Management krvácení při nových antikoagulanciích

Hanke I.

FAKULTNÍ NEMOCNICE
CHIRURGICKÁ KLINIKA
BRNO - BOHUNICE

Chirurgická klinika
FN Brno a LF MU Brno,

Nová perorální antikoagulancia– potřeba

- Heparin aplikace formou injekcí

- Nevýhody blok vit K. – adekvátní účinnost
  - udržení hladiny
  - laboratorní kontroly
  - krvácivé komplikace

Nová perorální antikoagulancia – optimum

- Ne příliš dlouhá účinnost
- Snadné udržení hladiny
- Bez nutnosti laboratorní kontroly
- S minimem krvácivých komplikací
- Dobrá tolerance
- Malá nákladnost

Nová perorální antikoagulancia – New oral anticoagulants (NOACs)

- přímý inhibitor trombinu - dabigatran
- přímé inhibitory F Xa - rivaroxaban a apixabanu

Nová perorální antikoagulancia

New oral anticoagulants (NOACs)

Třída	Jméno	T1 (h)	Dávkování	Vylučování
Anti F IIa	Dabigatran (Pradaxa R)	7–9	dvakrát denně	80 % ledviny, 20 % játra
Anti F Xa	Apixaban (Eliquis R)	8–15	dvakrát denně	21 % ledviny, 78 % játra
	Rivaroxaban (Xarelto R)	9–13	jednou denně	33 % ledviny, 66 % játra
	Edoxaban (Lixiana R)	8–10	jednou denně	35 % ledviny, 65 % játra

Nová perorální antikoagulancia – indikace

- primární profylaxe žilní TEN
- po ortopedických operacích – TEP kyčle, kolene
- prevence ischemického kardioembolického iktu
- fibrilace síni
- lečba žilní trombózy

Nová perorální antikoagulancia –

- Nespornou výhodou NOAC je, že se léčba nemusí běžně laboratorně kontrolovat
- Dávkovani je jednotné a pouze při vyjímkách je možné použít nižší dávku léku

Nová perorální antikoagulancia –

- doporučení EMA, IST a H,
- ESA - každý lékař indikující NOAC, nebo setkávající se s pacienty jimi léčenými, byl seznámen nejen se základními farmakologickými informacemi, které jsou dostupné v jejich souhrnu údajů o přípravku (SPC)

- s možnostmi laboratorní kontroly jejich účinku

Nová perorální antikoagulancia –

Postup při krvácení a perioperační management

Anamnéza pacienta

pacient užívá NOAC – pokud popřena léčba warfarinem
cíleně ověřit NOACs, jaké, jakou dávku, kdy byla užita poslední dávka, komedikace, komorbidity

Laboratoř

koagulační testy ke zhodnocení, zda může být koagulopatie příčinou krvácení
pokud užíváno NOAC zohlednit, kdy byla užita poslední dávka
renální funkce (časový odhad k normalizaci hemostázy)
zhodnocení celkového stavu pacienta, závažnosti krvácení

Nová perorální antikoagulancia –

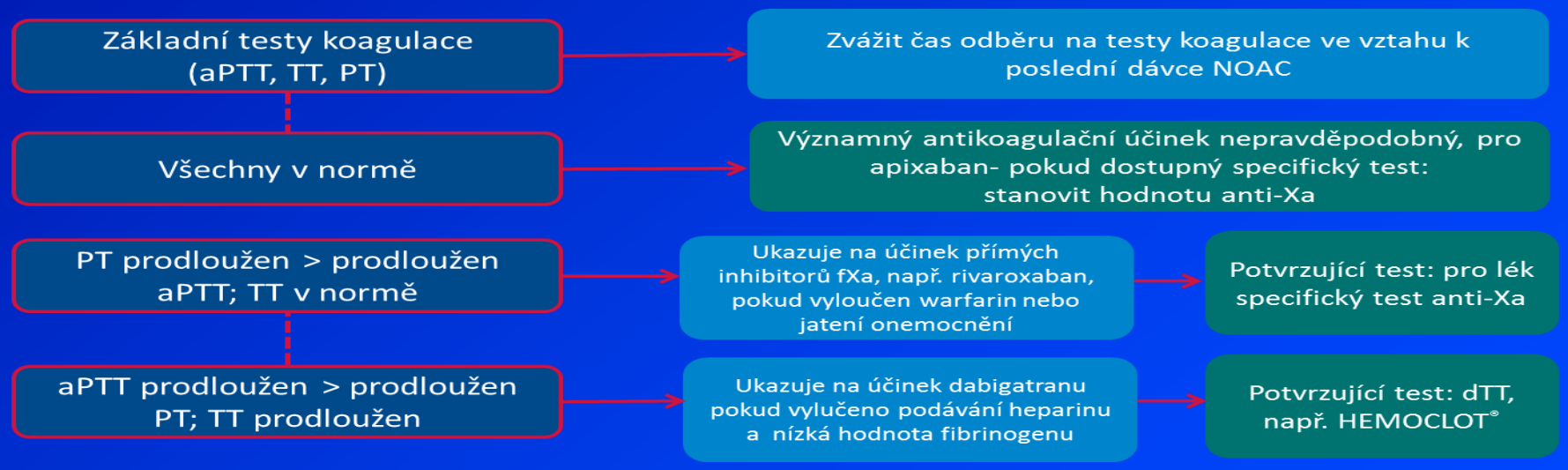
Postup při krvácení a perioperační management

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Vrcholová koncentrace v plazmě	2 h po podání	1–4 h po podání	2–4 h po podání
Minimální („through“) koncentrace v plazmě	12–24 h po podání	12–24 h po podání	16–24 h po podání
PT	Nevhodný	Nevhodný	Prodloužen: může indikovat zvýšené riziko krvácení, je nutná lokální kalibrace
INR	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný
aPTT	>2x ULN při minimální („through“) koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný
dTT (Hemoclot®)	V minimu: >200 ng/ml nebo >65 s: zvýšené riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný
Chromogenní metody stanovení anti-Xa(DiXaI) s kalibrací	Nevhodné	Kvantitativní; nález porovnat s údaji v SPC apixabanu	Kvantitativní; nález porovnat s údaji v SPC rivaroxabanu
ECT	>3× ULN při minimální („through“) koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný

Nová perorální antikoagulancia –

Postup při krvácení a perioperační management

Algoritmus pro zhodnocení stavu antikoagulace



Nová perorální antikoagulancia –

Postup při krvácení a perioperační management

Odhadovaný plazmatický poločas při poruše renálních funkcí

Renální funkce (CrCl)	Dabigatran $t_{½}$ (h)	Apixaban $t_{½}$ (h)	Rivaroxaban $t_{½}$ (h)
≥60 ml/min	~14	Žádná data	~8.5
30–60 ml/min	~18	Žádná data	~9
15–30 ml/min*	~28	Žádná data	~9.5
≤15 ml/min*	Žádná data	Žádná data	Žádná data

Nová perorální antikoagulancia –

Postup při krvácení a perioperační management

- **Terapeutické koncentrace**

Dabigatran (Pradaxa)		
Dávkování (Indikace)	vrcholová koncentrace za 2-4 hodiny /geometrický průměr, 25. – 75. percentil/ (ng/ml)	minimální koncentrace, před další dávkou (10-16 hod po užití) /geometrický průměr, 25. – 75. percentil/(ng/ml)
220 mg 1x denně TEP)	71 (35–162)	22 (13–36) /22-26 hod. po užití/
150 mg 2x denně (FiS, TEN)	175 (117–275)	91 (61–143)
110 mg 2x denně (FiS, TEN)	126 (85–200)	65 (43–102)
Rivaroxaban (Xarelto)		
Dávkování (Indikace)	vrcholová koncentrace za 2-4 hodin /geometrický průměr, rozmezí min-max/ (µg/ml)	minimální koncentrace, před další dávkou /geometrický průměr, rozmezí min-max/ (24 h/12h/ po užití; µg/ml)
10 mg 1x denně (TEP)	101 (7–273)	14 (4–51)
20 mg 1x denně (FiS, TEN)	215 (22–535)	32 (6–239)
2,5 mg 2x denně (AKS)	47 (13–123)	9,2 (4,4–18)

Nová perorální antikoagulancia –

Postup při krvácení a perioperační management

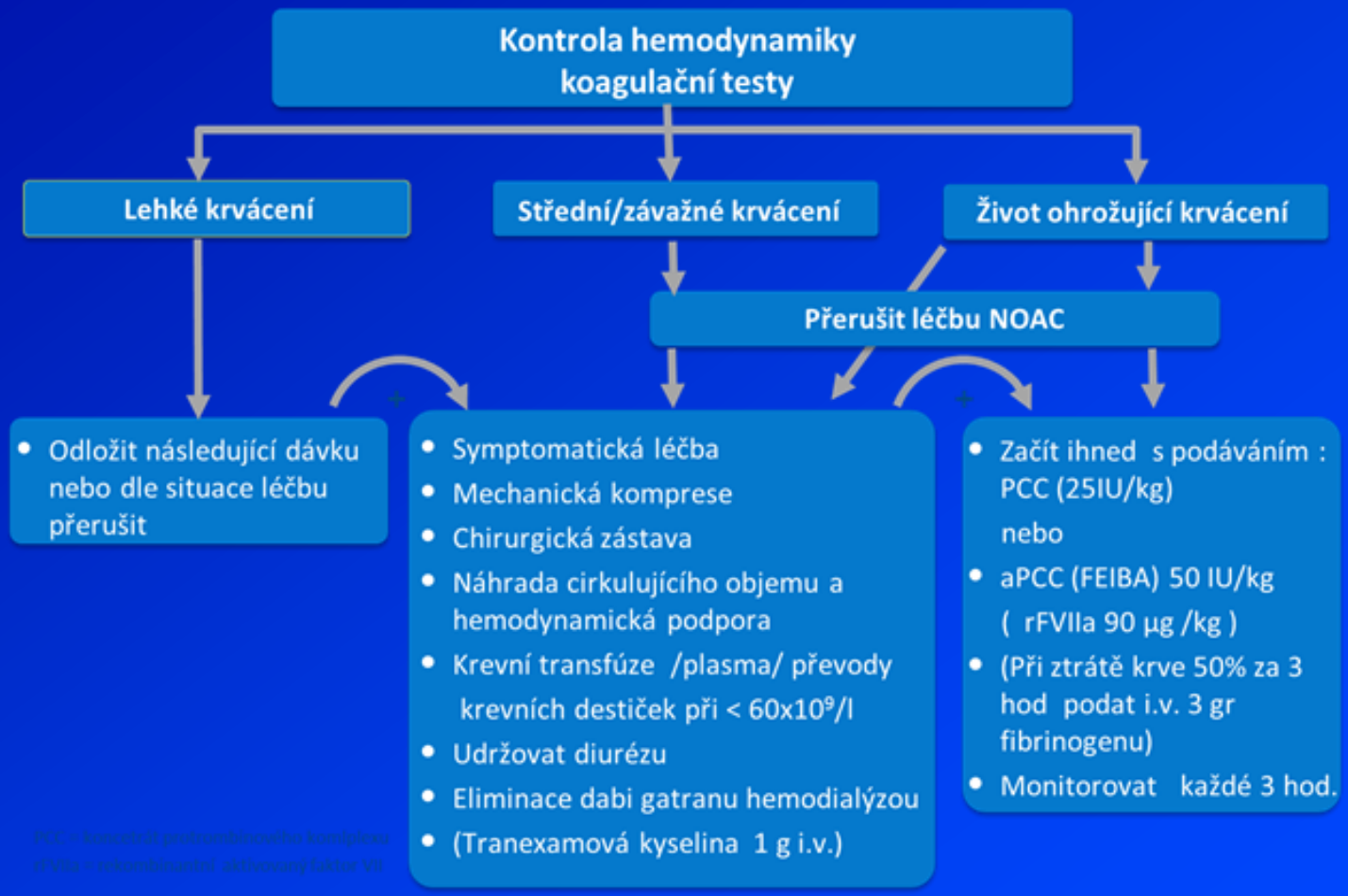
- **Terapeutické koncentrace**

Apixaban (Eliquis)

Dávkování (Indikace)	vrcholová koncentrace za 2-4 hodiny /median, 5. – 95. percentil)/ (ng/ml)	minimální koncentrace, před další dávkou /median, 5. – 95. percentil/(ng/ml)
2,5 mg 2x denně (TEP)	77 (41–146)	51 (23–109)
5 mg 2x denně (FiS)	171 (91–321)	103 (41–230)
2,5 mg 2x denně (redukce FiS)	123 (69-221)	79 (34-162)
10 mg 2x denně (léčba akutní TEN)	251 (111-572)	120 (41-335)
5 mg 2x denně (léčba akutní TEN)	132 (59-302)	63 (22-177)
2,5 mg 2x denně (prevence rekurence TEN)	67 (30-153)	32 (11-90)

Nová perorální antikoagulancia –

Postup při krvácení a perioperační management



PCC – koncentrát protrombinového komplexu
rFVIIa – rekombinantní aktivovaný faktor VII

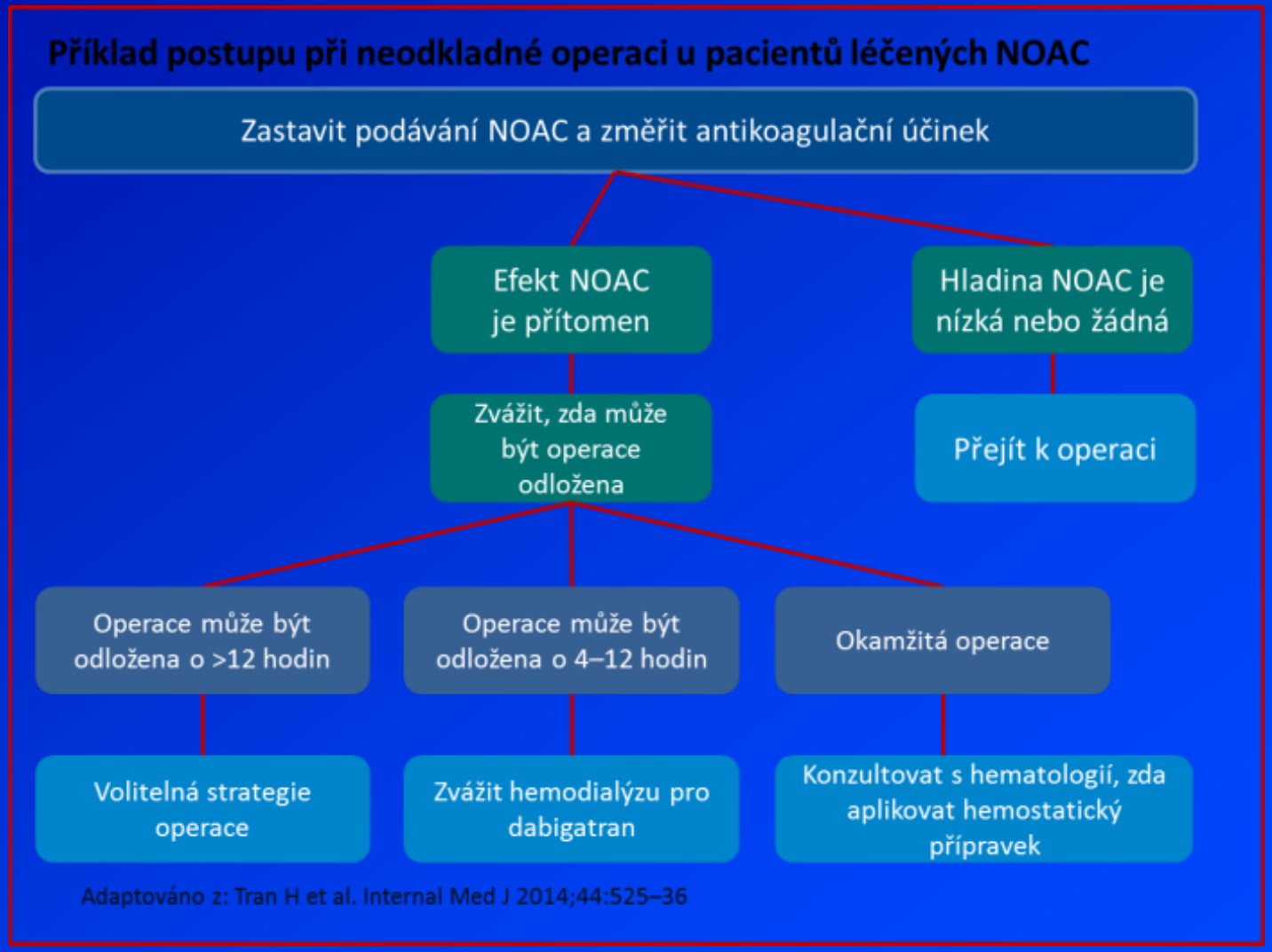
Nová perorální antikolaguacia –

Přerušení léčby před plánovanou operací/invazivním zákrokem

Závislosti na CrCl a riziku krvácení

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

Nová perorální antikolaguacia



Nová perorální antikoagulancia

Znovuzahájení léčby po operaci/invazivním zákroku

Okamžitá a kompletní hemostáza, atraumatická spinální/epidurální anestezie, čistá lumbální punkce →	6–8 hod. po operaci/zákroku
Zákroky spojené s imobilizací →	Zahájit sníženou profilaktickou nebo střední dávkou LMWH 6–8 hod. po operaci pokud je dosaženo hemostázy. Znovuzahájení NOAC 48–72 hod. po zákroku

Nová perorální antikoagulancia

Antidotum: V případě dostupnosti použít při život ohrožujícím krvácení nebo při neodkladné operaci

Kardioverze: Léčbu není nutno přerušovat

Spinální/epidurální anestézie
Dabigatran - další dávka se nepodá dříve než 2 hod. po vyjmutí katetru
Rivaroxaban – eipdurální katetr se neodstraňuje dříve než 18 hod. po posledním podání, další dávka se nepodá dříve než 6 hod. po vyjmutí katetru
Apixaban – další dávka se nepodá dříve než 5 hod. po vyjmutí katetru

V případě potřeby volat hematologa

Nová perorální antikoagulancia

Klinická studie s antidotem dabigatranu

Inclusion criteria:

- pacient užívající Pradaxu
- věk od 18 let
- informovaný souhlas
- **A:** pacient s nekontrolovaným nebo život ohrožujícím krvácením
  nebo B: pacient vyžadující akutní chirurgický nebo jiný invazivní výkon

Idarucizumab – způsob podání:

- vždy se podají obě lahvičky, tj. 2x 2,5g
- každá lahvička se aplikuje během max. 5-10 min.
- druhá dávka ne později než 15 min. po podání první dávky

Nová perorální antikoagulancia

Exclusion criteria:

- kontraindikace k podání idarucizumabu (např. známá hypersenzitivita, hered. fruktozová intolerance)

-nezávažné krvácení, elektivní operace, výkon s nízkým rizikem krvácení

- těhotenství

Nová perorální antikoagulancia

Závěr:

Pokud krvácení umožňuje - výhodné počkat !

Pokud nelze, nutné zjistit o jaký lék jde a kdy byl podán!

Provézt příslušný koagulační test a dle hodnoty dále pokračovat

u Pradaxy lze provézt HD

Podat 25 UI/kg PCC nebo 50 UI/kg aPCC (FEIBA), substituce dle stavu, při ztrátě krve 50% za 3 hod 3g Fibrinogenu konzultovat Hematologa

Monitorace laboratoře každé 3 hodiny

Monoklonální protilátky !?

Nová perorální antikoagulancia

Urgentní chirurgie a DABIGATRAN (PRADAXA)	
Dabigatran < 30ng/ml	Operace možná
30 ng/ml < Dabigatran < 200 ng/ml	Čekat 12 hod, pokud nelze operace a substituce aPCC
200 ng/ml < Dabigatran < 400 ng/ml	Čekat 12 – 24 hod, pokud nelze zvážit HD zvláště u snížené clearance - operace a substituce aPCC
Dabigatran > 400 ng/ml	Předávkování – velké riziko krvácení – před operací provézt HD

Nová perorální antikoagulancia

Urgentní chirurgie a DABIGATRAN (PRADAXA)	
Poměr aPTT < 1,2 a PT < 1,2	Operace možná
Poměr 1,2 < aPTT a or PT > 1,2	Čekat 12 hod, pokud nelze operace a substituce aPCC
Ratio aPTT > 1,5	Čekat 12 – 24 hod, pokud nelze zvážit HD zvláště u snížené clearance - operace a antidotum nebo substituce aPCC

Nová perorální antikoagulancia

Urgentní chirurgie a RIVAROXABAN (XARELTO)	
Rivaroxaban < 30ng/ml	Operace možná
30 ng/ml < Rivaroxaban < 200 ng/ml	Čekat 12 hod, pokud nelze operace a substituce aPCC
200 ng/ml < Rivaroxaban < 400 ng/ml	Čekat 12 – 24 hod, pokud nelze operace a substituce aPCC
Rivaroxaban > 400 ng/ml	Předávkování – velké riziko krvácení

Použitá literatura

- Antitrombitic agents and invasive procedures – Hematologist point of view; *T.P. Lecompte*; Thrombosis Research 130 (2012) S61-S62
- 2012 focused update of the ESC Guidelines for management of atrial fibrillation; *Eur Heart J. 2012*; Anesteziologie a intenzivní medicína 2013
- Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposal of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) – March 2013; *Gilles Pernod, Pierre Albaladejo, Anne Godier, Charles M. Samana, Sophie Susen, Yves Gruel, Normand Blais, et al*; Archives of Cardiovascular Disease (2013) 106, 382-393
- Nová perorální přímá antikolaguancia (NOAC) – jak řešit možné problémy s vyšetřením koagulace; *Kvasnička Jan, Malíková Ivana*; Anest. Intenziv. Med. 2014, 25, 5, 367-72
- Perioperative management of patiens on new oral anticoagulants; *A. Lai, N. Davidson, S. W. Galloway and J. Thachil*; 2014 BJS Society Ltd