



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S EDOXABANEM V KLINICKÉ PRAXI

Vilém Danzig pro XXVI. Sjezd ČKS

II. interní klinika
kardiologie a angiologie
Komplexní
kardiovaskulární centrum
VFN a 1. LF UK
Praha



Přednáška je podpořena společností MSD.

05-2019-CARD-1255350-0000

- **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 edoxabani 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 ≥ 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 doporučena dávka edoxabanu 60 mg jednou denně následující po zahájení. Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme ení léčby parenterálním antikoagulanciem podávaným po dobu nejméně 5 dnů. Edoxaban a iniciální parenterální antikoagulancium nemají být podávány současně. U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (CrCL 15-50 ml/min) je doporučena 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 doporučena 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:** Souběžné 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, seznamte 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 VEŘEJNOST.
- Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2013. Všechna práva vyhrazena.
- **Merck Sharp & Dohme s.r.o.**, Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
- Tel.: +420233010111, www.msdd.cz, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

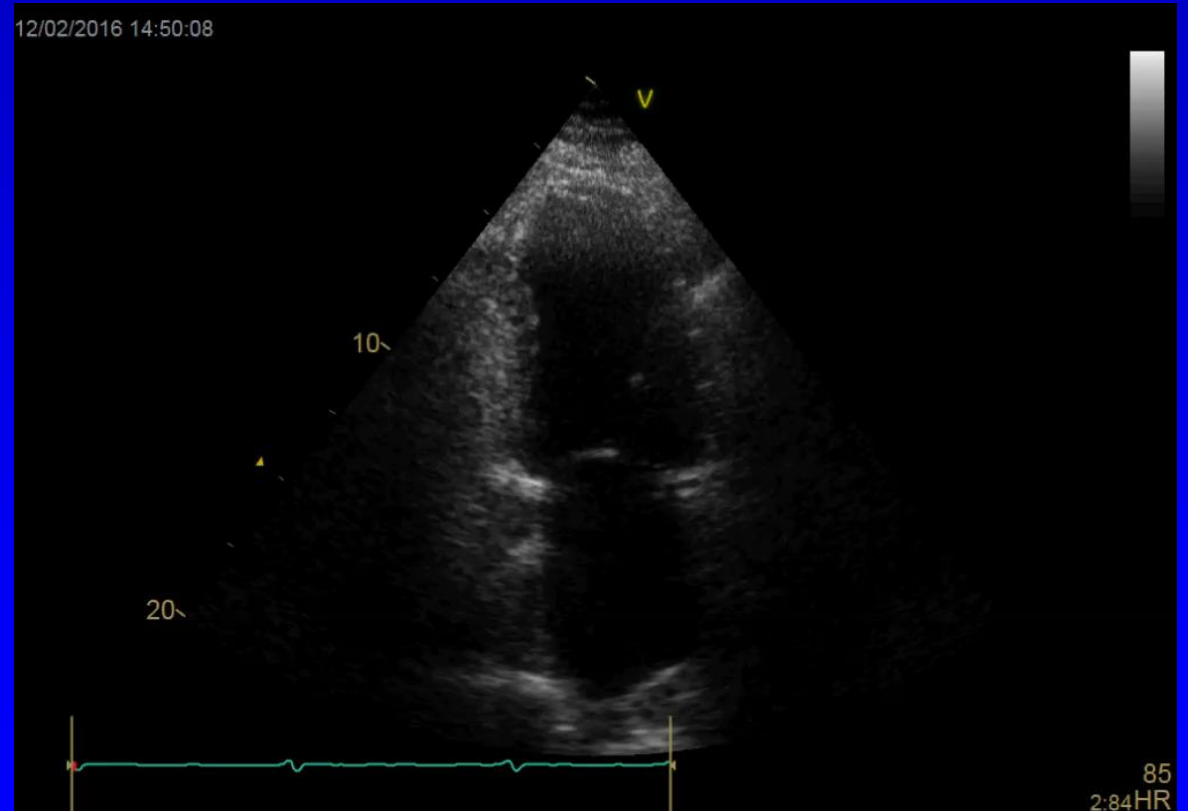
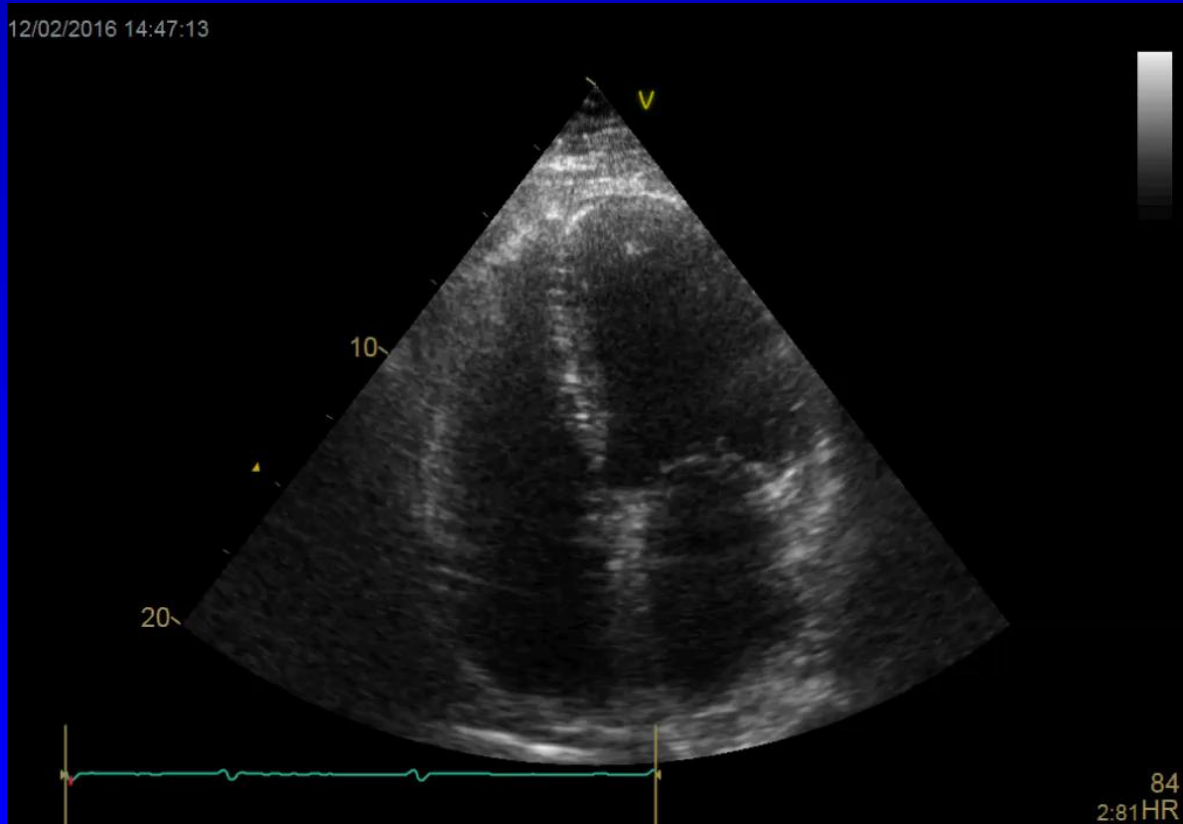
Pacient č. 1 – muž narozen 1953

- * Fibrilace síní nejasného stáří, prvozáchyt 24.1.2016, kardiální subkompenzace,
- - úspěšná EKV 12.2.2016, zajištěn propafenonem
- - antikoagulační léčba apixabanem pro hematurii při léčbě Warfarinem při hyperwarfarinizaci, CHADS-VASc = 1-2
- - dle ECHO 1/2016: Levá komora je nezvětšená, excentricky hypertrofická, celková systolická funkce je na dolní hranici normy až lehce snížená (EF osciluje 47-55%), LAVi 44 cm²/m²
- * Arteriální hypertenze na farmakoterapii
- * Stp. operaci vnitřního menisku levého kolene 1978
- * Stp. operaci ledvinných kamenů 2008, snad anam. i stenting ureteru
- * Stp. TE v dětství



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Pacient č. 1 - ECHO



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Zdroj: VFN



Pacient č. 1 – kontrola po verzi

S: nepocítil žádnou změnu a cítí se dobře, nemá bolesti, dušnost ani palpitace

O: TK 148/103 (nebral ranní léky) P 96/min. irreg.

EKG: fibrilace síní s vcelku klidnou odpovědí komor, LAH + iBPRT

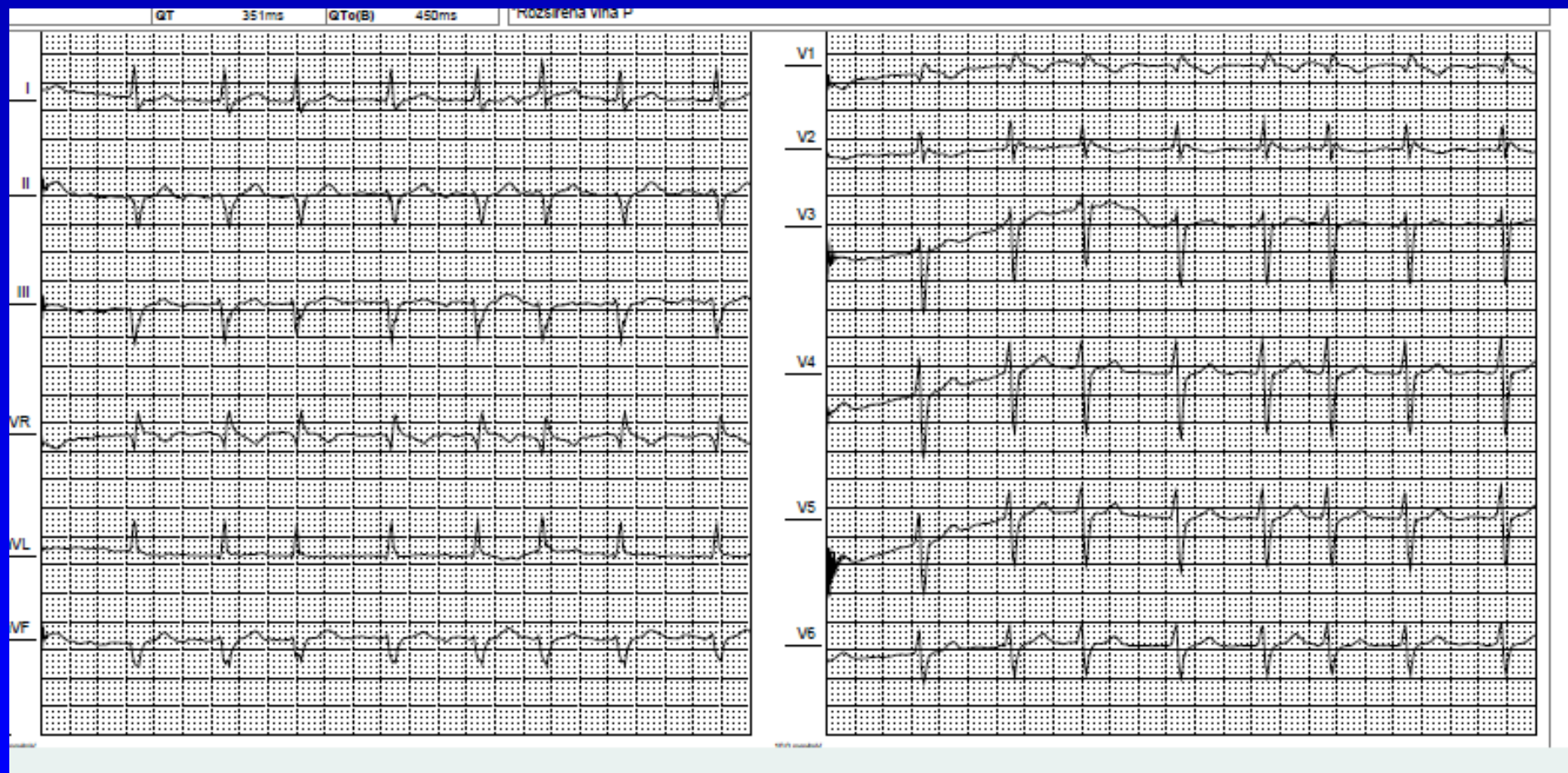
Dop.:

- dále léčbu idem i propafenon i apixaban
- navýšení antihypertenziv
- kontrolní Holter k vyloučení jen paroxysmálního charakteru arytmie, současně ABPM
- kontrola s výsledkem 21.7. u as. Šimka ke zvážení další verze na amiodaronu a/nebo RFA



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Pacient č. 1 - EKG



Zdroj: VFN



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Pacient č. 1 – kontrola po verzi

S: nepocítil žádnou změnu a cítí se dobře, nemá bolesti, dušnost ani palpitace

O: TK 148/103 (nebral ranní léky) P 96/min. irreg.

EKG: fibrilace síní s vcelku klidnou odpovědí komor, LAH + iBPRT

Dop.:

- dále léčbu idem i propafenon i apixaban
- navýšení antihypertenziv
- kontrolní Holter k vyloučení jen paroxysmálního charakteru arytmie, současně ABPM
- kontrola s výsledkem 21.7. u as. Šimka ke zvážení další verze na amiodaronu a/nebo RFA



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Pacient č. 1 – kontrola 14.11.2017 !

- Dr. Šimka nenavštívil, několikrát se přeobjednal, při přeobjednání žádal předpis léků
- léky bere jen 1x denně, večer léky nebere
- cítí se dobře
- nekuje bolesti i jiné potíže
- **vysadit Propafenon, vysadit Eliquis, sloučit betablokátor a ACEI**
- 0210631 ; LIXIANA 60MG TBL FLM 100 ; exp. 1 ; S: 1 denně REPETATUR 2x (bis)
PLATNOST 6 měsíců
- 0213255 ; COSYREL 5MG/5MG TBL FLM 30 I ; exp. 1 ; S: 1-0-0 REPETATUR 2x (bis)
PLATNOST 6 měsíců



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Achieving medication adherence

Recommendations	Class	Level
Simplifying the treatment regimen to the lowest acceptable level is recommended, with repetitive monitoring and feedback. In case of persistent non-adherence, multisession or combined behavioural interventions are recommended.	I	A
It is recommended that physicians assess medication adherence, and identify reasons for non-adherence in order to tailor further interventions.	I	C
The use of the polypill and combination therapy to increase adherence to drug therapy may be considered.	IIb	B

Pacient č. 2 – muž narozen 1936

- Ischemická choroba srdeční se stabilní anginou pectoris dle dokumentace, paroxysmální FiS, zavedena antikoagulační léčba
- Arteriální hypertenze
- Vředová choroba gastroduodenální, st.p. ulceracích prepyloricky a bulbu duodena při abusu NSA 2008
- Makrocytární hyperchromní anemie lehkého stupně dle dokum.
- Dyslipoproteinemie smíšeného typu na th. statinem
- Alergické asthma bronchiale - lehké intermitentní asthma podle frekvence příznaků, nikotinismus
- Benigní hyperplazie prostaty
- Polyvalentní pylová alergie, alergie na propylenglykol v lécích

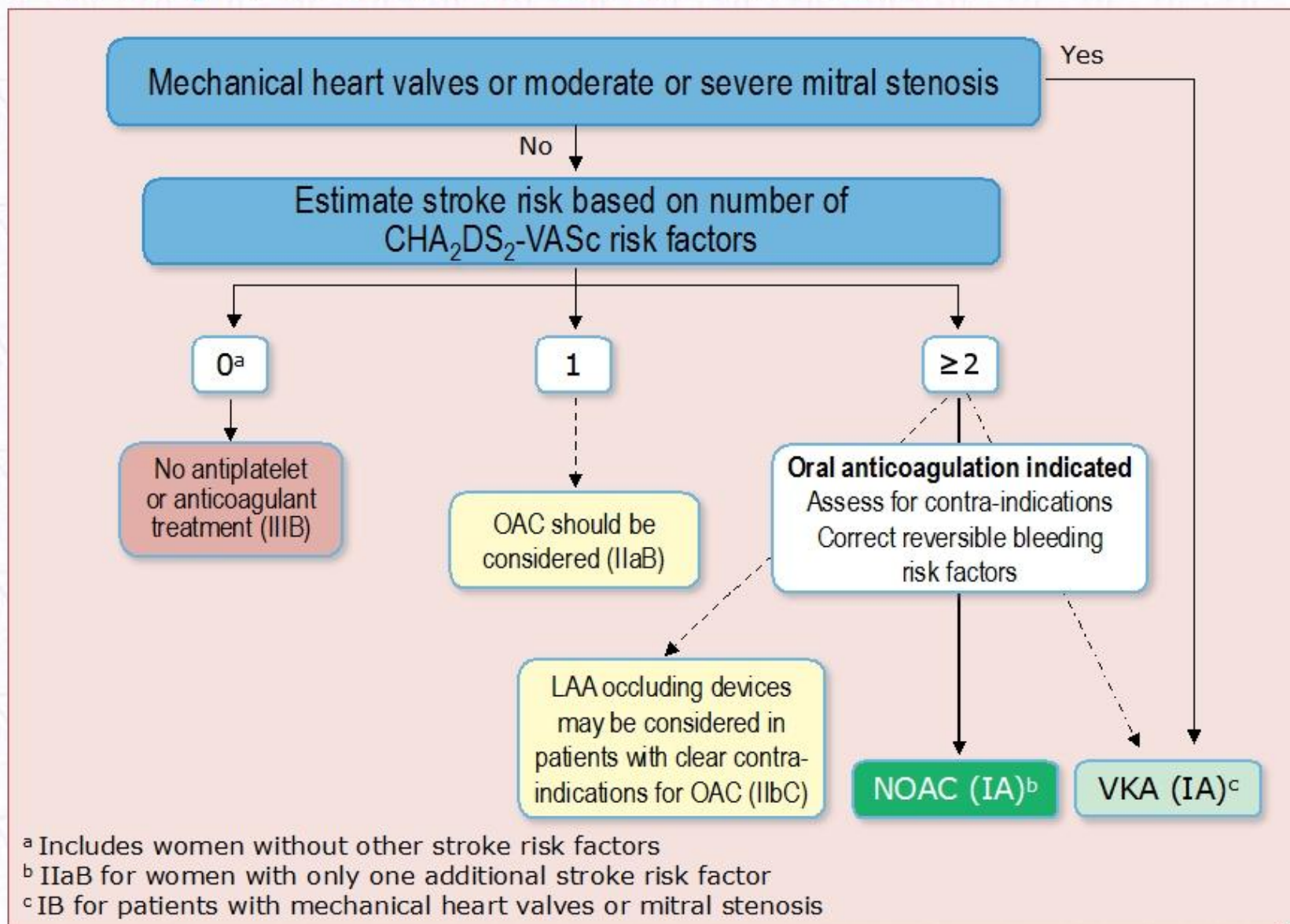
Pacient č. 2 – poslední hodnoty INR

- 2,48...1,99...2,11...1,86
- Důvod ke změně: 2/6 posledních hodnot mimo terapeutické rozmezí
- Renální funkce: urea 4,5 mmol/l; kreatinin 85 μ mol/l; eGFR 73...79 ml/min.
- Věk 82 let
- Váha 76 kg
- Pradaxa (dabigatran) 2 \times denně, dávka 2 \times 110 mg



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Stroke prevention in atrial fibrillation



Pacient č. 2 – po několika dnech užívání Pradaxy

- Gastrointestinální potíže, nadýmání, nechutenství, nauzea...
- Ke zvažení návrat k Warfarinu ?
- Převedení na jiný NOAC (xaban)
- Jak provést převedení ?
- Volba léku
- Volba dávky



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Pacient č. 2 – další krok při intoleranci dabigatranu

- Rozhodují se setrvat na NOACs
- Xaban
- Edoxaban
- Běžná dávka 60 mg 1× denně:
 - normální váha
 - normální renální funkce
 - věk není důvodem k redukci dávky
- Důvod pro volbu: jednoduché dávkování, dobrá GIT tolerance, snadný převod



Pacient č. 3 – žena nar. 1938

- **Fibrilace síní** (vertována v jiném kardiocentru 4/2017), anamnesticky i flutter síní, zahájena warfarinizace, pro nežádoucí účinky převedena ošetřující internistkou na na Lixianu (3/2018)
- **Chronické srdeční selhání**, sledována v IKEM, st. po recidivujícím bilaterálním fluidothoraxu (12/2017), poslední EF dle dokumentace 45% (5/2017)
- **Arteriální hypertenze** (cca 1972), korig. medikament.
- **Aortální insuficience** dle ECHO 5/2017 - méně významná, **mitrální regurgitace**.
- **Dyslipidemie** (cca 2008)
- **Chron. žilní insuficience, st. po bérc. vředech**



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Pacientka č. 3 – nekardiologická anamnéza

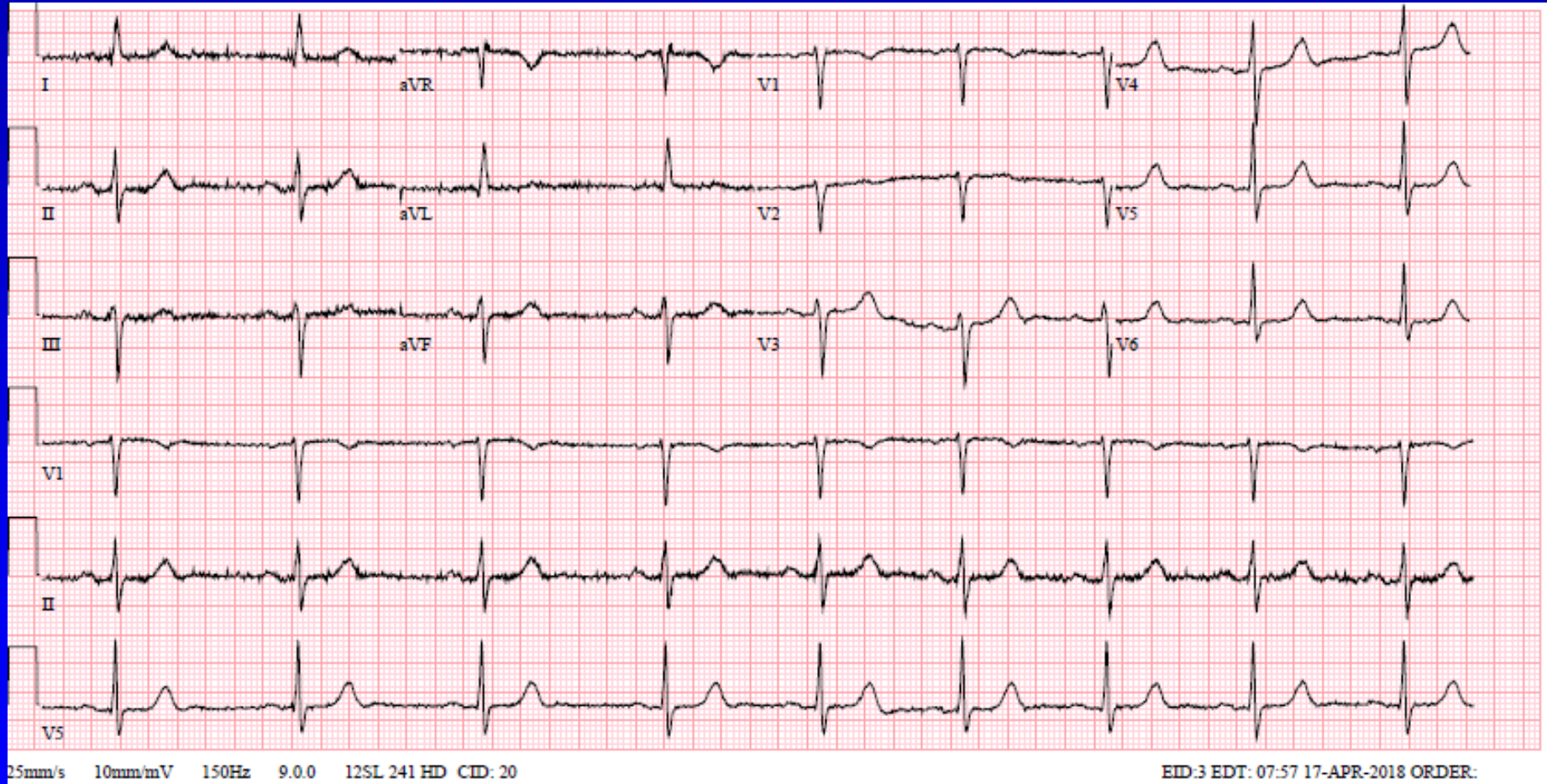
- **Uzly štítné žlázy**, nejv. 14x14x20mm v dolním polu PL - Bethesda II v 5/2014, v horním polu LL cysta 4,5mm, euthyreóza, negat. protilátky
- **Depresivní syndrom**
- **St. po operace žaludku pro leiomyom** v roce 1994
- **St. po extirpaci fibromu v I. prsu** (1992).
- **Fibrosarkoma ovarii** l.sin. IC pT1c Nx M0 ER 80%, PR 60% (l.dg. 5/2012)
- St.p. Hysterectomiam abd. cum adnexectomia bilat., omentectomia subtotalis, appendectomia, adhaesiolysis (28.5.2012), komplikováno krvácením (lymfadenektomie neprovedena)
- 1.recidiva onemocnění v radixu mezenteria tenkých kliček v blízkosti kýly jizvě (l.dg. 3/2014) TFI 17M
- st.p. exstirpaci recidivy na radixu ilea, resekce kýlního vaku (10.04.2014),poslední CHT v 8/2014. Dispenzarizována na gyn.
- **Chronický VAS páteře**, dle dokumentace, cirkulární protruse L4/5, edém L4, stenóza levostran. foramina L5/S1, polyneuropate LDK kombinované etiologie (chemoterapie, stenóza páteřního kanálu).
- **St. po TE** (1964) a AE (v dětství)

Pacientka č. 3 - medikace

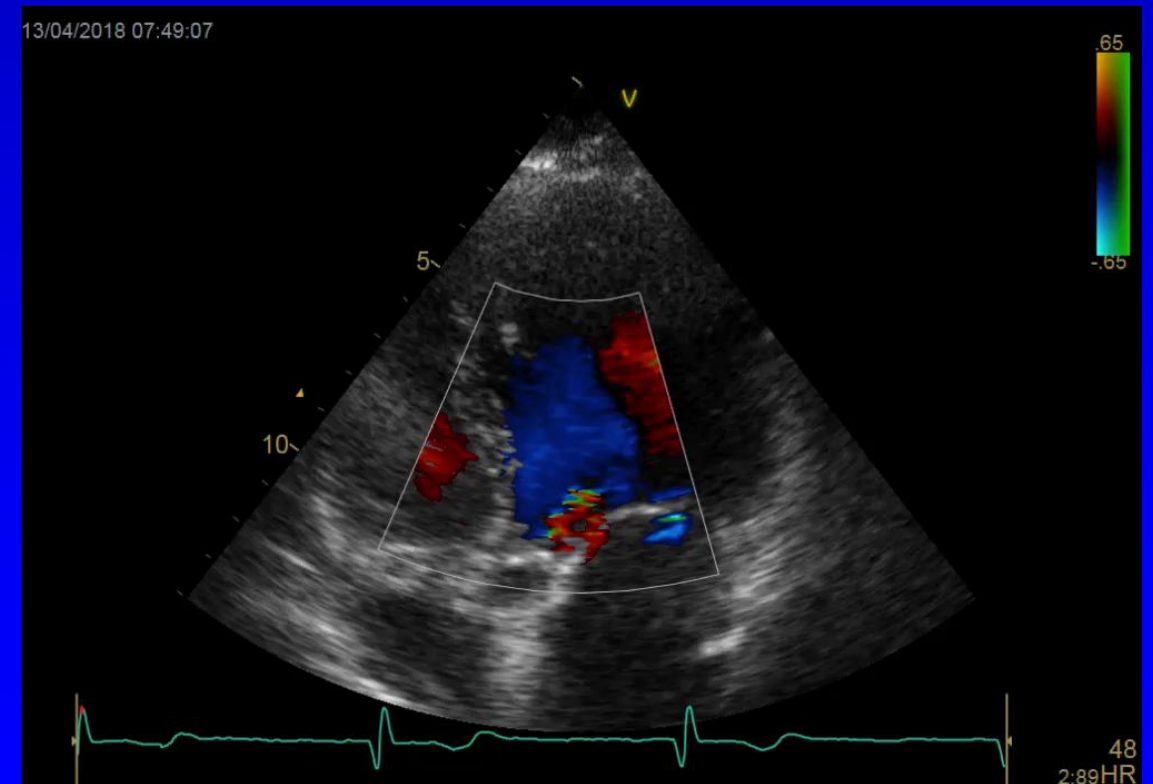
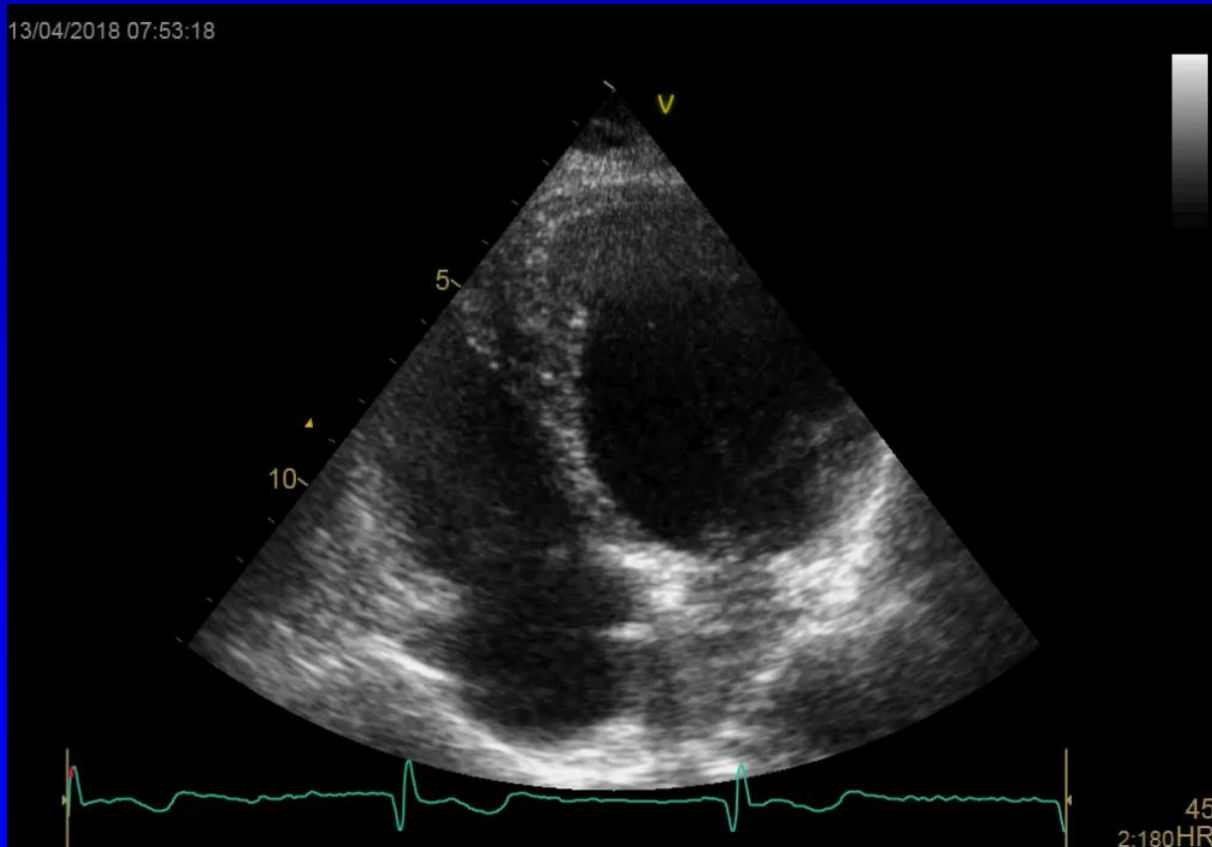
Medikace:

Furon 40 1-0-0, Lixiana 60 mg 1-0-0, Betaloc ZOK 50 1-0-0,
Cordarone 200 1-0-0, Verospiron 25 0-1-0, Cavinton 1-0-1, Detralex
1-0-1, Geratam 1200 1-0-0, Sortis 10 0-0-1,
Argofan 150 1-0-0, Magnezium 1-0-0.

Pacientka č. 3 - EKG



Pacientka č. 3 - ECHO



Zdroj: VFN



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Pacientka č. 3 - rozvaha

- Je srdeční selhání přítomno ?
- Jaká je etiologie srdečního selhání ??
- Jaký je aktuální stav srdce ?
- Je indikovaná antikoagulační léčba ?
- Je indikován NOAC ?
- Je to v souladu s doporučeními pojišťoven v ČR ?
- Jaký?, v jaké dávce?
- Je medikace správná ?, není příliš hypertrofická?



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Omezení předepisování NOAC v indikaci prevence CMP a SE – pohled pojišťoven

Nemožnost pravidelných kontrol INR - ?

2/6 hodnot mimo terapeutické rozmezí

Nežádoucí účinky při léčbě Warfarinem - ?

Rezistence na Warfarin (do ≤ 10 OK)

Zvláštní indikace (EKV, RFA, CMP, ICHS)



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Shrnující zápis z jednání mezi zástupci VZP ČR, České kardiologické společnosti, České internistické společnosti, České neurologické společnosti, Sdružení ambulantních specialistů a České společnosti pro trombózu a hemostázu.

Role spolupráce s PL

Vytvořeno programem PC DOKTOF

Lékařská zpráva - nález

pro : kardiologie

Jméno pacienta :

Rodné číslo :

Zdravotní pojišťovna:

Adresa :

Alergie a rizika: Alergie a rizika nejsou známy

Dlouhodobé nemoci: E11 Diabetes mellitus 2. typu od 01.01.2015

E78.5 Hyperlipidemie NS

I10 Esenciální (primární) hypertenze

Z92.1 Dlouhodobé užívání antikoagulancií v osobní anamnéze od 03.03.2017

Z95.0 Přítomnost elektronického kardiostimulátoru od 03.03.2017

Prosím o laskavé posouzení nasazení přípravků NOAC.

Pac. warfarinizován, při dávce 10 mg Warfarinu se iNR pohybuje mezi 1,7-1,8

Děkuji

Dr. J. J. J.
MUDr. J. J. J.
MUDr. J. J. J.



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Dávkování edoxabanu v indikaci prevence CMP a SE

- 60 mg 1 × denně
- Redukce na 30 mg:
 - váha < 60 kg
 - současné užívání: cyklosporinu, dronedaronu, erytromycinu a ketokonazolu
 - renální insuficience eGFR 15-50 ml/min.



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

SPC Lixiana



Stanovení renálních funkcí

- Plazmatický kreatinin
- eGFR (CKD-EPI, MDRD)
- Clearance kreatininu
- <https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Dávkování edoxabanu v indikaci prevence CMP a SE

- 60 mg 1 × denně
- Redukce na 30 mg:
 - váha < 60 kg *ne – váží 67 kg*
 - současné užívání: cyklosporinu, dronedaronu, erytromycinu a ketokonazolu *neužívá*
 - renální insuficience eGFR 15-50 ml/min. *kreatininémie 157 μmol/l*
GFR 27 ml/min, nutná redukce dávky na 30 mg

Edoxabanum

 Engage AF
TIMI 48

Unikátní rysy studie

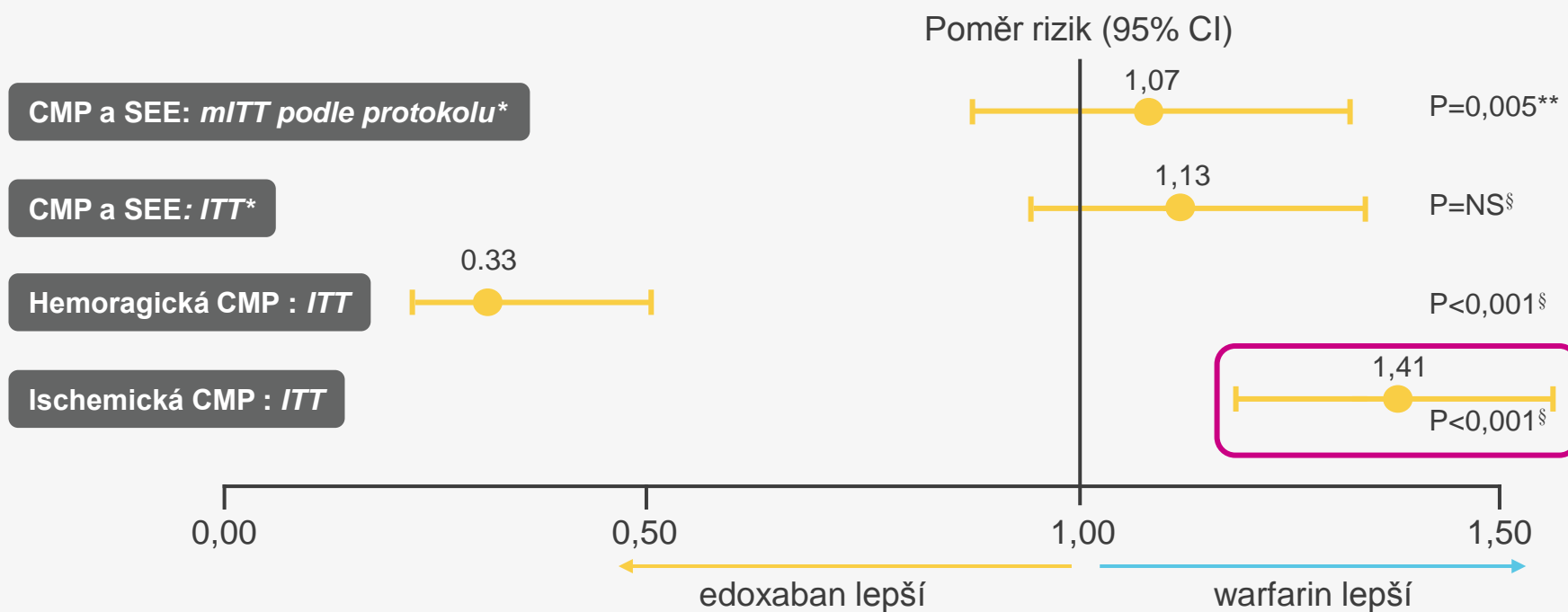
- Největší (n=21.105) RCT zaměřená na prevenci CMP při FS a užívání NOAC s nejdelším následným sledováním (střední délka 2,8 let).
- Dávkování 1x denně.
- Úprava dávkování při randomizaci a po ní – získání dat o třech dávkách v rozmezí čtyřnásobku.
- Dobře kontrolovaná léčba warfarinem, střední hodnota TTR 68,4 %.

NOAC = perorální antikoagulant jiný než antagonistu vitamínu K;
RCT = randomizovaná kontrolovaná studie; FS = fibrilace síní; TTR = doba v terapeutickém rozmezí

Giugliano et al. N Engl J Med 2013;369:2093–2104

Shrnutí klíčových výsledků: účinnost

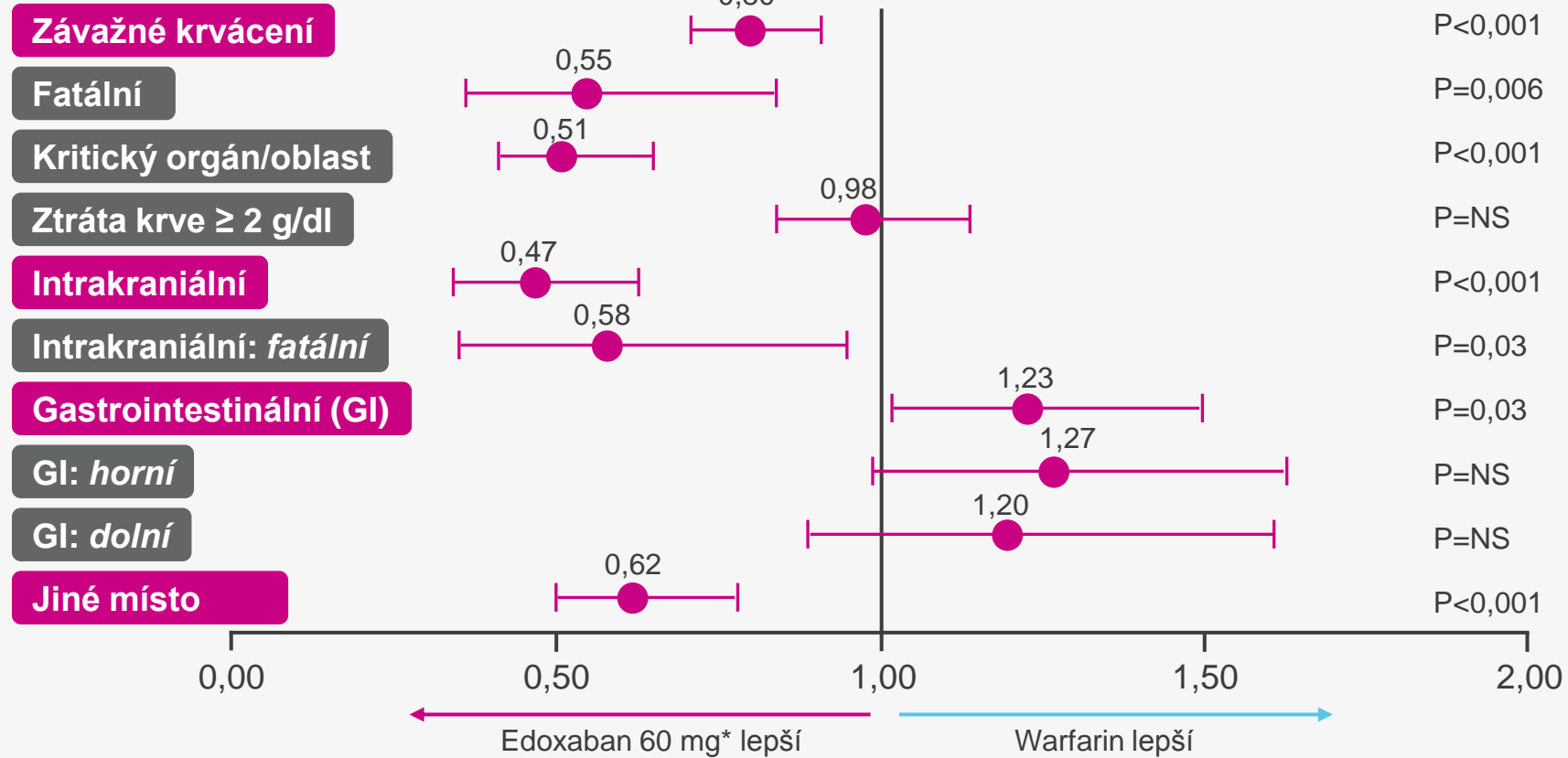
Edoxaban 30 mg[†]



Režim užívání edoxabanu 30/15 mg 1x denně nebyl předložen ke schválení

- *Použit byl 97,5% interval spolehlivosti (CI); ** P-hodnota pro non-inferioritu; § P-hodnota pro superioritu
- [†] Včetně individuálního snížení dávky edoxabanu na 15 mg 1x denně dle potřeb daného pacienta
- ITT = populace podle původního léčebného záměru (intent-to-treat); mITT = modifikovaná populace ITT; SEE = systémová embolická příhoda
- Giugliano et al. N Engl J Med 2013;369:2093–2104

Závažné krvácení



Data pocházejí z bezpečnostní kohorty během období trvání léčby s intervalovým zkrácením
 * Včetně individuálního snížení dávky edoxabanu na 30 mg 1x denně dle potřeb pacienta
 CI = interval spolehlivosti; GI = gastrointestinální

Giugliano et al. N Engl J Med 2013;369:2093–2104

CARD-1221031-0000

Edoxaban 60 mg[†] užívaný 1x denně: studie ENGAGE AF-TIMI 48

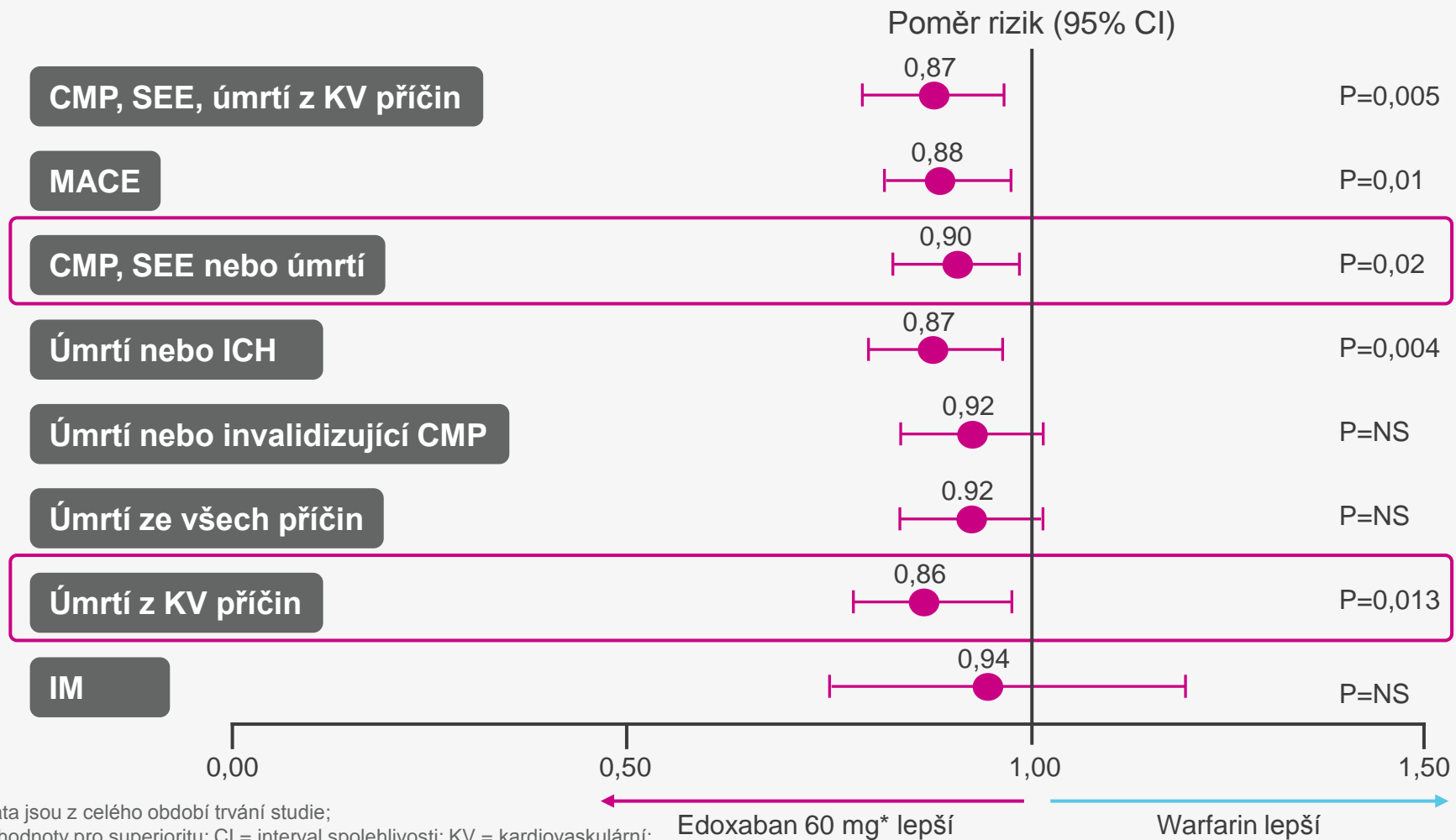


- byl non-inferiorní vůči dobře kontrolované léčbě warfarinem z hlediska prevence CMP a systémových embolických příhod.
- byl spojen s významně nižším výskytem závažného, intrakraniálního a život ohrožujícího krváčení v porovnání s warfarinem.
- vykázal významné příznivé sekundární výsledky včetně výsledků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

[†] Včetně individuálního snížení dávky edoxabanu na 30 mg 1x denně dle potřeb daného pacienta

Giugliano et al. N Engl J Med 2013;369:2093–2104

Klíčové sekundární výsledky Populace ITT



Data jsou z celého období trvání studie;

P-hodnoty pro superioritu; CI = interval spolehlivosti; KV = kardiovaskulární;

* Včetně individuálního snížení dávky edoxabanu na 30 mg 1x denně dle potřeb pacienta

ICH = intracerebrální krvácení; ITT = populace podle původního léčebného záměru (intent-to-treat); MACE = závažná nežádoucí srdeční příhoda (úhlem IM, CMP, SEE a smrt z KV příčin); IM = infarkt myokardu; SEE = systémová embolická příhoda

Giugliano et al. N Engl J Med 2013;369:2093–2104

CARD-1221031-0000



Internal Approval No. – 2015-07-15T12:1854

Ideální fibrilant pro Lixianu ?

- Pacient, který má problém s užíváním medikace 2× denně
- Pacient, který nedodrží běžný denní režim
- Pacient polymorbidní, užívající velké množství léků
- Pacient s intolerancí jiných antikoagulancií
- Pacient s nutností redukce dávky



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Jacobs MS et al. Curr Med Res Opin 2018; 30: 1-21
SPC Lixiana



Důvody podporující užití Lixiany



Důvody podporující užití Lixiany

- Patří do dobré rodiny se skvělou budoucností
- Dobrá a jasná data z klíčové studie
- Příznivá data bezpečnostní
- Vliv na snížení celkové (n.s.) i kardiovaskulární mortality
- Má výhodu užívání 1× denně, které zvyšuje adherenci k léčbě
- Bez nutnosti příjmu současně s potravou

*Jacobs MS et al. Curr Med Res Opin 2018; 30: 1-21
SPC Lixiana*

Giugliano et al. N Engl J Med 2013;369:2093–2104



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha



Zase.....



Jan 1986



KOMPLEXNÍ
KARDIO
VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha

Děkuji za pozornost !

