

Krvácení u pacientů na DOAC



Tomáš Kvasnička

21. KONFERENCE ČESKÉ ASOCIACE AKUTNÍ KARDIOLOGIE
Karlovy Vary, 3 - 5. 12. 2023

Antikoagulační terapie

| Léčivo | Střední poločas | Cílový enzym | Antidotum |
|---|-----------------|---|--|
| Antagonisté vitamínu K (VKA) | | | |
| - Warfarin | 35 – 45 h | Vitamin K- dependentní Y- karboxyláza | „Vitamin K1, protrombinový komplex PPSB“ |
| Hepariny | | | |
| - Nefrakcionovaný heparin (UFH) | 30 – 60 min | Serinové proteázy | „Protamin“ |
| - Nízkomolekulární hepariny (LMWH) | 3 – 7 h | | |
| - Fondaparinux (pentasacharid) | 17 – 21 h | | —* |
| Přímá perorální antikoagulancia (DOAC) | | | |
| Rivaroxaban | 7 – 13 h | Faktor Xa | Ondexxya® |
| Apixaban | 8 – 18 h | Faktor Xa | Ondexxya® |
| Edoxaban | 10 – 14 h | Faktor Xa | - |
| Dabigatran | 11 – 14 h | Trombin | Praxbind® |

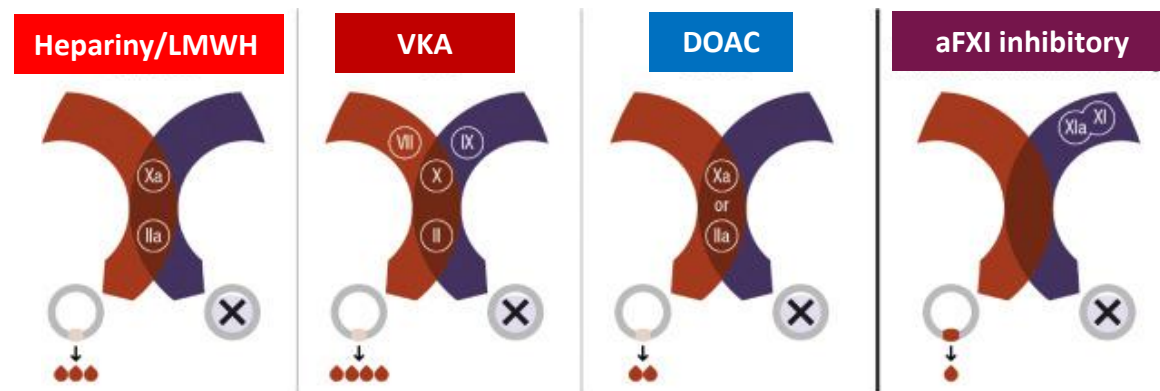
DOAC – indikace (SPC), denní dávkování /ČR, 2023/

| | rivaroxaban (XARELTO) | apixaban (ELIQUIS) | edoxaban (LIXIANA) | dabigatran (PRADAXA) |
|---|---|--|---|--|
| Prevence žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (TEP) | TEP kolene 14 dní, TEP kyčle 5 týdnů 1 x 10 mg (první dávka za 6-10 hod po operaci) | TEP kolene 12 dní, TEP kyčle 35 dní 2 x 2.5 mg (první dávka za 12-24 hod po operaci) | Nemá indikaci | TEP kolene 10 dní, TEP kyčle 30 dní: 1 x 110 mg do 4 hodin od operace, dále 1 x 220 mg při CrCl > 30 ml/min a 1 x 75 mg do 4 hodin od operace, dále 1 x 150 mg při současném užívání verapamilu, věku > 80 let, ev. zvážit: věk 75-80 let, m < 50 kg, GER, gastro/esofagitis, HAS-BLED > 3 |
| Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a hemodynamicky stabilní plicní embolie (PE) a prevence jejich recidivy | 2 x 15 mg 3 týdny a poté 1 x 20 mg při CrCl > 50 ml/min (Pozn.: ev. po min. 6 měsících dále chronická prev. dávka 1 x 10 mg) 2 x 15 mg 3 týdny poté 1 x 15 mg při CrCl 15-49 ml/min | 2 x 10 mg 7 dní a poté 2 x 5 mg (3-6 měsíců), ev. dále 2 x 2.5 mg, při CrCl > 30 ml/min, při CrCl 15-30 ml/min) nebo ≥ 2 z rizikových faktorů: věk ≥ 80 let, kreatinin > 133 umol/l, m ≤ 60 kg užívat s opatrností (ev. redukce dávky) | Předchází 5-10 dní bridging s léčbou LMWH: 1 x 60 mg při CrCl > 50 ml/min a 1 x 30 mg při CrCl 15-50 ml/min nebo některý z rizikových faktorů: m ≤ 60 kg, inhibitor P-gp (cyklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol) | Předchází ≥ 5 denní bringing s léčbou LMHW: 2 x 150 mg při CrCl > 50 ml/min 2 x 110 mg při CrCl 30 - 50 ml/min nebo současné užívání verapamilu, věk > 80 let, ev. zvážit: věk 75-80 let, m < 50 kg, GER, gastro/esofagitis, HAS-BLED > 3 |
| Prevence ischemické cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory (kardiální kongesce, hypertenze, věk nad 75 let, DM2T, st.p. iCMP/TIA) | 1 x 20 mg při CrCl > 50 ml/min 1 x 15 mg při CrCl > 15-49 ml/min | 2 x 5 mg, při CrCl > 30 ml/min 2 x 2.5 mg, při CrCl 15-30 ml/min nebo ≥ 2 z rizikových faktorů: věk ≥ 80 let, kreatinin > 133 umol/l, hmotnost ≤ 60 kg | 1 x 60 mg při CrCl > 50 ml/min a 1 x 30 mg při CrCl 15-50 ml/min nebo některý z rizikových faktorů: hmotnost ≤ 60 kg, inhibitor P - gp (cyklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol) | 2 x 150 mg při CrCl > 50 ml/min 2 x 110 mg při CrCl 30 - 50 ml/min nebo současné užívání verapamilu, věk > 80let, ke zvážení: věk 75-80 let, hmotnosti < 50 kg, GER, gastritis, esofagitis, HAS-BLED > 3 |

| | rivaroxaban (XARELTO) | apixaban (ELIQUIS) | edoxaban (LIXIANA) | dabigatran (PRADAXA) |
|--|---|--------------------|--------------------|--|
| Prevence aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů, obvykle na dobu 12 měsíců | 2 x 2,5 mg při CrCl 15-29 ml/min používat s opatrností, společně jen s ASA (75 – 100 mg/d) nebo s kombinací klopidogrel (75 mg/d) nebo tiklopidin 1 x d) | Nemá indikaci | Nemá indikaci | Nemá indikaci |
| Prevence aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/symtomat. PAD a vysokým rizikem vzniku ischemických příhod | 2 x 2,5 mg při CrCl 15-29 ml/min používat s opatrností, společně s ASA (75 – 100 mg/d) | Nemá indikaci | Nemá indikaci | Nemá indikaci |
| Léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů od novorozenců do 18 let věku | Dávka upravená vzhledem k tělesné hmotnosti a věku (viz SPC) | Nemá indikaci | Nemá indikaci | Dávka upravená vzhledem k tělesné hmotnosti a věku (viz SPC) |

DOAC - monitorace

- **(+)** variabilita DOAC je v porovnání s VKA menší
- **(-)** DOAC nerozlišují mezi tvorbou trombinu v krevní sraženině a tvorbou trombinu nutného pro zdravou hemostázu – (potenciál zvýšeného riziko krvácení)
- **(-)** u DOAC chybí jasné definování terapeutického okna (*min...max, cut off*)
- urgentní stavy: nutnost akutní operace /intervence/,
- závažné krvácení, předávkování, iCMP s trombolou
- u tzv. fragilních nemocných (věk > 75 let, ↓ hmotnost, anamnéza krvácení apod.)
- suspektní nebo známá interakce s jinými léky /SPC/
- snížené renální /jaterní funkce/ - zpomalení eliminace léčiva
- otázka compliance pacienta
- **2 odběry: (min. a max. plasmat. koncentrace po užití DOAC)**



Vhodné testy k hodnocení antikoagulačního účinku DOAC

| | Dabigatran | Apixaban | Rivaroxaban |
|---|---|---|--|
| Vrcholová koncentrace v plazmě | 2 h po podání | 1–4 h po podání | 2–4 h po podání |
| Minimální ("through") koncentrace v plazmě | 12–24 h po podání | 12–24 h po podání | 16–24 h po podání |
| PT sec | Nevhodný | Nevhodný | Prodloužen: může indikovat zvýšené riziko krvácení, je nutná lokální kalibrace |
| INR | Nevhodný | Nevhodný | Nevhodný |
| aPTT sec | >2x ULN* při minimální koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení | Nevhodný | Nevhodný |
| dTT (dilutovaný trombinový čas, např. Hemoclot®) | V minimu: >200 µg/l: zvýšené riziko krvácení | Nevhodný | Nevhodný |
| Chromogenní metody stanovení antiXa(DiXal) s kalibrací | Nevhodné | Kvantitativní; nález porovnat s údaji v SPC apixabanu | Kvantitativní; nález porovnat s údaji v SPC rivaroxabanu |
| TT (trombinový čas) sec | Normální hodnoty = nulová koncentrace dabigatranu | Nevhodný | Nevhodný |

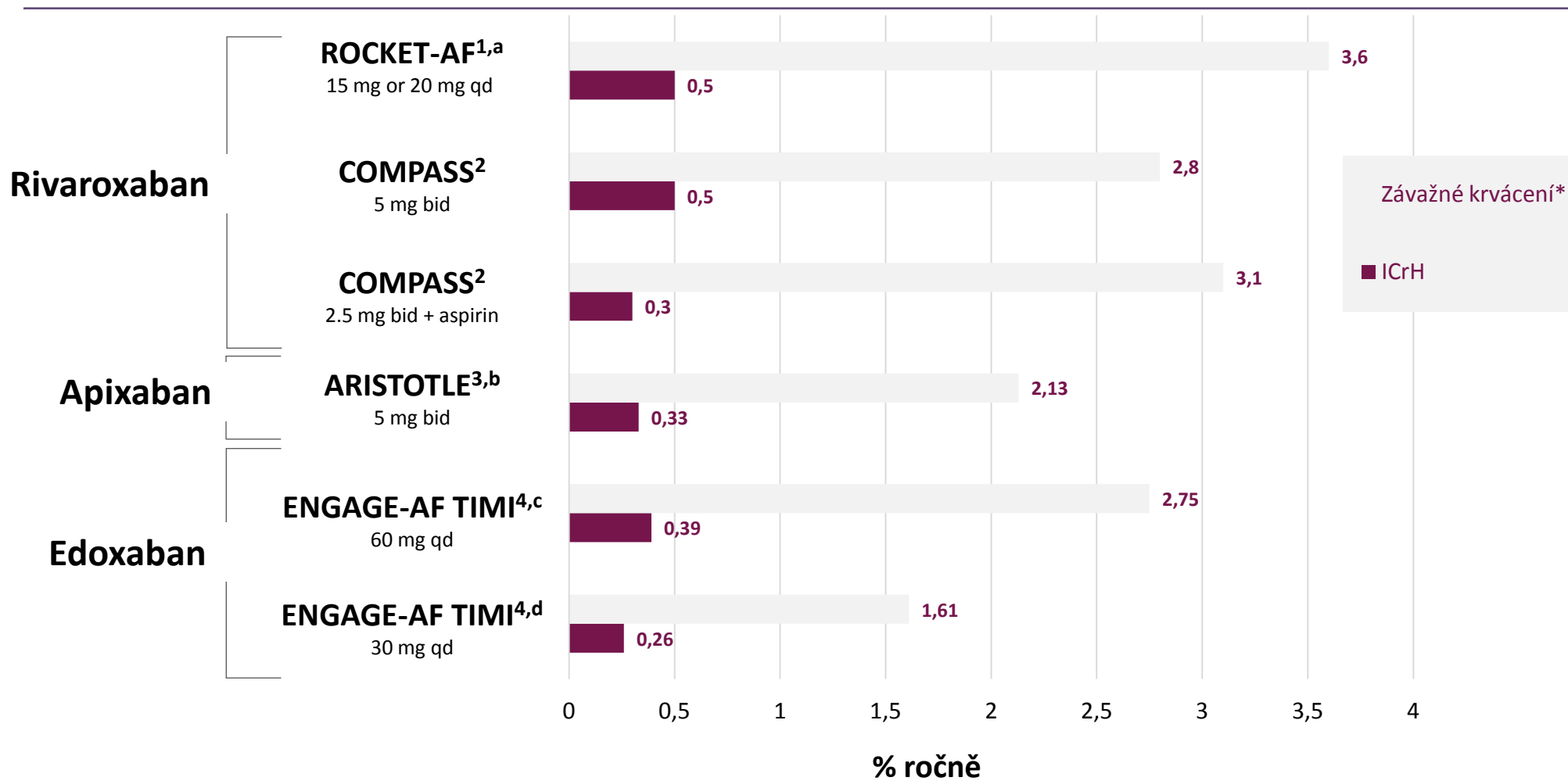
Doporučení pro bezpečnou léčbu s NOAC: www.csth.cz

Počty pacientů užívajících FXa inhibitory v ČR^{1*}

| | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|----------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| ELIQUIS | 24 422 | 36 242 | 35 175 | 51 541 | 67 506 |
| LIXIANA | | 2 475 | 2 495 | 1 900 | 4 823 |
| XARELTO | 31 950 | 41 116 | 57 879 | 95 018 | 110 387 |
| Celkem | 56 295 | 79 833 | 95 549 | 148 459 | 182 717 |

*počítáno ze spotřeb léčivých přípravků přepočtem z Days of Treatment

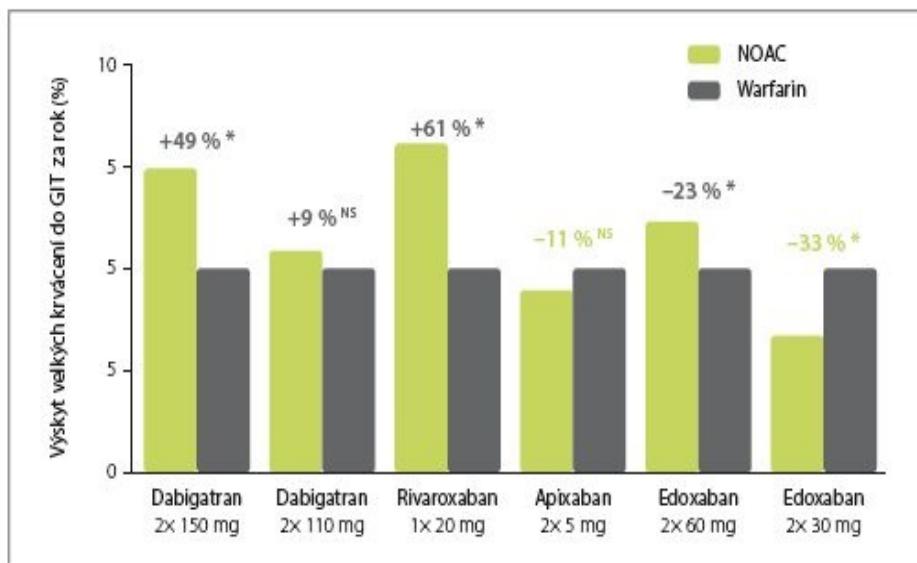
Výskyt závažného krvácení jednotlivých FXa inhibitorů v jejich hlavních studiích



DOAC a riziko krvácení do trávicího traktu

Metaanalýza studií (RELY, ROCKET AF, ENGAGE, ARISOTLE) byl sledován výskyt veškerých krvácení do GIT u více než 70 000 nemocných léčených v indikaci fibrilace síní.

V porovnání s VKA zvýšila léčba DOAC významně relativní nárůst výskytu veškerého GIT krvácení (o 25 – 40 %), – RR 1,23 (95% CI: 1,03–1,46; p = 0,01), **v absolutních hodnotách je zvýšení incidence v průměru malé, jen 0,2 – 0,4 %.**



Obr. 4 Výskyt závažného gastrointestinálního krvácení při léčbě dabigatranem, rivaroxabanem, apixabanem a edoxabanem v porovnání s warfarinem (100 %) ve studiích RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE a ENGAGE AF hodnocený analýzou „intention-to-treat“; podle citace 23.

* p < 0,01; GIT – gastrointestinální trakt; NOAC – nová perorální antikoagulancia

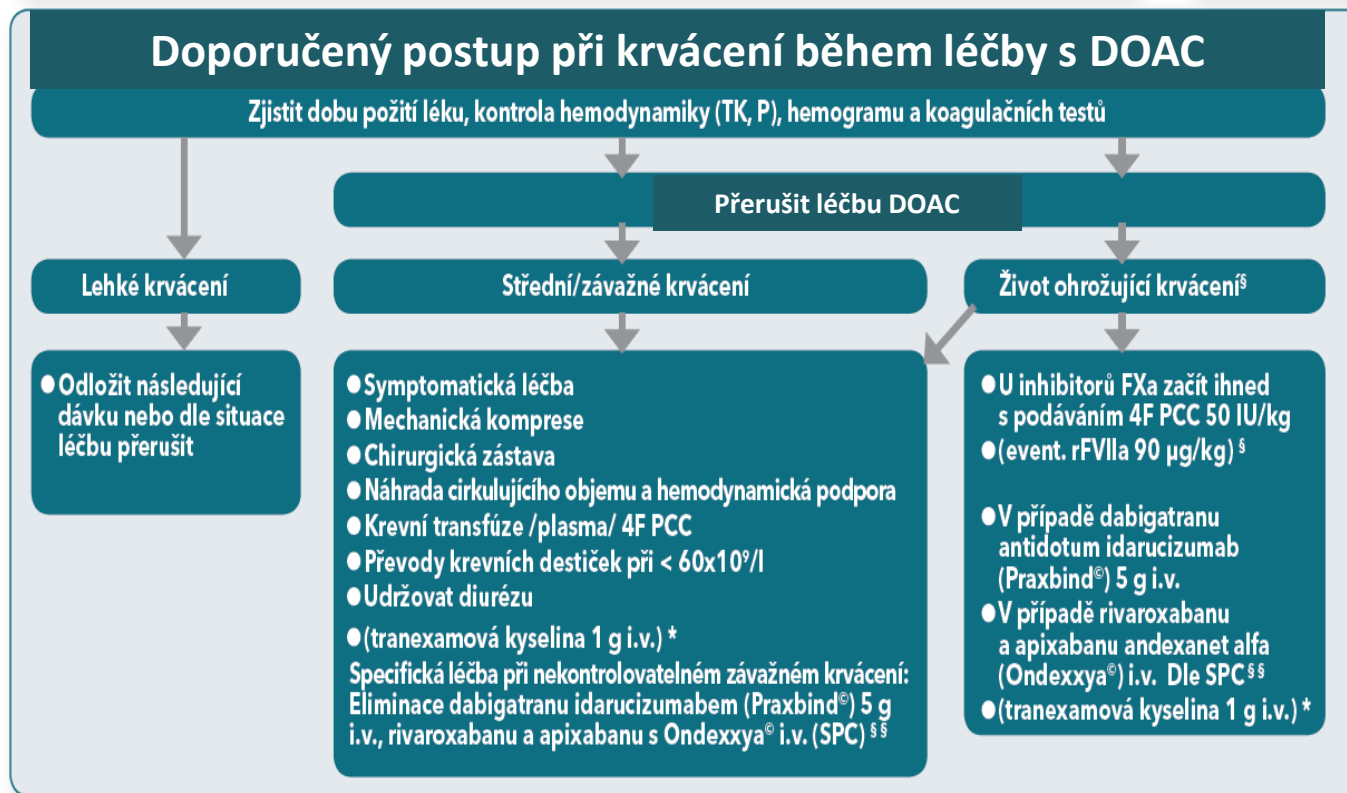
rivaroxaban zvýšil riziko až o polovinu – RR 1,46 (95% CI: 1,2–1,8; p < 0,001)

edoxaban (vyšší dávka) zvýšil riziko o více než pětinu – RR 1,22 (95% CI: 1,01–1,47; p = 0,038)

dabigatran (vyšší dávka) zvýšil riziko o polovinu – RR 1,50 (95% CI: 1,20–1,88; p < 0,001)

Pouze **apixaban** a nižší dávky dabigatranu či edoxabanu riziko krvácení do GIT nezvyšovaly.

Doporučený postup ČSTH (krvácení) s DOAC



4F PCC = koncentrát protrombinového komplexu se 4 faktory (II, VII, IX a X)

rFVIIa = rekombinantní aktivovaný faktor VII (NovoSeven[®], NovoNordisk, Dánsko)

§ Doporučení je založené na omezených klinických zkušenostech.

* Uvádíme i mezioborové konsensuální stanovisko „Doporučený postup při život ohrožujícím krvácení (ŽOK).“ (www.csth.cz, www.csarim.cz,

Život ohrožující krvácení (ŽOK):

- ztráta celého objemu krve za 24 h
- ztrátou 50 % krevního objemu během 3 hodin
- pokračující krevní ztrátou min. 150 ml za minutu
- přítomností klinických a laboratorních známek tkáňové hypoperfúze či poruchy činnosti orgánů v průběhu krvácení

ČSTH; Postup při krvácení a management u nemocných léčených novými perorálními anticoagulancii (DOACs) [online]; citované dne 30.3.2021; dostupné na <https://csth.cz/wp-content/uploads/2020/05/Postup-p%C5%99i-krv%C3%A1cen%C3%AD.pdf>

Praxbind® (idarucizumab)

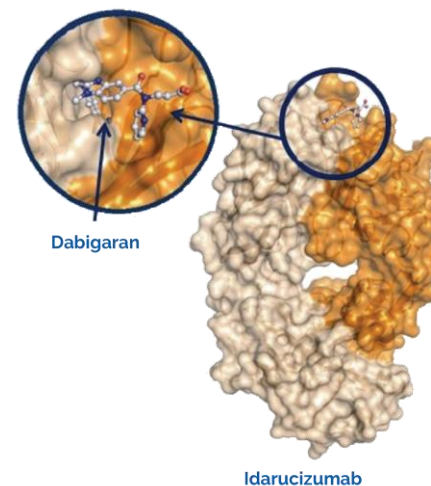
Terapeutické indikace (SCP):

Praxbind je specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu a je indikován u dospělých pacientů léčených přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky:

- **při neodkladných chirurgických/urgentních výkonech**
- **při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení**

Dávkování:

doporučená dávka je 5 g idarucizumabu (2 injekční lahvičky po 2,5 g/50 ml).



Fragment humanizované monoklonální protilátky (Fab)

Afinita k dabigatranu ~ 300x vyšší než afinita dabigatranu k trombinu

Intravenózní podání, okamžitý nástup účinku

Krátký poločas

Bez vnitřního prokoagulačního nebo antikoagulačního účinku

Využití idarucizumabu v klinické praxi

Situace v ČR:

Idarucizumab (Praxbind) – reverze efektu dabigatranu:
je v ČR použit u cca 170 pacientů ročně:

- 60 % z důvodů neodkladné operace / invazivního výkonu
- 40 % z důvodu krvácivé komplikace při léčbě s Pradaxou

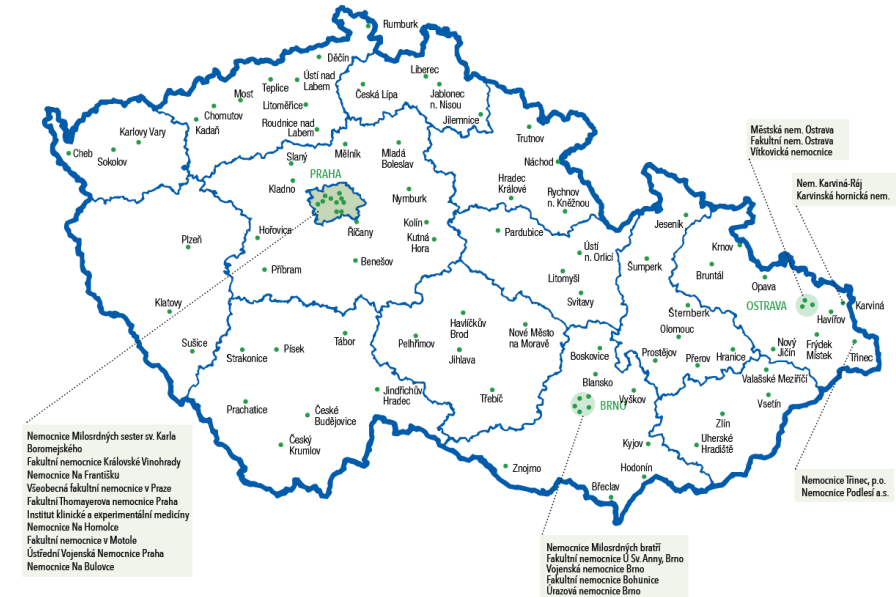
Situace ve světě: (data studie RE-VECTO /2016 – 2018/):

- 42 % z důvodů neodkladné operace / invazivního výkonu
- 58 % z důvodu krvácivé komplikace při léčbě s Pradaxou

krvácení z gastrointestinálního traktu (44,4 %) a intrakraniální krvácení (38,6 %).

95 % bylo léčených standardní dávkou 2× 2,5 g, pouze 1,7 % bylo indikované k podání druhé dávky

Cca 75 % pacientů bylo starších 70 let



Ondexxya® (andexanet alfa)

Terapeutické indikace (SCP):

Ondexxya je specifická látka k reverzi účinku xabanů (rivaroxabanu a apixabanu) u dospělých pacientů, s cílem zvrátit antikoagulaci:

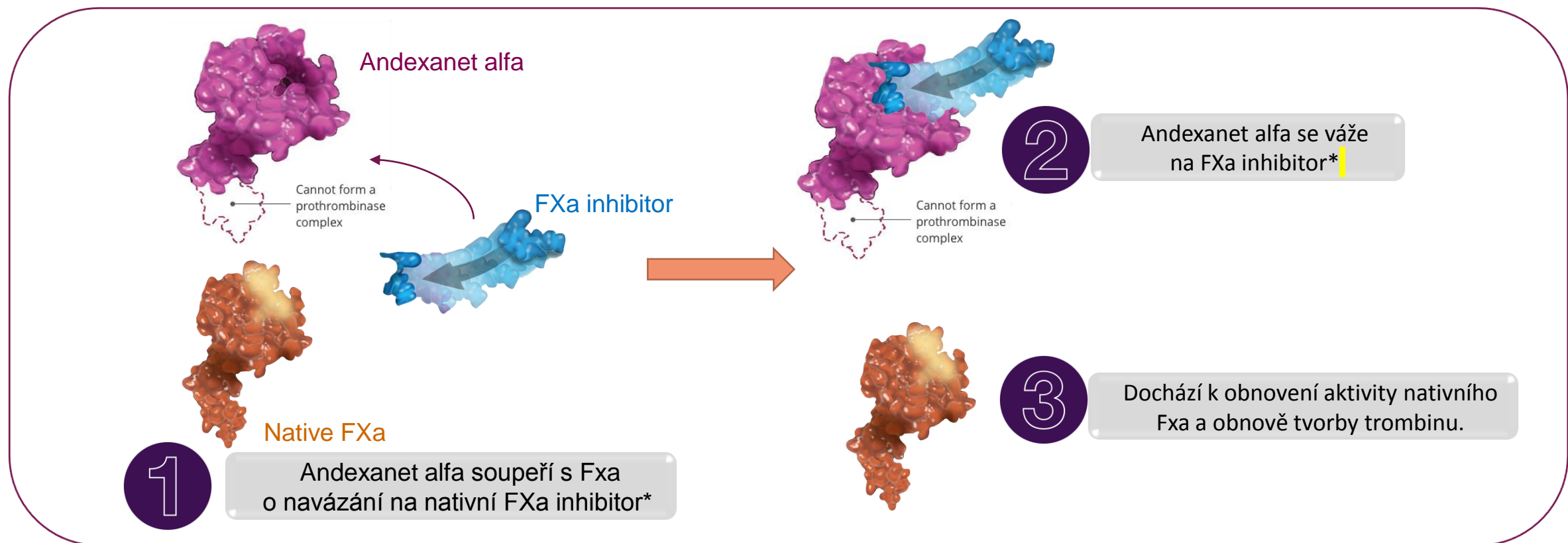
- **u život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení**

Mechanismus účinku

- specifická reverzní látka inhibitorů FXa
- serin aktivních míst nahrazen alaninem → molekula není schopna štěpit a aktivovat protrombin
- doména kys. gama-karboxyglutamové (Gla) odstraněna → eliminována schopnost se sloučit do protrombinázového komplexu → odstraněn jakýkoliv antikoagulační účinek
- max. zvrácení anti-FXa aktivity bolusem do 2 min. / 120 min. kontinuální infuze k udržitelnému poklesu anti-FXa aktivity (normalizace za 2 hod od ukončení podání)
- váže na inhibitor dráhy tkáňového faktoru (TFPI) a inhibuje jeho účinek → potenciálně se může zvýšit tvorbu trombinu iniciovanou tkáňovým faktorem (TF) – potence indukce prokoagulačního účinku (?)



Mechanismus účinku andexanetu alfa



• *Andexanet alfa je indikován pouze k léčbě pacientů léčených apixabanem a rivaroxabanem¹

• FXa = faktor Xa;

1. SPC Ondexxya, dostupné na www.sukl.cz, citováno: 2.2.2023; 2. Lu G et al. *Nat Med.* 2013;19(4):446-451.

Výsledky studií prokázaly rychlou reverzi účinku antikoagulační terapie

Anti-FXa aktivita

ANNEXA-A
(apixaban)

↓ **92%**

Snížení v porovnání s 33% u placebo skupiny u zdravých dobrovolníků^{1,a}

ANNEXA-R
(rivaroxaban)

↓ **97%**

Snížení v porovnání se 45% u placebo skupiny u zdravých dobrovolníků^{1,a}

ANNEXA-4

↓ **~94%**

Snížení u pacientů s akutním závažným krvácením u pacientů léčených apixabanem nebo rivaroxabanem^{2,b}

^aModifikovaná populace s úmyslem léčit zahrnovala všechny účastníky, kteří podstoupili randomizaci, kteří dostávali jakékoli množství andexanetu alfa nebo placebo a pro které bylo k dispozici základní měření anti-FXa a alespoň jedno měření anti-FXa aktivity po podání léčby ; ^bProcentuální změna oproti výchozí hodnotě odvozená od 172 pacientů léčených apixabanem a 132 pacientů léčených rivaroxabanem. ^a Výsledky zdůrazňují snížení mediánu anti-Fxa aktivity z výchozí hodnoty na nejnižší hodnotu při léčbě.

FXa = factor Xa.

1. Siegal DM et al. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2413-2424; 2. Milling TJ et al. *Circulation.* 2023;147(13):1026-1038.

Dva dávkovací režimy – závisí na druhu FXa inhibitoru, jeho poslední dávce a čase od poslední dávky^{1,2}

Úvodní Intravenózní bolus

Pokračující intravenózní infuze

Celkový počet lahviček
LP Ondexxya (200 mg)

NÍZKÁ
DÁVKA

400 mg, což odpovídá 40 ml,
180 ml/h podaných během 15 minut



480 mg, což odpovídá 48 ml,
24 ml/h podaných během 120 minut



5 ×



VYSOKÁ
DÁVKA

800 mg, což odpovídá 80 ml,
180 ml/h podaných během 30 minut





960 mg, což odpovídá 96 ml,
48 ml/h podaných během 120 minut



9 ×



Dávkovací režimy – závisí na druhu FXa inhibitoru, jeho poslední dávce a času od poslední dávky^{1,2}

| FXa inhibitor | Poslední dávka | Čas od poslední dávky | | |
|---|----------------|-----------------------|----------|---------|
| | | < 8 hod. | ≥ 8 hod. | neznámý |
|  Apixaban | ≤ 5 mg | NÍZKÁ | NÍZKÁ | NÍZKÁ |
| | > 5 mg | VYSOKÁ | NÍZKÁ | VYSOKÁ |
| | neznámá | VYSOKÁ | NÍZKÁ | VYSOKÁ |
|  Rivaroxaban | ≤ 10 mg | NÍZKÁ | NÍZKÁ | NÍZKÁ |
| | > 10 mg | VYSOKÁ | NÍZKÁ | VYSOKÁ |
| | neznámá | VYSOKÁ | NÍZKÁ | VYSOKÁ |

Měření výchozí hladiny anti-FXa by mělo podpořit klinické rozhodnutí o zahájení léčby (pokud je hladina dostupná v přijatelném časovém rámci). Po podání přípravku Ondexxya a zastavení velkého krvácení je třeba zvážit re-antikoagulaci, aby se předešlo trombotickým příhodám způsobeným základním zdravotním stavem pacienta. Antitrombotická léčba může být znovu zahájena, jakmile je to lékařsky indikováno po léčbě, pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo adekvátní hemostázy. Lékařský úsudek by měl vyvážit přínosy antikoagulace s riziky opětovného krvácení.

Metodické pokyny - Ondexxya

POUŽITÍ SPECIFICKÉHO ANTIDOTA PŘI ZÁVAŽNÉM KRVÁCENÍ

- upravuje postup a pravidla použití nákladného léčivého přípravku, specifického antidota Ondexxya
- závazný pro zdravotnické pracovníky, kteří navrhují a předepisují podání léčivého přípravku

- 1.** Indikace k podání specifického antidota Ondexxya je život ohrožující nebo nekontrolované krvácení u dospělých pacientů léčených antikoagulancii – přímo působícím inhibítorem faktoru Xa (FXa); apixaban (Eliquis) a rivaroxaban (Xarelto).
- 2.** Indikaci podání léčivého přípravku navrhuje primář pracoviště, jeho zástupce nebo vedoucí lékař služby a každá indikace podléhá schválení supervizora intenzivní péče, který schválení zaznamená do hlášení supervizora.
- 3.** Po schválení supervizorem intenzivní péče vydá pověřený pracovník žádajícímu pracovišti léčivý přípravek.
- 4.** Ondexxya 200 mg prášek pro infuzní roztok obsahuje v jednom balení 4 nebo 5 lahviček, ředí a dává se dle SPC. Léčivý přípravek se podává intravenózně.
- 5.** Po podání léčiva je ošetřující lékař povinen předat písemnou žádost ke schválení revizním lékařem (žádost o zvýšení úhrady, lékařská zpráva se zdůvodněním podání, zálohová faktura za léčivo, která je součástí balení léčiva). Poté je léčivo pojišťovnou uhrazeno.
- 8.** kontrola expirace specifického antidota Ondexxya. V případě kratší expirace než 3 měsíce kontaktovat farmaceutickou společnost s žádostí o výměnu léčivého přípravku s delší expirační dobou.



Závěr – dostupná antidota DOAC v ČR

Typ antikoagulační terapie musí zohledňovat výše rizika trombofilie

V reálném světě je důležité vyvážit účinnost a bezpečnost DOAC

Dávkování konvenčních antikoagulancií je omezeno rizikem krvácení (vč. DOAC)

Dostupná antidota DOAC (v ČR) vykazují vynikající nebo dobrou hemostatickou účinnost

Jednoznačné indikace použití

Metodický pokyn (závazný postup a pravidla zdravotnického zařízení)

Děkuji za pozornost

Trombotické centrum VFN a 1. LF UK (www.vfn.cz)

Trombocentrum prof. Kvasnička s.r.o. (www.trombocentrum.cz)