



# Antitrombotická léčba a krvácení

Milan Hromádka



Kardiologické oddělení FN Plzeň  
Komplexní kardiovaskulární centrum



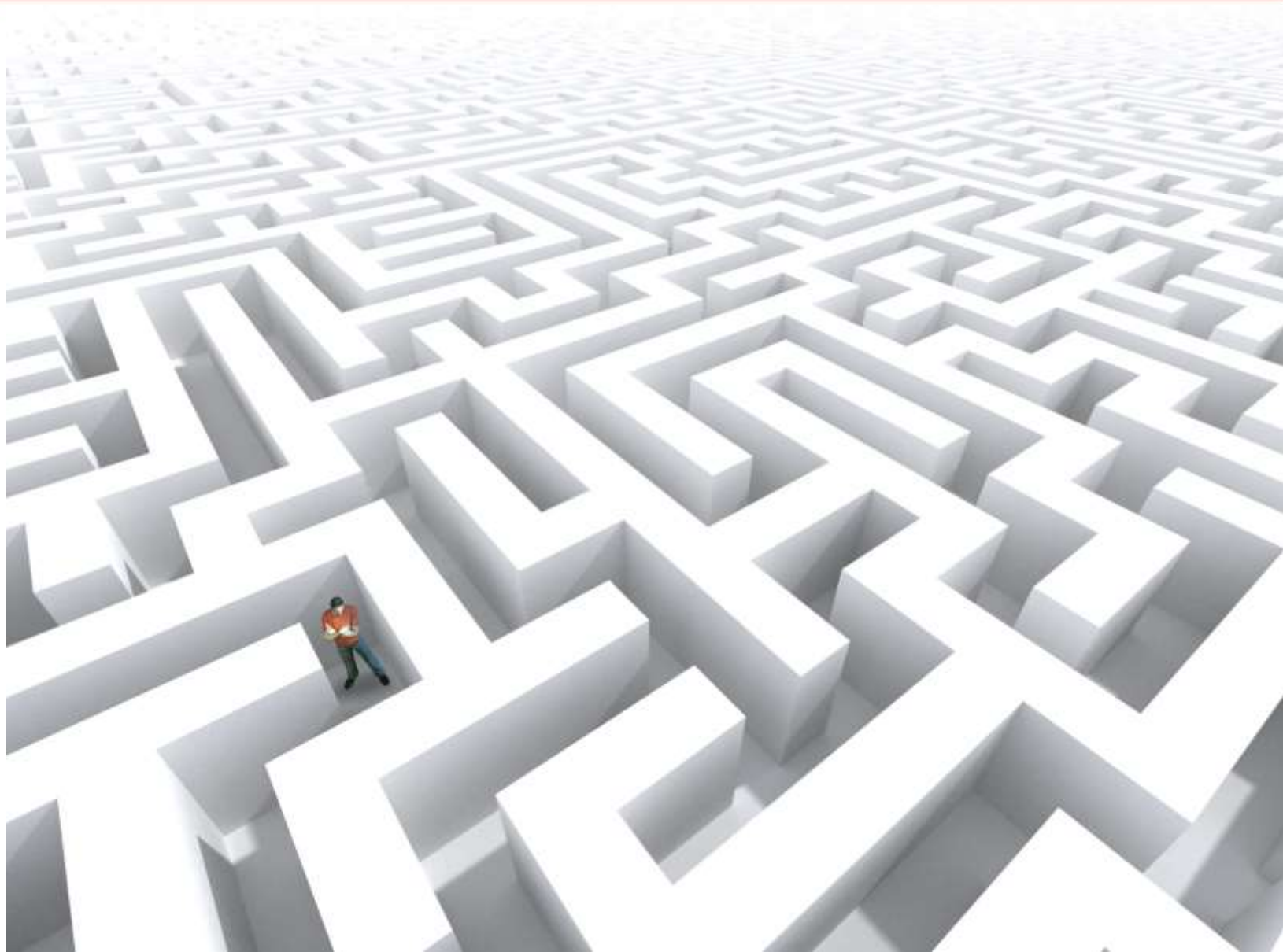
# Úvod



## P.o. antikoagulancia

- 1940 – poprvé syntetizován **dikumarol** (patentován v 1941)
- 1948 – vyvinut **warfarin**, uveden na trh jako rodenticid
- 1954 – **warfarin** schválen pro použití v humánní medicíně
- 1985 – započato s vývojem **nových orálních antikoagulancií**
- 2004 – vyvinut **ximelagatran** (v 2006 ukončeny klinické studie pro hepatotoxicitu)
- 2010 – **dabigatran** schválen pro použití v terapii TEN a při prevenci CMP u pacientů s nevalvulární FiS
- 2011 – **rivaroxaban** schválen pro použití v terapii TEN a při prevenci CMP u pacientů s nevalvulární FiS
- 2012 – **apixaban** schválen pro použití u pacientů s nevalvulární FiS jako prevence CMP
- 2014 – **apixaban** schválen pro použití v terapii TEN
- 2015 – **edoxaban** schválen pro použití v terapii TEN a při prevenci CMP u pacientů s nevalvulární FiS
- 2015 – **idarucizumab** schválen jako antidotum k dabigatranu
- ve vývoji/čeká na schválení: **andexanet alfa, ciraparantag**

# Úvod



# CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc x riziko krvácení



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

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

# HAS-BLED score



Letter	Clinical Characteristic	Points
H	Hypertension	1
A	Abnormal Liver or Renal Function	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INR	1
E	Elderly (age > 65)	1
D	Drugs or Alcohol	1 or 2
<b>Maximum Score</b>		<b>9</b>

HAS-BLED	Pisters et al. roční riziko ICH	Lip et al. roční riziko ICH
0	1,1%	0,9%
1	1%	3,4%
2	1,9%	4,1%
3	3,7%	5,8%
4	8,7%	8,9%
5	12,5%	9,1%

# Fibrilace síní

European Heart Journal Advance Access published August 27, 2016



European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehw210

ESC GUIDELINES

## 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

Doporučení k p.o. antikoagulaci dle CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc:

- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  2 u mužů (IA)
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  3 u žen (IA)

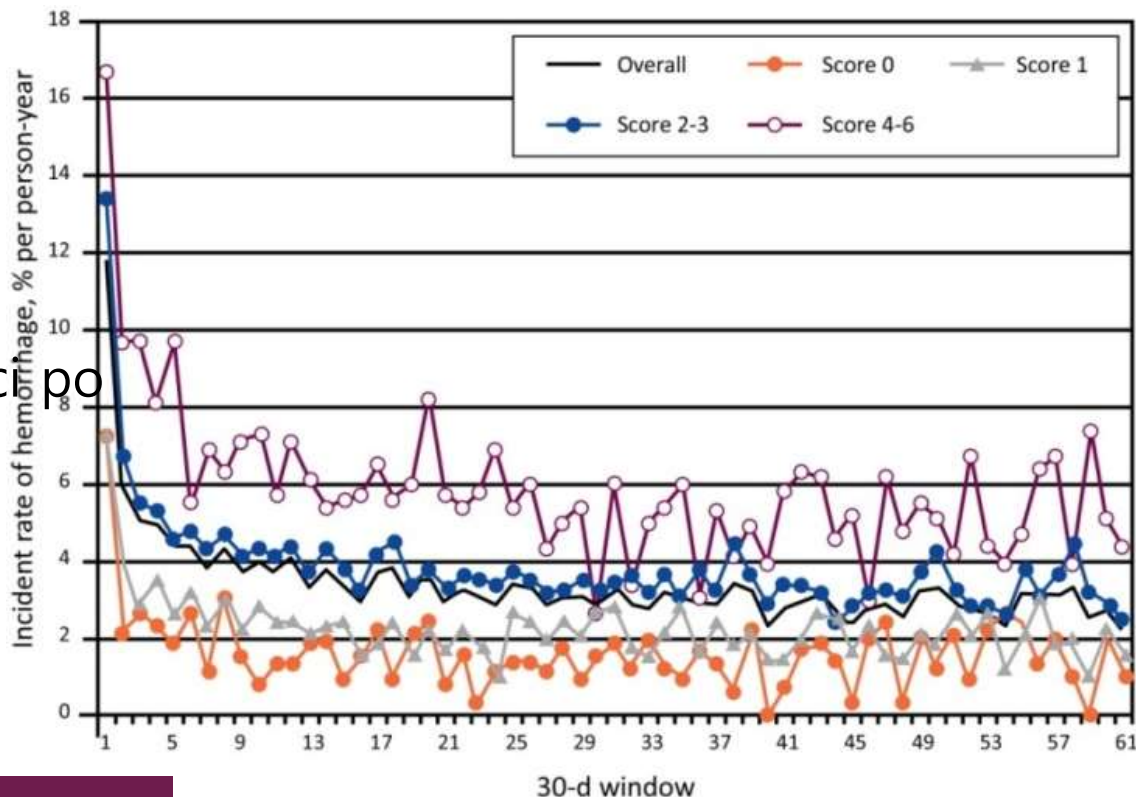
P.o. antikoagulace by měla být zvážena při CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (tzv. „šedá zóna“):

- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1 u mužů (IIaB)
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2 u žen (IIaB)



# Warfarin má vyšší riziko krvácení než ve studiích

- celkově velká krvácení:  
**3.8%/ paciento-rok**  
(95% CI 3.8–3.9%)
- největší problém v 1. měsíci po  
dávání: velká krvácení  
**11.8%/ paciento-rok**  
(95% CI 11.1–12.5%)



## Kanadský registr :

- 125 195 pacientů ≥66 let s FiS
- Zahájení léčby warfarinem
- Stratifikace podle CHADS<sub>2</sub> skóre
- Definice velkých krvácení = jakýkoliv příchod do nemocnice pro hemoragii

# NOACs u pacientů s FS bazální charakteristiky

Data for overall study group	RE-LY <sup>1</sup>	ROCKET AF <sup>2</sup>	ARISTOTLE <sup>3</sup>	ENGAGE AF-TIMI 48 <sup>5</sup>
<b>N</b>	18,113	14,264	18,201	21,105
<b>Age, years (mean)*</b>	71	73	70	72
<b>Gender (men)</b>	64%	60%	65%	62%
<b>Type of AF*</b>				
Persistent/permanent	67.2%	81.0%	84.7%	74.6%
Paroxysmal	32.8%	17.6%	15.3%	25.4%
Newly diagnosed	–	1.4%	–	–
<b>Patient CHADS<sub>2</sub> score, mean*</b>	2.1	3.5	2.1	2.8
0 or 1	31.9%	<1.0%	34.0%	–
2	35.6%	13.0%	35.8%	77.4% <sup>†</sup>
3–6	32.5%	87.0%	30.2%	22.6% <sup>‡</sup>
<b>TTR in the warfarin group (mean % of the study period)</b>	64%	55%	62%	68.4%

1. Connolly et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151; 2. Patel et al. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891; 3. Granger et al. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992; 4. Connolly et al. *N Engl J Med.* 2011;364:806–817; 5. Giugliano et al. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093–2104.



# NOACs u pacientů s FS – účinnost a bezpečnost ve srovnání s warfarinem

	Dabigatran <sup>1*</sup> 150 mg	Dabigatran <sup>1</sup> 110 mg	Apixaban <sup>2</sup> 5/2.5 mg	Rivaroxaban <sup>3,4</sup> 20/15 mg	Edoxaban <sup>5</sup> 60/30 mg
ICH	↓ 59%	↓ 70%	↓ 58%	↓ 33%	↓ 53%
Závažné krvácení	↔	↓ 20%	↓ 31%	↔	↓ 20%
GIT krvácení <sup>†</sup>	↑ 48%	↔	↔	↑ 66%	↑ 23%
CMP/SE	↓ 35%	↔	↓ 21%	↔	↔
iCMP	↓ 24%	↔	↔	↔	↔

Nejedná se o přímé srovnání (head-to-head), nelze činit žádné klinické závěry.

<sup>†</sup>Kritéria používaná ke klasifikaci závažného GIT krvácení se liší mezi jednotlivými studiemi; ICH - intrakraniální krvácení

↔ Statisticky nevýznamné vs warfarin

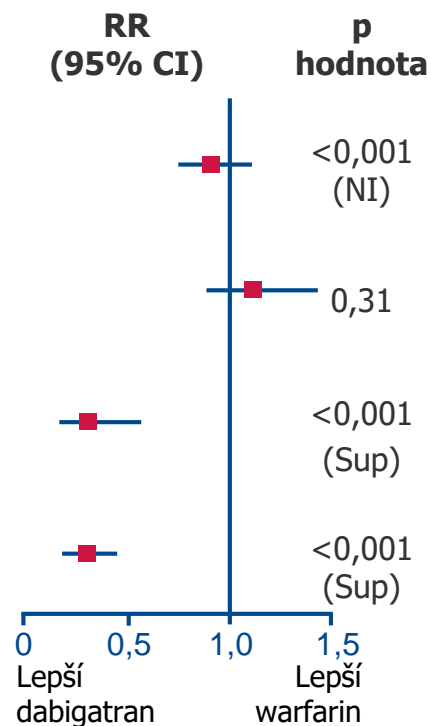
1. Lip GY et al. Thromb Haemost 2014; 2. Granger et al. N Engl J Med 2011; 3. Patel et al. N Engl J Med 2011;

4. Sherwood et al. J Am Coll Cardiol 2015; 5. Giugliano et al. N Engl J Med 2013

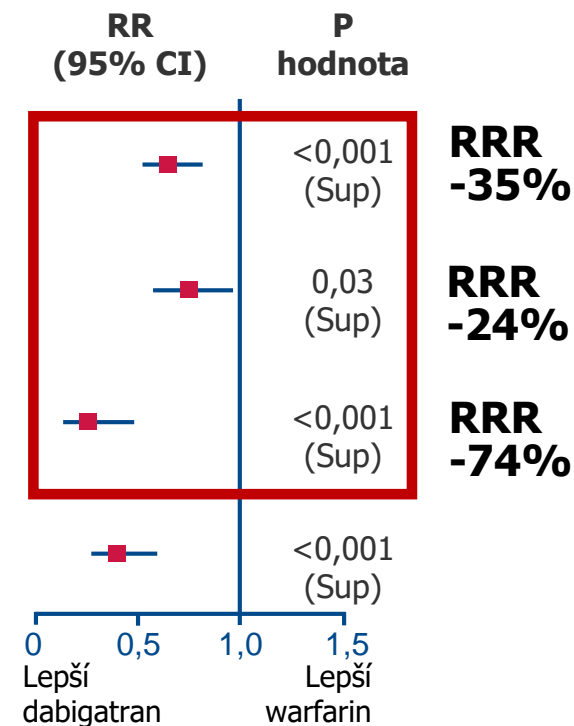
# Dabigatran snižuje riziko CMP/SE, ischemické i hemoragické CMP vs warfarin

	Výskyt příhod (%/rok)		
	D110	D150	Warfarin
CMP/SE	1,54	1,12	1,72
Ischemická CMP	1,28	0,86	1,14
Hemoragická CMP	0,12	0,10	0,38
Intrakraniální krvácení	0,23	0,32	0,77

Dabigatran 110 mg 2xd vs warfarin



Dabigatran 150 mg 2xd vs warfarin

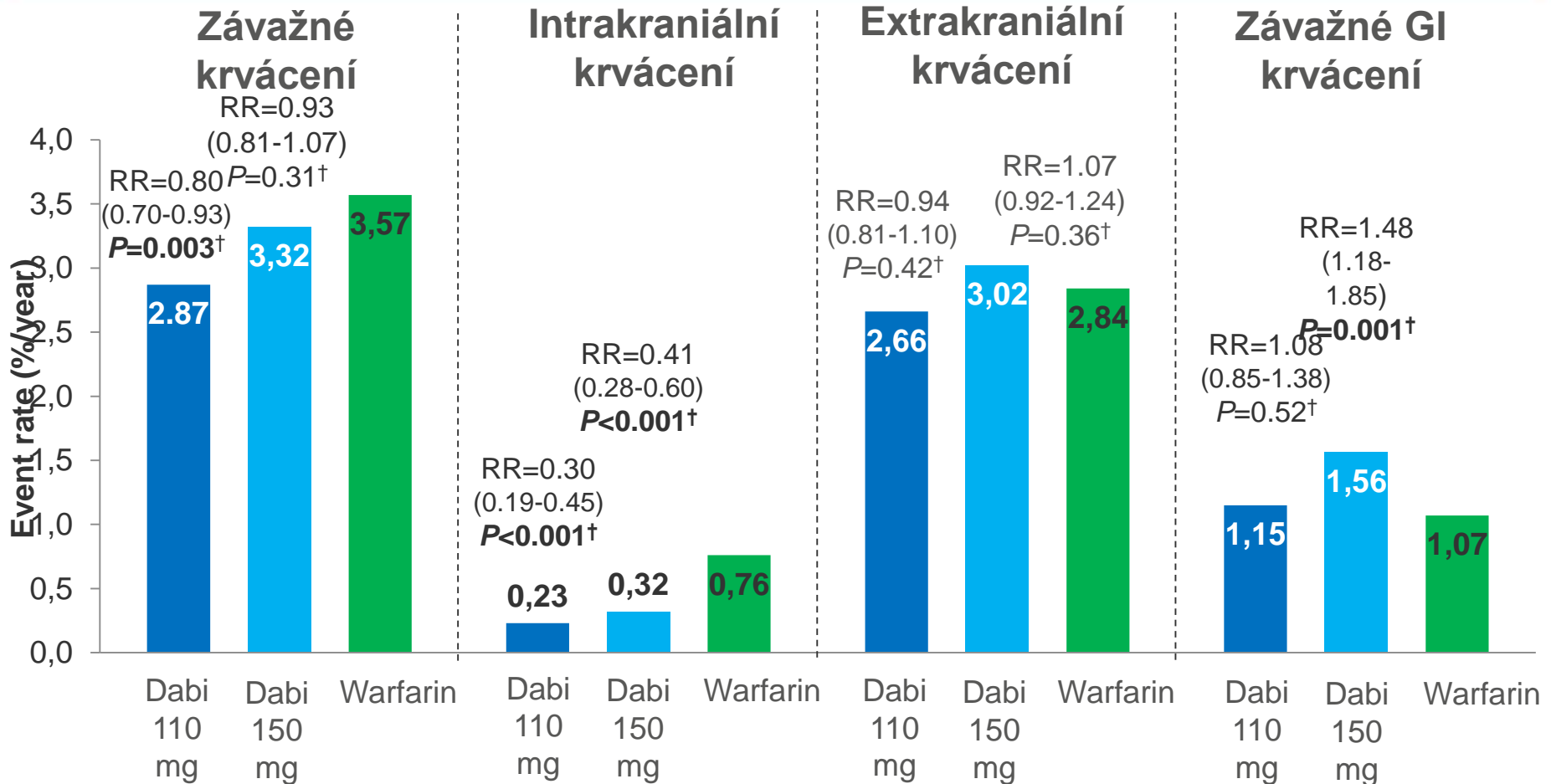


NI = non-inferiorita;

RR = relativní riziko; RRR = snížení relativního rizika; SE = systémová embolie; Sup = superiorita; NI = noninferiorita

Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2014; 371:1464–5; SPC Pradaxa® 2017

# Co víme ze studie RE-LY o krvácení u NVAF : dabigatran 150 mg a 110 mg vs. warfarin<sup>1,2</sup>



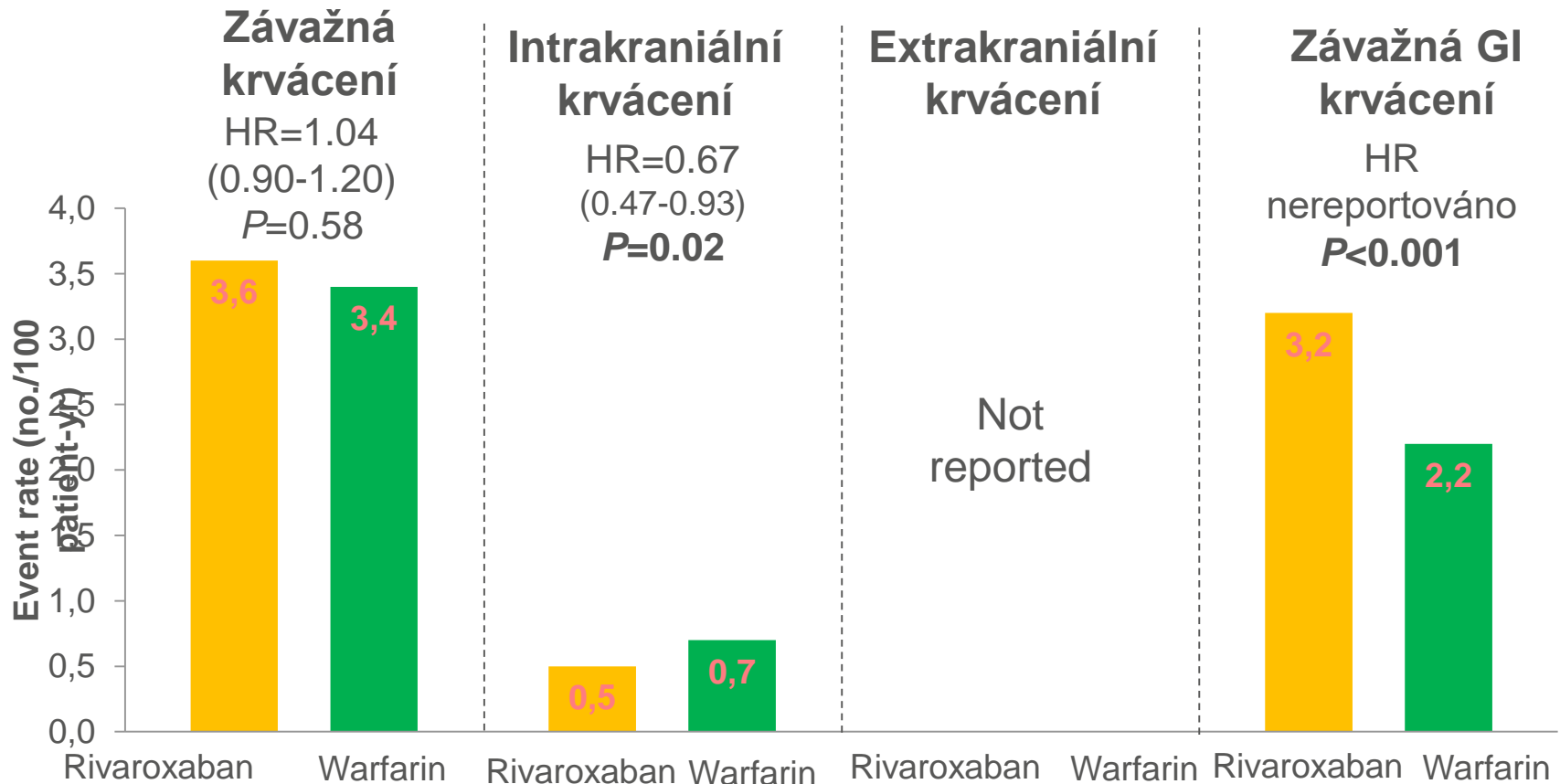
Created from Connolly et al. 2010<sup>2</sup>

†Data shown are relative risk (95% confidence interval) and P-value versus warfarin

dabi: dabigatran; RR: relative risk.

1. Connolly et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151; 2. Supplementary appendix to: Connolly et al. *N Engl J Med.* 2010;363:1875–1876.

# Co víme ze studie ROCKET AF o krvácení u NVAF: rivaroxaban vs. warfarin<sup>1</sup>



Created from Patel et al. 2011<sup>1</sup>

Hazard ratio (HR) shown with 95% confidence interval.

1. Patel et al. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.

## Safety outcomes: Major or clinically relevant non-major bleeding events

	Rivaroxaban		Warfarin		Rivaroxaban vs warfarin	
	Total, n (%)	Event rate*	Total, n (%)	Event rate*	HR (95% CI) <sup>†</sup>	p value <sup>‡</sup>
<b>Major + CRNM bleeding</b>	1,475 (20.7)	14.9	1,449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96, 1.11)	0.44
<b>Major bleeding</b>	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90, 1.20)	0.58
<b>Decrease in Hb <math>\geq</math> 2 g/dL</b>	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03, 1.44)	0.02
<b>Transfusion</b>	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01, 1.55)	0.04
<b>Critical bleeding<sup>§</sup></b>	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53, 0.91)	0.007
<b>Fatal bleeding</b>	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31, 0.79)	0.003
<b>ICH</b>	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47, 0.93)	0.02
<b>CRNM bleeding</b>	1,185 (16.7)	11.8	1,151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96, 1.13)	0.35

Rates are based on the first event in the safety population during treatment.

\*Number of events per 100 patient-years.

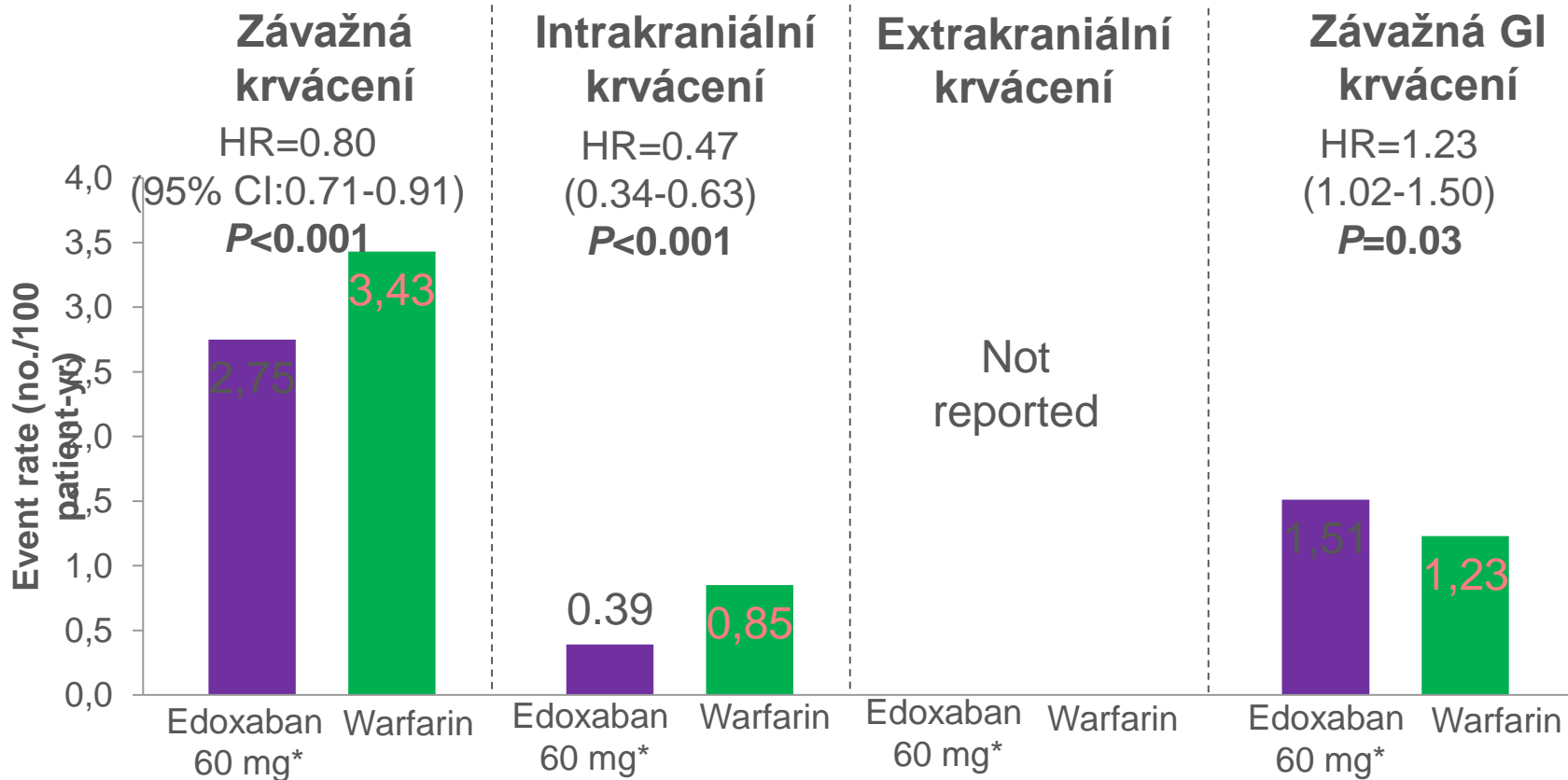
<sup>†</sup>HRs calculated using Cox proportional hazards models with the study group as a covariate.

<sup>‡</sup>p-value (2-sided) for superiority in rivaroxaban vs warfarin groups.

<sup>§</sup>Bleeding events were critical if they occurred in intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intra-articular, intramuscular (with compartment syndrome), or retroperitoneal sites.

CI: confidence interval; CRNM: clinically relevant non-major; Hb: hemoglobin; HR: hazard ratio; ICH: intracranial hemorrhage.

# Co víme ze studie ENGAGE AF-TIMI 48 o krvácení u NVAF : edoxaban vs. warfarin<sup>1</sup>



Created from Giugliano et al. 2013<sup>1</sup>

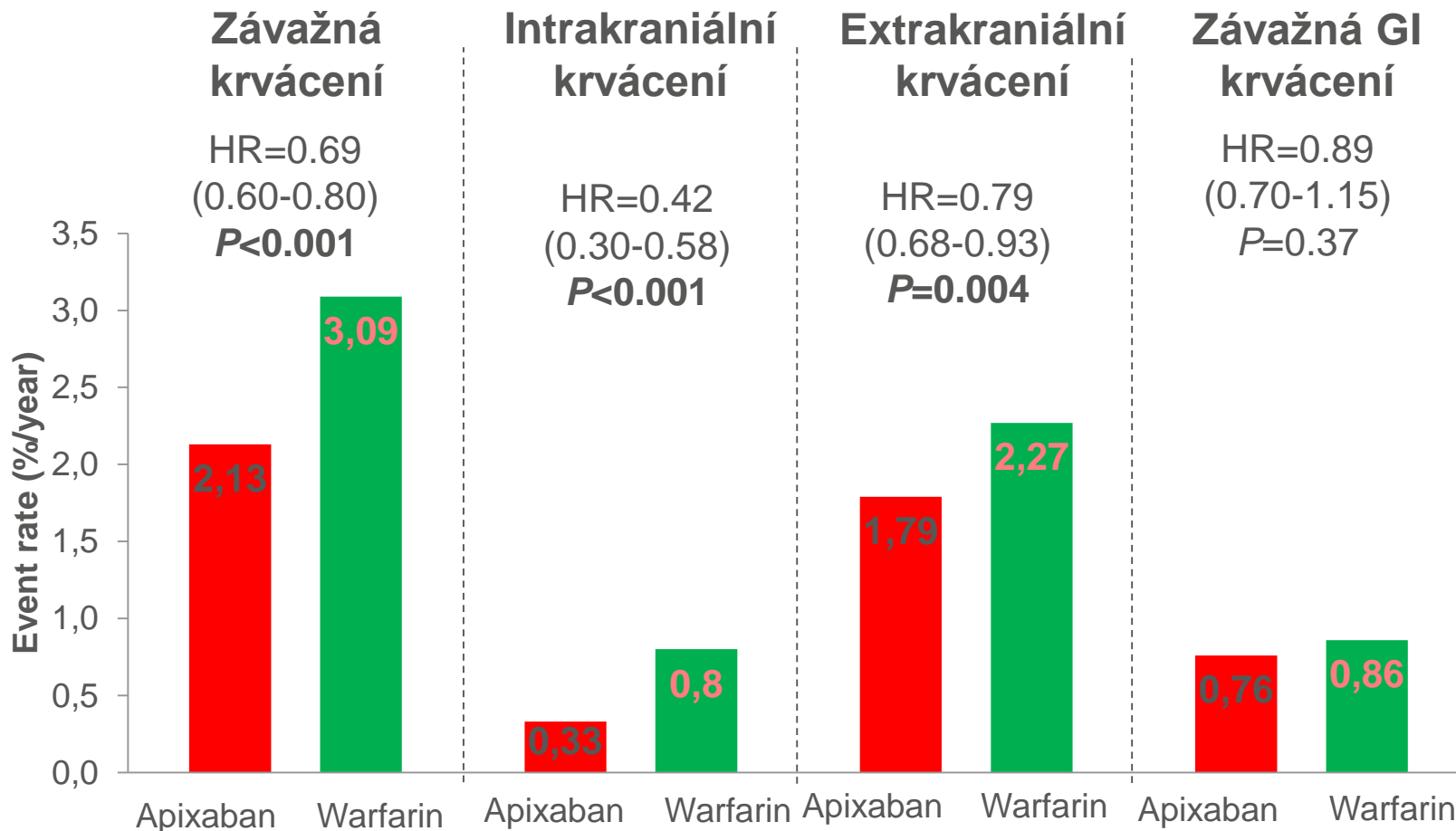
\*In ENGAGE AF-TIMI 48, the edoxaban dose was halved from 60 mg to 30 mg in selected patients.<sup>1</sup>

Per the SmPC, the recommended dose of edoxaban is 60 mg OD. A dose of 30 mg OD is recommended patients with  $\geq 1$  of:

CrCl 15-50 mL/min, body weight  $\leq 60$  kg, or concomitant use of specific P-gp inhibitors.<sup>2</sup> Hazard ratio (HR) shown with 95% confidence interval.

1. Giugliano et al. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093–2104; 2. Edoxaban SmPC. Available at <http://www.ema.europa.eu>.

# Co víme ze studie ARISTOTLE o krvácení u NVAF : apixaban vs. warfarin<sup>1</sup>



Created from Granger et al. 2011<sup>1</sup>

Hazard ratio (HR) shown with 95% confidence interval.

1. Granger et al. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992.

# Porovnání NOAKů



Gastroenterology

Available online 30 December 2016

In Press, Accepted Manuscript — Note to users



## Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: a Large Population-based Study

Neena S. Abraham, MD, MSCE<sup>1, 3, 5</sup>, Peter A. Noseworthy, MD<sup>2, 3</sup>, Xiaoxi Yao, PhD<sup>3</sup>, Lindsey R. Sangaralingham, MPH<sup>3</sup>, Nilay D. Shah, PhD<sup>3, 4, 5</sup>

- Retrospektivní studie srovnávající riziko GI krvácení NOAKů
- Celkový počet pacientů k propensity-matchingu 372 380
- 3 datově vyvážené kohorty
- Follow-up 4 roky a 5 měsíců

	rivaroxaban vs. dabigatran (N = 31 574)	apixaban vs. dabigatran (N = 13 084)	apixaban vs. rivaroxaban (N = 13 130)
H	1.20	0.39	0.33
R	<b>Závěr: nejnižší riziko GI krvácení vykazoval apixaban</b>		

Zdroj: Abraham N.S., Noseworthy P.A., Yao X., Sangaralingham L.R., Shah N.D. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: a Large Population-based Study. Gastroenterology (2017). Article in press. Online available.

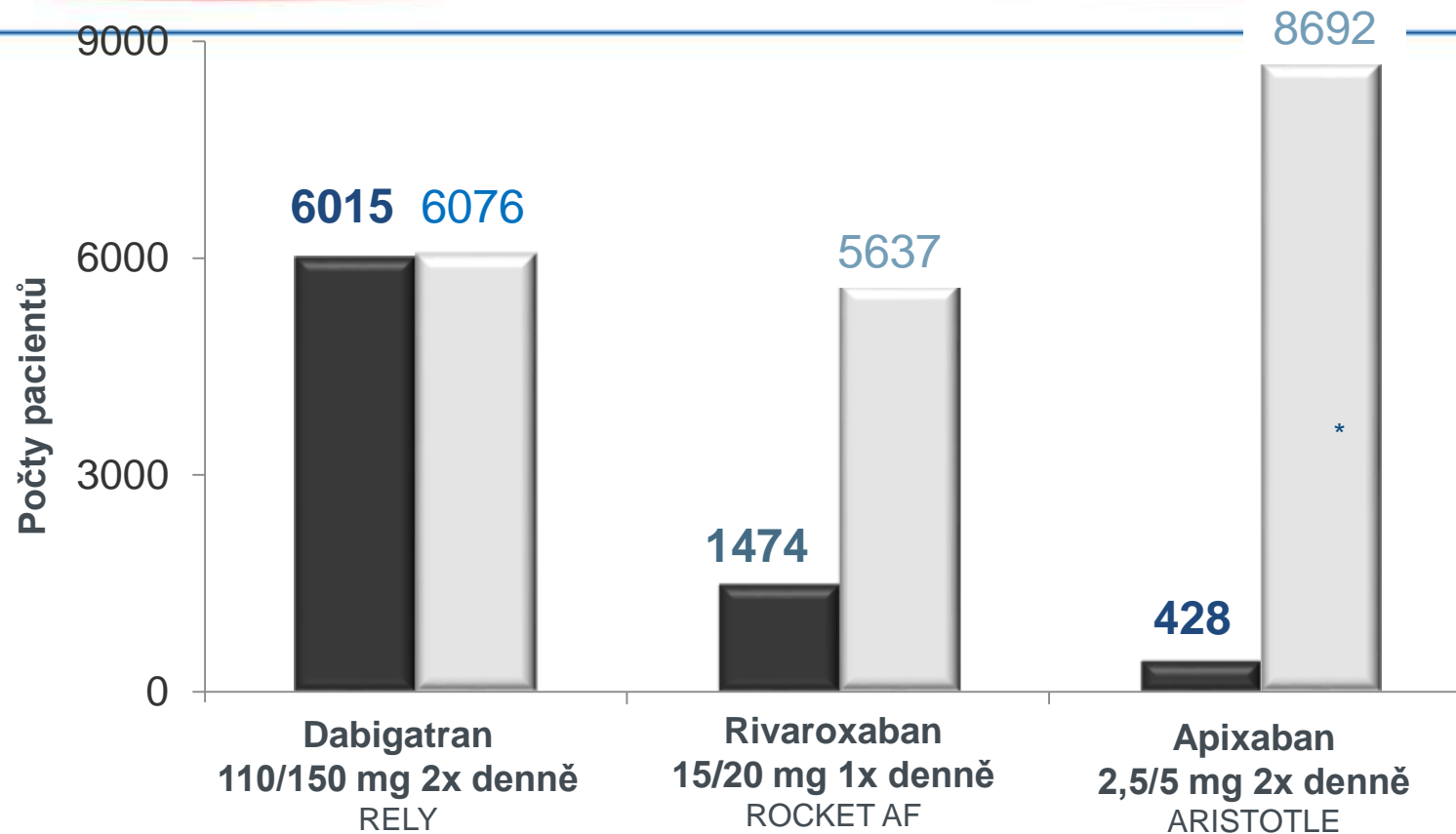




---

Redukované dávky NOACs

# Redukované dávky NOACs v registračních studiích - počet pacientů a kritéria pro výběr



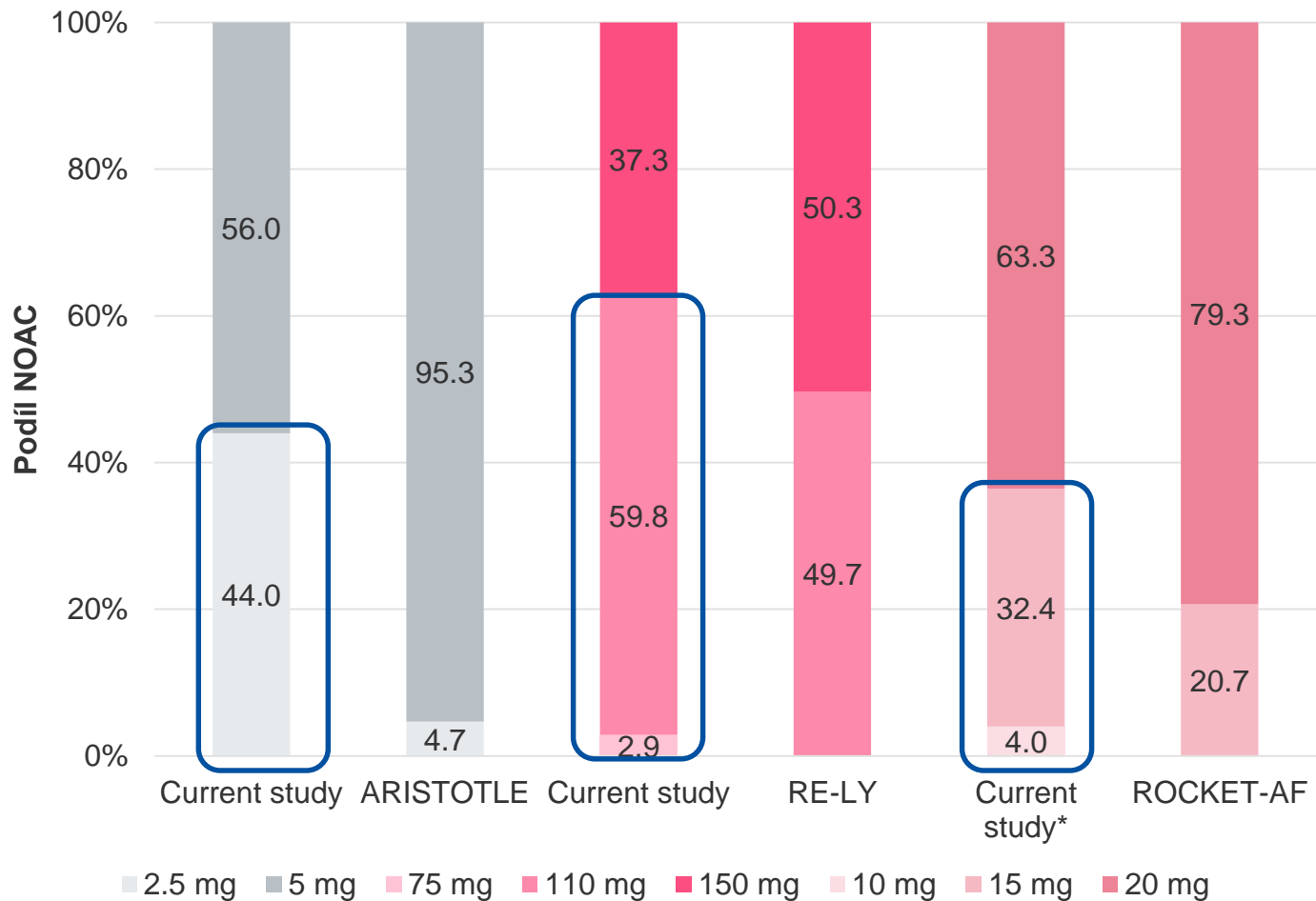
**Dabigatran 110 mg 2x denně: pacienti náhodně randomizováni bez ohledu na rizikovost**

**Rivaroxaban 15 mg 1x denně: pacienti s CrCl 30-49ml/min;**

**Apixaban 2,5 mg 2x denně: pacienti s 2 a více faktory věk  $\geq$  80 let, těl. hmotnost  $\leq$  60 kg, nebo sérový kreatinin  $\geq$  1,5 mg/dl (133  $\mu$ mol /l)**

# NOACs v prevenci CMP u FS – realita ze tří evropských zemí

Podstatně vyšší využívání redukovaných dávek NOACs ve srovnání s registračními studii



>16 milionů preskripce, Leden–listopad 2015 (UK, Německo, Francie)

Fay MR et al. Presented at the 2016 ESC congress, P2597



## Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study

Peter Brønnum Nielsen,<sup>1</sup> Flemming Skjøth,<sup>1,2</sup> Mette Søgaard,<sup>1,3</sup> Jette Nordstrøm Kjældgaard,<sup>1,3</sup> Gregory Y H Lip,<sup>1,4</sup> Torben Bjerregaard Larsen<sup>1,3</sup>



### Výsledky účinnosti a bezpečnosti

- iCMP/SE, hemoragická CMP, mortalita
- Jakékoliv krvácení (závažné krvácení, gastrointestinální, hemoragická CMP)



### Metody

- Prospektivní analýza třech dánských zdravotních registrů (8/2011– 2/2016)
- Sledování do závěrečného výstupu, vystěhování, úmrtí nebo ukončení studie
- Coxova regrese, inverzní vážené analýzy pravděpodobnosti léčby



### Pacienti

- Noví uživatelé dabigatranu (110 mg), apixabanu (2,5 mg), rivaroxabanu (15 mg) nebo warfarinu
- N=55 644 (8 875 dabigatran, 4 400 apixaban, 3 476 rivaroxaban, 38 893 warfarin); byli zahrnuti pouze pacienti na redukované dávce NOAC



### Omezení

- Omezené proměnné pro úpravu
- Omezená doba sledování některých pacientů

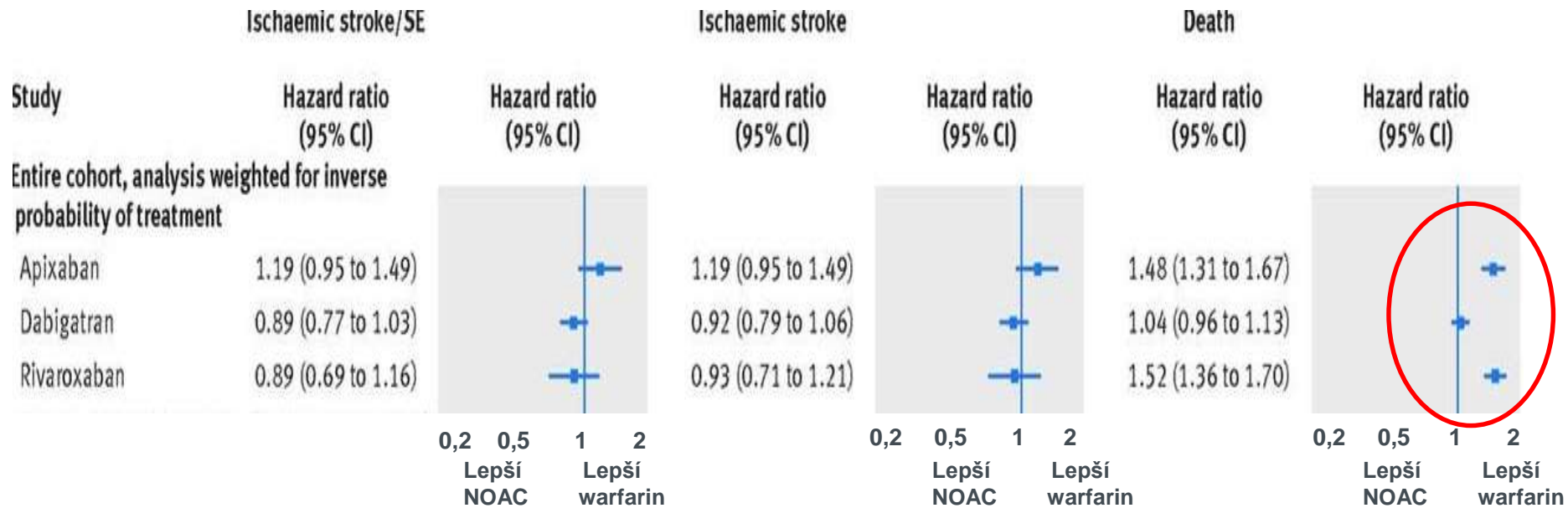
- Postupně nábor pacientů, NOAC dle vstupu na trh



### Financování

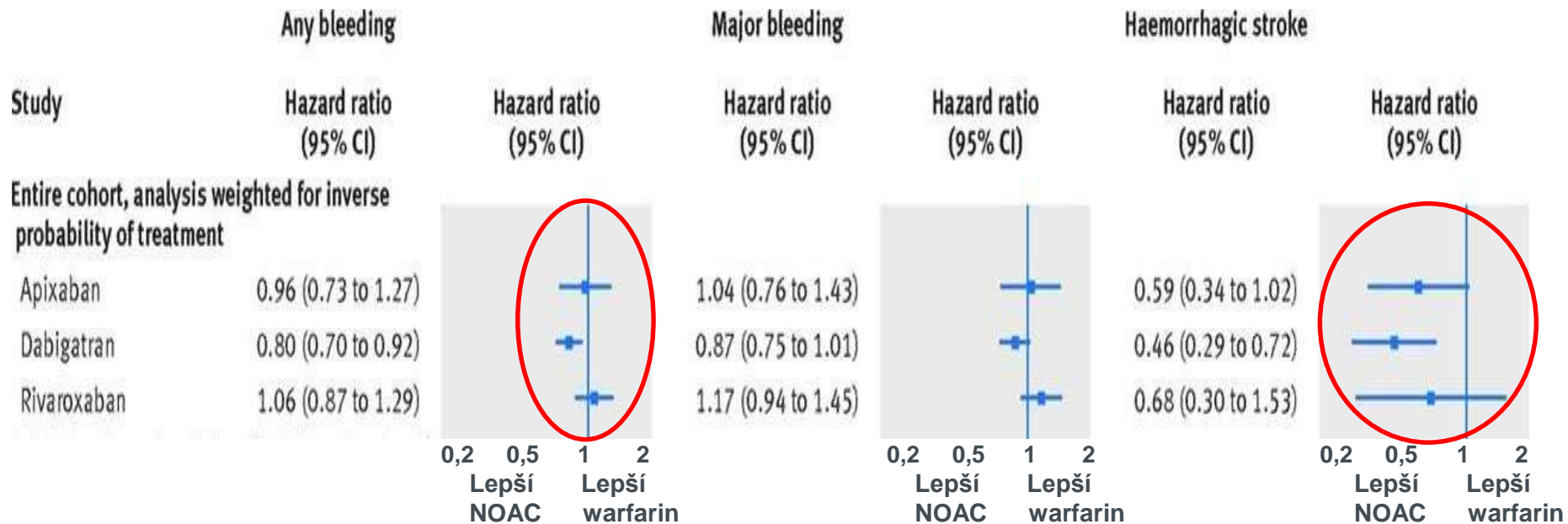
- Obel Family Foundation

# Účinnost redukováných dávek NOACs vs warfarin u pacientů s fibrilací síní



Statisticky významné zvýšení rizika mortality u redukováných dávek apixabanu a rivarixabanu v porovnání s warfarinem

# Bezpečnost redukovaných dávek NOACs versus warfarin u pacientů s fibrilací síní



Riziko krvácení:

**Dabigatran** 110 mg 2 x denně **statisticky významně snížil riziko krvácení** než warfarin

Apixaban 2.5 mg 2 x denně ve srovnání s warfarinem statisticky nevýznamné

Rivaroxaban 15 mg 1 x denně ve srovnání s warfarinem statisticky nevýznamné

# Antikoagulace a aktivní krvácení

## Aktivní krvácení u antikoagulovaného pacienta

<b>Obecná opatření</b>	• mechanická komprese	
	• zhodnocení hemodynamického statusu, TK, KO, koagulační parametry, renální funkce	
	• anamnéza antikoagulační farmakoterapie, kvantitativní posouzení účinnosti terapie (INR, dTT, antiXa)	
	<b>Warfarin</b>	<b>NOAK</b>
<b>Malé krvácení</b>	Přerušit terapii do poklesu INR < 2	Přerušit terapii na 1 den nebo nepodat 1 dávku
<b>Střední krvácení</b>	Symptomatická terapie <ul style="list-style-type: none"><li>• i.v. krystaloidy/koloidy</li><li>• transfuzní terapie</li><li>• ovlivnění zdroje krvácení</li></ul> Zvážit 1-10 mg vit. K i.v.	Symptomatická terapie <ul style="list-style-type: none"><li>• i.v. krystaloidy/koloidy</li><li>• transfuzní terapie</li><li>• ovlivnění zdroje krvácení</li></ul> Zvážit aktivní uhlí při recentně požitém NOAKu
<b>Velké/život ohrožující krvácení</b>	Zvážit PCC a FFP Zvážit trombokoncentrát	Zvážit specifické antidotum NOAKu/ PCC Zvážit trombokoncentrát



# Antidota NOAKů

## Idarucizumab (Praxbind®)

- specifické antidotum dabigatranu

## Andexanet alfa

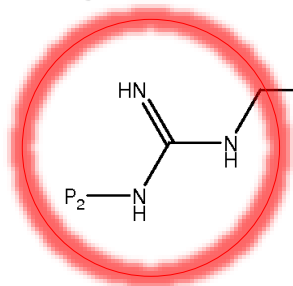
- specifické antidotum xabanů
- probíhá schvalovací proces v Evropě a USA

## Ciraparantag (PER977, aripazine)

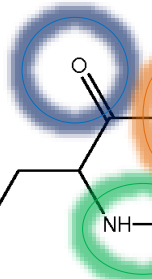
- i.v. antidotum dabigatranu, xabanů, LMWH, UFH, fondaparinuxu
- aktuálně probíhají klinické studie 2. fáze



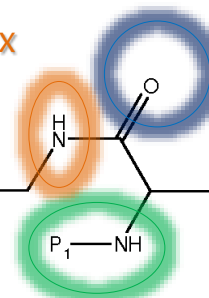
Edoxaban, rivaroxaban,  
dabigatran, LMWH,  
UFH, fondaparinux



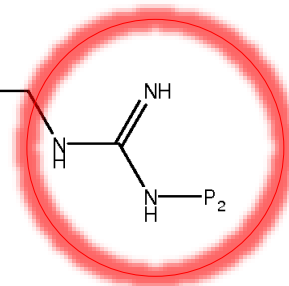
Rivaroxaban, dabigatran,  
LMWH, UFH, fondaparinux



Rivaroxaban, apixaban, dabigatran,  
LMWH, UFH, argatroban, fondaparinux



Edoxaban, apixaban



# I antikoagulovaní pacienti jsou vystaveni emergentním situacím

**Urgentní výkon může být potřeba z mnoha různých důvodů**

**Zlomeniny**

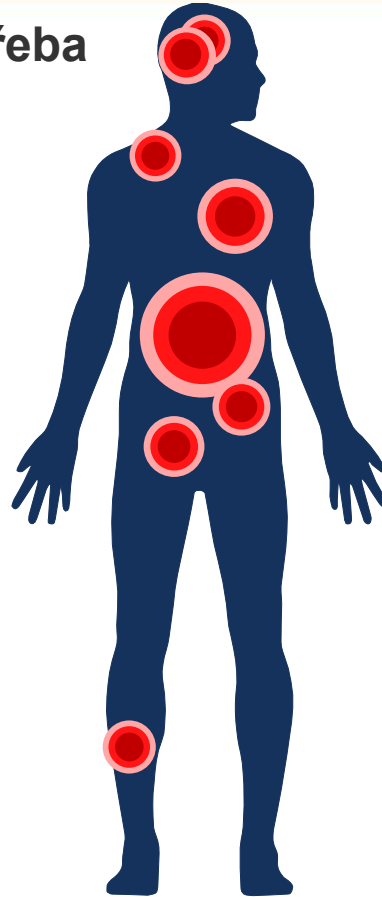
**Náhlá příhoda břišní (např. apendicitis)**

**Uskřinutá kýla**

**Infekce**

**Implantace pacemaker**

**Akutní renální selhání**



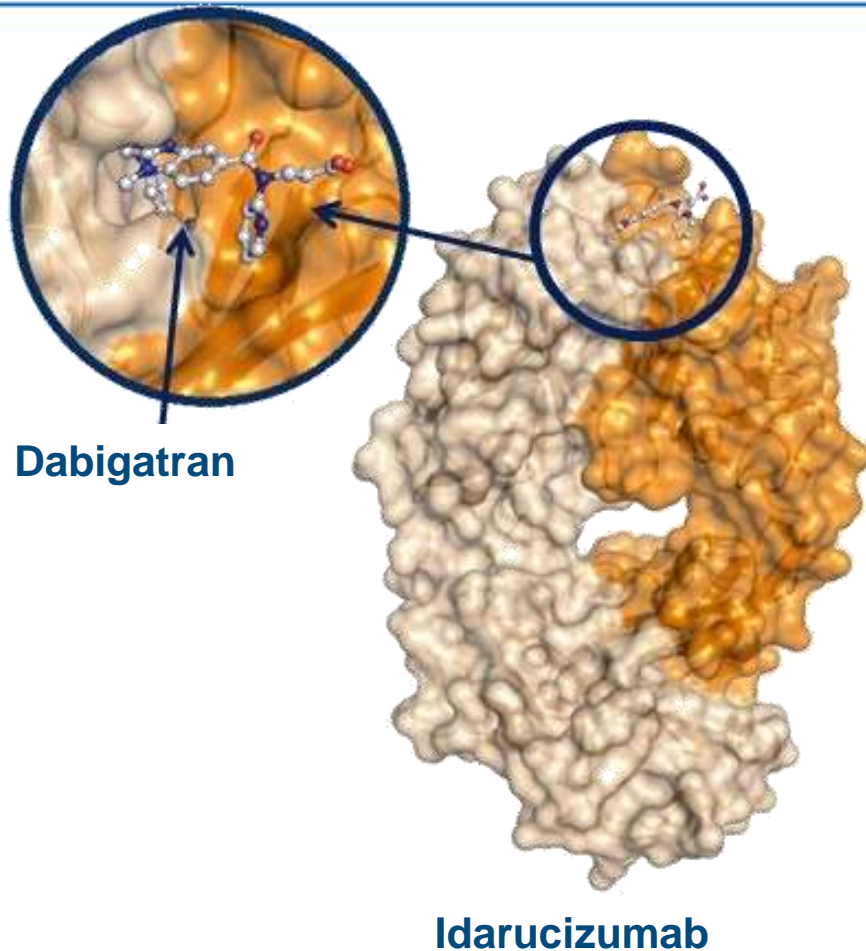
**Vysoce riziková skupina pacientů s NVFS**

**Trombolýza při akutní ischemické CMP**

**Intrakraniální krvácení**

# Praxbind (idarucizumab)

Specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu



Fragment humanizované monoklonální protilátky (Fab)

Afinita ~ **300x vyšší** než afinita dabigatranu na trombin

Intravenózní podání, okamžitý nástup účinku

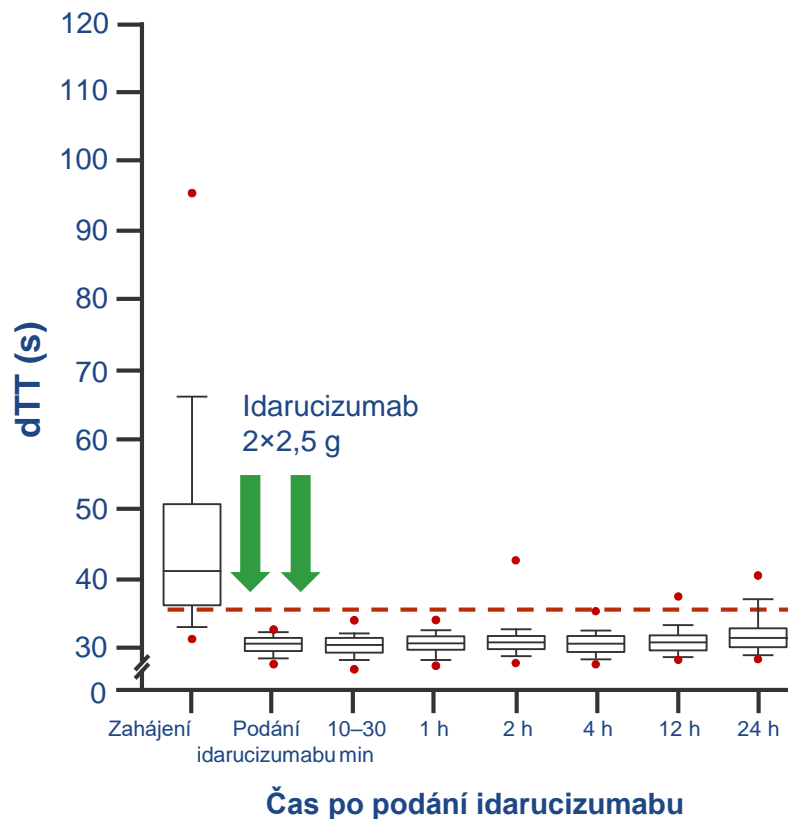
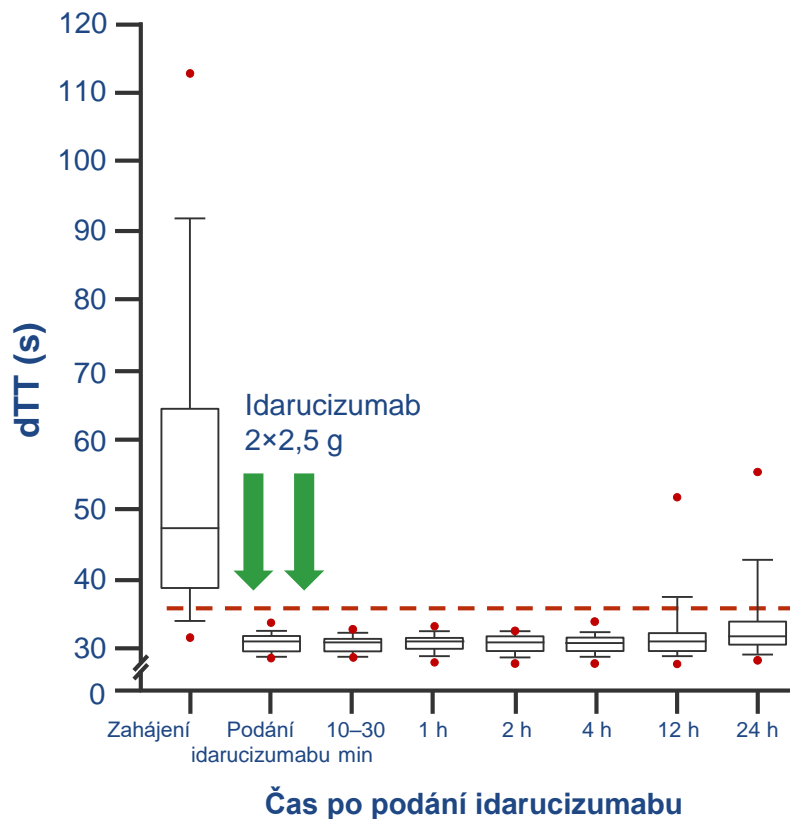
Krátký poločas

Bez vnitřního prokoagulačního nebo antikoagulačního účinku

# RE-VERSE AD: reverze antikoagulačního účinku dabigatranu pomocí idarucizumabu na základě měření dTT

Skupina A: Nekontrolovatelné krvácení (N=293)

Skupina B: Urgentní operace nebo výkon (N=195)



☐ Median a 25./75. percentil

┌ 10./90. percentil

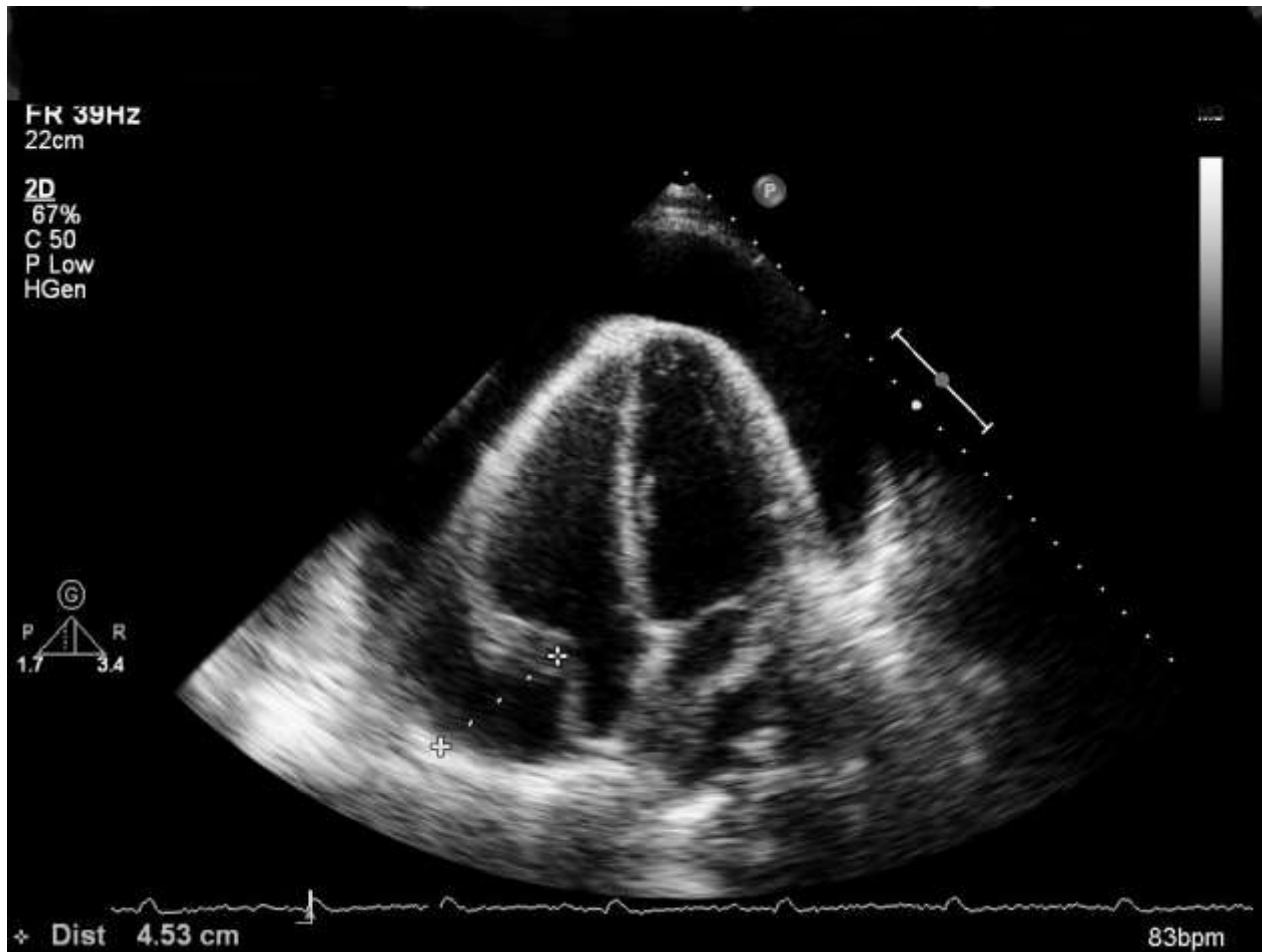
• 5./95. percentil

--- Horní hranice normálních hodnot pro vyšetření

dTT - dilutovaný trombinový čas

Pollack C et al. N Engl J Med 2017

# Srdeční tamponáda - útlak PS (A4C)



# Vstupní vyšetření

---

- dTT 700 ng/ml
- (doporučená hodnota dTT před podáním další dávky je 60-140 ng/ml)
- trombinový čas neměřitelný, Fbg 4,54, INR 5,2, APTT 95,1
  
- urea 25,2 mmol/l, kreatinin 402  $\mu$ mol/l, K 6,6 mmol/l, GF-MDRD 0,21 ml/s, CRP 72 mg/l
- moč E.coli
- hsTnT 98 ng/l, myoglobin 954  $\mu$ g/l, CK 3,66  $\mu$ kat/l

# Perikardiocentéza

- Punkce perikardu (900 ml hemoragické tekutiny) – pigtail á 6 h



- 
- oběhová stabilizace, minimální dávka NA
  - progrese akutního renálního selhání
  - dTT 470 ng/ml
  - podána 2. dávka idarucizumabu



**dTT < 50 ng/ml**

**zavedena dialyzační kanyla, zahájena IHD**





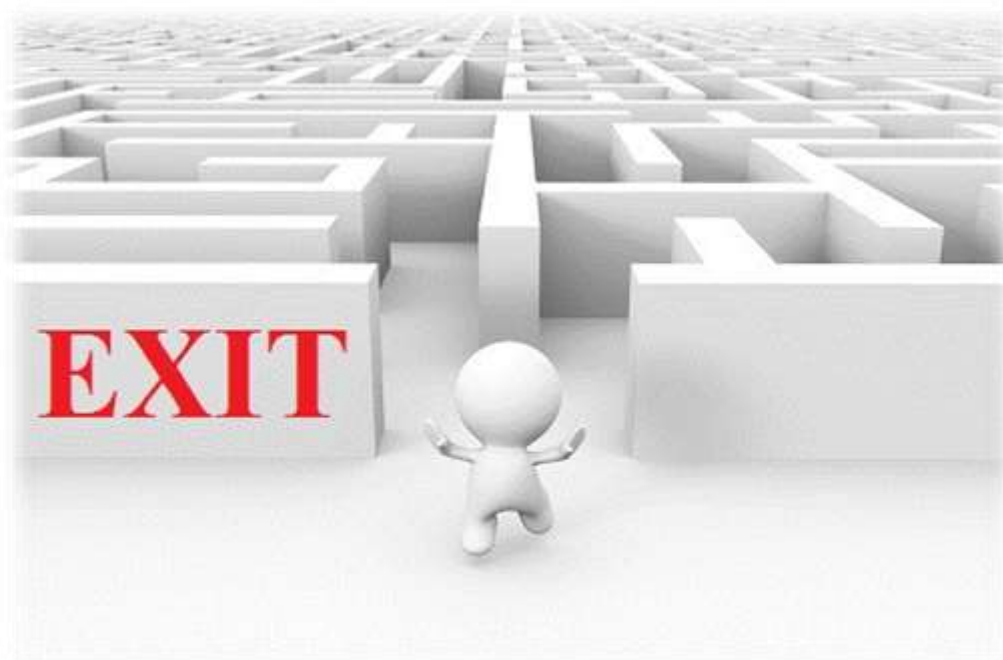
# Průběh hospitalizace

---

- 3. den dTT 330 ng/ml
- 4. den dTT 410 ng/ml



- podání 3. dávky idarucizumabu a odstraněn perikardiální dren
  - vysazení NA
  - FSM forte 1,7 ml/hod – diuréza 60 – 200ml/hod
  - INR 2,4, APTT 74,9



**Děkuji za pozornost**