

Strategie antikoagulační terapie v perioperačním období

MUDr. Petr Šafránek, MUDr. Eduard Havel PhD.

JIP Chirurgické kliniky FN Hradec Králové

Colours of Sepsis, Ostrava, 27.4.2022

Chirurgický výkon u pacienta s antikoagulační terapií

- Urgence výkonu – urgentní, akutní, odložitelný, elektivní
- Typ výkonu – riziko velkého krvácení či krvácení se závažnými důsledky
- Anestezie – celková, epidurální, subarachnoidální, periferní blokády
- Typ farmaka – VKA (warfarin), NOAK, LMWH, čas posledního podání, dávka
- Máme antidotum?
- Je možná monitorace účinku nebo hladiny?
- Farmakokinetika, Farmakodynamika

Chirurgický
výkon u
pacienta s
antikoagulační
terapií

- Jaká je indikace antikoagulační terapie?
- Jaké je riziko trombotických komplikací při přerušení léčby
- Pacientova osobní anamnéza – renální insuficience
- Farmakologická anamnéza - lékové interakce

Doporučené
postupy a
standardy
nebo
improvizace?



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Perioperative Management of Antithrombotic Therapy

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

James D. Douketis, MD, FCCP; Alex C. Spyropoulos, MD, FCCP; Frederick A. Spencer, MD; Michael Mayr, MD; Amir K. Jaffer, MD, FHM; Mark H. Eckman, MD; Andrew S. Dunn, MD; and Regina Kunz, MD, MSc (Epi)

Background: This guideline addresses the management of patients who are receiving anticoagulant or antiplatelet therapy and require an elective surgery or procedure.

Methods: The methods herein follow those discussed in the Methodology for the Development of Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Guidelines. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines article of this supplement.

Results: In patients requiring vitamin K antagonist (VKA) interruption before surgery, we recommend stopping VKAs 5 days before surgery instead of a shorter time before surgery (Grade 1B). In patients with a mechanical heart valve, atrial fibrillation, or VTE at high risk for thromboembolism, we suggest bridging anticoagulation instead of no bridging during VKA interruption (Grade 2C); in patients at low risk, we suggest no bridging instead of bridging (Grade 2C). In patients who require a dental procedure, we suggest continuing VKAs with an oral prohemostatic agent or stopping VKAs 2 to 3 days before the procedure instead of alternative strategies (Grade 2C). In moderate- to high-risk patients who are receiving acetylsalicylic acid (ASA) and require non-cardiac surgery, we suggest continuing ASA around the time of surgery instead of stopping ASA 7 to 10 days before surgery (Grade 2C). In patients with a coronary stent who require surgery, we recommend deferring surgery > 6 weeks after bare-metal stent placement and > 6 months after drug-eluting stent placement instead of undertaking surgery within these time periods (Grade 1C); in patients requiring surgery within 6 weeks of bare-metal stent placement or within 6 months of drug-eluting stent placement, we suggest continuing antiplatelet therapy perioperatively instead of stopping therapy 7 to 10 days before surgery (Grade 2C).

Conclusions: Perioperative antithrombotic management is based on risk assessment for thromboembolism and bleeding, and recommended approaches aim to simplify patient management and minimize adverse clinical outcomes.

CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e326S–e350S

Doporučené
postupy a
standardy
nebo
improvizace?



European Society
of Cardiology

Europace (2021) 23, 1612–1676
doi:10.1093/europace/euab065

POSITION PAPER
EHRA Practical Guide

2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

Jan Steffel^{1*}, Ronan Collins², Matthias Antz³, Pieter Cornu⁴, Lien Desteghe^{5,6},
Karl Georg Haeusler⁷, Jonas Oldgren⁸, Holger Reinecke⁹,
Vanessa Roldan-Schilling¹⁰, Nigel Rowell¹¹, Peter Sinnaeve¹², Thomas Vanassche¹²,
Tatjana Potpara¹³, A. John Camm¹⁴, and Hein Heidbüchel^{5,6}

External reviewers: Gregory Y.H. Lip (review coordinator)^{15,16,17}, Thomas Deneke¹⁸,
Nikolaos Dargès¹⁹, Giuseppe Boriani²⁰, Tze-Fan Chao²¹, Eue-Keun Choi²², Mellanie True Hills²³,
Itamar de Souza Santos^{24,25}, Deirdre A. Lane^{15,16,17}, Dan Atar^{26,27}, Boyoung Joung²⁸,
Oana Maria Cole^{15,16}, and Mark Field^{15,16}

Doporučené
postupy a
standardy
nebo
improvizace?

Management of Patients on Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting

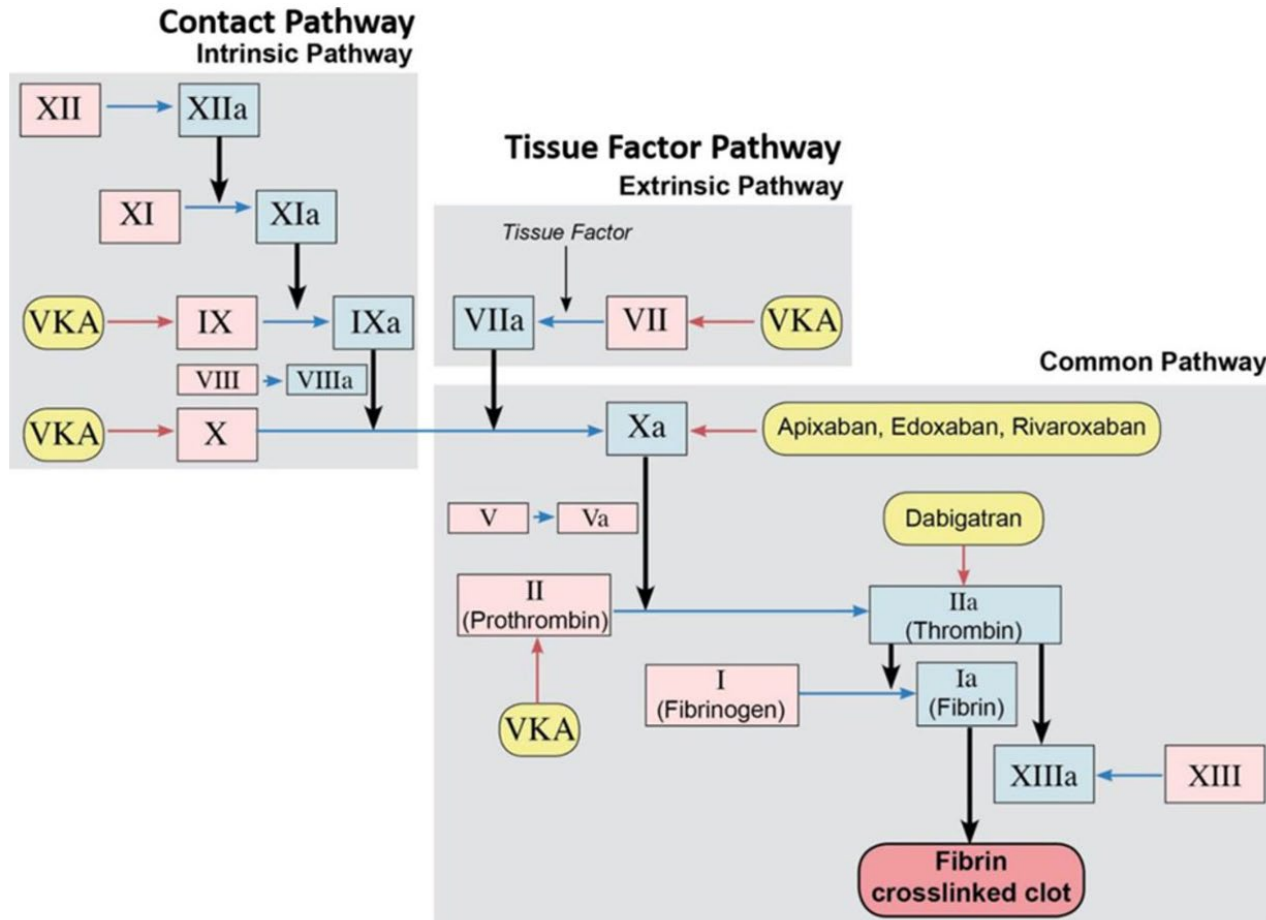
A Scientific Statement From the American Heart Association

ABSTRACT: Non–vitamin K oral anticoagulants (NOACs) are now widely used as alternatives to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation and management of venous thromboembolism. In clinical practice, there is still widespread uncertainty on how to manage patients on NOACs who bleed or who are at risk for bleeding. Clinical trial data related to NOAC reversal for bleeding and perioperative management are sparse, and recommendations are largely derived from expert opinion. Knowledge of time of last ingestion of the NOAC and renal function is critical to managing these patients given that laboratory measurement is challenging because of the lack of commercially available assays in the United States. Idarucizumab is available as an antidote to rapidly reverse the effects of dabigatran. At present, there is no specific antidote available in the United States for the oral factor Xa inhibitors. Prothrombin concentrate may be considered in life-threatening bleeding. Healthcare institutions should adopt a NOAC reversal and perioperative management protocol developed with multidisciplinary input.

Amish N. Raval, MD,
FAHA, Chair
Joaquin E. Cigarroa, MD
Mina K. Chung, MD, FAHA
Larry J. Diaz-Sandoval,
MD, FAHA
Deborah Diercks, MD
Jonathan P. Piccini, MD,
MHS, FAHA
Hee Soo Jung, MD
Jeffrey B. Washam,
PharmD, FAHA
Babu G. Welch, MD
Allyson R. Zazulia, MD,
FAHA
Sean P. Collins, MD, MSc,
FAHA, Co-Chair

Koagulační kaskáda – VKA a NOAK

(Circulation, 2017, 135, American Heart Association)



Důvod indikace antikoagulační terapie – míra rizika vzniku tromboembolické příhody perioperačně

Vysoké riziko : více
jak 10% roční riziko
vzniku
tromboembolické
příhody

Střední riziko : 5-10%
roční riziko

Nízké riziko : méně
než 1-5% roční riziko
tromboembolie

1) Mechanická náhrada chlopně

Vysoké riziko : Náhrada mitrální chlopně, Náhrada aortální chlopně, jakákoliv náhrada chlopně + CMP/TIA v posledních šesti měsících

Střední riziko : Dvojlistá náhrada aortální chlopně + Jeden a více následujících rizikových faktorů – fibrilace síní, CMP/TIA, hypertenze, diabetes, srdeční selhání, věk více jak 75 let

Nízké riziko : Dvojlistá náhrada aortální chlopně bez výše uvedených rizikových faktorů

Vysoké riziko je i u středně významné a významné mitrální stenózy.

2) Fibrilace síní

Riziko vysoké :

- CHA2DS2VASc > 1
- recentní CMP/TIA v posledních 3 měsících
- revmatická chlopenní vada

Riziko střední :

- CHA2DS2VASc 1

Riziko nízké :

- CHA2DS2VASc 0

Letter	Risk factor	Score
C	Congestive heart failure/LV dysfunction	1
H	Hypertension	1
A ₂	Age ≥75	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
V	Vascular disease*	1
A	Age 65–74	1
S	Sex category (i.e., female sex)	1
	Maximum score	9

Congestive heart failure/LV dysfunction means LV ejection fraction ≤40%. Hypertension includes the patients with current antihypertensive medication. *Prior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque. LV: left ventricular, TIA: transient ischemic attack

3) Žilní trombembolismus VTE

- **Vysoké riziko :**
 - Recentní VTE v posledních 3 měsících
 - Závažný trombofilní stav - deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, antifosfolipidový syndrom, kombinovaný trombofilní stav
- **Střední riziko :**
 - VTE v posledních 3-12 měsících
 - Méně závažný trombofilní stav např. Heterozygotní forma Faktoru V Leiden, mutace protrombinového genu
 - Malignita v onkologické léčbě či v paliaci v posledních 6 měsících
- **Nízké riziko :**
 - VTE před více jak 12 měsíci

Vysoké riziko mají i pacienti s VTE při předchozím přerušení antikoagulační terapie nebo pacienti podstupující výkon s vysokým rizikem embolizace: chlopenní náhrady, karotická endarterektomie, velké cévní výkony.

Rozdělení plánovaných výkonů dle rizika krvácení

Table 12 Classification of elective surgical interventions according to bleeding risk

Minor risk interventions (i.e. infrequent bleeding and with low clinical impact)

Dental extractions (1–3 teeth), paradental surgery, implant positioning, subgingival scalling/cleaning
Cataract or glaucoma intervention
Endoscopy without biopsy or resection
Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions, skin biopsy)
Pacemaker or ICD implantation (except complex procedures)
Electrophysiological study or catheter ablation (except complex procedures)
Routine elective coronary/peripheral artery intervention (except complex procedures)
Intramuscular injection (e.g. vaccination)

Low-risk interventions (i.e. infrequent bleeding or with non-severe clinical impact)

Complex dental procedures
Endoscopy with simple biopsy
Small orthopaedic surgery (foot, hand, arthroscopy, ...)

High-risk interventions (i.e. frequent bleeding and/or with important clinical impact)

Cardiac surgery
Peripheral arterial revascularization surgery (e.g. aortic aneurysm repair, vascular bypass)
Complex invasive cardiological interventions, including lead extraction, (epicardial) VT ablation, chronic total occlusion PCI etc.
Neurosurgery
Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture
Complex endoscopy (e.g. multiple/large polypectomy, ERCP with sphincterotomy etc.)
Abdominal surgery (incl. liver biopsy)
Thoracic surgery
Major urologic surgery/biopsy (incl. kidney)
Extracorporeal shockwave lithotripsy
Major orthopaedic surgery

For each patient, individual factors relating to bleeding and thromboembolic risk need to be taken into account and be discussed with the operating physician and the patient (see Figure 13).

NOAC (Non -
vitamin
K antagonist
oral
anticoagulant
drug)

Dabigatran (Pradaxa)

- Přímý inhibitor trombinu

Indikace:

- Prevence CMP a systémové embolizace při nevalvulární fibrilaci síní s jedním nebo více rizikovými faktory
- Léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevence rekurence

Kontraindikace :

- ✓ umělá srdeční chlopeň vyžadující antikoagulační léčbu
- ✓ těžká porucha funkce ledvin
CrCl<30ml/min(0,5ml/s)

Antidotum

Dávkování :

- 110-150mg p.o. 2x denně

Antidotum :

Idarucizumab (Praxbind)

- monoklonální protilátka
neutralizující dabigatran

- dávka k plné antagonizaci 5mg
i.v. tzn. 2 amp. po 2,5mg

- bolus nebo jako krátká infuze

- doporučený postup na

www.CSTH.cz

- léčbu dabigatranem lze zahájit 24
hod. po antagonizaci

Přímé perorální inhibitory faktoru Xa

Rivaroxaban (Xarelto)

- ✓ Indikace : Léčba a prevence recidivy VTE
- ✓ Léčba: Dávka 15mg 2x denně po dobu 3 týdnů, dále 20mg 1x denně
- ✓ Prevence: 10-20mg 1x denně p.o.

Apixaban (Eliquis)

- ✓ Indikace: prevence VTE po TEP kolenního či kyčelního kloubu- dávka 2,5mg 2x denně
- ✓ Prevence CMP a systémové embolizace u nevalvulární fibrilace síní - dávka 5mg 2x denně
- ✓ Léčba a prevence rekurence hluboké žilní trombózy a plicní embolie
- ✓ Léčba 10mg 2x denně 7dní, potom 5mg 2x denně , prevence rekurence 2,5mg 2x denně

Edoxaban (Lixiana)

- ✓ Indikace: prevence CMP a systémové embolizace 60mg 1x denně
- ✓ Léčba a prevence rekurence VTE: 60 mg 1x denně

Monitorace hladin NOAK a koagulační testy

Table II Plasma levels and coagulation assays in patients treated with NOACs for stroke prevention in AF

	Dabigatran ^{97,548,549}	Apixaban ⁵⁵⁰	Edoxaban ^{98,100}	Rivaroxaban ^{519,520,551}
Expected plasma levels of NOACs in patients treated for AF*				
Peak levels	52–383	69–321	101–288	178–343
Trough levels	28–215	34–230	12–43	12–137
Expected impact of NOACs on routine coagulation tests^{148,150,158,549,552–554}				
PT	↑(↑) peak ↑(↑) if supratherapeutic ¹⁴⁹	↑(↑) at peak	↑ at therapeutic levels (if sensitive assay is used) Normal values do not exclude trough levels	↑ at therapeutic levels (if sensitive assay is used) Normal values do not exclude trough levels
aPTT	↑↑(↑) Normal values exclude supratherapeutic- but not therapeutic levels	↑(↑) at peak	↑(↑) at peak	↑(↑) at peak
ACT	↑(↑) Consistent with effect on aPTT	↑(↑)	↑(↑)	↑(↑)
TT	↑↑↑↑ Normal values exclude presence of Dabigatran	–	–	–

ACT, activated clotting time; AF, atrial fibrillation; aPTT, activated prothrombin time; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; PT, prothrombin time.
*[ng/ml] 5–95% percentiles for FXa inhibitors and 10–90% percentiles (ng/ml) for Dabigatran).

Vysazení NOAK před elektivním výkonem

	Dabigatran		Apixaban - Edoxaban - Rivaroxaban	
No perioperative bridging with LMWH / UFH				
Minor risk procedures: - Perform procedure at NOAC trough level (i.e., 12 h / 24 h after last intake). - Resume same day or latest next day.				
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50-79 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h		
CrCl 30-49 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h		
CrCl 15-29 ml/min	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	
CrCl <15 ml/min	No official indication for use			

Important:

- Timing of interruption may require adaptation based on individual patient characteristics (Fig. 13)
- In patients / situations with risk of NOAC accumulation (renal insufficiency, older age, concomitant medication, see Fig. 6) pausing the NOAC 12-24 hours earlier may be considered.^{207,208}
- Resume full dose of NOAC 24h after low-risk- and 48 (-72) h after high-risk interventions

Figure 14 Timing of last NOAC intake before an elective intervention. CrCl, creatinine clearance; LMWH, low molecular weight heparin; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; UFH, unfractionated heparin.

		Day -4	Day -3	Day -2	Day -1	Day of surgery	Day +1	Day +2	
Minor risk	Dabi					No bridging ★ Restart ≥ 6h post surgery			
	Apix					★			
	Edo / Riva (AM intake)					★			
	Edo / Riva (PM intake)					★			
Low risk	Dabi			<td></td> <td>No bridging ★</td> <td></td> <td></td> <td></td>		No bridging ★			
	Apix					★			
	Edo / Riva (AM intake)					★			
	Edo / Riva (PM intake)					★			
High risk	Dabi		<td colspan="2">No bridging (heparin / LMWH)</td> <td>No bridging ★</td> <td colspan="2">Consider prophylactic dose</td> <td></td>	No bridging (heparin / LMWH)		No bridging ★	Consider prophylactic dose		
	Apix			No bridging (heparin / LMWH)		★	postoperative heparin as per hospital protocol		
	Edo / Riva (AM intake)			No bridging (heparin / LMWH)		★	postoperative heparin as per hospital protocol		
	Edo / Riva (PM intake)			No bridging (heparin / LMWH)		★	postoperative heparin as per hospital protocol		

Important: Timing of interruption may require adaptation based on individual patient characteristics (Fig. 13)

Figure 15 Stopping and re-initiation of NOAC therapy in elective surgery. Yellow star—Time point of the intervention/operation. Parentheses indicate optional pre-/postoperative intake, especially in patients not at high risk of drug accumulation/bleeding. Consider +24 h of interruption in situations likely resulting in increased plasma levels [e.g. body weight < 50 kg, significant interactions (see 'Pharmacokinetics and drug-drug interactions of NOACs' section)]. *Intake of this dose of dabigatran if CrCl is in the indicated range; otherwise skip this dose. ** Consider measurement of plasma levels in very special situations, e.g. highest risk neurosurgery/cardiac surgery, severely impaired renal function, combination of factors predisposing to higher NOAC levels (see 'NOAC plasma level measurements: technical approach, indications, pitfalls' section). Rivaroxaban needs to be taken with food for stroke prevention in AF, which needs to be considered (also) in the post-operative setting. AF, atrial fibrillation; CrCl, creatinine clearance; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.

Anestezie a NOAK

Spinální/epidurální anestezie:

- **Dabigatran** - katetr zavést při funkční hemostáze, další dávka nejdříve 2 hod. po vyjmutí katetru
- **Rivaroxaban** - katetr zavést v době min. účinku, neodstraňuje se dříve než za 18 hod. po posledním podání, další dávka se nepodá dříve než 6 hod. po vyjmutí katetru
- **Apixaban** - katetr zavést za 20–30 hod. po poslední dávce, další dávka za 5 hod. po vyjmutí katetru

(dle www.CSTH.cz)

NOAK a chirurgický výkon dle urgency

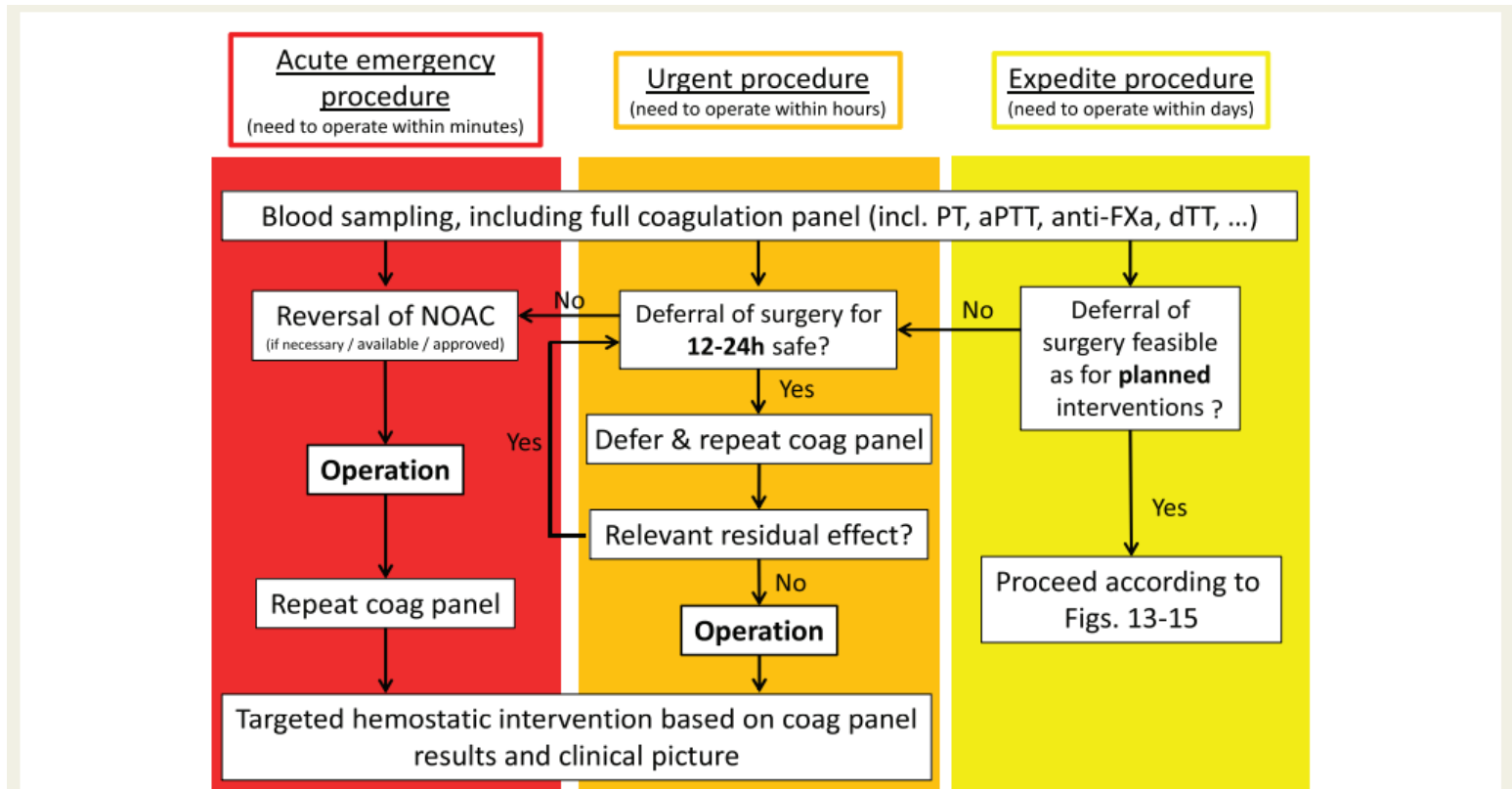


Figure 12 NOAC management in the setting of unplanned surgery. aPTT, activated prothrombin time; dTT, diluted thrombin time; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; PT, prothrombin time.

Akutní výkon a NOAK

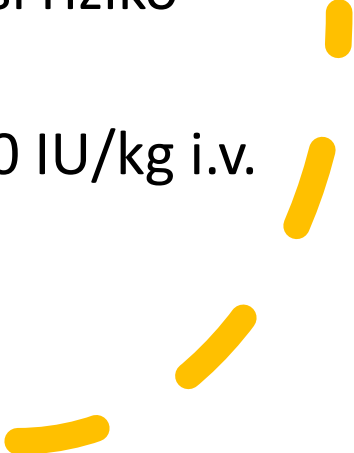
Dabigatran

Urgentní výkon :

- dočasně přerušit podávání Pradaxy, k rychlému zrušení účinku Praxbind 5mg i.v. (léčbu Pradaxou lze zahájit 24 hod. po podání Praxbindu)

Přímé perorální inhibitory faktoru Xa

Urgentní výkon :

- U všech tří přípravků největší riziko krvácení 6 hodin po aplikaci
 - Před výkonem podat PCC 50 IU/kg i.v.
- 

VKA - Warfarin a operační výkon

Perorální kumarinový preparát, antagonistu vitamínu K (VKA)

Inhibice syntézy jaterních koagulačních faktorů protrombinového komplexu závislých na vitamínu K (F II, VII, IX a X a K dependentní inhibitory koagulace protein C a protein S)

Monitorace : terapeutické rozmezí INR 2-3

Indikace: Léčba a prevence hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevence trombembolických komplikací při fibrilaci síní, onemocnění srdečních chlopní a na rozdíl od NOAK po náhradách srdečních chlopní

VKA a operační výkon

Elektivní výkon :

- 5-7 dní před výkonem odběr INR
- INR v terapeutickém rozmezí 2-3: vysadit VKA a následující den večer LMWH v dávce dle míry rizika VTE
- INR>3: vysadit VKA, podat Kanavit 1-2mg následující den kontrola INR, s nasazením LMWH dle výsledku
- INR <2 vysadit VKA, LMWH stejný den večer

Nízké riziko VTE – LMWH v profylaktické dávce

Střední riziko VTE – LMWH v polovině terapeutické dávky

Vysoké riziko VTE – LMWH v terapeutické dávce

Urgentní operační výkon :

- Vysadit warfarin, Kanavit 2-3mg i.v., Ocplex 25-50 IU/kg i.v.
- LMWH s.c. 6—8 hod. po operaci

Andexanet alfa (Ondexxya)

antidotum přímo působících inhibitorů FXa
apixabanu a rivaroxabanu

rekombinantní lidský aktivovaný FX

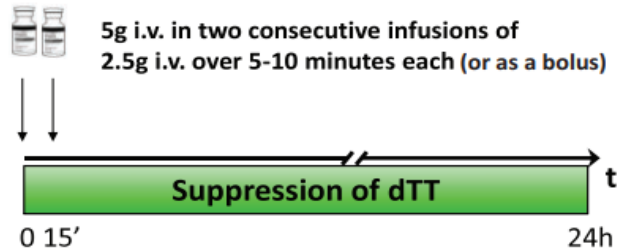
reverzibilní vazba inhibitorů

jeho molekula ztrácí prokoagulační aktivitu
záměnou aminokyseliny serinu za alanin

Indikace: život ohrožující či
nekontrolovatelné krvácení způsobené
apixabanem a rivaroxabanem

Andexanet alfa (Ondexxya)

Application of Idarucizumab



Application of Andexanet Alpha

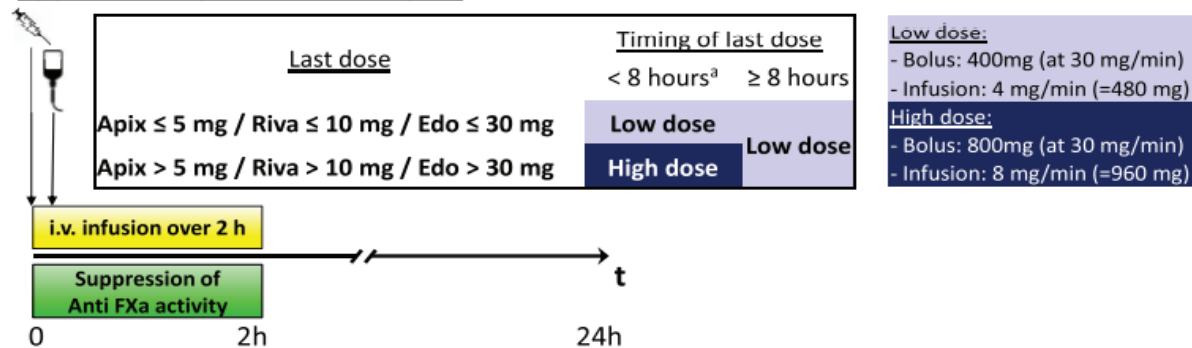


Figure 10 Application and effect of idarucizumab and andexanet alpha. Per Andexanet Alpha SmPC.^{496 a}Or unknown. Andexanet alpha is currently only approved for reversal of life-threatening uncontrollable bleeding in patients taking apixaban or rivaroxaban. In view of the very similar mode of action and preliminary subanalyses from the ANNEXA-4 trial (Benz et al., presented at the International Stroke Conference meeting 2021), it can be assumed that it will have a similar effect in patients on edoxaban. The edoxaban dosing provided in this scheme is based on the (final) protocol of the ANNEXA-4 trial.¹⁸⁵ dTT, diluted thrombin time.

Ciraparantag - universální antikoagulační antidotum budoucnosti ?

THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Ciraparantag, an anticoagulant reversal drug: mechanism of action, pharmacokinetics, and reversal of anticoagulants

Jack Ansell,¹ Bryan E. Lulicht,² Sasha H. Bakhru,³ Allison Burnett,⁴ Xuan Jiang,³ Lirong Chen,³ Christopher Baker,⁵ Stephen Villano,⁶ and Solomon Steiner³

¹Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY; ²Landsdowne Laboratories Inc, Fairfield, CT; ³Perosphere Technologies Inc, Danbury, CT; ⁴University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, NM; ⁵Amgen, Warwick, RI; and ⁶AMAG Pharmaceuticals Inc, Waltham, MA

KEY POINTS

- Ciraparantag, an anticoagulant reversal agent, binds noncovalently to heparin, low-molecular-weight heparin, and DOACs.
- Ciraparantag acts rapidly, has a short half-life, and reduces bleeding induced by heparin and DOACs in animals.

Ciraparantag, an anticoagulant reversal agent, is a small molecule specifically designed to bind noncovalently by charge-charge interaction to unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin. It shows binding characteristics that are similar to those of direct oral anticoagulants (DOACs). A dynamic light-scattering methodology was used to demonstrate ciraparantag's binding to the heparins and DOACs and its lack of binding to a variety of proteins including coagulation factors and commonly used drugs. Ciraparantag reaches maximum concentration within minutes after IV administration with a half-life of 12 to 19 minutes. It is primarily hydrolyzed by serum peptidases into 2 metabolites, neither of which has substantial activity. Ciraparantag and its metabolites are recovered almost entirely in the urine. In animal models of bleeding (rat tail transection and liver laceration), a single IV dose of ciraparantag given at peak concentrations of the anticoagulant, but before the bleeding injury, significantly reduced the blood loss. Ciraparantag, given after the bleeding injury, also significantly reduced blood loss. It appears to have substantial ability to reduce blood loss in animal models in which a variety of anticoagulants are used and has potential as a useful DOAC reversal agent. (*Blood*. 2021;137(1):115-125)

Závěr :

- vybalancování rizika krvácivých a tromboembolických komplikací
- interdisciplinární přístup k problému – chirurg, anesteziolog, hematolog a intenzivista
- Doporučené postupy odborných společností
- Lokální standardy péče
- Není indikován rutinní převod na LMWH ve všech situacích