



Rivaroxaban – 3 roky zkušeností v léčbě hluboké žilní trombózy



PETR DULÍČEK

**IV. Interní hematologická klinika
FN a LF
HRADEC KRÁLOVÉ**

Klinické zkušenosti

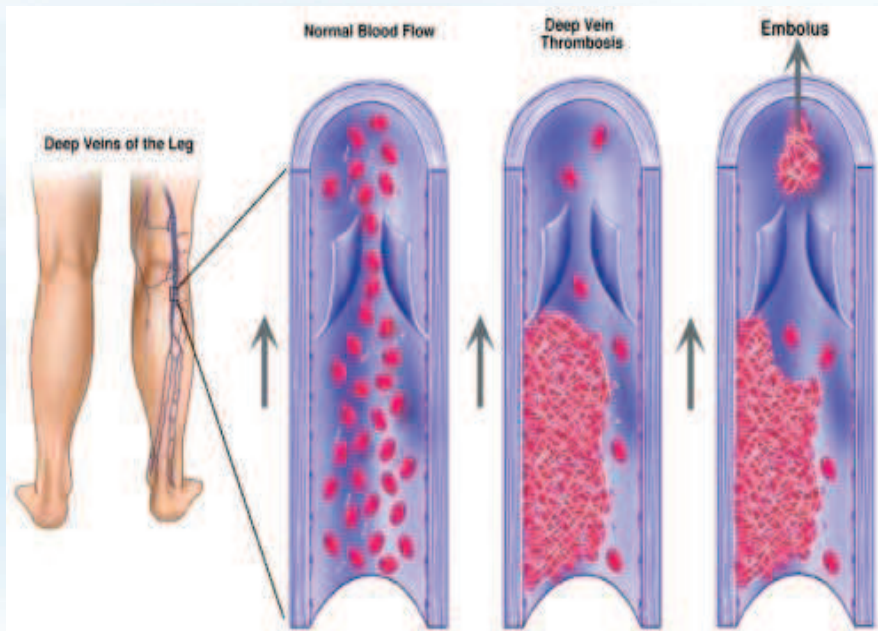
1. Současný přístup k terapii VTE
2. Adherence a perzistence
3. Léčba krvácení
4. Příprava k intervenčnímu výkonu – elektivně
- akutně



1. SOUČASNÝ PŘÍSTUP K TERAPII VTE

Cíle terapie → prevence mortality na plicní embolii
→ prevence rekurence VTE
→ PTS

→ plicní hypertenze



TERAPIE VTE

„AKTIVNÍ“

- chirurgická - trombektomie
- trombolytická - celková
 - lokální - katetr (stent, AV)



„PASIVNÍ“

- (>90%) - antikoagulační - UFH
- LMWH
 - terapie VKA (Pelentan, od r. 1992 Warfarin)

Treatment options for VTE in 2015

Single-drug approach (one anticoagulant)

Rivaroxaban
15 mg BID (21 days)

Rivaroxaban
20 mg OD

'Single'-drug approach ('one' anticoagulant)

≤2 days
LMWH

Rivaroxaban
15 mg BID (21 days)

Rivaroxaban
20 mg OD

Switching (two anticoagulants, sequential)

LMWH (5–10 days)

Novel OAC

Bridging (two anticoagulants, overlapping)

VKA (continuous)

LMWH (5–10 days)

BID: twice daily; LMWH: low molecular weight heparin; OAC: oral anticoagulant; OD: once daily;
VKA: vitamin K antagonist.

Možnosti léčby HŽT v r. 2015

I. „Single-drug“ terapie

- 1. Rivaroxaban:** 3 týdny 2x 15 mg, dále 20 mg denně
- 2. Apixaban: max.** 10 dnů 2x10 mg, dále 2x5 mg 5-10 dnů

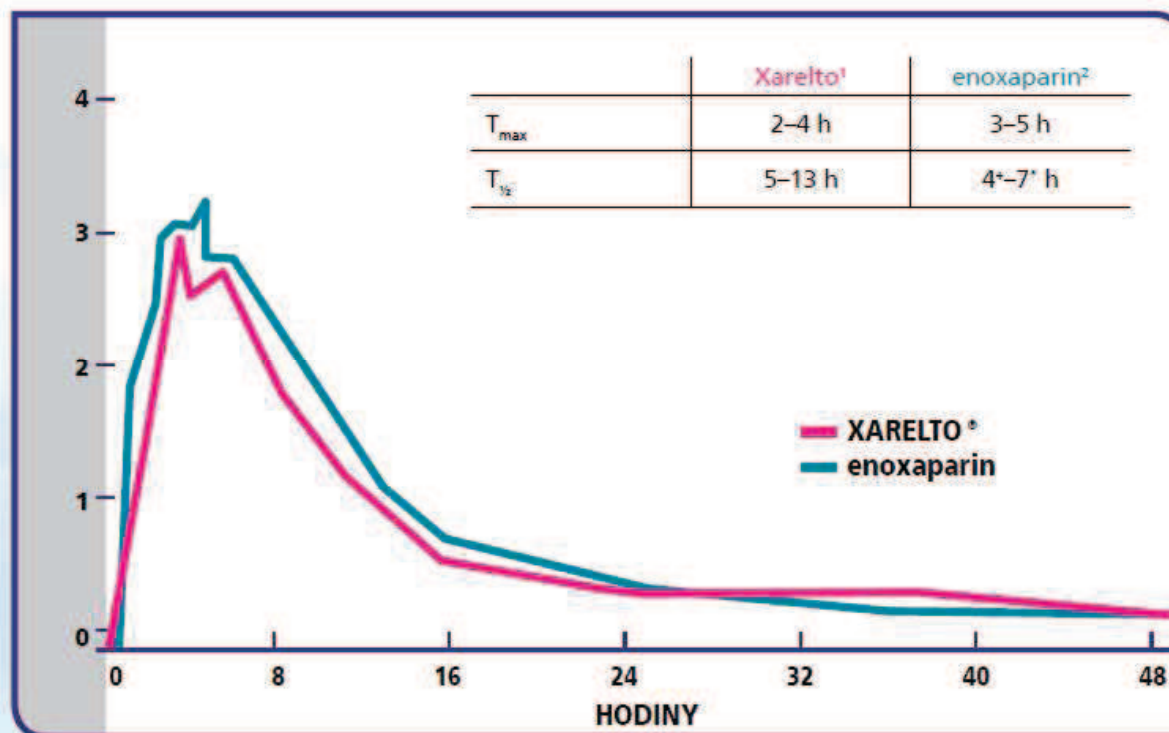
Riziko rekurence VTE je největší v 1. 3 týdnech !

II. „Double drug terapie

- „Switching“ (2 antikoagulans, pokračování)
LMWH- dabigatran
- „Bridging“ (2 antikoagulans, překrývání)
LMWH - Warfarin

Xarelto® – rychlý nástup účinku¹

ANTI-FAKTOR XA
AKTIVITA
(NG / ML
ENOXAPARIN)
ZMĚNA OPROTI
VÝCHOZÍ HODNOTĚ³



+při jednorázovém *při opakovaném podání
 1. SPC Xarelto 15 mg, 20 mg;
 2. SPC Enoxaparin
 3. Spahn D. R. Rivaroxaban SGAR Guidelines Nov 2013.

Úskalí ambulantní terapie do 10/2012

1. fáze - časově náročné: vysvětlení: LMWH, převod, úskalí převodu: LMWH → VKA
2. fáze - úskalí s nastavením INR: nejkritičtější první 3.týdny
↓
riziko rekurence VTE největší
riziko krvácení při nedobře nastavované dávce VKA

Iniciální podávání 2_xd. zajišťuje efektivní léčbu v době akutního ohrožení pacienta - 21 dnů !



2. ADHERENCE a PERZISTENCE

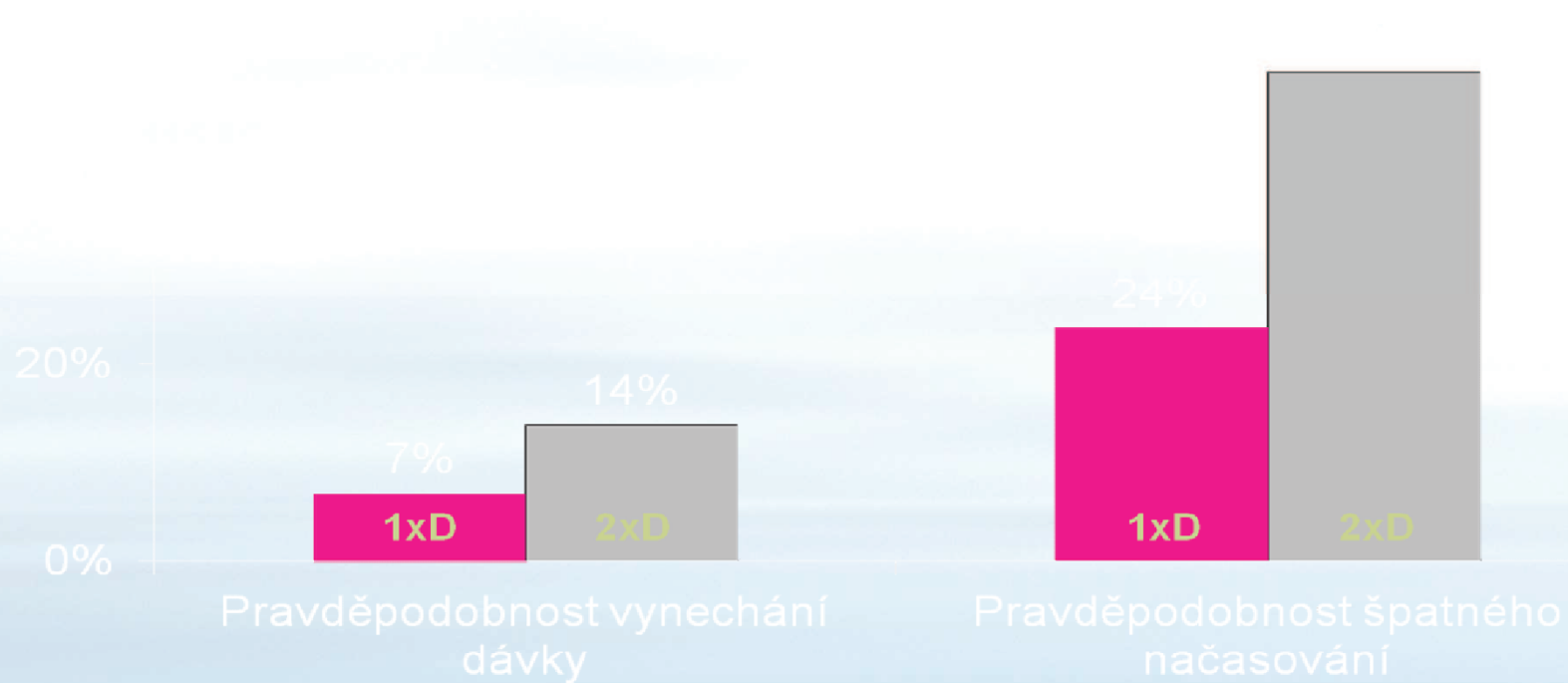
Dávkování: 1x-2x ?

Dotazník

Pacient	Věk	Dg.	1x1	2x1	3x1	Lékař
B.M.	75	FIS	+	-	-	Dulíček
B.B.	28	VTE	+	-	-	
B.Š.	70	FIS	+	-	-	
M.Ž		VTE	+	-	-	
J.V	58	PE,	+	-	-	
M.B	44	VTE	+	-	-	
P.Z	30	VTE	+	-	-	
R.P.	24	VTE	+	-	-	
A.H.	74	FIS	+	-	-	
G.B.	25	VTE	+	-	-	
H.H.	75	FIS	+	-	-	

Coleman C. : Vliv frekvence dávkování na adherenci

Curr Med Res Opin 2012; 28:1–12



Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden

non-interventional oral anticoagulation registry

Beyer-Westendorf J et al:

A prospective, non-interventional oral anticoagulation (NOAC) registry Treatment persistence.

October 2011 and April 2014, **1204 rivaroxaban SPAF patients**
[39.3% switched from vitamin K antagonists (VKAs)
60.7% newly treated patients].

223 patients (18.5%) stopped rivaroxaban during follow-up (median 544 d.)

- 1, bleeding complications (30% of all discontinuations), f
- 2, other side-effects (24.2%)
- 3, and diagnosis of stable sinus rhythm (9.9%).

Overall persistence with rivaroxaban therapy is high, with a discontinuation rate of **~15%** in the first year of treatment and few additional discontinuations thereafter.

XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation

[Camm AJ](#)¹, [Amarencu P](#)², [Haas S](#)³, [Hess S](#)⁴, [Kirchhof P](#)⁵, [Kuhls S](#)⁶, [van Eickels M](#)⁴, [Turpie AG](#)⁷; [XANTUS Investigators](#). [Author information](#)

AIMS:

Although non-vitamin K antagonist oral anticoagulants are recommended for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) based on **clinical trial results**, there is a need for safety and efficacy data from unselected patients in everyday clinical practice. XANTUS investigated the safety and efficacy of the Factor Xa inhibitor rivaroxaban in **routine clinical use** in the NVAF setting.

HODNOCENO

PERZISTENCE – vysoká po 1.roce, přerušení v 20%

SPOKOJENOST nemocného (standardizovaný dotazník) velmi spokojeno nebo spokojeno: 75,1%

PŘERUŠENÍ TERAPIE – nejčastější důvod pro přerušení – AE 7,9% p.

LÉČBA KRVÁCENÍ

Benefit-risk profile of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism.

[Beyer-Westendorf J¹](#), [Ageno W.](#) [Author information](#)

Jan Beyer-Westendorf, Center for Vascular Diseases and Medical Clinic III,

PREFER in VTE

Je multicentrická, prospektivní observační studie

Plán : 4 000 pacientů z Evropy

: data o kvalitě života a spokojenosti s léčbou DVT (PE)
v Evropě

GARFIELD-VTE

Plán: 10,000 pacientů – zač. 2014

Hodnocení: Akutní a dlouhodobý management a prognóza nemocných se symptomatickou VTE

„treated in a real-world setting, including treatment duration, incidence of complications, practical aspects and healthcare resource utilisation“

Naše zkušenosti

Od 1.10. 2012

30 jedinců s VTE – 20 j. dle schematu - 3 týdny 2x15 mg, dále
20 mg
- 10 j. (léčba zahájena jinde) LMWH – dále Xarelto

Účinnost: 1x rekurence

Krvácení: 2x epistaxe – lokální ošetření

1x meno a metroragie – přerušlení léčby

1x krvácení do GIT

Spokojenost: Bez monitorování a „omezení“ stravy, 1x denně
snášenlivost

Otázky: Co po 12 měsících ?

Monitorování ?

KOHO ?

rutinně nikoho (renální funkce)

KDY ?

krvácení (předávkování x lokální zdroj)

compliance

renální nedostatečnosti ↔ při rychlé změně klinického stavu
akutním výkonu ?

ČÍM ?

PT – není test vhodný k monitorování

- hodnota záleží na reagenzii (citlivý Neoplastin, necitlivý Innovin)
- normální hodnota nevylučuje terapeutickou hladinu léku

INR - NE

antiXa (kalibrace na rivaroxaban)

Terapeutická rozmezí : Dávkování 20 mg 1x denně:

za 2-4 hod.	22-535 ng/ml
za 24 hod.	6-239 ng/ml

Terapeutické koncentrace rivaroxabanu

Indikace

Dávkování

		Vrch. konc. za 2-4 h (průměr, min.-max.), /ug/	Min.kon (24/12 h) (průměr, min.-max.), /ug/
Ortopedie TEP	1x d. 10 mg	101 (7-273)	14 (4-51)
FIS, VTE	1x d. 20 mg	215 (22-535)	32 (6-239)
AK syndrom	2x d. 2,5 mg	47 (13-123)	9,2 (4,4-18)

	PT	aPTT	TT	dTT	antiXa (LMWH/kalibrace)	Maximal level in plasma	Minimal level in plasma
Dabigatran	N ●	↑↑ ●	↑↑↑ ●	↑↑ ●	- - ●	2 h after intake	12 –24 h after intake
Xarelto	↑ ●	↑N ●	N ●	N ●	↑↑ / ↑ ● ●	2-4 h after intake	16-24 h after intake
Eliquis	↑ ●	↑N ●	N ●	N ●	↑↑ / ↑ ● ●	1-4 h after intake	12-24 h after intake

3. LÉČBA KRVÁCENÍ

Před léčbou krvácení je nutné vždy zhodnotit

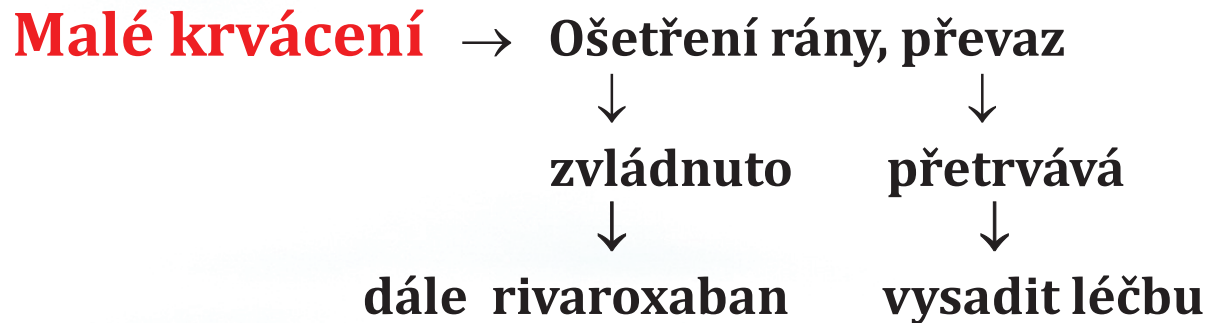
- 1/ **Indikace k antikoagulační terapii**- nezbytnost a riziko při přechodné eliminaci
- ↓↑
- 2/ **Typ léčiva**: poslední dávka, biologická poločas, způsob eliminace
- 3/ **Ostatní choroby a medikace** (AH, choroby vedoucí k např. trombocytopenii, užívání ASA, NSAID aj.)
- 4/ **Závažnost krvácení** – ŽOK
 - velké krvácení } Kolik máme času
 - malé krvácení
- 5/ **Lokální příčina** x v terapii možnost využití lokálních opatření, komprese aj
- 6/ **Laboratorní vyšetření**: korelace výsledku a mírou předávkování

POSTUP u RIVAROXABANU

- přerušeni léčby a zjištění zdroje krvácení a jeho závažnosti
- udržení adekvátní diurézy
- chirurgická hemostáza
- náhrada krevního objemu
- třeba zvážit podání **plazmy**, koncentrátu **PCC** nebo **rFVIIa**

KO, PT, antiXa /na rivaroxaban/

Léčba krvácení

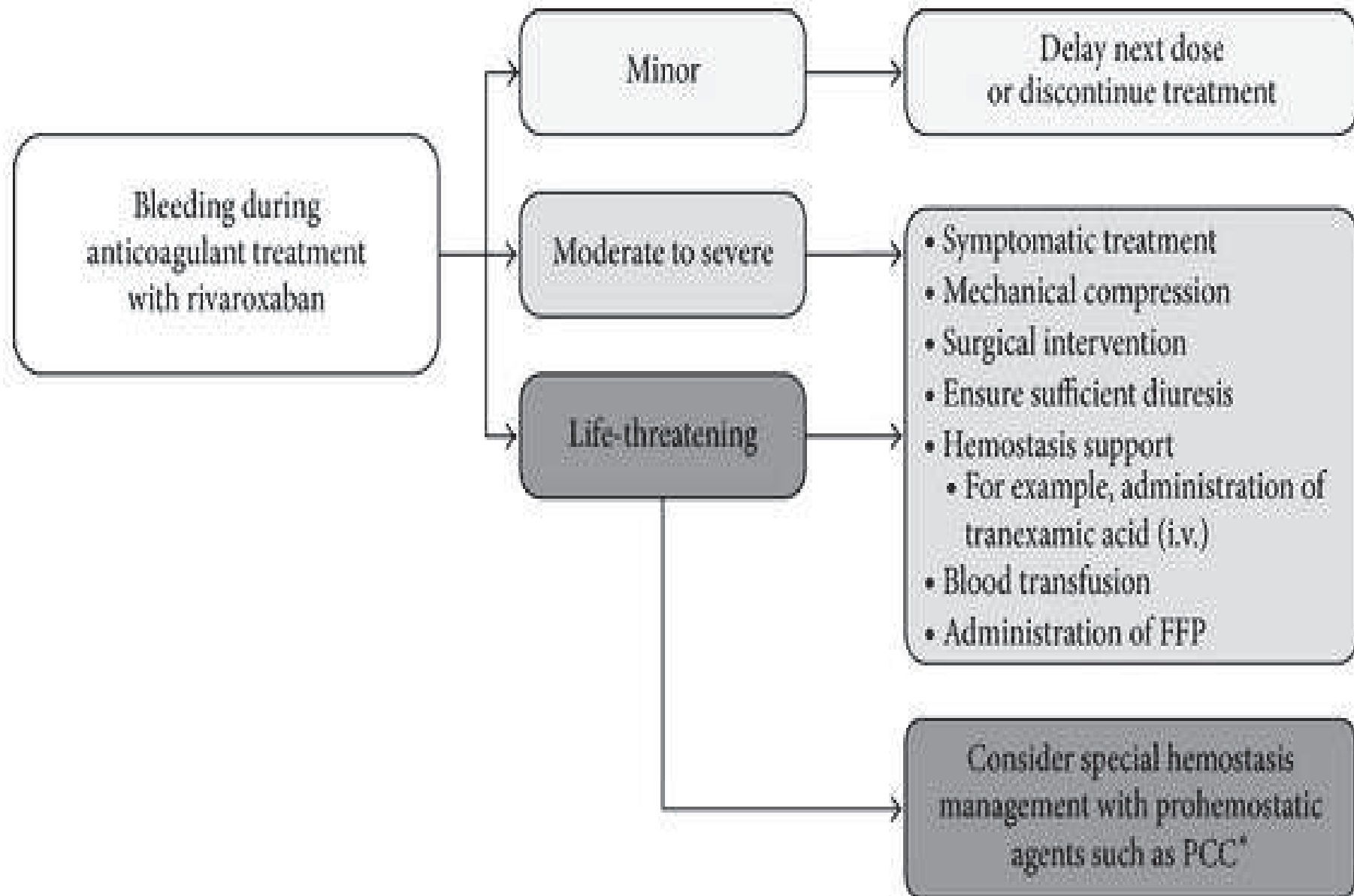


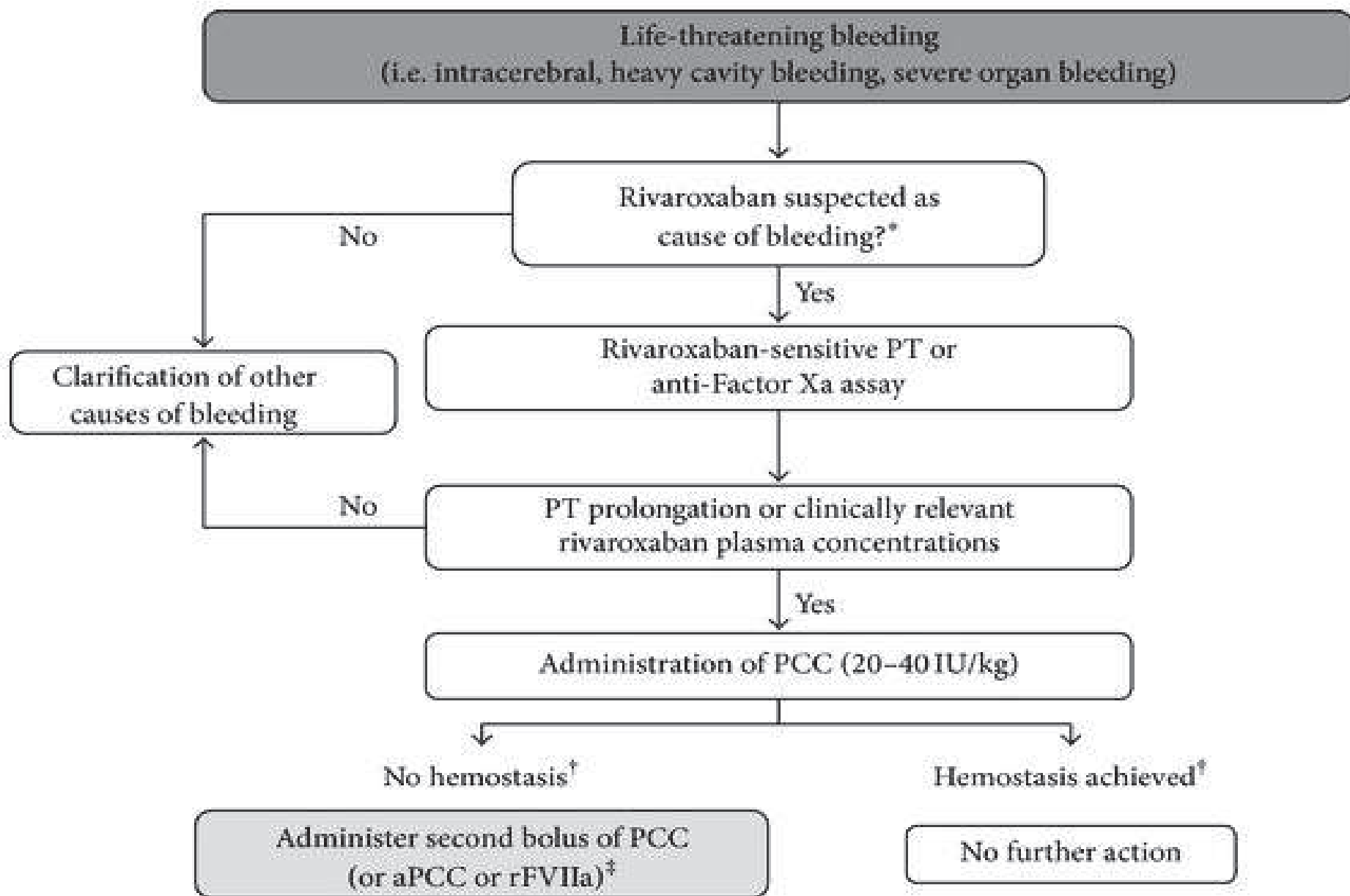
Velké krvácení - Lokální ošetření rány

- **zvážit (dle lokalizace)** endoskopické, chirurgické oš. nebo intervenční radiologie
- **udržování tělesné teploty, pH krve, minerálové rovnováhy**
- **ev. transfúze erytrocytů**
- **ev. PCC**

ŽOK – překlad na JIP

- udržení hemodynamické stability
- **aPCC, rFVIIa**





ANTIDOTA DOACS

FXa inhibitoři (**rivaroxaban, apixaban**, edoxaban, betrixaban)

modifikovaný, rekombinantní FXa. **Andexanet alpha**, PRT064445, Andexa™-A, Portola Pharmaceuticals, Inc., San Francisco, CA, USA)



- je katalyticky inaktivní, bez domény kyseliny karboxyglutamové (Gla D) nativního F Xa – ztrácí schopnost vazby na fosfolipidy + F VII+ TF
- ponechává si schopnost vazby na inhibitory FXa

3. fáze klinického zkoušení

ale funguje i u nepřímých inhibitorů F Xa (AT)

1/ Fondaparinux (FXa)

2/ LMWH (FXa/FIIa)

4. INTERVENČNÍ VÝKONY

A, Elektivní

- Vysazení na 24 h
- Při RI a velkém riziku krvácení 48 h

Malé výkony

extrakce zubů, protetika – bez přerušování či úpravy dávky

chirurgické výkony v dut. ústní (↑ rizika
krvácení)

šedý zákal – lze

CrCl (ml/min)	Risk of bleeding	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
---------------	------------------	-------------	----------	------------

≥ 80	Low	≥ 24	≥ 24	≥ 24
------	-----	------	------	------

	High	≥ 48	≥ 48	≥ 48
--	------	------	------	------

50–79	Low	≥ 24	≥ 24	≥ 36
-------	-----	------	------	------

	High	≥ 48	≥ 48	≥ 72
--	------	------	------	------

30–49	Low	≥ 24	≥ 24	≥ 48
-------	-----	------	------	------

	High	≥ 48	≥ 48	≥ 96
--	------	------	------	------

15–29	Low	≥ 36	≥ 36	Not indicated
-------	-----	------	------	---------------

	High	≥ 48	≥ 48	Not indicated
--	------	------	------	---------------

<15 No indication for any agent

Velké výkony

Vysazení na 24 h

Při RI a velkém riziku krvácení 48 h

B, Emergentní

Postup individuální:

Dle typu a lokalizaci výkonu

Dalších RF pro krvácení – HAS-BLED

Času od poslední dávky

Věku pacienta – CrCl (biologický pol.)

Patients at an increased risk of bleeding

- Moderate to severe renal impairment (CrCl < 49 mL/min)
- Severe hepatic insufficiency
- Coagulation disorders (bleeding disorders)
- Thrombocytopenia
- Concomitant administration of NSAIDs[†]
- Concomitant administration of platelet inhibitors, such as ASA, clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor[†]
- Concomitant administration of other anticoagulants, such as VKAs or heparins[†]
- Prior ischemic stroke
- Concomitant administration of medications that may increase rivaroxaban plasma concentrations—strong inhibitors of CYP3A4 and P-glycoprotein (azole antimycotics, e.g., ketoconazole, or HIV protease inhibitors, e.g., ritonavir) and strong inducers of CYP3A4 (e.g., rifampicin)[†]

Urgent surgery and RIVAROXABAN (XARELTO®)

[Rivaroxaban] \leq 30 ng/ml

•• Operate

30 ng/ml < [Rivaroxaban] \leq 200 ng/ml

•• Wait up to 12 h* and obtain new dosage**
or (if time is not compatible with emergency)
•• Operate, if abnormal bleeding : antagonise the anticoagulant effect***

200 ng/ml < [Rivaroxaban] \leq 400 ng/ml

• Wait up to 12-24 h and obtain new dosage**
or (if time is not compatible with emergency)
• Maximum delay surgery
• Operate, if abnormal bleeding : antagonise ***

[Rivaroxaban] > 400 ng/ml

• Overdose – Major haemorrhagic risk

*It is not possible to accurately determine the time to reach a threshold of 30 ng/ml, so the sentence "until 12h"

**This second assay can be used to estimate the time required to obtain the threshold of 30 ng/ml

***This proposal applies primarily to emergency situations where you cannot wait :

- PCC 25-50 UI/kg or FEIBA-30-50 UI/Kg depending on the availability
- No data are available on the thrombotic risk of high doses of PCC or FEIBA in these patients
- Reversal by CCP or FEIBA does not fully correct the abnormalities of haemostasis tests
- rFVIIa is not considered first-line

ZAVĚR

- ▶ Současná terapie je účinná, ale složitější omezující pacienta
- ▶ **„Single drug“ princip**, tj. léčba jedním perorálním lékem, bez nutnosti injekcí, převodu, monitorace tak může pomoci léčbu značně
- ▶ zjednodušit a snížit riziko závažného krvácení

Děkuji za pozornost



