POLYMORFIZMY A HAPLOTYPY ABCB1 GÉNU U PACIENTOV S FIBRILÁCIOU PREDSIENÍ A LIEČBOU PRIAMYMI ORÁLNYMI ANTIKOAGULANCIAMI-ASOCIOVANÝMI NEŽIADUCIMI PRÍHODAMI: SEKVENČNÁ EXÓNOVÁ ANALÝZA

M. Samoš (A), M. Škereňová (B), V. Nosáľ (C), T. Bolek (A), M. Grendár (B), A. Kamenišťáková (D), M. Šarlinová (B), J. Jurica (A), E. Halašová (B), J. Staško (E), E. Kurča (C), M. Mokáň (A)

I. interná klinika JLF UK Martin (A), BioMed JLF UK Martin (B), Neurologická klinika JLF UK Martin (C), Oddelenie pohotovostného príjmu UN Martin (D), Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK Martin (E)

XXXIII. VÝROČNÍ SJEZD ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI,

Brno 3. – 6.5.2025

J Thromb Thrombolysis
DOI 10.1007/s11239-014-1125-y

Monitoring of dabigatran therapy using Hemoclot® Thrombin Inhibitor assay in patients with atrial fibrillation

Matej Samoš · Lucia Stančiaková · Jela Ivanková · Ján Staško · František Kovář · Miroslava Dobrotová · Peter Galajda · Peter Kubisz · Marián Mokáň

Monitorovanie účinnosti antikoagulačnej liečby dabigatranom u pacientov s fibriláciou predsiení: prvé skúsenosti.

Table 2 Distribution of dabigatran concentrations according to established reference and cut-off values [9, 10]: sample 1 = taken 12 h after previous dose of drug; sample 2 = taken 2 h after subsequent dose of drug

	% (*n*) of values below the reference range	% (*n*) of values in the reference range	% (*n*) of values above the reference range	% (*n*) of values with overdose (>200 ng/ml)	Reference range (ng/ml)
Sample 1 (trough)	15.79 (3)	78.95 (15)	5.26 (1)	5.26 (1)	43–143
Sample 2 (peak)	18.18 (2)	81.82 (9)	0.00 (0)	x	60–275

Conclusion

The results of our study confirmed that the HTI assay is useful method to monitor the anticoagulant effect of dabigatran administrated for prevention of ischemic stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. According to this test, more tailored management of DT might be ensured. The specific measurement of dabigatran plasma concentrations using the HTI assay may also be useful for the diagnosis of dabigatran overdose in future. However, further studies on larger samples will be needed for the final clarification of this issue.

Acknowledgments This study was supported by project APVV (Slovak Research and Development Agency) 0222-11 and by research project of Slovak Society of Cardiology 2012–2015.

Direct Oral Anticoagulants Plasma Levels in Patients with Atrial Fibrillation at the Time of Bleeding: A Pilot Prospective Study

Ingrid Škorňová, PhD, Matej Samoš, MD, PhD,† Tomáš Bolek, MD,†*
Alena Kamenišťáková, MD, MPhil,‡ Lucia Stančiaková, MD, PhD, Peter Galajda, MD, PhD,†*
Ján Staško, MD, PhD, Peter Kubisz, MD, DSc,* and Marián Mokáň, MD, DSc, FRCP Edin†*

TABLE 2. Anti-IIa and anti-Xa Levels in DOAC-Treated Patients With and Without Bleeding

	Patients with Bleeding	Patients without Bleeding		Significance (*P*)
Dabigatran anti-IIa levels (ng/mL)	261.4 ± 163.7	Trough	85.4 ± 57.2	<0.001
		Peak	138.8 ± 78.7	<0.05
Rivaroxaban anti-Xa levels (ng/mL)	245.9 ± 150.2	Trough	52.5 ± 36.4	<0.001
		Peak	177.6 ± 38.6	0.13
Apixaban anti-Xa levels (ng/mL)	311.8 ± 142.5	Trough	119.9 ± 81.7	<0.001
		Peak	210.9 ± 88.7	<0.05

J Cardiovasc Pharmacol 2021;
78: e122-127

Plasma levels of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients at the time of embolic stroke: a pilot prospective multicenter study

Vladimír Nosáľ[1] · Andrea Petrovičová[2] · Ingrid Škorňová[3] · Tomáš Bolek[4] · Jana Dluhá[1] · Lucia Stančiaková[3] · Štefan Sivák[1] · Lucia Babálová[1] · Gabriel Hajaš[2] · Ján Staško[3] · Peter Kubisz[3] · Egon Kurča[1] · Matej Samoš[4] · Marián Mokáň[4]

Table 2 DOAC (anti IIa for dabigatran and anti Xa for rivaroxaban and apixaban) levels in patients with embolic stroke on DOACs therapy and in patients tolerating long-term DOAC therapy without adverse events (controls)

	Patients with embolic stroke	Controls		Significance (*p* value)
Dabigatran anti IIa levels (ng/mL)	40.7 ± 36.9	Trough anti-IIa (ng/mL)	85.4 ± 57.2	$p=0.040$
		Peak anti IIa (ng/mL)	138.8 ± 78.7	$p=0.0004$
Rivaroxaban anti-Xa levels (ng/mL)	42.7 ± 31.9	Trough anti-Xa (ng/mL)	52.5 ± 36.4	$p=0.13$
		Peak anti-Xa (ng/mL)	177.6 ± 38.6	$p=0.0003$
Apixaban anti-Xa levels (ng/mL)	72.4 ± 46.7	Trough anti-Xa (ng/mL)	119.9 ± 81.7	$p=0.035$
		Peak anti-Xa (ng/mL)	210.9 ± 88.7	$p=0.0007$

Eur J Clin Pharmacol 2022; 78: 557-564

Je výskyt nežiaducich (krvácavých a embolických) príhod pri liečbe DOAK ovplyvnený variantmi génu ABCB1 (glykoproteín P)?

Metodika

- **pilotná multicentrická prospektívna štúdia** (4.2019 – 10.2020)
- **pacienti zaradení v UN Martin – genetická analýza**
- **súbor pacientov:**

A) *20 pacientov s embolickou CMP* pri liečbe DOAK

B) *13 pacientov s krvácaním* pri liečbe DOAK

C) *33 pacientov tolerujúcich terapeutickú dávku* DOAK minimálne 6 mesiacov bez akejkoľvek príhody = kontrolný súbor

- sekvenčná analýza génu ABCB1 (kódujúceho P-gp) pomocou *targeted next generation sequencing*
- sekvenčnou exónovou analýzou identifikované varianty - polymorfizmy (SNV) a haplotypy ABCB1 génu
- analýza asociácie pomocou software PLINK a multimodalitných štatistických testov (Fisherov test, Chi-kvadrátový test, Bonferroniho korekcia)

Demografia

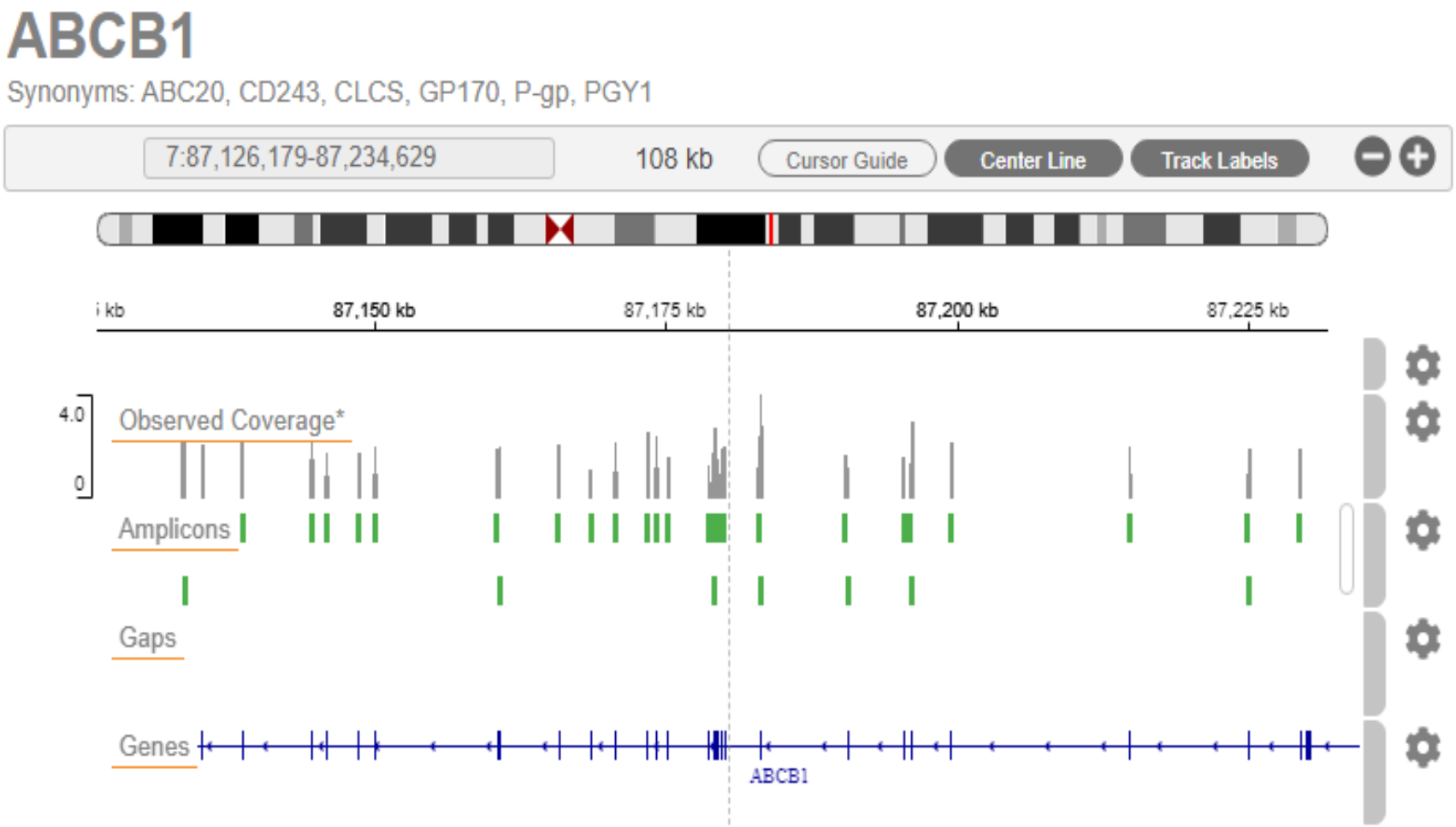
Zastúpenie DOAK:

- *embolická CMP:* dabigatran 5 pacientov / rivaroxaban 7 pacienti / apixaban 8 pacientov
- *krvácanie:* dabigatran 4 pacienti / rivaroxaban 6 pacientov / apixaban 3 pacienti
- *kontrolný súbor:* dabigatran 9 pacientov, rivaroxaban 13 pacientov / apixaban 11 pacientov

Interferencie:

- bez signifik. rozdielu v obličkových funkciách (eGFR)
- bez použitia silnách induktorov/inhibítorov
- použitie slabých inhibítorov (verapamil, amiodaron) a PPI nebolo rozdielne v sledovaných skupinách pacientov

Sekvenčná exónová analýza



Výsledky: analýza SNV

SNV	Frekvencia recesívnej alely kontroly (%)	Frekvencia recesívnej alely krvácanie (%)	Signifikancia (P)		Frekvencia recesívnej alely Embolická CMP (%)	Signifikancia (P)
rs925043655	0.0	0.0	1.0		2.5	0.377
rs17064	4.5	3.8	1.0		0.0	0.288
rs2235051	0.0	0.0	1.0		2.5	0.377
rs1045642	39.4	42.3	0.817		52.5	0.228
rs2032584	1.5	0.0	1.0		0.0	1.0
rs2032583	7.6	11.5	0.683		20.0	0.072
rs2032582	56.1	53.9	1.0		37.5	0.074
rs2235040	7.6	11.5	0.683		20.0	0.072
rs200511149	1.5	0.0	1.0		0.0	1.0
rs191864178	1.5	3.8	0.488		5.0	0.555
rs201194764	1.5	0.0	1.0		0.0	1.0
rs2235035	31.8	34.6	0.809		40.0	0.408
rs2235033	39.4	46.2	0.640		62.5	0.028
rs2032588	6.1	0.0	0.574		0.0	0.295
rs1128503	51.5	42.3	0.491		32.5	0.070
rs28381896	0.0	0.0	1.0		2.5	0.377
rs2229109	3.0	3.8	1.0		2.5	1.0
rs2235023	7.6	11.5	0.683		5.0	0.708
rs370448121	0.0	0.0	1.0		2.5	0.377
rs2235015	15.2	11.5	0.752		22.5	0.434
rs2214103	0.0	0.0	1.0		2.5	0.377
rs2235074	0.0	0.0	1.0		2.5	0.377
rs58898486	1.5	0.0	1.0		0.0	1.0
rs9282564	12.1	15.4	0.735		12.5	1.0
rs2214102	1.5	0.0	1.0		5.0	0.555

Výsledky:
analýza haplotypov

HAPLOTYP	Frekvencia kontroly (%)	Frekvencia krvácanie (%)	Signifikancia (P)	Frekvencia Embolická CMP (%)	Signifikancia (P)
AAAGAACT	39.0	26.9	0.279	19.3	0.044
GACAGGCT	21.8	30.7	0.373	30.4	0.345
AAAGAACC	12.4	15.4	0.709	13.9	0.835
AACAGGCT	8.8	3.9	0.424	8.4	0.951
GGCGGGAT	6.4	11.5	0.422	19.5	0.049
GACGAGAT	6.4	0.0	0.186	0.0	0.120
GAAGAACT	2.8	0.1	0.396	0.1	0.337
AAAGAGCT	1.6	11.5	0.042	5.6	0.274
GACAGGAT	0.7	0.0	0.678	2.9	0.384
AGAA	51.4	42.3	0.431	30.8	0.039
CAGG	28.8	34.2	0.618	38.3	0.316
CGGG	7.6	11.5	0.545	23.1	0.024
CGAG	7.4	0.5	0.186	0.2	0.090
AAGG	3.0	0.5	0.459	2.7	0.926
AGAG	1.7	11.1	0.047	5.0	0.334

ZÁVER

- **prvá štúdia sekvenčnej exónovej analýzy génu ABCB1** identifikovala signifikantne vyšší výskyt recesívnej alely SNV (polymorfizmu) rs2235033 u pacientov s embolickou CMP napriek liečbe DOAK a vo frekvencii niektorých haplotypov génu ABCB1 u pacientov s krvácaním pri liečbe DOAK (AAAGAGCT, AGAG) a embolickou CMP (AAAGAACT, GGCGGGAT, AGAA, CGGG) pri liečbe DOAK
- klinická implikácia uvedených pozorovaní **zostáva nejasná** – budú potrebné ďalšie väčšie populačné štúdie
- výsledky **predstavujú základ pre ďalšie štúdium** prípadnej asociácie medzi genetickými variantmi génu ABCB1 a rizikom nežiaducich príhod pri liečbe DOAK

Práca bola podporená grantom APVV 16-0020.

Samoš M, Škereňová M, Nosáľ V, Škorňová I, Bolek T, Grendár M, Kamenišťáková A, Šarlinová M, Petrovičová A, Jurica J, Stančiaková L, Péč M, Halašová E, Kurča E, Sokol J, Staško J, Mokáň M. ABCB1 gene single nucleotide variants and haplotypes in atrial fibrillation patients experiencing adverse events on direct oral anticoagulation: a whole gene exome sequencing study. J Cardiovasc Pharmacol 2025; doi: 10.1097/FJC.0000000000001695.

Ďakujem za pozornosť