

Možnosti reverze antikoagulačního účinku

M. Penka a kol. OKH a CTH FN Brno

Úmrtnost na VTE / rok v 25 zemích EU

Úmrtí na VTE : 543 454*

Srovnání s dalšími příčinami úmrtí:

Ca prsu	86 831**
Ca prostaty	63 636**
silniční nehody	53 599**
AIDS	5 860**

*Cohen AT. Presented at the 5th Annual Congress of the European Federation of Internal Medicine; 2005.

**Eurostat statistics on health and safety 2001. Available from: <http://epp.eurostat.ec.eu.int>.

Používaná antitrombotika – farmakokinetika, laboratorní diagnostika

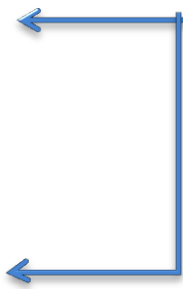
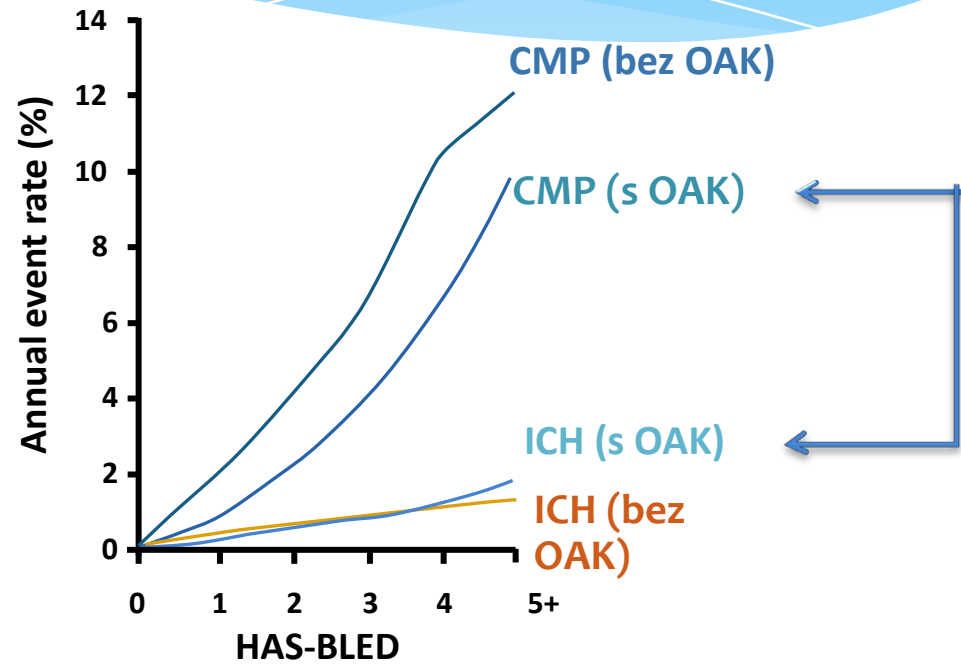
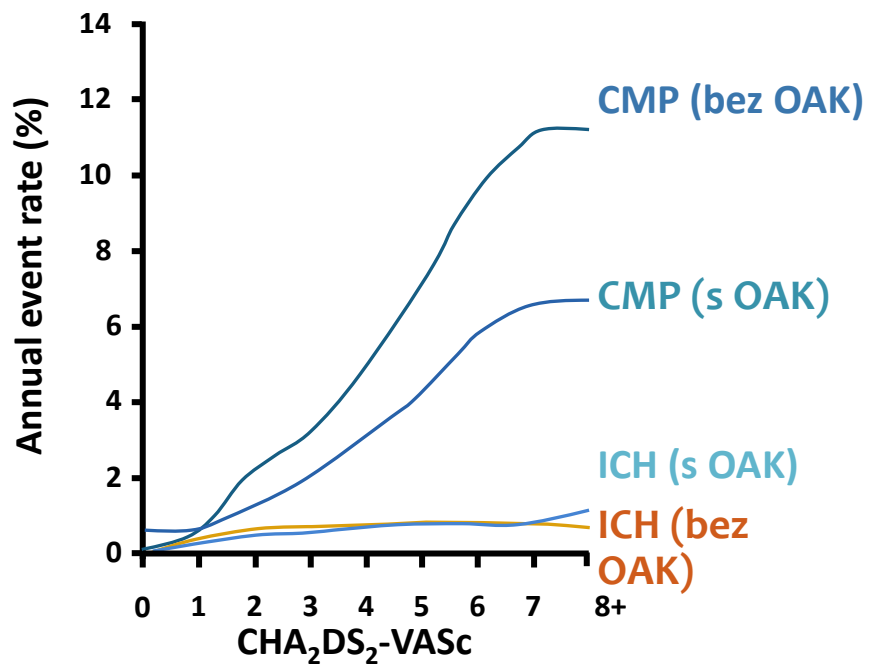
léčivo	maximální účinek	normalizace hemostázy	laboratorní diagnostika
UFH (iv/sc)	minuty/40-50min	4-6 hodin	aPTT nebo nic
LMWH	3-5 hodin	12-24 hodin	aPTT/antiXa
warfarin	4-6 dnů	4-6 dnů	INR
dabigatran	2 hodiny	1-4 dny dle CL	aPTT, TČ, Hemoclot
rivaroxaban	2 hodiny	24 hodin	PT, anti-Xa rivaroxaban
apixaban	2 hodiny		anti-Xa apixaban
ASA	minuty - hodiny	5-8 dní	agregace, PFA
tienopyridiny	hodiny	5-14 dní	agregace, PFA
inhibitory GPIIb/IIIa	minuty	8-48 hodin	agregace, PFA
fibrinolytika	minuty	24-36 hodin	fibrinogen, PT, aPTT

Riziko ischemické a hemoragické CMP podle CHA₂DS₂-VASc a HAS-BLED

Riziko CMP/SE mnohonásobně převyšuje riziko krvácení

CHA₂DS₂-VASc

HAS-BLED



Kohorta 159 013 švédských pacientů léčených antikoagulanciemi sledovaných 1.5 ± 1.1 roku (2005–2008)

ENDORSE

- * jak jsou v antitrombotické profylaxi naplňována kritéria ACCP 2004?
- * 68 183 pacientů z 358 nemocnic v 32 zemích¹⁾
- * z ČR 2988 pacientů z 10 nemocnic²⁾
- * výsledky:
 - správnou antitrombotickou profylaxi podle ACCP doporučení z roku 2004 dostává na světě
 - * 58,5% chirurgických nemocných (z těch, kde indikována)¹⁾
 - * 39,5% interních nemocných (z těch, kde indikována)¹⁾
 - správnou antitrombotickou profylaxi podle ACCP doporučení z roku 2004 dostává v České republice
 - * 74% chirurgických nemocných (z těch, kde indikována)²⁾
 - * 44% interních nemocných (z těch, kde indikována)²⁾

¹⁾ Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, et al. Venous thromboembolic risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-394

²⁾ Malý J, Widimský J, Dulíček P. Profylaxe tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství. *Vnitř Lék* 2009; 55: 190-195

³⁾ Geerts W. Prevention of venous thromboembolism: a key patient safety priority. *JTH* 2009, Suppl. 1: 1-8

Riziko antikoagulační terapie

- ❖ každá antikoagulační terapie má určité **riziko krvácení** (warfarin cca 7% - *Urbánek K a spol. Klin Farmakol 2008;22(1):6–10.*)
- ❖ je třeba vědět, jak krvácivé **riziko vyhodnotit** a jak krvácení **předcházet** a samozřejmě, jak **léčit**
- ❖ je také důležité **individualizovat** rizikový profil pacientů a podat „**na míru šitou**“ léčbu

Krvácení po heparinu/LMWH

agens	indikace	incidence krvácení	zdroj
UFH	VTE prevence	69/1992 – 3,5 %	Friedman et al. 2000
	VTE léčba	17/748 – 2,0 %	Mismetti et al. 2005
	ACS	386/8608 – 4,5 %	Petersen et al. 2004
enoxaparin	VTE prevence	63/3621 – 1,7 %	Turpie et al.
	VTE léčba	16/754 – 2,1 %	Mismetti et al. 2004
	ACS	381/8044 – 4,7%	Petersen et al. 2004
dalteparin	VTE profylaxe	15/983 – 1,5 %	Hull et al. 2000
	ACS	34/1049 – 3,3 %	FRISC II Inves. 1999
tinzaparine	VTE léčba	6/304 – 2,0 %	Simonneau et al 1997

Incidence závažného krvácení po DOAC

	Závažné krvácení (% pacientů/rok)
RE-LY	
Warfarin	3,36
Dabigatran 2x150mg	3,11
Dabigatran 2x110mg	2,71
ROCKET-AF	
Warfarin	3,4
Rivaroxaban	3,6
ARISTOTLE	
Warfarin	3,09
Apixaban	2,13

Nebyly provedeny přímé srovnávací studie, ve studiích různé populace pacientů

Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891

Connolly SJ et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med.2009;361:1139-1151

Hylek EM et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin. J Am Coll Cardiol.2014;63(20):2141-2147

Rizikové faktory těžkého krvácení

obecné	specifické k operacím	zvláště významné
aktivní krvácení	<u>Břišní chirurgie:</u> muži, Hb < 130 před operaci, malignita, komplexní zákrok definovaný jako 2 a více výkonů, závažná disekce nebo více než 1 anastomóza	kraniotomie
předchozí těžké krvácení		
známá neléčená hemorhagická diatéza		spinální chirurgie
těžké jaterní nebo renální selhání	<u>Pankreatikoduodenektomie:</u> sepsy, pankreatický únik, sentinelové krvácení	spinální trauma
trombocytopenie		
akutní iktus	<u>Resekce jater:</u> počet segmentů, současná resekce extrahepatálních orgánů, prim.tu jater, anemie a tr-penie	rekonstrukční výkony
nekontrolovaná hypertenze		
lumbální punkce, epidurální či spinální anestezie před 4 h nebo do 12 h plánovaná	<u>Kardiochirurgie:</u> ASA, klopidogrel < 3 dny, BMI > 25, vyšší věk, RI, delší výkon	
souběžná antikoagulační, protidestičková či trombolytická léčba	<u>Hrudní výkony:</u> pneumonektomie a rozsáhlé resekce	

15.10. 2023

Guyatt GH et. al. Chest 2012; 141(2) Suppl. 185-194S

Doporučení ČSTH pro bezpečnou léčbu NOAC

doporučené postupy | 537

Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulancii (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem

Jan Kvasnička¹, Miroslav Penka², Tomáš Kvasnička¹, Jana Michalcová², Zuzana Kudrnová¹, Ivana Malíková¹

¹ Trombotické centrum Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA

² Oddělení klinické hematologie FN Brno, primář prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Souhrn

V současné době jsou pro prevenci a léčbu tromboembolické nemoci k dispozici nová perorální antikoagulancia (NOAC), která jsou registrována pro vybrané indikace i v ČR. Jedná se o přímé perorální inhibitory trombinu (dabigatran etexilát) a přímé inhibitory faktoru Xa (apixaban a rivaroxaban), jejichž výhodou jsou některé vlastnosti, které nevykazují dosavadní „klasická“ antikoagulancia. I v souvislosti s novými antikoagulancii však řešíme některé problémy, jako jsou laboratorní monitoring v urgentních situacích účinné léčby a u krvácivých komplikací dosavadní absenci specifického antidota. Níže přiložený text předkládá indikace, dávkování, způsob eliminace, sledování účinnosti léčby či rizika krvácení a léčbu krvácivých komplikací.

Klíčová slova: apixaban – dabigatran etexilát – NOAC – rivaroxaban

Postup při krvácení

Zjistit dobu požití léku, kontrola hemodynamiky (TK, P), hemogramu a koagulačních testů

Přerušit léčbu NOAC

Lehké krvácení

Střední/závažné krvácení

Život ohrožující krvácení[§]

- Odložit následující dávku nebo dle situace léčbu přerušit

- Symptomatická léčba
- Mechanická komprese
- Chirurgická zástava
- Náhrada cirkulujícího objemu a hemodynamická podpora
- Krevní transfúze /plasma/ převody krevních destiček při $< 60 \times 10^9/l$
- Udržovat diurézu
- (Tranexamová kyselina 1 g i.v.)
- Eliminace dabigatranu hemodialýzou
- Při nekontrolovatelném závažném krvácení rychlá inhibice dabigatranu idarucizumabem (Praxbind*) 5 g i.v.

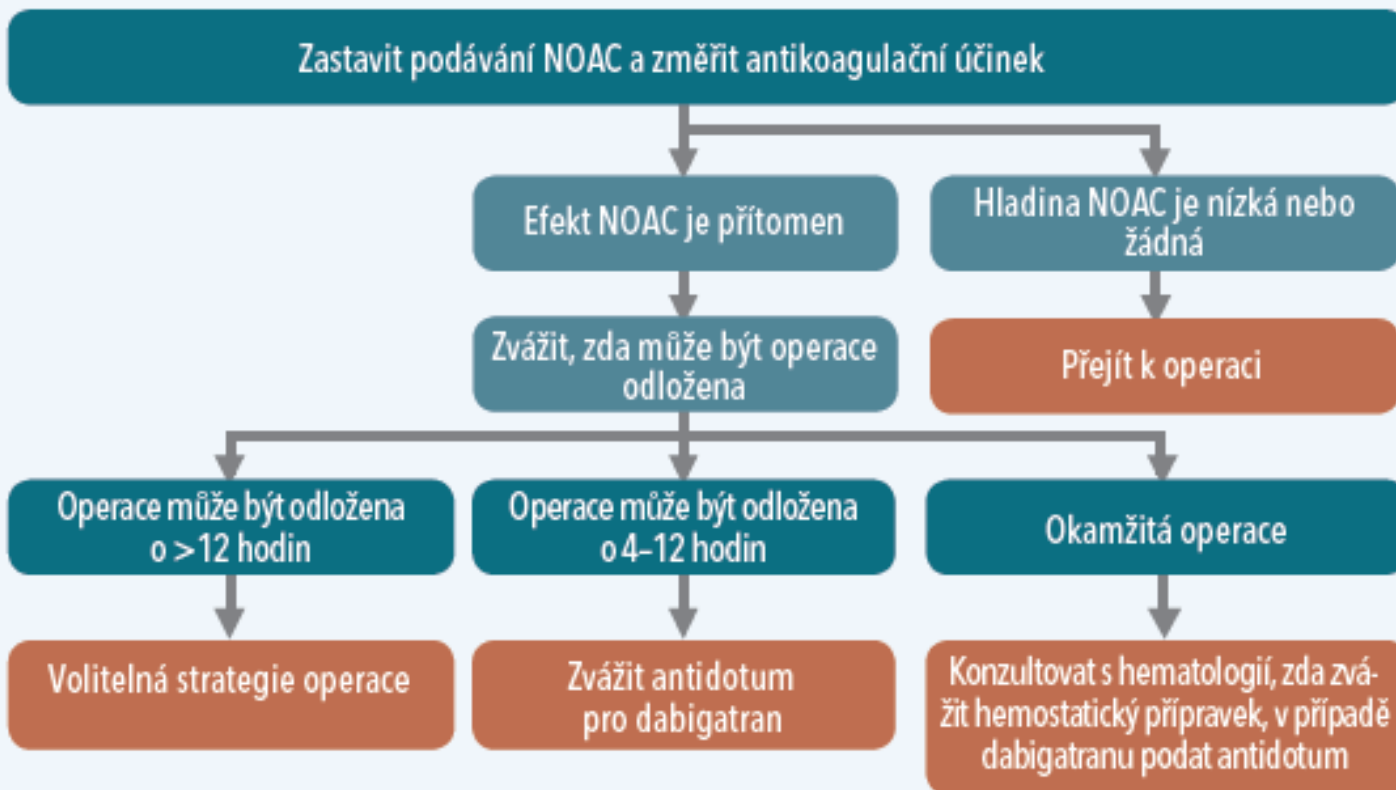
- Začít ihned s podáváním :
PCC (25 IU/kg)
nebo
- aPCC (FEIBA) 50 IU/kg
(rFVIIa 90 μ g /kg)
- (Při ztrátě cirkulujícího objemu krve 50 % během 3 hod. podat i.v. 3-4 g fibrinogenu)
- **V případě dabigatranu** antidotum idarucizumab (Praxbind*) 5g i.v.

Akutní operace/invazivní výkon



ČSTH
ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ
č. 1190

Možný postup při neodkladné operaci



Ovlivnění účinnosti antitrombotik

Antitrombotikum	protiopatření	dávka	sledování
UFH	protamin	1 mg/100 j.	APTT
LMWH	protamin	1 mg/100 j. opak.	APTT, anti-Xa
kumariny	vitamin K	2,5 – 5 mg	PT - INR
	FFP	15 ml/kg	PT - INR
	APPC	25-100 j./kg	PT - INR
Př. Xa inhibitory	DDAVP	0,3 ug	APTT, dTT, (TT)
	A/PCC	50/25 j./kg	APTT, dTT, (TT)
	rFVIIa	90 ug/kg	PT, TGA, anti-Xa
Př. IIa inhibitory	DDAVP	0,3 ug	APTT, dTT, (TT)
	A/PCC	50/25 j./kg	APTT, dTT, (TT)
	rFVIIa	90 ug/kg	PT, TGA, anti-Xa
	idarucizumab	5 g	dTT, TT, APTT
	Antifibrinolytika	10 mg/kg	

Upraveno dle Crowthera MA, Warkentina TE, Blood, 2008

Přerušeni léčby před plánovanou operací/invazivním zákrokem v závislosti na CrCl a riziku krvácení:



CrCl	Dabigatran		Apixaban - Edoxaban - Rivaroxaban	
	Pokud není jiné důležité riziko krvácení a/nebo nemožná lokální hemostáza: přerušeni provést při nejnižší hladině NOAC (např. ≥12 h nebo 24 h po poslední dávce)			
	Nízké riziko	Vysoké riziko	Nízké riziko	Vysoké riziko
≥80 ml/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
50-80 ml/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
30-50 ml/min	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
15-30 ml/min	není indikován		≥36 h	≥48 h
<15 mL/min	není oficiální indikace pro použití			

Léčbu není nutno přerušovat, neprovádět však v době vrcholné aktivity NOAC (2-4 hod.) při: kardioverzi, drobné kožní incisi, nekomplikované extrakci zubu, endoskopii bez biopsie, zákroku pro kataraktu či glaukom; provedení ablace upravují doporučení České kardiologické společnosti

Převedení z jiné nebo na jinou AT léčbu

Převedení na NOAC

- * Stop warfarin první dávka NOAC co možná nejdříve při INR <2,5 (VTE) a < 3 (SPAF)
- * Stop LMWH první dávka NOAC 0-2 hodiny před plánovanou aplikací LMWH

Převedení z NOAC

- * NOAC => LMWH 1. dávka LMWH v době další plánované dávky NOAC
- * NOAC => warfarin běžná počáteční dávka warfarinu současně s RV dále dle INR odebraného 24 hod. po dávce RV

Monitoring protisrážlivých léků

- * UFH – APTT
- * LMWH – anti-Xa aktivita
- * AA – (agregace trombocytů)
- * Fibrinolýza – (globální testy koagulace)
- * DOAC.....

Využití laboratorního vyšetření

krvácení

léčebné
selhání

akutní
operace

předávkování

renální
insuficience

lékové
interakce

extrémní
hmotnost

ověření
compliance?

Laboratorní vyšetření

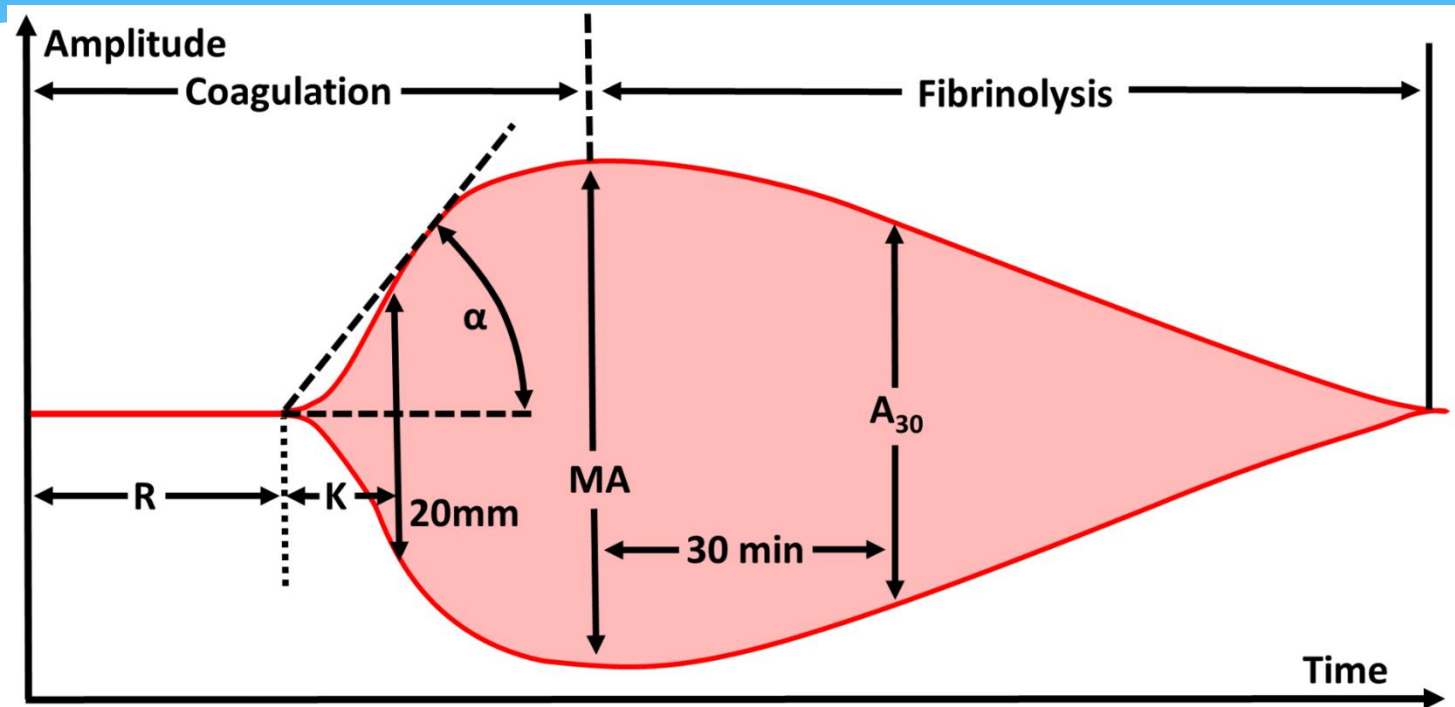
1. Specifické metody
 - * stanovení plazmatické koncentrace DOAC
2. Globální koagulační testy
 - * aPTT, PT, TT
3. Vliv DOAC na další vyšetření
 - * fibrinogen, AT, speciální koagulační vyšetření

Závislost výsledku **na době od podání** poslední dávky –
vzhledem k relativně krátkému plazmatickému poločasu DOAC

Farmakokinetika DOAC

	Max. koncentrace	Plazmatický poločas
Dabigatran etexilát	0,5 – 2 hod.	12 – 17 hod.
Rivaroxban	2 – 4 hod.	5 – 9 hod. mladší osoby 11 – 13 hod. starší osoby
Apixaban	3 – 4 hod.	11 – 14 hod.
Edoxaban	1 – 2 hod.	10 – 14 hod.

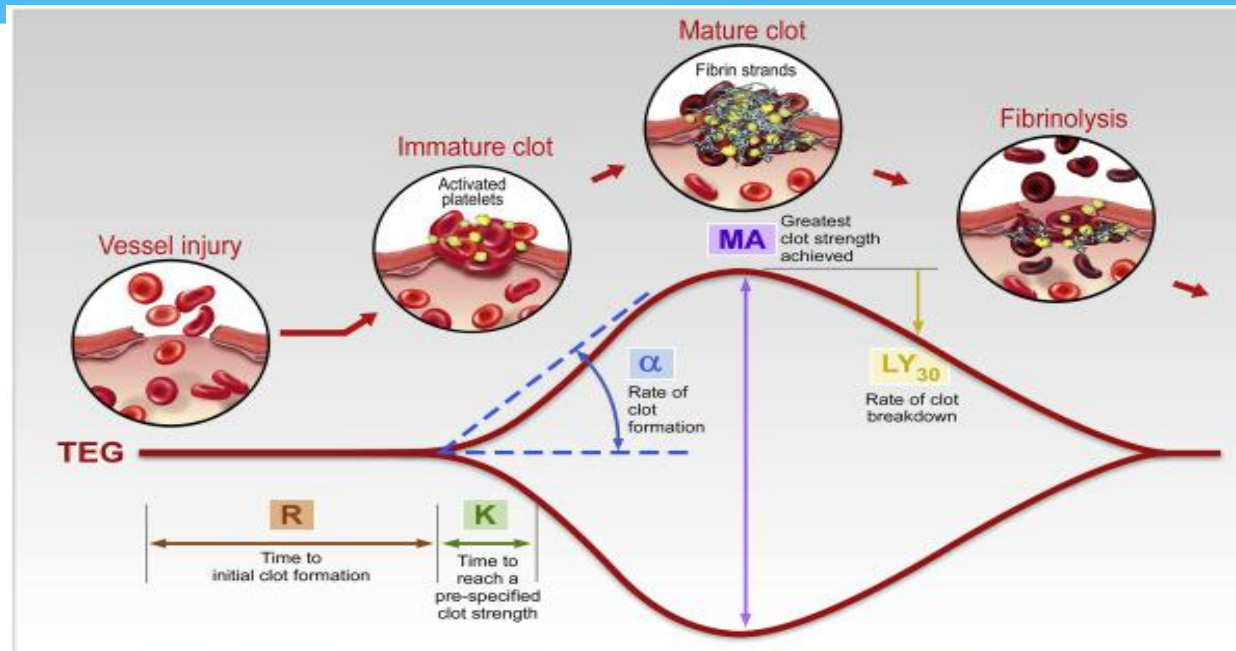
Tromboelastografie



*Tyler PD, Yang LM, Snider SB, Lerner AB, Aird WC, Shapiro NI (2021). ["New Uses for Thromboelastography and Other Forms of Viscoelastic Monitoring in the Emergency Department: A Narrative Review"](#). *Ann Emerg Med.* 77 (3): 357–366*

relationship between the clotting cascade, the formation of a clot, and the thromboelastogram.




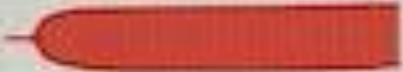



Hartert H., Schaefer J.A. *The physical and biological constants of thrombelastography.* *Biorheology.* 1962; 1: 31-39



	R-time (R)	K-time (K)	Alpha angle (α)	Maximum Amplitude (MA)	Lysis % at 30 mins. (LY30)
Definition	Time to first deviation from baseline	Time for tracing to reach 20 mm amplitude	Angle between baseline and tangent line that intersects initial deviation	Maximum deviation of tracing from baseline	Decrease in curve amplitude (relative to MA) at 30 minutes
Controlling Pathways	Coagulation cascade	Fibrinogen cleavage Fibrin polymerization	Fibrinogen cleavage Fibrin polymerization	Fibrinogen activity Platelet count / quality	Fibrinolysis
Interpretation	↑ = hypocoagulable ↓ = hypercoagulable			↓ = hypocoagulable ↑ = hypercoagulable	
Therapeutic Implications	↑ = administer fresh frozen plasma	If K time is ↑ or alpha angle is ↓, then: administer cryoprecipitate or fibrinogen concentrate		↓ = administer platelets	↓ = administer tranexamic acid

Kvalitativní interpretace

Collins S, MacIntyre C, Hewer I (2016) Thrombelastography: Clinical Application, Interpretation and Transfusion Management. *AANA J.* 84 (2): 129–34.

Condition	Appearance	Main treatment
Normal		
Hemodilution or clotting factor deficiency		Fresh frozen plasma
Fibrinogen deficiency		Cryoprecipitate
Low or dysfunctional platelets		Platelets
Thrombosis		Anticoagulant
Primary fibrinolysis		Antifibrinolytic or tranexamic acid
Secondary fibrinolysis		Treating disseminated intravascular coagulation

Assay types [edit]

Příprava pac. na AT k intervenci – základní situace

1. Nutná vysoká úroveň AT a výkon spěchá

přerušení AT, substituce APCC či FFP a okamžité převedení nemocného na H (plná – léčebná dávka)

2. Možná nižší úroveň AT a výkon spěchá

snížení dávky AT, substituce FFP či APCC, H v profylaktické dávce

3. Nutná vysoká úroveň AT a výkon nespěchá

snížení AT, podání malé dávky K vit. (1 – 2.5 mg), převedení na H v terapeutické dávce

4. Možná nižší úroveň AT a výkon nespěchá

snížení AT, minim. dávka K vit. (INR ke 2.0), H v profylakt. dávce

5. AT není nutná z důvodu předchozí indikace

zvážení zda výkon sám nevyžaduje AT, pokud ne, postup. AT ex

Zákroky nevyžadující přerušeni antikoagulační léčby

- * jednoduché ale i vícečetné zubní extrakce
- * artrocentézy
- * operace katarakty
- * diagnostické endoskopie (s či bez biopsie)

Poznámka :

trvalé následky či smrt v souvislosti s trombózou či krvácením nacházíme v důsledku:

tepenného trombembolismu (70 – 75 %),

VTE (4 – 10%),

pooperačního krvácení (1 – 6 %)

Dunn A., Turpie A.G.G., Arch Intern Med, 2003

Jak na to ?

- * U krvácení spojeného s podáváním dabigatranu - podání **idarubicizumabu** je postupem volby, antidotum je široce dostupné, není extrémně nákladné, jeho efekt je okamžitý a trvalý.
- * Když idarubicizumab není k dispozici, je možností podání **PCC** (některé studie uvádí, že jeho efekt není prokazatelný).
- * V případě xabanů existuje možnost použít **andexanet alfa** tam, kde je krvácení spojeno s podáním rivaroxabanu a apixabanu, jeho použití je nákladné a logisticky komplikované, nicméně by mělo být na renomovaných pracovištích k dispozici (studie svědčí pro statisticky významné snížení mortality v úrazové medicíně, zejm. s úrazy hlavy).
- * Tam, kde není možno podání andexanetu, je doporučeno podat **PCC**. Jiná doporučení dokonce přímo uvádí (*EJA, doporučení Evropské společnosti pro anesteziologii a intensivní medicínu pro perioperační krvácení*), že použití PCC je favorizováno před jinou léčbou.
- *
- * V dostupné literatuře není podání PCC při léčbě krvácení v souvislosti s podáváním DOAC spojováno s významným rizikem TEN, které by bylo důvodem k nepodání takové léčby !!!

Koncentráty protrombinového komplexu

- * PCC – 3F (koncentrát f. II, IX, X + PC, PS)
- * PCC – 4F (koncentrát ff II, VII, IX, X + PC, PS)
- * APCC – (koncentrát ff II, VIIa, IX, X + PC, PS)

Prothrombin Complex Concentrate before Urgent Surgery in Patients Treated with Rivaroxaban and Apixaban

Merav Barzilaj^{a, g} Ilya Kirgner^{a, g} Arza Steimatzky^b Dalit Salzer Gotler^c
Yulia Belnick^d Adi Shacham-Abulafia^{b, g} Irit Avivi^{a, g} Pia Raanani^{b, g}
Vered Yahalom^e Sigal Nakav^f David Varon^a Ethan Yussim^h Gil N. Bachar^{g, i}
Galia Spectre^{b, g}

^aInstitute of Hematology, Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; ^bInstitute of Hematology, Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel; ^cInternal Medicine F, Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; ^dInternal Medicine D, Rabin Medical Center, Hasharon Hospital, Petah Tikva, Israel; ^eTransfusion and Apheresis Service, Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel; ^fHemostasis Laboratory, Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel; ^gSackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ^hDepartment of Radiology, Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; ⁱDepartment of Radiology, Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel

Keywords

Prothrombin complex concentrate · Xa inhibitors · Rivaroxaban · Apixaban · Urgent surgery

Abstract

Introduction: Patients treated with direct Xa inhibitors may require urgent surgery. Administration of prothrombin complex concentrate (PCC) in this setting is common; however, it is based on limited experience in healthy volunteers. **Objective:** To characterize the population receiving PCC for apixaban/rivaroxaban reversal prior to an urgent surgery and evaluate its efficacy and safety. **Methods:** This was a retrospective study in 2 tertiary hospitals. Bleeding was evaluated based on surgical reports, hemoglobin drop, and the use of blood products or additional PCC during 48 h. Safety measures were thrombotic complications and 30-day mortality. **Re-**

sults: Sixty-two patients aged 80.7 ± 9 years, treated with apixaban (39.63%) or rivaroxaban (23.37%), received PCC before an urgent surgery/procedure. Most underwent abdominal operation (61%), orthopedic surgery (13%), or transhepatic cholecystostomy insertion (10%). Bleeding during surgery was reported in 3 patients (5%), no patient required additional PCC, and 16 patients (26%) received packed cells (median: 1 unit, range: 1–5). The 30-day mortality and thrombosis rates were 21% ($n = 13$) and 3% ($n = 2$), respectively. The cause of death was related to the primary disease, most commonly sepsis. No patient died due to bleeding/thrombosis. **Conclusions:** Our results support the use of PCC to achieve hemostasis in patients treated with Xa inhibitors prior to an urgent surgery.

© 2019 S. Karger AG, Basel

M.B. and I.K. contributed equally to this work.

KARGER

© 2019 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/aha

Galia Spectre
Institute of Hematology Rabin Medical Center, Beilinson Hospital
Zabotinsky 39
Petah Tikva 4941492 (Israel)
E-Mail galia.spectre@gmail.com

Downloaded by:
Harris Bank
4.68.131.140 - 10/20/2019 3:28:59 PM

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study

Ammar Majeed,^{1,4} Anna Ågren,^{1,3} Margareta Holmström,^{1,3} Maria Bruzelius,^{1,3} Roza Chairati,^{3,5,6} Jacob Odeberg,^{1,3,7} Eva-Lotta Hempel,^{1,3} Maria Magnusson,^{6,8,9} Tony Frisk,¹⁰ and Sam Schulman^{11,12}

¹Department of Medicine and ²Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ³Coagulation Unit, Hematology Center, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ⁴Central Clinical School, Monash University and Alfred Hospital, Melbourne, Australia; ⁵Department of Molecular Medicine and Surgery and ⁶Clinical Chemistry and Blood Coagulation Research, Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁷Science for Life Laboratory, School of Biotechnology, Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden; ⁸Division of Pediatrics, Department of Clinical Science Intervention and Technology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁹Astrid Lindgren Children's Hospital, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ¹⁰Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ¹¹Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; and ¹²Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, ON, Canada

Key Points

- PCCs for the management of major bleeding in patients on rivaroxaban or apixaban is an effective strategy in most cases.
- The thromboembolic complication rate in this setting is low and comparable with that of anticoagulation discontinuation without reversal.

There is uncertainty regarding the effectiveness and occurrence of thromboembolic events in patients treated with prothrombin complex concentrates (PCCs) for the management of major bleeding events (MBEs) on rivaroxaban or apixaban. We investigated the effectiveness of PCCs given for the management of MBEs in patients on rivaroxaban or apixaban. Between 1 January 2014 and 1 October 2016, we prospectively included patients on rivaroxaban or apixaban treated with PCCs for the management of MBEs. The effectiveness of PCCs was assessed by using the International Society of Thrombosis and Hemostasis Scientific and Standardization Subcommittee criteria for the assessment of the effectiveness of major bleeding management. The safety outcomes were thromboembolic events and all-cause mortality within 30 days after treatment with PCCs. A total of 84 patients received PCCs for the reversal of rivaroxaban or apixaban due to a MBE. PCCs were given at a median (interquartile range) dose of 2000 IU (1500-2000 IU). Intracranial hemorrhage (ICH) was the most common site of bleeding requiring reversal (n = 59; 70.2%), followed by gastrointestinal bleeding in 13 (15.5%) patients. Management with PCCs was assessed as effective in 58 (69.1%) patients and ineffective in 26 (30.9%) patients. Most patients with ineffective hemostasis with

PCCs had ICH (n = 16; 61.5%). Two patients developed an ischemic stroke, occurring 5 and 10 days after treatment with PCC. Twenty-seven (32%) patients died within 30 days after a MBE. The administration of PCCs for the management of MBEs associated with rivaroxaban or apixaban is effective in most cases and is associated with a low risk of thromboembolism. Our findings are limited by the absence of a control group in the study. (*Blood*. 2017;130(15):1706-1712)



Prothrombin complex concentrate for reversal of direct factor Xa inhibitors prior to emergency surgery or invasive procedure: a retrospective study

Siavash Piran¹ · Caroline Gabriel¹ · Sam Schulman^{1,2}

Published online: 21 March 2018

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

Abstract

Direct oral factor Xa (FXa) inhibitors are widely used for anticoagulation but a targeted antidote is not available. Four-factor prothrombin complex concentrate (4FPCC) has been shown in observational studies to support hemostasis in most patients with major bleeding related to FXa inhibitors with an acceptable rate of thromboembolic events. However, the effectiveness of 4FPCC for reversal of FXa inhibitors prior to emergency surgery or invasive procedures is unclear. A retrospective chart review was performed in patients that received 4FPCC at Hamilton General Hospital from 2015 to 2017. The primary effectiveness outcome was based on the comment of the surgeon on the adequacy of the hemostasis. If no such comment was documented, the case was discussed with a surgeon specialized in the type of surgery/procedure performed to obtain their best opinion. The principal safety outcome was thromboembolic events including venous thromboembolism, ischemic stroke, systemic embolism or myocardial infarction during 7 days after surgery. A total of 247 patients that had received 4FPCC were initially screened and 21 were on a FXa inhibitor and had emergency surgery/procedure. The mean age was 74 ± 11 years, and 14 (66.7%) were males. Hemostasis was rated as good in most patients (18 of 21, 85.7%). There were no thromboembolic events. The all-cause mortality rate was 28.6%; 2/3 of these patients had an intracranial hemorrhage. Hemostasis was rated as good in most patients with no thromboembolic events observed. Prospective studies assessing the safety and effectiveness of 4FPCC for this indication are needed.

Keywords Direct factor Xa inhibitors · Emergency surgery · Reversal · Prothrombin complex concentrate

GUIDELINES

Open Access



The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition

Rolf Rossaint^{1*}, Arash Afshari², Bertil Bouillon³, Vladimir Cerny^{4,5}, Diana Cimpoesu⁶, Nicola Curry^{7,8}, Jacques Duranteau⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Oliver Grottke¹, Lars Grønlykke¹¹, Anatole Harrois⁹, Beverley J. Hunt¹², Alexander Kaserer¹³, Radko Komadina¹⁴, Mikkel Herold Madsen², Marc Maegele¹⁵, Lidia Mora¹⁶, Louis Riddez¹⁷, Carolina S. Romero¹⁸, Charles-Marc Samama¹⁹, Jean-Louis Vincent²⁰, Sebastian Wiberg¹¹ and Donat R. Spahn¹³

Management of direct oral anticoagulants—direct thrombin inhibitors Recommendation 35

We suggest the measurement of dabigatran plasma levels using **diluted thrombin time** in patients treated or suspected of being treated with dabigatran (**Grade 2C**).

If measurement is not possible or available, we suggest measurement of the standard thrombin time to allow a qualitative estimation of the presence of dabigatran (**Grade 2C**).

If bleeding is life-threatening in those receiving dabigatran, we recommend treatment with **idarucizumab** (i.v. 5 g) (**Grade 1C**).

GUIDELINES

Open Access



The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition

Rolf Rossaint^{1*}, Arash Afshari², Bertil Bouillon³, Vladimir Cerny^{4,5}, Diana Cimpoesu⁶, Nicola Curry^{7,8}, Jacques Duranteau⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Oliver Grottke¹, Lars Grønlykke¹¹, Anatole Harrois⁹, Beverley J. Hunt¹², Alexander Kaserer¹³, Radko Komadina¹⁴, Mikkel Herold Madsen², Marc Maegele¹⁵, Lidia Mora¹⁶, Louis Riddez¹⁷, Carolina S. Romero¹⁸, Charles-Marc Samama¹⁹, Jean-Louis Vincent²⁰, Sebastian Wiberg¹¹ and Donat R. Spahn¹³

Management of direct oral anticoagulants—factor Xa inhibitors Recommendation 34

We suggest the measurement of **plasma levels** of oral direct antifactor Xa agents such as apixaban, edoxaban or rivaroxaban in patients treated or suspected of being treated with one of these agents (**Grade 2C**).

We suggest that measurement of **anti-Xa activity be calibrated for the specific agent**. If not possible or available, we suggest low molecular weight heparin (LMWH)-calibrated anti-Xa assays as a reliable alternative (**Grade 2C**).

If bleeding is life-threatening in the presence of an apixaban or rivaroxaban effect, especially in patients with TBI, we suggest reversal with **andexanet alfa (Grade 2C)**.

If andexanet alfa is not available, or in patients receiving edoxaban, we suggest the administration of **PCC (25–50 U/kg) (Grade 2C)**.

Specifická antidota NOAC

Idarucizumab (Praxbind®)

- ❖ monoklonální protilátka proti dabigatranu
- ❖ již k dispozici pro použití v klinické praxi

Andexanet alfa

- ❖ rekombinantní lidský FXa bez vlastní katalytické aktivity
- ❖ vazba na inhibitory FXa
- ❖ t.č. studie fáze III

Ciraparantag

- ❖ malá syntetická molekula
- ❖ vazba na UFH, LMWH, fondaparinux, přímé inhibitory trombinu i FXa
- ❖ t.č. studie fáze II

Mo Y et al. Advances in the Development of Specific Antidotes for Target-Specific Oral Anticoagulants. Pharmacotherapy. 2015;35(2):198–207

Možnosti reverze účinku dabigatranu

Idarucizumab (Praxbind) 5 g celkové dávky (tj. 2 x 2,5 g) i.v.

Alternativy, pokud není idarucizumab dostupný:

Hemodialýza

Aktivní uhlí 100g po (NG sonda), je-li čas < 2 hod

4F-PCC (Prothromplex, Ocplex, Beriplex)

50 j./kg IV; nepřevýšit jednotlivou dávku 5000 j.

Tranexamová kyselina 25mg/kg IV

Desmopressin 0,3 ug/kg SQ or IV; limitace 2 IV dávek z úvodu
zvýšeného rizika tachyfyaxe

FFP: není doporučováno

rFVIIa: není doporučováno



RE-VERSE AD™

Study of reversal effects of idarucizumab
in patients on active dabigatran

Klinická studie hodnotící zvrácení antikoagulačního účinku dabigatranu idarucizumabem



***krvácejících pacientů** – zjevné krvácení, které dle hodnocení lékaře vyžaduje antidotum

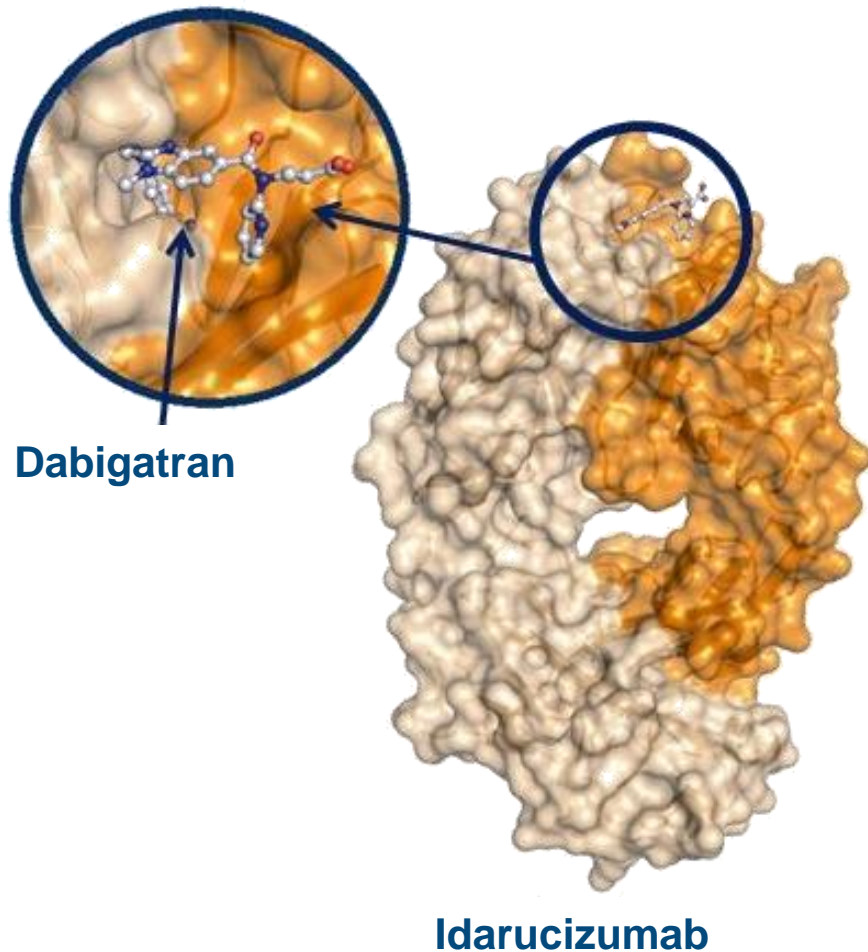


***chirurgických pacientů** – vyžaduje akutní operaci nebo zákrok z jiného důvodů než krvácení

Zahájena v dubnu 2014
ve >35 zemích světa

Praxbind (idarucizumab)

Specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu



Fragment humanizované monoklonální protilátky (Fab)

Afinita ~ **300x vyšší** než afinita dabigatranu na trombin

Intravenózní podání,
okamžitý nástup účinku

Krátký poločas

Bez vnitřního prokoagulačního nebo antikoagulačního účinku

Dabigatran Reversal With Idarucizumab in Patients Requiring Urgent Surgery A Subanalysis of the RE-VERSE AD Study

Jerrold H. Levy, MD, Joanne van Ryn, PhD, Frank W. Sellke, MD, Paul A. Reilly, PhD, Amelie Elsaesser, PhD, Stephan Glund, PhD, Jorg Kreuzer, MD, Jeffrey I. Weitz, MD, and Charles V. Pollack Jr., MD, MA

Ann Surg 2021;274:e204–e211

Praxbind (idarucizumab) - souhrn

1

První specifické antidotum pro nové perorální antikoagulans - přípravek k reverzi antikoagulačního účinku přípravku Pradaxa (dabigatran)

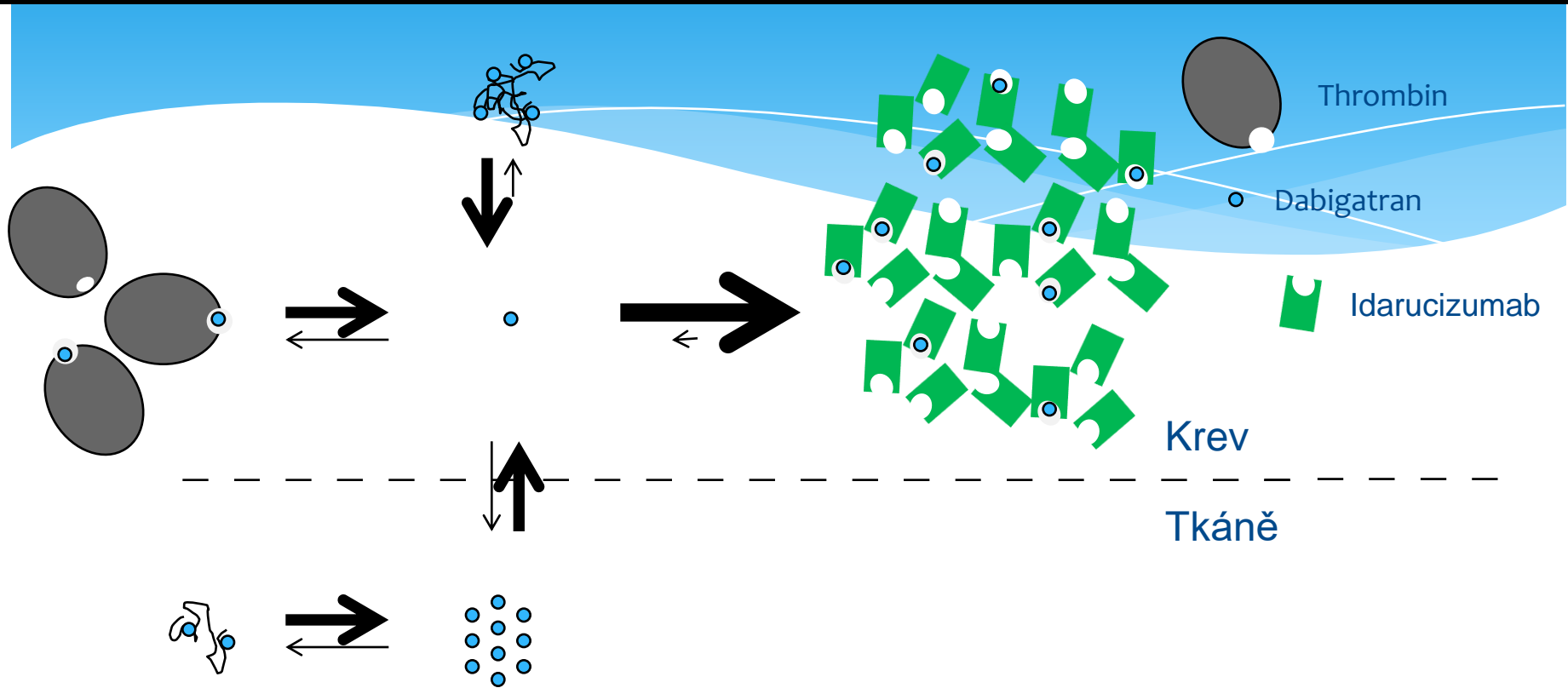
2

Okamžitá a úplná reverze antikoagulačního účinku přípravku Pradaxa (dabigatran) v případě nutnosti akutního výkonu/operace nebo život ohrožujícího/nezvladatelného krvácení

3

5g intravenózně (2x 2,5g/50ml) jako dvě po sobě následující infuze
Znovuzahájení léčby dabigatranem 24 hod. po podání, ostatní antikoagulační léčba (LMWH) kdykoliv po podání

Neutralizace dabigatranu idarucizumabem



Při velmi vysokých hladinách dabigatranu nemusí být 1 dávka Praxbind dostačující - zruší okamžitě účinek dabigatranu v plazmě, ale už nikoliv přesunutého dabigatranu z tkání do plazmy

Možnosti reverze účinku apixabanu

Andexanate alfa (Ondexxya) 400/800 mg a dále kontin. infuze

Aktivní uhlí 100g po (NG sonda), je-li čas < 2 hod

4F-PCC (Prothromplex, Ocplex, Beriplex)

50 j./kg IV; *nepřevýšit jednotlivou dávku 5000 j.*

Tranexamová kyselina 25mg/kg IV

Desmopressin 0,3 ug/kg SQ or IV; limitace 2 IV dávek – z důvodu zvýšeného rizika tachyfylaxe

Andexanate alfa 400 mg IV bolus v 30 mg/min následován kontinuální infuzí 4 ug/min na 120 minut

FFP: není doporučováno

rFVIIa: není doporučováno

S Christos, R Naples, 2016

Možnosti reverze účinku rivaroxabanu

Andexanate alfa (Ondexxya) 400/800 mg a dále kontin. infuze

Aktivní uhlí 100g po (NG sonda), je-li čas < 2 hod

4F-PCC (Prothromplex, Ocplex, Beriplex)

50 j./kg IV; *nepřevýšit jednotlivou dávku 5000 j.*

Tranexamová kyselina 25mg/kg IV

Desmopressin 0,3 ug/kg SQ or IV; limitace 2 IV dávek – z důvodu zvýšeného rizika tachyfylaxe

Andexanate alfa 400 mg IV bolus v 30 mg/min následován kontinuální infuzí 4 ug/min na 120 minut

FFP: není doporučováno

rFVIIa: není doporučováno

S Christos, R Naples, 2016

R-Antidote: antidotum přímých inhibitorů FXa

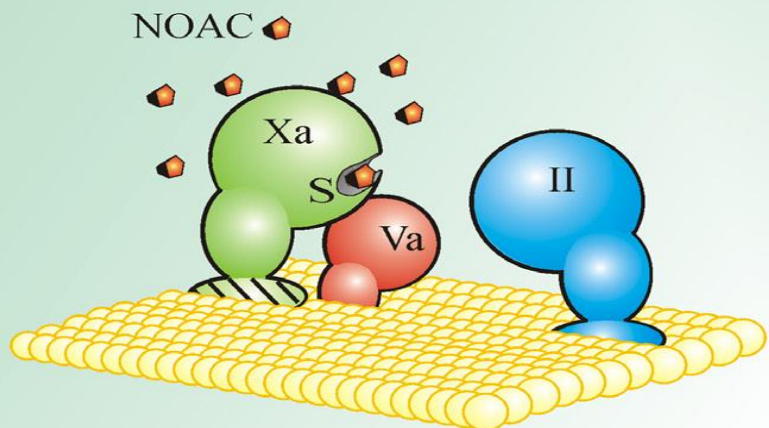
- * Xa – modifikovaný rekombinantní aktivovaný FX (andexanet alpha, PRT064445, AnnexaTM-A Portorola Pharm. Inc.) – katalyticky **inaktivní nativní FXa**.
- * (K přerušení prokoagulační aktivity je serin na aktivním místě FX nahrazen alaninem, a proto **není takto změněný FX schopen generovat trombin, ale může vázat FXa inhibitory**)
- * Modifikovaný rekombinantní FXa je produkován ovariálními buňkami čínského křečka

R-Antidote – antidote of direct FXa inhibitors

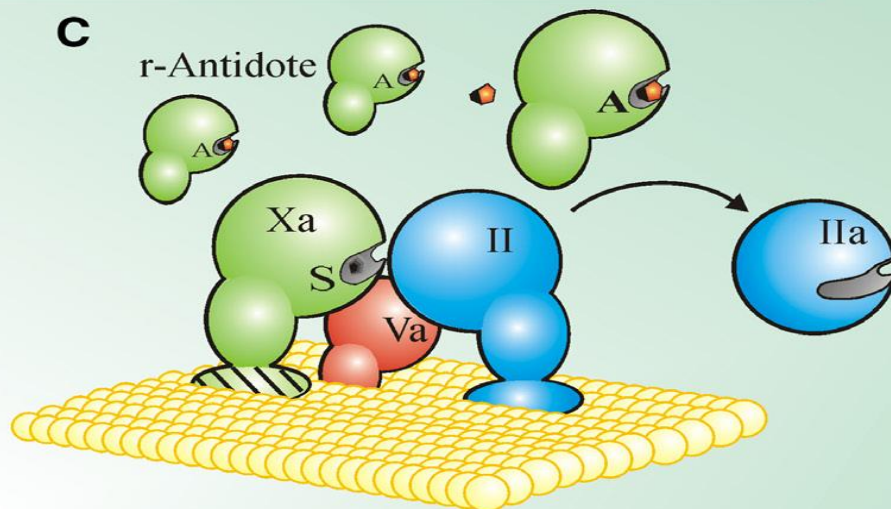
Without antidote

With r-Antidote

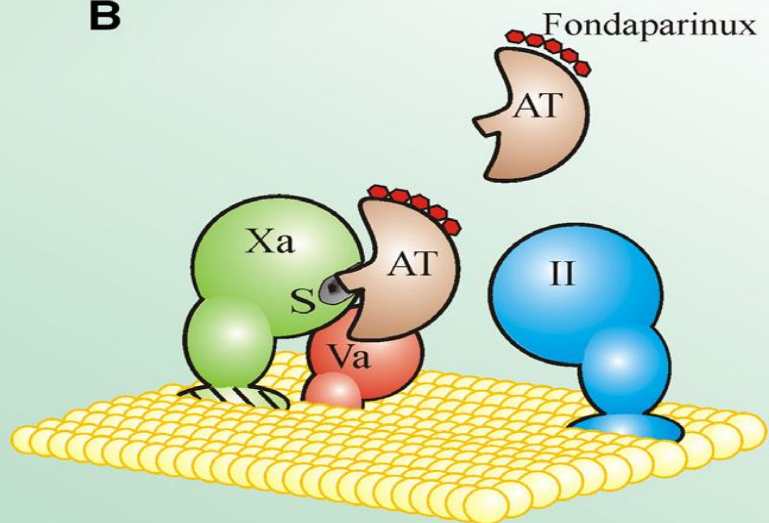
A



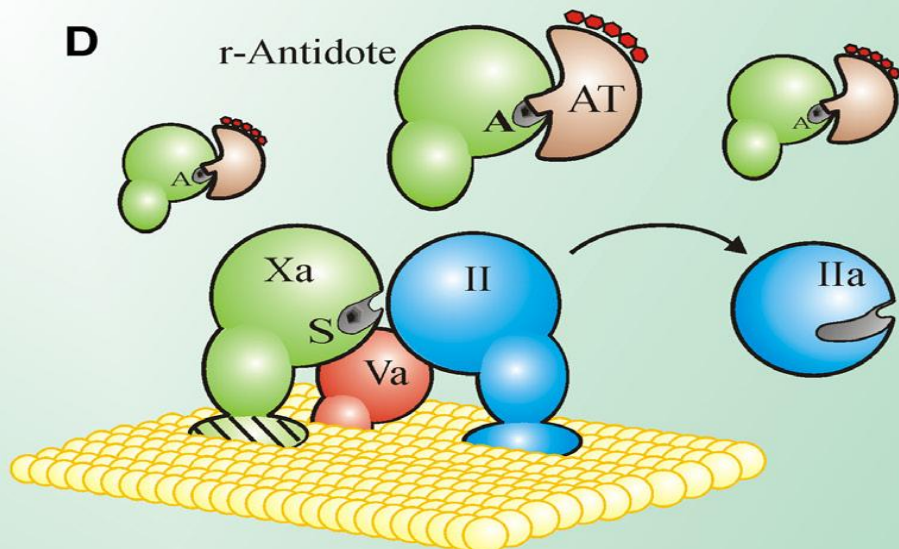
C



B

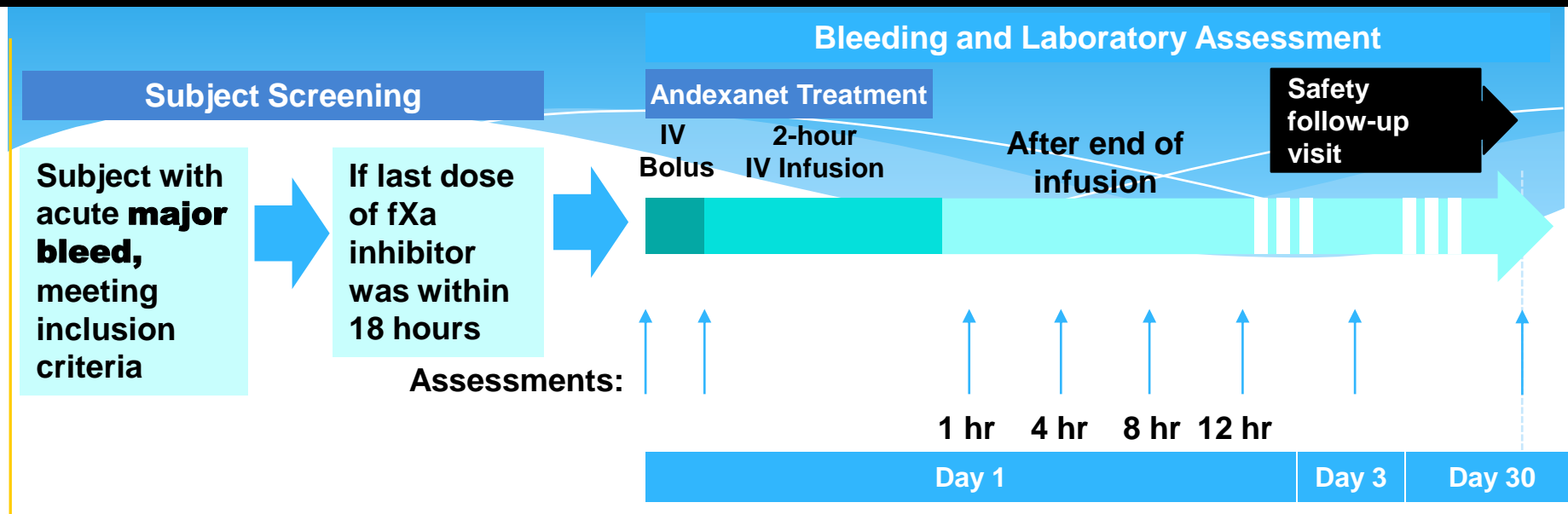


D



Yeh CH et al., Circ Res. 2013;113:954-957, Lu et al Nat Med. 2013;19:446-451

ANNEXA-4 Study Design



- Objective: To assess the use of andexanet in subjects having received treatment with a factor Xa inhibitor, who had acute major bleeding that was potentially life-threatening, using interim data from the Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors (ANNEXA-4) study (NCT02329327)
- Acute major bleeding was defined by at least ONE of the following: potentially life-threatening acute overt bleeding with signs or symptoms of hemodynamic compromise (e.g., severe hypotension, poor skin perfusion, mental confusion, or low cardiac output otherwise unexplainable); acute overt bleeding associated with an Hgb decrease ≥ 2 g/dL or an Hgb level of ≤ 8 g/dL if baseline Hgb level was unavailable (or investigator expected it would fall to ≤ 8 g/dL); or acute symptomatic bleeding in a critical area or organ (e.g., retroperitoneal, intraarticular, pericardial, intracranial, or intramuscular with compartment syndrome)

Dávkovací režimy dle výše dávky inhibitoru FXa a doby uplynulé od poslední dávky

Inhibitor FXa	Poslední dávka	<8 hod.	≥8 hod.	není známa
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

Ondexxya. Souhrn údajů o přípravku. AstraZeneca AB; 2023

Režim dávkování andexanetu alfa

	Iniciální intravenózní bolus	Kontinuální intravenózní infuze	Celkový počet potřebných 200 mg injekčních lahviček
NÍZKÁ DÁVKA	400 mg při cílové rychlosti 30 mg/min	4 mg/min 120 minut (480 mg)	
VYSOKÁ DÁVKA	800 mg při cílové rychlosti 30 mg/min	8 mg/min 120 min. (960 mg)	

[ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ondexxya.](https://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ondexxya)

Andexanate alfa – mechanismus účinku

Andexanet alfa je **rekombinantní formou aktivovaného proteinu lidského FX**, která specificky **reverzibilně váže v poměru 1 : 1 inhibitory FXa** a odstraňuje je z cirkulace, včetně přímých perorálních inhibitorů FXa.

Potlačení prokoagulační aktivity při záměně aminokyseliny serinu za alanin způsobí, že molekula andexanetu alfa **není po odstranění domény kyseliny gama karboxyglutamové (Gla) schopna vazby s protrombinázovým komplexem**, a nemůže štěpit a aktivovat FII protrombin na trombin (aktivovaný FII). **Andexanet alfa mimo vyvazování cirkulujících přímých, ale i nepřímých inhibitorů FXa ztrácí schopnost aktivovat koagulaci.**

Nejasná však zatím zůstává role zjištěné vazby andexanetu alfa na inhibitor dráhy tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor, TFPI).



Kvasnicka J. Andexanet alfa – specific antidote to severe bleeding after a treatment with apixaban or rivaroxaban. Remedica 2020; 30: 284–286.

Ovlivnění účinnosti antitrombotik

Antitrombotikum	protiopatření	dávka	sledování
UFH	protamin	1 mg/100 j.	APTT
LMWH	protamin	1 mg/100 j. opak.	APTT, anti-Xa
kumariny	vitamin K	2,5 – 5 mg	PT - INR
	FFP	15 ml/kg	PT - INR
	APPC	25-100 j./kg	PT - INR
Př. Xa inhibitory	DDAVP	0,3 ug	APTT, dTT, (TT)
	A/PCC	50/25 j./kg	APTT, dTT, (TT)
	rFVIIa	90 ug/kg	PT, TGA, anti-Xa
Př. IIa inhibitory	DDAVP	0,3 ug	APTT, dTT, (TT)
	A/PCC	50/25 j./kg	APTT, dTT, (TT)
	rFVIIa	90 ug/kg	PT, TGA, anti-Xa
	Idarucizumab Andexanate α	5 g 400l800 mg	dTT, TT, APTT PT, anti-Xa
	Antifibrinolytika	10 mg/kg	

Zásady antitrombotické léčby (nejen) z hlediska krvácivých komplikací

- * Správná indikace antitrombotika – **doporučené postupy**
- * Výběr antitrombotika s nízkým rizikem krvácení – **závěry studií, zkušenosti z registrů**
- * Posouzení indikace z hlediska výběru výhody použití konkrétního léku za daných okolností – **s nízkým krvácivým potenciálem, především u pacientů s vyšší krvácivou pohotovostí a s přihlédnutím k „odolnosti“ jeho účinné dávky ve vztahu k míře renálního selhání**
- * Výběr dávkovacího režimu – **přihlédnutí k individuální charakteristice pacienta s dokonalou znalostí anamnestických údajů, stavu renálních a hepatálních funkcí**
- * Posouzení možností ovlivnění účinku protisrážlivého léku – **specifická antidota, další možnosti**
- * Možnost monitoringu s úpravou dávky ? – **úprava dávky u klasických antitrombotik, u nových zatím paušální podávání**

Závěr

Řešení urgentních stavů u pacientů na DOAC:

- ❖ V léčbě **krvácení** komplexní přístup – lokální ošetření krvácení, volumoterapie, transfuzní terapie, trombocyty, fibrinogen, antifibrinolytika, (A)PCC – za laboratorního monitoringu léčby
- ❖ Příprava **k akutnímu zákroku** – odložení x antagonizace účinku DOAC – za laboratorního monitoringu nastavení léčby

Specifické antidotum:

- ❖ **Idarucizumab** jako specifické antidotum pro dabigatran
- ❖ Antidota proti anti-Xa antitrombotikům (**andexanet alfa**) jsou v dosahu

Děkuji za pozornost



KDYBY BYLO TŘEBA, PANE DOKTÓRE, DÁME SVOU KREV. VŠICHNI MÁME SKUPINU MÜLLER THURGAU.

Rats damage buildings,
carry disease, waste feed,
kill baby chicks...

**KILL 'EM WITH
warfarin**

Each rat
costs you
\$20 a year!

Set warfarin baits on rat runways. In 5 to 14 days
whole colonies will be destroyed. There's no bait shy-
ness. Rats eat warfarin until they die. For proven
results, insist on baits made with warfarin!

WISCONSIN
ALUMNI
RESEARCH
FOUNDATION

BUY BAITS MADE WITH **warfarin**—
WORLD'S GREATEST RAT AND MOUSE KILLER

Má provedení globálních testů u nemocných léčených DOACs klinický význam ?

- * Ano - pokud jsou výsledky výrazně zvýšené, mohou svědčit pro předávkování léku.
- * Ne, protože se jedná o testy používané ke sledování „klasických antikoagulancií“ (heparin, warfarin).
- * Ano, protože jejich zvýšená hodnota může varovat před nebezpečím krvácení.
- * Ano, protože jejich normální hodnota svědčí pro neúčinnost léčby.

Má provedení globálních testů u nemocných léčených DOACs klinický význam ?

- * **Ano - pokud jsou výsledky výrazně zvýšené, mohou svědčit pro předávkování léku.**
- * Ne, protože se jedná o testy používané ke sledování „klasických antikoagulancií“ (heparin, warfarin).
- * **Ano, protože jejich zvýšená hodnota může varovat před nebezpečím krvácení.**
- * Ano, protože jejich normální hodnota svědčí pro neúčinnost léčby.