

Monitorowanie leczenia przeciwzakrzepowego: Tak czy Nie?

Transkrypt podcastu

Z udziałem ekspertów:

prof. Dimitrios Tsakiris, Uniwersytet w Bazylei, Szwajcaria

prof. Michael Nagler, Szpital Uniwersytecki Inselspital, Szwajcaria

Wprowadzenie:

Tonke de Jong (COR2ED)

Uwaga:

Podcasty HEMOSTASIS CONNECT zostały opracowane z myślą o ich słuchaniu. Zachęcamy, aby w miarę możliwości odsłuchać nagranie. Materiał audio zawiera intonację i niuansy, które trudno przekazać wyłącznie na piśmie. Transkrypty podcastów są poddawane edycji, aby ułatwić odbiór tekstu. Przed zacytowaniem wersji drukowanej prosimy o weryfikację odpowiedniej ścieżki dźwiękowej.

Podcast powstał z inicjatywy COR2ED i został opracowany przez HEMOSTASIS CONNECT – międzynarodową grupę ekspertów w dziedzinie hematologii. Podcast powstał dzięki wsparciu w ramach niezależnego grantu edukacyjnego firmy Viatrix.

Wyrażone w materiale opinie są wyłącznie poglądami ekspertów. Niekoniecznie odzwierciedlają one stanowisko instytucji, z którymi są związani eksperci, ani też grupy HEMOSTASIS CONNECT.

Oświadczenia ekspertów dotyczące konfliktu interesów można znaleźć na stronie internetowej COR2ED.

Tonke de Jong

Ten podcast jest przeznaczony wyłącznie dla pracowników służby zdrowia i powstał dzięki wsparciu w ramach niezależnego grantu edukacyjnego od firmy Viatrix.

Dimitrios Tsakiris

Dzień dobry. Nazywam się Dimitrios Tsakiris i jestem hematologiem na Uniwersytecie w Bazylei w Szwajcarii, specjalizuję się w hemostazie. Dziś będziemy rozmawiali na temat monitorowania leczenia antykoagulantami. To ważne zagadnienie, ponieważ może pomóc lekarzom w ocenie intensywności leczenia przeciwzakrzepowego i również, w pewnych okolicznościach, kierować leczeniem tych pacjentów. Najpierw jednak pozwolę sobie przywitać profesora Michaela Naglera. Jest ekspertem w dziedzinie medycyny laboratoryjnej, hematologiem, epidemiologiem. Oddaję mu głos z prośbą o przedstawienie się. Doktorze Nagler, proszę.

Michael Nagler

Dziękuję, Dimitrios. Cieszę się, że mogę wziąć udział w tej rozmowie. Temat monitorowania leczenia przeciwzakrzepowego leży w kręgu moich zainteresowań, można nawet powiedzieć, że istotnie wpłynął na przebieg mojej kariery. Kluczowym pytaniem, które zawsze mnie interesowało, jest: co konkretny wynik testu lub badania laboratoryjnego oznacza dla danego pacjenta? Chętnie porozmawiam z Tobą na ten temat, Dimitrios.

Dimitrios Tsakiris

Dziękuję, Michael. Zaczniemy od aspektów technicznych, ponieważ zrozumienie technicznej strony systemów testowych jest kluczowe w kontekście wyboru sposobu monitorowania. Wiemy, że leczenie przeciwzakrzepowe jest dostępne od prawie 60 lat i istnieją tradycyjne systemy testowe do monitorowania go, w każdym razie w odniesieniu do pierwszych antykoagulantów dostępnych na rynku. Jednak od dziesięciu lat mamy dostęp do szeregu bezpośrednich antykoagulantów, które pomagają nam leczyć pacjentów. Mamy jednak problem techniczny dotyczący pomiaru intensywności działania tych leków.

Zaczniemy od bezpośrednich doustnych antykoagulantów ze względu na ich popularność oraz dostępność zróżnicowanych technik monitorowania leczenia tymi lekami. Przykładowo złotym standardem w chwili wprowadzenia leków z grupy DOAC była spektrometria mas. Jest to bardzo skomplikowana technika niedostępna w standardowych laboratoriach. Z czasem opracowano prostsze systemy testowe, specyficzne lub bardziej uniwersalne, do wykrywania poziomu tych leków.

Czy możemy liczyć na przybliżenie tych technik, doktorze Nagler? Jak oceniasz pojawienie się specyficznych i uniwersalnych systemów anty-Xa, służących do monitorowania terapii lekami z grupy DOAC?

Michael Nagler

Oczywiście. W pełni zgadzam się z tym, że metody wykorzystujące spektrometrię mas mają zalety, które kwalifikują je jako standard odniesienia. Czułość i bardzo niskie stężenie, specyficzność pod względem stosowanego leku, wychwytywanie metabolitów leku, liniowość, również w niskim i wysokim stężeniu. Ale tak, powiedziałeś już, że nie są one dostępne w praktyce klinicznej. Wyniki muszą być dostępne szybko, a w przypadku metod spektrometrii mas jest to po prostu niemożliwe. Chromogenne testy anty-Xa wychytujące inhibicję egzogenego czynnika Xa, który znamy od dziesięcioleci z heparyn, można wdrożyć na prawie każdym konglomeracie. Czyli, przynajmniej w teorii, jest to metoda powszechnie dostępna lub może się taką stać.

Tak więc techniki te są dobre i mamy doświadczenie w korzystaniu z nich, a przy odpowiedniej adaptacji pod kątem antykoagulantów i wdrożeniu ich do aktualnych procesów w służbie zdrowia mogą być naprawdę wartościowe.

Dimitrios Tsakiris

Wiadomo przecież, że w medycynie upraszczanie procesów jest rzeczą atrakcyjną i zrealizowano już wiele wizji. Pamiętam przypadek Theranosa, gdzie wystarczyła jedna kropla krwi, aby wykonać wszelkie badania, jakich się zapragnie, ale okazało się to jedynie iluzją.

Jeśli pomyślimy o takim rozwiązaniu w kontekście testów anty-Xa, że wystarczyłby jeden uniwersalny system badania anty-Xa dla wszystkich trzech dostępnych leków z grupy DOAC, miałyby to ogromny wpływ na praktykę medyczną. Czy masz swoje zdanie na ten temat? Ponieważ istnieją pewne badania, bardzo ciekawe badania, potwierdzające przydatność takiego systemu testowego.

Michael Nagler

Oczywiście, w pełni się z tym zgadzam. Problemy z takimi testami anty-Xa jest natury praktycznej, czy zwykle wystarczy jedna kalibracja dla każdego leku, którego stężenie chcemy zmierzyć. Istnieje wiele pomysłów, testów i badań mających na celu zastosowanie uniwersalnego kalibratora. Przeprowadziliśmy szeroko zakrojone badanie, wykorzystując różne kalibratory, wypróbowaliśmy z różnymi kalibratorami i to działa. Jeśli skoncentrujemy się na krytycznym poziomie leku, może się to sprawdzić, jeśli jednak chcemy precyzyjnie zmierzyć stężenie leku, jest to trudne do wdrożenia, chyba że znalazłoby się w międzynarodowym standardzie WHO lub czymś podobnym. Jeśli jednak chodzi nam o pomiar dokładnego stężenia leku, na przykład w mikrogramach na litr, uważam, że uniwersalna kalibracja nie jest możliwa. Ale jeśli zdecydujemy się na podejście kategorię, czyli klinicznie istotne stężenia leku, , jestem przekonany, że to się sprawdza i to jest pytanie ważne z punktu widzenia lekarza.

Dimitrios Tsakiris

Tak, zgadza się. Mamy jednak taką kwestię: producenci opublikowali, a przynajmniej dwóch z nich, tylko uniwersalne wartości aktywności anty-Xa. Mamy zatem możliwość oceny wielkości stężenia leku w krwiobiegu. Tak jak powiedziałaś, to powinna być ocena kategorię, która pomoże klinicyście stwierdzić, że czegoś jest wystarczająco lub niewystarczająco dużo, lub zbyt dużo. Czy wdrożenie tych uniwersalnych testów byłoby pomocne?

Michael Nagler

Pytania zadawane przez lekarzy w kontekście decyzji, które muszą podejmować, brzmi na przykład „czy należy podać środek odwracający w przypadku krwawienia” lub „czy mogę bezpiecznie zoperować tego pacjenta, jeśli zajdzie taka konieczność?”. To są jednoznaczne pytania kliniczne, na które można odpowiedzieć w sposób kategorię, tak lub nie. Na przykład, czy stężenie leku jest na tyle niskie, że można od razu operować? Tutaj można spokojnie polegać na kategorię wartościach granicznych. Aby odpowiedzieć na te pytania, nie są potrzebne dokładne informacje na temat stężenia leku.

Dimitrios Tsakiris

Zgadza się. To znaczy zgadza się na poziomie pacjenta. W ten sposób nawiązaliśmy do drugiego głównego tematu naszej rozmowy, mianowicie przydatności monitorowania stężenia antykoagulantów. To ważne, ponieważ antykoagulanty tradycyjnie były pierwszymi, które były ściśle obserwowane i monitorowane. Jednak, wraz z wprowadzeniem na rynek nowszych bezpośrednich antykoagulantów, nie potrzebujemy tego, w każdym razie producenci zaplanowali i zorganizowali badania, które wykazały, że ściśle monitoring jest zbędny. Mimo to wiem, że w medycynie laboratoryjnej istnieją dwie filozofie, jedna mówi, że nie znajdziemy niczego jeśli nie będziemy szukać, z kolei druga, że zdrowy pacjent to ten,

który nie został jeszcze zbadany. Czyli musimy wybrać, co chcemy monitorować. Osobiście preferuję pierwszą opcję, czyli pomiar wszystkiego, co można zmierzyć, ponieważ to pomaga zrozumieć tło każdego problemu natury medycznej.

Jeśli chodzi o deklaracje producentów, że monitorowanie leków z grupy DOAC nie jest konieczne, jakie są Twoje doświadczenia? Cóż, jeśli mamy dobrze ustawione leczenie przeciwzakrzepowe u pacjenta, to nie musimy znać stężenia leku, on po prostu działa. Ale co zrobić w sytuacji nagłej, konieczności operacji lub krwawienia? Jak to wygląda w Twojej codziennej praktyce?

Michael Nagler

Uważam, że musimy rozróżnić dwie sytuacje. Po pierwsze monitorowanie w wąskim znaczeniu i wykrywanie krytycznych stężeń leków w kontekście ostrego krwawienia, planowanej operacji i trombolizy. W drugim przypadku wielu ekspertów widzi korzyści z pomiaru stężenia leku, jeśli chodzi o decyzje, czy konieczne jest podanie środka odwracającego, czy można przeprowadzić operację, czy można przeprowadzić trombolizę. W przypadku monitorowania pod względem określania stężeń szczytowych lub minimalnych i dostosowywania dawki leku, nie istnieją badania, które wykazałyby skuteczność i bezpieczeństwo tego rodzaju postępowania. Muszę wiedzieć, co robić, gdy u niektórych pacjentów stwierdzam niższe niż przeciętne stężenie leku. Czy powinienem zwiększyć dawkę? Lub w razie stwierdzenia wyższego stężenia, czy należy ją zmniejszyć? Po prostu brakuje badań, które analizowałyby taki sposób postępowania. Chodzi też o to, że dawkowanie leków w tabletkach jest mniej więcej stałe. To ważny aspekt monitorowania lub ważny dowód niezbędny przed rozpoczęciem monitorowania. Musimy wiedzieć, co robić. I ten sposób postępowania musi zostać potwierdzony badaniami, które po prostu nie są dostępne. Myślę, że to mocny argument przeciwko monitorowaniu w rutynowej praktyce klinicznej, ale oczywiście stężenie leków sprawdzamy w wyjątkowych sytuacjach w przypadku wielu chorób u wielu pacjentów, a znajomość stężenia leku jest ważna przed interwencją chirurgiczną. Sądzę, że wielu ekspertów zgadza się z tym, również w kontekście innych chorób i innych sytuacji.

Uważam więc, że musimy rozróżnić dwie sytuacje i według mnie jest to przydatne w wielu szczególnych sytuacjach. Jeśli jednak chodzi o monitorowanie w celu dostosowania stężenia leku w rutynowej praktyce klinicznej, to po prostu brakuje nam danych.

Dimitrios Tsakiris

Zgadza się. Zmienność kinetyki tych leków nie musi być sprawdzana i dostosowywana w zależności od intensywności i stężenia, ponieważ działają. To wiemy na podstawie badań. Badań licencyjnych wszystkich leków.

Michael Nagler

W ciągu ostatnich dziesięciu lat pojawiło się sporo badań obserwacyjnych w specjalnych grupach pacjentów, pacjentów bardzo otyłych, pacjentów z niewydolnością nerek, co najmniej umiarkowaną niewydolnością nerek, pacjentów w podeszłym wieku i tak dalej. Najważniejsze wyniki, a raczej interpretacja jest taka, że to działa w każdej grupie pacjentów. Nie ma konkretnej grupy pacjentów, w której skuteczność, wydajność i

bezpieczeństwo różniłyby się bardzo od ogółu. To również jest mocny argument przeciwko podejściu zakładającemu rutynowe monitorowanie.

Dimitrios Tsakiris

To prawda, ale czy uważasz, że nadal potrzebujemy tego w szczególnych przypadkach, na przykład leczenia udaru czy fibrynolizy? Czy lek znajduje się w krwiobiegu? Byłoby to przeciwwskazanie lub wskazanie do podania bezpośredniego antidotum. Czy lek znajduje się w krwiobiegu? Pomiar w takich okolicznościach jest możliwy, ponieważ automatyzacja umożliwi uzyskanie wyniku w krótkim czasie. Nie trzeba czekać na to wiele godzin. Dziś czas ten liczony jest w minutach. Jeśli więc miałbym podsumować tę część rozmowy, zanim przejdziemy do kolejnego zagadnienia, to powiem, że kluczową metodą w tej sytuacji jest mądry wybór, czy chcemy mierzyć intensywność leku, mając jednak z tyłu głowy, że nie znajdziemy niczego, jeśli nie szukamy. Dlatego w szczególnych sytuacjach jest to przydatne i znajomość wyniku badania stężenia antykoagulantów może być potrzebna.

Zbacząc nieco z tego tematu, cofnijmy się w czasie, do czasów starszych antykoagulantów. Nie podlega dyskusji, że antagoniści witaminy K wymagają monitorowania, co dotychczas robiono za pomocą wskaźnika INR, heparyna także wymaga monitorowania, szczególnie heparyna niefrakcjonowana. Ostatnie trendy przewidują monitorowanie heparyny niefrakcjonowanej za pomocą nowszych testów anty-Xa i w wielu szpitalach w Szwajcarii już to wdrożono. Czy masz swoje zdanie na ten temat? Czy powinniśmy porzucić tradycyjne globalne testy, takie jak aPTT, aby wdrożyć nowsze testy anty-Xa w przypadku heparyny niefrakcjonowanej?

Michael Nagler

No tak. Skuteczność heparyny niefrakcjonowanej, jak i antagonistów witaminy K zależy od wielu czynników u pacjenta, a my jesteśmy przyzwyczajeni do monitorowania od dziesięcioleci. Jeśli chodzi o heparynę niefrakcjonowaną, wytyczne nadal zalecają stosowanie aPTT w monitorowaniu, ale z przyczyn głównie teoretycznych, i jest on uznawany za test funkcjonalny. Jednak wszyscy w praktyce klinicznej znamy problem wpływu. Wiele czynników wpływających, dane kliniczne, które przeglądałem niedawno, dane kliniczne na poparcie tego dowodu zgromadzono dziesiątki lat temu i są one słabe. Jestem przekonany, że dane obserwacyjne, które mamy dla pomiarów anty-Xa, są o wiele lepsze niż w przypadku aPTT.

Istnieją badania obserwacyjne, bardzo stare, na poparcie aPTT. Jestem jednak przekonany, że zgromadzone dotychczas dane na temat anty-Xa są lepsze niż dane dotyczące aPTT i uważam, że to badanie nadal jest zalecane z przyczyn teoretycznych. A argumenty są, w kontekście danych klinicznych, słabe. Każda znana mi instytucja, która wdrożyła podejście anty-Xa, jest z tego zadowolona.

Dimitrios Tsakiris

Zgodzę się, że systemy anty-Xa mogą w ten sposób stać się bardziej znormalizowane, czego nie udało się dotąd osiągnąć w przypadku klasycznych globalnych testów antykoagulacji.

Myślę, że nasza dyskusja dobiegła końca. Pozwolę sobie na krótkie podsumowanie i trzy podstawowe wnioski ukierunkowane na leki z grupy DOAC. Monitorowanie leków z grupy

DOAC jest przydatne, gdy tego potrzebujemy i gdy konieczna jest wiedza na temat aktywności leku w wyjątkowych sytuacjach, ale nie rutynowo. Wybór leków DOAC i dawkowanie należy określać na podstawie indywidualnych uwarunkowań klinicznych, a nie wyników monitorowania. I ostatni wniosek – laboratoria nadal mogą skutecznie korzystać z tradycyjnych systemów testowych do monitorowania stężenia antykoagulantów. Jednak pod kątem ułatwienia porównywania badań między laboratoriami należy preferować testy anty-Xa.

Czy chciałbyś coś dodać, zanim zakończymy?

Michael Nagler

Dziękuję. Tak, chciałbym coś dodać. Mam wyrobione zdanie na temat monitorowania antagonistów witaminy K, ponieważ nadal mamy pacjentów leczonych antagonistami witaminy K. Monitorowanie takich pacjentów jest trudne i wymaga wielu szkoleń oraz dużo praktyki, a lekarze nie są już do tego przyzwyczajeni. Zatem, w przypadku takich pacjentów, zalecam wysyłanie ich na specjalistyczne programy szkoleniowe lub programy monitorowania, na przykład w zakresie monitorowania pacjentów czy do innych klinik leczenia przeciwzakrzepowego, ponieważ jest to trudne leczenie, które wymaga praktyki.

Dziękuję za zaproszenie, Dimitrios. Cała przyjemność po mojej stronie.

Dimitrios Tsakiris

Dziękuję, Michael. Dziękuję słuchaczom za uwagę. Mamy nadzieję, że temat spodobał się Państwu. Do zobaczenia następnym razem. Dziękuję.

Tonke de Jong

Ten podcast jest inicjatywą COR2ED i został opracowany przez HEMOSTASIS CONNECT, grupę międzynarodowych ekspertów w dziedzinie hemostazy. Wyrażone poglądy są osobistymi opiniami ekspertów i niekoniecznie reprezentują poglądy organizacji, z którymi eksperci są związani, lub pozostałej części grupy HEMOSTASIS CONNECT. Oświadczenia ekspertów dotyczące konfliktu interesów można znaleźć na stronie internetowej COR2ED.