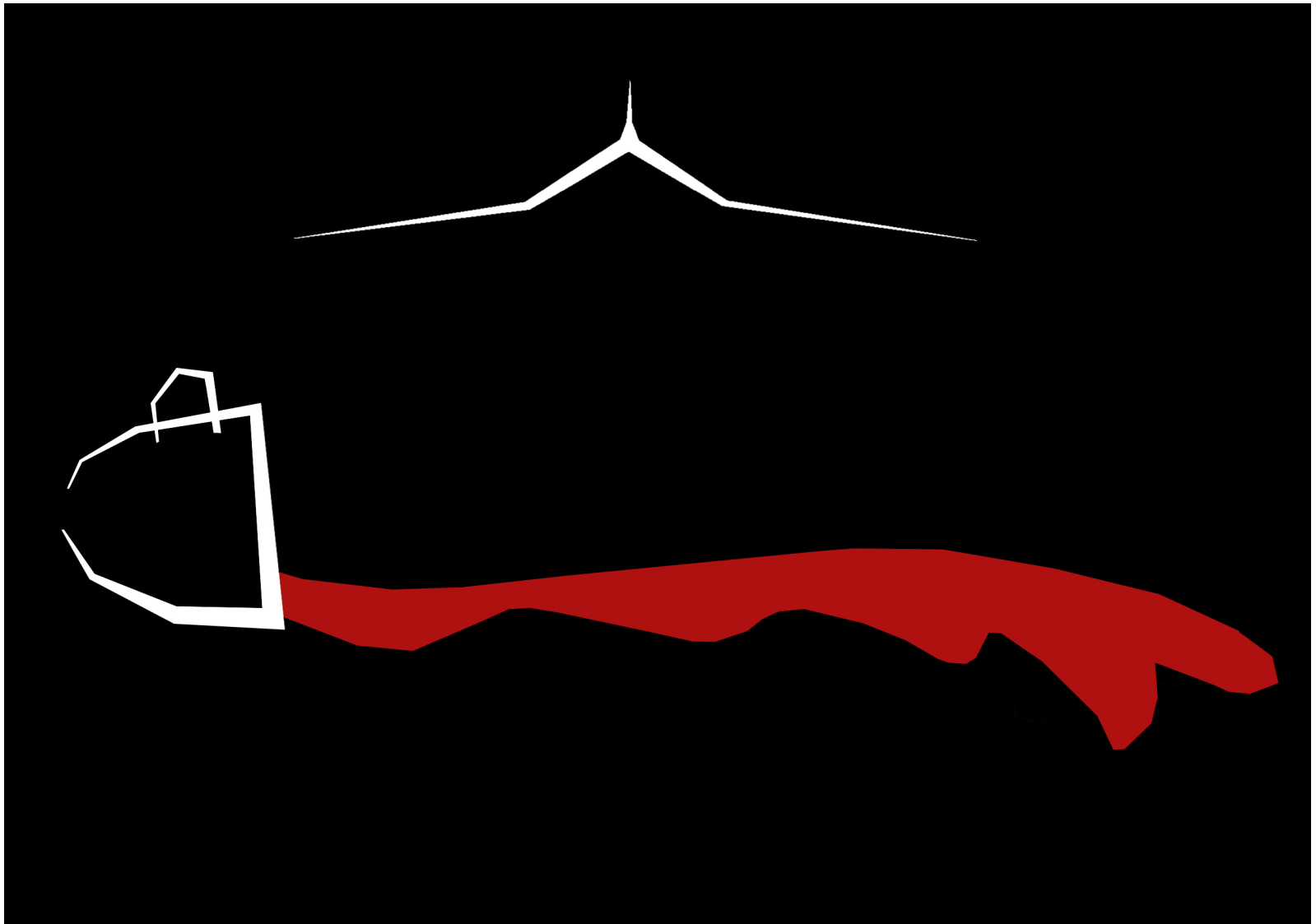


# **DOAC a ŽOK: diagnostika a terapie**

**ivana zýková  
ARO Krajská nemocnice Liberec**



# **DOAC (NOAC) z pohledu intenzivisty:**

**především**

# **řešení krvácení**

RESEARCH

Open Access

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



Rolf Rossaint<sup>1</sup>, Bertil Bouillon<sup>2</sup>, Vladimír Cerný<sup>3,4,5,6</sup>, Timothy J. Coats<sup>7</sup>, Jacques Duranteau<sup>8</sup>, Enrique Fernández-Mondéjar<sup>9</sup>, Daniela Filipescu<sup>10</sup>, Beverley J. Hunt<sup>11</sup>, Radko Komadina<sup>12</sup>, Giuseppe Nardi<sup>13</sup>, Edmund A. M. Neugebauer<sup>14</sup>, Yves Ozier<sup>15</sup>, Louis Riddez<sup>16</sup>, Arthur Schultz<sup>17</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>18</sup> and Donat R. Spahn<sup>19\*</sup>



## Guidelines on the management of severe perioperative bleeding

Sibylle A. Kozek-Langenecker<sup>1</sup>, Arash Afshari<sup>2</sup>, Pierre Albaladejo<sup>3</sup>, Cesar Aldecoa Alvarez Santullano<sup>4</sup>, Edoardo De Robertis<sup>5</sup>, Daniela C. Filipescu<sup>6</sup>, Dietmar Fries<sup>7</sup>, Klaus Görlinger<sup>8</sup>, Thorsten Haas<sup>9</sup>, Georgina Imberger<sup>10</sup>, Matthias Jacob<sup>11</sup>, Marcus Lancé<sup>12</sup>, Juan Llau<sup>13</sup>, Sue Mallett<sup>14</sup>, Jens Meier<sup>15</sup>, Niels Rahe-Meyer<sup>16</sup>, Charles Marc Samama<sup>17</sup>, Andrew Smith<sup>18</sup>, Cristina Solomon<sup>19</sup>, Philippe Van der Linden<sup>20</sup>, Anne Juul Wikkelsø<sup>21</sup>, Patrick Wouters<sup>22</sup>, Piet Wyffels<sup>22</sup>

# Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči

Česko-slovenský mezioborový doporučený postup

**Blatný J., Bláha J., Cvachovec K., Černý V. \*, Firment J., Kubisz P., Kvasnička J., Masopust J., Penka M., Salaj P., Staško J., Záhorec R., Zýková I.**

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP

Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

Česká hematologická společnost ČLS JEP

Slovenská spoločnosť anestéziológie a intenzívnej medicíny Slovenskej lekárskej spoločnosti

Slovenská spoločnosť hemostázy a trombózy Slovenskej lekárskej spoločnosti

Česká společnost intenzivní medicíny ČLS JEP

*Anest intenziv Med. 2017;28:263-269*

*\*editor textu*

- **Warfarin**
- **DOAC (NOAC)**
- **(antiagregace)**

# warfarin

## *Prothrombin complex concentrate*

*Recommendation 33* We recommend the early use of prothrombin complex concentrate (PCC) for the emergency reversal of vitamin K-dependent oral anti-coagulants. (Grade 1A)

We suggest the administration of PCC to mitigate life-threatening post-traumatic bleeding in patients treated with novel oral anticoagulants. (Grade 2C)

Provided that fibrinogen levels are normal, we suggest that PCC or plasma be administered in the bleeding patient based on evidence of delayed coagulation initiation using viscoelastic monitoring. (Grade 2C)

**PCC**

# warfarin

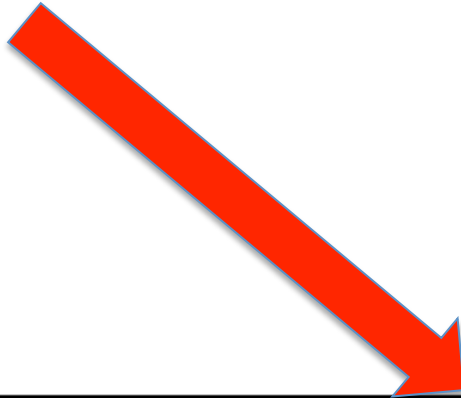
- Nitrolební krvácení (častěji než u DOAC)
- Včasná detekce
- **POCT- INR**
- **Rychlá** korekce





# DOAC





dabigatran	Přímý inhibitor trombinu	Pradaxa
------------	--------------------------	---------

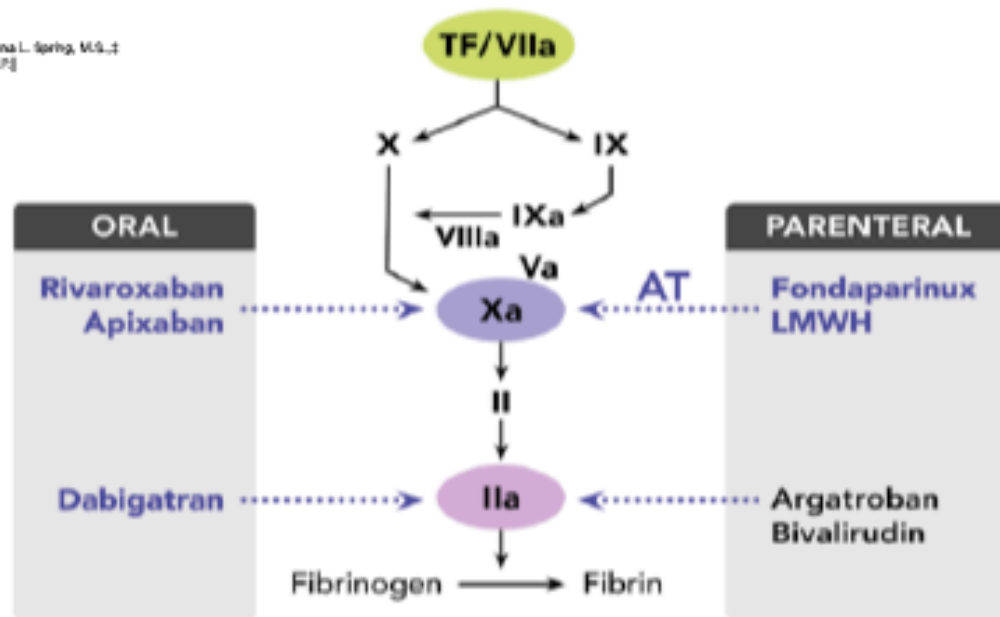
rivaroxaban	Přímý inhibitor faktoru Xa	Xaralto
-------------	----------------------------	---------



apixaban	Přímý inhibitor faktoru Xa	Eliquis
----------	----------------------------	---------

and Intensive Care Unit Setting

Jemil H. Leey, M.D., FAHA, F.D.C.M.,\* David Faraoni, M.D.,† Jema L. Spring, M.S.,‡  
James D. Doucette, M.D.,§ Charles M. Samama, M.D., Ph.D., F.D.C.P.¶



**Fig. 1.** Effect sites of anticoagulation agents. The new oral anticoagulation agents directly inhibit one of two major targets in the coagulation cascade. Rivaroxaban and apixaban directly inhibit factor Xa, and dabigatran directly inhibits thrombin. The parenteral anticoagulants that inhibit factor Xa include low-molecular-weight heparin (LMWH) and fondaparinux by antithrombin (AT)-dependent binding. Parenteral direct thrombin inhibitors include argatroban, bivalirudin, and desirudin that also directly inhibit thrombin independent of AT.

porucha vědomí ☹️

## Postup při krvácení a perioperační management u neměrných léčených novými perorálními anticoagulanty (NOACs):

dabigatran-etexin (PRADAXA™), rivaroxaban (XARELTO™) a apixaban (ELIQUIS™)

Literatura: SPC přípravků: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz), doporučení pro bezpečnou léčbu s NOAC: [www.csth.cz](http://www.csth.cz)

### Anamnéza pacienta

- ověření zda: pacient užívá NOAC – pokud popřena léčba warfarinem, ptát se cíleně na NOACs, jaký přípravek, jakou dávku, kdy byla užita poslední dávka, souběžná medikace, komorbidity

### Laboratoř

- koagulační testy ke zhodnocení, zda může být koagulopatie příčinou krvácení, pokud užíváno NOAC nutno uvažovat, kdy byla užita poslední dávka
- zhodnocení renálních funkcí (časový odhad k normalizaci hemostázy)
- zhodnocení celkové stavu pacienta, zejména TK, P, závažnosti krvácení – lehké, středně těžké, závažné



ČSTH

ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

č. 1190

Rychlá diagnostika  
DOAC ?? ☹️

## Doporučené dávkování NOAC s uvedením úpravy v některých

Indikace	Dabigatran	Apixiban	Edoxaban	Warfarin
Prevence ischemického iktu při fibrilaci síní (FIS)	150 mg 2x denně; 110 mg 2x denně a) u nemocných s vertebrálními zlomeninami	300 mg 2x denně za přítomnosti těžké ledvinové insuficience ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) b) $\geq 80$ let, hmotnost $> 75 \text{ kg}$ nebo kreatinin $> 1,5 \text{ mg/dl}$	60 mg 2x denně za přítomnosti těžké ledvinové insuficience ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) b) $\geq 80$ let, hmotnost $> 75 \text{ kg}$ nebo kreatinin $> 1,5 \text{ mg/dl}$	2,5 mg 2x denně a) $\geq 75$ let, nebo současně léčen amiodaronem nebo verapamilem b) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ c) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ d) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ e) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ f) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ g) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ h) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ i) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ j) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ k) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ l) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ m) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ n) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ o) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ p) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ q) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ r) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ s) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ t) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ u) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ v) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ w) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ x) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ y) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ z) $\geq 75$ let, $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$

**indikací přibývá.....**

**jsme připraveni???**

RESEARCH

Open Access



# modifikace léčby ŽOK u pacientů na terapii DOAC

**ALE** jak je poznám  
a jak u nich zruším vliv  
DOAC

Guidelines on the management of  
perioperative bleeding

Sibylle A. Kozek-Langenecker<sup>1</sup>,  
Alvarez Santullano<sup>4</sup>, Edoardo De  
Görlinger<sup>8</sup>, Thorsten Haas<sup>9</sup>, Georg  
Juan Llau<sup>13</sup>, Sue Mallett<sup>14</sup>, Jens Meier  
Andrew Smith<sup>18</sup>, Cristina Solomon<sup>19</sup>,  
Patrick Wouters<sup>22</sup>, Piet Wyffels<sup>22</sup>

**Do roku 2015.....**



*David S. Warner, M.D., Editor*

## **Managing New Oral Anticoagulants in the Perioperative and Intensive Care Unit Setting**

Jerrold H. Levy, M.D., F.A.H.A., F.C.C.M.,\* David Faraoni, M.D.,† Jenna L. Spring, M.S.,‡  
James D. Douketis, M.D.,§ Charles M. Samama, M.D., Ph.D., F.C.C.P.||

**Anesthesiology 2013; 118:1466-74**



## Management of Patients in Cases of Bleeding

Patients with bleeding on novel oral anticoagulation agents

Mild  
bleeding

Delay next  
dose or  
discontinue  
treatment as  
appropriate

Moderate-severe bleeding

- Symptomatic treatment
- Mechanical compression
- Surgical intervention
- Fluid replacement and hemodynamic support
- Blood product transfusion
- Oral charcoal application (if dabigatran etexilate is ingested <2h before)
- Hemodialysis<sup>†</sup>

Life-threatening  
bleeding

- Hemodynamic and hemostatic resuscitation
- Consideration of PCC,<sup>‡</sup> activated PCC<sup>†</sup>
- Charcoal filtration<sup>†</sup>
- rFVIIa



# Postavení PCC

Babilonia and Trujillo *Thrombosis Journal* 2014, **12**:8  
<http://www.thrombosisjournal.com/content/12/1/8>



REVIEW

Open Access

## The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants

Katrina Babilonia<sup>1\*</sup> and Toby Trujillo<sup>2</sup>

The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants

Katrina Babiker\* and Talay Trughe†

# PCC

**Table 4 Prothrombin complex concentrates composition<sup>a</sup>**

Prothrombin complex concentrate	Factor levels (IU/ml)				Protein levels ( IU/ml)			Other	
	II	VII	IX	X	C	S	Z	ATIII	Heparin
<b>3 Factor</b>									
Bebulin	24-37	< 5	24-37	24-37	NA	NA	NO	None	< 0.15/IU FX
Profilnine	NMT 150/ U/100 Factor IX U	NMT 35/ U/100 Factor IX U	100 unit	NMT 100/ U/100 Factor IX U	NA	NA	NA	None	None
<b>4 Factor</b>									
Beriplex	20-48	10-25	20-31	22-60	22-31	17-19	Yes	Yes	Yes
Cofact	30	13	23	26	4	21	Yes	Yes	None
Kcentra	19-40	10-25	20-31	25-51	21-41	12-23	No	Yes	Yes
Octaplex	31	16	22	24	12	24	Yes	No	Yes
<b>Activated PCC</b>									
FEIBA*	1.3 IU/U	0.9 IU/U	1.4 IU/U	1.1 IU/U	1.1 IU/U	NA	NA	No	No

<sup>a</sup>All concentrations are approximate and vary from one lot to another.

NMT = not more than, IU = international units.

\*IU/U = IU/FEIBA unit.

# hemodialýza

cations. In hemodynamically stable patients, hemodialysis or hemofiltration may be used for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran, as this method has been shown to require 4–6 hours of treatment. In patients with severe bleeding and compromised renal function, hemodialysis may reverse the effect of rivaroxaban and apixiban, but these agents are highly protein-bound. In cases of severe hemorrhage or when an emergency procedure requires immediate correction of coagulation, a major disadvantage of these new agents is the absence of an established reversal agent.

**HD u dabigatranu- klinické využití ??**

# dabigatran

in vivo [34,33]. Activated PCC (FEIBA) corrected bleeding times in two rat models and proved to significantly increase thrombin generation in vitro in humans [30,31,33].

Based on these results, use of 4-factor PCC or aPCC would be reasonable choices for urgent reversal of patients with dabigatran associated major bleeding or need for emergent surgery. Activated PCC may carry a higher risk of thrombosis, and therefore may be considered as an alternative if a 4-factor PCC is not available.

**Efektivní dávka ????!**

# rivaroxaban

PCC use did not decrease hepatosplenic bleeding in rabbits treated with rivaroxaban, but at high doses (50 u/kg) was able to decrease mesenteric bleeding in rats [37,38]. In human studies, PCC completely normalized both PT and endogenous thrombin potential (ETP) immediately following infusion, however it only partially increased peak thrombin generation in an ex vivo human model [34,33]. Activated PCC significantly improved bleeding times in rats and baboons treated with rivaroxaban, but in the baboon model the bleeding correction was not sustained [38]. In the human ex vivo evaluation on aPCC normalized thrombin generation [33]. Based on this available evidence, use of either a 4-factor PCC or aPCC would be reasonable choices for reversal of rivaroxaban. The evidence supporting aPCC may be slightly more favorable, but consideration of the increased thrombosis risk for activated factor products must also be considered.

**Efektivní dávka !**

# apixaban

## Apixaban

PCC use did not decrease bleeding volumes, but was able to partially decrease bleeding times in rabbits. PCC was also not able to normalize elevated PTs associated with apixaban administration [39]. Despite the limited amount of data with apixaban reversal, it may be rational to apply the same reversal strategies used for rivaroxaban to apixaban based on their similar mechanism of action.

Additional studies are needed to evaluate the effectiveness of factor replacement for reversal of oral anticoagulants and the risk of thrombosis associated with these therapies.

**Efektivní dávka !**

**REVIEW**

# Management of anticoagulant-related intracranial hemorrhage: an evidence-based review

Bappaditya Ray<sup>1\*</sup> and Salah G Keyrouz<sup>2</sup>

Digestive and Liver Disease xxx (2015) xxx-xxx



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Digestive and Liver Disease

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/dld](http://www.elsevier.com/locate/dld)



Review Article

## Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding

Franco Radaelli<sup>a,\*</sup>, Francesco Dentali<sup>b</sup>, Alessandro Repici<sup>c</sup>, Arnaldo Amato<sup>a</sup>, Silvia Paggi<sup>a</sup>, Emanuele Rondonotti<sup>a</sup>, Jean Marc Dumonceau<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Gastroenterology, Valduce Hospital, Como, Italy

<sup>b</sup> Department of Clinical Medicine, University of Insubria, Varese, Italy

<sup>c</sup> Gastrointestinal Endoscopy Unit, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy





# Perioperatively acquired disorders of coagulation

---

*Oliver Grottke<sup>a</sup>, Dietmar Fries<sup>b</sup>, and Bartolomeu Nascimento<sup>c</sup>*

---

[www.co-anesthesiology.com](http://www.co-anesthesiology.com)

Volume 28 • Number 2 • April 2015

# Data jen z kasuistik.....

- In line with the results of several large phase III randomized controlled trials, correct prescription of NOAC therapy and consideration of contraindications (e.g. renal insufficiency), including adaptation of dosing and adherence to medication, should result in an overall low risk of bleeding complications.
- The clinical use of NOACs is currently challenging, there is an absence of specific antidotes to reverse their anticoagulant effect in situations of severe bleeding and the use of nonspecific agents (e.g. PCC, activated PCC) has not yet been fully investigated.

The potential of a number of nonspecific agents to reverse their anticoagulant effect has been assessed. In a porcine model of trauma, both activated and nonactivated PCCs but not rFVIIa were able to significantly reduce the anticoagulant activity of dabigatran compared with the control activity of dabigatran compared with the control [59<sup>\*\*\*</sup>]. In further animal studies, rFVIIa has been shown to broadly correct dabigatran-induced bleeding [60,61,62<sup>\*\*\*</sup>]. In a study, rFVIIa may be able to reverse dabigatran-induced bleeding in patients with dabigatran-induced bleeding in patients with dabigatran-induced bleeding existing in patients with dabigatran-induced bleeding. It has been shown that rFVIIa reversed dabigatran-induced bleeding, shortened thrombin time and prothrombin time, and reduced the risk of bleeding [64]. However, there are limited clinical studies on the management of dabigatran-induced bleeding. Despite this limited clinical evidence, recent European guidelines recommend the use of activated and nonactivated PCC in cases of life-threatening bleeding or intracerebral hemorrhage [57]. A recent publication

**rFVIIa ???**

In addition to the nonspecific agents, a number of specific antidotes are under clinical study and may become available in the near future. A recombinant factor Xa (andexanet alpha; PRT064445) has been developed to act as a universal antidote to a broad range of factor Xa inhibitors. Although andexanet alpha is catalytically inactive, it retains the ability to bind direct factor Xa inhibitors. It has been shown to reverse the anticoagulant activity of direct and indirect factor Xa inhibitors and to restore hemostasis in anti-Xa treated patients [66]. Similarly, a specific antidote for dabigatran, characterized by a high degree of specificity and a long half-life (idaparucizumab), is under development (idaparucizumab; JNJ-52070017). In a phase I study, idaparucizumab reverses dabigatran activity in human plasma [67]. In a porcine model, the efficacy of idaparucizumab was demonstrated by complete neutralization of supra-therapeutic dabigatran concentrations and full reversal of its effect [58]. In addition, a synthetic small molecule (aripazine; PER977), which appears to have broad activity against a number of NOACs, including dabigatran, rivaroxaban and apixaban, is in development.

**čekáme na antidotum**

# **závěr**

**Data sporná, jiná varianta léčby  
ŽOK u NOAC v současné době není**

**zlom v ČR 12/2015**

## Nově schválené antikoagulační léky v indikaci fibrilace síní

Dabigatran (Pradaxa®) dosáhl...  
pro prevenci CMP a systém...  
u pacientů s fibrilací síní...  
datum... protože

**uvvedení na trh dabigatranu.....antidotum**

**5 LET**

**xabany zatím bez dostupného antidota**

**...nosti prevence a terapie  
...emové tromboembolie**



**BLEEDING ON  
PRADAXA?**

**KEEP CALM**

**AND  
PRAXBIND**

# **Krvácení při DOAC**

**1. detekce – diagnostika**

**2. terapie**



# Typičtí pacienti

- **Krvácení do GIT při terapii NOAC**
- **ICH při terapii NOAC**
- **polytrauma na terapii NOAC**
- **.....**

# Kdy myslet na NOAC u ŽOK?

- **U polytraumat a krvácení bez anamnézy podezření u pacienta s FiS**
- **Nutné vycházet z indikací NOAC**
- **Pacientů bude přibývat**
- **Obtížná diagnostika**

**porucha vědomí** 😞

# **Jak vyšetřovat??**



## **DOAC**

**výhodný lék, který oproti warfarinu  
není potřeba monitorovat**

**velká čísla x 1 krvácející pacient**

**Jak vyšetřovat**

**Jsme připraveni??**

**Postup při krvácení a perioperační management u nemocných léčených novými perorálními anticoagulancí (NOACs):**



**dabigatran-etexilát (PRADAXA™), rivaroxaban (XARELTO™) a apixaban (ELIQUIS™)**

Literatura: SPC přípravků: www.sukl.cz, Doporučení pro bezpečnou léčbu s NOAC: www.csth.cz

**Anamnéza pacienta**

- ověření zda: pacient užívá NOAC – pokud popřena léčba warfarinem, ptát se cíleně na NOACs, jaký přípravek, jakou dávku, kdy byla užitá poslední dávka, souběžná medikace, komorbidity

**Laboratoř**

- koagulační testy ke zhodnocení, zda může být koagulopatie příčinou krvácení, pokud užíváno NOAC nutno uvažovat, kdy byla užitá poslední dávka
- zhodnocení renálních funkcí (časový odhad k normalizaci hemostázy)
- zhodnocení celkového stavu pacienta, zejména TK, P, závažnosti krvácení – lehké, středně těžké, závažné

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
<b>Vrcholová koncentrace v plazmě</b>	2 h po podání	1–4 h po podání	2–4 h po podání
<b>Minimální („through“) koncentrace v plazmě</b>	12–24 h po podání	12–24 h po podání	16–24 h po podání
<b>PT sec</b>	Nevhodný	Nevhodný	Prodloužen: může indikovat zvýšené riziko krvácení, je nutná lokální kalibrace
<b>INR</b>	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný
<b>aPTT sec</b>	>2x ULN* při minimální koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný
<b>dTT (dilutovaný trombinový čas, např. Hemoclot*)</b>	V minimu: >200 µg/l: zvýšené riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný
<b>Chromogenní metody stanovení aktivní Xa (DiXa) s kalibrací</b>	Nevhodné	Kvantitativní; nález porovnat s údaji v SPC apixabanu	Kvantitativní; nález porovnat s údaji v SPC rivaroxabanu
<b>TT ( trombinový čas) sec</b>	Normální hodnoty = nulová koncentrace dabigatranu	Nevhodný	Nevhodný

\*ULN – horní hranice normálních hodnot

## Postup při krvácení a perioperační management u nemocných léčených novými perorálními antikoagulanty (NOACs):



ČSTH  
ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU  
ČESKÉ LÉKÁRSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ  
c. 100

dabigatran-etexilát (PRADAXA™), rivaroxaban (XARELTO™) a apixaban (ELIQUIS™)

Literatura: SPC přípravků: www.sukl.cz, Doporučení pro bezpečnou léčbu s NOAC: www.csth.cz

### Anamnéza pacienta

- ověření zda: pacient užívá NOAC – pokud popřena léčba warfarinem, ptát se cíleně na NOACs, jaký přípravek, jakou dávku, kdy byla užitá poslední dávka, souběžná medikace, komorbidity

### Laboratoř

- koagulační testy ke zhodnocení, zda může být koagulopatie příčinou krvácení, pokud užíváno NOAC nutno uvažovat, kdy byla užitá poslední dávka
- zhodnocení renálních funkcí (časový odhad k normalizaci hemostázy)
- zhodnocení celkového stavu pacienta, zejména TK, P, závažnosti krvácení – lehké, středně těžké, závažné

## Algoritmus pro zhodnocení s... antikoagulace

Základní testy koagulace  
(APTT, TT, PT, anti F Xa )

Zvážit čas odběru na testy koagulace ve vztahu k poslední dávce NOAC

Všechny v normě

Významný antikoagulační účinek je nepravděpodobný

PT, anti F Xa prodlouženy  
APTT + TT v normě

Účinek inhibitorů f Xa, pokud  
je vyloučen warfarin nebo jaterní onemocnění

Potvrzující test pro NOAC:  
specifický test anti-Xa

APTT prodloužen  
TT prodloužen

Dabigatran, pokud je vyloučeno podávání  
heparinu a nízká hodnota fibrinogenu

Potvrzující test: dTT, např. HEMOCLOT®

# Klinické scénáře

- Krvácející pacient na **známém** NOAC
- Krvácející pacient, který **může být** na NOAC
- Pacient s **neznámým** antikoagulanciem



# Krvácející pacient na známém NOAC: dabigatran

- TT : ANO dabigatran/NE dabigatran
- HEMOCLOT (dTT, hladina dabigatranu)
- Brzy bude ROTEM test

## Algoritmus pro zhodnocení stavu antikoagulace

Základní testy koagulace  
(APTT, TT, PT, anti FXa)

Zvážit čas odběru na testy koagulace ve vztahu k poslední dávce NOAC

Všechny v normě

Významný antikoagulační účinek je nepravděpodobný

PT, anti FXa prodlouženy  
APTT + TT v normě

Účinek inhibitorů fXa, pokud  
je vyloučen warfarin nebo jaterní onemocnění

Potvrzující test pro NOAC:  
specifický test anti-Xa

APTT prodloužen  
TT prodloužen

Dabigatran, pokud je vyloučeno podávání  
heparinu a nízká hodnota fibrinogenu

Potvrzující test: dTT, např. HEMOCLOT\*

# Krvácející pacient na známém NOAC: xabany

PT

antiXa aktivita nespecifická

antiXa aktivita specifická

## Algoritmus pro zhodnocení stavu antikoagulace

Základní testy koagulace  
(APTT, TT, PT, anti FXa)

Zvážit čas odběru na testy koagulace ve vztahu k poslední dávce NOAC

Všechny v normě

Významný antikoagulační účinek je nepravděpodobný

PT, anti FXa prodlouženy  
APTT + TT v normě

Účinek inhibitorů fXa, pokud  
je vyloučen warfarin nebo jaterní onemocnění

Potvrzující test pro NOAC:  
specifický test anti-Xa

APTT prodloužen  
TT prodloužen

Dabigatran, pokud je vyloučeno podávání  
heparinu a nízká hodnota fibrinogenu

Potvrzující test: dTT, např. HEMOCLOT\*

# Krvácející pacient, který může být na NOAC

## Diagnostika a terapie ŽOK

### Specifická diagnostika k vyloučení vlivu NOAC:

Hemoclot

antiXa aktivita

#### Algoritmus pro zhodnocení stavu antikoagulace

Základní testy koagulace  
(APTT, TT, PT, anti F Xa)

Zvážit čas odběru na testy koagulace ve vztahu k poslední dávce NOAC

Všechny v normě

Významný antikoagulační účinek je nepravděpodobný

PT, anti F Xa prodlouženy  
APTT + TT v normě

Účinek inhibitorů f Xa, pokud je vyloučen warfarin nebo jaterní onemocnění

Potvrzující test pro NOAC:  
specifický test anti-Xa

APTT prodloužen  
TT prodloužen

Dabigatran, pokud je vyloučeno podávání heparinu a nízká hodnota fibrinogenu

Potvrzující test: dTT, např. HEMOCLOT\*

# **Pacient s neznámým p.o. antikoagulanciem**

- **INR (warfarin)**
- **TT – Hemoclot (dabigatran ANO/NE)**
- **antiXa aktivita specifická/nespecifická (xabany)**
- **“agregometrie” (když si pletou NOAC a antiagregaci 😊 )**

# **Viskoelastické metody**



**POINT OF CARE**

# Nespecifické známky

## Dabigatran/ kaolin TEG

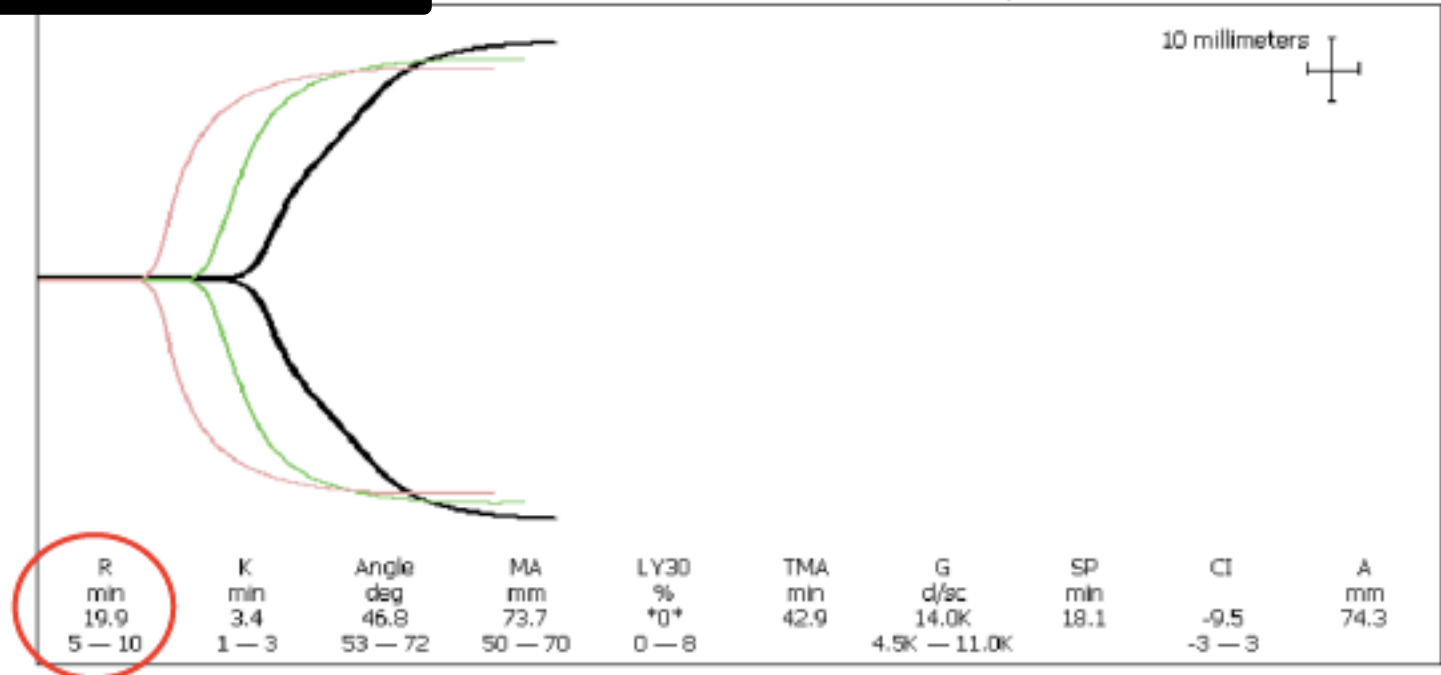
**Speciální ROTEM test bude**

50 ng/ml = low dose

200 ng/ml = normal dose

500 ng/ml = high dose

Sample: 7/8/2013 11:55AM-12:45PM



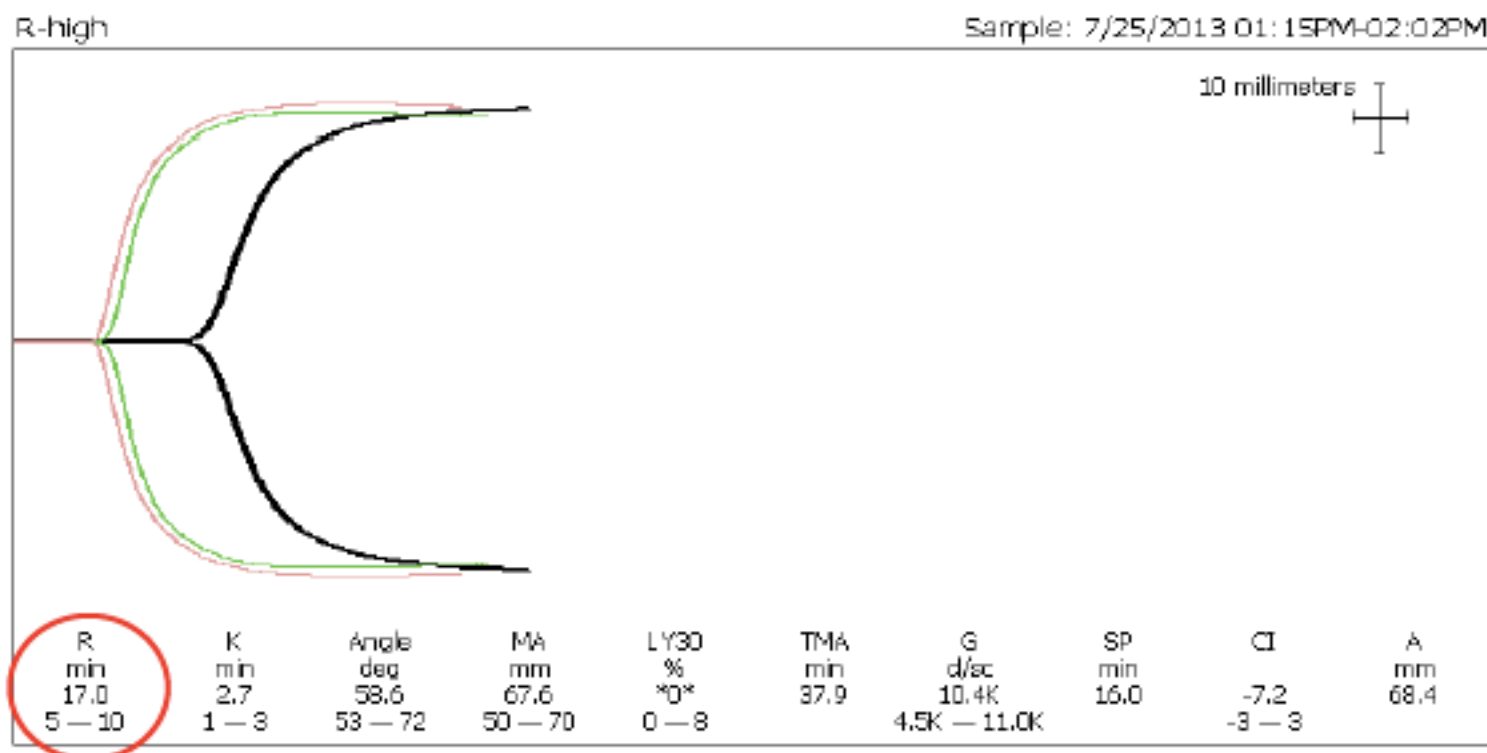
# Nespecifické známky

## Rivaroxaban/ kaolin TEG

22 ng/ml = low dose

89 ng/ml = normal dose

500 ng/ml = high dose

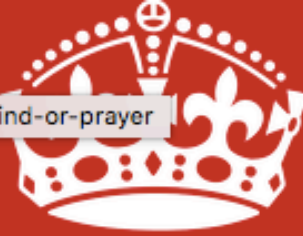




**Antidota.....měly být již  
dávno**

**12/2015**

bleeding-on-dabigatran-well-then-praxbind-or-prayer



# BLEEDING ON

# DAE

# PI OI



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., John Eikelboom, M.B., B.S.,  
Stephan Glund, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D.,  
Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D.,  
Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D.,  
Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., M.M.E.,  
Bushi Wang, Ph.D., Chak-Wah Kam, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

---

⚠ Idarucizumab

---

### Administration Guidelines

#### Expected Indications:

1. Life threatening bleed on Dabigatran
2. Need for urgent surgery in patient on Dabigatran

Current dose: 5g bolus (2 x 2.5g vials – 15 ml each, given as slow push)

Expected onset of action: almost immediate \*

#### Monitoring prior to administration:

- Dabigatran level – currently slow to return
- aPTT – semi quantitative measure but unspecific
- Thrombin Time (TT) – semi quantitative measure and **specific**
- dilute Thrombin Time (dTT) – **quantitative** and **specific** but slow to return



N.B. Watch out for rebound Dabigatran action at 24 hours as the drug redistributes

**“Individualizace dávky”**

# **Terapie 2018**

## Postup při krvácení

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

Přerušit léčbu NOAC

Lehké krvácení

- Odložit následující dávku nebo dle situace léčbu přerušit

Střední/závažné krvácení

- 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.

Život ohrožující krvácení<sup>5</sup>

- Začít ihned s podáváním :  
PCC (25 IU/kg)  
nebo
- aPCC (FEIBA) 50 IU/kg  
(rFVIIa 90 µg /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.

<sup>5</sup> Doporučení je založené na omezených klinických zkušenostech; uvádíme i mezioborové konsenzuální stanovisko „Doporučený postup při život ohrožujícím krvácení (ŽOK).“  
([www.csth.cz](http://www.csth.cz))  
([www.csarim.cz](http://www.csarim.cz))

**Pozn.:** Registrace přípravku Praxbind® v ČR prosinec 2015.

# Direct Oral Anticoagulants

## Resources for Managing and Reversing Therapy

[Home](#)[Expert Faculty](#)[Resource Center](#)[Webinar](#)[Discussion Guide](#)

## Online Resource Center

This resource center assists pharmacists with accessing information specific to direct oral anticoagulants (DOACs) including reversing the effects of DOACs. Links to references and resources related to the topic, including relevant articles from peer-reviewed, scientific journals and other credible sources and links to standards and evidence-based guidelines on the topic are provided throughout this resource center.

▼ DOAC Therapy Management-Initiation/Maintenance/ Discontinuation


▼ DOAC Therapy Management-Reversal

▼ Disease State Management

▼ Guidelines

▼ Education and Training

## Stay Connected

 [Sign Up for Email Updates](#)



Developed by the American Society of Health-System  
Pharmacists (ASHP) and supported by Boehringer

[Contact Us](#) | [Copyright](#) | [Trademark](#) | [ASHP Privacy Policy](#)



## FDA Clears First Reversal Agent for Rivaroxaban, Apixaban Anticoagulants

*FDA designated this agent as a break-through treatment of patients hospitalized with life-threatening bleeding who take factor Xa drugs*



▼  
*The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved Portola Pharmaceuticals' Andexxa, the first antidote indicated for patients treated with rivaroxaban (Xarelto) and apixaban (Eliquis), when reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding.*

## **Andexanet Alfa**

Andexanet alfa (also known as PRT4445 or PRT064445), a recombinant protein that is structurally similar to factor Xa, was developed for use as an antidote to factor Xa inhibitors. It acts as a decoy, binding to factor Xa inhibitors, thereby limiting their anticoagulant effects.<sup>52</sup> Andexanet alfa may neutralize the activity of other factor Xa inhibitors, including low molecular weight heparin.<sup>53</sup> Andexanet alfa does not cleave prothrombin to thrombin.

## **Ciraparantag**

Ciraparantag (also known as PER977 and aripazine) is an investigational factor Xa and IIa inhibitor developed for use as a “universal” antidote to reverse the anticoagulant effects of both factor Xa inhibitors and factor IIa inhibitors. The synthetic small molecule binds directly to and reverses the anticoagulant effects of factor Xa and IIa inhibitors. It also binds to fondaparinux and heparins but it does not bind to blood clotting factors, albumin, or other blood proteins.<sup>56</sup> In a placebo-controlled study of animals given overdoses of rivaroxaban, apixaban, or dabigatran, ciraparantag appeared to reverse the anticoagulant activity of these DOACs within 30 minutes after i.v. administration in a dose-dependent manner based on ex vivo assays of rivaroxaban and apixaban anti-factor Xa activity in human plasma.<sup>57</sup> Ciraparantag decreased bleeding by more than 90%. There was no evidence of prothrombotic effects.

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



Rolf Rossaint<sup>1</sup>, Bertil Bouillon<sup>2</sup>, Vladimir Cerny<sup>3,4,5,6</sup>, Timothy J. Coats<sup>7</sup>, Jacques Duranteau<sup>8</sup>, Enrique Fernández-Mondéjar<sup>9</sup>, Daniela Filipescu<sup>10</sup>, Beverley J. Hunt<sup>11</sup>, Radko Komadina<sup>12</sup>, Giuseppe Nardi<sup>13</sup>, Edmund A. M. Neugebauer<sup>14</sup>, Yves Oziér<sup>15</sup>, Louis Riddez<sup>16</sup>, Arthur Schultz<sup>17</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>18</sup> and Donat R. Spahn<sup>19\*</sup>

# Trauma s NOAC

## *Prothrombin complex concentrate*

***Recommendation 33*** We recommend the early use of prothrombin complex concentrate (PCC) for the emergency reversal of vitamin K-dependent oral anti-coagulants. (Grade 1A)

We suggest the administration of PCC to mitigate life-threatening post-traumatic bleeding in patients treated with novel oral anticoagulants. (Grade 2C)

Provided that fibrinogen levels are normal, we suggest that PCC or plasma be administered in the bleeding patient based on evidence of delayed coagulation initiation using viscoelastic monitoring. (Grade 2C)

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

Rolf Rossaint<sup>1</sup>, Bertil Bouillon<sup>2</sup>, Madmir Cerny<sup>3,4,5,6</sup>, Timothy J. Coats<sup>7</sup>, Jacques Duranseau<sup>8</sup>, Enrique Fernández-Mondejar<sup>9</sup>, Daniela Filipescu<sup>10</sup>, Beverley J. Hunt<sup>11</sup>, Radko Komadina<sup>12</sup>, Giuseppe Nardi<sup>13</sup>, Edmund A. M. Neugebauer<sup>14</sup>, Yves Ozier<sup>15</sup>, Louis Riddez<sup>16</sup>, Arthur Schultz<sup>17</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>18</sup> and Donat R. Spahn<sup>19</sup>

# Trauma s NOAC

## Direct oral anticoagulants – thrombin inhibitors

**Recommendation 35** We suggest the measurement of dabigatran plasma levels in patients treated or suspected of being treated with dabigatran. (Grade 2C)

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

If bleeding is life-threatening, we recommend treatment with idarucizumab (5 g intravenously) (Grade 1B), or if unavailable, we suggest treatment with high dose (25–50 U/kg) PCC/aPCC, in both cases combined with TXA 15 mg/kg (or 1 g) intravenously. (Grade 2C)

# Trauma s NOAC

Direct oral anticoagulants – factor Xa inhibitors

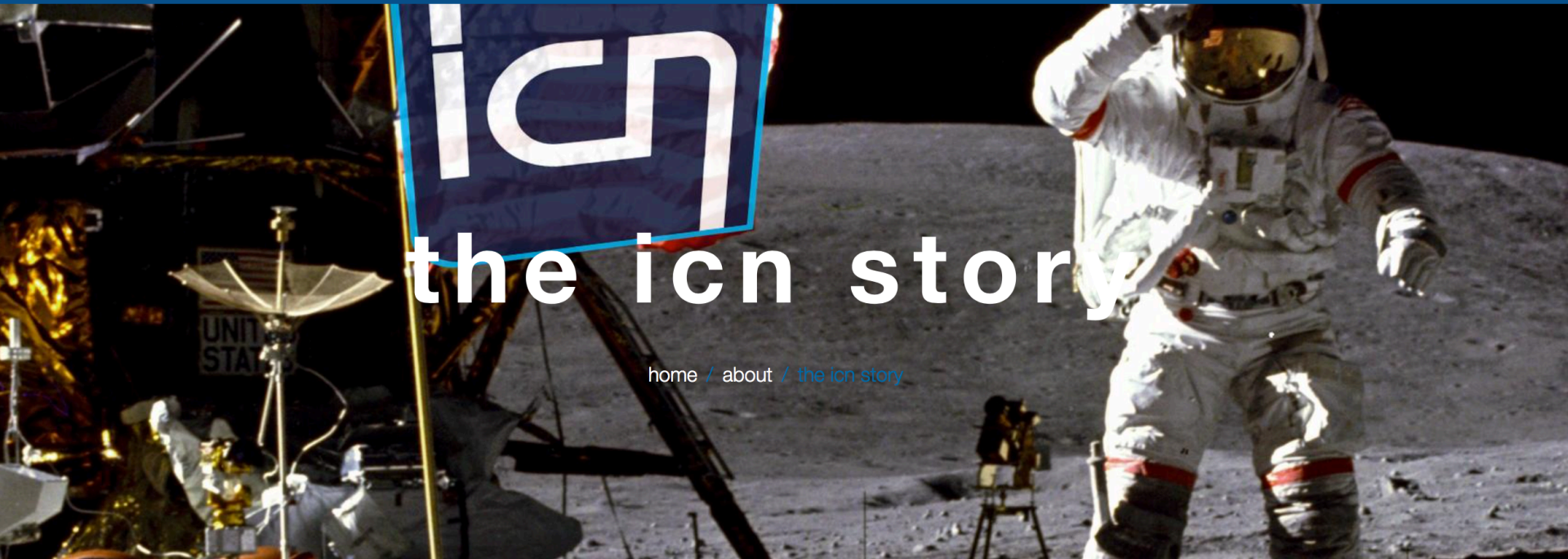
Recommendation 34 We suggest the measurement of plasma levels of oral anti-factor Xa agents such as rivaroxaban, apixaban or edoxaban in patients treated or suspected of being treated with one of these agents. (Grade 2C)

If measurement is not possible or available, we suggest that advice from an expert haematologist be sought. (Grade 2C)

If bleeding is life-threatening, we suggest treatment with TXA 15 mg/kg (or 1 g) intravenously and high-dose (25-50 U/kg) PCC/aPCC until specific antidotes are available. (Grade 2C)



To search type and hit en



# the icn story

[home](#) / [about](#) / [the icn story](#)

A cartoon illustration of Homer Simpson from the TV show 'The Simpsons'. He is depicted from the chest up, wearing his signature white polo shirt and blue pants. He has a determined, shouting expression with his mouth wide open and his right hand raised to his forehead. A white speech bubble above his head contains the text 'DOAC!'. The background is a solid light blue color. The artist's signature 'MATT GROENING' is visible near the bottom of Homer's torso.

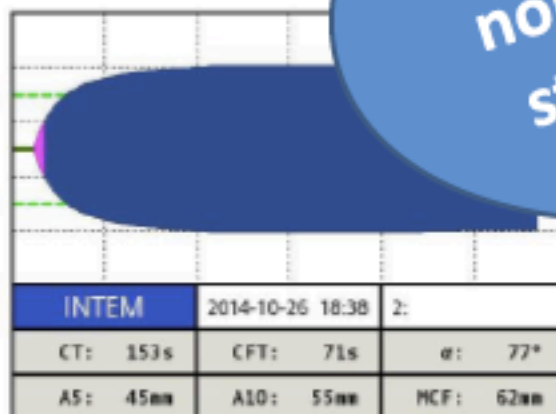
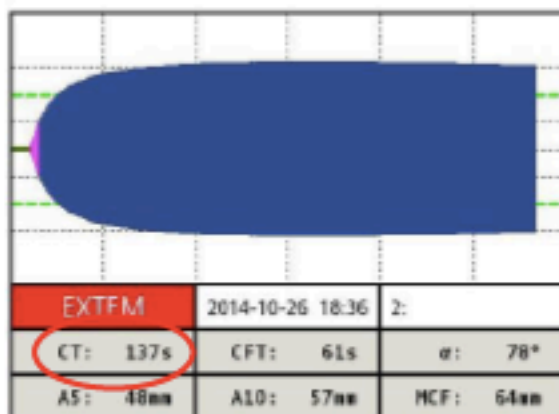
DOAC!

## A Quick Guide to Reversing DOACs (Direct Oral Anticoagulants AKA NOACs)



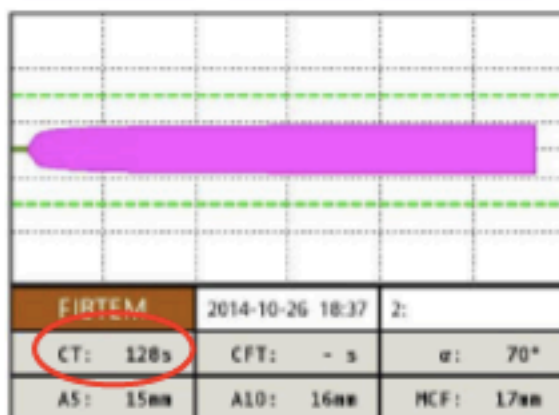
# Rivaroxaban \ XARELTO

Celkem 60 UI/kg  
PCC do  
normalizace CT a  
stabilizace USG  
obrazu



**EXTEM: CT 137s**

**FIBTEM: CT 128s**



- Muž 72 let, chronická FIS, Xarelto 15mg/D
- NOAC naposledy před 48h, dehydratace, progr. CHRI
- Po pádu, rupt. sleziny, seriová. fr. žeber
- Indikován konzervativní postup
- **Dle USG progredující krvácení sleziny**

# **CAVE**

- **Falešné výsledky rutinních testů**

## The Laboratory and the New Oral Anticoagulants

Armando Tripodi<sup>1,2\*</sup>

**Table 4. Interference of new oral anticoagulants on the measurement of common hemostatic parameters.**

Parameter	Drug	Interference
Antithrombin	Dabigatran	Overestimation with thrombin-based methods [Lindahl et al. (28); Halbmayr et al. (30)]
Antithrombin	Rivaroxaban	Overestimation with FXa-based methods [Mani et al. (25); Hillarp et al. (29)]
Fibrinogen	Dabigatran	Underestimation with some Clauss-based methods [Lindahl et al. (28); Halbmayr et al. (30)]
APC-R	Dabigatran <sup>a</sup>	Increased APC ratio [Lindahl et al. (28)]
APC-R	Rivaroxaban <sup>a</sup>	Increased APC ratio [Hillarp et al. (29)]
Lupus anticoagulants	Dabigatran or rivaroxaban	Not yet thoroughly investigated

\* Methods based on the activation of coagulation at the prothrombinase level are unaffected [Lindahl et al. (28); Hillarp et al. (29)].

# Co vyšetřit u krvácejícího pacienta při terapii NOAC

- ROTEM (CT)
- APTT, PT
- TT (vyloučení dabigatranu) - Hemoclot
- Nespecifická - Specifické antiXa aktivita

**Specifické testy  
statim 24/7**

## Point-of-Care Testing of Coagulation in Patients Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants.

Ebner M<sup>1</sup>, Peter A<sup>1</sup>, Spencer C<sup>1</sup>, Härtig F<sup>1</sup>, Birschmann I<sup>1</sup>, Kuhn J<sup>1</sup>, Wolf M<sup>1</sup>, Winter N<sup>1</sup>, Russo F<sup>1</sup>, Zuern CS<sup>1</sup>, Blumenstock G<sup>1</sup>, Ziemann U<sup>1</sup>, Poli S<sup>2</sup>.

### Author information

#### Abstract

**BACKGROUND AND PURPOSE:** Specific coagulation assays for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) are relatively slow and often lack availability. Although specific point-of-care tests (POCT) are currently not available, NOAC are known to affect established coagulation POCT. This study aimed at determining the diagnostic accuracy of the CoaguChek POCT to rule out relevant concentrations of rivaroxaban, apixaban, and dabigatran in real-life patients.

**METHODS:** We consecutively enrolled 60 ischemic stroke patients newly started on NOAC treatment and obtained blood samples at 6 prespecified time points. Samples were tested using the CoaguChek POCT, laboratory-based coagulation assays (prothrombin time and activated partial thromboplastin time, anti-Xa test and Hemoclot), and liquid chromatography-tandem mass spectrometry for direct determination of NOAC concentrations.

**RESULTS:** Three hundred fifty-six blood samples were collected. The CoaguChek POCT strongly correlated ( $r=0.82$   $P<0.001$ ) with rivaroxaban concentrations but did not accurately detect dabigatran or apixaban. If used to estimate the presence of low rivaroxaban concentrations, POCT was superior to predictions based on normal prothrombin time and activated partial thromboplastin time values even if sensitive reagents were used. POCT-results $\leq 1.0$  predicted rivaroxaban concentrations $<32$  and  $<100$  ng/mL with a specificity of 90% and 96%, respectively.

**CONCLUSIONS:** If anti-Xa test is not available, we propose the use of the CoaguChek POCT to guide thrombolysis decisions after individual risk assessment in rivaroxaban-treated patients having acute ischemic stroke.

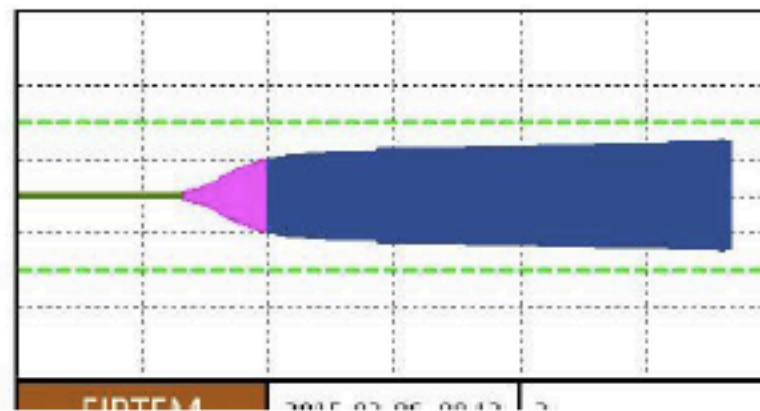
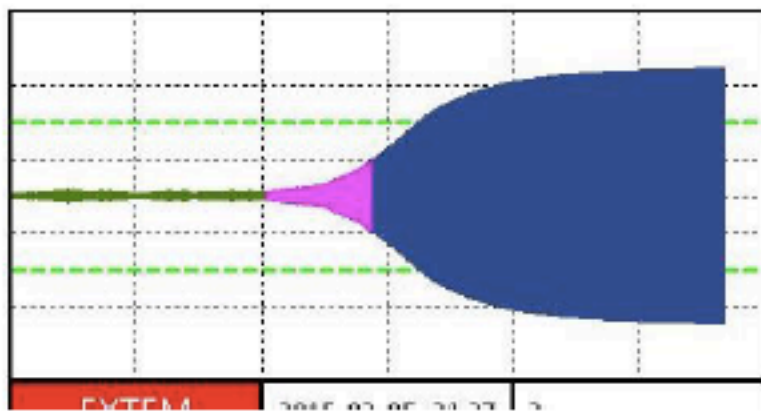
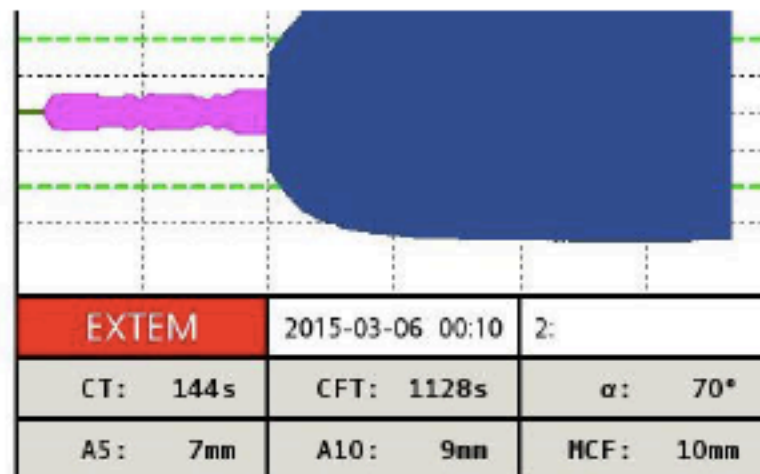
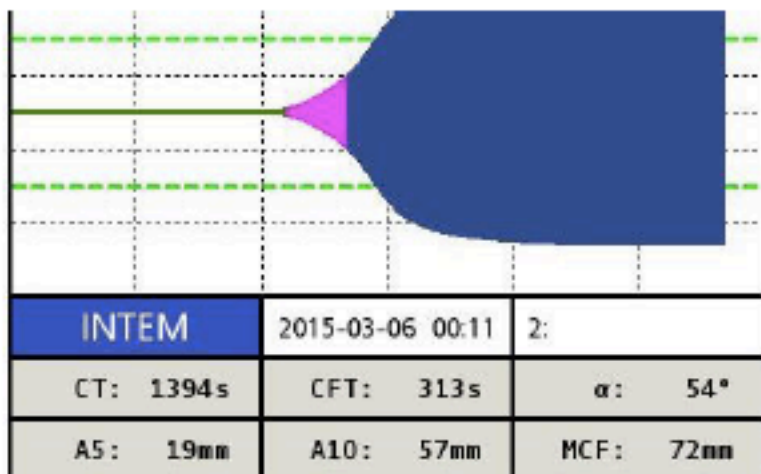
RESEARCH

Open Access



# Point-of-care testing for emergency assessment of coagulation in patients treated with direct oral anticoagulants

Matthias Ebner<sup>1,2</sup>, Ingvild Birschmann<sup>3</sup>, Andreas Peter<sup>4,5,6</sup>, Charlotte Spencer<sup>1</sup>, Florian Härtig<sup>1</sup>, Joachim Kuhn<sup>3</sup>, Gunnar Blumenstock<sup>7</sup>, Christine S. Zuern<sup>8</sup>, Ulf Ziemann<sup>1</sup> and Sven Poli<sup>1\*</sup>



**antiagregace**





# Agregometrie s modulem ROTEM® *platelet*



# **závěr**



- **Srovnatelné s warfarinem**
- **Obtížně detekovatelné – statim  
provádění testů na detekci NOAC  
(interpretace ?)**
- **Dostupnost antidota na dabigatran**
- **PCC (počítat s vyššími dávkami)**
- **Čekání na další antidota 😊**

konference  
anesteziologie  
a intenzivní  
péče k čtyřicátému  
výročí  
založení lůžkové  
stanice  
1978



lékařské a sesterské

sekcce

technická univerzita liberec  
osmého až devátého  
listopadu dva tisíce osmnáct