



15. konference akutní kardiologie

3.-5. prosince 2017

Antikoagulační a antiagregační léčba z pohledu intenzivisty

**ivana zýková
ARO Krajská nemocnice Liberec**

**Antikuagulační a antiagregační
léčba z pohledu intenzivisty:
řešení krvácení**

RESEARCH

Open Access

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



Rolf Rossaint¹, Bertil Bouillon², Madimir Cerny^{3,4,5,6}, Timothy J. Coats⁷, Jacques Duranteau⁸, Enrique Fernández-Mondéjar⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Beverley J. Hunt¹¹, Radko Komadina¹², Giuseppe Nardi¹³, Edmund A. M. Neugebauer¹⁴, Yves Ozier¹⁵, Louis Riddez¹⁶, Arthur Schultz¹⁷, Jean-Louis Vincent¹⁸ and Donat R. Spahn^{19*}



Guidelines on the management of severe perioperative bleeding

Sibylle A. Kozek-Langenecker¹, Arash Afshari², Pierre Albaladejo³, Cesar Aldecoa Alvarez Santullano⁴, Edoardo De Robertis⁵, Daniela C. Filipescu⁶, Dietmar Fries⁷, Klaus Görlinger⁸, Thorsten Haas⁹, Georgina Imberger¹⁰, Matthias Jacob¹¹, Marcus Lancé¹², Juan Llau¹³, Sue Mallett¹⁴, Jens Meier¹⁵, Niels Rahe-Meyer¹⁶, Charles Marc Samama¹⁷, Andrew Smith¹⁸, Cristina Solomon¹⁹, Philippe Van der Linden²⁰, Anne Juul Wikkelsø²¹, Patrick Wouters²², Piet Wyffels²²



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

- Nejčastěji nitrolební krvácení
- Včasná detekce
- Bedside 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

Jensid H. Leej, M.D., F.A.H.A., F.D.C.M.* David Faraoni, M.D.,† Jenna L. Spring, M.S.,‡
James D. Doukols, M.D.,§ Charles H. Semans, M.D., Ph.D., F.D.C.P.¶

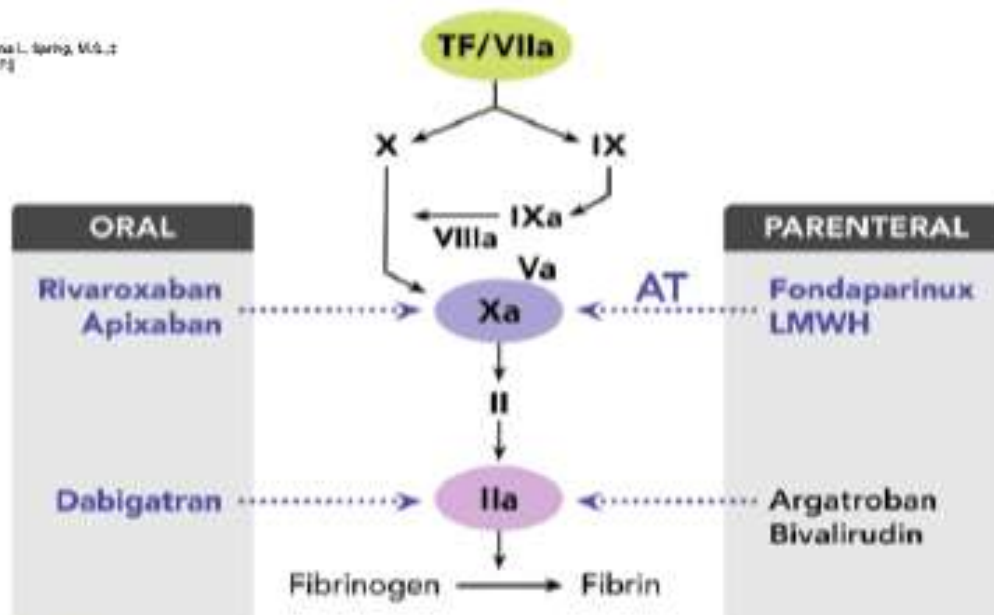


Fig. 1. Effect sites of anticoagulation agents. The new oral anticoagulation agents directly inhibit one of two major targets in the coagulation cascade. Rivaroxaban and apixaban directly inhibit factor Xa, and dabigatran directly inhibits thrombin. The parenteral anticoagulants that inhibit factor Xa 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.

Postup při krvácení a perioperační management u nemocných léčených novými perorálními anticoagulancii (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 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 celkového 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

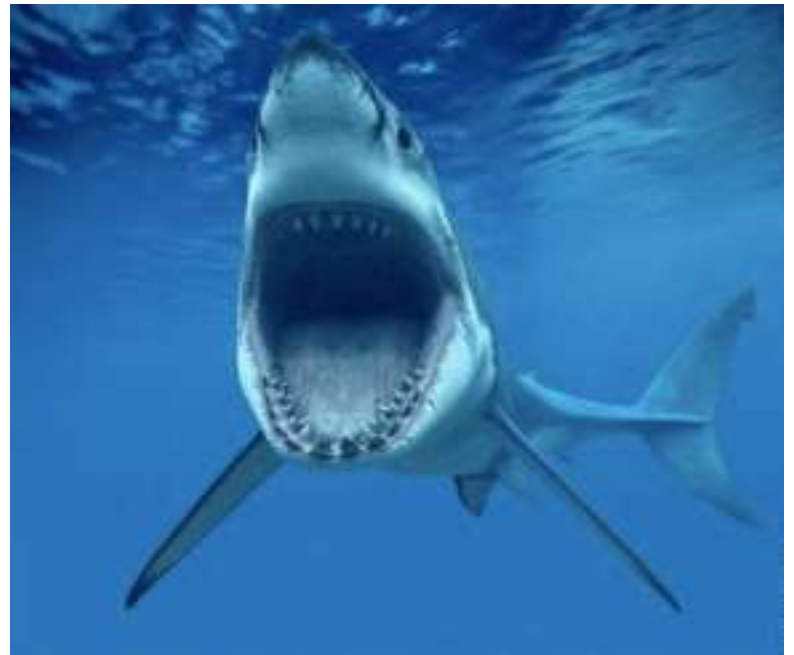
Doporučené dávkování NOAC s uvedením úpravy v některých

Indikace	Dabigatran	Apixiban	Edoxaban	Warfarin
Prevence ischemického iktu při fibrilaci síní (FIS)	150 mg 2x denně; 110 mg 2x denně a) u nemocných s vážným onemocněním ledvin	300 mg 2x denně za přítomnosti těžkého onemocnění ledvin ≥ 80 let, hmotnost < 60 kg nebo kreatinin < 1,5 mg/dl	60 mg 2x denně za přítomnosti těžkého onemocnění ledvin ≥ 80 let, hmotnost < 60 kg nebo kreatinin < 1,5 mg/dl	2,5 mg 1x denně v případě závažného onemocnění ledvin a v případě závažného onemocnění ledvin a v případě závažného onemocnění ledvin
Prevence ischemického iktu při atrialní fibrilaci (AF)	150 mg 2x denně 21 dní poté 20 mg 1x denně v případě závažného onemocnění ledvin	300 mg 2x denně 21 dní poté 20 mg 1x denně v případě závažného onemocnění ledvin	60 mg 2x denně 21 dní poté 20 mg 1x denně v případě závažného onemocnění ledvin	2,5 mg 1x denně v případě závažného onemocnění ledvin a v případě závažného onemocnění ledvin

indikací přibývá.....

jsme připraveni???

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†

**Life-threatening
bleeding**

- Hemodynamic and hemostatic resuscitation
- Consideration of PCC,‡ activated PCC†
- Charcoal filtration†
- 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^{1*} and Toby Trujillo²

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

Natasha Babbar^{1*} and Taly Truglio²

PCC

Table 4 Prothrombin complex concentrates composition^a

Prothrombin complex concentrate	Factor levels (IU/ml)				Protein levels (IU/ml)			Other	
	II	VII	IX	X	C	S	Z	ATIII	Heparin
3 Factor									
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
4 Factor									
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
Activated PCC									
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

^aAll concentrations are approximate and vary from one lot to another.

NMT = not more than, IU = international units.

*IU/U = IU/FEIBA unit.

dabigatran

Dabigatran

Hemodialysis should be considered in patients with impaired renal function who require reversal of dabigatran for major bleeding or surgical procedures when available. PCC use decreased bleeding times in both rats and rabbits who had received dabigatran [30,32]. The available studies in human did not evaluate bleeding times, but instead focused on coagulation assays (aPTT, ECT, TT) or measures of thrombin generation [34,33]. These studies demonstrated that PCC was able to significantly increase thrombin generation in in vitro blood samples containing dabigatran, but did not correct coagulation assays commonly used to assess level of anticoagulation

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 presenting with bleeding and compromised renal function, hemodialysis may reverse the effect of rivaroxaban and apixiban, as 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.

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 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.

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.

REVIEW

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

Bappaditya Ray^{1*} and Salah G Keyrouz²

Digestive and Liver Disease xxx (2015) xxx–xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Digestive and Liver Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dld



Review Article

Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding

Franco Radaelli^{a,*}, Francesco Dentali^b, Alessandro Repici^c, Arnaldo Amato^a, Silvia Paggi^a, Emanuele Rondonotti^a, Jean Marc Dumonceau^d

^a Department of Gastroenterology, Valduce Hospital, Como, Italy

^b Department of Clinical Medicine, University of Insubria, Varese, Italy

^c Gastrointestinal Endoscopy Unit, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy



Perioperatively acquired disorders of coagulation

Oliver Grottke^a, Dietmar Fries^b, and Bartolomeu Nascimento^c

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.

rFVIIa – sporný efekt

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, is in development (idarucizumab; ID-1002). Idarucizumab, with a half-life of approximately 2 hours, reverses the anticoagulant effect of dabigatran in human subjects [67]. In a porcine model, the efficacy of idarucizumab 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 schválení SÚKL pro prevenci CMP a systémových embolií u pacientů s fibrilací síní. První datum je v Česku od 1. srpna 2015 po více než 5 letech.

**uvvedení na trhantidotum
5 LET**

...je lepší volba.

Nové možnosti prevence a terapie systémové tromboembolie

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**

Jak vyšetřovat??

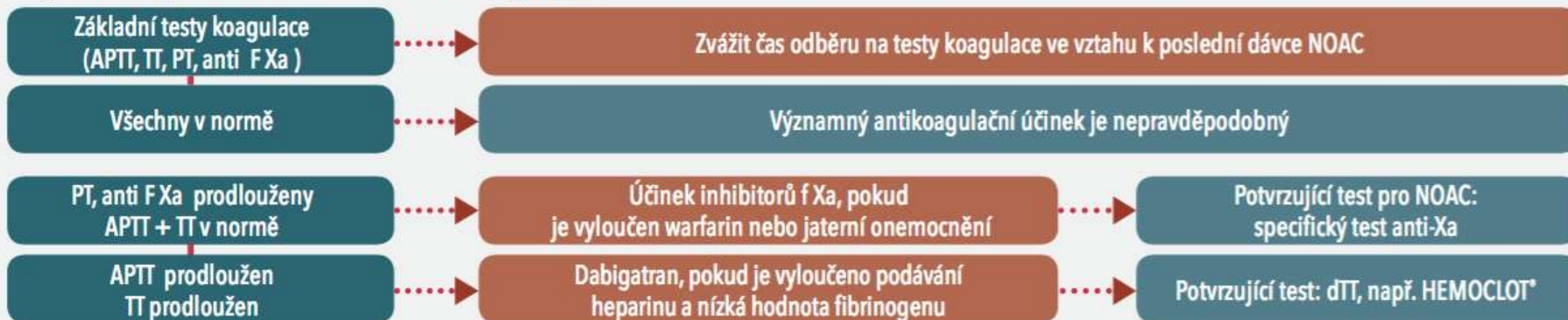
Jak vyšetřovat

Jsme připraveni??

	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 sec	Nevhodný	Nevhodný	Prodloužen: může indikovat zvýšené riziko krvácení, je nutná lokální kalibrace
INR	Nevhodný	Nevhodný	Nevhodný
aPTT sec	>2x ULN* při minimální koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení	Nevhodný	Nevhodný
dTT (dilutovaný trombinový čas, např. Hemoclot*)	V minimu: >200 µg/l: 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
TT (trombinový čas) sec	Normální hodnoty = nulová koncentrace dabigatranu	Nevhodný	Nevhodný

*ULN - horní hranice normálních hodnot

Algoritmus pro zhodnocení stavu antikoagulace



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
- 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 vyloučeno 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: rivaroxabam, apixabam

PT

antiXa aktivita neapecifická

antiXa aktivita specifická

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*

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)**
- **antiXa aktivita (rivaroxabam, apixabam)**
- **“agregometrie” (když si pletou NOAC a antiagregaci 😊)**

Viskoelastické metody



POINT OF CARE

Dabigatran/ kaolin TEG

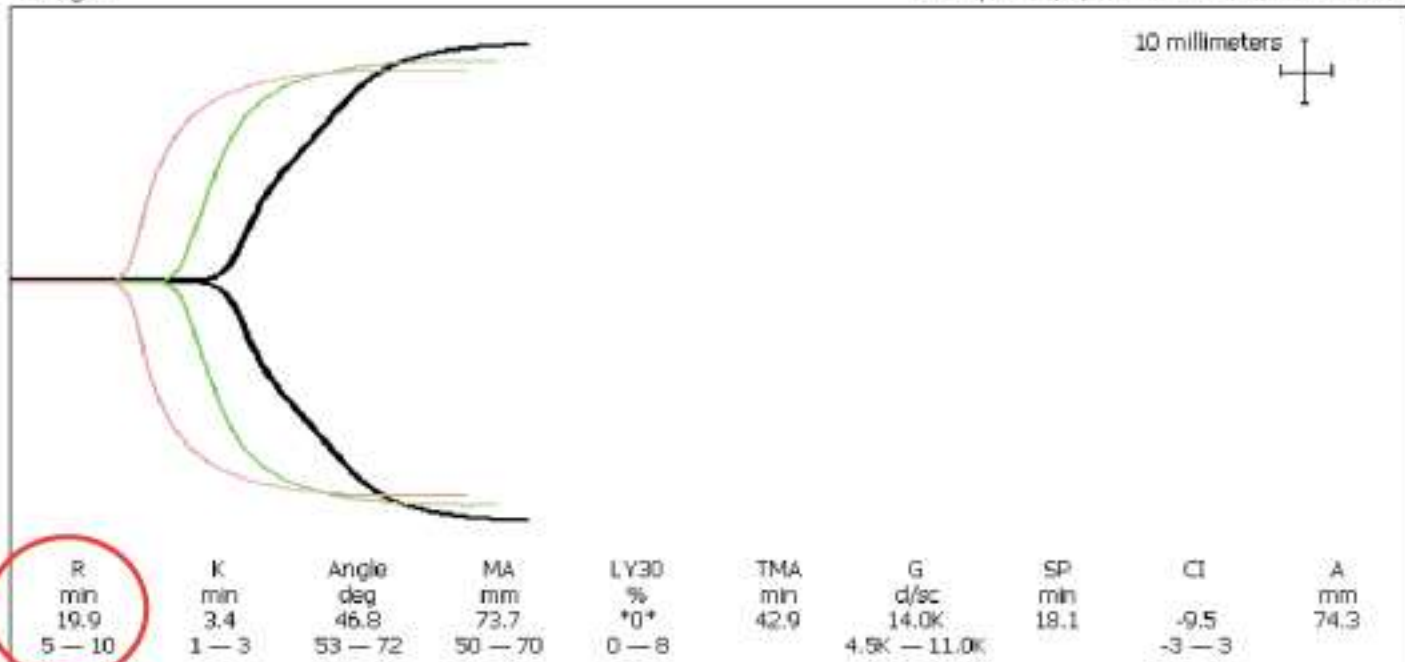
50 ng/ml = low dose

200 ng/ml = normal dose

500 ng/ml = high dose

D-high

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



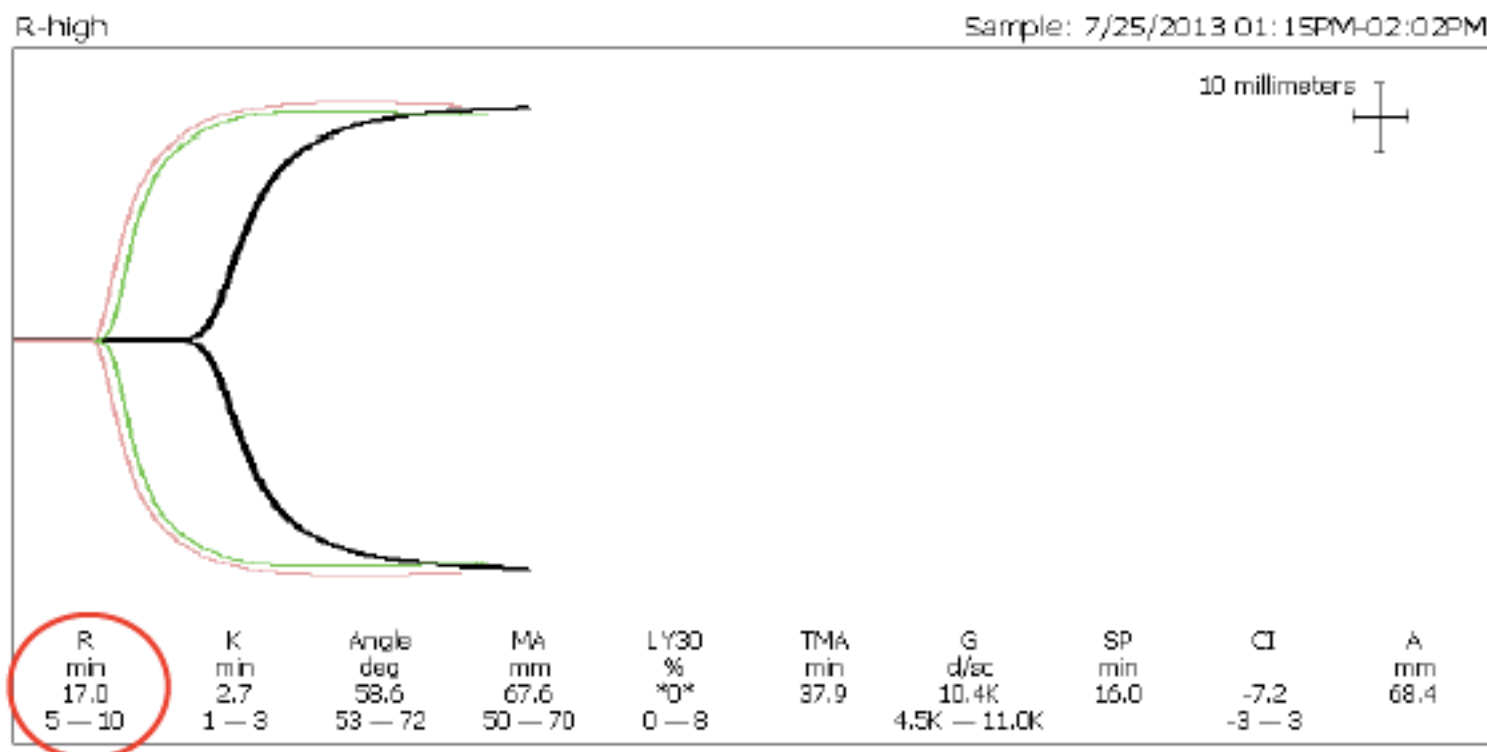
Nespecifické známky

Rivaroxaban/ kaolin TEG

22 ng/ml = low dose

89 ng/ml = normal dose

500 ng/ml = high dose

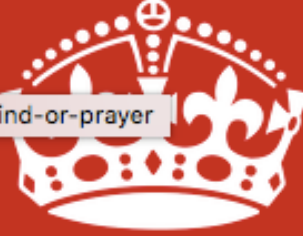


Laurel Omert, Haemonetics, Kodaň ISCB 2013

**Antidota.....měly být již
dávno**

12/2015

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



BLEEDING ON DAB

PR OR



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.

Terapie 2017

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 krvácení⁵

- 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 případech dabigatranu** antidotum idarucizumab (Praxbind®) 5g i.v.

⁵ Doporučení je založené na omezených klinických zkušenostech; uvádíme i mezioborové konsenzuální stanovisko „Doporučený postup při život ohrožujícím krvácení (ŽOK).“
(www.csth.cz)
(www.csarim.cz)

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

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)

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

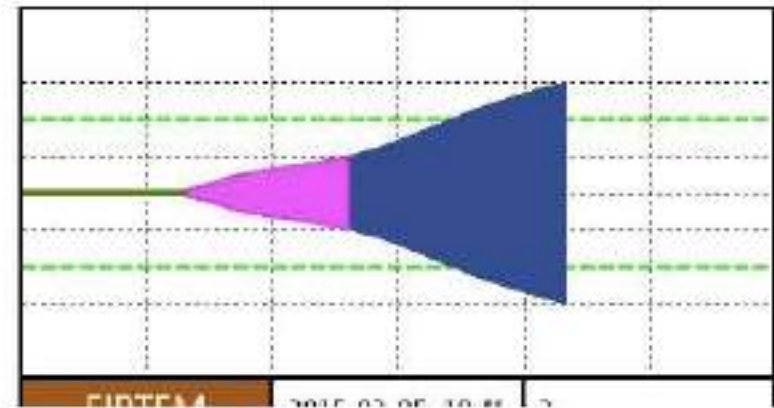
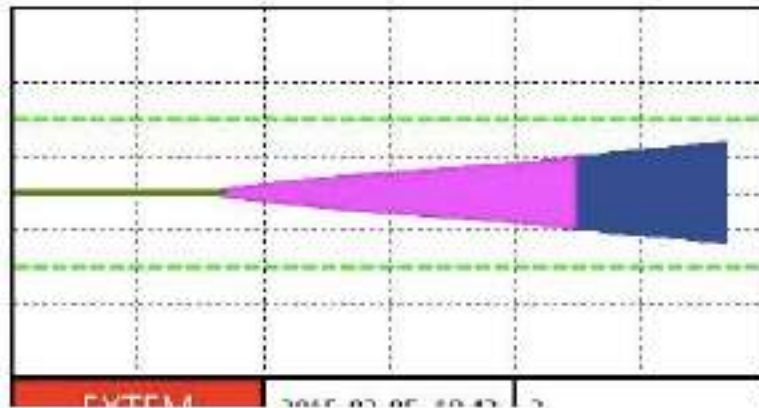
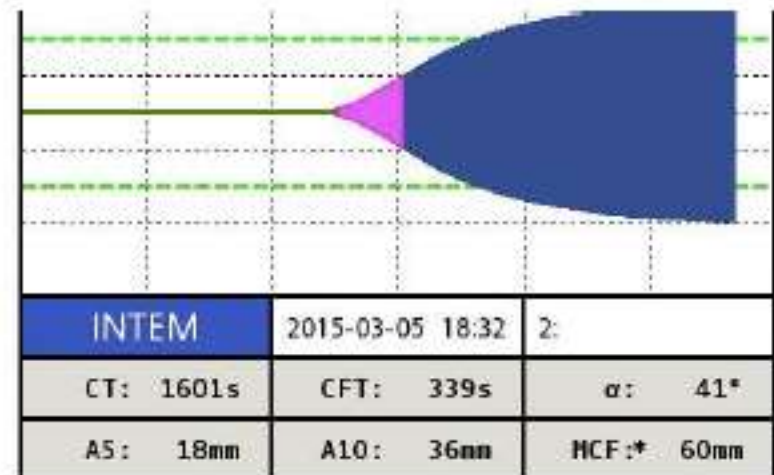
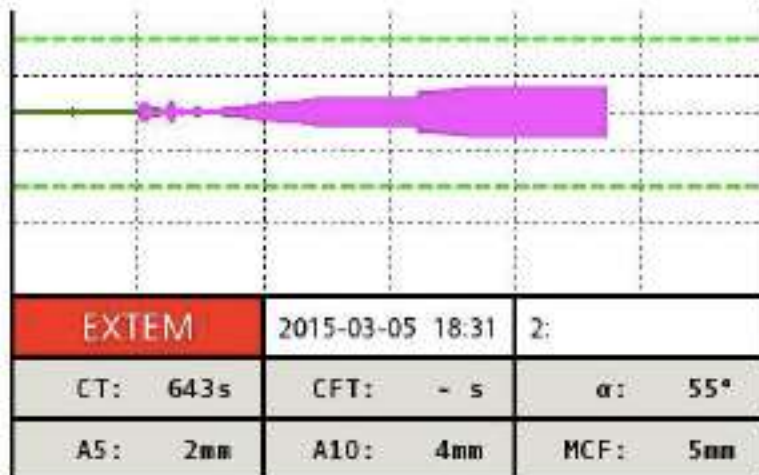
Direct oral anticoagulants – factor Xa inhibitors

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)

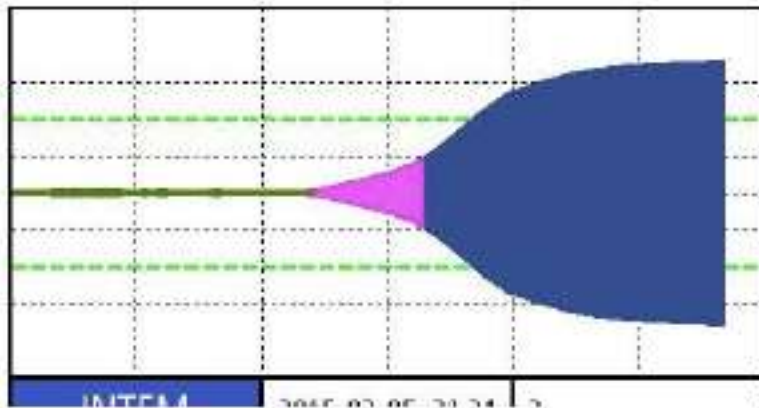
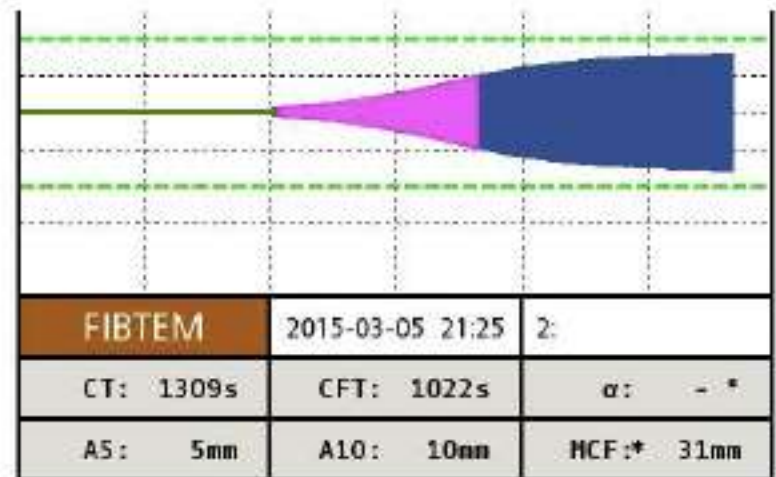
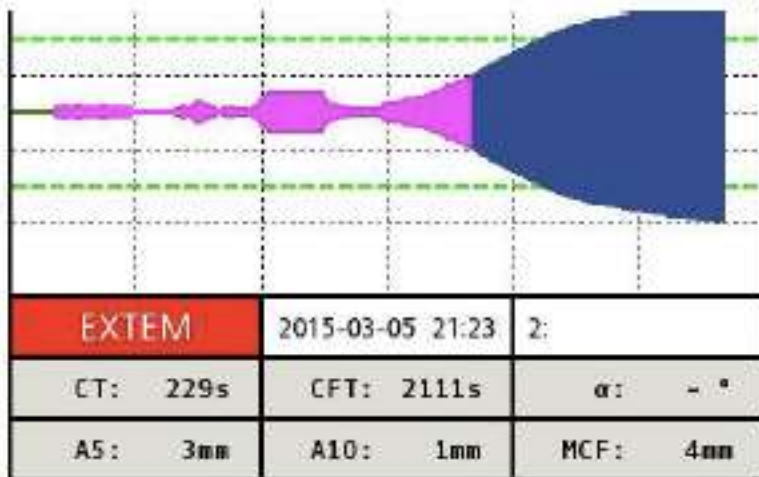
If bleeding is life-threatening, we suggest treatment with TXA 15 mg/kg (or 1 g) intravenously and high-dose (25-50 U/kg) PCC/aPCC until specific antidotes are available. (Grade 2C)

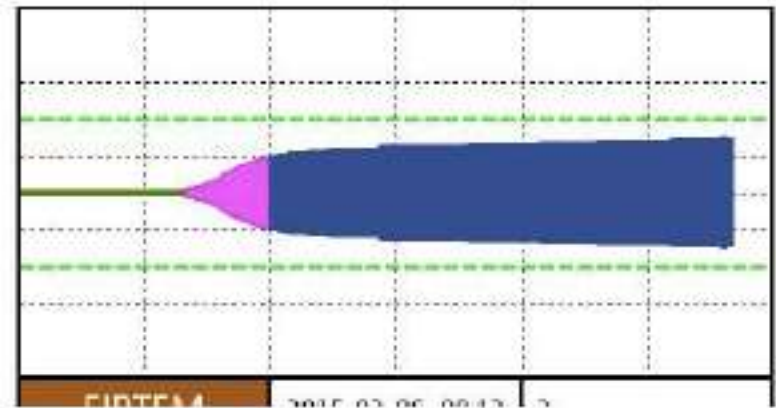
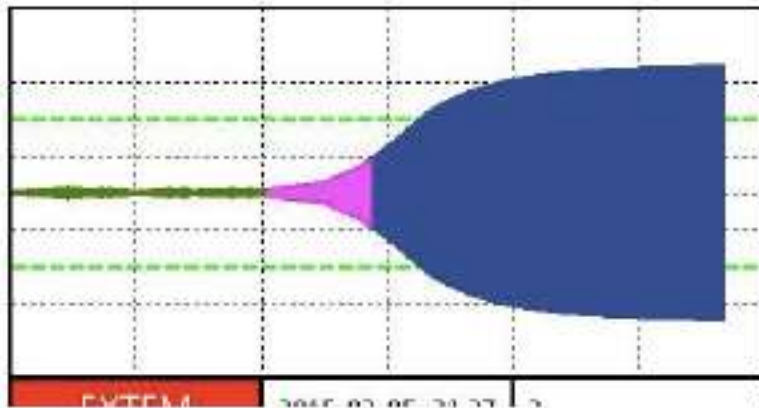
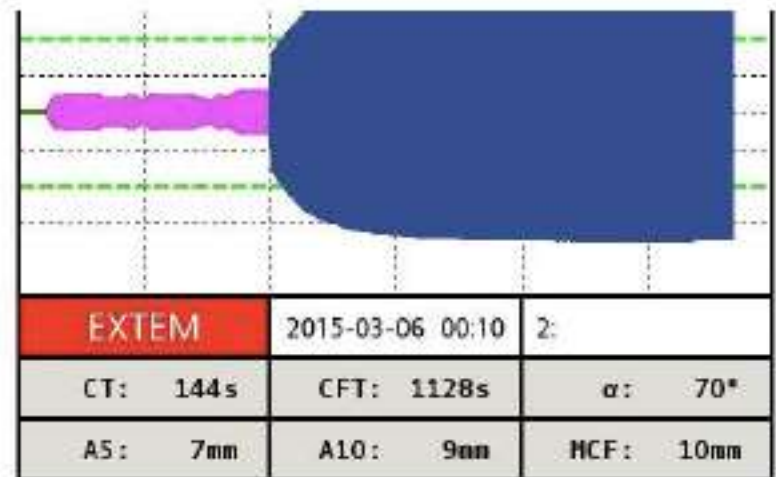
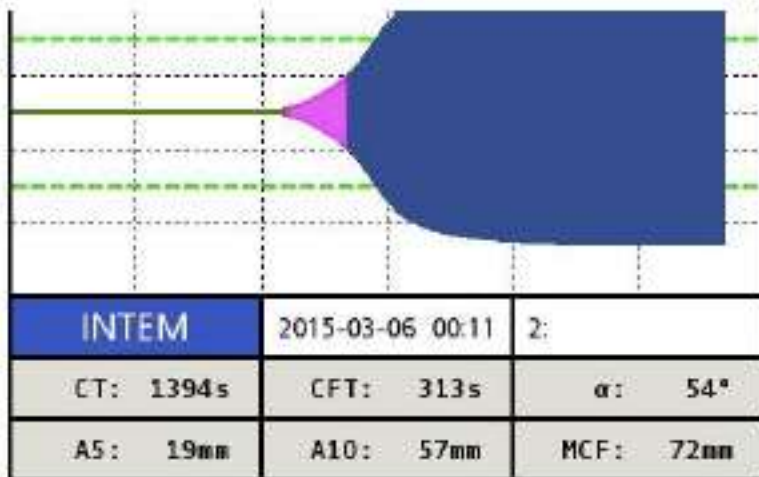
Kasuistika dabigatran

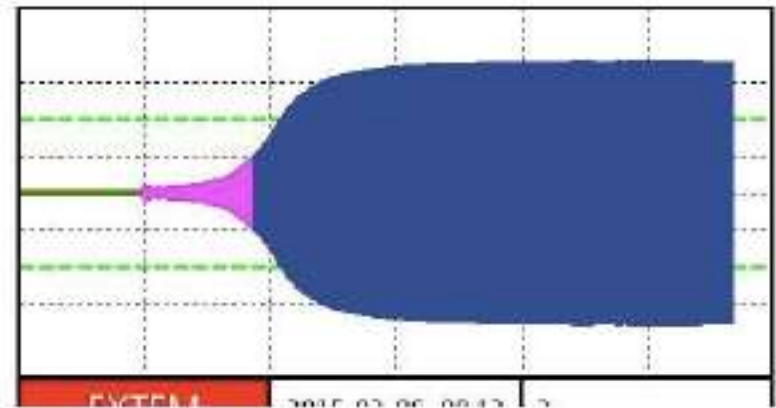
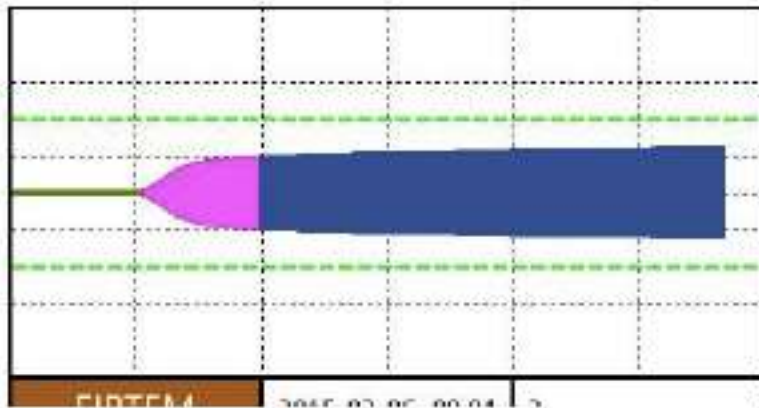
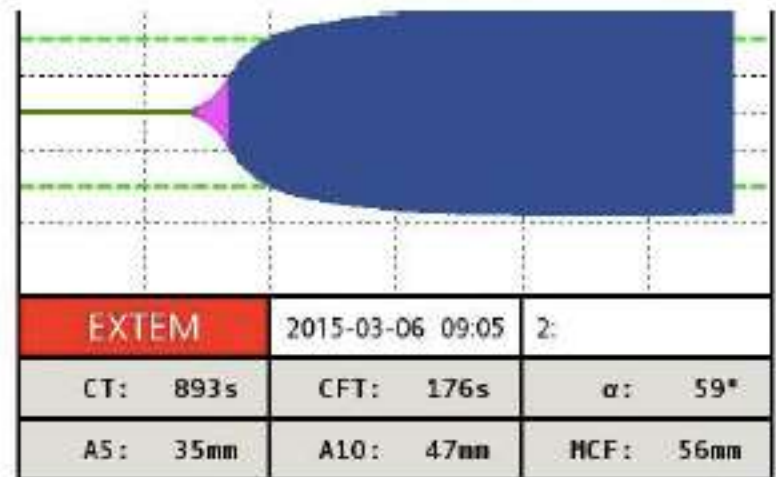
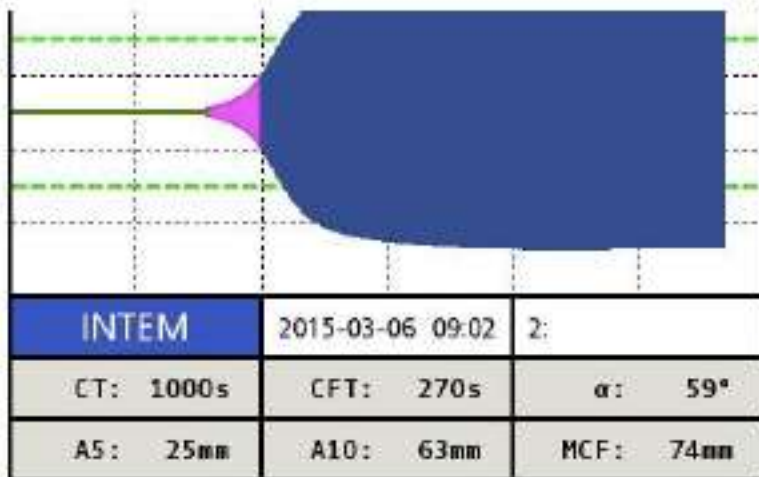


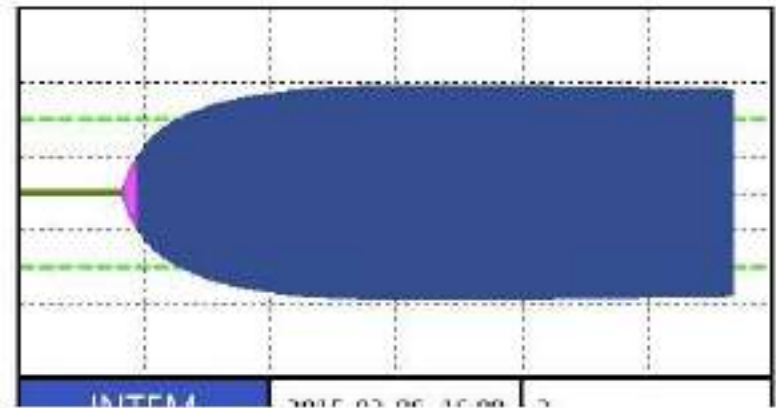
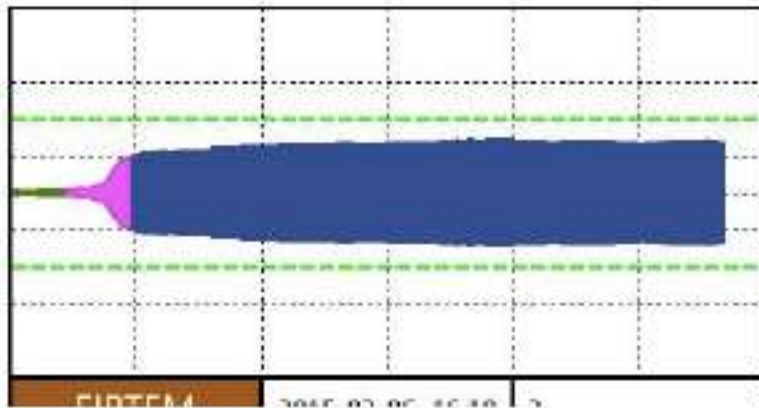
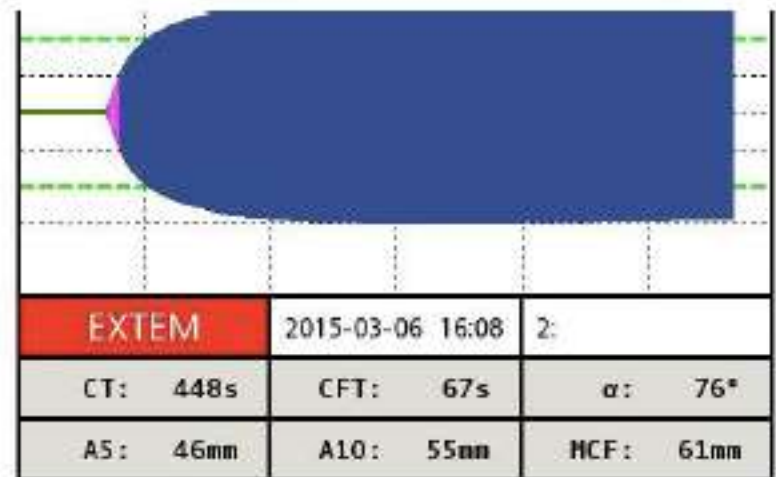
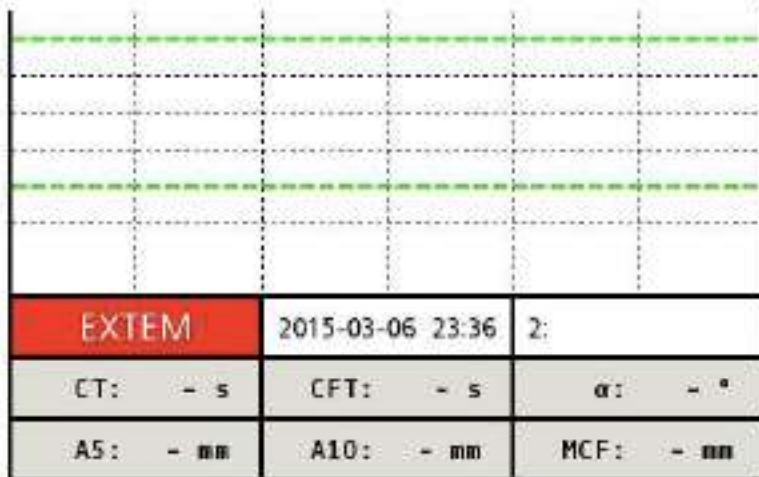
VZOR NORMÁLNÍCH HODNOT



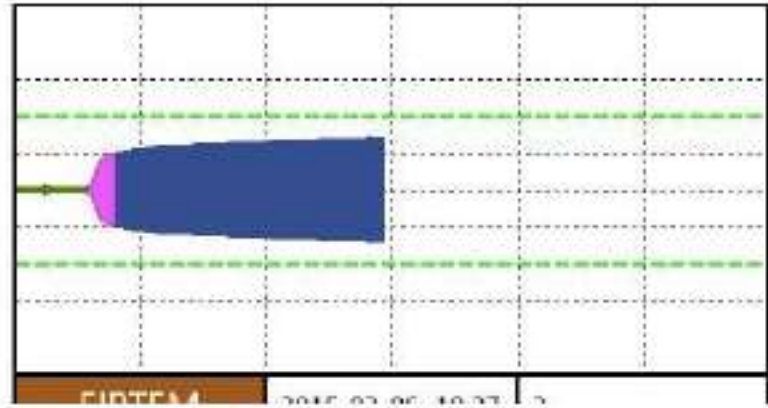
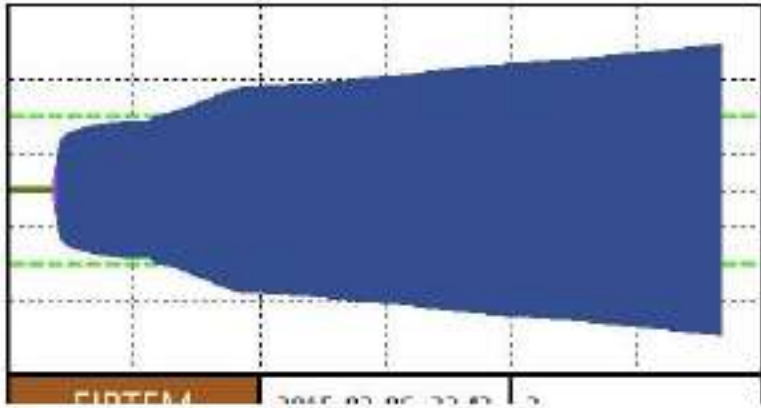
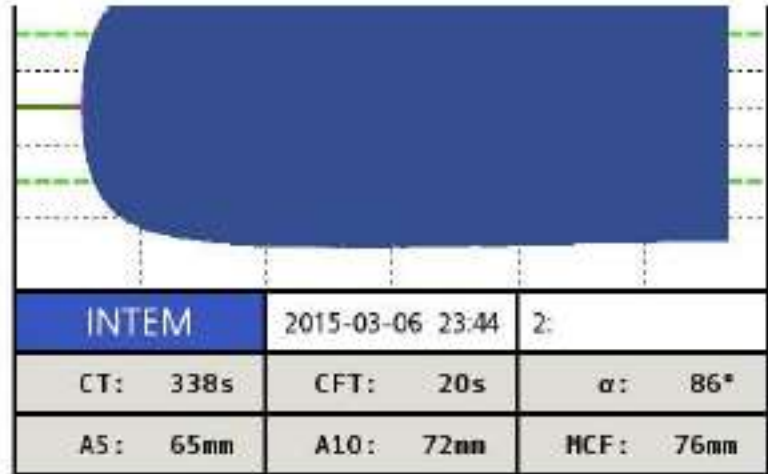
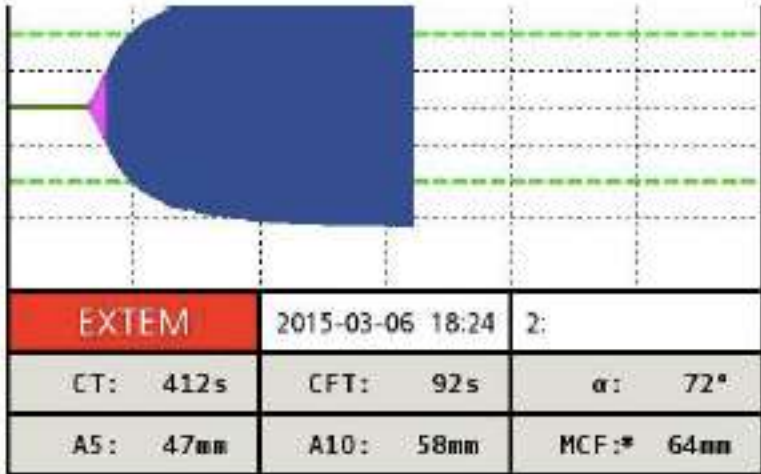




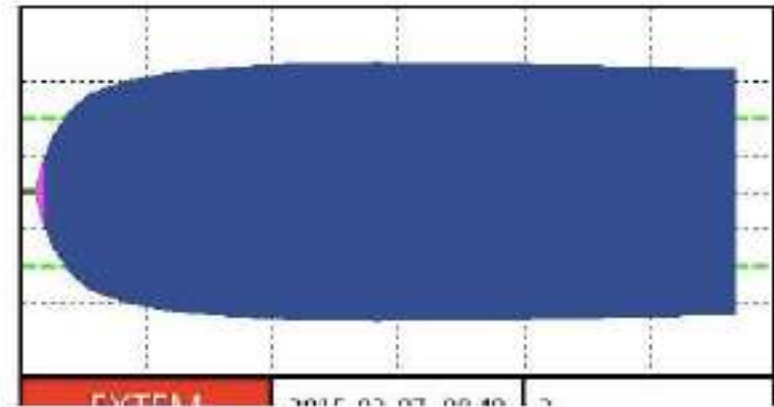
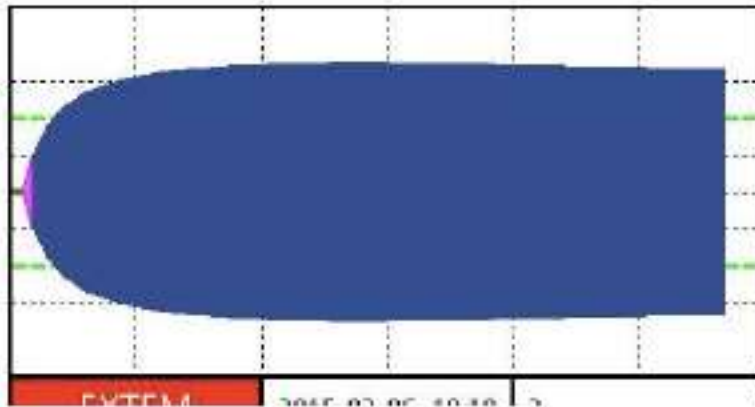
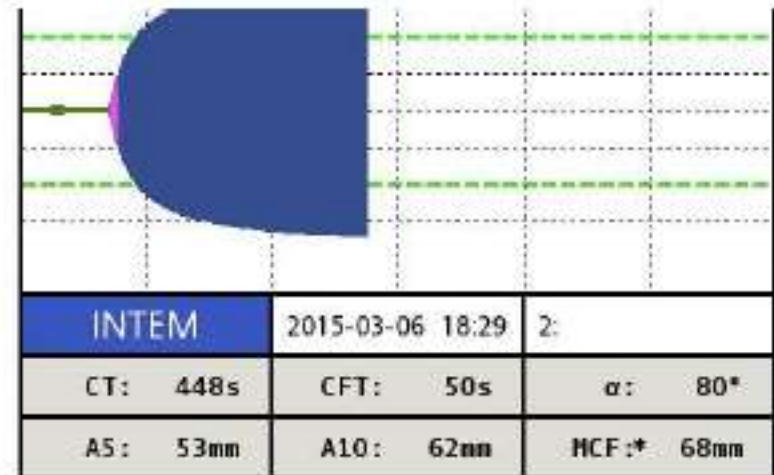
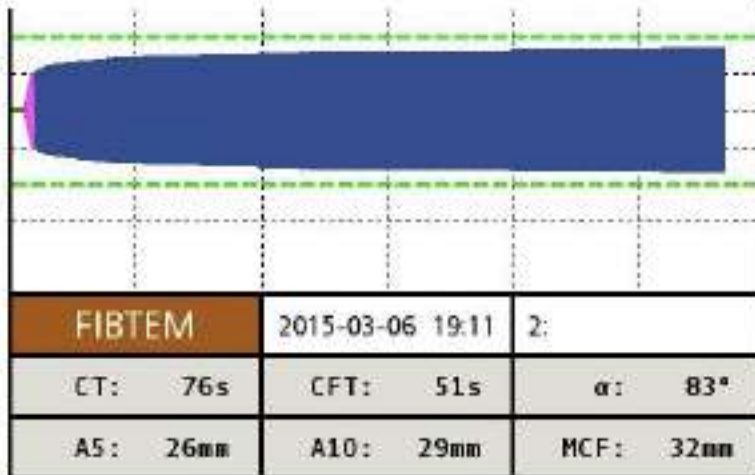




PCC 8 000 j/60 kg



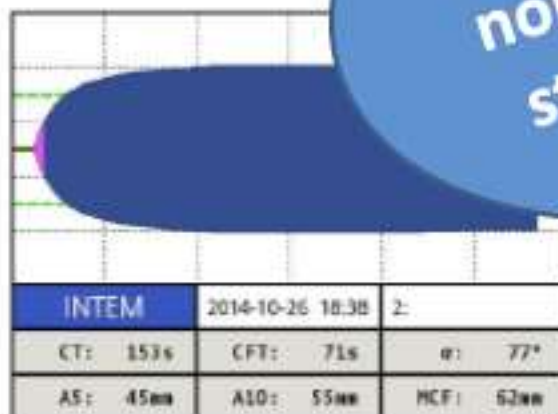
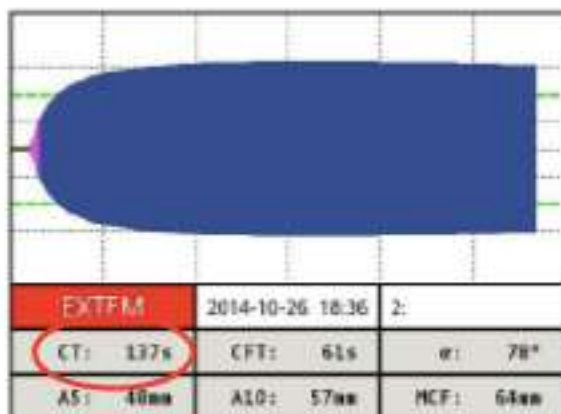
idarucizumab



č.vz.	datum odběru	čas odběru	od času 0 Dabigatran µg/ml	Quick sec	APTT sec	Fib der. g/l	Fib g/l	FVIII % d.N.
1	5.3.15	17:50	0:00	1,35	44,6	95,4	2,5 neměřitelný	20,9
2		19:10	1:20	1,17	34,6	102,0	3,2 neměřitelný	
3		20:10	2:20	1,32	26,7	140,0	4,9	1,10
4		22:00	4:10	1,08	24,5	85,7	5,2	1,18
5	6.3.15	0:30	0:40	1,02	23,5	76,7	4,7	1,33
6		4:00	10:10	0,84	20,6	75,9	4,4	1,93
7		6:00	12:10	0,82	19,8	67,5	4,3	2,26
8		12:00	18:10	0,62	16,7	57,8	4,4	3,00
9		15:00	21:10	0,44	15,6	55,5	4,1	3,32
10		17:00	23:10	0,46	15,7	54,1	4,3	3,47
11		17:28	23:38	<0,03	10,3	23,9	4,0	
12		18:00	24:10	<0,03	10,4	23,5	4,0	
13		20:00	26:10	<0,03	10,4	23,5	3,9	4,04
14		24:00	30:10	<0,03	10,5	26,6	4,0	
15	7.3.15	6:00	36:10	<0,03	10,2	26,4	4,3	4,31
16		17:38						
17	8.3.15	6:00						
18		18:00						
19	9.3.15	6:00						
20		18:00						
21	10.3.15	6:00						
22		18:00						
23		21:00						
24	11.3.15	6:00	132:10	<0,03	11,1	29,0	4,9	240,6
25		21:00						
26	12.3.15	7:00						

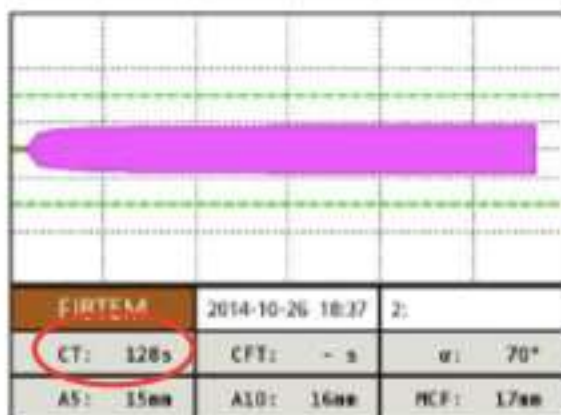
Rivaroxaban \ XARELTO

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



EXTFM: 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^{1,2*}

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 ^a	Increased APC ratio [Lindahl et al. (28)]
APC-R	Rivaroxaban ^a	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)].

č.vz.	datum odběru	čas odběru	od času 0 Dabigatran µg/ml	Quick sec	APTT sec	Fib der. g/l	Fib g/l	FVIII % d.N.
1	5.3.15	17:50	0:00	1,35	44,6	95,4	2,5 neměřitelný	20,9
2		19:10	1:20	1,17	34,6	102,0	3,2 neměřitelný	
3		20:10	2:20	1,32	26,7	140,0	4,9	1,10
4		22:00	4:10	1,08	24,5	85,7	5,2	1,18
5	6.3.15	0:30	6:40	1,02	23,5	76,7	4,7	1,33
6		4:00	10:10	0,84	20,6	75,9	4,4	1,93
7		6:00	12:10	0,82	19,8	67,5	4,3	2,26
8		12:00	18:10	0,62	16,7	57,8	4,4	3,00
9		15:00	21:10	0,44	15,6	55,5	4,1	3,32
10		17:00	23:10	0,46	15,7	54,1	4,3	3,47
11		17:28	23:38	<0,03	10,3	23,9	4,0	
12		18:00	24:10	<0,03	10,4	23,5	4,0	
13		20:00	26:10	<0,03	10,4	23,5	3,9	4,04
14		24:00	30:10	<0,03	10,5	26,6	4,0	
15	7.3.15	6:00	36:10	<0,03	10,2	26,4	4,3	4,31
16		17:38						
17	8.3.15	6:00						
18		18:00						
19	9.3.15	6:00						
20		18:00						
21	10.3.15	6:00						
22		18:00						
23		21:00						
24	11.3.15	6:00	132:10	<0,03	11,1	29,0	4,9	240,6
25		21:00						
26	12.3.15	7:00						

Co vyšetřit u krvácejícího pacienta při terapii NOAC

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

**Specifické testy
statim 24/7**

závěr



- **Dostupnost antidota na dabigatran**
- **PCC (počítat s vyššími dávkami) a kyselina tranexamová**
- **Čekání na další antidota 😊**

antiagregace





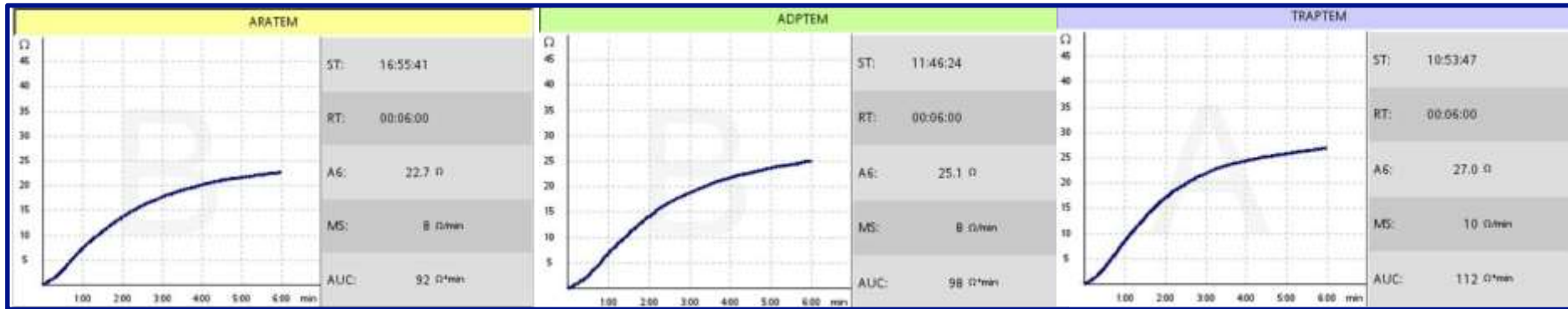
Možnosti vyšetření - POC metody

- **ROTEM / s modulem PLATELET**
- **MULTIPLATE (ASA, ADP, GP IIb/IIIa)**
- **VERIFYNOW (ASA, ADP)**
- ***Test PFA-100 (Platelet Function Analyser-100)***

Agregometrie s modulem ROTEM[®] *platelet*



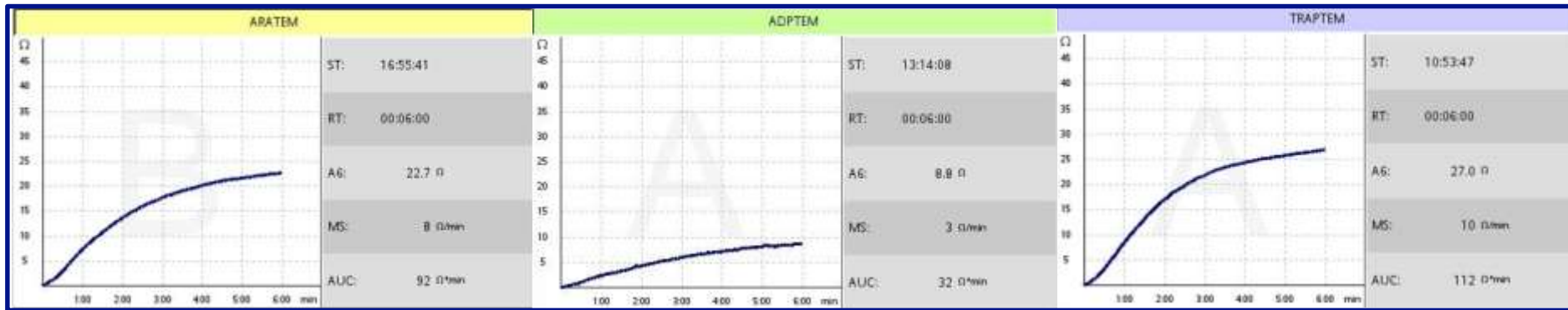
Normal Patient



All parameters for all three tests are in normal range.

Platelet function is normal and aggregation is sufficient.

Case 2

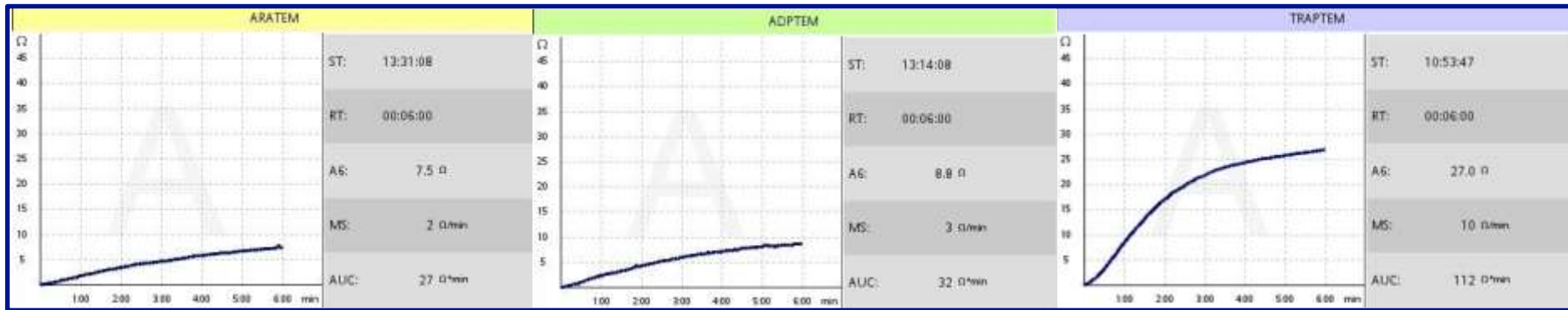


ADPTEM: low platelet aggregation.

ARATEM and **TRAPTEM**: in normal range.

- e.g. detection of ADP receptor blockage (Clopidogrel)

Case 3



ARATEM and **ADPTM**: low platelet aggregation.

TRAPTEM: in normal range.

- e.g. **dual therapy** – drug intake: e.g. Aspirin® and Clopidogrel

TĚŽKÁ TROMBOCYTOPENIE



„... concerns about transfusion of platelets“

- **efficacy** of platelet transfusion is not predictable ...
- **clinical benefit** has never been proven
- Platelets are the **most dangerous blood products** (viral infection, septic reactions, bacterial infection, TRALI, immunologic problems, etc.) ...
- **Limited availability** due to limitation of storage ...
- „most common transfusion-associated infectious risk in the United States today is **bacterial contamination** of platelet components“
- **Bacterial infection:**
in **1:1.000 – 1:3.000** transfused units
(15 % related with severe sepsis !!!)

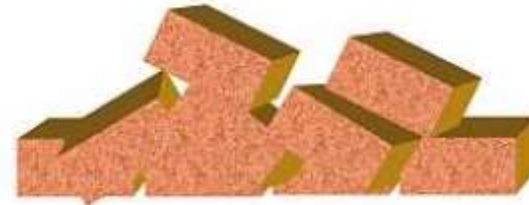
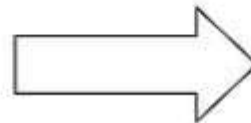
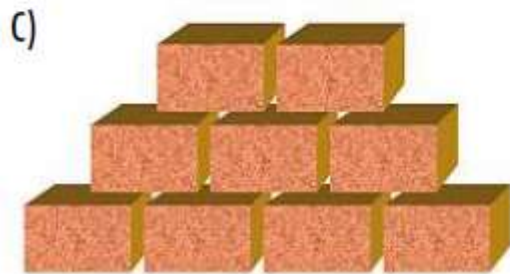
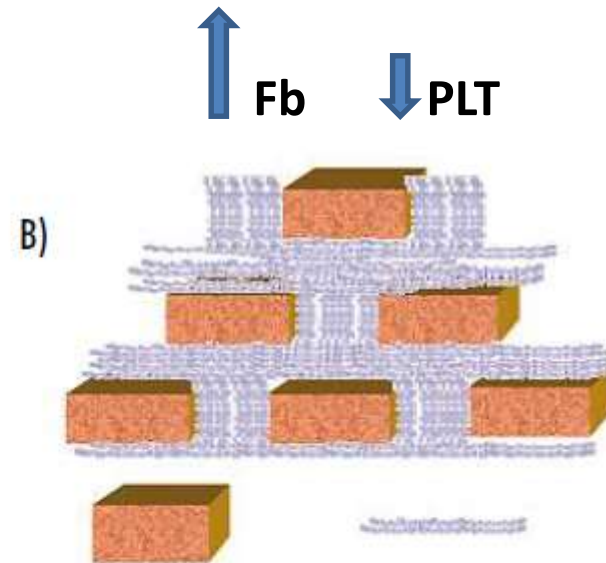
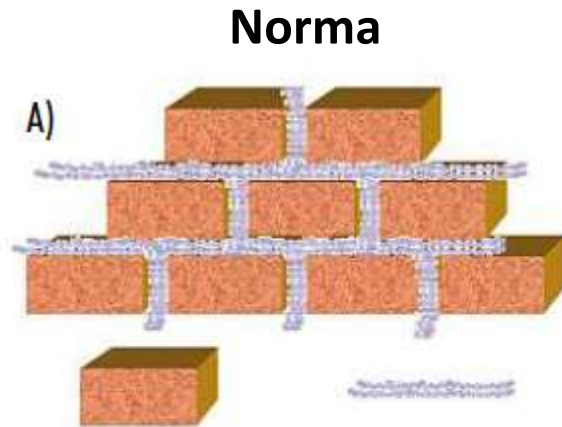
Burns KH et al. 2004 Arch Pathol Lab Med



Terapeutický postup

- Vždy ověřit opravdovou funkčnost **PLATELET**
- U „šokových“ pacientů primárně 2TU trombocytů
- Interakce fibrinogen/trombocyty - **ROTEM**
- Optimalizace koagulace + TXA
- **Vždy dostatečná hladina Fibrinogenu !!!**

Obecný vliv FB na koagulaci



Pouze Trombocyty

[Possibilities and limitations of thromboelastometry/thromboelastography](#)

T. Lang^{1,2}, M. von Depka²

Hämostaseologie 2006 26 6: 21-29

děkuji za pozornost
ivana.zykova@nemlib.cz



NOAC a Standardní koagulační testy