

Direct costs in patients with nonvalvular atrial fibrillation newly indicated to apixaban: a retrospective-prospective single-arm cohort study

Background: Atrial fibrillation (AF) affects 46.3 million people; its prevalence has tripled over the last 50 years. AF leads to formation of blood clots increasing four-fold the risk of a stroke. Preventive anticoagulant therapy with warfarin has been well established for over 50 years but has efficacy and safety limitations. New anticoagulants do not require laboratory monitoring of prothrombin time, have low risk of adverse events, yet are more costly.

Methods: This non-interventional (Act 378/2007 Coll.) retrospective-prospective single-arm cohort study consisted of 3 visits. The primary objective was to compare the total direct cost of treatment with warfarin and apixaban. Patients with non-valvular AF were enrolled at the time of discontinuation of warfarin and switching to apixaban. Costs were derived from the care provided and the list of medical procedures (Decreets 268/ 2019 Coll.). Satisfaction was assessed using SAFUCA® questionnaire.

Results: Between February 2017 and June 2019, 499 patients were enrolled in 29 Czech internal medicine clinics. The mean age of the patients was 73.6 ± 10.2 years, 36.5% were at high risk of bleeding (HAS-BLED score). Previous warfarin treatment lasted 5.9 ± 2.7 months, 63% were unable to achieve target prothrombin time, 18% switched due to adverse reactions. New apixaban treatment was followed for the first 6 months. Treatment with warfarin was associated with higher rates of major bleeding and adverse events (22 vs. 2), stroke (17 vs. 0), ischemic heart attack (11 vs. 0), and minor bleeding (173 vs. 2). The average daily cost following the switch to apixaban decreased from CZK 65.2 to CZK 4.8 ($p < 0.001$). The price of anticoagulant treatment was considered, there was an insignificant increase from CZK 68.1 to CZK 71.7 ($p = 0.509$). Satisfaction increased significantly after 3 months, notably in the subjective evaluation of efficacy, comfort, impact on quality of life and the occurrence of side effects.

Conclusion: Switching patients with unsatisfactory outcomes on warfarin to apixaban resulted in lower risk of serious ischemic events, bleeding and side effects, and higher patient satisfaction. From the pharmacoeconomic perspective, apixaban is a better choice in this population as it brings higher efficacy and better safety within comparable overall direct costs.

Key words: anticoagulation, atrial fibrillation, direct costs, apixaban, warfarin, bleeding, real world evidence.

Úvod

Nejčastější abnormalitou srdečního rytmu je fibrilace síní (FiS). Prevalence FiS v populaci se zvýšila zhruba třikrát za posledních 50 let a dnes celosvětově postihuje přibližně 46,3 milionu osob (1). Výskyt FiS významně roste s věkem, v druhé polovině života je FiS každoročně diagnostikována u více než 6 % populace (2). Změny srdečního rytmu vedou ke zpomalení toku krve, čímž roste pravděpodobnost vzniku krevních sraženin a následné okluze cév. FiS zvyšuje zhruba čtyřnásobně riziko vzniku cévní mozkové příhody (3) (CMP), která je z české i globální perspektivy druhou nejčastější příčinou úmrtí (4).

Prevenzi vzniku krevních sraženin je farmakologické ovlivnění srážlivosti krve tzv. antikoagulační terapií. Jedním z prvních antikoagulancií je warfarin, jeho preventivní podávání je celosvětově dobře zavedené po více než 50 let. Terapie warfarinem snižuje riziko CMP u pacientů s FiS zhruba o dvě třetiny (5). Užitečnost warfarinu je omezena variabilitou terapeutické odpovědi na podanou dávku, četnými lékovými interakcemi, interakcemi s některými potravinami a potřebou pravidelné laboratorní monitorace protrombinového času (INR) (5). V běžné praxi pacienti při podávání warfarinu stráví až 40 % léčby mimo terapeutické hladiny (6). Nízká hladina warfarinu není dostatečně účinná, nadměrná hladina tohoto léčiva v krvi naopak způsobuje krvácivé komplikace, které pacienta obtěžují, ohrožují a jsou důvodem k častějším hospitalizacím. Studie ukazují, že právě warfarin je ze všech léčiv nejčastější příčinou hospitalizací pro nežádoucí účinky (7). Nejen samo ukončení, ale i dočasné přerušení

antikoagulační léčby v důsledku nežádoucích příhod opět významně zvyšuje riziko CMP (8, 9).

V roce 2008 byla poprvé udělena registrace tzv. novým antikoagulanciím (NOAC), jejichž mechanismus není na rozdíl od warfarinu založen na antagonismu vitamínu K. NOAC typu xaban přímo inhibují faktor Xa, čímž snižují riziko vzniku trombů a mozkové příhody nejméně stejně dobře jako warfarin, riziko krvácení je u nich však nižší (10–12). Poměr přínosu a rizik je tudíž u těchto terapií lepší než u warfarinu, navíc jsou jejich účinky zřídka ovlivněny lékovými a potravinnými interakcemi.

Oproti warfarinu jsou NOAC výrazně nákladnější terapií. Při léčbě však není třeba pravidelně monitorovat INR, dochází vzácněji ke krvácení a pacienti spíše respektují předepsanou léčbu. U pacientů užívajících NOAC dochází k relativně nižšímu počtu hospitalizací ve srovnání s warfarinem, což vede k redukci nákladů spojených s lůžkovou péčí (13).

Apixaban je perorální přímý antagonist faktorů Xa ze skupiny NOAC. Apixaban vyniká rychlou gastrointestinální absorpcí, poločasem 12 hodin a 25% renální exkrecí (14). Ve skupině NOAC se právě apixaban zdá být nákladově nejefektivnější alternativou – např. ve srovnání s rivaroxabanem a dabigatranem (15, 16). Analýzy nákladové užitečnosti ze Švédska, Portugalska a Spojených států ukazují, že léčba apixabanem ve srovnání s warfarinem vede k nižšímu výskytu CMP a závažných krvácení (15, 17–19), výsledkem je úspora nákladů přímo spojených s léčbou pacientů trpících FiS.