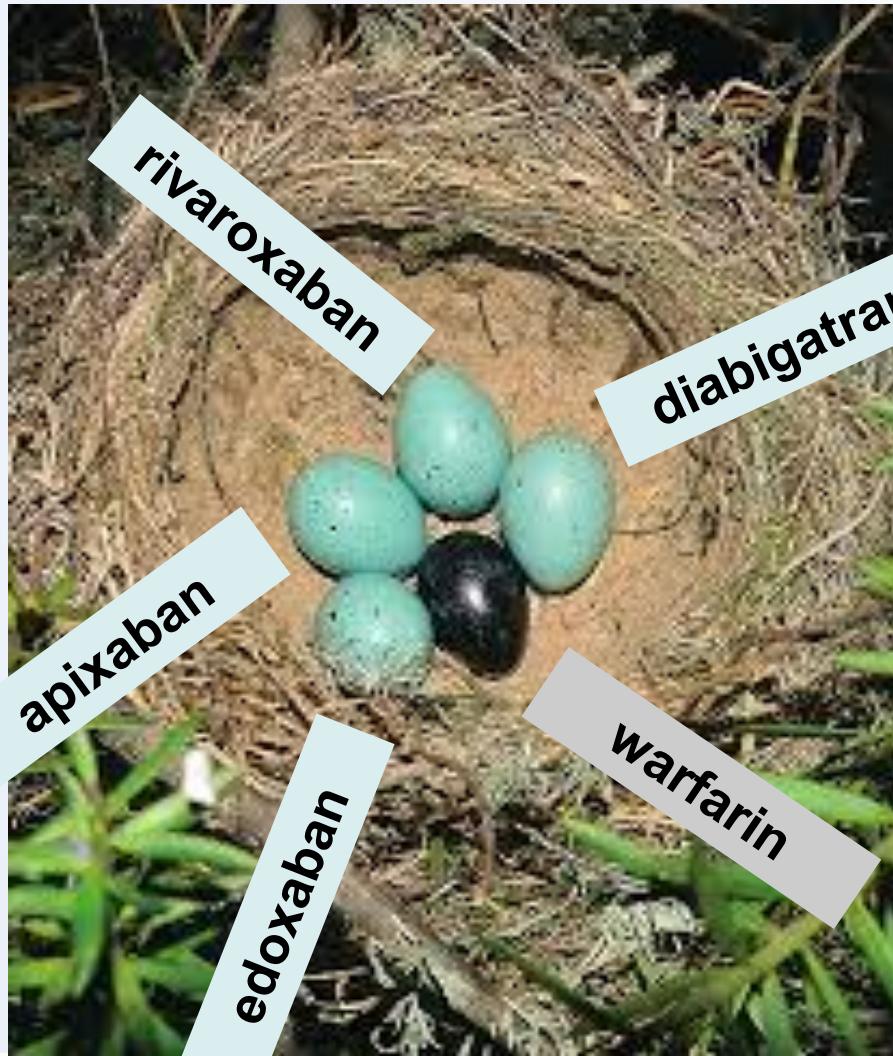


Kdy ještě NOAC nevytěsnila warfarin ?

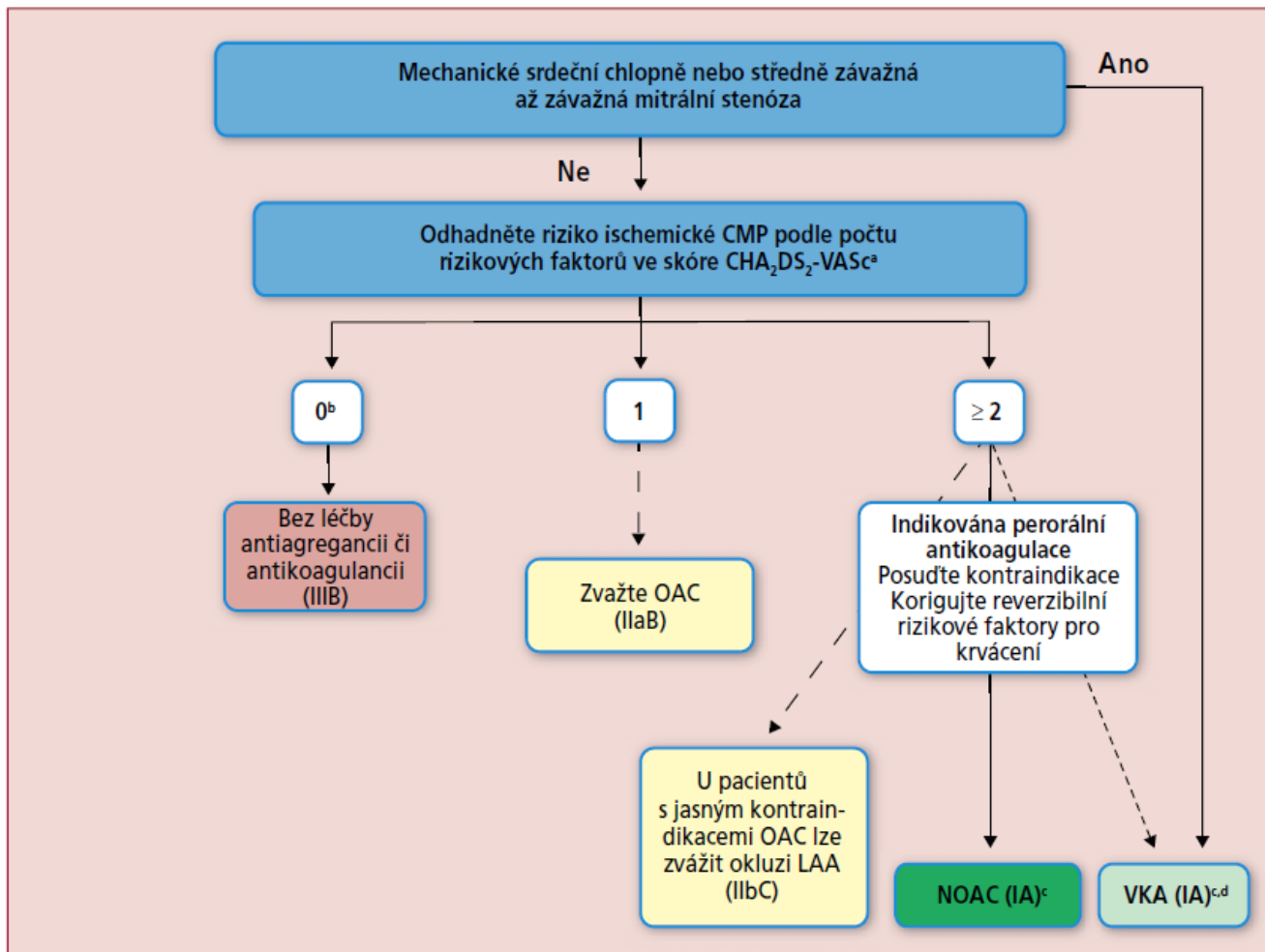
Čihák Robert



Kdy ještě NOAC nevytěsnila warfarin ?



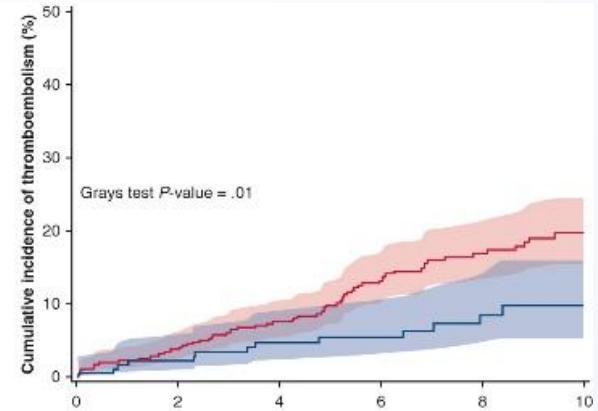
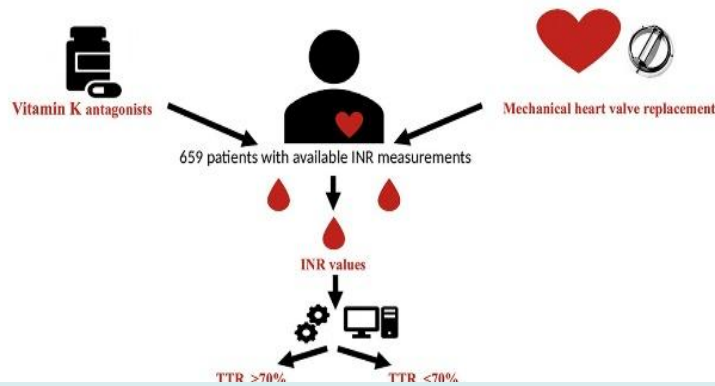
Doporučení pro prevenci TE u pacientů s FS



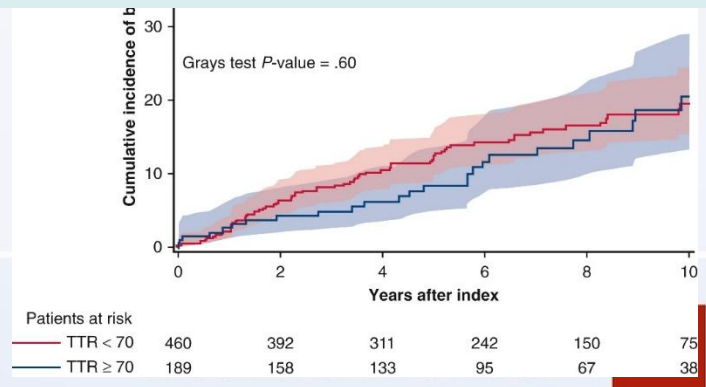
Mechanické chlopenní protězy

Limitace VKA

Methods:



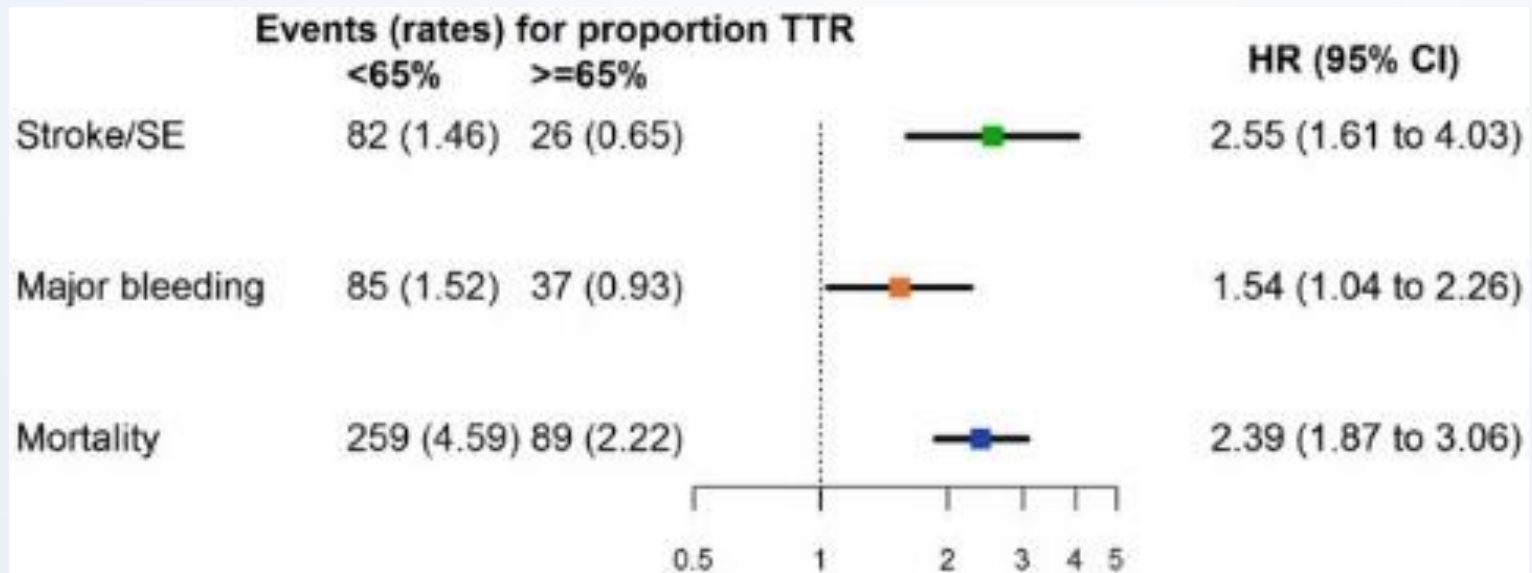
Thromboembolic events with VKAs still occur at a rate of 1 to 2 per 100 patient-years, and major bleeding still occurs at a rate of 1.4 per 100 patient-years.



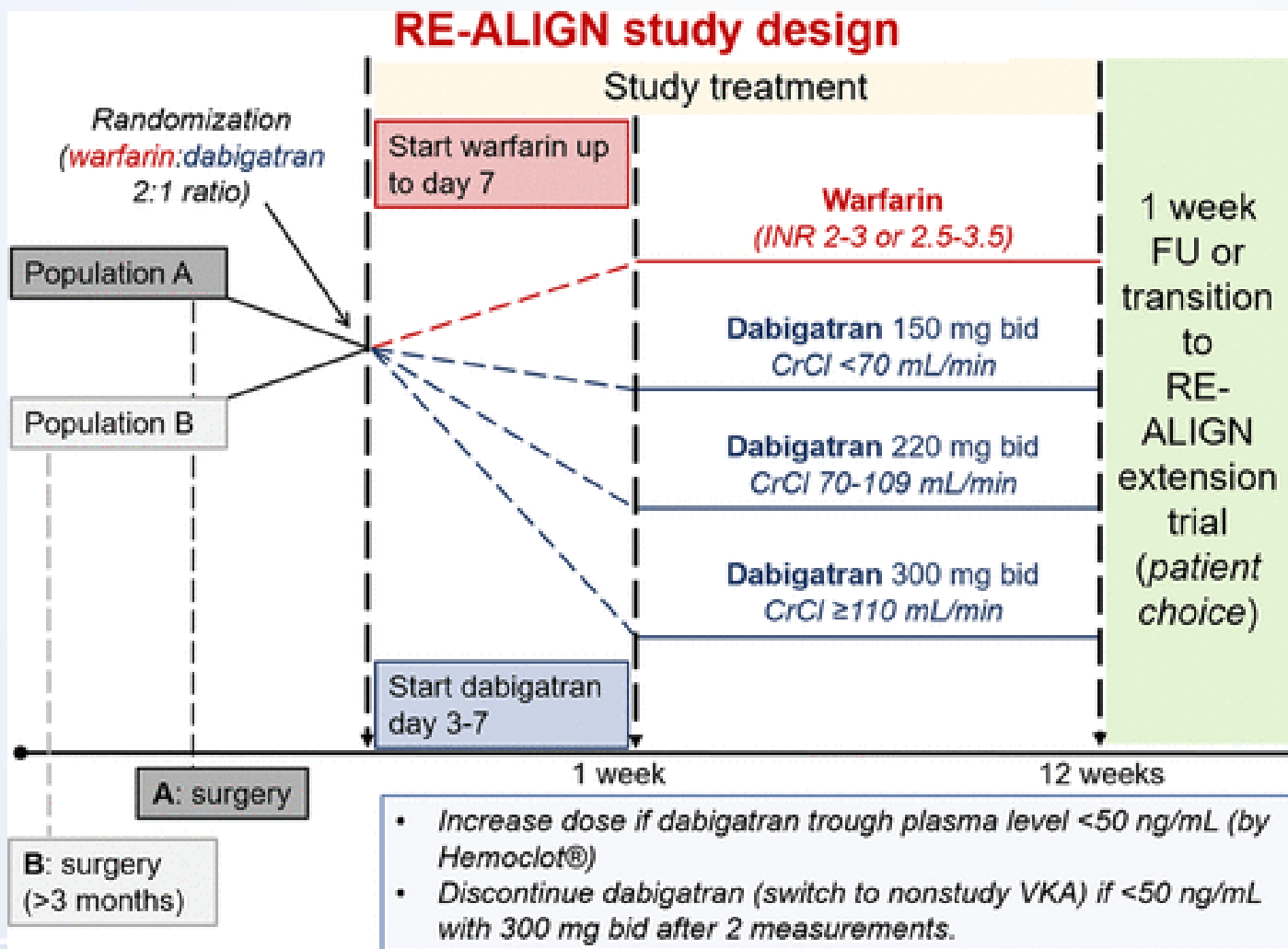
Mechanical valves: jak dávkujeme VKA ?

Jaké INR dosahujeme v reálné praxi ?

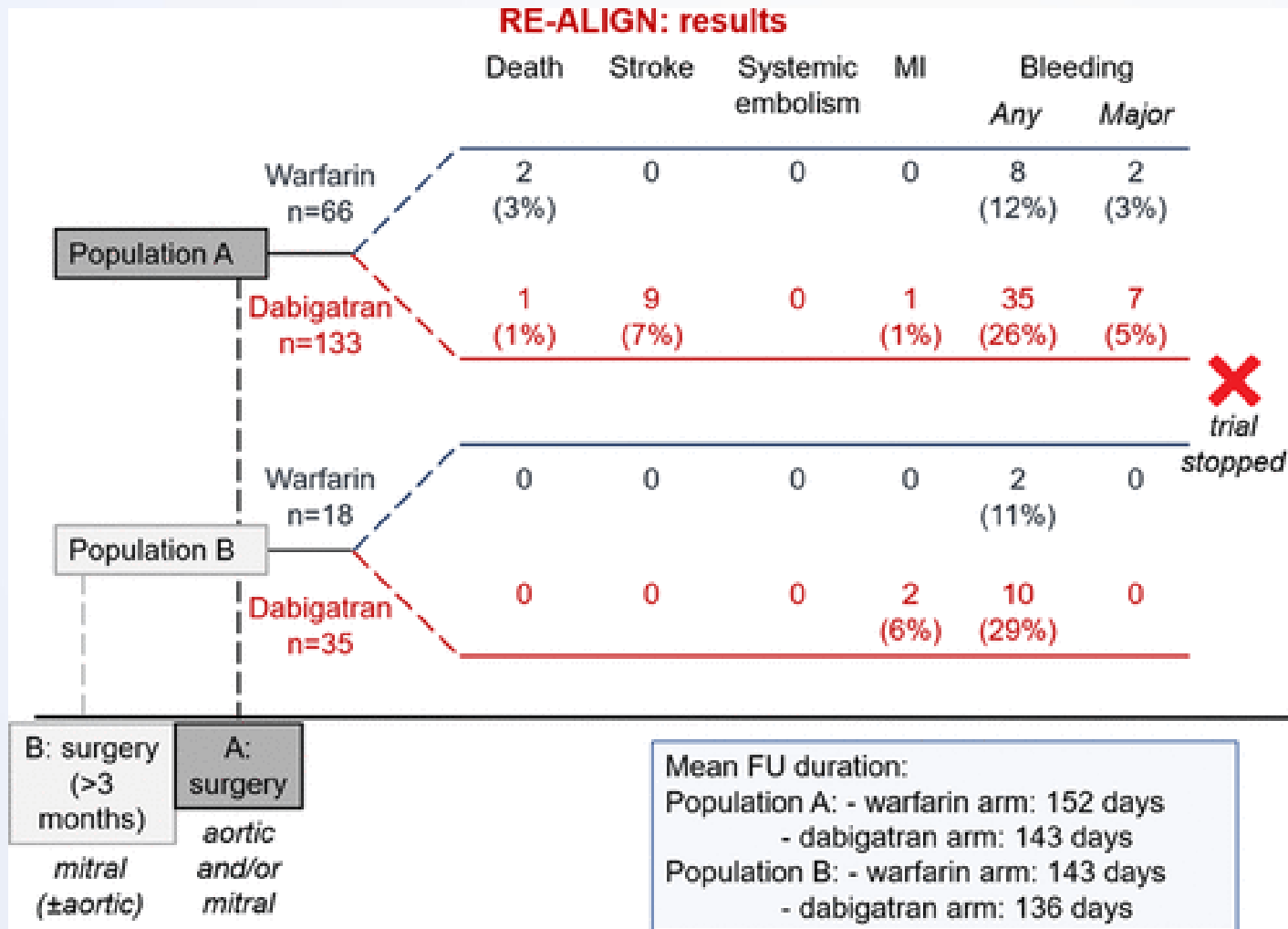
GARFIELD AF registr TTR 55%



Mechanické chlopenní protězy



Mechanické chlopenní protézy



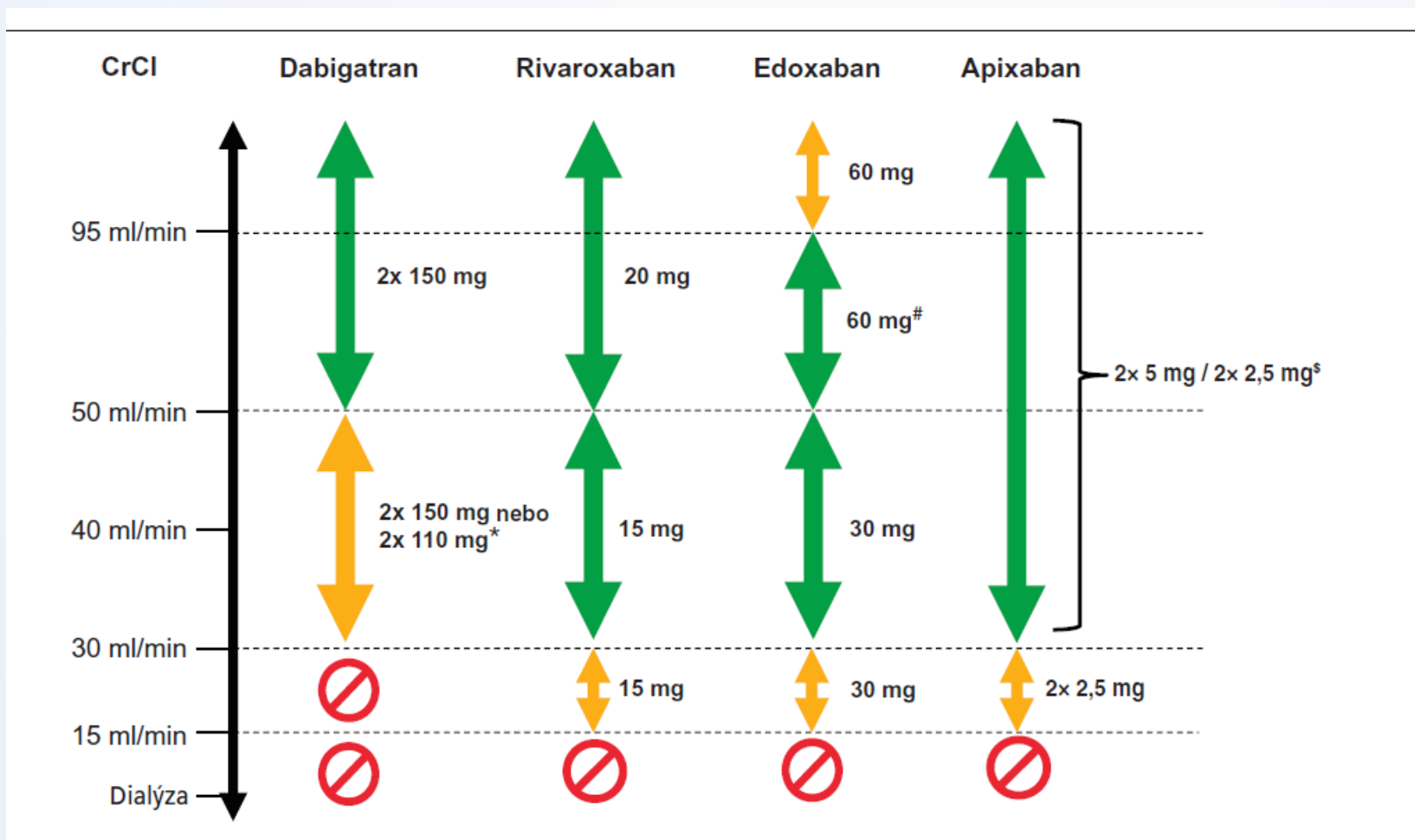
Mechanické chlopenní protézy

Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Mechanical Heart Valves: **Is the Door Still Open?**

NOAC for mechanical heart valves?		
	More likely to be effective	Less likely to be effective
Time from surgery	>3 months	<3 months
Position	Aortic	Mitral/right heart valve
Valve thrombogenicity	Low	Intermediate-high
Systolic function	Preserved	Reduced
Bleeding risk	Low	Intermediate-high
Hypercoagulability	No	Yes
Compliance to therapy	Good	Poor

Kdy ještě NOAC nevytěsnila warfarin ?

Pokročilé renální selhání



Pokročilé renální selhání

Table 1. Society guidelines for anticoagulation in AF by CKD stage

CKD stage	AHA/ACC/HRS	ESC	CCS
Mild to moderate	Warfarin (class 1, LOE A)	DOACs recommended in general (mild to moderate CKD not mentioned)	DOACs recommended in general (mild to moderate CKD not mentioned)
Stages 2-3 (eGFR 30-90 mL/min/1.73 m ²)	DOACs (class 1, LOE B) with dose adjustment for moderate CKD (class lib, LOE C)		
Severe Stage 4 (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m ²)	Warfarin recommended, DOACs may be considered (class lib, LOE C)	Anticoagulation may safely be given (specific drugs not mentioned)	Warfarin recommended
End stage renal disease Stage 5 (eGFR <15 mL/min/1.73 m ² or on hemodialysis)	Warfarin recommended (class IIa, LOE B), recommend against dabigatran and rivaroxaban (class III, LOE C)	No specific recommendation given	Cannot recommend routine anticoagulation for dialysis patients due to lack of data

Abbreviations: ACC, American College of Cardiology; AF, atrial fibrillation; AHA, American Heart Association; CCS, Canadian Cardiovascular Society; CKD, chronic kidney disease; DOAC, direct oral anticoagulant; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESC, European Society of Cardiology; HRS, Heart Rhythm Society; LOE, level of evidence.

Kdy ještě NOAC nevytěsnila warfarin ?

Pokročilé renální selhání

CKD stage	Warfarin	DOACs
Mild to moderate Stages 2-3 (eGFR 30-90 mL/min/1.73 m ²)	Primarily observational data supporting use	High quality data support use, may be superior to warfarin
Severe Stage 4 (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m ²)	Limited data supports use	Pharmacologic studies allow for use with dose reductions, lack patient data
End stage renal disease Stage 5 (eGFR <15 mL/min/1.73 m ² or on hemodialysis)	Majority of studies suggest lack of benefit and possible harm	<i>Dabigatran</i> removed by dialysis <i>Rivaroxaban</i> has safe drug levels based on modeling, but lacks patient data <i>Apixaban</i> safe and effective based on modeling and retrospective data, prospective data needed

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CKD, chronic kidney disease; DOAC, direct oral anticoagulant; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

NOAC a interakce

Tabulka 3 – Efekt lékových interakcí a klinických faktorů na plazmatické koncentrace NOAC („pod křížkou“)

	Přes	Dabigatran etexilát	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Substrát P-gp		Ano	Ano	Ano	Ano
Substrát CYP3A4		Ne	Ano (≈25 %)	Ne (< 4 %)	Ano (≈18 %)
Antiarytmika					
Amiodaron	Střední kompetici P-gp	+12 až 60 %	Žádná data*	+40 %	Malý účinek*
Digoxin	Kompetici P-gp	Žádný účinek	Žádný účinek	Žádný účinek	Žádný účinek
Diltiazem	Kompetici P-gp a inhibiči CYP3A4	Žádný účinek	+40 %	Dosud žádná data	Žádný účinek
Dronedaron	Kompetici P-gp a inhibiči CYP3A4	+70 až 100 % (US 2x 75 mg při CrCl 30–50 ml/min)	Žádná data	+85 % ^b	Malý účinek, neměl by být užíván
Chinidin	Kompetici P-gp	+53 %	Dosud žádná data	+77 % (není vyžadována redukce dávky)	Rozsah zvýšení není znám
Verapamil	Kompetici P-gp (a inhibiči CYP3A4)	+12 až 180 % (pokud jsou užívány současně)	Žádná data	+53 % (není vyžadována redukce dávky)	Žádný účinek
Jiné kardiovaskulární léky					
Atorvastatin	Kompetici P-gp a inhibiči CYP3A4	Žádné relevantní interakce	Dosud žádná data	Žádný účinek	Žádný účinek
Ticagrelor	Kompetici P-gp	+25 % (podejte nasycovací dávku 2 h po dabigatranu) ^d	Žádná data	Žádná data	Žádná data
Antibiotika					
Clarithromycin, erythromycin	Střední kompetici P-gp a silnou inhibiči CYP3A4	+15 až 20 %	+60 % AUC +30 % C _{max}	+90 %	+34 % (erythromycin)+54 % (clarithromycin)
Rifampicin	Induktory P-gp/BCRP a CYP3A4/CYP2J2	-66 %	-54 %	-35 %, ale s kompenzatorním zvýšením aktivních metabolitů	Až -50 %
Antivirotika					
HV proteázové inhibitory (např. ritonavir)	Kompetici P-gp a BCRP nebo indukci a inhibiči CYP3A4	Dosud žádná data	Silný vzestup	Dosud žádná data	až +153 %
Fungostatika					
Fluconazol	Střední inhibiči CYP3A4	Dosud žádná data	Dosud žádná data	Dosud žádná data	+42 % (při systematickém podávání)
Itraconazol, ketoconazol, voriconazol	Silnou kompetici P-gp a BCRP, inhibiči CYP3A4	+140–150 % (US 2x 75 mg při CrCl 30–50 ml/min)	+100 %	+87 až 95 % (redukce dávky NOAC o 50 %)	Až -160 %
Posaconazol	Mírnou až střední inhibiči P-gp	SPC	SPC		SPC
Jiné					
Naproxen	Kompetici P-gp farmakodynamicky zvýšená doba krvácení	Dosud žádná data	+55 %	Žádný účinek	Dosud žádná data
H ₂ B, PPI, Al-Mg-hydroxid	Absorpce v GIT	-12–30 %	Žádný účinek	Žádný účinek	Žádný účinek
Třezalka tečkovaná	Induktory P-gp/BCRP a CYP3A4/CYP2J2				

Nádory

- Immobility
- Frequent hospitalizations
- Mass effect/vascular compression from tumor
- Vascular invasion
- Blood hyperviscosity
- Volume depletion
- Arrhythmia
- Left atrial size/function



- Cancer treatment (chemotherapy, surgery, radiation)
- Central venous catheters
- Left atrial remodeling

- Local and circulating procoagulant factors
 - ↑ Tissue factor
 - ↑ Inflammatory cytokines
 - ↑ Platelet activation
 - ↓ Fibrinolysis

- Certain cancer therapies (e.g., hormonal therapies, erythropoiesis stimulating agents, proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs, checkpoint inhibitors)
- Adjunctive therapies / blood products
- Patient factors and comorbidities

Nádory

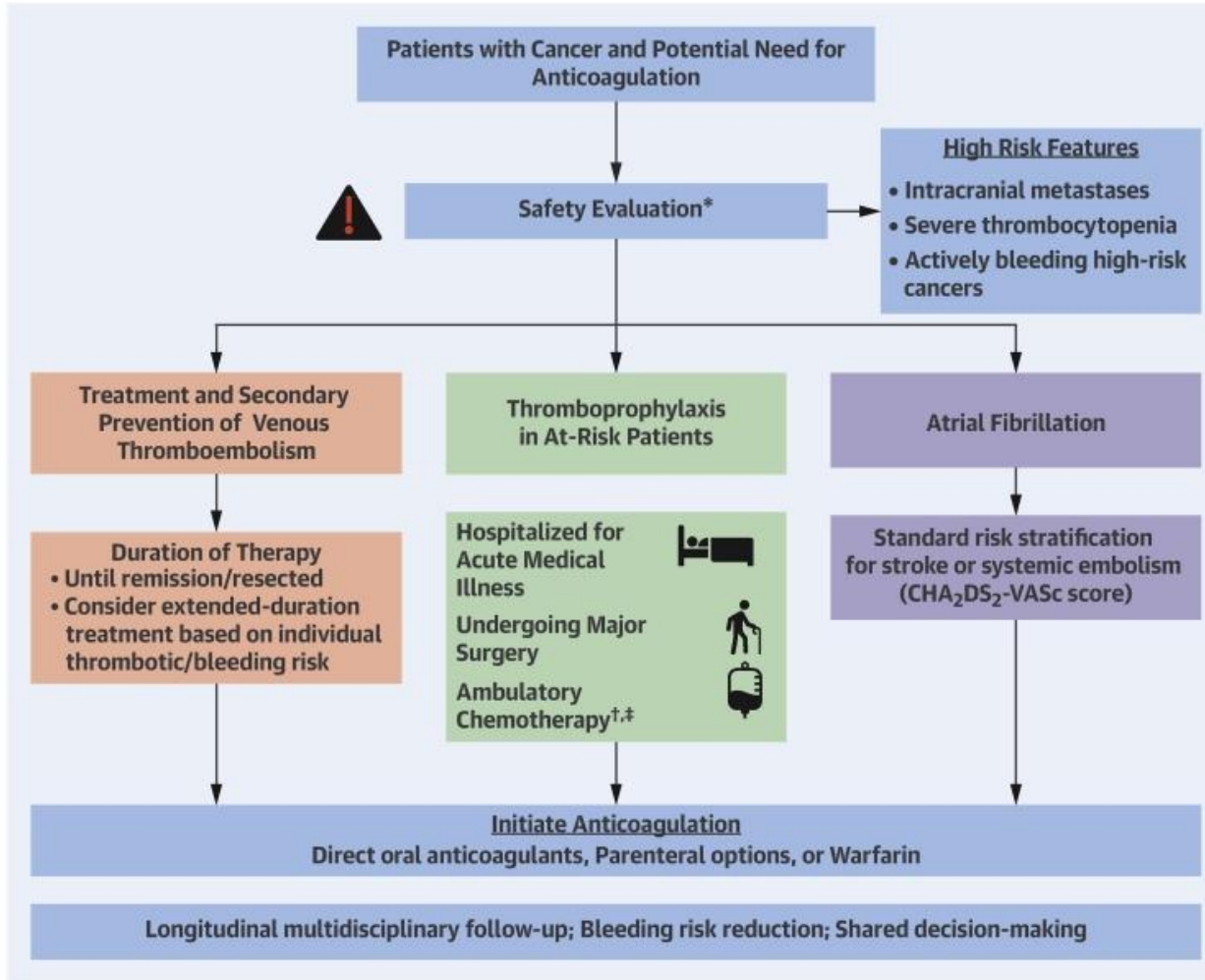
Table 16 Atrial fibrillation and malignancy

Interdisciplinary teamwork	
(1)	Estimate individual patient risk profile <ul style="list-style-type: none">● AF-related risk factors (CHA₂DS₂-VASc, bleeding risk)● Cancer-related risk factors (type, liver metastases, coagulopathy, renal/hepatic function etc.)● Treatment-related risk factors (thrombocytopenia, surgery, radiation, central lines etc.)
(2)	Choose anticoagulant <ul style="list-style-type: none">● Current standard of care: VKA/(LMWH)^a● NOACs: Available data scarce, but encouraging● Consider patient preference (VKA vs. NOAC)
(3)	Protect the patient <ul style="list-style-type: none">● Gastric protection (PPI/H2 blockers)● Beware of drug–drug interactions (<i>Table 4</i>)● Dose reduction/treatment interruption (if platelets <50k, renal dysfunction, bleeding, . . .)
Beware <ul style="list-style-type: none">● Risk of thromboembolism ↑● Risk of bleeding ↑	

^aIf oral therapy is not possible reversion to LMWH is reasonable.

Nádory

CENTRAL ILLUSTRATION: Approach to Anticoagulation in Patients With Active Cancer



Pacienti s nadváhou nebo podvýživou

Pacienti na okrajích váhového spektra (tj. < 50 kg a > 120 kg) byli v klinických studiích nedostatečně zastoupeni a užívání NOAC může být u těchto jedinců komplikované. Pokud se u těchto pacientů rozhodneme pro léčbu NOAC, mělo by být zvaženo testování plazmatických koncentrací léčiva.

k hmotnostním kritériím. Protože data o extrémní obezitě jsou limitována, lze u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m² nebo hmotností > 120 kg zvážit podávání VKA. Ve vzácných případech, kdy je za těchto okolností léčba NOAC nutná, je vhodné zvážit specifická měření koncentrace léčiv.

Tabulka 7 – Plazmatické koncentrace a koagulační testy u pacientů léčených novými perorálními antikoagulancii

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Očekávané plazmatické koncentrace NOAC u pacientů léčených pro FS (založeno na dTT/ECA pro dabigatran a anti-FXa pro inhibitory Xa)				
Očekávané rozmezí vrcholových plazmatických koncentrací pro standardní dávky (ng/ml) ^a	64–443	69–321	91–321	184–343
Očekávané nejnižší rozmezí plazmatických koncentrací pro standardní dávky (ng/ml) ^a	31–225	34–230	31–230	12–137
Očekávaný vliv NOAC na rutinní koagulační testy				
PT	↑	(↑)	↑(↑)	↑↑(↑)
aPTT	↑↑(↑)	(↑)	↑	↑
ACT	↑(↑)	↑	↑	↑
TT	↑↑↑↑	–	–	–

Gravidita, kojení, ženy v reprodukčním věku

18.3 Ženy v reprodukčním věku

Všechna perorální antikoagulancia by měla být u žen v reprodukčním věku pečlivě uvážena a před zahájením terapie by měl být proveden test k vyloučení těhotenství a doporučeny metody kontracepce. V nedávné sérii případů užití NOAC v léčbě žilního tromboembolismu u žen v reprodukčním věku byl rivaroxaban spojen s prodlouženým menstruačním krvácením ve srovnání s VKA. Stejný trend směrem ke zvýšenému abnormálnímu děložnímu krvácení (dříve nazýváno menoragie) byl popsán u rivaroxabanu ve srovnání s enoxaparinem. Ženy by měly být při podávání NOAC o riziku zvýšeného menstruačního krvácení informovány a pečlivě sledovány zvláště během prvních cyklů po zahájení terapie. Důležité je, že NOAC jsou kontraindikovány v těhotenství stejně jako během kojení.

Gravidita, kojení, ženy v reprodukčním věku

726

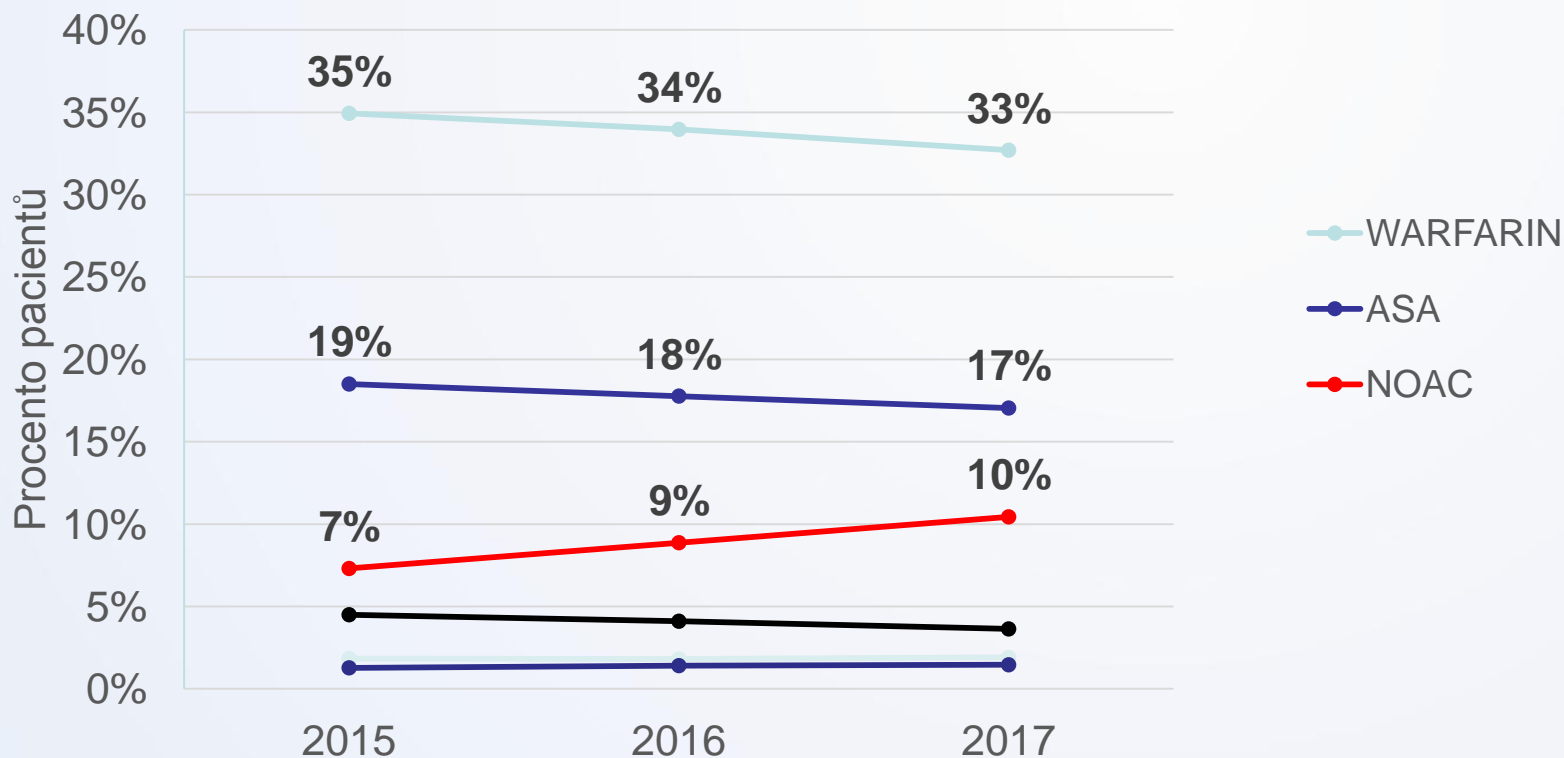
Praktická doporučení EHRA pro užití NOAC u pacientů s fibrilací síní, 2018

Tabulka 12 – NOAC a schválené/studované dávky napříč indikacemi		
Prevence CMP u fibrilace síní		
	Standardní dávka	Komentář/redukce dávky
Apixaban	2x 5 mg	2x 2,5 mg, pokud dva ze tří: hmotnost ≤ 60 kg, věk ≥ 80 let, sérová koncentrace kreatininu ≥ 133 μmol (1,5 mg/dl) (nebo při CrCl 15–29 ml/min)
Dabigatran	2x 150 mg / 2x 110 mg	Žádná předem specifikovaná kritéria k redukcí dávky*
Edoxaban	1x 60 mg	1 x 30 mg při: hmotnosti ≤60 kg, CrCl ≤50 ml/min, konkomitantní terapii silnými inhibitory P-gp (viz kapitolu 5)
Rivaroxaban	1x 20 mg	1 x 15 mg při CrCl ≤50 ml/min
Léčba hluboké žilní trombózy/plicní embolie		
	Vstupní terapie	Zbytek léčby
Apixaban	2 x 10 mg, sedm dnů	2x 5 mg, žádná redukce dávky
Dabigatran	Heparin/LMWH	Žádná předem specifikovaná kritéria redukce dávky*
Edoxaban	Heparin/LMWH	1x 60 mg, stejná redukční kritéria (viz výše)
Rivaroxaban	2 x 15 mg, 21 dnů	1x 20 mg, žádná redukce dávky*
Dlouhodobá prevence rekurence HŽT/PE (tj. po šesti měsících)		
	Standardní dávka	Komentář/redukce dávky
Apixaban	2x 2,5 mg	
Dabigatran	2x 150 mg	Žádná předem specifikovaná kritéria redukce dávky*
Edoxaban	Specificky nestudováno	
Rivaroxaban	2x 10 mg	*
Prevence žilního tromboembolismu po velké ortopedické operaci		
	Standardní dávka	Komentář/redukce dávky
Apixaban	2x 2,5 mg	
Dabigatran	1x 220 mg	†
Edoxaban	1x 30 mg	Neschváleno v Evropě (studováno pouze v Asii)
Rivaroxaban	1x 10 mg	
Prevence iktu po PCI (s konkomitantní fibrilací síní)‡		
	Standardní dávka	Komentář/redukce dávky
Apixaban	Má být určena (očekávány výsledky studie AUGUSTUS)	
Dabigatran	150 mg dvakrát denně nebo 110 mg dvakrát denně	+ Clopidogrel nebo ticagrelor; žádná redukce dávky
Edoxaban	Má být určena (očekávány výsledky studie ENTRUST-AF PCI)	
Rivaroxaban	150 mg jednou denně (+ clopidogrel)	Redukce dávky na 10 mg jednou denně při CrCl 30–49 ml/min
Sekundární prevence aterotrombotických příhod po AKS (bez FS)		
	Standardní dávka	Komentář/redukce dávky
Rivaroxaban	2,5 mg dvakrát denně	Navíc k ASA ± inhibitorům P2Y ₁₂
Sekundární prevence aterotrombotických příhod u stabilní ICHS (bez FS)‡		
	Standardní dávka	Komentář/redukce dávky
Rivaroxaban	2,5 mg dvakrát denně	Navíc k ASA*

Dávkování NOAC je dáno SPC, často výrazně kolísá (rivaroxaban 2.5-10-15-20mg 1-2 x denně)

Postavení warfarinu vs NOAC v primární prevenci TE u FS: současný stav v ČR

V monoterapii léčena 1/3 pacientů warfarinem, 17% ASA, 10 % NOAC (2017)



Antikoagulace mimo rozvinuté země ?



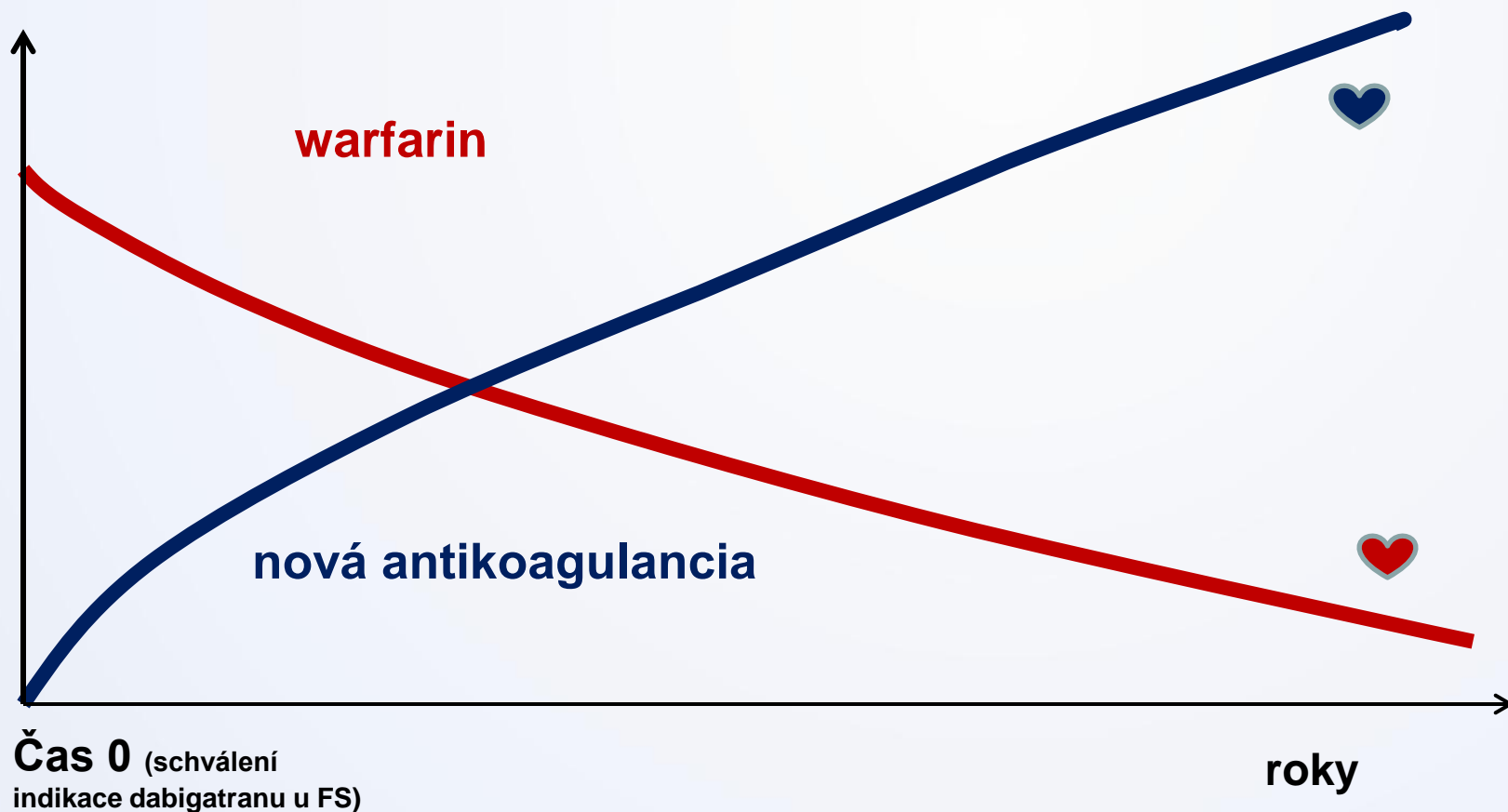
Annals of African Medicine

Povědomí o jednotlivých antikoagulanciích v Nigerii

Grade	Heparin			Warfarin			Fondaparinux			LMWH			NOACs		
	Yes	No	NR	Yes	No	NR	Yes	No	NR	Yes	No	NR	Yes	No	NR
Residents	135	2	-	133	4	-	72	65	-	106	31	-	70	67	-
Consultant	107	2	-	106	3	-	38	71	-	86	23	-	60	49	-
<i>P</i>	0.54			0.32			0.01			0.61			0.02*		
OR	0.50			0.49			1.46			0.87			0.59		
95% CI	0.96-1.01			0.14-1.65			0.94-2.27			0.52-1.44			0.38-0.90		

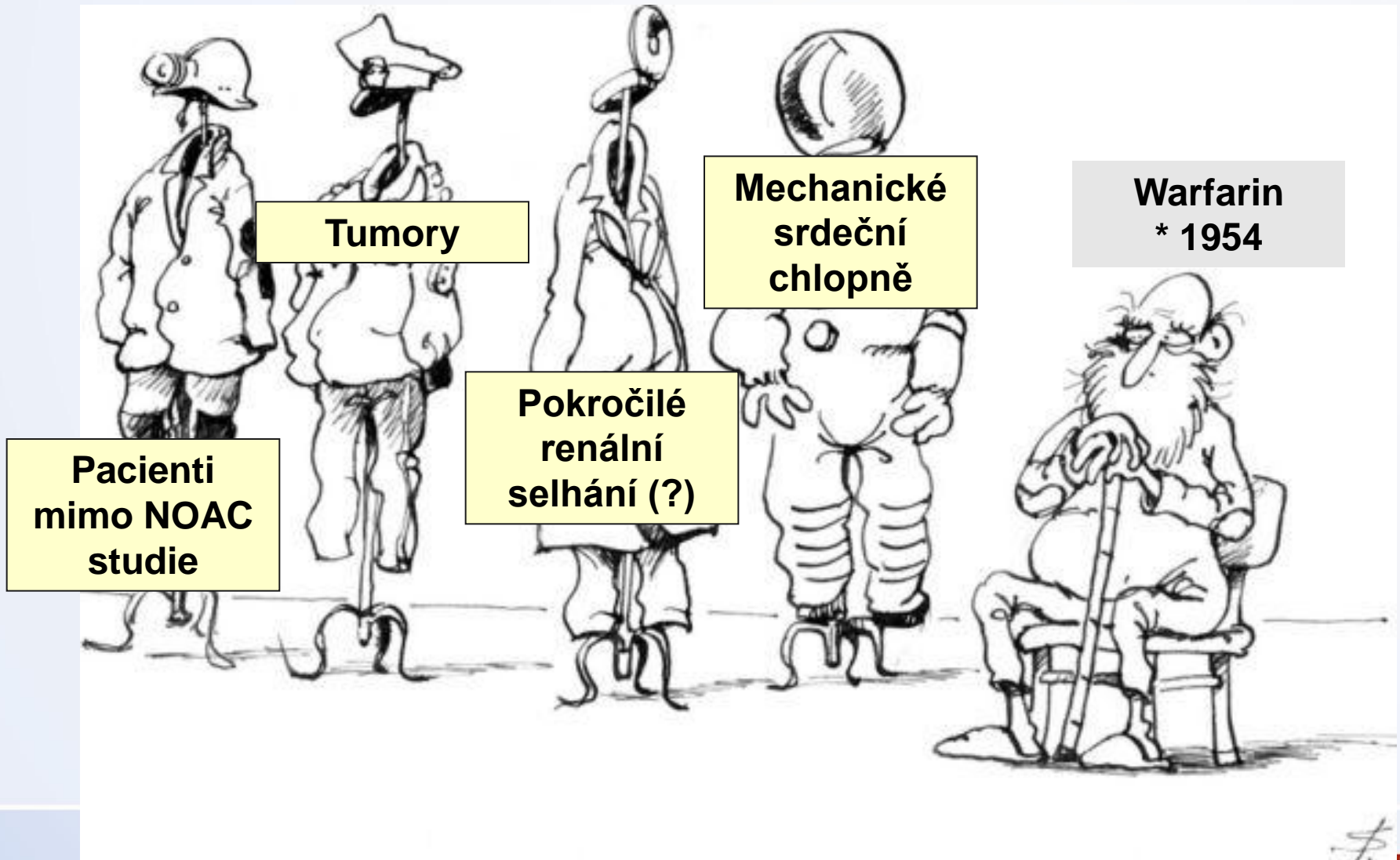
**P* value significant >0.05. NR=Not reported, LMWH=Low molecular weight heparin, NOACs=???, OR=Odds ratio, CI=Confidence interval

Postavení warfarinu vs NOAC v prevenci TE u FS: **předpoklad vývoje**



Je warfarin v prevenci TE u FS již mrtvý ?





Pacienti mimo NOAC studie

Tumory

Pokročilé renální selhání (?)

Mechanické srdeční chlopně

Warfarin * 1954

Kdy ještě NOAC nevytěsnila warfarin ?



Děkuji za pozornost

Met Gala 2019 (Metropolitan museum New York, 6th May 2019)





Historie warfarinu

1921 *Melilotus officinalis* - komonice lékařská .. způsobuje úhyn krav na krvácení
KP Ling analyzuje siláž a objevuje jako příčinu krácení dicoumarin
dále používán jako jed na krysy
v 54 schváleno FDA jako antikoagulans



INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ
KLINIKA KARDIOLOGIE



Tabulka 6 – Childovo–Turcotteovo–Pughovo skóre a užívání NOAC u jaterní insuficience

Parametry	Jeden bod	Dva body	Tři body
Encefalopatie	Ne	Stupeň 1–2 (potlačeno medikací)	Stupeň 3–4 (refrakterní/chronická)
Ascites	Ne	Mírný (s reakcí na diuretika)	Střední a těžký (refrakterní na diuretika)
Bilirubin	< 2 mg/dl	2–3 mg/dl	> 3 mg/dl
	< 34 μmol/l	34–50 μmol/l	> 50 μmol/l
Albumin	> 3,5 g/dl	2,8–3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
	> 35 g/l	28–35 g/l	< 28 g/l
INR	< 1,7	1,71–2,30	> 2,30

Childova-Pughova kategorie	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
A (5–6 body)	Bez redukce dávky	Bez redukce dávky	Bez redukce dávky	Bez redukce dávky
B (7–9 body)	Užít s opatrností	Užít s opatrností	Užít s opatrností	Neužívat
C (10–15 bodů)	Neužívat	Neužívat	Neužívat	Neužívat

Table 6. Summary of Guidelines for Anticoagulation in Cancer

	EHRA 2018	ITAC-CME 2016	ASCO 2015	ACCP 2016	ISTH 2018	NCC
VTE prophylaxis						
Acute VTE treatment	LMWH, UFH or fondaparinux for initial treatment; LMWH for at least 3 months	LMWH preferred over VKA for at least 6 months	LMWH preferred over VKA and DOACs, treat >3 months in active cancer	If low risk and no DDIs, PE preferred. If high bleeding risk (especially GI/GU), LMWH preferred.	LMWH preferred. Initial p dosing & LMWH	6 month proxims PE Edoxaba initial p dosing & LMWH
DOACs		Not recommended	LMWH preferred	Select DOACs (edoxaban and rivaroxaban are the only ones directly compared with LMWH thus far) preferred in low-bleeding risk, acute VTE	Edoxaba initial p dosing & LMWH Apixaba rivaroxa consider alternat patients have rea avoid L2	Edoxaba initial p dosing & LMWH

			VTE
IVC filters	Contraindication to anticoagulation or recurrence on treatment	Contraindication to anticoagulation or progression on LMWH	Contraindication to anticoag in prox or PE, o cardiop reserve
Catheter-associated thrombosis	Anticoagulation for 3 months using LMWH		Anticoag for >3 m as long as catheter place
Brain metastases	Not a contraindication for anticoagulation	Anticoagulation recommended for VTE in primary CNS malignancies as in other cancers	
Atrial fibrillation	No demonstrated efficacy of LMWH in thromboprophylaxis; further data required for DOACs; close examination of DDIs		

