



Krajská nemocnice Liberec, a.s.  
*Liberec Turnov Frýdlant*

# Nové možnosti reverze účinku DOAC - praktický přístup při ŽOK


Pavel Sedlák

CENTRUM ANESTEZIOLOGIE, RESUSCITACE A INTENZIVNÍ MEDICÍNY

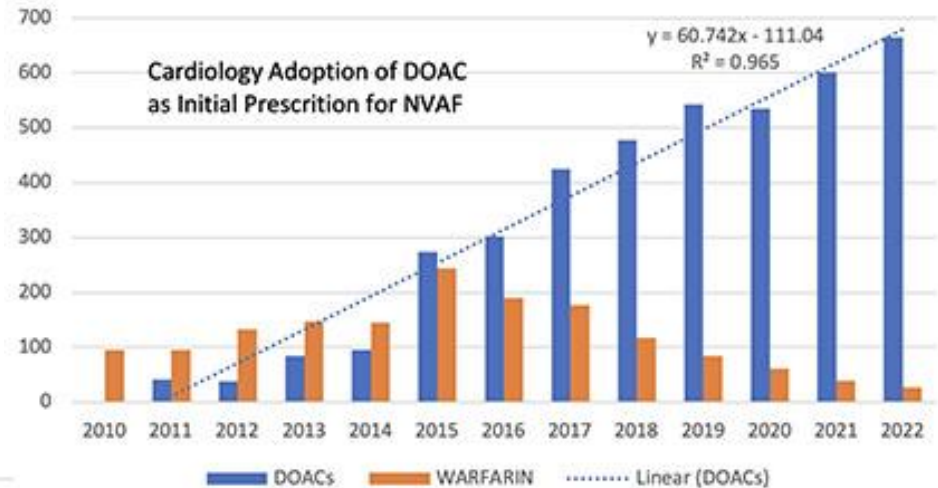
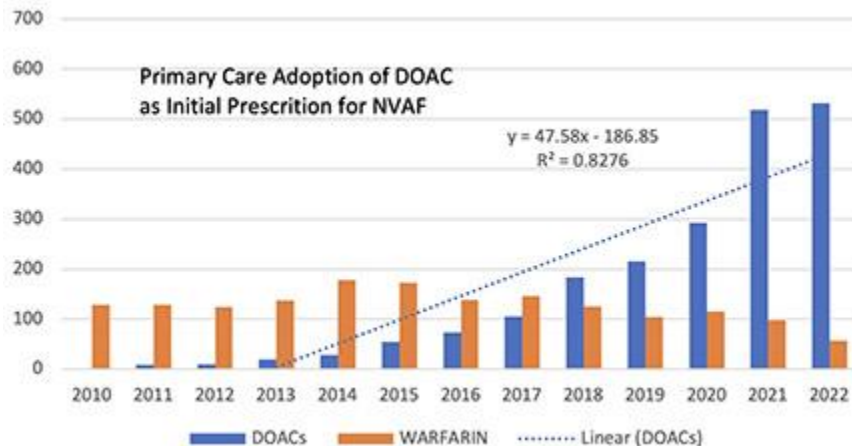
*umíme pomáhat*

# Můj konflikt zájmů

- Astra Zeneca
- CSL Behring
- Fresenius
- Medista
- Novo-Nordisk
- Zentiva

- Perorální antikoagulancia nové generace „nová alternativa Warfarinu“ 
  - Dlouhou dobu omezené možnosti reverze účinku
  - Dvě skupiny DOAC – lišící se dle místa účinku
- 1) Přímé inhibitory trombinu (F. IIa) - Dabigatran
  - 2) Inhibitor faktoru Xa – Rivaroxaban, Apixaban, Endoxaban

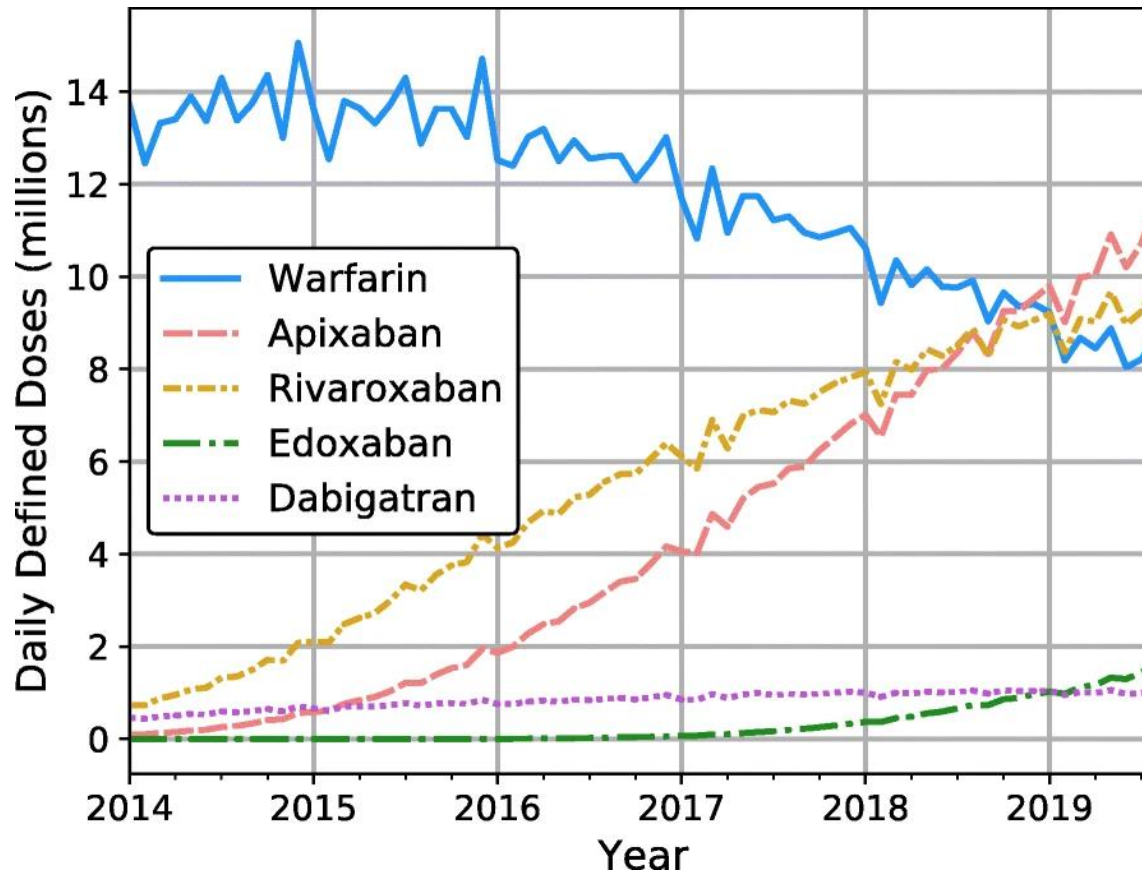
# Preskripce DOAC - vývoj



**Trends in the Use of Oral Anticoagulation for Nonvalvular Atrial Fibrillation Vary by Specialty: Real World Results From a Large Integrated Health Care System 2011-2022**

[Stephen J Voyce](#), [Stacey Grassi](#), [Joseph Chronowski](#) and [Erin Van Enkevort](#), *Circulation* 2023;148:A16693, [doi.org/10.1161/circ.148.suppl\\_1.16693](https://doi.org/10.1161/circ.148.suppl_1.16693)

## Preskripce DOAC - vývoj II.



Trends in anticoagulant prescribing: a review of local policies in English primary care

Katherine H. Ho, Maria van Hove & Gillian Leng, BMC Health Services Research volume 20, Article number: 279 (2020)

# Možnosti reverze účinku DOAC

**Dabigatran** – reverze možná pouze specifickým antidotem Praxbind (Idarucizumab)

- Účinná reverze po podání bolusu 2x 2,5g Idarucizumabu
- Pokud není těžká forma renálního selhání obvykle nedochází k recirkulaci

**Xabany** (Rivaroxaban, Apixaban ) reverze možná dvěma způsoby

A) Reverze pomocí PCC – problematická farmakokinetika/účinnost/NÚ

**B) Reverze pomocí Andexanetu alfa (Ondexxya) – účinnější, specifické antidotum**

**CAVE Endoxaban (Lixiana) zatím pouze PCC, Andexanet neschválen jeho k reverzi**  
**!**

# Výhrady proti PCC u DOAC – naše zkušenosti

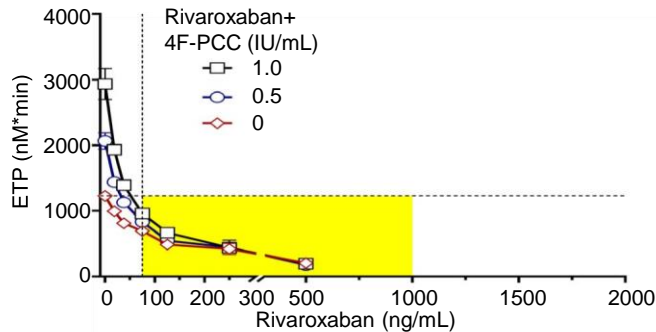
- PCC nejčastěji používáno k reverzi antagonistů vitamínu K
- PCC ale standardizovány na F.IX (prim. K terapii Hemofilie B)
- Jako antidotum na f.Xa inhibitory použito „ z nouze“
- Reverzní účinek pomalý, špatně predikovatelný - nedostatečný
- Obsahuje Heparin – otazné chování v dávkách PCC >50 UI/kg
- Dlouhá doba podání vysokých dávek

# Efektivita PCC u DOAC

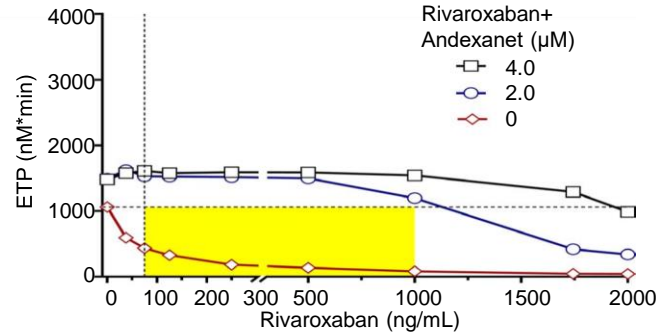
- 4F-PCC schopn normalizovat jen nízké hladiny DOAC (< 75 ng/ml)
- 4F-PCC u Rivaroxa. / Apixa. (75-500ng/ml) Neschopen obnovit trombingenezi

---

- Andexanet normalizoval hladiny Rivar./Apixabanu (19-2000 ng/ml)



~75% of patients in ANNEXA-4 had  $\geq 75$  ng/mL anti-FXa levels



Dose	4F-PCC		Andexanet alfa	
	Units/kg	Plasma level (IU/mL)	mg	Plasma level (µM)
Low	25	0.5	400	2.0
High	50	1.0	800	4.0



[Andexanet versus prothrombin complex concentrates: differences in reversal of factor Xa inhibitors in in vitro thrombin generation](#), *Res. Pract. In Thromb. Haemost.*, Vol. 4, Iss. 8, 12/2020 - G. Lu et al.



# Plazmatické koncentrace DOAC

Tabulka 7 – Plazmatické koncentrace a koagulační testy u pacientů léčených novými perorálními antikoagulancii

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Očekávané plazmatické koncentrace NOAC u pacientů léčených pro FS (založeno na dTT/ECA pro dabigatran a anti-FXa pro inhibitory Xa)				
Očekávané rozmezí vrcholových plazmatických koncentrací pro standardní dávky (ng/ml)	64–443	69–321	91–321	184–343
Očekávané nejnižší rozmezí plazmatických koncentrací pro standardní dávky (ng/ml)	31–225	34–230	31–230	12–137

## Praktická doporučení

**European Heart Rhythm Association k používání nových perorálních antikoagulancií u pacientů s fibrilací síní – aktualizace 2018**

Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností  
*M. Tábořský et al.*

**Co vaše rozmezí ?**

ng/ml – ug/ml

mg/ml – mg/l

**EJA**

*Eur J Anaesthesiol* 2024; **41**:327–350

**GUIDELINES**

**Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants  
in patients with life threatening bleeding**

Oliver Grottke, Arash Afshari, Aamer Ahmed, Eleni Arnaoutoglou, Daniel Bolliger,  
Christian Fenger-Eriksen and Christian von Heymann

## Management of direct oral anticoagulants—factor Xa inhibitors

### Recommendation 34

- If bleeding is life-threatening in the presence of an apixaban or rivaroxaban effect, especially in patients with TBI, we suggest reversal with andexanet alfa (Grade 2C).
- If andexanet alfa is not available, or in patients receiving edoxaban, we suggest the administration of PCC (25– 50 U/kg) (Grade 2C).

## Management of direct oral anticoagulants— direct thrombin inhibitors

### Recommendation 35

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

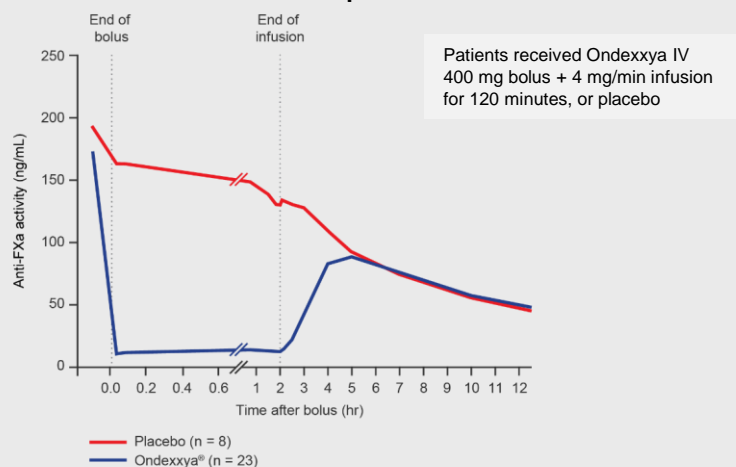
# Primární cílový ukazatel: průměrná procentuální změna v anti-FXa aktivitě u zdravých dobrovolníků léčených apixabanem/rivaroxabanem

ANNEXA-A/ANNEXA-R

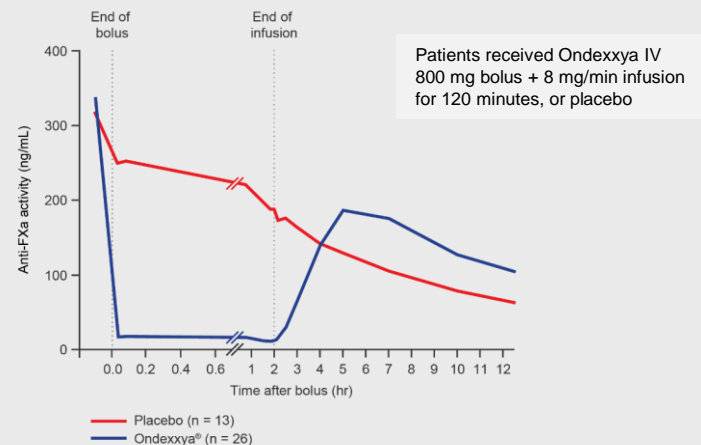
## Ondexxya – i.v. bolus následovaný 2hodinovou infuzí

Ondexxya zvrátí anti-FXa aktivitu v porovnání s placebem o >90% během 2–5 minut po podání bolusu and ta setrvá na nízkých hodnotách po dobu 2hodinové infuze

ANNEXA-A  
apixaban



ANNEXA-R  
rivaroxaban



Adapted from Siegal DM, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2413–2424

- After a bolus plus 2-hour infusion, Ondexxya reversed anti-FXa activity from baseline by 92% vs 33% for placebo (mean reduction)  $P < 0.001$

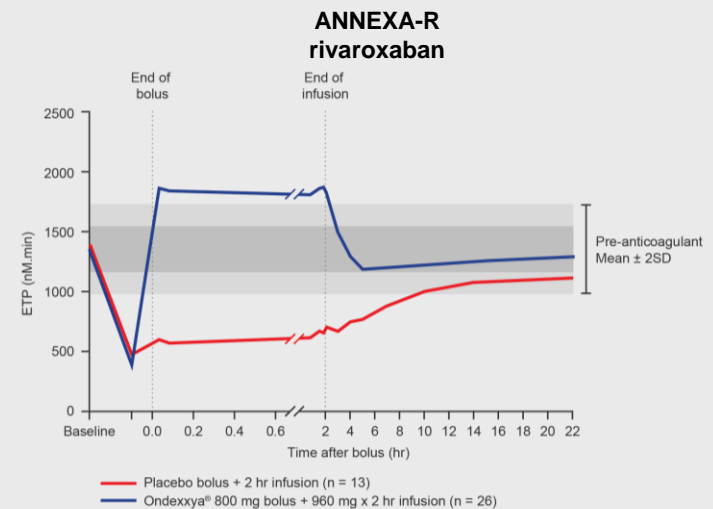
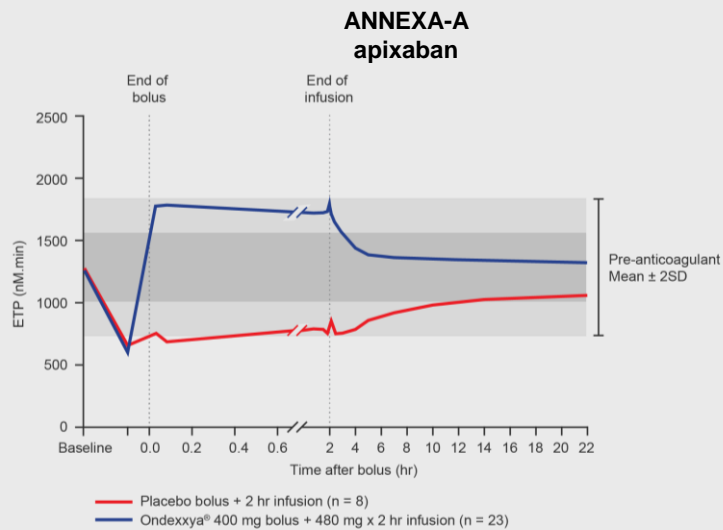
- After a bolus plus 2-hour infusion, Ondexxya reversed anti-FXa activity from baseline by 97% vs 45% for placebo (mean reduction)  $P < 0.001$

The clinical relevance of pharmacodynamic data in terms of clinical outcomes (hard endpoints) is not known

# Sekundární cílový ukazatel: tvorba trombinu u pacientů léčených apixabanem/rivaroxabanem

ANNEXA-A/ANNEXA-R

## Ondexxya – i.v. bolus plus 2hodinová infuze



Adapted from Siegal DM, et al. N Engl J Med 2015;373:2413–2424.

- After a bolus plus 2-hour infusion, Ondexxya restored thrombin generation to above the lower limit of the normal range in 100% of participants in both the apixaban study and the rivaroxaban study, compared with 25% and 0% receiving placebo, respectively ( $P < 0.001$  vs placebo for all comparisons)

The clinical relevance of pharmacodynamic data in terms of clinical outcomes (hard endpoints) is not known

# Náš postup u pacientů s DOAC

- ✓ Preferujeme viskoelastometrii u akutních stavů **ROTEM/ClotPro**
- ✓ Anti-FXa izolovaně převážně jen u semiakutních pacientů
- ✓ **cíl < 50 ng/ml, lépe < 30 ng/ml**
- ✓ Vždy snaha zjistit: typ DOAC - režim dávkování – poslední dávku (</>8h)
- ✓ Klademe **důraz** na znalost renální funkce
- ✓ Posuzujeme i funkci jater **( pozor na Apixaban)**
- ✓ Rozhodování o reverzi dle typu krvácení / povahy op. výkonu

# Náš postup u pacientů s DOAC

## Krvácení při užívání DOAC

- Zjistí - typ DOAC – dávku – čas užití
- Odeber KO+biochemii + koagulaci (s anti-Fxa/dTT)
- Zajisti rychlé koagulační vyšetření



### MALE – NEVÝZNAMNÉ KRVÁCENÍ

- Přeruš medikaci DOAC
- Vyčkej na odeznění DOAC
- Sleduj vývoj krvácení

### ŽOK – VÝZNAMNÉ KRVÁCENÍ

- Zruš účinek DOAC - Antidotum
- Stanov další postup – Operace ?
- +AKI ? - Sleduj účinek reverze >24h

# Ondexxya – způsob dávkování







FXa inhibitor	Poslední dávka	Čas od poslední dávky	
		< 8 hod.	≥ 8 hod.
 Apixaban	≤ 5 mg	NÍZKÁ	NÍZKÁ
	> 5 mg	VYSOKÁ	NÍZKÁ
 Rivaroxaban	≤ 10 mg	NÍZKÁ	NÍZKÁ
	> 10 mg	VYSOKÁ	NÍZKÁ

**Dva dávkovací režimy** – závisí na druhu FXa inhibitoru, jeho poslední dávce a času od poslední dávky



# Ondexxya – způsob dávkování II.

Ondexxya doporučené dávkování

	Úvodní Intravenózní bolus	Pokračující intravenózní infuze	Celkový počet lahviček LP Ondexxya (200 mg)
<b>NÍZKÁ DÁVKA</b>	400 mg, což odpovídá 40 ml, 180 ml/h podaných během 15 minut 	480 mg, což odpovídá 48 ml, 24 ml/h podaných během 120 minut 	5 × 
<b>VYSOKÁ DÁVKA</b>	800 mg, což odpovídá 80 ml, 180 ml/h podaných během 30 minut 	960 mg, což odpovídá 96 ml, 48 ml/h podaných během 120 minut 	9 × 

**Dva dávkovací režimy** – závisí na druhu FXa inhibitoru, jeho poslední dávce a času od poslední dávky

Reverze účinku nastává do 2-5 min. po podání bolusu, ale nutná udržovací infuze

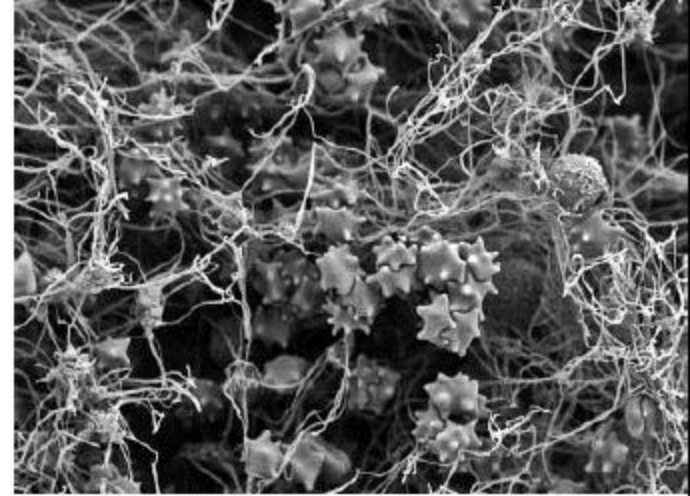
Komerční testy anti-FXa aktivity nejsou vhodné pro stanovení anti-FXa po podání andexanetu.

Vzhledem k reverzibilní vazbě andexanetu alfa na inhibitor FXa vede vysoké ředění vzorku, které se v současnosti v těchto testech používá, k disociaci inhibitoru z andexanetu alfa.

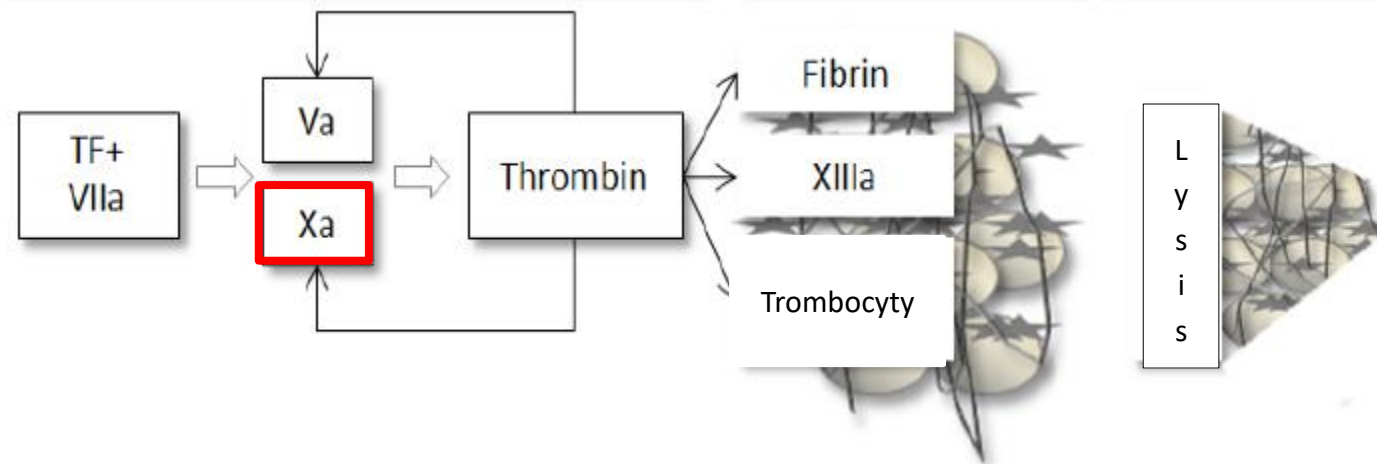
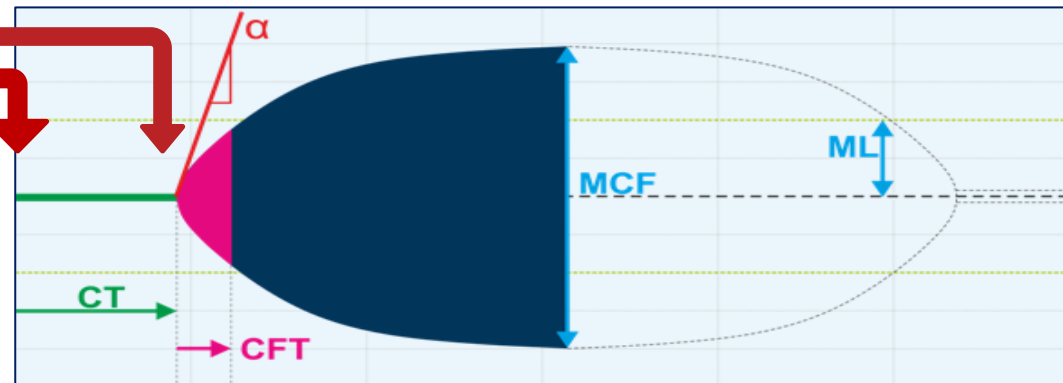
Toto vede k detekci chybně zvýšené hodnoty anti-FXa aktivity, a způsobuje tak značné podhodnocení reverzní aktivity andexanetu alfa.

Viskoelastické metody nedostatek dat

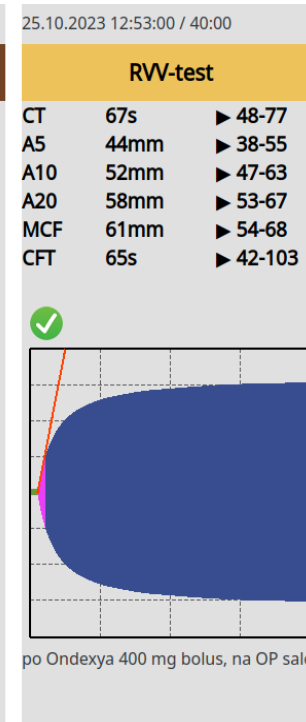
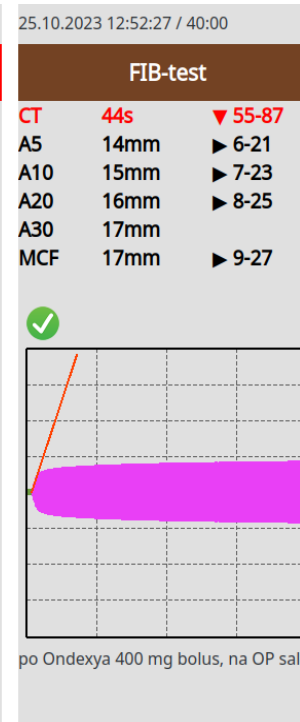
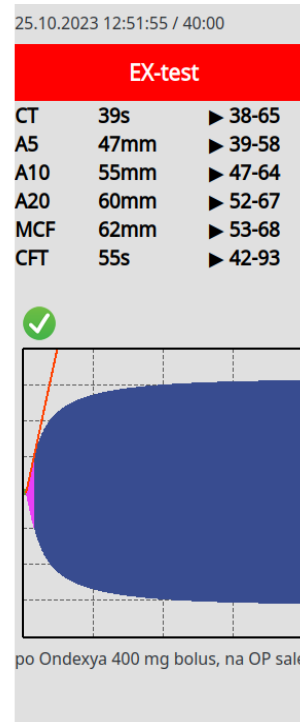
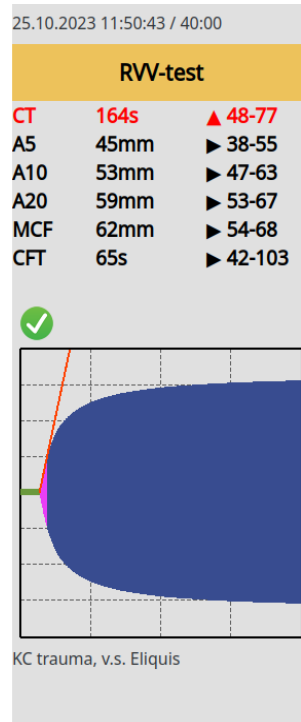
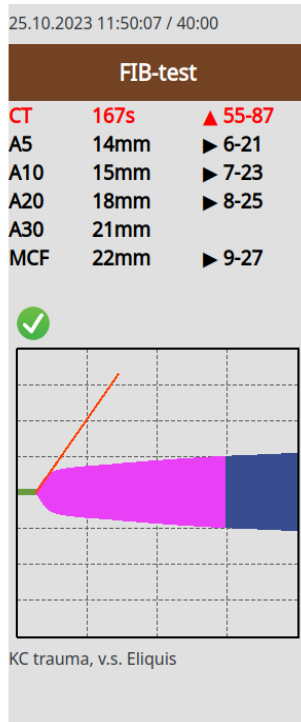
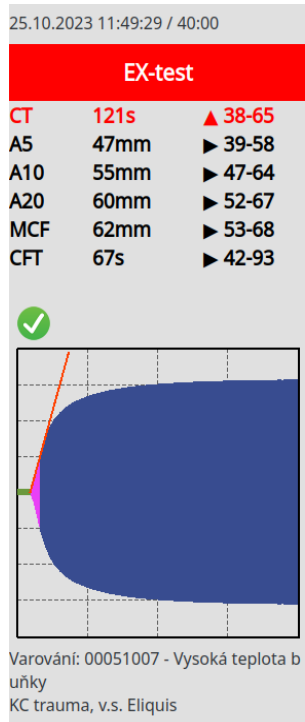
# Trombelastogram



Místo vlivu  
antokoagulanci  
í



# Reverze Apixabanu - Andexanetem alfa



Cloting time před podáním andexanetu alfa

Normalizace Cloting time po podání andexanetu alfa

**Ex-test CT 121 s**

**Ex-test CT 39 s**

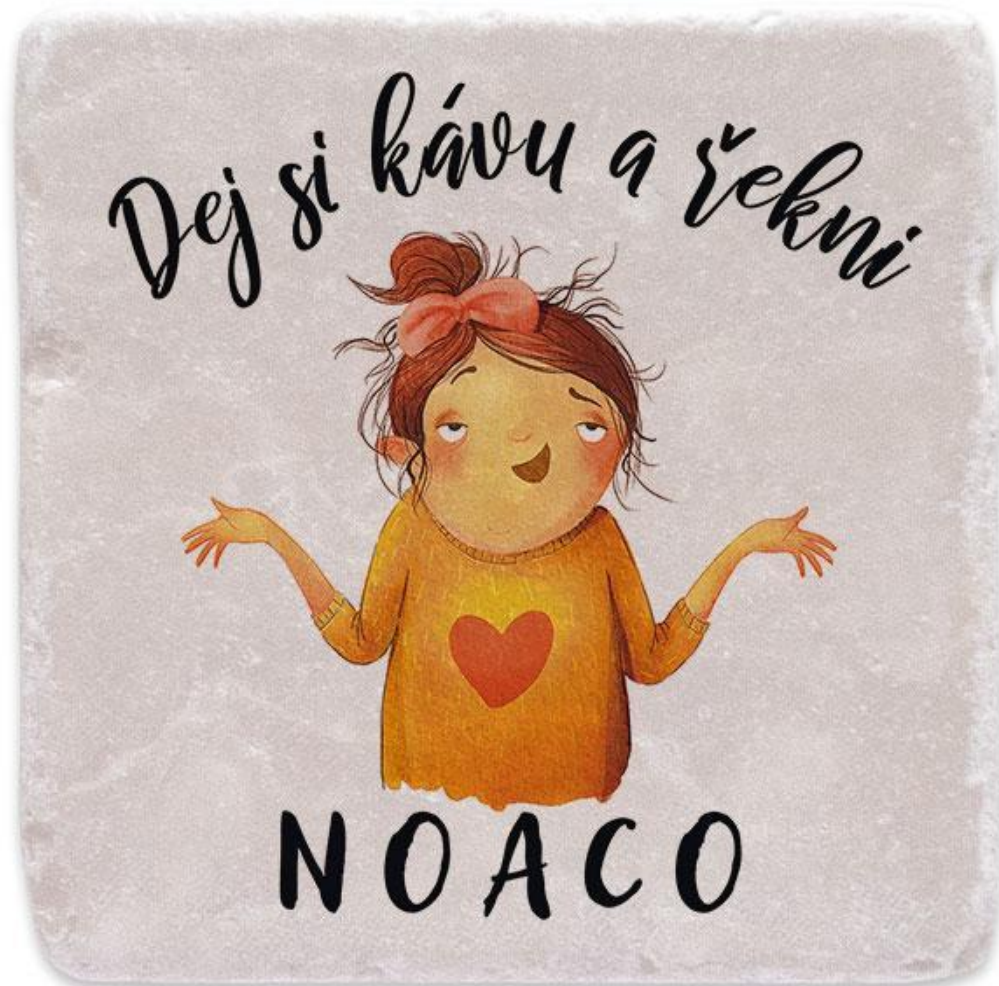
# Naše doporučení na závěr I.

- ✓ Vypracujte si SOP pro použití antidot na svém pracovišti !!!
- ✓ Zkuste zjistit farmakologickou anamnézu - **typ antikoagulans / dávka**
- ✓ Ověřte zda pacient DOAC opravdu bere - **viskoelastometrie, anti-Fxa, dTT**
- ✓ Určete o jaký DOAC jde - **F.IIa inhibitor / F.Xa inhibitor**
- ✓ Odhadněte čas od poslední dávky DOAC – kdy jsme přišli k pacientu (**</> 8h**)
- ✓ Zvolte vhodné antidotum – **Praxbind / Ondexxya**
- ✓ Použijte viskoelastometrii k monitoraci efektu reverze



Krajská nemocnice Liberec, a.s.  
*Liberec Turnov Frýdlant*

**Děkuji**



[pavel.sedlak@nemlib.cz](mailto:pavel.sedlak@nemlib.cz)