

MOŽNOSTI EDOXABANU V PREVENCI TROMBOEMBOLICKÝCH PŘÍHOD U PACIENTŮ S NVAF

Radek Pudil

*1. interní kardiologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové*



*Symposium Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Co může přinést nový NOAK edoxaban...
XXVI. Výroční sjezd České kardiologické společnosti
6. – 9. května 2018, Brno*

Synopse přednášky

- současná strategie prevence ischemické CMP u pacientů s FiS a její úskalí
- edoxaban jako nové orální antikoagulans
- edoxaban/Lixiana v prevenci iCMP
 - studie ENGAGE AF
- praktické poznámky k antikoagulační terapii

Přednáška je podporována firmou MSD

▼ 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.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Lixiana® 15 mg, 30 mg a 60 mg, potahované tablety. Složení : Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 15 mg, 30 mg nebo 60 mg (jako edoxabanu tosilas). **Indikace:** Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory, jakými jsou kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk \geq 75 let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence rekurentních DVT a PE u dospělých (u hemodynamicky nestabilních pacientů s PE). **Dávkování a způsob podání:**

Doporučená dávka edoxabanu u prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie je 60 mg jednou denně. Při léčbě hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevenci rekurentních DVT a PE je doporučená dávka edoxabanu 60 mg jednou denně následující po zahájení léčby parenterálním antikoagulanciem podávaným po dobu nejméně 5 dnů. Edoxaban a iniciační parenterální antikoagulancium nemají být podávány současně. U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (CrCL 15-50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně. U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) (CrCL < 15 ml/min) nebo u pacientů na dialýze se použití přípravku Lixiana nedoporučuje. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se použití přípravku Lixiana nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost přípravku Lixiana u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. U pacientů, kteří souběžně užívají přípravek Lixiana a následující inhibitory P-gp: cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol, je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně. Léčba přípravkem Lixiana může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze. Před provedením kardioverze je třeba u všech pacientů prověřit, že pacient užil přípravek Lixiana tak, jak bylo předepsáno. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. Léze nebo stav, který je považován za významné riziko závažného krvácení, nekontrolovaná těžká hypertenze, souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Edoxaban zvyšuje riziko krvácení a může způsobit závažné, potenciálně smrtelné krvácení. Při použití přípravku Lixiana, stejně jako při použití jiných antikoagulancií, se doporučuje opatrnost u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. U starších pacientů se má přípravek Lixiana používat souběžně s kyselinou acetylsalicylovou s opatrností kvůli možnému vyššímu riziku krvácení. Nedoporučuje se použití přípravku Lixiana u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nebo u pacientů na dialýze. Posouzení renální funkce: CrCL se má sledovat na začátku léčby u všech pacientů a následně, pokud je to klinicky indikováno. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Souběžně použití edoxabanu s cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem nebo ketokonazolem vyžaduje snížení dávky na 30 mg jednou denně. Současné podání edoxabanu s induktory P-gp (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou) může vést ke snížení plazmatických koncentrací edoxabanu. Nedoporučuje se dlouhodobé používání NSAID s edoxabanem.

Nežádoucí účinky: Nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s krvácením, hodnocenými v klinických studiích, byly při podávání edoxabanu v dávce 60 mg krvácení do měkkých tkání kůže, epistaxe a vaginální krvácení. Krvácení může nastat na jakémkoli místě a může být závažné, a dokonce fatální. Jinými častými nežádoucími účinky při podávání edoxabanu byly anémie, vyrážka, závratě, bolest hlavy, bolest břicha, krvácení v dolní a horní části zažívacího traktu, nauzea a abnormální funkční jaterní test. Užívání přípravku Lixiana může být spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo jakéhokoli orgánu s možným následkem posthemoragické anémie.

Zvláštní opatření pro uchovávání: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Druh obalu a velikost balení:** Lixiana 15 mg tablety: 10 tablet; Lixiana 30 mg tablety: 30 tablet; Lixiana 60 mg tablety: 30, 100 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Německo. **Registrační čísla:** EU/1/15/993/001, EU/1/15/993/016.

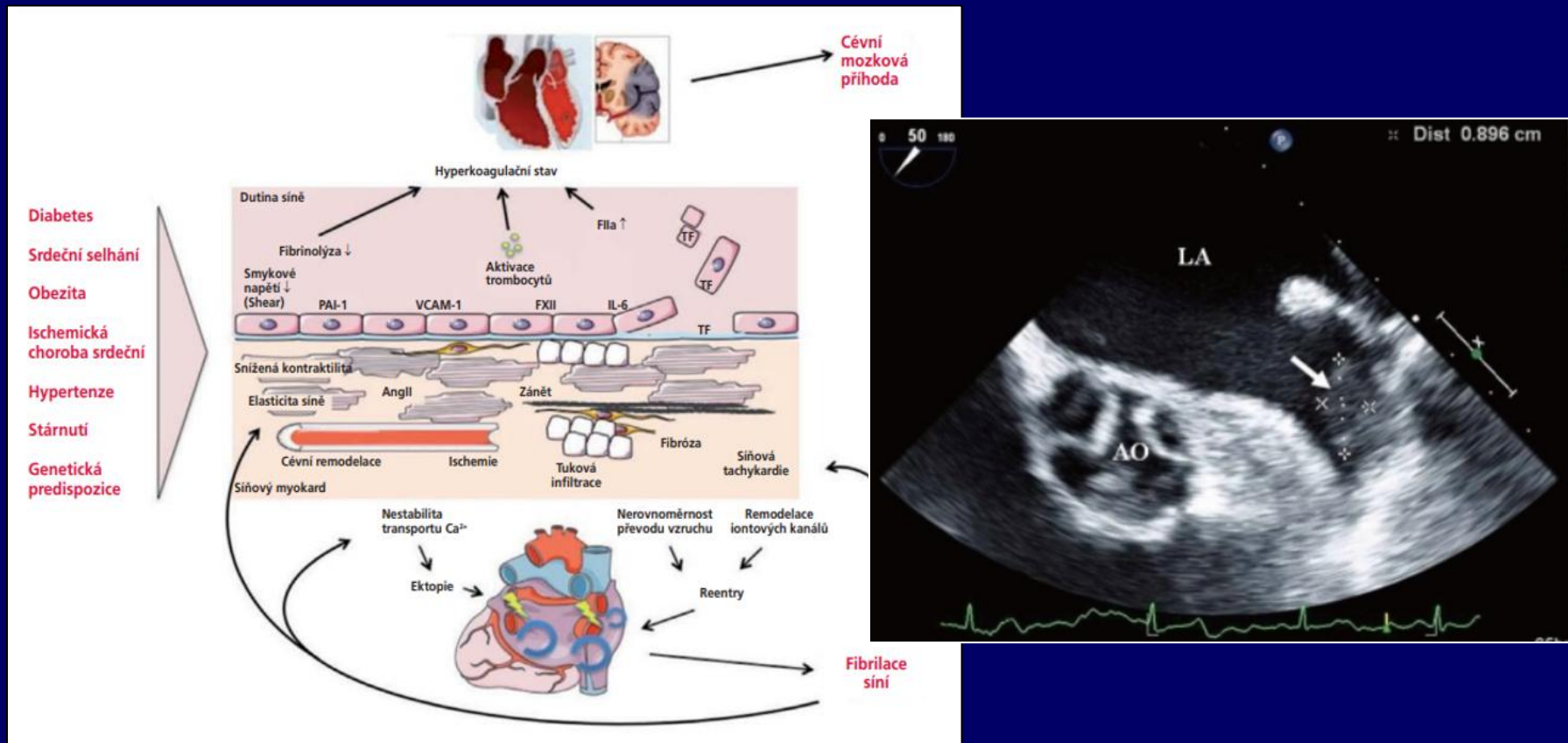
Poslední revize textu: 13/07/2017

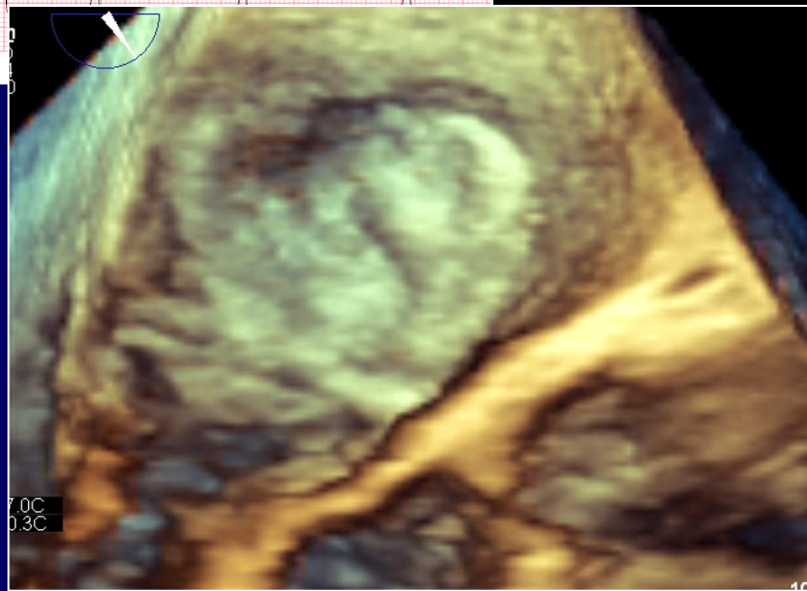
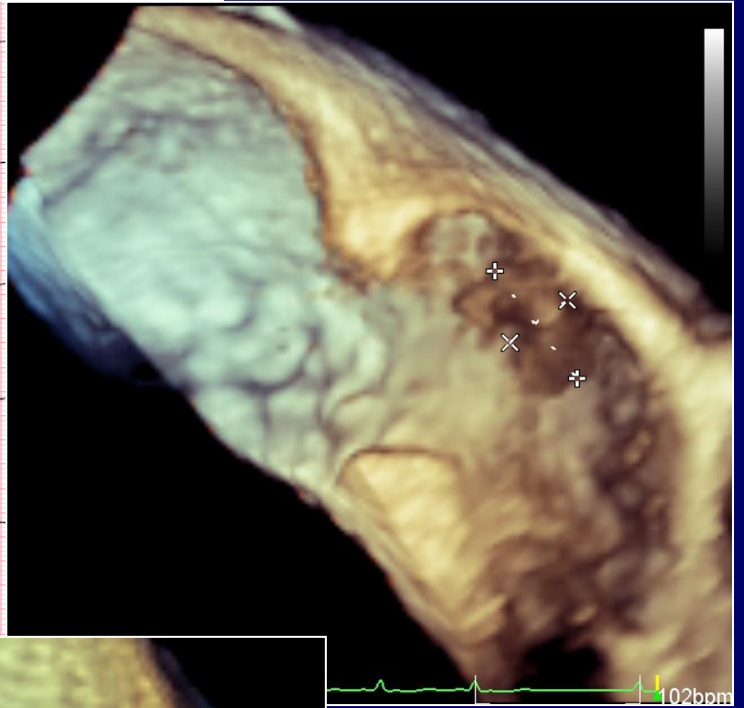
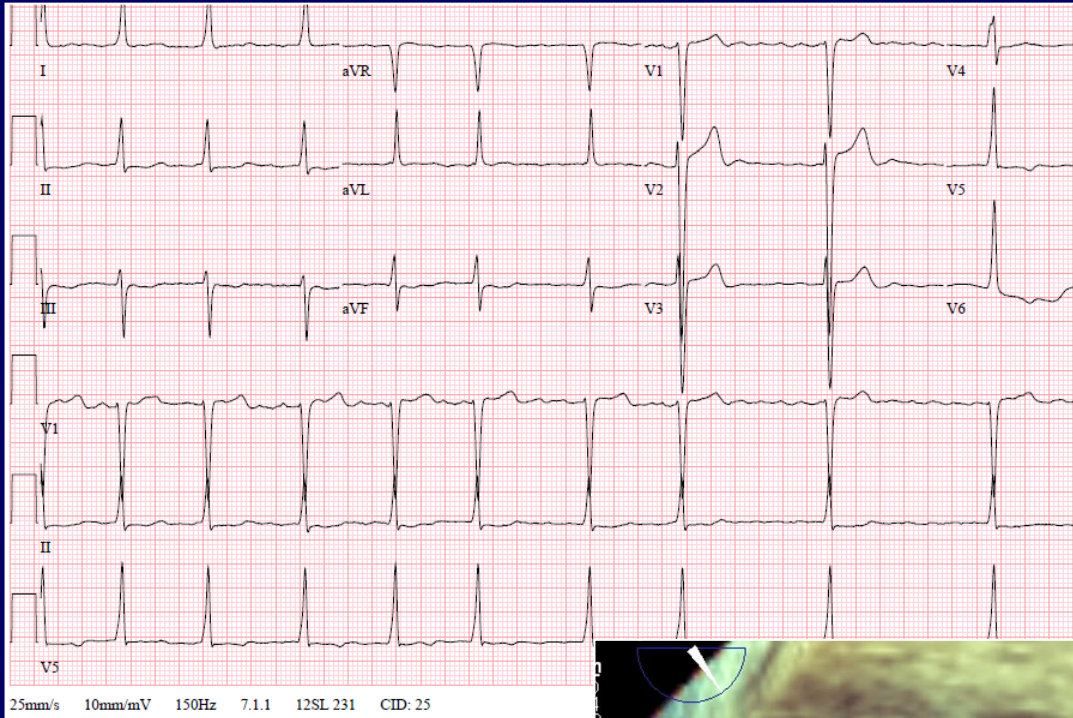
Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku. Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. POUZE PRO ODBORNOU VĚREJNOST.



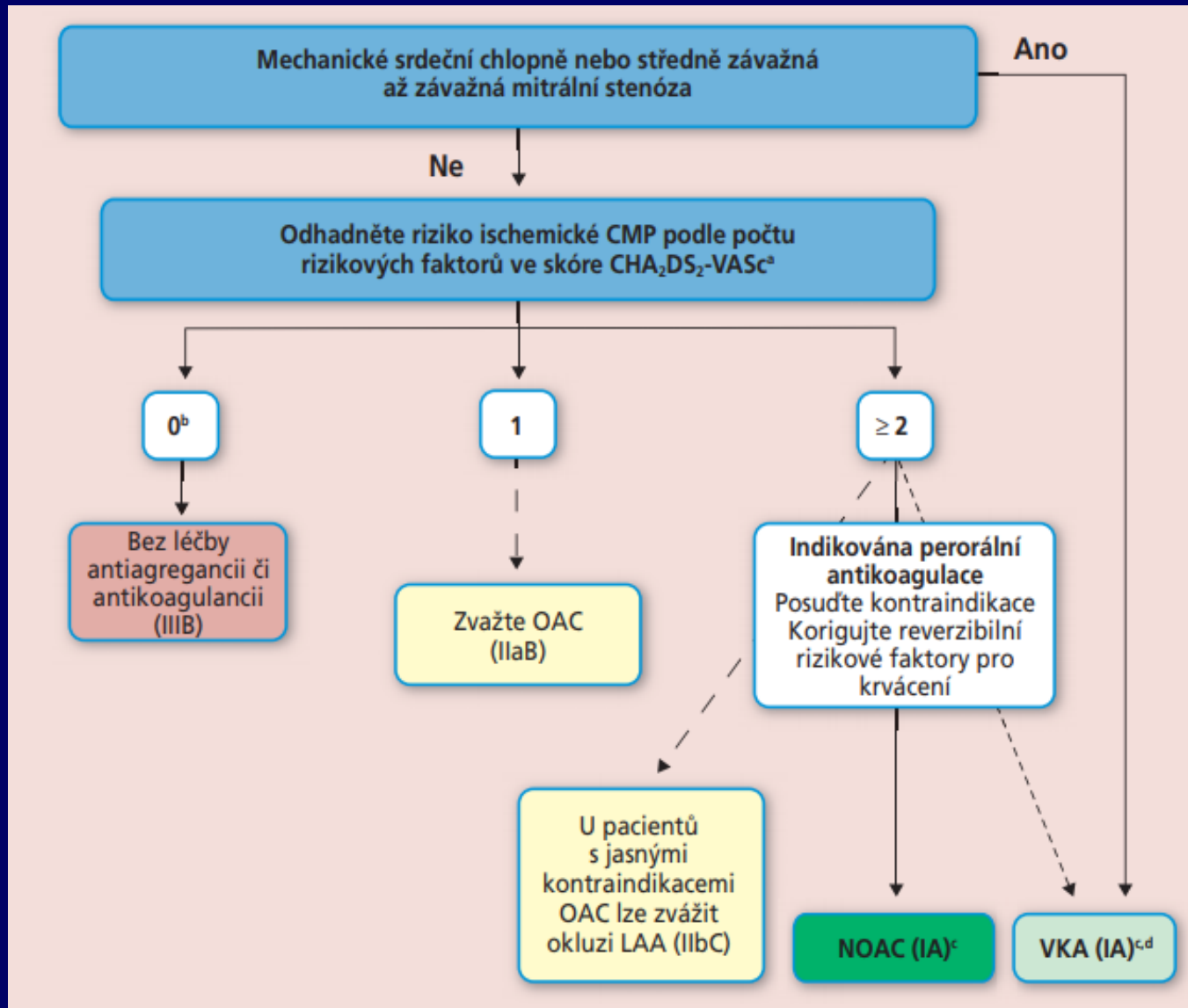
Ischemická CMP a fibrilace síní

- ischemická cévní mozková příhoda – jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů pro špatnou prognózu pacientů s fibrilací síní
- komplexní patofyziologie FiS je komplexní





Antikoagulace jako prevence iCMP dle doporučení ESC a ČKS



Rizikové faktory pro vznik iCMP u FiS

- stratifikace rizika podle CHA₂DS₂VASc skóre

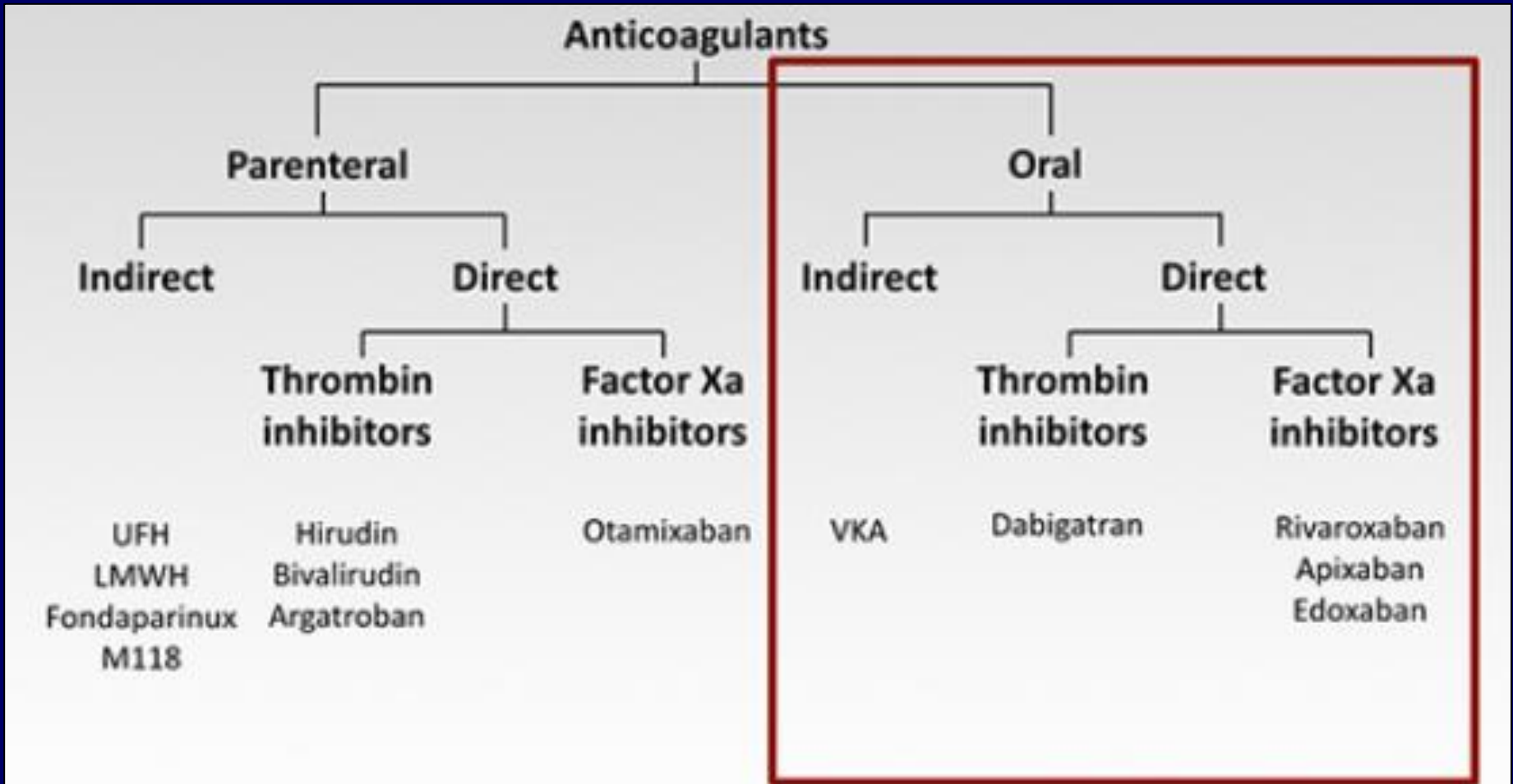
Rizikový faktor podle CHA ₂ DS ₂ -VASc	Body
Městnavé srdeční selhání Známky/symptomy srdečního selhání nebo objektivní důkazy pro pokles ejekční frakce levé komory	+1
Hypertenze Klidový krevní tlak > 140/90 mm Hg naměřený nejméně při dvou příležitostech nebo aktuální užívání antihypertenziva	+1
Věk 75 let nebo vyšší	+2
Diabetes mellitus Glykemie nalačno > 125 mg/dl (7 mmol/l) nebo léčba perorálním antidiabetikem a/nebo inzulinem	+1
Předchozí ischemická CMP, transitorní ischemická ataka nebo projev tromboembolismu	+2
Cévní onemocnění Předchozí infarkt myokardu, ischemická choroba (dolních) končetin nebo aortální plát	+1
Věk 65–74 let	+1
Kategorie pohlaví (ženské)	+1

CHA2DS2-VASc score	Patients (n = 7329)	Adjusted stroke rate % / year
0	1	0
1	422	1.3
2	1230	2.2
3	1730	3.2
4	1718	4.0
5	1159	6.7
6	679	9.8
7	294	9.6
8	82	6.7
9	14	15.2

Rizikové faktory pro krvácení

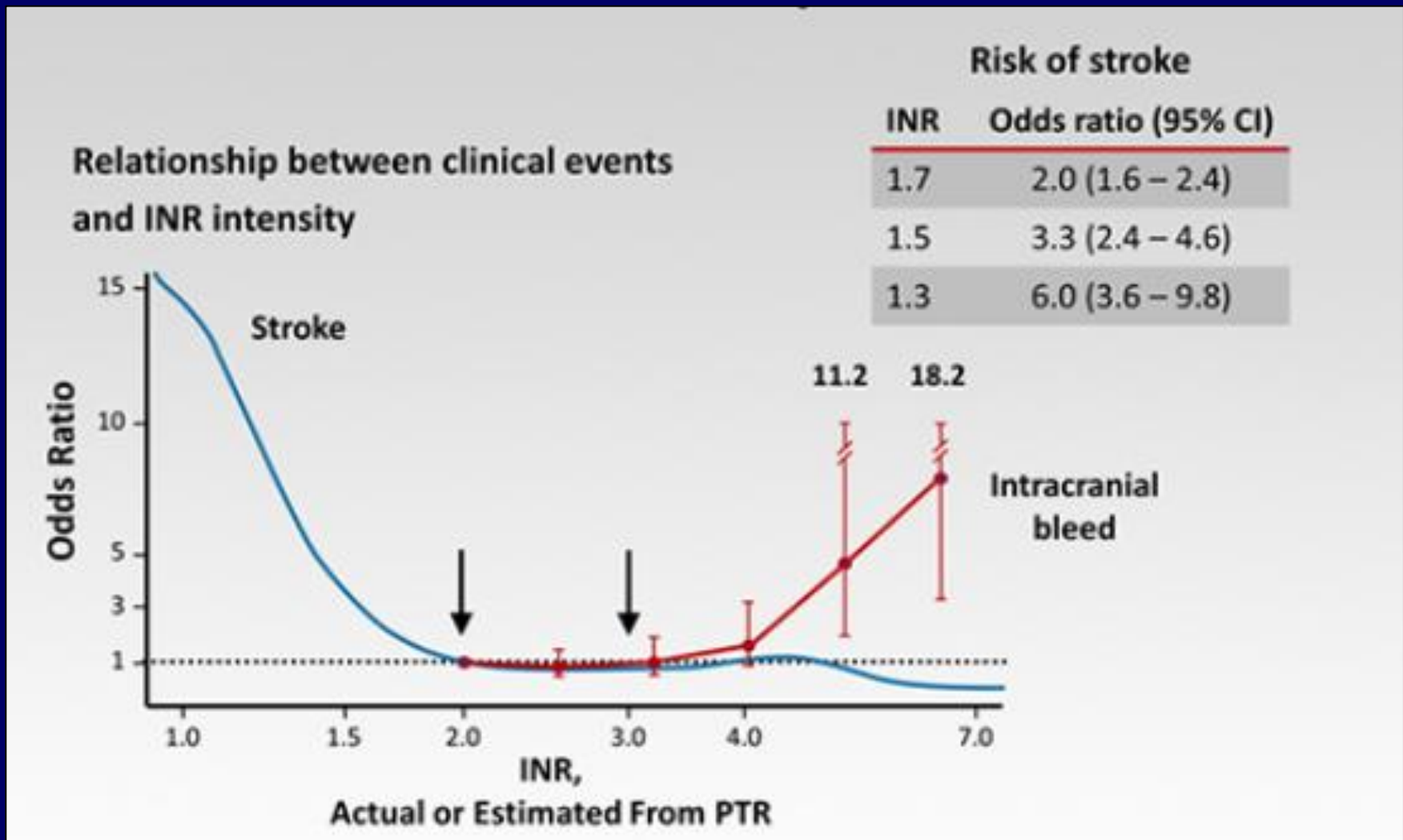
Modifikovatelné rizikové faktory pro krvácení	Nemodifikovatelné rizikové faktory pro krvácení ^{a,b,c}
Hypertenze (zejména při systolickém krevním tlaku > 160 mm Hg)	Věk ^e (> 65 let) ^a (≥ 75 let) ^{b,c,d}
Labilní INR nebo doba v terapeutickém rozmezí < 60 % ^a u pacientů léčených antagonisty vitamínu K	Anamnéza závažného krvácení ^{a,b,c,d}
Medikace predisponující ke krvácení, např. antiagregancia a nesteroidní antirevmatika ^{a,d}	Předchozí ischemická CMP ^{a,b}
Nadměrná konzumace alkoholu (≥ 8 drinků/týden) ^{a,b}	Onemocnění ledvin vyžadující dialýzu nebo stav po transplantaci ledviny ^{a,c}
Potenciálně modifikovatelné rizikové faktory pro krvácení	Cirhóza jater ^a
Anemie ^{b,c,d}	Malignita ^b
Porucha funkce ledvin ^{a,b,c,d}	Genetické faktory ^b
Porucha funkce jater ^{a,b}	Rizikové faktory pro krvácení hodnocené na základě biomarkerů
Pokles počtu trombocytů nebo zhoršení jejich funkce ^b	Troponin stanovený vysoce senzitivní metodou ^e
	Růstový diferenciační faktor-15 ^e
	Koncentrace kreatininu v séru/odhadovaná CrCl ^e

Antikoagulancia pro prevenci iCMP u FiS



De Caterina R et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Thromb Haemost. 2013;109:569-579.

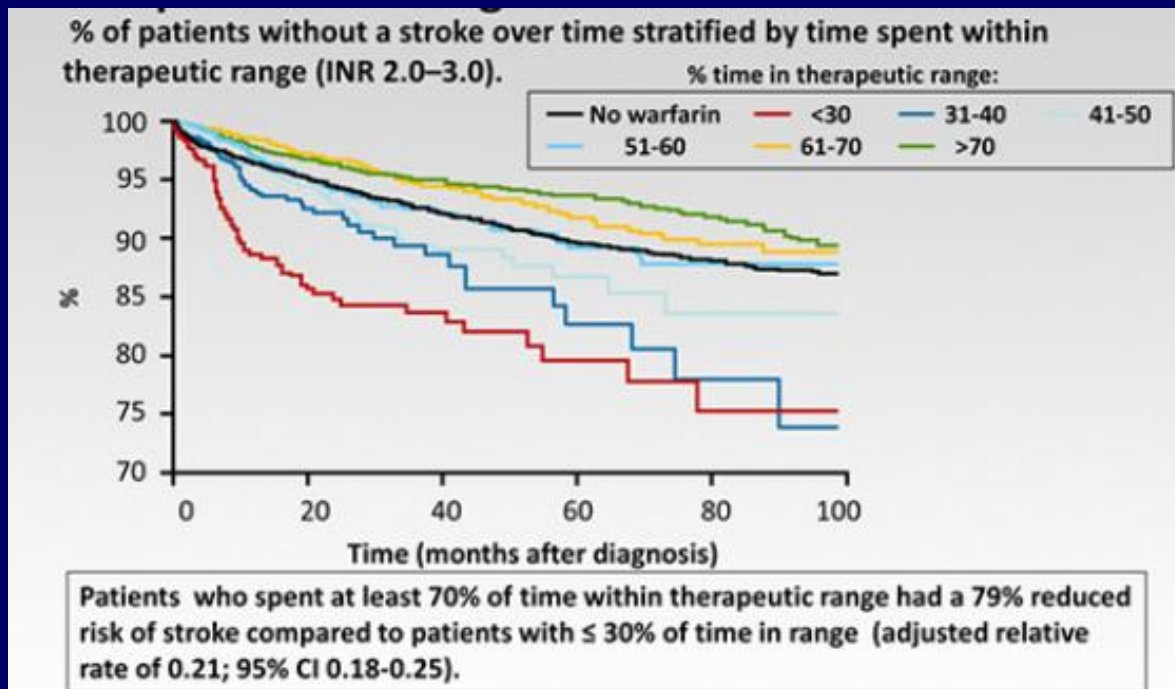
Úskalí terapie VKA v prevenci iCMP



Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. Ann Intern Med. 1994;120:897-902.

Limitace terapie VKA

- pomalý nástup účinku
- ↑ variabilita velikosti dávky
- řada interakcí s léky a potravou
- úzké terapeutické okno, nutnost časté monitorace
- vysoké riziko krvácení (intrakraniálního)
- riziko iCMP při nedostatečném INR:



Limitace terapie VKA

→ hledání nových antikoagulancií, která jsou:

- alespoň stejně účinná jako VKA
- jsou bezpečná/bezpečnější než VKA
- nemají tak velké množství interakcí s ostatní medikací/potravou
- bez nutnosti monitorace jejich hladiny

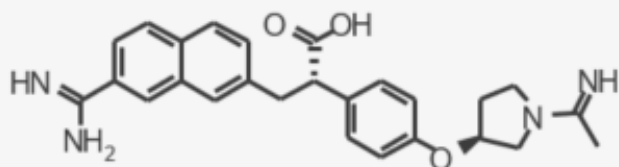
→ vznik nových molekul

- přímé inhibitory trombinu (dabigatran)
- přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)

Edoxaban

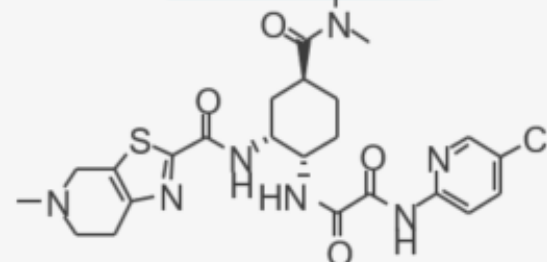
Vývoj edoxabanu

DX-9065a



>10 let
>2,500 molekul
>200 vědců

Edoxaban



1979 zahájen
program FXa
inhibitor

1979

1991 – objev první formy
(DX-9065a) – první malá
molekula přímého
inhibitoru fXA

1991

Edoxaban dokončen vývoj
perorální formy

2000

Farmakokinetika a farmakodynamika edoxabanu

- přímý orální inhibitor f Xa^{1,2}
- ~ 62% biologická dostupnost při orálním podání
- rychlý nástup účinku (1 - 2h)^{1,3}
- ~ 50% absorbované látky se vylučuje ledvinami⁴
- plazmatický poločas 10-14h⁵
- žádný/minimální vliv stravy^{1,2}
- substrát p-glykoproteinového transportu⁶
- interference s cytochromy < 10%⁶

1. Ogata et al. *J Clin Pharmacol* 2010;50:743–753

2. Nutescu et al. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:326–343

3. Matsushima et al. Poster presented at: AAPS Annual Meeting 2011; October 25, 2011

4. Matsushima et al. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013;2:358–366

5. Gonzalez-Quesada & Giugliano. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:111–127

6. *Edoxaban Summary of Product Characteristics (SmPC) 2015*

Porovnání NOACů

	Dabigatran (RE-LY)	Rivaroxaban (ROCKET-AF)	Apixaban (ARISTOTLE)	Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)
Mechanismus	Přímý perorální inhibitor trombinu	Přímý perorální inhibitor faktoru Xa	Přímý perorální inhibitor faktoru Xa	Přímý perorální inhibitor faktoru Xa
Biologická dostupnost, %	6	66 nalačno, 80–100 po požití potravy	50	62
Doba do dosažení maximální koncentrace, hodiny	3	2–4	3	1–2
Poločas, hodiny	12–17	5–13	9–14	10–14
Exkrece	Z 80 % ledvinami	Z 66 % játry, ze 33 % ledvinami	Z 27 % ledvinami	Z 50 % ledvinami
Dávka	150 mg dvakrát denně nebo 110 mg dvakrát denně	20 mg jednou denně	5 mg dvakrát denně	60 mg jednou denně nebo 30 mg jednou denně
Snížení dávek u vybraných pacientů		Rivaroxaban 15 mg jednou denně při CrCl 30–49 ml/min	Apixaban 2,5 mg dvakrát denně při splnění alespoň dvou následujících podmínek: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo koncentrace kreatininu v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l)	Edoxaban 60 mg snížen na 30 mg jednou denně, edoxaban 30 mg na 15 mg jednou denně, je-li splněna alespoň jedna z následujících podmínek: clearance kreatininu 30–50 ml/min, tělesná hmotnost ≤ 60 kg, souběžné užívání verapamilu, chinidinu nebo dronedaronu
Uspořádání studie	Randomizovaná, otevřená	Randomizovaná, dvojitě zaslepená	Randomizovaná, dvojitě zaslepená	Randomizovaná, dvojitě zaslepená
Počet pacientů	18 113	14 264	18 201	21 105
Doba sledování, roky	2	1,9	1,8	2,8
Randomizované skupiny	Korigované dávky warfarinu versus zaslepené dávky dabigatranu (150 mg dvakrát denně, 110 mg dvakrát denně)	Korigované dávky warfarinu versus rivaroxaban 20 mg jednou denně	Korigované dávky warfarinu versus apixaban 5 mg dvakrát denně	Korigované dávky warfarinu versus edoxaban (60 mg jednou denně, 30 mg jednou denně)
Věk, roky	71,5 ± 8,7 (průměr ± SD)	73 (65–78) (medián [interkvartilové rozmezí])	70 (63–76) (medián [interkvartilové rozmezí])	72 (64–78) (medián [interkvartilové rozmezí])
Mužské pohlaví, %	63,6	60,3	64,5	61,9
Skóre CHADS ₂ (průměr)	2,1	3,5	2,1	2,8

Studie ENGAGE AF-TIMI 48

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Albert L. Waldo, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey I. Weitz, M.D., Jindřich Špinar, M.D., Witold Ruzylo, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Yukihiro Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D., Laura T. Grip, A.B., Shirali P. Patel, B.S., Indravadan Patel, M.D., James J. Hanyok, Pharm.D., Michele Mercuri, M.D., and Elliott M. Antman, M.D.,
for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators*

Studie ENGAGE AF-TIMI 48

Primární cíl - účinnost

- určit, zda dva režimy dávkování edoxabanu (60 mg a 30 mg 1x denně) jsou non-inferiorní vůči warfarinu z hlediska prevence CMP a systémových embolických příhod (SEE) s hodnotou pro non-inferioritu 1,38

Primární cíl - bezpečnost

- porovnat výskyt závažného krvácení mezi přípravky edoxaban a warfarin

Hlavní sekundární cíl

- složený cílový ukazatel: úmrtí ze všech příčin, MACE, závažné a klinicky relevantní nezávažné krvácení

Studie ENGAGE AF-TIMI 48

Vstupní kritéria

- muži nebo ženy ve věku ≥ 21 let
- FS zaznamenaná na EKG v předchozích 12 měsících, pro kterou byla indikována antikoagulační léčba plánovaná na dobu trvání studie
- subjekty s paroxysmální, perzistující nebo permanentní FS
- subjekty dříve užívající nebo neužívající VKA
- předpoklad, že by 40 % subjektů dříve neužívalo VKA (< 60 dnů nepřetržité antikoagulační léčby kdykoli před randomizací)
- skóre CHADS2 ≥ 2
- písemný informovaný souhlas

Studie ENGAGE AF-TIMI 48

Vylučující kritéria

- odstranitelná příčina FiS
- těžká renální dysfunkce (CrCl <30 ml/min)
- vysoké riziko krvácení:
 - intrakraniální, intraokulární, spinální, retroperitoneální nebo intraartikulární krvácení v anamnéze
 - krvácení do GIT v předcházejícím roce
 - těžké trauma, větší operace nebo hluboká orgánová biopsie v předcházejících 10 dnech
- souběžná medikace léky, které zvyšují riziko krvácení
- střední nebo těžká mitrální stenóza, neodstraněný síňový myxom nebo chlopenní protéza
- akutní IM, CMP, akutní koronární syndrom nebo perkutánní koronární intervence v předcházejících 30 dnech

Design studie

Randomizovaná,
dvojitě zaslepená,
dvojitě maskovaná
(„double-dummy“,
událostmi řízená studie*

PACIENTI
FS zaznamenaná na EKG v posledních 12 měsících
Záměr nasadit perorální antikoagulant
CHADS₂ ≥2

N=21.105

RANDOMIZACE
Randomizace 1:1:1 stratifikovaná podle skóre CHADS₂ 2–3 versus 4–6
a potřeby snížení dávek edoxabanu
(CrCl 30–50 ml/min, tělesná hmotnost ≤ 60 kg, užívání přípravků verapamil, chinidin,
dronedaron)

Warfarin
(INR 2,0–3,0)

Edoxaban 60 mg OD
včetně individuálního snížení
dávek dle potřeb pacienta na
30 mg 1x denně

Edoxaban 30 mg OD
včetně individuálního snížení
dávek dle potřeb pacienta na
15 mg 1x denně

Střední délka následného sledování 2,8 let

Edoxaban 30/15 mg
v režimu užívání 1x
denně nebyl podán
ke schválení v indikaci
u NVAF

ENGAGE AF-TIMI 48: Globální účast



Charakteristika sledované populace

Charakteristiky	Warfarin (n=7.036)	Edoxaban 60 mg* (n=7.035)	Edoxaban 30 mg**† (n=7.034)
Průměrný věk [IQR], roky	72 [64–78]	72 [64–78]	72 [64–78]
Ženy, %	37	38	39
Region, %			
Severní Amerika	22	22	22
Latinská Amerika	13	13	13
Západní Evropa	15	15	15
Východní Evropa	34	34	34
Asie a Tichomoří, Jižní Afrika	16	16	16
Paroxysmální fibrilace síní, %	25	25	26
Kvalifikační rizikové faktory, %			
Věk ≥ 75 let	40	40	40
Předchozí CMP / tranzitorní ischem. ataka	28	28	28
Chronické srdeční selhání	57	58	57
Diabetes mellitus	36	36	36
Hypertenze vyžadující léčbu	94	94	93

Charakteristika sledované populace

Charakteristika	Warfarin (n=7.036)	Edoxaban 60 mg [†] (n=7.035)	Edoxaban 30 mg ^{*†} (n=7.034)
CHADS ₂ , střední hodnota ± SD, %	2,8 ±1,0	2,8 ±1,0	2,8 ±1,0
≤ 3	77	77	77
4–6	23	23	22
Snížení dávky při randomizaci [‡] , %	25	25	25
Clearance kreatininu 30–50 ml/min	19	20	19
Hmotnost ≤ 60 kg	10	10	10
Verapamil nebo chinidin	3	4	4
Předchozí VKA po dobu ≥ 60 dnů, %	59	59	59
Medikace v době randomizace, %			
Aspirin	30	29	29
Tienopyridin	2	2	2
Amiodaron	12	12	11
Přípravky digoxin nebo digitalis	31	29	29

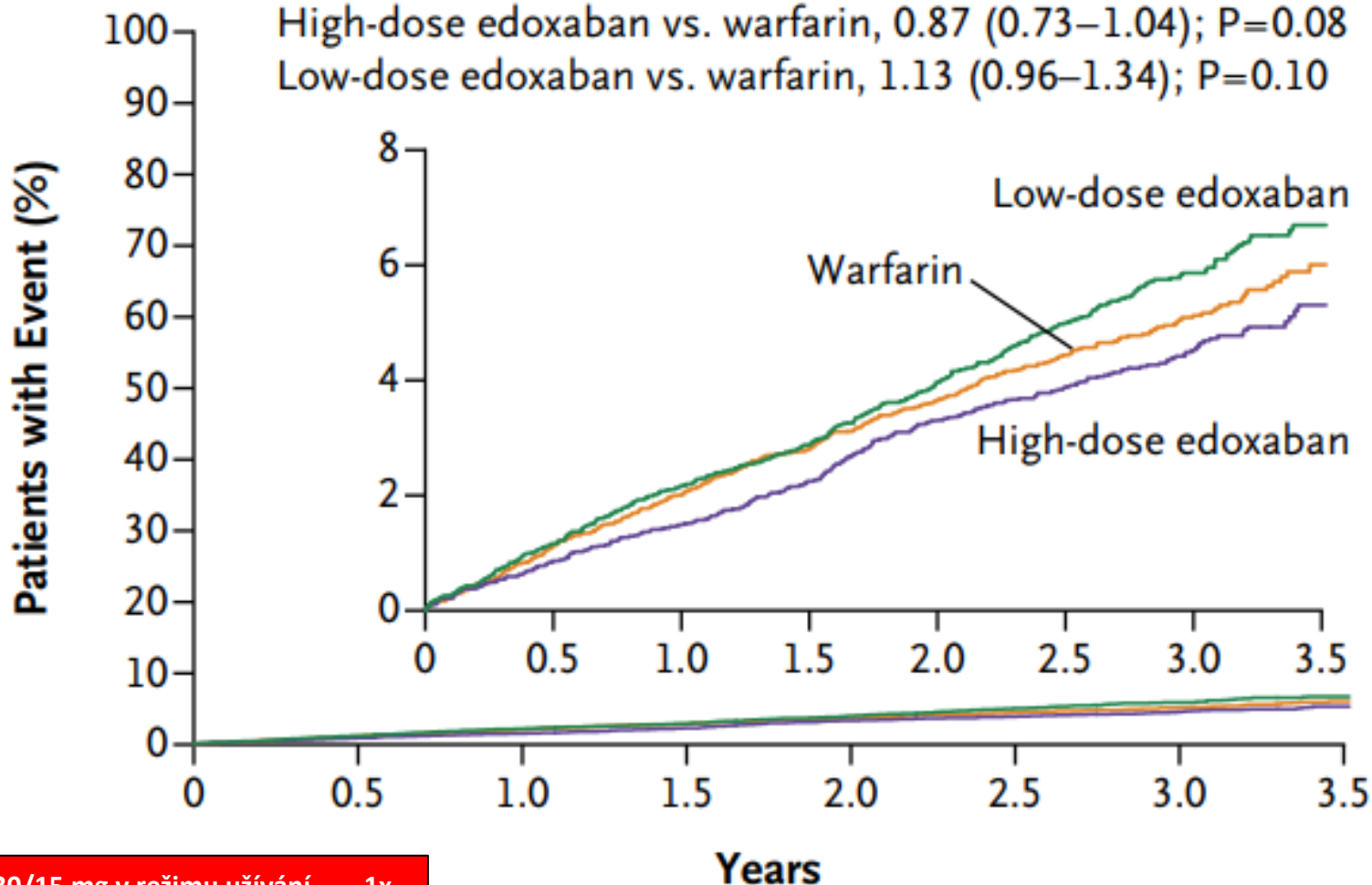
Výsledky studie

A Stroke or Systemic Embolic Event

Hazard ratio and 97.5% confidence intervals

High-dose edoxaban vs. warfarin, 0.87 (0.73–1.04); P=0.08

Low-dose edoxaban vs. warfarin, 1.13 (0.96–1.34); P=0.10



Edoxaban 30/15 mg v režimu užívání 1x denně nebyl podán ke schválení v indikaci u NVAF

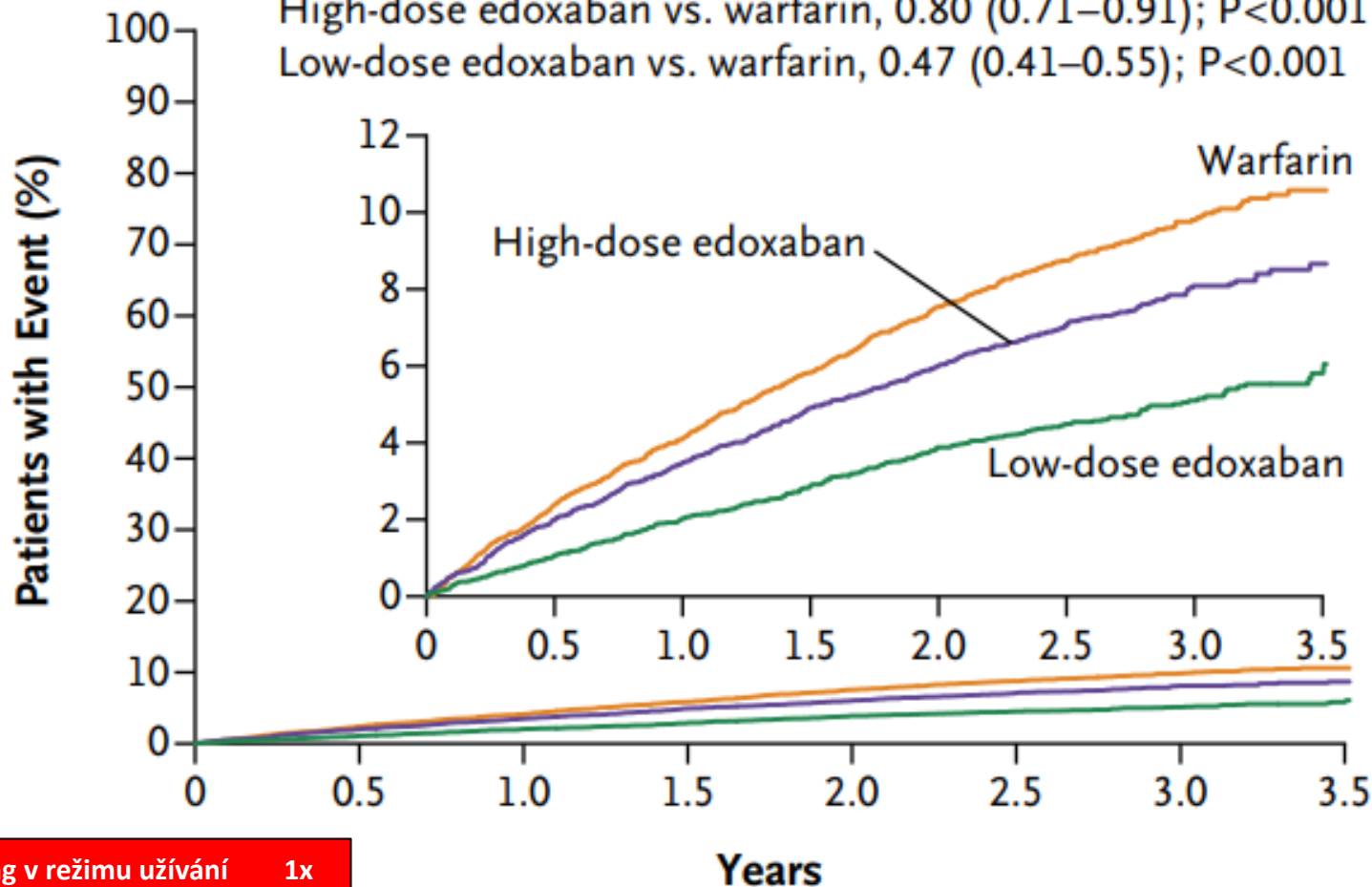
Výsledky studie

B Major Bleeding

Hazard ratio and 95% confidence intervals

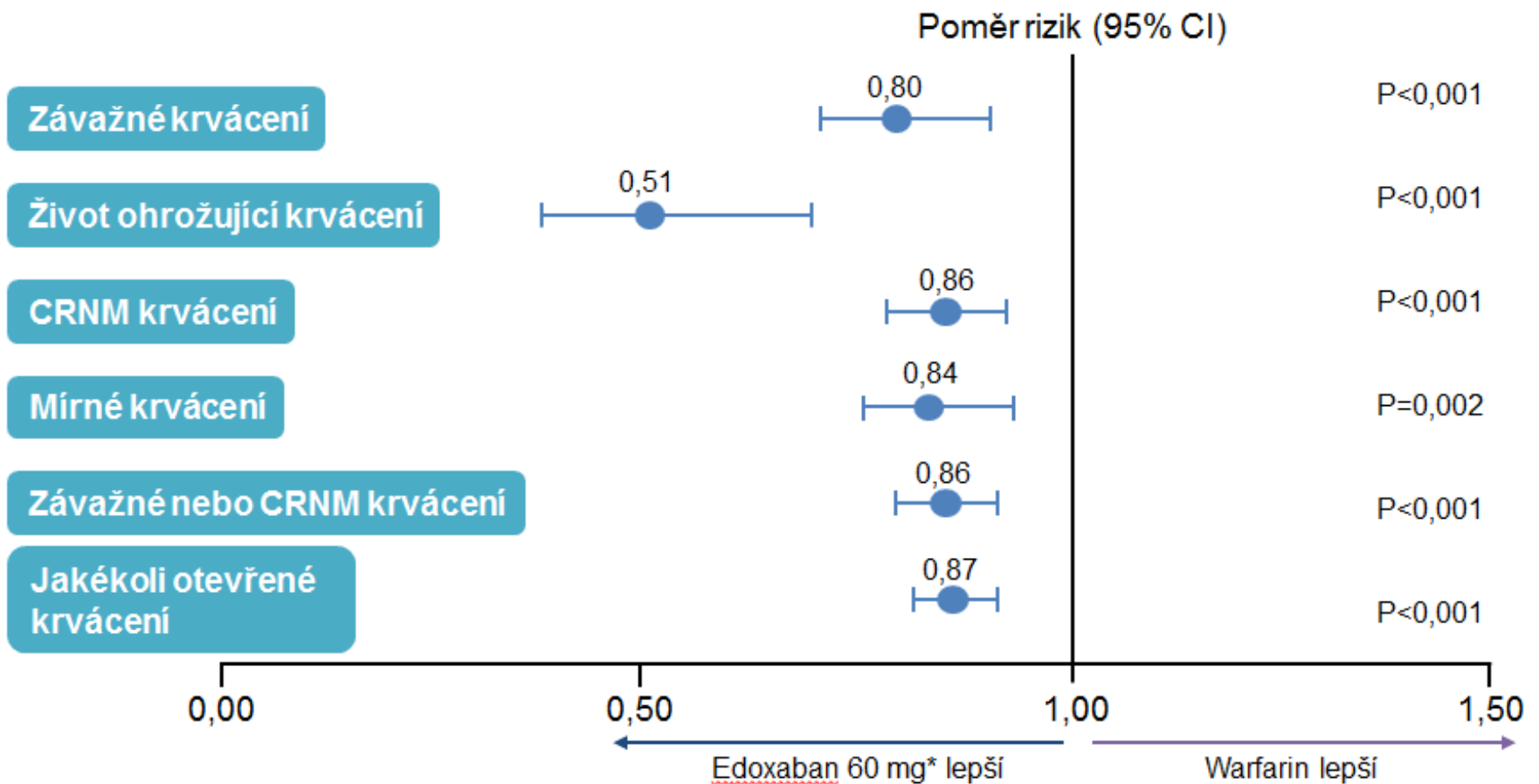
High-dose edoxaban vs. warfarin, 0.80 (0.71–0.91); $P < 0.001$

Low-dose edoxaban vs. warfarin, 0.47 (0.41–0.55); $P < 0.001$

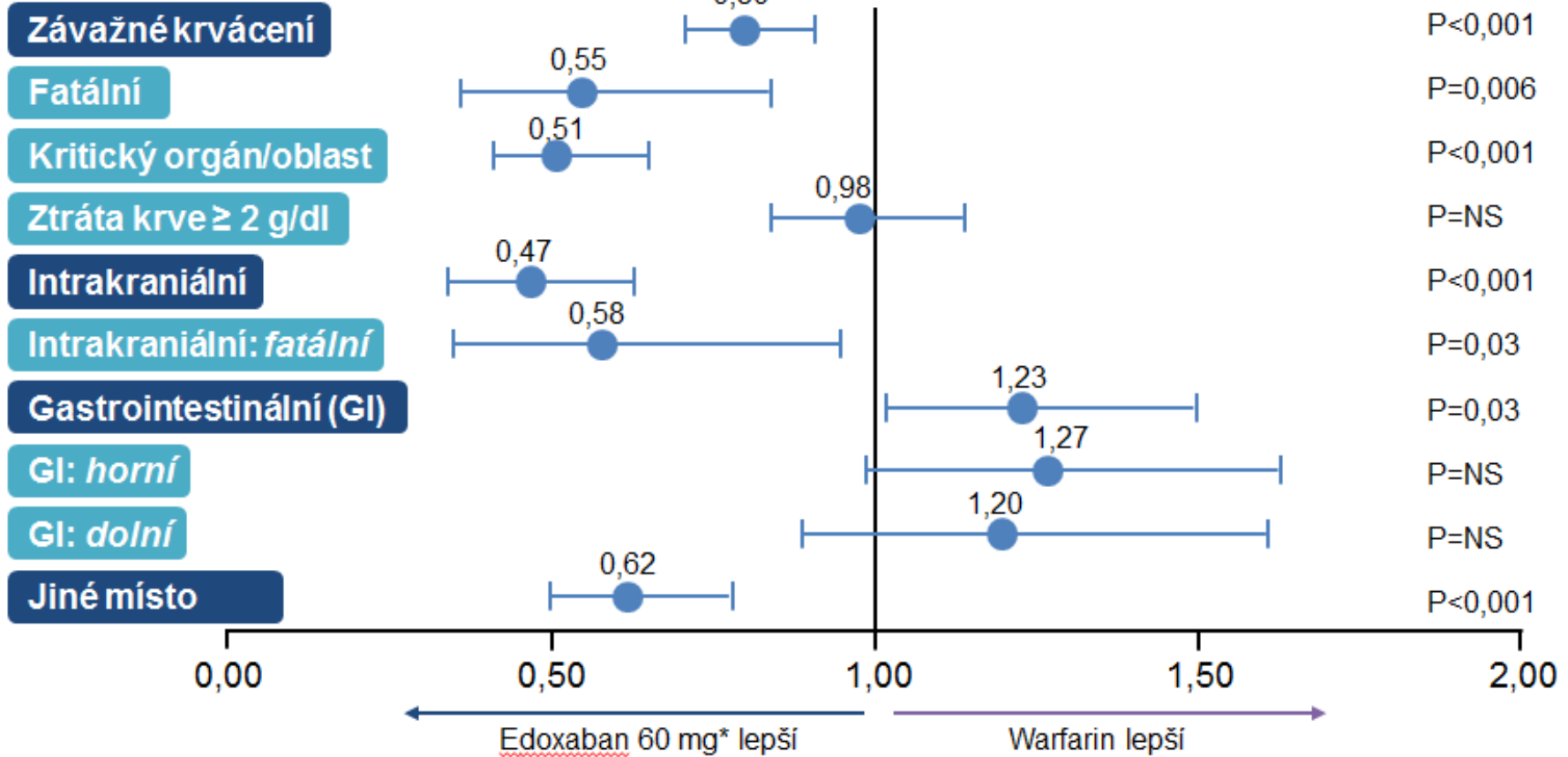


Edoxaban 30/15 mg v režimu užívání 1x
denně nebyl podán ke schválení v indikaci
u NVAF

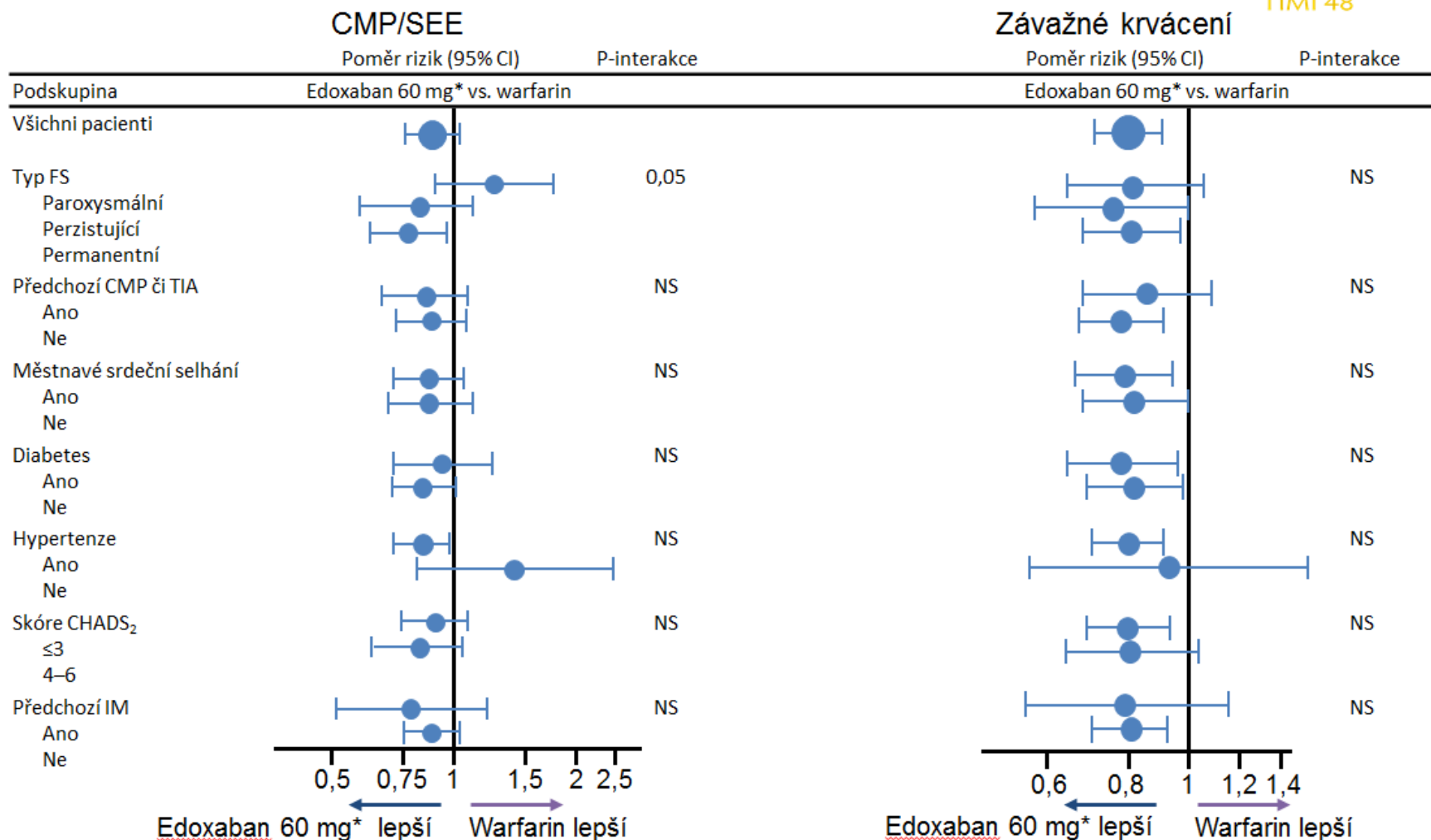
Výsledky bezpečnosti



Závažné krvácení



Analýza subpopulací

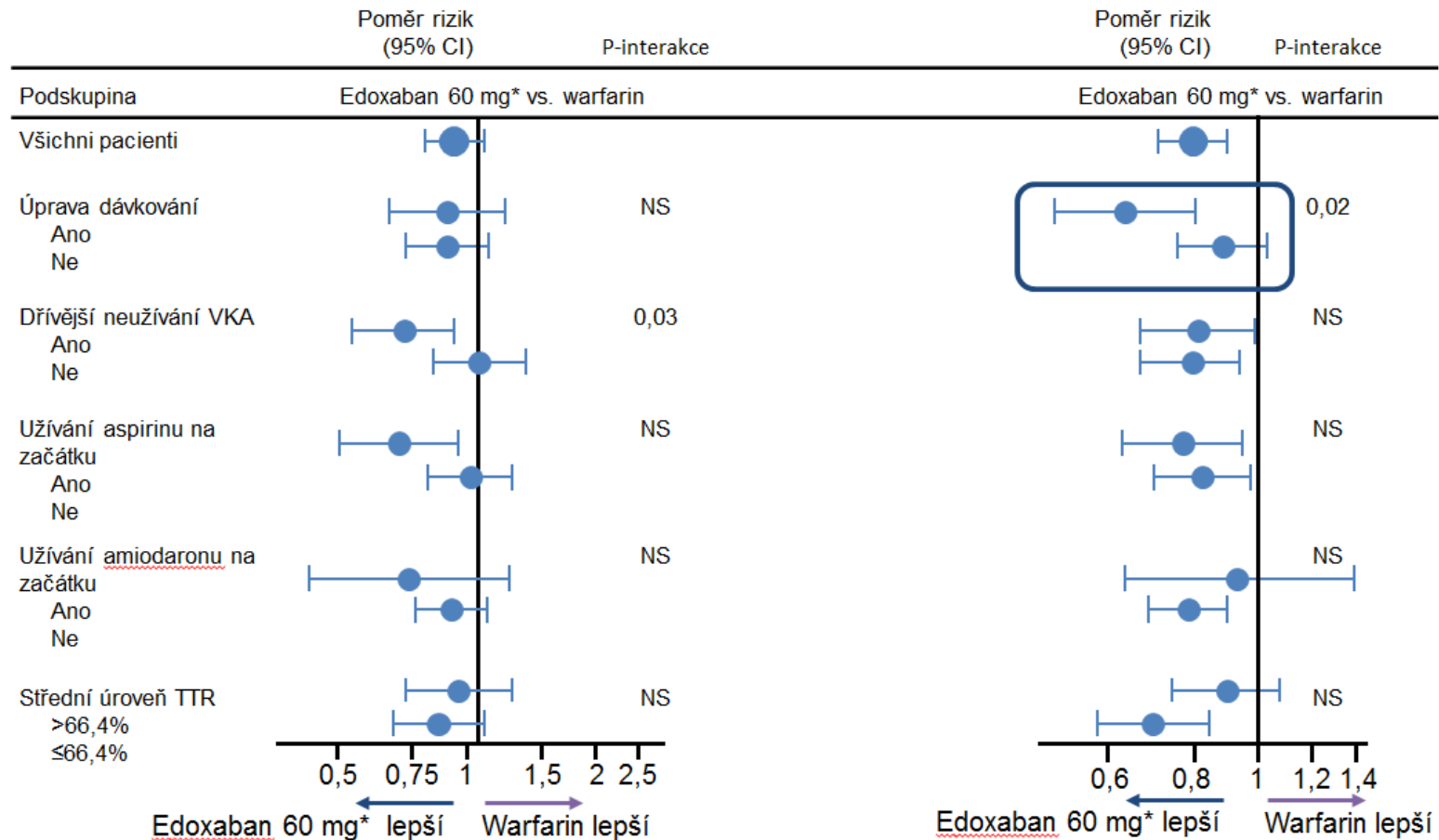


Analýza subpopulací

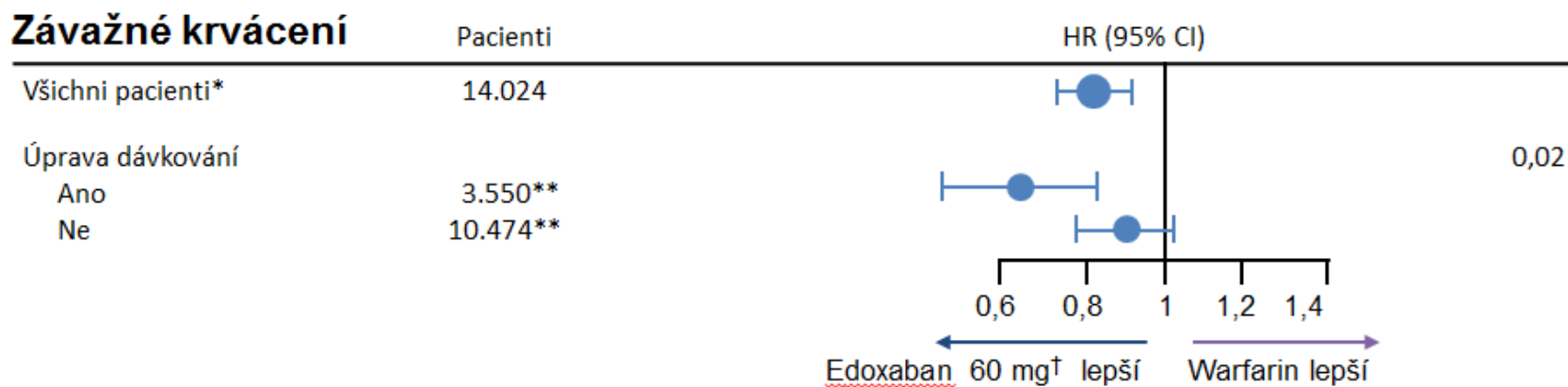
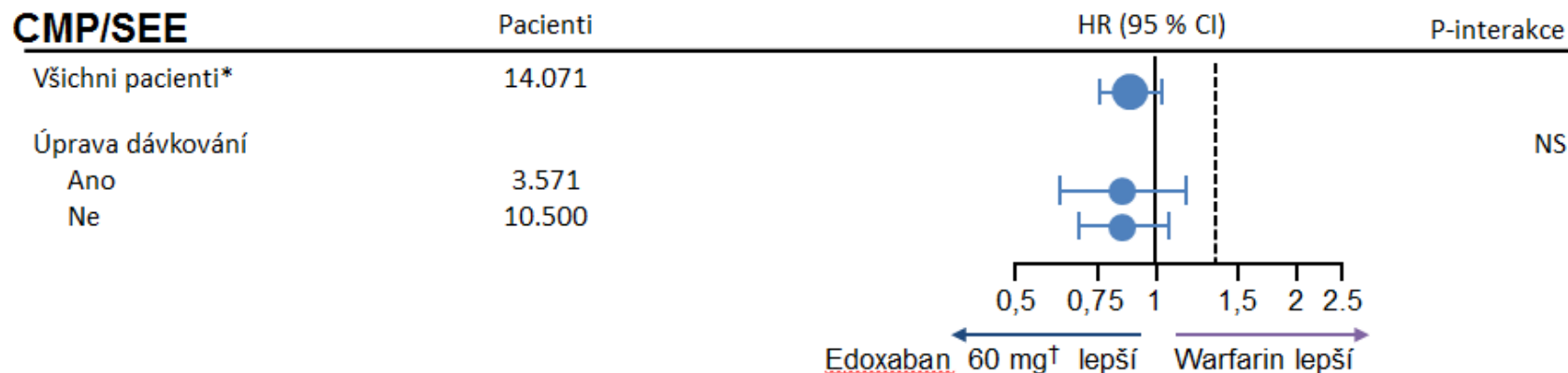


Mozková mrtvice/SEE

Závažné krvácení



Účinnost a bezpečnost u pacientů se sníženými dávkami (60 → 30mg)



Čisté klinické výsledky



Poměr rizik (95% CI)

Primární

Složený ukazatel: CMP, SEE, závažné krvácení a úmrtí ze všech příčin

0,89



P=0,003

Sekundární

Složený ukazatel: invalidizující CMP, život ohrožující krvácení a úmrtí ze všech příčin

0,88



P=0,008

Terciální

Předběžný složený ukazatel: CMP, SEE, život ohrožující krvácení a úmrtí ze všech příčin

0,88



P=0,003



Edoxaban 60 mg* lepší

Warfarin lepší

Celkové nežádoucí události



	Warfarin (N=7.012)	Edoxaban 60 mg [†] (N=7.012)
Všechny nežádoucí události (vyjma krvácení), %		
Jakékoli	84	84
Jakékoli spojené s lékem	12	11
Vážné	38	36
Vážné a spojené s lékem	2	1
Těžké	18	17
Vedoucí k fatálnímu výsledku	4	4
Nežádoucí události v populaci podle protokolu (vyjma krvácení), %		
Vedoucí k dočasnému/trvalému vysazení léku	35	32
Spojené s lékem	5	4
Vážné	20	18
Novotvary	7	6
Zlomeniny	5	5
Hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie	0,4	0,4

Hepatální příhody

	Warfarin (N=7.012)	Edoxaban 60 mg [†] (N=7.012)
Hepatické příhody, %		
AST nebo ALT \geq 3x ULN	2,1	2,2
Dtto s celkovým bilirubinem \geq 2x ULN	0,1	0,2
Hepatické případy odeslané k posouzení*, %		
Výskyt hepatocelulárního poškození	1,2	1,3
Poškození jater a cholestáza	0,3	0,2
Cholestáza	0,1	0,1
Jiné	0,6	0,6
Žádné poškození jater	<0,1	0,1

Závěry studie ENGAGE AF-TIMI 48

Edoxaban 60 mg 1x denně v prevenci CMP/TIA u pacientů s NVAF byl:

- non-inferiorní vůči dobře kontrolované léčbě warfarinem z hlediska prevence CMP a systémových embolických příhod
 - spojen s významně nižším výskytem závažného, intrakraniálního a život ohrožujícího krvácení v porovnání s warfarinem
- vykázal významné příznivé sekundární výsledky včetně výsledků týkajících se mortality z kardiovaskulárních příčin a čistých klinických výsledků

Unikátní rysy studie

- největší (n = 21,105) RCT zaměřená na prevenci CMP při FS a užívání NOAC s nejdelším následným sledováním (střední délka 2,8 let)
- dávkování 1x denně
- dobře kontrolovaná léčba VKA, střední hodnota TTR 68,4 %

Praktické poznámky

Indikace:

- **prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s \geq rizikovými faktory:**
 - kongestivní srdeční selhání
 - hypertenze, věk \geq 75 let
 - diabetes mellitus
 - předchozí CMP/TIA
- **léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence rekurentních DVT a PE u dospělých (u hemodynamicky nestabilních pacientů s PE)**

Praktické poznámky

Dávkování:

- doporučená dávka edoxabanu je 60 mg jednou denně
- léčba edoxabanem u pacientů s NVAF má být dlouhodobá

Redukce dávky (30mg 1x denně):

- středně závažná nebo závažná porucha funkce ledvin (CrCL 15-50 ml/min)
- nízká tělesná hmotnost ≤ 60 kg
- souběžné užívání následujících inhibitorů P-glykoproteinu (P-gp): cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol)

Praktické poznámky

Přechod na přípravek Lixiana		
Z	Na	Doporučení
Antagonista vitamínu K	Lixiana	Ukončete podávání antagonisty vitamínu K a začněte podávat přípravek Lixiana, když mezinárodně normalizovaný poměr (INR) je $\leq 2,5$.
Jiná perorální antikoagulancia než antagonisty vitamínu K <ul style="list-style-type: none">• dabigatran• rivaroxaban• apixaban	Lixiana	Ukončete podávání dabigatranu, rivaroxabanu nebo apixabanu a v době, kdy měla být podána další dávka perorální antikoagulancia, začněte podávat přípravek Lixiana (viz bod 5.1).
Parenterální antikoagulancia	Lixiana	Tyto léčivé přípravky se nemají podávat současně. Subkutánní antikoagulancia (tj. nízkomolekulární hepariny, fondaparinux): Ukončete subkutánní podávání antikoagulancia a v době, kdy měla být podána další dávka subkutánně podávaného antikoagulancia, začněte podávat přípravek Lixiana.
		Intravenózně podávaný nefrakcionovaný heparin (UFH): Přerušete infuzi a o 4 hodiny později začněte podávat přípravek Lixiana.

Praktické poznámky

Přechod Lixiana – VKA (*p.o. cesta*):

- při dávce 60mg snížit na 30mg a zahájit terapii VKA, při dosažení INR 2,0 vysadit Lixianu
- při dávce 30mg → 15mg spolu s VKA do dosažení INR 2,0
- CAVE! souběžné podávání Lixiany a VKA může zvýšit INR až o 46 % - nutnost častějších kontrol

Přechod Lixiana – VKA (*parenterální cesta*):

- ukončit podání Lixiany, v době času podání další dávky podat současně LMWH a VKA do dosažení účinného INR, pak vynechat LMWH

Přechod Lixiana – jiný NOAC:

- v době podání další dávky Lixiany podat jiný NOAC

Přechod Lixiana – parenterální antikoagulans:

- v době podání další dávky Lixiany podat parenterální antikoagulans

Praktické poznámky

Kontraindikace:

- hypersenzitivita na léčivou látku
- klinicky významné aktivní krvácení
- jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a relevantním rizikem krvácení
- potenciální riziko krvácení:
 - současné nebo nedávné ulcerace GIT,
 - malignity s rizikem krvácení
 - nedávné poranění/operace mozku nebo míchy, operace
 - intrakraniální krvácení v nedávné době
 - jícnové varixy
 - AV malformace, aneurysma v míše nebo mozku
- nekontrolovaná těžká hypertenze.
- souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky (LMWH, UHF, VKA, NOACy)
- těhotenství a kojení

Praktické poznámky

Porucha funkce ledvin:

- mírná (CrCL > 50-80 ml/min) a středně závažná porucha funkce (CrCL 30-50 ml/min) → ↑ hladinu o 32 %, resp. 74 %)
- závažná porucha (CrCL < 30 ml/min → ↑ o 72 %
- u pac. s (CrCL 15-50 ml/min) – dávka 30mg/den
- při zahájení léčby nutná kontrola CrCl, dále dle potřeby
- pac. v konečném stadiu renálního onemocnění/hemodialýza - Lixiana se nedoporučuje

Porucha funkce jater:

- do studie nebyli zařazeni pac. s ALT/AST $\geq 2x$ ULN nebo bili $\geq 1,5$ ULN
- doporučena opatrnost/monitorace
- před zahájením léčby vyšetřit AST/ALT, bili

Praktické poznámky

Laboratorní koagulační parametry:

- účinek možné odhadnout pomocí kalibrované kvantitativní analýzy anti-FXa aktivity (předávkování/urgentním chir. zákrok)
- Edoxaban **prodlužuje standardní koagulační testy**: protrombin. čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)
- změny jsou malé, kolísání, zatím je nelze použít ke sledování antikoagulačního účinku edoxabanu

Praktické poznámky

Přerušeni léčby z důvodu chirurgického zákroku:

- nejméně 24 hodin před zákrokem
- znovu podávat, jakmile je zajištěna odpovídající hemostáza (doba do nástupu antikoagulačního léčebného účinku edoxabanu je 1-2 h)
- při nemožnosti p.o. podání volit parenterální podání jiných antikoagulancií (LMWH, ...)

Praktické poznámky

Interakce:

- **Inhibitory P-gp**

- snížení dávky (60 → 30mg): cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol
- beze změny: chinidin, verapamil nebo amiodaron

- **Induktory P-gp**

- rifampicin – může vést ke snížení účinku
- ostatní (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka) lehké snížení hladin, opatrnost

- **Ostatní**

- digoxin – nevýznamná interakce
- ASA – zvýšení krvácivosti, bezpečná kombinace ASA 100mg, podání vyšších dávek se nedoporučuje (zvýšení krvácivých projevů, ale méně v porovnání s VKA)
- thienopyridiny – lehké ↑ krvácení (nižší než VKA)
- nejsou data pro DAPT a trombolýzu
- NSAID – dlouhodobá medikace se nedoporučuje

Praktické poznámky

Interakce:

- **Inhibitory P-gp**

- snížení dávky (60 → 30mg): cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol
- beze změny: chinidin, verapamil nebo amiodaron

- **Induktory P-gp**

- rifampicin – může vést ke snížení účinku
- ostatní (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka) lehké snížení hladin, opatrnost

- **Ostatní**

- digoxin – nevýznamná interakce
- ASA – zvýšení krvácivosti, bezpečná kombinace ASA 100mg, podání vyšších dávek se nedoporučuje (zvýšení krvácivých projevů, ale méně v porovnání s VKA)
- thienopyridiny – lehké ↑ krvácení (nižší než VKA)
- nejsou data o DAPT a trombolýzu
- NSAID – dlouhodobá medikace se nedoporučuje

Předávkování a krvácení

- specifické antidotum zatím není k dispozici
- podat aktivní uhlí pro snížení absorpce

Léčba krvácení

- individuální v závislosti na rozsahu
- odložení podání další dávky/ukončení terapie
- symptomatická terapie - mechanická komprese (epistaxe), event. chir. hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhrada tekutin a hemodynamická podpora, krevní deriváty (Ery, čerstvá zmražená plazma, trombocyty)

Velmi významné krvácení:

- podání koncentrátu protrombinového komplexu 4 faktorů (PCC) v dávce 50 IU/kg zvrátí účinky za 30 minut po dokončení infuze (lze použít rekombinantní faktor VIIa)
- konzultace s odborníkem na koagulaci

Pozn.: dialýza, protamin sulfát či vit. - K bez efektu, absence dat o použití ostatních látek (k.tranexamové, desmopresin, aprotinin)



Děkuji za pozornost...