

Co lze očekávat od laboratorní kontroly účinku NOAC?

M. Penka, J. Michalcová

OKH a Centrum pro trombózu a komplexní péči o hemofilii FN Brno

Nová/přímá perorální antikoagulancia (NOAC/DOAC)

- přímé inhibitory trombinu
 - dabigatran etexilát - Pradaxa[®]
- přímé inhibitory faktoru Xa
 - rivaroxaban - Xarelto[®]
 - apixaban - Eliquis[®]
 - edoxaban - Lixiana[®]

Využití laboratorního vyšetření

krvácení

léčebné
selhání

akutní
operace

předávkování

renální
insuficience

lékové
interakce

extrémní
hmotnost

ověření
compliance?

Laboratorní vyšetření

1. Specifické metody
 - stanovení plazmatické koncentrace DOAC
2. Globální koagulační testy
 - aPTT, PT, TT
3. Vliv DOAC na další vyšetření
 - fibrinogen, AT, speciální koagulační vyšetření

Závislost výsledku **na době od podání** poslední dávky –
vzhledem k relativně krátkému plazmatickému poločasu DOAC

Dabigatran etexilát

– specifické metody

1. Dilutovaný trombinový čas (dTT)

- Hemoclot[®] Thrombin Inhibitors
- trombinový test ředěný normální plasmou, kalibrace pro dabigatran

2. Ekarinový čas (ECT)

- modifikovaná chromogenní metoda (ECA), kalibrace pro dabigatran

Terapeutické koncentrace dabigatranu

Indikace (dávkování a způsob podání)	vrcholová koncentrace za 2-4 hod. geometrický průměr (25. – 75. percentil) [µg/l]	minimální koncentrace před další dávkou geometrický průměr (25. – 75. percentil) 10-16 hod po užití [µg/l]
220 mg 1x denně (ortopedie TEP)	71 (35–162)	22 (13–36) (22-26 hod. po užití)
150 mg 2x denně (FiS)	175 (117–275)	91 (61–143)
110 mg 2x denně (redukce FiS)	126 (85–200)	65 (43–102)
150 mg 2x denně (léčba a prevence rekurence TEN)	nejsou data (patrně stejná jako FiS 2x 150 mg)	60 (39-94) 90. percentil je 146 ng/ml

Zdroj: SPC Pradaxa

Dabigatran etexilát – aPTT

- aPTT lze využít pro **rychlé orientační** zhodnocení antikoagulace, citlivost se však liší dle použité reagensie
- při plazmatických **hladinách dabigatranu nad 100 µg/l je aPTT vždy prodlouženo**, avšak se zvyšujícími se hladinami bývá aPTT **méně citlivé** - oploštění křivky při hladinách dabigatranu nad 200 µg/l
- normální hodnota aPTT pravděpodobně vylučuje terapeutickou hladinu dabigatranu, i když určitá míra antikoagulace může být přítomna, její intenzita bude max. jako při profylaktické dávce LMWH

Dabigatran etexilát – aPTT

Možné zvýšené riziko krváčení - při vyšetření v době minimálního účinku dabigatranu:

- při dávkování 2x150 mg:
 - plazmatická koncentrace dabigatranu nad 200 µg/l
 - aPTT-R nad 2,0
- při dávkování 1x220 mg:
 - plazmatická koncentrace dabigatranu nad 67µg/l
 - aPTT-R nad 1,3

Dabigatran etexilát – PT

- použití PT u dabigatranu je zcela **nevhodné**
- citlivost PT je zde **nedostatečná** při nízkých i vyšších hladinách dabigatranu, ještě při hladině 100 µg/l bývá hodnota PT v normálním rozmezí

Dabigatran etexilát – TT

- metoda **příliš citlivá** - i při nízkých hladinách dabigatranu je TT často neměřitelný
- možný přínos – **negativní prediktivní hodnota**:
 - hodnota TT v mezích normy znamená, že hladina dabigatranu musí být velmi nízká a jeho antikoagulační účinek prakticky žádný

Přímé inhibitory FXa – specifické metody

Test inhibice faktoru Xa (anti-Xa aktivita)

- chromogenní metoda
- specifické kalibrátory zvlášť pro rivaroxaban a apixaban
- stanovení plazmatické koncentrace léčiva

Terapeutické koncentrace rivaroxabanu

Indikace (dávkování a způsob podání)	vrcholová koncentrace za 2-4 hod. geometrický průměr (rozmezí min-max) po 2 - 4 hod. [µg/l]	minimální koncentrace před další dávkou geometrický průměr (rozmezí min-max) 24 hod./12hod. po užití [µg/l]
10 mg 1x denně (TEP)	101 (7–273)	14 (4–51)
20 mg 1x denně (FiS, TEN)	215 (22–535)	32 (6–239)
2,5 mg 2x denně (AKS)	47 (13–123)	9,2 (4,4–18)

Terapeutické koncentrace apixabanu

Indikace (dávkování a způsob podání)	vrcholová koncentrace za 2-4 hod. medián (5. – 95. percentil) [µg/l]	minimální koncentrace, před další dávkou medián (5. – 95. percentil) [µg/l]
2,5 mg 2x denně (TEP)	77 (41–146)	51 (23–109)
5 mg 2x denně (FiS)	171 (91–321)	103 (41–230)
2,5 mg 2x denně (redukce FiS)	123 (69-221)	79 (34-162)
2,5 mg 2x denně (léčba a prevence rekurence TEN)	67 (30-153)	32 (11-90)
5 mg 2x denně (léčba a prevence rekurence TEN)	132 (59-302)	63 (22-177)
10 mg 2x denně (léčba a prevence rekurence TEN)	251 (111-572)	120 (41-335)

Anti-Xa aktivita edoxabanu dle CrCL

Edoxaban dávka	CrCL (ml/min)	Edoxaban anti-FXa aktivita po podání dávky (IU/ml) ¹	Edoxaban anti-FXa aktivita před podáním dávky (IU/ml) ²
Medián [rozmezí 2,5-97,5%]			
Prevence mozkové příhody a systémové embolie: NVAf			
30 mg 1x denně	≥ 30 až ≤ 50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg 1x denně*	> 50 až ≤ 70	4,52 [0,38–7,64]	0,83 [0,16–2,61]
	> 70 až ≤ 90	4,12 [0,19–7,55]	0,68 [0,05–2,33]
	> 90 až ≤ 110	3,82 [0,36–7,39]	0,60 [0,14–3,57]
	> 110 až ≤ 130	3,16 [0,28–6,71]	0,41 [0,15–1,51]
	> 130	2,76 [0,12–6,10]	0,45 [0,00–3,10]
Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTE)			
30 mg 1x denně	≥ 30 až ≤ 50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg 1x denně*	> 50 až ≤ 70	3,42 [0,19–6,13]	0,34 [0,00–3,10]
	> 70 až ≤ 90	2,97 [0,24–5,82]	0,24 [0,00–1,77]
	> 90 až ≤ 110	2,82 [0,14–5,31]	0,20 [0,00–2,52]
	> 110 až ≤ 130	2,64 [0,13–5,57]	0,17 [0,00–1,86]
	> 130	2,39 [0,10–4,92]	0,13 [0,00–2,43]

Přímé inhibitory FXa – aPTT

- použití aPTT pro přímé inhibitory FXa je **nevhodné**
- **nedostatečně citlivá** metoda – při využití některých reagensů je aPTT v normálním rozmezí i v době maximálního účinku léčiva

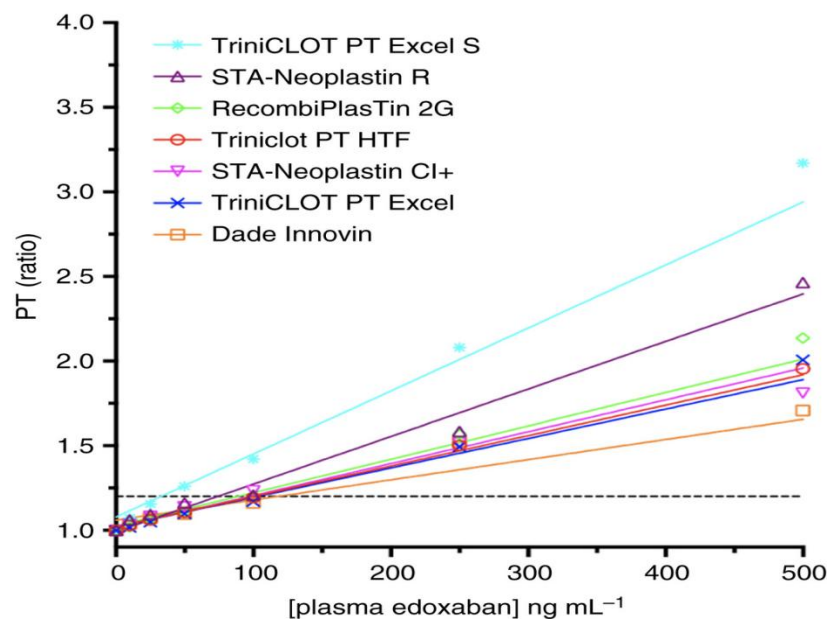
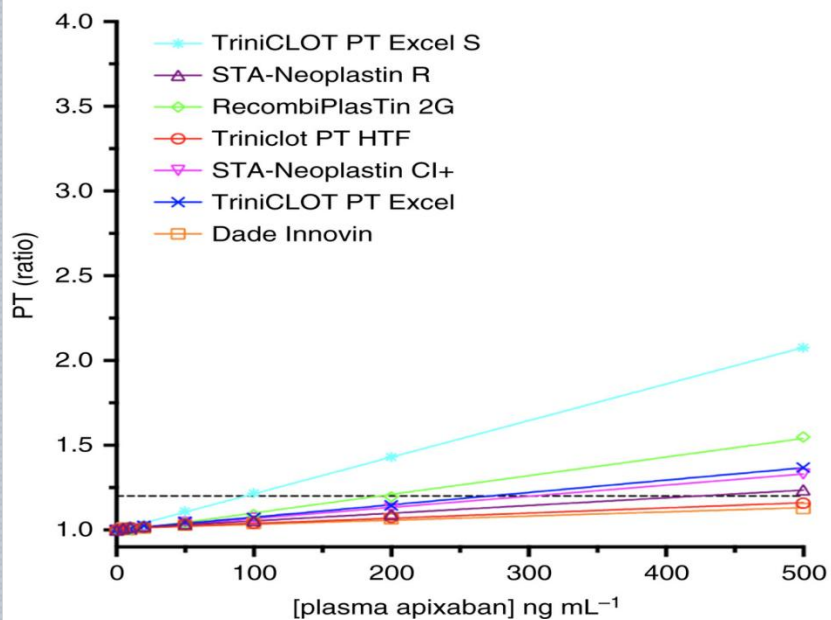
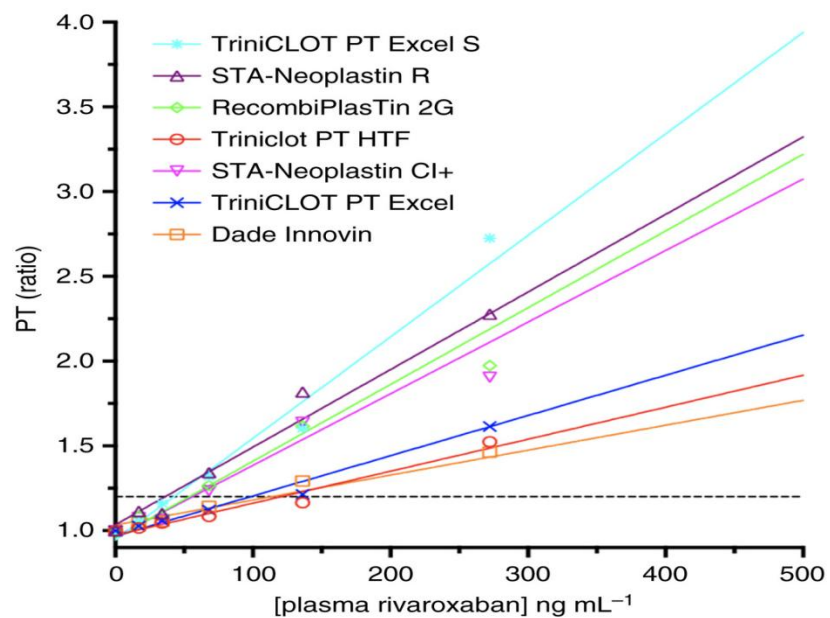
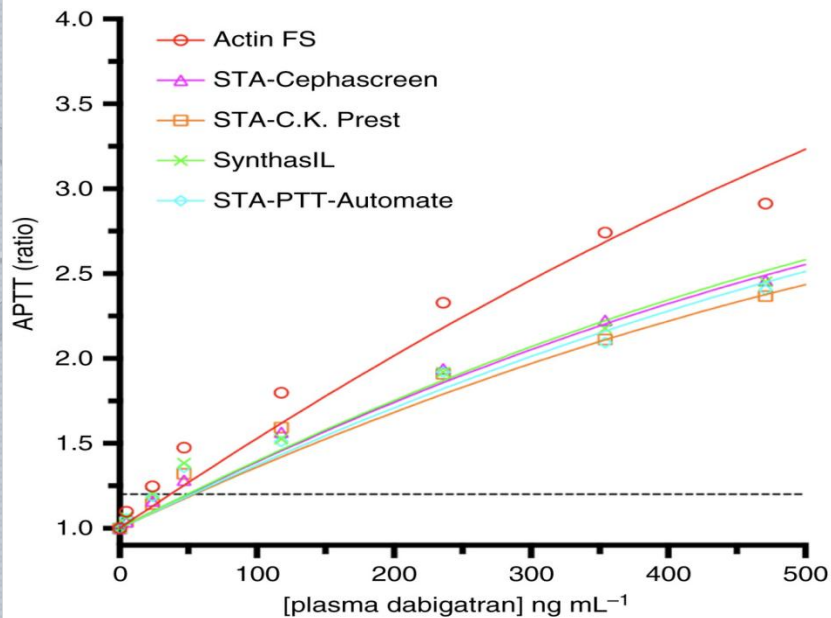
Přímé inhibitory FXa – PT

- PT možno využít k **rychlému orientačnímu** zhodnocení antikoagulačního účinku **rivaroxabanu**
- pro **apixaban** a **edoxaban** se vyšetření PT **nedoporučuje** – nedostatečná citlivost metody

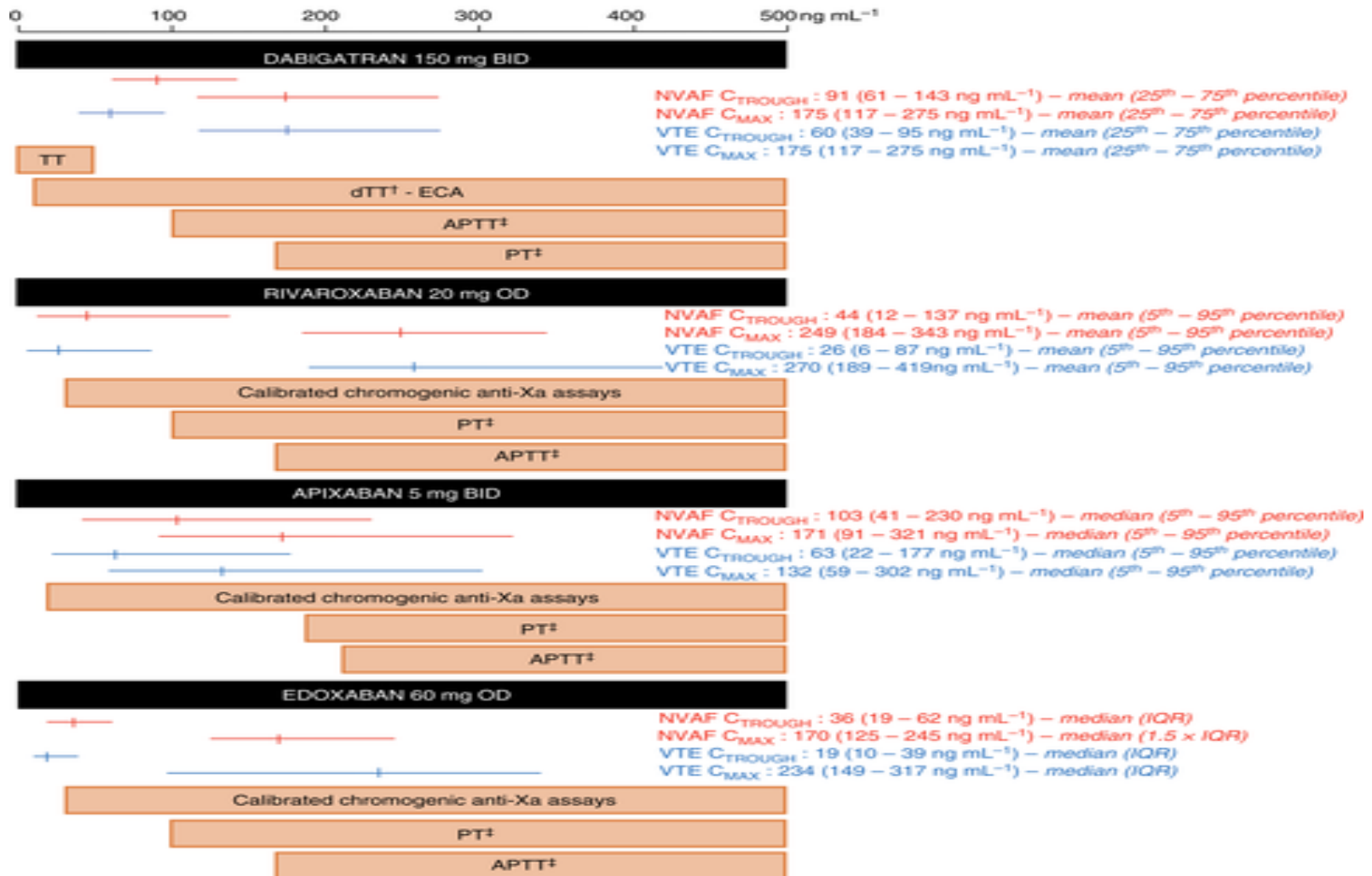
Rivaroxaban – PT

- vyšetření PT je užitečné zejména při očekávaných **vyšších hladinách** rivaroxabanu (tj. v době max. účinku nebo při předávkování), naopak *v nižších hladinách menší citlivost* metody
- citlivost PT se liší v závislosti na použité *reagencii* – nutno u konkrétní reagentie v laboratoři ověřit pomocí kontrolní plasmy se známou koncentrací rivaroxabanu
- **nepoužívat INR** – vytvořeno za účelem monitorace účinku warfarinu, pro sledování NOAC je nevhodné

Laboratorní testování v závislosti na použití různých souprav



Reaktivní senzitivita NOAC při současném testování



Vliv DOAC na další vyšetření

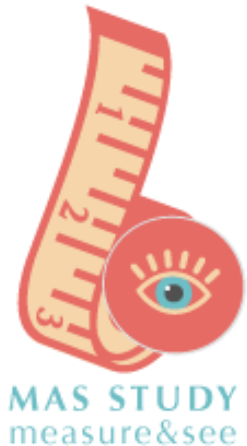
Metoda	Přímé inhibitory trombinu	Přímé inhibitory faktoru Xa
aPTT	prodloužení ↑↑	prodloužení ↑
PT	prodloužení ↑	prodloužení ↑↑
TT	prodloužení ↑↑↑	0
Fibrinogen (dle Clause)	0 nebo falešně ↓	0 nebo falešně ↓
Antitrombin– metoda založená na FIIa	falešně ↑	0
Antitrombin – metoda založená na FXa	0	falešně ↑
Protein C – koagulační metoda	falešně ↑	falešně ↑
Protein C – chromogenní metoda	0	0
Protein S – koagulační metoda	falešně ↑	falešně ↑
Protein S – volný antigen	0	0

Vliv DOAC na další vyšetření

Metoda	Přímé inhibitory trombinu	Přímé inhibitory faktoru Xa
APCR – metoda založená na aPTT	falešně ↑	falešně ↑
Koagulační faktory – založené na aPTT	falešně ↓ FVIII, IX, XI, XII	falešně ↓ FVIII, IX, XI, XII
Koagulační faktory – založené na PT	falešně ↓ FII, V, VII, X	falešně ↓ FII, V, VII, X
Chromogenní vyš. FVIII	0	falešně ↓
Chromogenní vyš. FXIII	?	0
Korekční testy	neúplná korekce aPTT/PT	neúplná korekce aPTT/PT
LA	možná falešná pozitivita	možná falešná pozitivita
TGA	↑ LT a TTP, ↓ peak a ETP	↑ LT a TTP, ↓ peak a ETP

MAS STUDY – Measure And See

- Observační, multicentrická, prospektivní, kohortová studie
- Centra: antikoagulační kliniky v Itálii
- Předpokládané ukončení 8/2021
- Pacienti s nevalvulární fibrilací síní na DOAC
- Primární cíl: zhodnocení možného vztahu mezi hladinami DOAC v době minimálního účinku (měření v ustáleném stavu během prvních 2-4 týdnů po zahájení léčby) a výskytem krvácení a tromboembolických příhod během následujícího roku sledování



Závěr

- **stanovení plazmatické koncentrace DOAC**
 - farmakokinetický údaj, nikoliv informace o antikoagulačním účinku v hemostáze
 - ekonomická náročnost, nejsou dostupné na všech pracovištích
- **rychlé orientační zhodnocení míry antikoagulace globálními koagulačním testy**
 - rozdíly mezi reagensii – metody je vždy třeba otestovat s kontrolní plazmou se známými koncentracemi DOAC
- **možné ovlivnění dalších vyšetření**
- **relativně krátký poločas DOAC a z toho plynoucí závislost výsledku na čase od užití poslední dávky**

Děkuji za pozornost

