

**Monitorovanie antikoagulačnej liečby priamymi antikoagulanciami –
NOAC („new oral anticoagulants“)
*dabigatran, rivaroxaban, apixaban***

**Jedináková Z., Chudej J., Dobrotová M., Sániová B., Ornst P., Štvrtinová V., Staško J.,
Kubisz P.**

Liečba priamymi perorálnymi antikoagulanciami (NOAC) nevyžaduje rutinné monitorovanie. V klinickej praxi existujú však situácie, kedy je stanovenie antikoagulačného účinku nevyhnutné alebo odporúčané. Možno ich zhrnúť nasledovne:

Indikácie laboratórneho stanovenia antikoagulačného účinku priamych inhibítorov koagulácie – rivaroxabanu, dabigatranu a apixabanu (1):

- A. Situácie, v ktorých je nevyhnutné stanovenie antikoagulačného účinku priamych antikoagulancií:
1. Výskyt trombotických a hemoragických príhod
 2. Pred akútnym chirurgickým výkonom po nedávnom užití lieku (1-3h.)
 3. Podozrenie na predávkovanie alebo intoxikáciu
 4. Akútne renálne zlyhanie (najmä v prípade dabigatranu; s približne 80% -nou renálnou exkréciou) (2, 3)
 5. Akútne hepatálne zlyhanie (najmä v prípade apixabanu s $\geq 50\%$ -ným metabolizmom v pečeni (2, 4)
- B. Situácie, v ktorých je vhodné stanovenie antikoagulačného účinku priamych antikoagulancií
1. Pacient s extrémnou telesnou hmotnosťou
 2. Zhodnotenie adherencie pacienta k liečbe
 3. Súčasné užívanie induktorov alebo inhibítorov P-gp
 4. Chronické obličkové ochorenie (najmä v prípade dabigatranu; s približne 80% -nou renálnou exkréciou) (2, 3)
 5. Chronické pečeňové ochorenie (najmä v prípade apixabanu s $\geq 50\%$ -ným metabolizmom v pečeni (2, 4)

Dabigatran

Koncentrácie dabigatranu stanovené pomocou kvapalinovej chromatografie v spojení s tandemovou hmotnostnou spektrometriou (liquid chromatography coupled with mass spectrometry - LC-MS/MS) v plazme pacientov liečených dabigatranom významne kolíšu (0 - 586 ng/ml) (5).

PT/INR

Predĺzenie protrombínového času (PT) je závislé na koncentrácii dabigatranu v závislosti od použitého tromboplastínu.

NIE JE senzitívnym parametrom na sledovanie antikoagulačného účinku dabigatranu.

Pacienti môžu mať normálny alebo iba mierne predĺžený PT pri pretrvávajúcej významnej koncentrácii dabigatranu.

Tento test nemôže byť použitý za účelom sledovania antikoagulačného účinku dabigatranu (6).

aPTT

Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) sa predlžuje v závislosti od stúpajúcej koncentrácie dabigatranu, s rastúcimi koncentráciami dabigatranu sa senzitivita koagulačného času stráca.

Môže byť orientačne použitý na monitorovanie účinku dabigatranu, hoci je relatívne nesenzitívny.

Pri dávkovaní 150 mg 2x denne je pomer APTT v čase vrcholu asi 2-násobkom kontrolnej hodnoty a v čase minimálnej účinnej koncentrácie je pomer APTT približne 1,5-násobkom kontrolnej hodnoty.

aPTT sa s rastúcimi koncentráciami dabigatranu stáva nesenzitívnym testom, najmä v situácii predávkovania sa (6).

Normálna hodnota aPTT vylučuje klinicky účinnú koncentráciu dabigatranu.

TT

Trombínový čas (TT) je veľmi senzitívnym testom na prítomnosť dabigatranu. Jeho hodnoty sa pohybujú v rámci referenčných hodnôt len v tých prípadoch, kedy je koncentrácia dabigatranu veľmi nízka, dokonca nedetekovateľná pomocou LC-MS/MS (< 2 ng/mL).

Aj pri nízkych koncentráciách dabigatranu (5 ng/mL) je TT stále predĺžený.

Technicky nemerateľný predĺžený TT (>150 sec) sprevádza prakticky všetky plazmatické koncentrácie dabigatranu vyššie ako 50 ng/mL (7).

Normálna hodnota TT vylučuje klinicky účinnú koncentráciu dabigatranu.

ECA

Chromogénna metóda, ktorá predstavuje zdokonalený variant ekarínového času zrážania.

Po pridaní nadbytku purifikovaného protrombínu do zriedenej vzorky je generovaný meizotrombín. Ten je následne stanovovaný za pomoci špecifického chromogénneho substrátu.

Metodika nie je ovplyvnená protrombínom ani fibrinogénom.

Test s dobrou špecificitou a lineárnou závislosťou (7).

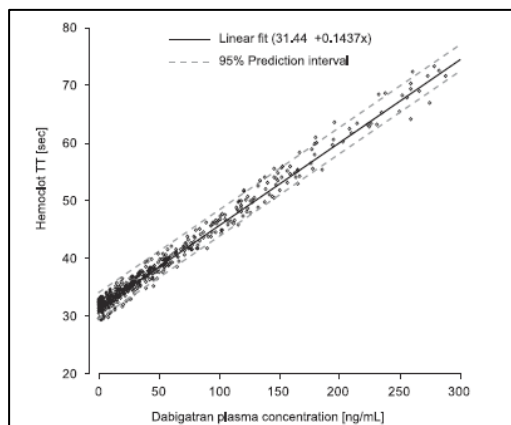
dTT

Dilučný TT (dTT) je citlivý koagulačný test presne kalibrovaný na dabigatran, komerčne dostupný ako Hemoclot® test.

Vyказuje lineárnu koreláciu s hladinou dabigatranu v plazme.

Tento test predstavuje rýchlu metódu na kvantitatívne stanovenie terapeutickú a supratherapeutickú koncentrácie dabigatranu (Obr.1) (8).

Obr. 1: Lineárna závislosť dTT od koncentrácie dabigatranu v plazme (8).



Tabuľka 1: Priemerné dosahované koncentrácie dabigatranu v závislosti od času užitia poslednej dávky liečiva stanovené pomocou dTT. (Podľa informácií udávaných výrobcom Hemoclot® test, Hyphen Biomed)

<i>Spôsob podávania a čas stanovenia koncentrácie dabigatranu</i>	<i>Koncentrácia liečiva v plazme</i>
2x denne 110 mg 2 h. po podaní	50-140 ng/ml
2x denne 110 mg 10-16 h. po podaní	10-120 ng/ml
2x denne 150 mg 2 h. po podaní	30-240 ng/ml
2x denne 150 mg 10-16 h. po podaní	20-190 ng/ml

Pozor! Koncentrácia dabigatranu **>200 ng/ml** v čase pred užitím ďalšej dávky lieku (trough level – minimálna koncentrácia) (10-16 hod. po predošlej dávke) svedčí pre vyššie riziko krvácania (8).

V prípade naliehavého operačného výkonu je možno operovať, ak je koncentrácia dabigatranu **< 30 ng/ml** (9).

Rivaroxaban

Koncentrácie rivaroxabanu v plazme liečených pacientov značne kolíšu (0 - >900 ng/ml) (7).

PT

Vykazuje linearitu medzi dávkou a odpoveďou a predlžuje sa v rovnakej miere so stupňom inhibície faktora Xa.

Je užitočným testom na kvalitatívne určenie prítomnosti alebo neprítomnosti rivaroxabanu.

Normálny PT vylučuje klinicky významnú intenzitu antikoagulácie rivaroxabanom.

Výsledok PT je závislý od použitého tromboplastínu.

INR nie je vhodná na stanovenie antikoagulačného účinku rivaroxabanu (10).

aPTT

aPTT je predĺžený pri liečbe rivaroxabanom, ale je menej senzitívny ako PT.

aPTT sa nemá používať na monitorovanie antikoagulačného účinku rivaroxabanu.

anti-Xa aktivita

Testy na stanovenie anti-Xa aktivity sú citlivé na rivaroxaban.

Špecifické testy anti-Xa aktivity s kalibráciou na rivaroxaban (BIOPHEN DiXal®) v súčasnosti predstavujú optimálnu metódu na stanovenie antikoagulačného účinku rivaroxabanu.

Tabuľka 2: Priemerné dosahované koncentrácie rivaroxabanu v závislosti od času užitia poslednej dávky liečiva stanovená pomocou špecifických testov s kalibráciou na rivaroxaban. (Podľa informácií udávaných výrobcom BIOPHEN DiXal®, Hyphen Biomed)

<i>Spôsob podávania a čas stanovenia koncentrácie rivaroxabanu</i>	<i>Koncentrácia liečiva v plazme</i>
1x denne 20 mg 2-4 h. po podaní	22-535 ng/ml
1x denne 20 mg 12/24 h. po podaní	6-239 ng/ml
1x denne 10 mg 2-4 h. po podaní	7-273 ng/ml
1x denne 10 mg 12/24 h. po podaní	4-50 ng/ml

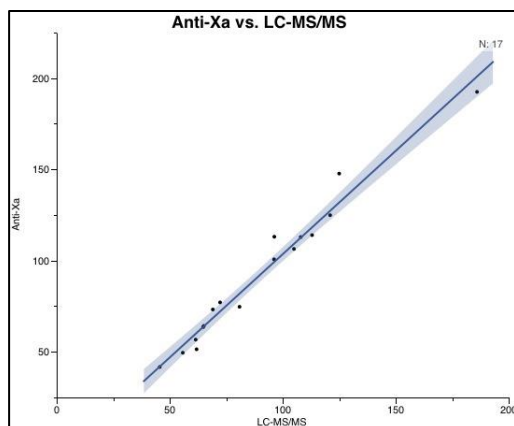
V prípade naliehavého operačného výkonu je možno operovať, ak je koncentrácia rivaroxabanu < **30 ng/ml** (9).

Apixaban

PT/INR a aPTT NIE SÚ vhodné testy na sledovanie antikoagulačného účinku apixabanu.

Existuje lineárna závislosť medzi anti-Xa aktivitou a koncentráciou apixabanu v plazme meranou pomocou LC-MS/MS (Obr. 2) (7).

Obr. 2: Lineárna závislosť medzi anti-Xa aktivitou a koncentráciou apixabanu v plazme meranou pomocou LC-MS/MS (7).



Testy na stanovenie anti-Xa aktivity sú citlivé na apixaban.

Špecifické testy anti-Xa aktivity s kalibráciou na apixaban (BIOPHEN DiXal®) v súčasnosti predstavujú optimálnu metódu na stanovenie antikoagulačného účinku apixabanu.

Tabuľka 3: Priemerné dosahované koncentrácie apixabanu v závislosti od času užitia poslednej dávky liečiva stanovená pomocou špecifických testov s kalibráciou na apixaban. (Podľa informácií udávaných výrobcom BIOPHEN DiXal®, Hyphen Biomed)

<i>Spôsob podávania a čas stanovenia koncentrácie apixabanu</i>	<i>Koncentrácia liečiva v plazme</i>
2x denne 5 mg 3-4 h. po podaní	150-250 ng/ml
2x denne 5 mg 12 h. po podaní	50-200 ng/ml

Tab.4 Porovnanie koncentrácií a anti-Xa apixabanu pri rôznych indikáciách a dávkovaní apixabanu na základe štúdie Aristotle (11) .

	Apixaban C max. (ng/ml)	Apixaban C min. (ng/ml)	Apixaban anti-Xa (max. IU/ml)	Apixaban anti-Xa (min. IU/ml)
medián [5; 95 percentilov]				
<i>Prevenia VTE – plánovaná TEP bedrového alebo kolenného kĺbu</i>				
2,5 mg 2x/d.	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Prevenia NCMP a systémovej embolizácie: NVAF</i>				
2,5 mg 2x/d.	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,58; 2,4]
5 mg 2x/d.	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Liečba HŽT, liečba PE a prevencia rekurentnej HŽT a PE (VTE)</i>				
2,5 mg 2x/d.	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2x/d.	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2x/d.	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

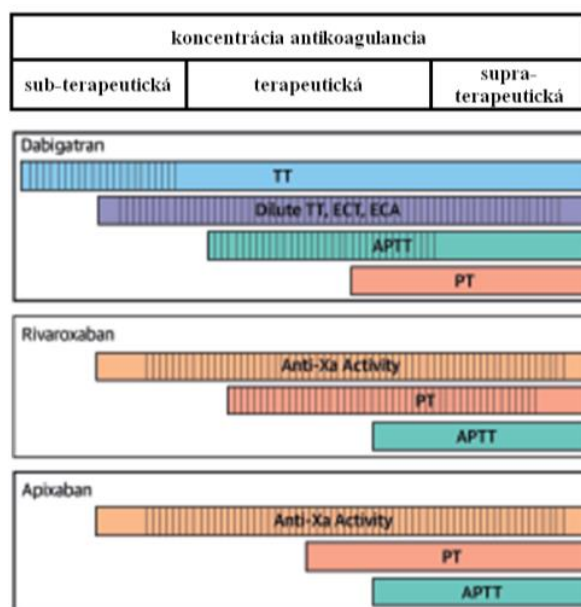
(1 IU/ml = 60-65 ng/ml)

V prípade naliehavého operačného výkonu je možno operovať, ak je koncentrácia apixabanu < 30 ng/ml, t.j. anti-Xa < 0,4 IU/ml (9, 11).

Poznámky k predanalytickej fáze vyšetrení antikoagulačného účinku nových perorálnych antikoagulancií

- vyšetrenie antikoagulačného účinku NOAC môže byť realizované až po konzultácii a na odporúčenie hematológa
- poznanie času posledného užitia ako aj sily užívaného nového perorálneho antikoagulancia je nevyhnutným predpokladom správneho posúdenia antikoagulačného účinku liečiva
- odber periférnej krvi sa realizuje do skúmavky s 3,2% citrátom sodným
- v prípade akútnej klinickej potreby zhodnotenia antikoagulačného účinku sa odber realizuje ihneď
- v ostatných prípadoch sa posúdenie antikoagulačného účinku realizuje pred plánovaným najbližším užitím perorálneho antikoagulancia, to znamená v čase predpokladanej najnižšej koncentrácie liečiva
- samotná analýza prebieha podľa inštrukcií výrobcu špecifického testu na posúdenie anti-Xa, resp. anti-IIa aktivity
- Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu odporúča, aby sa vzorky plazmy pre potreby praxe vyšetrovali bezprostredne po odbere krvi (bez skladovania a zmrazenia vzoriek) (12).

Obr.3: Schematické znázornenie senzitivity a lineárnej závislosti jednotlivých koagulačných testov vo vzťahu ku koncentrácii antikoagulancia (sub-terapeutická, terapeutická a supra-terapeutická): farebná plocha – vyjadruje citlivosť testu v závislosti od koncentrácie antikoagulancia; zvislé prúžkovanie – vyjadruje rozmedzie koncentrácie antikoagulancia, kedy je táto závislosť lineárna (13).



Použitá literatúra:

1. Favalaro JE, Lippi G: Laboratory Testing in the Era of Direct or Non – Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Practical Guide to Measuring Their Activity and Avoiding Diagnostic Errors; Seminars in Thrombosis & Hemostasis, 2015; 41 (2): 208-227
2. Geerts B. The Role of Warfarin in the Era of New Oral Anticoagulants. The 9th International Winter Arrhythmia School, Collingwood, February 12, 2012,[cit.2015-04-07]. Dostupné na:
<http://www.winterarrhythmia.com/ppt/The%20Role%20of%20Warfarin%20in%20the%20Era%20of%20New%20Oral%20Anticoagulants%20%20Dr.%20Willi%20Geerts.pdf>.
3. Pradaxa 150 mg cps dur. [cit.2015-04-06]. Dostupné na:
<http://www.adcc.sk/web/humane-lieky/spc/pradaxa-150-mg-tvrde-kapsuly-spc-83477.html>.
4. Eliquis 5 mg tbl flm. [cit.2015-04-06]. Dostupné na:
<http://www.adcc.sk/web/humane-lieky/spc/eliquis-5-mg-filmom-obalene-tablety-spc-127117.html>
5. Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J et al.: Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma, European Journal of Clinical Pharmacology, 2013; 69 (11): 1875-1881
6. Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. Thromb Haemost 2012; 107: 985-997
7. Antovic JP: When and how to test new (direct) (specific) oral anticoagulants (N(D)(S)OAC). A laboratory perspective. Presented at 18th International Meeting of Danubian League against thrombosis and Haemorrhagic Disorders, May, 14-16 2015, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
8. van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al.: Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity, Thromb Haemost., 2010; 103(6): 1116-27
9. Dincq AS, Lessire S, Douxfils J et al.: Management of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Perioperative Setting, BioMed Research International, 2014, dostupné na: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/385014>
10. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg BI et al.: Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays, J Thromb Haemost., 2011; 9(1): 133-9
11. Apixaban - Summary of product characteristics (SPC). Dostupné na:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
12. Remková A, Hulíková M, Kubisz P et al.: Laboratórne monitorovanie liečby novými perorálnymi antikoagulanciami – spoločné odporúčania odborných spoločností. Vaskulárna medicína, 2013; 5(S4): 3-7
13. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA et al.: Laboratory Measurement of the Anticoagulant Activity of the Non–Vitamin K Oral Anticoagulants, J Am Coll Cardiol., 2014; 64(11): 1128-1139