

Antikoagulační léčba
v souladu s SPC
pohledem klinického farmakologa

K. Urbánek

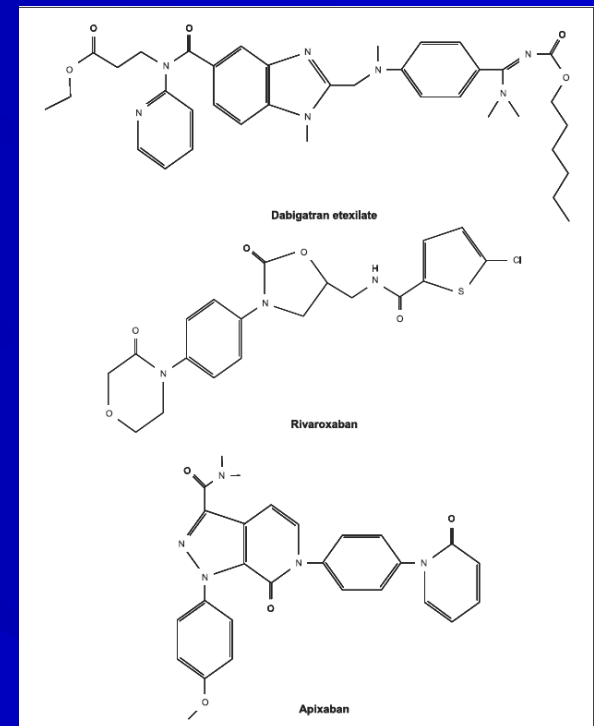
Ústav farmakologie

*Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice
Olomouc*

Přímá perorální antikoagulancia

Direct Oral Anticoagulants

- Přímé inhibitory trombinu
 - Dabigatran (Pradaxa[®])
- Přímé inhibitory faktoru Xa
 - Rivaroxaban (Xarelto[®])
 - Apixaban (Eliquis[®])
 - Edoxaban (Lixiana[®])



Známé faktory zvyšující variabilitu farmakokinetiky

Faktory		Inhibitory trombinu	Inhibitory f. Xa	
		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Fyziologické	Věk nad 65 let	1,6 x vyšší AUC	1,5 x vyšší AUC	1,3 x vyšší AUC
	Pohlaví (ženy)	1,3 x vyšší C _{min}	NE	1,2 x vyšší AUC
	Hmotnost			
	> 120 kg	nejsou data ¹	NE	1,3 x menší AUC
	< 50 kg	nejsou data	NE	1,3 x vyšší AUC
Patologické	Renální insuficience			
	CrCl 30–50 ml/min	2,7 x vyšší AUC	1,5 x vyšší AUC	1,3 x vyšší AUC
	CrCl 15–30 ml/min	6x vyšší AUC	1,6 x vyšší AUC	1,4 x vyšší AUC
	Jaterní insuficience	NE	2,3 x vyšší AUC ²	NE ³

¹ nad 100 kg o 20 % menší C_{min}

² Pro cirrhosis hepatis Child-Pugh B

³ kontraindikace u pacientů s jaterním onemocněním spojeným s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení

Rozdíly ve farmakokinetice

- Doporučení pro postup před operačním výkonem

CrCL	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Nízké riziko	Vysoké riziko	Nízké riziko	Vysoké riziko	Nízké riziko	Střední a vysoké riziko
≥ 80 ml/min	≥ 24	≥ 48	≥ 24	≥ 48	≥ 24	≥ 48
50-80 ml/min	≥ 36	≥ 72	≥ 24	≥ 48	≥ 24	≥ 48
30-50 ml/min	≥ 48	≥ 96	≥ 24	≥ 48	≥ 24	≥ 48
15-30 ml/min	KI	KI	≥ 24	≥ 48	≥ 36	≥ 48

Zjednodušený přehled indikací a základních dávkovacích schémat

Indikace	Inhibitory trombinu	Inhibitory f. Xa	
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Prevence TEN po náhradě velkých kloubů	1 x 220 mg ¹	1 x 10 mg	2 x 2.5 mg
Prevence CMP u nevalvulární fibrilace síní	2 x 150 mg ¹	1 x 20 mg ¹	2 x 5 mg ¹
Hluboká žilní trombóza a plicní embolie	2 x 150 mg ^{1,2}	1 x 20 mg ³	2 x 5 mg ⁴
Akutní koronární syndrom	-	2 x 2,5 mg ¹	-

¹Redukce dle SPC každého přípravku (u poškození ledvin, u starých osob, při riziku interakcí a při snížené hmotnosti)

²LMWH v prvních minimálně 5 dnech

³První 3 týdny 2 x 15 mg

⁴První 2 týdny 2 x 10 mg

Průměrné vrcholové (C_{peak}) a údolní (C_{trough}) plazmatické koncentrace DOAC u FiS

Léčivo	Dávka		C_{peak} (ng/ml)		C_{trough} (ng/ml)	
Dabigatran	150 mg	2 x denně	175	(74 - 383)	91	(40 - 215)
	110 mg	2 x denně	126	(52 - 275)	65	(28 - 155)
Rivaroxaban	20 mg	1 x denně	249	(184 - 343)	44	(12 - 137)
	15 mg	1 x denně	229	(178 - 313)	57	(18 - 136)
Apixaban	5 mg	2 x denně	171	(91 - 321)	103	(41 - 230)
	2,5 mg	2 x denně	123	(69 - 221)	79	(34 - 162)

naměřené u studovaných populací pacientů s fibrilací síní ve studiích
 RE-LY (dabigatranu),
 ROCKET-AF (rivaroxaban)
 ARISTOTLE (apixaban)

Použitelnost koagulačních testů pro farmakodynamické monitorování DOACs

Test		Inhibitory trombinu	Inhibitory f. Xa	
		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
PT	Protrombinový čas	NE	Pouze kvalitativní	NE
aPTT	Aktivovaný parciální tromboplastinový čas	Pouze kvalitativní ¹	NE	NE
TT	Trombinový čas	Pouze kvalitativní ²	NE	NE
dTT/Hemoclot®	Diluovaný trombinový čas	ANO	NE	NE
Anti-f. Xa	Chromogenní stanovení faktoru	NE	ANO	ANO
Anti-f. IIa	Chromogenní stanovení faktoru	ANO	NE	NE

¹ Normální hodnoty byly zaznamenány i při terapeutických koncentracích dabigatranu

² Může být abnormální i při klinicky nevýznamných koncentracích dabigatranu

Indikace a rizikovost pacientů

Indikace	Dávka	Doba podávání	Rizikovost pacientů z hlediska NÚL
Totální náhrady kloubů	Nízká	Krátká (2 – 5 týdnů)	Nízká
Hluboká žilní trombóza a PE	Vysoká	Střední (3 – 12 měsíců)	Nízká
Prevence iCMP u fibrilace síní	Vysoká	Dlouhá (roky)	Vysoká
Akutní koronární syndromy	Velmi nízká	Dlouhá (roky)	Vysoká

Terapeutické monitorování DOACs?

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8: 627–630

DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03759.x

DEBATE

New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. Against

H. BOUNAMEAUX and G. REBER

Division of Angiology and Hemostasis, Department of Internal Medicine, University Hospital of Geneva and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

To cite this article: Bounameaux H, Reber G. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. Against. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 627–30.

See also Mismetti P, Laporte S. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. For. This issue, pp 621–6.

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8: 621–626

DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03764.x

DEBATE

New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. For

P. MISMETTI* †‡ and S. LAPORTE* †‡

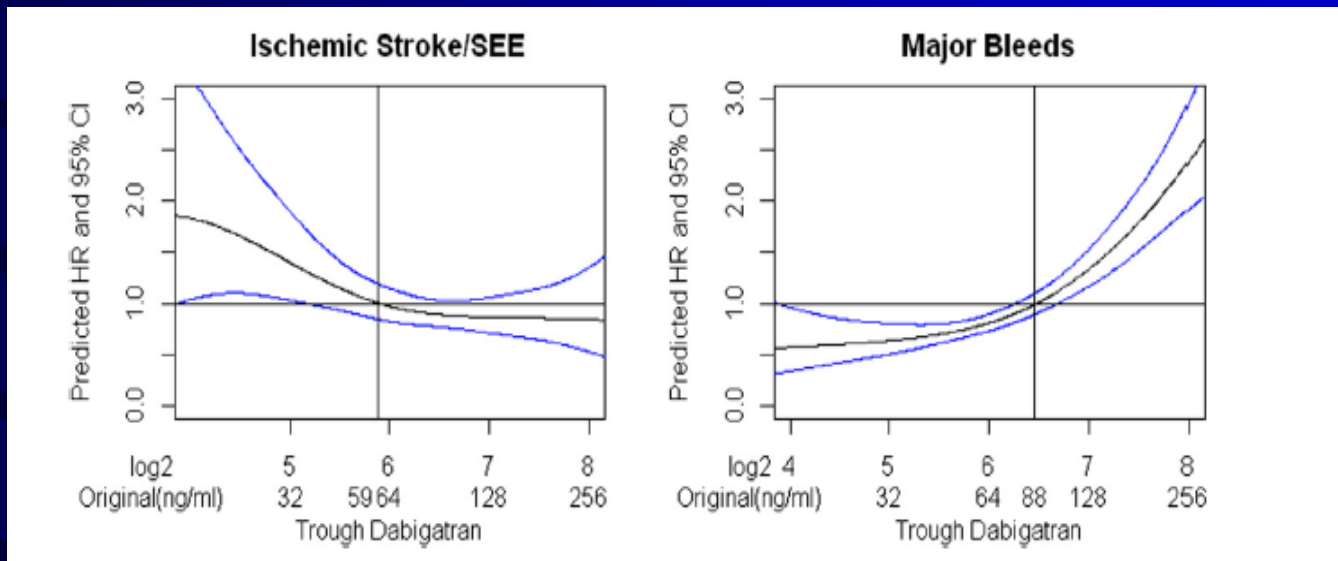
**University Jean Monnet of Saint-Etienne, EA3065, F-42023, Saint-Etienne; †Department of Therapeutic Medicine, Teaching Hospital of Saint-Etienne, F-42055, Saint-Etienne; and ‡Department of Clinical Pharmacology, Teaching Hospital of Saint-Etienne, F-42055, Saint-Etienne, France*

To cite this article: Mismetti P, Laporte S. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. For. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 621–6.

See also Bounameaux H, Reber G. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. Against. This issue, pp 627–30.

Význam plazmatických koncentrací dabigatranu

Dabigatran – reálný kandidát na TDM



Regresní analýza závislosti rizika ischemické CMP a velkých krvácení na plazmatických koncentracích dabigatranu ve studii RE-LY.

TDM dabigatranu

- Pro TDM zatím nerozhodnuto
 - Zřejmě je korelace plazmatické koncentrace a klinických efektů
 - Není terapeutické rozmezí
 - Ale v SPC je uvedeno
 - překročení 90. percentilu minimální koncentrace (trough) dabigatranu nebo koagulačního testu jako je aPTT, stanoveného v okamžiku minimální koncentrace je považováno za situaci spojenou se zvýšeným rizikem krvácení.

TDM dabigatranu

➤ Rizikové hodnoty

Tabulka 5: Hraniční hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení

Test (hodnota při minimální koncentraci)	Indikace	
	Primární prevence žilní tromboembolizace v ortopedii	SPAF a DVT/PE
dTT (ng/ml)	> 67	> 200
ECT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	údaje nejsou k dispozici	> 3
aPTT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	> 1,3	> 2
INR	neměl by být prováděn	neměl by být prováděn

U pacientů s NVFS léčených v rámci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie dávkou 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně

- 90. percentil plazmatických koncentrací dabigatranu měřených v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po předchozí dávce) byl okolo 200 ng/ml,

Příklad 1

vlastní kazuistika

Žena, r. 1932

NO: pacientka hospitalizovaná na 3 interní klinice pro minerálovou dysbalanci s KV a neurologickou symptomatologií, naše konzilium k dávkování dabigatranu, změřena plazmatická koncentrace kalibrovaným dTT.

FA: Pradaxa 110 1-0-1, Bisoprolol 10 mg 1-0-0, Digoxin 0,125 1-0-0, Detralex 500 2-0-0, Rosucard 20 0-0-1, Triplixam 5/1,25/5 1/2-0-0, Tevanel 35mg 1x týdně, Calcichew D3 1000/800 1-0-0

S_Ur: 4,4, S_KREA: 82, q_qGFkrea: 0,93,

Koagulace: P_Q%: 64, P_INR: 1,29, P_Qcas: 14,7, P_Qnrm: 10,5, P_aPTT: 62,7, P_aPTR: 2,24

Stanovení hladiny: P_DABI_*: 238

Význam plazmatických koncentrací xabanů

TDM xabanů

- Pro TDM neexistují důvody
 - Zřejmě není korelace plazmatické koncentrace a klinických efektů
 - Není důvod stanovovat terapeutické rozmezí
 - V SPC rivaroxabanu je uvedeno
 - Přestože léčba rivaroxabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, hladiny rivaroxabanu měřené kalibrovanou kvantitativní analýzou anti-faktoru Xa mohou být užitečné ve výjimečných situacích, kdy znalost expozice rivaroxabanu může pomoci při klinických rozhodováních, např. při předávkování nebo při urgentních chirurgických zákrocích

Plazmatické koncentrace rivaroxabanu u pacientů s různými indikacemi

Table 3 Plasma concentrations of rivaroxaban in patient populations studied (licensed indications)

Patient population/clinical setting	Rivaroxaban dose	AUC ₂₄ (μg · h/L)	C _{trough} (μg/L) ^a	C _{max} (μg/L) ^b
VTE prevention after total hip replacement surgery	10 mg od	1,170 (772–2,118) ^c	9 (1–38) ^c	125 (91–196) ^c
DVT treatment (continued treatment)	20 mg od	2,814 (1,702–4,773) ^d	26 (6–87) ^d	270 (189–419) ^d
Stroke prevention in patients with AF (CL _{CR} ≥50 mL/min)	20 mg od	3,164 (1,860–5,434) ^e	44 (12–137) ^e	249 (184–343) ^e
Stroke prevention in patients with AF (CL _{CR} 30–49 mL/min)	15 mg od	3,249 (1,929–5,311) ^e	57 (18–136) ^e	229 (178–313) ^e
Secondary prevention in patients with ACS	2.5 mg bid	376 (213–641) ^f	17 (6–37) ^f	46 (28–70) ^f

TDM xabanů

- Pro TDM zatím převažují argumenty proti
 - Není těsná korelace plazmatické koncentrace a klinických efektů
 - Není terapeutické rozmezí
- Existuje doporučené terapeutické rozmezí?
 - Pro rivaroxaban C_{trough} 7 - 75 ng/ml ?
 - Stanovení anti-Xa není dostatečně přesné pro koncentrace pod 30 ng/ml
- Současný stav je DCM (Drug Concentration Measurement)

Příklad 2
farmakokinetická studie z
literatury

Interakce rivaroxabanu s imunosupresivny

TABLE 1. Patients characteristics and results for rivaroxaban trough levels

	CsA	Tac	P
Patients	5	4	
Female, no. (%)	0	1 (25.0)	0.444
Age, median (range), yr	58 (56–71)	53.5 (47–62)	0.537
Time since LT, median (range), months	52 (4–168)	14.5 (8–21)	0.539
Immunosuppression			
CNI trough level, mean (\pm SD), ng/mL	69 (\pm 41)	3.4 (\pm 1.5)	
CNI monotherapy, no. (%)	1 (20.0)	0	
CNI with MMF/MPA, no. (%)	3 (60.0)	2 (50.0)	
CNI with mTOR-inhibitor, no. (%)	0	1 (25.0)	
CNI with steroids, no. (%)	1 (20.0)	1 (25.0)	
Renal function			
Anticoagulant therapy			
Dose of rivaroxaban, no. (%)	20 mg: 2 (40.0)	20 mg: 4 (100.0)	
	15 mg: 2 (40.0)	15 mg: 0	0.286
	10 mg: 1 (20.0)	10 mg: 0	
Rivaroxaban trough level, mean (\pm SD), ng/mL	131.7 (\pm 119.5)	20.3 (\pm 14.4)	0.014
Dose reduction, no. (%)	3 (60.0)	0	0.164

Wannhoff A et al. Increased levels of rivaroxaban in patients after liver transplantation treated with cyclosporine A. *Transplantation* 2014; 98(2): e12-13.

Příklad 3
kazuistika z literatury

Interakce rivaroxabanu s rifampicinem

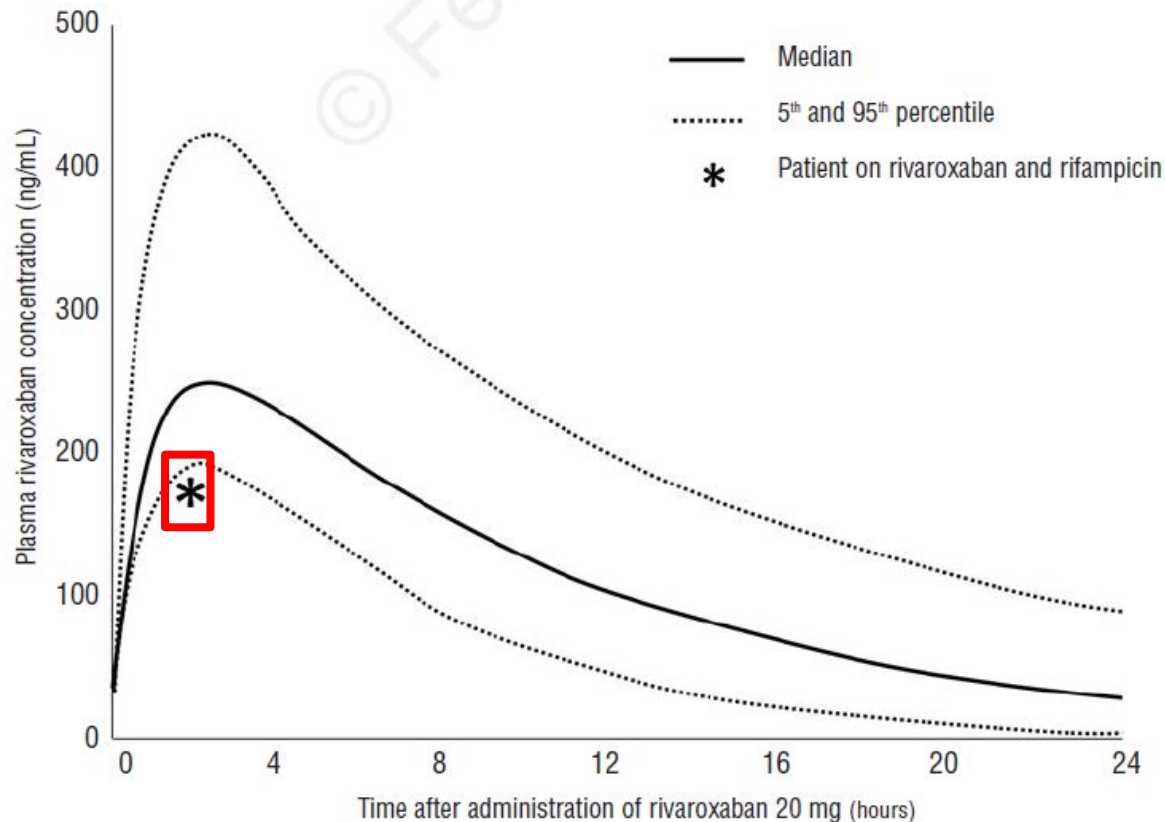


Figure 1. Median (5th and 95th percentiles) plasma levels of rivaroxaban after oral intake of 20 mg, in patients with normal body mass index and normal renal function. Asterix indicates the plasma rivaroxaban concentration in our patient, which was measured from a blood sample taken 2 h after oral intake of 20 mg rivaroxaban. Data on median levels adapted from Mueck et al.²

DCM xabanů

- Vyhovující je stanovení plazmatické koncentrace pomocí odpovídajících koagulačních parametrů měřených *ex vivo*.
 - pro inhibitory faktoru Xa chromogenní stanovení anti-Xa kalibrované pro příslušnou účinnou látku
- U inhibitorů f. Xa není v žádné situaci doporučováno opakované měření s cílem adjustace dávkování
 - Klinický účinek není v těsné korelaci s plazmatickou koncentrací
- Stanovení plazmatických koncentrací pomocí aktivity koagulačních faktorů se používá pouze jednorázově

Kdy provést DCM

- Urgentní stavy
 - nutnost akutní operace, závažné krvácení, předávkování DOAC, ischemická CMP vyžadující trombolýzu
- Potřeba identifikace pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí vůči dabigatranu
- Nutnost současného podávání léčiv se známou klinicky významnou interakcí dabigatranu
- Pokles renálních eliminačních funkcí u pacientů s dabigatranem
- Ověření compliance pacienta u všech DOACs

Závěry

- Vyhovující je farmakodynamické monitorování pomocí odpovídajících koagulačních parametrů měřených ex vivo.
 - Pro inhibitory trombinu je dTT
 - pro inhibitory faktoru Xa chromogenní stanovení anti-Xa kalibrované pro příslušnou účinnou látku
- Prozatím není u žádného DOAC v žádné situaci doporučováno opakované měření s cílem adjustace dávkování
- Platná SPC ani doporučení neumožňují u pacientů s FiS reagovat na zjištěné plazmatické koncentrace použitím jiných, než dvou registrovaných dávek

Děkuji za pozornost



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

2017

Ústav farmakologie
Lékařské fakulty Univerzity Palackého
a Fakultní nemocnice Olomouc