

12.Symposium – plicní cirkulace ČKS , Lednice, 2018

Antikoagulační léčba tromboembolické nemoci.

Jan Kvasnička

Praha

Úvod

- Antikoagulancia zůstávají stále základními léky v léčbě a prevenci tromboembolické nemoci

antikoagulancia

- podle jejich účinku je můžeme dělit na tři základní skupiny léků:
- **hepariny** (nefrakcionovaný standardní heparin a nízkomolekulární hepariny) a **pentasacharidy**, aplikované injekčně – všechny vyžadují antitrombin I, účinek UFH i.v. je třeba po 6 hod kontrolovat (APTT),
- **kumarinové preparáty** – warfarin (antagonisté vitamínu K), používané per os, kontrola dle INR 2,0-3,0,
- **přímé inhibitory F Xa a trombinu** – apixaban, edoxaban rivaroxaban a dabigatran - používané per os, léčba se nemusí laboratorně kontrolovat.

Kvasnička J. Farmakoterapie poruch hemostázy. In: Marek J. Farmakoterapie vnitřních nemocí, 5., zcela přepracované a doplnění vydání, Grada, Praha, in press

Injekční antikoagulancia

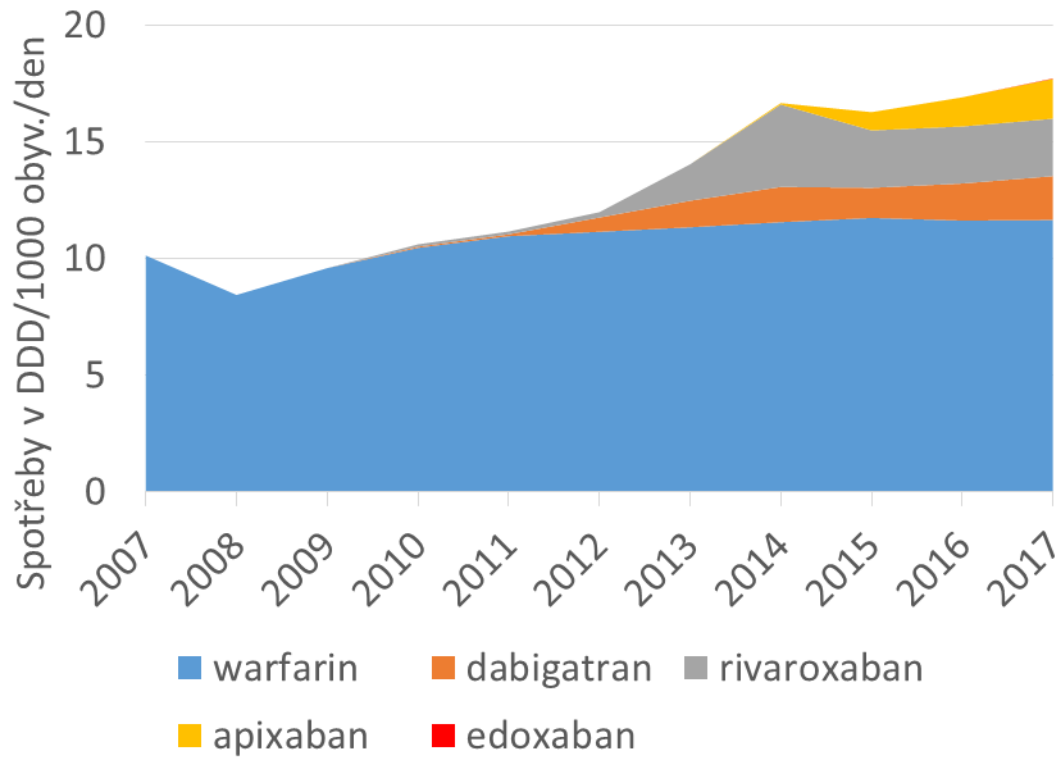
- hepariny (nefrakcionovaný standardní heparin a nízkomolekulární hepariny – zkratka LMWH z angl. low molecular weight heparin)
- syntetický pentasacharid fondaparinux (přípravek Arixtra[®]), které jsou aplikovány injekčně.
- K účinku vyžadují antitrombin, který aktivují

Warfarin

- Antagonista vitamínu K1, který je nezbytný pro tvorbu (pro gama - karboxylaci) funkčních koagulačních faktorů II, VII, IX, X v játrech.
- Plný antikoagulační účinek warfarinu nastupuje až po 4-5 dnech, poločas má 45 hodin.
- **Warfarin je u nás stále nejvíce používané antikoagulans, v 80% je chronická léčba warfarinem prováděna všeobecnými praktickými lékaři.**

Prokeš M, Suchopár J, DrugAgency, a.s.

Graf 1 Spotřeby perorálních antikoagulancií
v ČR



Vliv CYP2C9 a VKORC1 na průměrnou denní dávku warfarinu dle genotypu – ČR

(Kvasnička J et al., Cor et Vasa , Epstein et al., JACC 2010;55: 2801)

Senzitivita Warfarinu	kombinace genotypu		Prevalence v ČR (n 1448)	klinické doporučení dle Mayo clinic	průměrná denní dávka warfarinu v mg dle Mayo clinic
	VKORC 1	CYP2C9			
velmi vysoká	A/A	*1/*3,*2/*2,*2/*3,*3/*3	1,7%	snížit dávku + častěji INR	< 2,0 - 2,1
	G/A	*3/*3			
vysoká	A/A	*1/*2	3,0%	snížit dávku + častěji INR	2,6 - 3,5
	G/A	*2/*3			
	G/G	*3/*3			
střední	A/A	*1/*1	25,8%	snížit dávku + častěji INR	3,5 - 4,1
	G/A	*1/*2,*1/*3,*2/*2			
	G/G	*2/*3			
mírná	G/G	*1/*2,*1/*3,*2/*2	13,0%	častěji kontrola INR	5,3
normální	G/A	*1/*1	27,7%	běžná léčba dle SPC	5,6
Méně než normální	G/G	*1/*1	28,8%	zvýšit dávku + častěji INR	6,1 - > 7,0

HAS-BLED skórovací systém k zjištění rizika krvácení při léčbě warfarinem

- **H**ypertension (Systolický ≥ 160 mmHg) 1
- **A**bnormal renal function 1
- **A**bnormal liver function 1
- **A**ge ≥ 65 years 1
- **S**troke (v osobní anamneze) 1
- **B**leeding (v anamnese) 1
- **Labilní INR při léčbě** 1
- Užívání jiných antitrombotik (ASA, clopidogrel a j) 1
- Konsumce alkoholu (≥ 8 alkohol.nápojů/týden) 1
- -----
- **Při skóre ≥ 3 body se zvyšuje riziko velkého krvácení** = intrakraniálního, vyžadujícího hospitalizaci, pokles Hgb o 20g/l či vyžadující krevní převody/ během 1 roku terapie warfarinem.
- Pisters R et al. [A novel user-friendly score \(HAS-BLED\) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey.](#) Chest 2010;138:1093-100

Nová přímá perorální antikoagulancia (NOAC)

přímý inhibitor trombinu: dabigatran

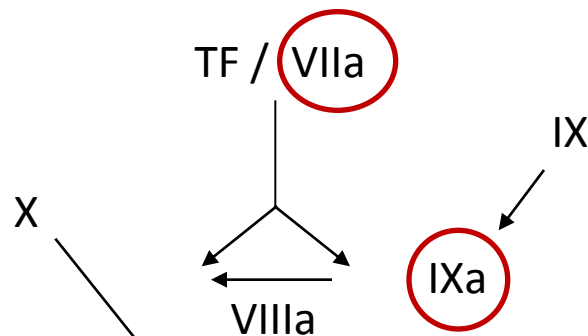
přímé inhibitory F Xa: apixaban, edoxaban a
rivaroxaban

Dle svých SPC mají jednotné dávkování
a nevyžadují laboratorní kontrolu,
při riziku krvácení se volí nižší
doporučená dávka

Antikoagulancia a jejich zásah v koagulační kaskádě.

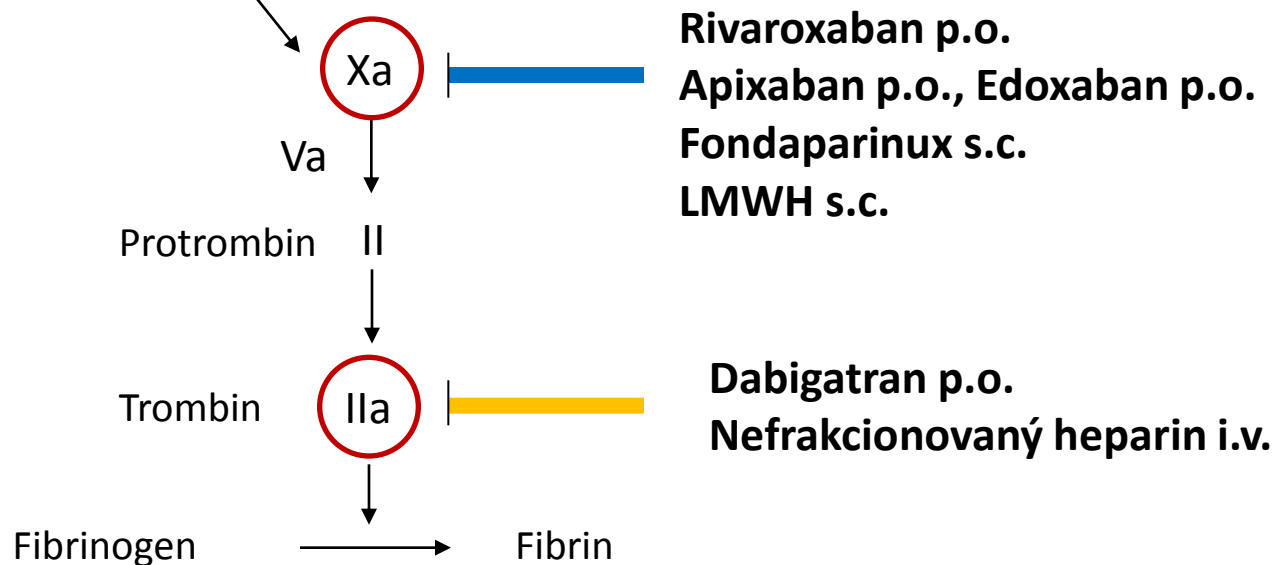
Koagulační kaskáda

Zahájení koagulace



Propagace

Koagulace



○ = inhibice warfarinem p.o.

Indikace a doporučené dávkování NOAC dle SPC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Prevence ischemického iktu při fibrilaci síní (FiS)	150 mg 2× denně; nebo 110 mg 2× denně u nemocných ve věku ≥ 80 let, s CrCl = 30–50 ml/min, nebo při současné léčbě verapamilem, nebo ve věku 75–80 při vyšším riziku krvácení* (včetně gastritidy, ezofagitidy a refluxu)	20 mg 1× denně; nebo 15 mg 1× denně při CrCl = 30–50 ml/min	5 mg 2× denně; 2,5 mg 2× denně za přítomnosti nejméně 2 rizikových faktorů z: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, nebo kreatinin v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l)	60 mg 1× denně; nebo 30 mg 1× denně u pacientů s 1 nebo více rizikovými faktory: CrCl = 15–50 ml/min, hmotnost ≤ 60 kg nebo souběžné užívání inhibitorů P-gp cyklosporinu, erythromycinu či ketakonazolu
Léčba HŽT a PE a prevence rekurence TEN	po nejméně 5denní léčbě s LMWH 150 mg 2× denně nebo 110 mg 2× denně u rizika krvácení* stejně jako při FiS	15 mg 2× denně 21 dní, poté 20 mg 1× denně v případě zvýšení rizika krvácení* 15 mg 1× denně	léčba TEN 10 mg 2× denně 7 dní, potom 5 mg 2× denně; dále je možná prevence rekurence TEN 2,5 mg 2× denně u nemocných léčených 6 měsíců 5 mg 2× denně	po nejméně 5denní léčbě s LMWH 60 mg 1× denně; nebo 30 mg 1× denně u pacientů s 1 nebo více rizikovými faktory: CrCl = 15–50 ml/min, hmotnost ≤ 60 kg nebo souběžné užívání inhibitorů P-gp cyklosporinu, erythromycinu či ketakonazolu
Prevence TEN v ortopedii (náhrada kyčelního anebo kolenního kloubu)	220 mg 1× denně; nebo 150 mg 1x denně u nemocných ≥ 75 let, s CrCl = 30–50 ml/min, nebo současně léčených verapamilem, amiodaronem nebo chinidinem	10 mg 1× denně	2,5 mg 2× denně	není indikace

* závisí na vyhodnocení individuálního rizika krvácení a trombotizace

Které rizikové faktory jsou dle SPC nejdůležitější z hlediska možného krvácení pro úpravu dávky NOAC?

- **Vliv vysokého věku**
 - **Vliv selhávání ledvin**
 - **Zvýšené riziko krvácení z jiných příčin**
 - **Vliv hmotnosti**
 - **Vliv další souběžné medikace**
-
- Kvasnička J., Penka M. et al. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulancii (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem. Vnitř.lék. 2015,6:537

Snížené renální funkce pacienta a riziko krvácení při léčbě s NOAC

- **CrCl >80 ml/min – bez vlivu**
- **CrCl < 50 ml/min – s opatrností**
- **CrCl 15-30ml/min – kontraindikace s**

výjimkou rivaroxabanu

Kvasnička J., Penka M. et al. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulanty (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem.

Vnitř.lék. 2015,6:537

Další riziko krvácení při léčbě s NOAC

- Některé léky zvyšují koncentraci NOAC pokud blokují stejné mechanismy eliminace, např. inhibitory CYP3A4 / P-gp
 - **nemáme zde možnost monitorovat jejich farmakodynamický efekt (u warfarinu ano – INR !)**
- prevence: vynechat je, nebo je nedávat ve stejnou dobu**
- Při souběžné léčbě s protidestičkovými léky

Zvýšení bezpečnosti při léčbě s NOAC

**Individualizovaná prevence rizika
krvácení - Při riziku se zase použije
nižší dávkování NOAC**

Odhad výše rizika krvácení při léčbě s NOAC:

- **Skórovací systém**

HAS-Bled

- U pacientů s nižším rizikem krvácení (HAS-BLED skóre 0 až 2) léčených Pradaxou je **podle SPC** vhodná vyšší a účinnější dávka 150 mg dvakrát denně,
- při vyšším riziku krvácení (HAS-BLED skóre ≥ 3) je bezpečnější nižší dávka 2× 110 mg.

Žilní tromboembolismus je dnes považován za chronické onemocnění

- Během 5 let po skončení antikoagulační léčby lze očekávat rekurenci TEN ve 30%.
- Mortalita se v těchto případech pohybuje mezi 3,6 % - 10 %.
- Po 10 letech lze očekávat rekurenci hluboké žilní trombózy až v 40 %.
- **Proto je usilováno volit adekvátní délku antikoagulační léčby.**

Jak dlouho léčit antikoagulancii
nemocné s TEN ?

Co nám říkají doporučení ?

Doporučení pro... | Guidelines

Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2014.

Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností

(2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Richard Rokyta^a, Martin Hutyra^b, Pavel Jansa^c



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Délka antikoagulace po PE:

- U pacientů s PE a reversibilním rizikovým faktorem
3 měsíce OA **I B**
- U pacientů s nevyprovokovanou PE alespoň
3 měsíce OA **I A**
- U pacientů po 2.epizodě neprovokované PE
je indikována dlouhodobá léčba s OA **I B**
- Při dlouhodobé antikoagulační léčbě je
třeba v pravidelných intervalech hodnotit
poměr rizik a přínos pokračování **I C**

Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti, verze 2014

- **Dlouhodobou** antikoagulační léčbu je nutno zvážit u pacientů s první epizodou neprovokované proximální HŽT nebo PE
- a u pacientů s přítomností lupus antikoagulans, deficitem PC a PS (asi zde vypadl AT) anebo s homozygotní formou FVL nebo mutace FII(protrombinu).
- **Doživotní** antikoagulační léčba se doporučuje u většiny pacientů s druhou neprovokovanou HŽT nebo PE.

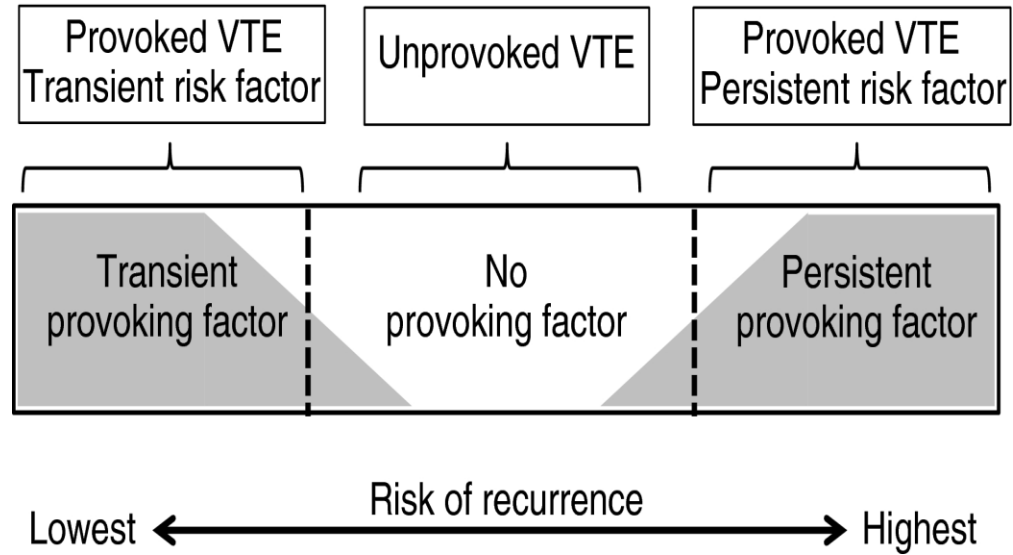
ISTH 2018

Antikoagulace má být prováděna 3 měsíce po vyprovokované TEN a u nevyprovokované TEN nejméně 6 měsíců.

Pokud však u nemocných perzistuje vysoké riziko TEN má se pokračovat dále.

Initial (0 to ~7 d)	Long-term (~7 d to ~3 mo)	Extended (~3 mo to indefinite)
Apixaban 10 mg BID x 7 d; Rivaroxaban 15 mg BID x 21 d; LMWH for min 5 d* and INR ≥ 2 for 2 d	Apixaban 5 mg BID; Dabigatran 150 mg BID; Edoxaban 60 mg daily [†] ; Rivaroxaban 20 mg daily; Warfarin for INR 2-3	Apixaban 5 mg BID or 2.5 mg BID ^{**} ; ASA 81-100 mg daily, if anticoagulation not possible ^{***} ; Dabigatran 150 mg BID; Edoxaban 60 mg daily [†] ; Rivaroxaban 20 mg daily or 10 mg daily ^{**} ; Warfarin for INR 2-3 or INR 1.5-2 ^{***}

Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH



VKA nebo NOAC ?

**10th ACCP. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST
Guideline and Expert Panel Report.**

Chest. 2016;149(2):315-352

**Pro nemocné s HŽT nebo s PE, kteří nemají karcinom, se k antikoagulační léčbě
doporučují dabigatran, rivaroxaban, apixaban, nebo edoxaban před léčbou s
VKA (stupeň 2B).**

Které NOAC je lepší ?



RESEARCH ARTICLE

Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis

A. T. Cohen¹, M. Hamilton², S. A. Mitchell^{3*}, H. Phatak², X. Liu⁴, A. Bird⁵, D. Tushabe⁶, S. Batson³

1 Guy's and St Thomas' Hospitals, King's College, London, United Kingdom, **2** BMS, Princeton, United States of America, **3** Abacus International, Bicester, United Kingdom, **4** Pfizer, New York, United States of America, **5** Pfizer, Walton Oaks, United Kingdom, **6** TUSH-D UK LTD, Birmingham, United Kingdom

* smitchell@dresourcesgroup.com

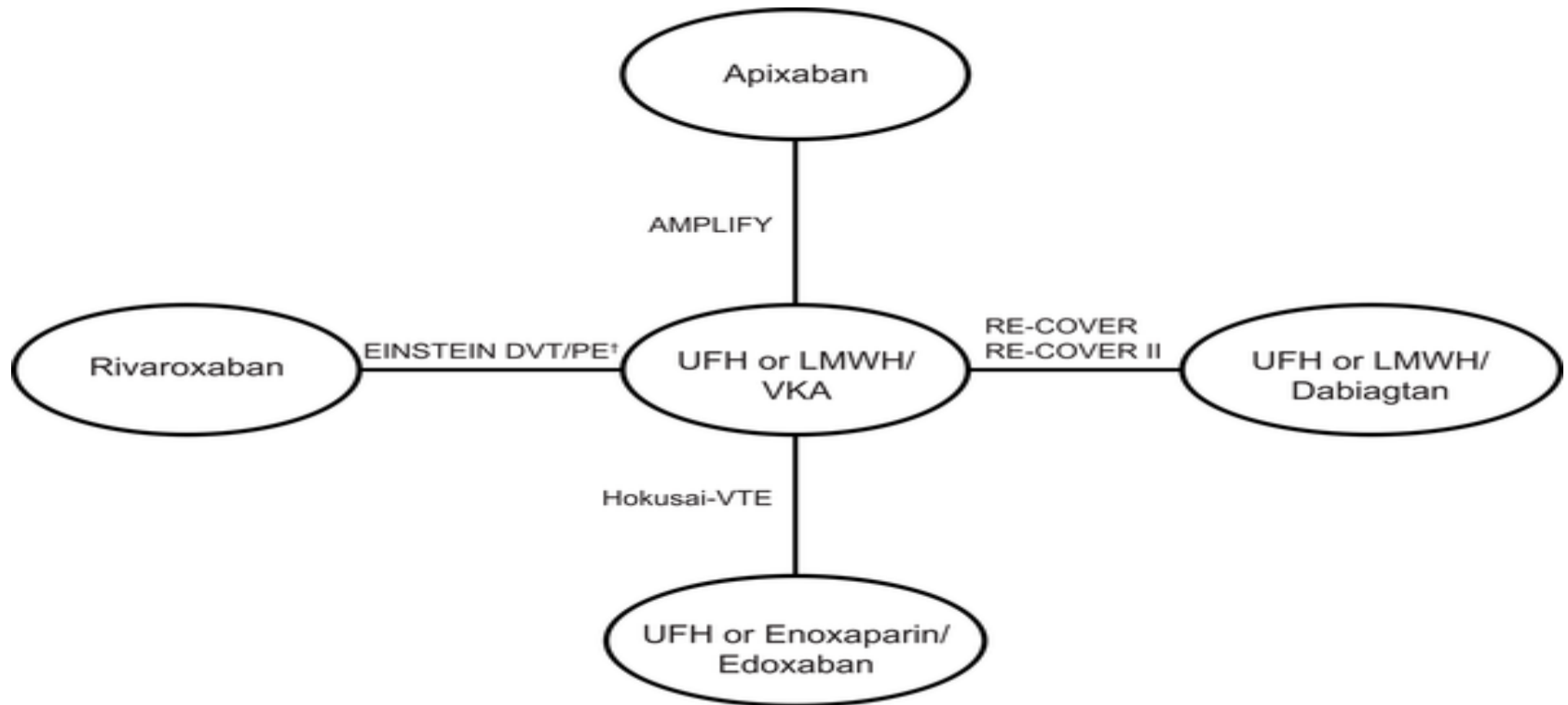


CrossMark
click for updates

OPEN ACCESS

Citation: Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak

Fig 2. Network of evidence for the meta-analysis.



Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, et al. (2015) Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLOS ONE 10(12): e0144856.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144856>

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0144856>

Srovnání účinnosti NOAC vůči warfarinu – **riziko krvácení** – metaanalýza studií léčby TEN.

Léčba s **apixabanem** zde vykazovala nejlepší bezpečnostní profil - redukcí závažných a klinicky významných krvácení při srovnání:

s rivaroxabanem (0.47 / 0.36-0.60/ h.r.)

s dabigatranem (0.69 / 0.51-0.94/ h.r.)

s edoxabanem (0.54 / 0.41-0.69 / h.r.)

2. nejlepší bylo umístění **dabigatranu** s výsledky srovnání:

s rivaroxabanem (0.68/0.53-0.87/)

s edoxabanem (0.77/0.60-0.99/)

Co nám může také pomoci ?

- Skórovací systémy pro výpočet výše rizika rekurence pro nemocné s neprovokovanou VTE

Vídeňský předpovědní model

Jako rizikové se zde promítají faktory, které byly statisticky ověřeny ($p < 0,05$), že souvisí s rekurencí TEN:

- mužské pohlaví,
 - proximální žilní trombóza,
 - plicní embolie
 - nález dvojnásobku normy koncentrace D-dimeru.
-
- EICHINGER, S., HEINZE, G., JANDECK, L.M., et al. *Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model*. Circulation. 2010; 121: 1630-1636.
Dostupné online z: [http://www.medunivien.ac.at/user/georg.heinze/zipfile/Vienna prediction model.html/](http://www.medunivien.ac.at/user/georg.heinze/zipfile/Vienna%20prediction%20model.html/)

HERDOO2 pravidlo – pro ženy

- **H**yperpigmentace jedné DK
- **E**dém nebo za**R**udnutí jedné DK
- Hladina **D** dimérů > 250 µg/l (**při ATK**)
- **O**bezita (BMI > 30)
- **Věk**Ově starší > 65
- **Z** : Vysoké riziko rekurence VTE u žen
(≥ **2** rizikové faktory)

Výběr nemocných pro dlouhodobou léčbu TEN 6 -12 m na základě určení individuálního rizika rekurence žilní trombózy - **stávající konsensus**

- imobilizace, rakovina, NYHA III-I, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), aj. chronická onemocnění s peristujícím rizikem TEN
- mužské pohlaví, obezita, pozitivní rodinná anamnéza TEN,
- z trombofilií: AF sy, deficit AT, PC a PS, homozygot FV Leiden a mFII, kombinace heterozygotů, **FVIII \geq 150%**,
- prodělaná symptomatická plicní embolie,
- **persistence vysoké koncentrace D-dimeru hladiny po přerušení antikoagulační léčby.**
- **nedostačná rekanalizace postižené žíly po antikoagulační léčbě detekovaná duplexní sonografií.**

NOAC v léčbě TEN u nemocných s karcinomy

Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

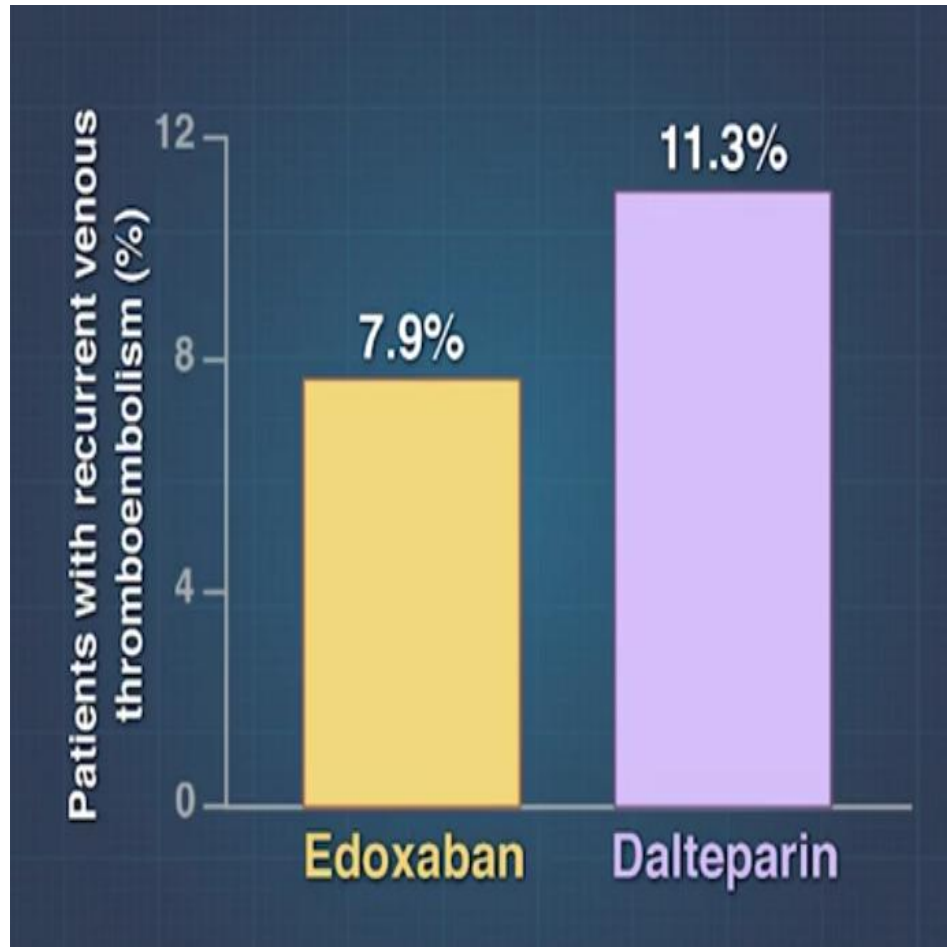
Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D., Marc Carrier, M.D., Marcello Di Nisio, M.D., David Garcia, M.D., Michael A. Grosso, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Michael J. Kovacs, M.D., Michele F. Mercuri, M.D., Guy Meyer, M.D., Annelise Segers, M.D., et al., for the Hokusai VTE Cancer Investigators*

February 15, 2018

N Engl J Med 2018; 378:615-624

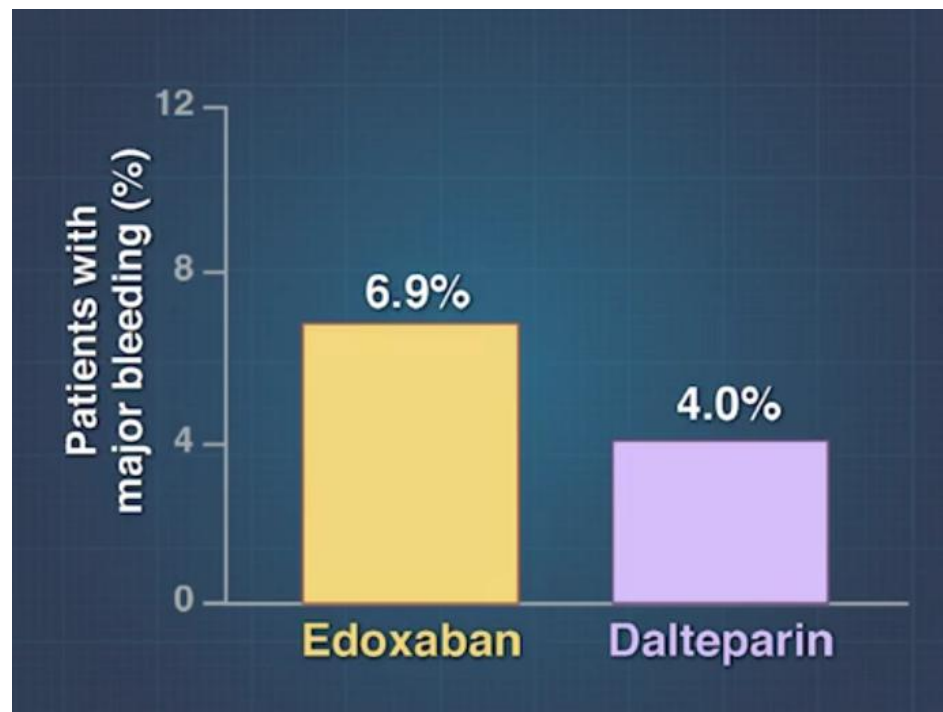
Otevřená, randomizovaná studie zaměřená na sledování noninferiority účinku **léčby symptomatické žilní trombózy edoxabanem nebo LMWH dalteparinem** u onkologicky nemocných (aktivní nádorové onemocnění diagnostikované nejdéle 6 měsíců před randomizací)

Z : V endoxabanové skupině byl
numericky **nižší výskyt rekurence TEN**
(trend $P = 0,09$)



Z: Výskyt **závažného krvácení** byl ale ve skupině léčených **edoxabanem vyšší**, než při léčbě s LMWH (HR 1,77, P = **0,04**).

Nejvíce zde pacienti krváceli do **GIT**, zejména nemocní s Ca žaludku.



Z : Kdy zatím nelze použít NOAC

- **U dětí a mladistvých do 18 let**
- **U těhotných a kojících žen**
- **Při CrCl pod 30 (15ml) /min**
- **U pacientů s implantovanou mechanickou srdeční chlopní**
- **Prevence perioperační TEN (mimo ortopedii)**
- **Prevence TEN u hospitalizovaných**
- **Prevence TEN a léčba TEN u nemocných s Ca**
- **Antikoagulační léčba CTEPH**
- **Antikoagulační léčba žilní trombotické epizody při AF sy**

Závěr

- Při volbě antikoagulancí se při léčbě TEN má zatím postupovat stále **individuálně** po **vyhodnocení obou rizik, to je trombogeneze nebo krvácení**, s využitím validovaných skórovacích systémů.
- Využití dalších metod k detekci rekurence je pak možné po dispensarizaci pacienta v TC.

Děkuji za pozornost !