	
CrCl, median (IQR), mL/min	64 (49 to 83)	64 (49 to 84)	64 (49 to 83)	0.40
<b>Change in CrCl since screening, mL/min</b>				<b>&lt;0.0001</b>
Median (IQR)	-4 (-11 to 3)	-3 (-11 to 4)	-4 (-12 to 3)	
Mean (SD)	<b>-3.9 (14.9)</b>	<b>-3.5 (15.1)</b>	<b>-4.3 (14.6)</b>	
WRF at any time since screening, % (n)	26 (3320)	26 (1632)	27 (1688)	0.090

CrCl indicates creatinine clearance; IQR, interquartile range; ROCKET AF, Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; SCr, serum creatinine; and WRF, worsening renal function.

\*When missing, the last available measurement is used.



# DOPORUČENÁ FREKVENCE KONTROL RENÁLNÍ FUNKCE

- ◆ Stanovení renální funkce (CrCl) je nezbytné pro všechny NOAC a zvláště pro pacienty užívající dabigatran. Renální funkce by měla být stanovována nejméně jednou ročně u pacientů s normální (CrCl  $\geq 80$  ml/min) nebo jen mírně sníženou (CrCl 50–79 ml/min) renální funkcí, ale 2–3 x ročně u pacientů se středně těžkou (i.e. CrCl 30–49 ml/min) renální insuficiencí<sup>1</sup>

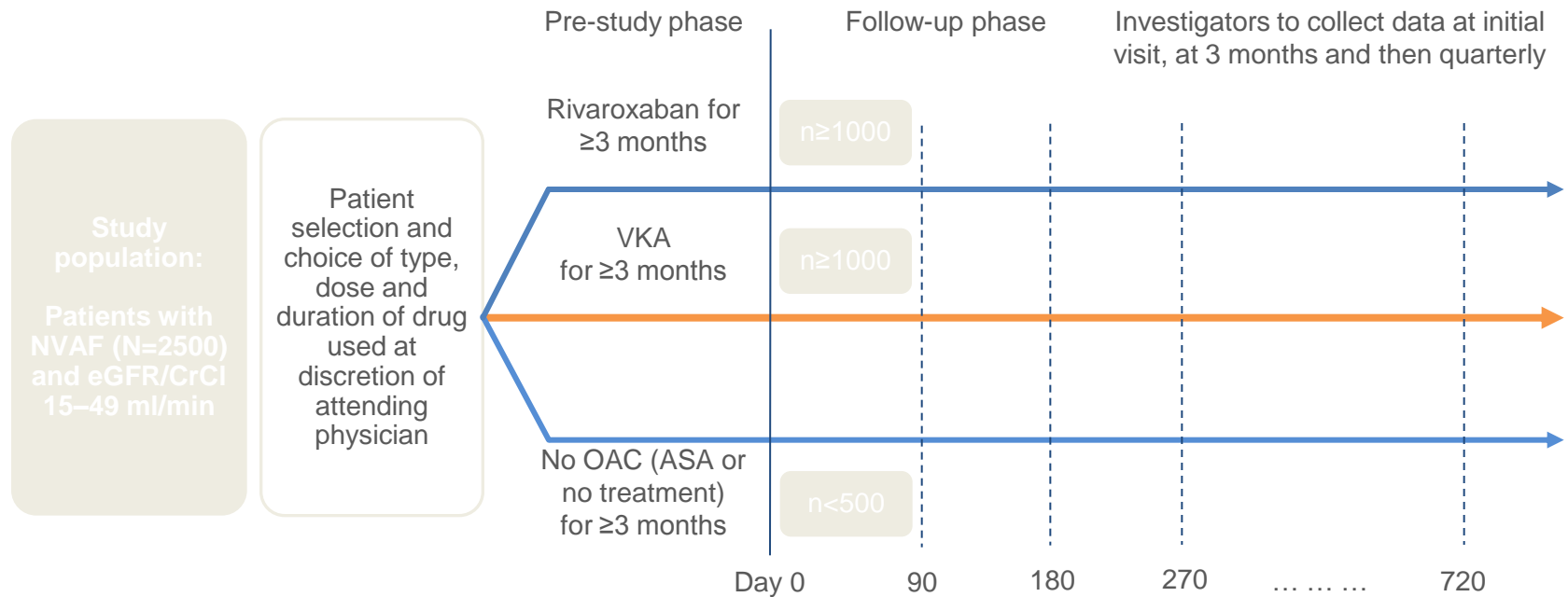
## Odběry krve:<sup>2</sup>

- ◆ **Monitorace účinnosti antikoagulace není nezbytná!**
- ◆ **Každoročně:** Hb, renální a jaterní funkce
- ◆ **U pacientů >75–80 let (zejména na dabigatranu nebo edoxabanu), nebo u křehkých pacientů:**
- ◆ 6-měsíční kontroly renální funkce
- ◆ **Pokud je CrCl  $\leq 60$  ml/min**
- ◆ Opakované kontroly v měsících = CrCl/10
- ◆ **Pokud se vyskytne interkurentní situace, která může mít vliv na**
- ◆ Renální nebo jaterní funkci

# XARENO – pokračující sledování léčby rivaroxabanem u pacientů se sníženou renální funkcí v reálném světě

**Official study title:** Factor XA – inhibition in RENal patients with non-valvular atrial fibrillation Observational registry

**Objective:** To assess CKD progression and safety of anticoagulation strategies in NVAf patients with eGFR 15–49 ml/min /1.73 m<sup>2</sup> in routine clinical practice



Short design: Observational, open-label, active-controlled, multicentre study (N=2500)

## SOUHRN

---

- Pacienti s renální insuficiencí mají vyšší riziko krvácení, ale také vyšší riziko CMP
- Antikoagulační léčba je u dosud nedialyzovaných pacientů se sníženou CrCl a NVAF přínosná
- Rivaroxaban byl u pacientů s renální insuficiencí studován s použitím specifické definované dávky a prognóza léčených pacientů byla konzistentní s celkovými výsledky studie ROCKET AF
- U dialyzovaných pacientů s NVAF je přínos antikoagulační léčby nejistý, jedinou možností zatím zůstává warfarin

## Zkrácené informace o přípravku Xarelto 20 mg potahované tablety a o přípravku Xarelto 15 mg potahované tablety

▼ 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.

**Složení a léková forma:** Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 20 mg nebo 15 mg. **Indikace:** Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk  $\geq 75$  let, diabetes mellitus, anamnéza CMP nebo tranzitorní ischemická ataka. Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Tablety se mají užívat s jídlem. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku Xarelto těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré a poté podána perorálně. Po podání rozdrcené potahované tablety Xarelto 15 mg nebo 20 mg musí být dávka okamžitě následována jídlem. 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 sonda by poté měla být propláchnuta vodou. Po podání rozdrcené potahované tablety Xarelto 15 mg nebo 20 mg musí být poté dávka okamžitě následována enterální výživou. **Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace (SPAF):** 20 mg jednou denně. **Léčba HŽT a PE:** První tři týdny se podává 15 mg dvakrát denně a dále 20 mg jednou denně. Krátkodobá léčba (nejméně 3 měsíce) je indikována při přechodných rizikových faktorech a dlouhodobá léčba při trvalých rizikových faktorech nebo idiopatické HŽT nebo PE. Délka léčby je individuální po zvážení přínosu léčby a rizika krvácení. S podáváním nad 12 měsíců jsou zkušenosti omezené. Podávání přípravku Xarelto dětem do 18 let se nedoporučuje. **Vynechání dávky:** Při vynechání dávky při podávání 15 mg dvakrát denně by měl pacient užít dávku co nejdříve, aby byla zajištěna denní dávka 30 mg denně. Při vynechání dávky při podávání jednou denně by dávka neměla být tentýž den zdvojnásobena, vynechaná dávka by měla být užita co nejdříve a dále se pokračuje jednou denně. **Převod z VKA na přípravek Xarelto:** Léčba VKA má být ukončena. Xarelto má být podáno, pokud je INR  $\leq 3,0$  (SPAF), nebo INR  $\leq 2,5$  (léčba HŽT, PE a pro prevenci recidivy HŽT a PE). INR nelze použít na monitoraci léčby přípravkem Xarelto. **Převod z přípravku Xarelto na VKA:** Xarelto zvyšuje INR. Je možnost neadekvátní antikoagulace. Xarelto i VKA se podávají současně až do hladiny INR  $\geq 2,0$ , odběr INR se ale musí provádět nejdříve za 24 hodin po poslední dávce přípravku Xarelto. **Převod z parenterálních antikoagulancií na Xarelto:** První dávka se podává 0 až 2 hodiny před dalším plánovaným podáním parenterálního přípravku nebo při vysazení kontinuálně podávaného antikoagulantia. **Převod z přípravku Xarelto na parenterální antikoagulans:** První dávka parenterálního antikoagulantia se podává v době, kdy by měla být užita další dávka Xarelto. Speciální populace: **Ledvinová nedostatečnost:** Při clearance kreatininu 15-29 ml/min se doporučuje opatrnost. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min. **SPAF:** Clearance kreatininu 50-80 ml/min: dávka se neupravuje. Clearance kreatininu 15- 49 ml/min: dávka se snižuje na 15 mg jednou denně. **Léčba HŽT a PE:** Úvodní ani následná dávka se neupravuje (15 mg 2x denně 3 týdny a potom 20 mg jednou denně). Clearance kreatininu 15- 49 ml/min: Snižování dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně je třeba zvážit, pokud u pacienta riziko krvácení převládá riziko vzniku recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokinetickém modelu a nebylo v těchto klinických podmínkách studováno. **Pacienti podstupující kardioverzi:** Léčba přípravkem Xarelto může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Klinicky významné aktivní krvácení. Léze nebo stavy s významným rizikem závažného krvácení jako jsou: současné nebo nedávno prodělané ulcerace gastrointestinálního traktu, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, 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, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd.), heparinovými deriváty (fondaparinux atd.), orálními antikoagulancií (warfarin, apixaban, dabigatran atd.), se nedoporučuje s výjimkou situace, kdy je pacient převáděn z jiné léčby na léčbu rivaroxabanem nebo naopak nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru. Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotiků stupně Child Pugh B a C. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován během těhotenství a kojení. Účinky na fertilitu nejsou známy. **Zvláštní upozornění a opatření:** Pacienti, kteří při léčbě trpí závratěmi či prodělali synkopy, by neměli řídit a obsluhovat stroje. Častěji bylo pozorováno slizniční krvácení a anémie. Doporučuje se sledování a event. vyšetření hemoglobinu/hematokritu, zvláště u rizikových skupin pacientů. **Podávání s opatrností:** Pacienti s renální insuficiencí, zvláště při současném podávání silných inhibitorů CYP 3A4 (klaritromycin, erythromycin). Účinek erythromycinu je aditivní k renálnímu poškození. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min. Podávání s opatrností při současném podávání přípravků ovlivňujících krevní srážlivost (např. nesteroidní antirevmatika, kys.acetylsalicylová, antiagregancia). Při riziku vředové choroby gastroduodena lze zvážit profylaktickou léčbu. **Podávání se nedoporučuje:** Krvácivé poruchy, léčbou neupravená těžká arteriální hypertenze, gastrointestinální onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím (např. zánětlivé střevní onemocnění, esofagitida, gastritida a gastroesofageální refluxní choroba), cévní retinopatie, bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze, pacienti s chlopněnými náhradami, při intoleranci nebo malabsorpci glukózy a galaktózy, při podávání azolových antimykotik nebo inhibitorů proteáz HIV, pacientům léčeným dronedaronem. **Invazivní procedura a chirurgický výkon:** Xarelto se vysazuje nejméně 24 hodin předem, lze použít kalibrovanou kvantitativní analýzu anti-faktoru Xa. Pokud není výkon možné odložit, musí se zvážit zvýšené riziko krvácení. Léčba má být znovu zahájena, pokud to situace umožní a je nastolena hemostáza. **Hemodynamicky nestabilní pacienti s plicní embolií nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii:** Přípravek Xarelto se nedoporučuje používat jako alternativní léčbu k nefrakcionovanému heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo kteří mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii, protože bezpečnost a účinnost přípravku Xarelto nebyla pro tyto klinické situace stanovena. **Spinální / epidurální anestezie nebo punkce:** S použitím rivaroxabanu v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti. Odstranění epidurálního katetru by mělo být na základě farmakokinetických vlastností nejméně za dobu představující 2x poločas, to je nejméně 18 hodin u mladých pacientů a 26 hodin u starších pacientů po posledním podání rivaroxabanu. Další dávka rivaroxabanu se nepodává dříve než 6 hodin po vyjmutí katetru. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy 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 známým a příznakům trombózy. Opatrnost je nutná při podání jiných přípravků ovlivňujících krevní srážlivost. **Nežádoucí účinky:** Časté: anémie, závrate, bolesti hlavy, oční krvácení vč. spojivkového, hypotenze, hematomy, epistaxe, hemoptýza, krvácení z dásní, krvácení z gastrointestinálního traktu, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, pruritus, vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení, bolest v končetinách, urogenitální krvácení, poškození ledvin, horečka, periferní edém, slabost, zvýšená hladina transamináz, pooperační krvácení, kontuze, sekrece z ran. Méně časté: trombocytémie, alergická reakce, alergická dermatitida, cerebrální a intrakraniální krvácení, synkopa, tachykardie, sucho v ústech, abnormality jaterní funkce, kopřivka, hemartróza, pocit indispozice, zvýšená hladina bilirubinu, ALP, LDH, lipázy, amylázy, GMT. Vzácné: žloutenka, krvácení do svalů, lokalizovaný edém, zvýšení konjugovaného bilirubinu, cévní pseudoaneurysma. Není známo: kompartment syndrom, akutní renální selhání sekundárně po krvácení. V postmarketingovém sledování byly hlášeny následující nežádoucí účinky- angioedém , alergický edém, poruchy jater a žlučových cest, trombocytopenie. **Zvláštní opatření pro uchování:** Žádné zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlín, Německo. **Registrační čísla:** Xarelto 15 mg: EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/040. Xarelto 20 mg: EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/040. **Datum poslední revize textu:** 15. září 2016. Před použitím přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Xarelto 20 mg potahované tablety a Xarelto 15 mg potahované tablety je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění ve všech schválených indikacích. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky naleznete na [www.bayer.cz](http://www.bayer.cz) nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.