

# Jsou lékové interakce dabigatranu problém?

Jaromír Gumulec, Zdeněk Kořístek, Milan Navrátil, Petra Richterová, Barbora Dluhošová, David Buffa

Klinika hematologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava

## SOUHRN

### Klíčová slova:

Dabigatran  
Hluboká žilní trombóza  
Lékové interakce  
Posaconazol  
Tacrolimus

V článku popisujeme kazuistiku 68leté pacientky s akutní myeloidní leukémií M2 podle FAB (Francouzsko-americko-britské) klasifikace, jejíž stav byl komplikován hlubokou žilní trombózou mimo jiné léčenou dabigatranem s ohledem na známé lékové interakce (tacrolimus 2x 0,5 mg/den). Změna antikoagulační byla doprovázena očekávaným prodloužením trombinového času, mírným zvýšením aktivovaného parciálního tromboplastinového času a protrombinového času bez příznaků krvácení. Navzdory imunosupresivní terapii se vyvinula kožní forma štetu proti hostiteli, a proto byla dávka imunosupresiva zvýšena (tacrolimus 2x 1 mg/den) a pro vysoké riziko infekce byla posílena antimikrobiální profylaxe (posaconazol 300 mg denně, sulfamethoxazol/trimethoprim a valaciclovir). Zvýšení dávky tacrolimu a zahájení léčby posaconazolem (perorálně užívaným ráno a večer spolu s tabletami dabigatranu) bylo během prvních 24 hodin následováno prudkým prodloužením protrombinového času, aktivovaného parciálního tromboplastinového času a výrazným prodloužením času ředěného trombinového testu. V době eskalace antikoagulačního účinku se neobjevily žádné příznaky krvácení. Koagulační testy, včetně trombinového času, se vrátily do referenčního rozmezí 117 hodin po poslední dávce dabigatranu (i přes normální funkci ledvin). Dvacet jedna hodin po poslední dávce dabigatranu byla podle výsledků laboratorního sledování znovu zahájena tromboprofylaxe s nadroparinem 2x 0,3 ml v postupně se zvyšující dávce na 2x 0,6 ml.

**Závěr:** Farmakokinetické interakce dabigatranu s jinými léky mohou být problémem, pokud nejsou brány v úvahu. Pokud nelze zabránit kombinaci dabigatranu s léky se známou interakcí, je nutné pečlivé klinické a laboratorní sledování.

© 2020, ČKS.

## ABSTRACT

Here we describe a case report of 68-year-old patient with an M2 acute myeloid leukaemia according to FAB classification, whose condition was further complicated by deep venous thrombosis and among other things treated with dabigatran with respect to known drug interaction (tacrolimus 2x 0.5 mg/day). Anticoagulant replacement was accompanied with the expected increase of thrombin time and the slight increase of activated partial thromboplastin time and prothrombin time without bleeding symptoms. Despite immunosuppressive therapy the skin form of the graft versus host disease has developed and therefore the dose of immunosuppressant was increased (tacrolimus 2x 1 mg/day) and for high risk of infection antimicrobial prophylaxis was enhanced (posaconazole 300 mg per day, sulfamethoxazole/trimethoprim and valaciclovir). Increasing of the tacrolimus dose and starting treatment with posaconazole (both taken orally in the morning and evening with dabigatran tablets) were over nearly 24 hours followed by a sharp prolongation of prothrombin time, activated partial thromboplastin time and a marked increase in dilute thrombin time. No bleeding symptoms have occurred at the time of the escalating anticoagulant effect. Coagulation tests, including thrombin time, have returned to the reference range 117 hours after the last dabigatran dose (despite normal renal function). Twenty-one hours after the last dose of dabigatran, thromboprohylaxis with nadroparin 2x 0.3 mL was restarted in a gradually increased dose to 2x 0.6 mL according to laboratory monitoring results.

**Conclusion:** Pharmacokinetic interactions of dabigatran with other drugs may be a problem if they are not considered. If the combination of dabigatran with drugs of known interactions cannot be avoided, close clinical and laboratory monitoring is necessary.

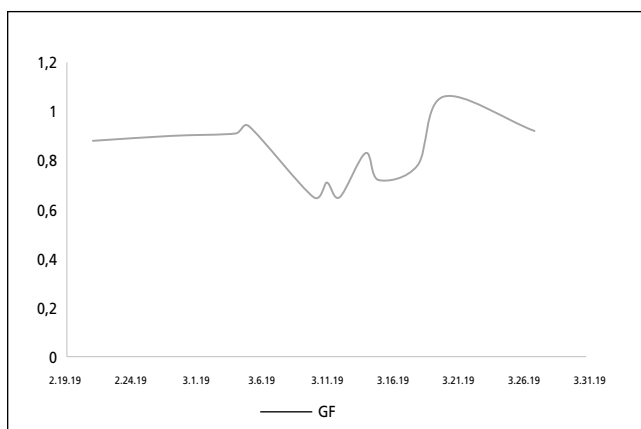
### Keywords:

Dabigatran  
Deep venous thrombosis  
Drug interactions  
Posaconazole  
Tacrolimus

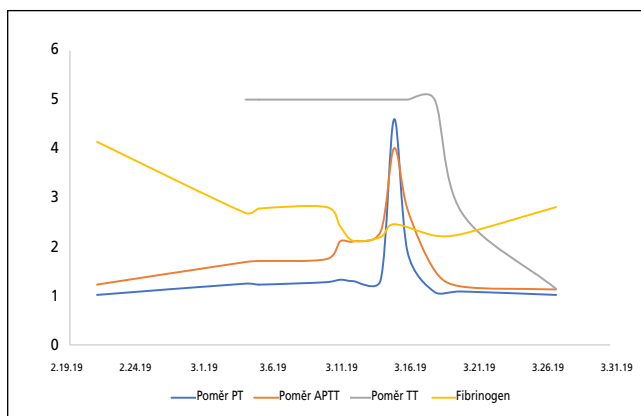
**Adresa pro korespondenci:** MUDr. Jaromír, Gumulec, Klinika hematologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba, e-mail: jaromir.gumulec@fno.cz

## Popis případu

Osmašedesátiletá žena s akutní myeloidní leukémií M2 dle FAB, lékařka, byla dva měsíce po haploidentické alogenní transplantaci kostní dřeně hospitalizována na JIP naší kliniky pro celkové zhoršení stavu při klostridiové kolitidě. Počátkem ledna 2019 se stav pacientky komplikoval rozvojem femoropopliteální a bérčové flebotrombózy vpravo a popliteální a bérčové flebotrombózy vlevo – nepochybně následek upoutání seniorky se závažným onemocněním s akutní střevní infekcí, s nedostatečnou hydratací, s protrombotickou farmakoterapií (mj. udržovací methylprednisolon 8 mg/den), s nejistým podílem diskrétní potransplantační trombotické mikroangiopatie a s omezenými možnostmi trombotické profylaxe (trombocytopenie kolísající v rozmezí  $23$  až  $36 \times 10^9/l$  a hypofibrinogenemie mezi  $0,37$  až  $1,37$  g/l s kožními krvácivými projevy) na lůžko. Pro riziko závažných hemoragických komplikací byla po substituci fibrinogenu zahájena anti-trombotická léčba opatrně kontinuální i.v. infuzí nadro-



Obr. 1 – Dynamika změn glomerulární filtrace během současného podávání dabigatranu (od 2. 3. 2019  $2 \times 110$  mg/den), tacrolimu (dlouhodobě  $2 \times 0,5$  mg/den, od 13. 3. 2019  $2 \times 1$  mg/den) a posaconazolu (od 12. 3. 2019 300 mg/den)



Obr. 2 – Dynamika změn poměru PT, poměru APTT, poměru TT a koncentrace fibrinogenu během současného podávání dabigatranu (od 2. 3. 2019  $2 \times 110$  mg/den), tacrolimu (dlouhodobě  $2 \times 0,5$  mg/den, od 13. 3. 2019  $2 \times 1$  mg/den) a posaconazolu (od 12. 3. 2019 300 mg/den)

parinu. Iniciálně dostávala při tělesné hmotnosti kolem 50 kg  $0,4$  až  $0,6$  ml v 50 ml F1/1 rychlostí  $2,1$  ml/h, od 18. dne léčby byl nadroparin podáván podkožně dvakrát denně v dávce  $0,3$  ml, později  $0,6$  ml. Inhibiční aktivita nadroparinu se při posledním dávkování pohybovala kolem hodnoty  $0,83$  anti-Xa j./ml. Převedení bylo nutné pokračovat v podávání profylaktických transfuzí destičkových přípravků v závislosti na aktuálním počtu destiček s cílem udržet počet destiček nad  $40 \times 10^9/l$ , opakovaná substituce fibrinogenu již nebyla nutná.

Další vývoj zdravotního stavu komplikovalo kromě závažných infekčních komplikací včetně reaktivace cytomegalovirové infekce především depresivní ladění pacientky výrazně omezující rehabilitaci s celou řadou somatických konsekvencí. Ve snaze omezit počet parenterálně podávaných léků, povzbudit a motivovat pacientku k aktivní rehabilitaci a ke zlepšení fyzické i psychické kondice jsme po 50 dnech terapie žilní trombózy nadroparinem rozhodli o převedení na perorální léčbu dabigatranem v dávce  $2 \times 110$  mg/den s respektem ke známým lékovým interakcím (tacrolimus  $2 \times 0,5$  mg/den). Dabigatran jsme před ostatními novými antikoagulantii preferovali pro následující skutečnosti:

- inhibuje i aktivní trombin vázaný na fibrin v prostředí trombu,<sup>1,2</sup>
- při podávání dvakrát denně je jeho efekt rovnoměrněji rozdělen během celého dne,
- farmakokinetické interakce s jinými léky jsou omezeny na vstřebávání ve střevě,<sup>3</sup>
- pro dostupnost rychle působícího antidota v případě závažného krvácení.

Použití léčiva vylučovaného především ledvinami umožnily i normální funkce ledvin (viz obr. 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=126&pid=1354&file=899>). Převedení na warfarin by pro pacientku v aktuálním stavu výhodné nebylo. Změna antitrombotika byla provázána očekávaným prodloužením trombinového času (poměr TT) a mírným prodloužením aktivovaného parciálního tromboplastinového času (poměr APTT) a protrombinového času (poměr PT) bez krvácivých projevů (viz obr. 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=126&pid=1354&file=900>).

Se záměrem intenzivní rehabilitace byla pacientka přeložena na rehabilitační oddělení. Přes změnu prostředí došlo po dvou dnech rehabilitace k prohloubení deprese, a navíc se objevily bolesti břicha a kožní exantém provázaný subfebriliemi. Pacientka se vrátila zpět na naši kliniku. Příčinou progredujícího kožního exantému byla kožní forma reakce štetu proti hostiteli, což vynutilo zvýšení denní dávky tacrolimu ( $2 \times 1$  mg/den). K dosavadní antimikrobiální profylaxi (sulfamethoxazol/trimethoprim a valaciclovir) u významně imunokompromitované pacientky byl přidán posaconazol v dávce 300 mg/den.

Zvýšení dávky tacrolimu a zahájení léčby posaconazolem (oba podávány perorálně ráno a večer společně s tabletami dabigatranu) bylo během takřka 24 hodin následováno prudkým prodloužením PT a APTT (viz obr. 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=126&pid=1354&file=900>) a výrazným prodlou-

žením dilutovaného trombinového času. Hodnoty tohoto testu (Hemoclot®) byly v době maximálního prodloužení PT a APTT více než 523 µg/l a 21 hodin po poslední dávce dabigatranu 459 µg/l (obvyklé rozmezí v době očekávané vrcholové koncentrace 2 až 4 hodiny po užití dabigatranu 110 mg je 126 [85 až 200] µg/l a v době očekávaného minima 12 hodin po poslední dávce 65 [43 až 102] µg/l).<sup>4</sup> V době vystupňovaného účinku antikoagulantia se neobjevily žádné krvácivé projevy. Koagulační časy včetně poměru TT se i při normální funkci ledvin vrátily do referenčního rozmezí teprve po 117 hodinách od poslední dávky dabigatranu. Dvacet jedna hodin po poslední dávce dabigatranu byla restartována tromboprolaxe nadroparinem 2x 0,3 ml s postupným zvyšováním dávky na 2x 0,6 ml podle výsledků laboratorního monitorování.

---

### Proč je tato kazuistika zajímavá?

Po letitých zkušenostech s mnohočetnými a často se objevujícími lékovými (a potravinovými) interakcemi warfarinu může lékař v klinické praxi nabýt mylného dojmu, že u tzv. nových antikoagulantů nemusí tento problém řešit vůbec. Kombinace dabigatranu s tacrolimem a posaconazolem popisovaná v tomto případě jistě není všední, existují ale jiné rutinně používané léky, které mohou vést ke srovnatelným interakcím.

---

### Diskuse

Po perorálním podání dabigatran etexilátu se z celkové dávky vstřebává 6 až 7 %. Vstřebávání mírně snižuje současné podávání inhibitorů protonové pumpy, což však neovlivňuje jeho antikoagulační účinek.<sup>5</sup> Dabigatran etexilát (ne aktivní metabolit dabigatran) je substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a na rozdíl od ostatních perorálních antikoagulantů není biotransformace dabigatranu závislá na cytochromu P450.<sup>3</sup> Současné podávání dabigatran etexilátu s inhibitory P-gp (silným inhibitorem P-gp je mj. tacrolimus, středně silným mj. posaconazol) vede ke zvýšení expozice dabigatranu spojeného se zvýšením rizika krvácivých komplikací a je považováno za kontraindikované.<sup>3,6</sup> Z publikovaných informací vyplývá, že k lékovým interakcím dabigatranu s inhibitory P-gp dochází výhradně při procesu vstřebávání, že inhibice P-gp ve střevě je relativně krátkodobá (trvá pouze několik hodin) a že závažnost lékové interakce se může měnit podle použité lékové formy (např. přípravky verapamilu s okamžitým uvolňováním léčivé látky zvyšují plochu pod křivkou dabigatranu o 150 %, retardované formy o 70 %)<sup>3,5</sup> a podle časových odstupů podávání obou interagujících léčiv (dabigatran etexilát je po dvou hodinách kompletně resorbován a podání verapamilu s takovým odstupem zvýší plochu pod křivkou dabigatranu jen o 20 % bez zásadního vlivu na jeho maximální plazmatickou koncentraci).<sup>3,5</sup> Časově omezená interakce na úrovni dostupnosti dabigatran etexilátu je patrně příčinou toho, že v USA není, na rozdíl od Evropy, podávání dabigatranu se silnými inhibitory P-gp považováno za kontraindikované pod podmínkou, že se jedná o pacienty s normální funkcí ledvin.<sup>3</sup>

Dle aktuální české verze SPC přípravku Pradaxa je kontraindikována současná léčba vyjmenovanými silnými inhibitory P-gp (systémově podávaný ketoconazol, cyklosporin, itraconazol a dronedaron), a není-li specificky popsáno, je při současném podávání dabigatranu se silnými inhibitory P-gp nutné pacienta pečlivě klinicky sledovat. Z tohoto důvodu, a protože dabigatran etexilát dosud nebyl klinicky studován ani s tacrolimem, ani s posaconazolem, bylo důsledné klinické a laboratorní monitorování prováděno v popisovaném případě jak v době současného podávání dabigatranu 2x 110 mg/den s nízkou dávkou tacrolimu (2x 0,5 mg/den), tak po zvýšení dávky tacrolimu na dvojnásobek, resp. po přidání posaconazolu (viz obr. 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=126&pid=1354&file=900>). Jak je uvedeno výše a jak vyplývá z obrázku 2, došlo při kombinaci dabigatran 220 mg/den a tacrolimus 1 mg/den k významnému zvýšení poměru TT (obvyklé i u monoterapie dabigatranem) a k mírnému zvýšení hodnot poměru PT a poměru APTT. Teprve vyšší dávka tacrolimu a přidání posaconazolu výrazně zvýšily poměr PT, poměr APTT a dilutovaný trombinový čas, vše naštěstí bez krvácivých komplikací. Bohužel jsme nevyužili možnost podávat inhibitory P-gp dvě hodiny po podání dabigatran etexilátu, kdy by mělo docházet k méně významnému zvýšení resorpce dabigatranu, a získat tak další užitečnou zkušenost.

---

### Závěry

Z uvedeného vyplývá, že farmakokinetické interakce dabigatranu s jinými léky mohou být problém, pokud se na ně nemyslí. Dobré je vědět, že jsou omezeny pouze na vstřebávání ve střevě a že na rozdíl od ostatních perorálních antikoagulantů není biotransformace dabigatranu závislá na cytochromu P450.<sup>3</sup>

Pokud se kombinaci se známou interakcí nelze vyhnout, je nezbytné pečlivě klinické i laboratorní monitorování. V případě dabigatranu nejméně parametry funkce ledvin, poměr PT a poměr APTT, v ideálním případě i Hemoclot® (trombinový čas je pro tento účel neúčinný, protože je neměřitelně prodloužený i v monoterapii pacientů s normální funkcí ledvin). U pacientů léčených xabany kromě základních testů i anti-Xa kalibrovaných na použité antikoagulanty s respektem ke skutečnosti, že bezpečné terapeutické rozmezí anti-Xa neznáme.

Farmakodynamické interakce nových antikoagulantů včetně dabigatranu, tzn. interakce na úrovni antitrombotického efektu (jiná antikoagulantia, protidestičkové léky et cetera) jsou natolik zřejmé, že v klinické praxi problémem nebývají.

### Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

### Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=126&pid=1354>

## Literatura

1. J.I. Weitz, M. Hudoba, D. Massel, et al., Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *Journal of Clinical Investigation* 86 (1990) 385–391.
2. J.I. Weitz, B. Leslie, M. Hudoba, Thrombin binds to soluble fibrin degradation products where it is protected from inhibition by heparin-antithrombin but susceptible to inactivation by antithrombin-independent inhibitors, *Circulation* 97 (1998) 544–552.
3. J.B. Suchopár, Perorální antikoagulancia, jejich léčivé interakce a dávkování u pacientů s fibrilací síní. *Remedia* 2 (2015) 118–126.
4. J. Kvasnicka, M. Penka, J. Kvasnička, et al., [Guidelines of Czech Association for Thrombosis and Haemostasis of the Czech Medical Association of J. E. Purkyne for safety treatment with new oral anticoagulants (NOAC) - dabigatran etexilate, apixaban and rivaroxaban], *Vnitřní lékařství* 61 (2015) 537–546.
5. K.H. Liesenfeld, et al., Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 9 (2011) 2168–2175.
6. J. Vlček, E. Topinková, D. Ficková, Role P-glykoproteinového transportu v klinicky významných lékových interakcích, *Remedia* 3 (2002) 207–213.



## CURRICULUM VITAE

**MUDr. Jaromír Gumulec** v letech 1989 až 1995 pracoval jako sekundární lékař na Interním oddělení, resp. Hematologicko-transfuzním oddělení Nemocnice s poliklinikou v Novém Jičíně pod vedením primáře MUDr. Slavomíra Břečky, resp. primářky MUDr. Jiřiny Kováčové. V období let 1996 až 2007 primář Oddělení klinické hematologie Onkologického centra J. G. Mendela v Novém Jičíně. Od roku 2007 do prosince 2012 přednosta Ústavu klinické hematologie FN Ostrava. Od konce roku 2012 doposud zástupce přednosty Kliniky hematoonkologie FNO, prof. MUDr. Romana Hájka, CSc. Od doby působení na Interním oddělení novojičínské nemocnice doposud je jeho dominantní oblastí zájmu problematika hemostázy a trombózy, řadu let pod laskavým odborným vedením prof. MUDr. Miroslava Penky, CSc. Autor článků, přednášek a spoluautor doporučených postupů a knih. Hlavní řešitel projektu Centra pro trombotické mikroangiopatie Ostrava. Již 26 let předsedou vědeckého a organizačního výboru tradiční konference Pařížkovy dny. Člen výboru České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP a Společnosti pro imunitní cytopenie.