

Klinické zkušenosti s použitím andexanetu v Nemocnici České Budějovice a.s.

Tesařík Richard

ARO - Nemocnice České Budějovice a.s.

XXX. kongres České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 19.9.2024,
Brno - Výstaviště (pavilon E). Symposium AstraZeneca.

Přednáška sponzorovaná společností AstraZeneca. Určeno pouze pro odbornou veřejnost.

CZ-6548

Kdy a komu podat antidotum inhibitorů fXa ?

- SPC
- Doporučení odborných společností
- Vlastní řízená dokumentace
- Konsensus lékařů

Práva pacienta

Pacient má zejména právo na poskytování zdravotních služeb na náležitě odborné úrovni, kterou se rozumí poskytování zdravotních služeb podle pravidel vědy a uznávaných medicínských postupů, při respektování individuality pacienta, s ohledem na konkrétní podmínky a objektivní možnosti.

zákon č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách

ČSARIM 2023



ČESKÁ SPOLEČNOST ANESTEZIOLOGIE, RESUSCITACE
A INTENZIVNÍ MEDICÍNY ČLS JEP

CZECH SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGY
AND INTENSIVE CARE MEDICINE OF ČLS JEP



WWW.CSARIM.CZ

MEZIBOROVÉ STANOVISKO
(evidenční číslo ČSARIM: 32/2023)

K POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU ANDEXANET ALFA

1. Zvrátit antikoagulaci při životu ohrožujícím nebo nekontrolovatelném krvácení
2. Existence manuálu v rámci řízené dokumentace
3. Evidence aplikací u pacientů s následným debriefingem

Pracovní verze dokumentu pro aplikaci Ondexxya

- Dokument pro Komplexní Cerebrovaskulární Centrum (KCC)
- Dokument pro ARO, operativní obory + interní obory
- V přípravě jednotný dokument – řízená dokumentace pro NEMCB
- 9 amp á 200 mg - ARO
- 9 amp á 200 mg - OUP + KCC
- Zatím pouze v rámci Jihočeského kraje pouze v ČB – centralizace péče
???

KCC dokument Ondexxya



Doporučení k podání přípravku Ondexxya (NRO NČB)

Tento dokument poskytuje návod, u kterého pacienta, léčeného apixabanem nebo rivaroxabanem, zvážit podání antidota andexanet alfa (Ondexxya). Níže jsou uvedeny diagnózy a kritéria, při kterých lze podání preparátu zvažovat. Výčet není absolutní a kritéria nejsou nepodkročitelná, pouze slouží jako pomocný návod při rozhodování. Tento dokument je platný do doby vytvoření závazných doporučení příslušnými odbornými společnostmi nebo Nemocnicí České Budějovice, a.s.

Podání andexanetu alfa zvážit u pacientů s verifikovaným užíváním apixabanu či rivaroxabanu (hladina anti-Xa nebo DOASENCE) při:

A) hemoragická CMP

1) nutná kritéria (splnění všech)

- premorbidní mRS 0-2, pacient plně soběstačný, absence pokročilé demence
- invalidizující neurodeficit nebo potenciálně neinvalidizující neurodeficit a současně pozitivní spot sign

2) podporující kritéria

- věk do 80 let
- absence těžkého neurodeficitu
- absence těžké poruchy vědomí (GCS < 7)
- indikace neurochirurgického výkonu
- hematoma v zadní jámě lebni
- pozitivní spot sign na CTAG
- progredující neurodeficit
- progresse velikosti hematomu na kontrolním zobrazení

3) kritéria proti podání

- neinvalidizující neurodeficit bez progresse a negativní spot sign
- premorbidní mRS > 2, nesoběstačnost, demence

B) jiné urgentní situace v neurologii s potřebou neodkladné operace nebo invazivního výkonu: Např. TBI (traumatic brain injury), míšní komprese, komprese kaudy, purulentní neuroinfekce a podobně

Podání preparátu indikuje neurolog s přihlédnutím k výše uvedeným kritériím a předkládá ke schválení ARO lékaři. Podání preparátu schvaluje ARO lékař. V případě neschválení je ke zvážení podání Prothromplexu. Důvody indikace/kontraindikace, schválení/neschválení oba lékaři zapíší do NIS.

Při nutnosti urgentní operace rozhoduje o podání preparátu lékař indikující operaci. U TBI tedy rozhoduje o podání preparátu neurochirurg.

ARO dokument Ondexxya

Zásady podávání antidota DOAC Ondexxya

ARO NEMCB a.s.

Indikace:

Dle SPC-život ohrožující, chirurgicky neošetřitelné krvácení především do CNS a parenchymatózních orgánů s přihlédnutím na komorbiditu, věk a prognózu pacienta

Dávkování:

Ondexxya – při léčbě xabany (přímé inhibitory fXa) ve dvou dávkovacích schématech
V závislosti na poslední dávce - apixabanu ≤ 5 mg , nebo rivaroxabanu ≤ 10 mg v poslední dávce ,se využívá nízká dávka, nezávisle na uplynulé době od poslední dávky.
Nízká dávka: 400 mg bolus na 15 min, dále 480 mg kont. inf. na 2 hod

Při použití apixabanu > 5 mg, nebo rivaroxabanu > 10 mg v poslední dávce a od poslední dávky uplynulo méně než 8h, použije se vysoká dávka.
Vysoká dávka: 800 mg bolus na 30 min, dále 960 mg kont. inf. na 2 hod

Není-li známa velikost poslední dávky antikoagulancia nebo časový interval mezi poslední dávkou a epizodou krvácení, doporučení pro dávkování není k dispozici.

Podává se spolu s tranexamovou kyselinou 15 mg/kg

Schvalování:

Podání během anestezie indikuje ošetřující lékař po schválení s příslušným druhým lékařem dle pravidel oddělení, kde je pacient hospitalizován.

U RES pacientů indikuje ošetřující lékař příslušné stanice po vzájemné domluvě s druhým lékařem RES stanice s odbornou způsobilostí nebo s operátorem, v případě plánovaného urgentního operačního výkonu. Oba svou indikaci eventuelně neindikaci napíší do NIS.

Nemocnice ČB

01 - 08/ 2024 celkem 9 pacientů

Pojišťovna	Číslo pojištěnce	Odbornost	Obor	Kód léku	Název léku	Množství
111	1943	2T9	neurologie	238451	ONDEXXYA	1,25
111	1944	7T8	ARO	238451	ONDEXXYA	2,25
111	1945	5T1	chirurgie	238451	ONDEXXYA	1
111	1946	5T6	neurochirurgie	238451	ONDEXXYA	2,25
111	1952	7T8	ARO	238451	ONDEXXYA	1,25
111	1961	2T9	neurologie	238451	ONDEXXYA	1,25
111	1965	5T6	neurochirurgie	238451	ONDEXXYA	2,1
201	1948	5T6	neurochirurgie	238451	ONDEXXYA	1,25
207	1939	5T1	chirurgie	238451	ONDEXXYA	1

Kazuistiky - 7 pacientů

Pojišťovna	Číslo pojištěnce	Odbornost	Obor	Kód léku	Název léku	Množství
111	1943	2T9	neurologie	238451	ONDEXXYA	1,25
111	1944	7T8	ARO	238451	ONDEXXYA	2,25
111	1945	5T1	chirurgie	238451	ONDEXXYA	1
111	1946	5T6	neurochirurgie	238451	ONDEXXYA	2,25
111	1952	7T8	ARO	238451	ONDEXXYA	1,25
111	1961	2T9	neurologie	238451	ONDEXXYA	1,25
111	1965	5T6	neurochirurgie	238451	ONDEXXYA	2,1
201	1948	5T6	neurochirurgie	238451	ONDEXXYA	1,25
207	1939	5T1	chirurgie	238451	ONDEXXYA	1

1943 žena – iCMP zadní jámy lební

Anamnéza: náhrada AO chlopně, paroxysmální FIS na DOAC terapii Eliquis 5 mg

NO: ZZS pro náhle vzniklé vertigo s vegetativní nestabilitou, periferní vestibulární syndrom vpravo.

CT mozku: subakutní ischemie L mozečkové hemisféry, doplněno CT-AG , které bez nálezu stenózy či okluze tepen.

Průběh: NEO JIP: EKG FiS, antiemetika k tlumení symptomů vertiga, při vědomí, ale postupně zpomalené PMT, bolesti hlavy, obraz celkové schvácenosti.

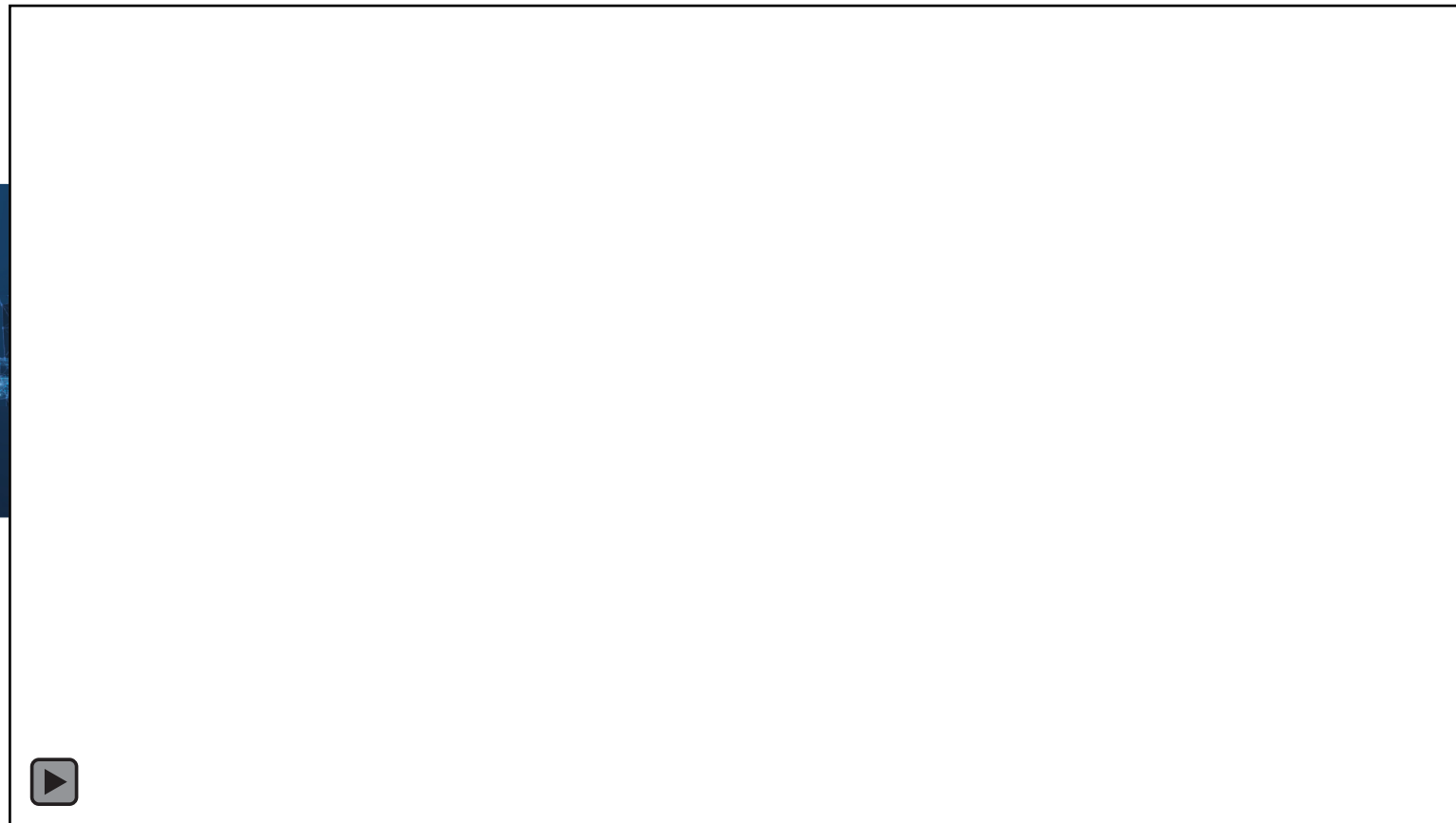
Kontrolní CT mozku: progresse edému ischemie, obstrukční hydrocephalus, známky intrakraniální hypertenze

Konzilium neurochirurg: indikace k akutní dekompresní kraniektomii okcipitálně vlevo

Vzhledem k užití ranní dávky DOAC (apixaban), nutná urgentní operace,

indikace k podání **Ondexxya 400 mg + 480 mg**

CT mozku



Při překladu na RHB : Pacientka překládána ve stabilním stavu, KP kompenzována, mírná instabilita stoje a chůze, jinak bez neurodeficitu. Schopna chůze v chodítku.

zdroj obrazové dokumentace: archiv autora

1944 muž - trauma DK

Anam: hypertenze, ICHS, CABG bypass 2005, DM II., FiS - Eliquis, st.p. femoropopliteálním bypassu pro ICHDK LDK

Chronická medikace: Eliquis, Verospiron, Furon, Lantus, Luxiga

NO: polymorbidní pacient, GCS 15, devastační poraněním PDK v oblasti hlezna sekačkou na trávu - ztrátové poranění skeletu talu, kompletní lacerace mediálního svazku, Achillovy šlachy, vazivového aparátu hlezna, od LZS turniket, CT Ag stop na a. tibialis posterior, končetina hraničně prokrvená. Přijat na TRO JIP, turniket sejmut, ihned prokrvácený obvaz, indikace k operační revizi urgentně, na OS přivezen s TK syst 55 mmHg, opět turniket, rovnou k amputaci PDK v bérce.

Pro anamnézu Eliquis - na OS podána v maximálním dávkování **Ondexxya 800+960 mg.**

Pro krevní ztrátu podány EBR 4x a MP 2x, fibrinogen 4 g.

Podpora Noradrenalinem max. do 0,2 ug/kg/min. Provedena amputace v bérce.

Po výkonu překlad na ARO RES, progresí vaskoplegie, Noradrenalin 1,0 mikro a více, deprese ST na EKG, echo TTE srdce difuzní hypokineza EF LKS 20%, Milrinon, 0,4 mikro, elevace laktátu, stav kritický nebyl kardiologem indikován SKG, kardiogenní šok, **exitus letalis**

Subtotální amputace PDK



1946 žena – ICH T

Anam: Dyslipidémie, hypertenze, DM II, Hypoteroza - stp thyroidektomii, paroxysmální FIS - st.p. RFA, antiarytmická terapie, antikoagulace,

Chronická medikace : Xarelto 20 mg

NO: subj. bolest hlavy, obj. při vědomí, těžká expresivní fatická porucha, přechodně orientovaná, výzvě vyhoví, rozumí, na KK v Ming bez poklesu na HKK i DKK, jazyk plazí středem, zornice izo, foto ++.

Statim CT - nález atypického ICH T I sin, dle CTAG spot sign, bez průkazu aneu, AVM, ICH score 0,

Ondexxya v maximálním dávkování 800 + 960 mg.

Průběh: další 2 kontrolní CT, bez sing progrese, ICH řešen konzervativně, upravena antiHT medikace, nasazen LMWH.

CT mozku



Při překladu: subj. cítí se dobře, uvědomuje si poruchu řeči, bez bolesti, při vědomí, spolupracuje, orientovaná, KP komp, expresivní fatická porucha nadále, výzvě vyhoví, na KK bez deficitu,

zdroj obrazové dokumentace: archiv autora

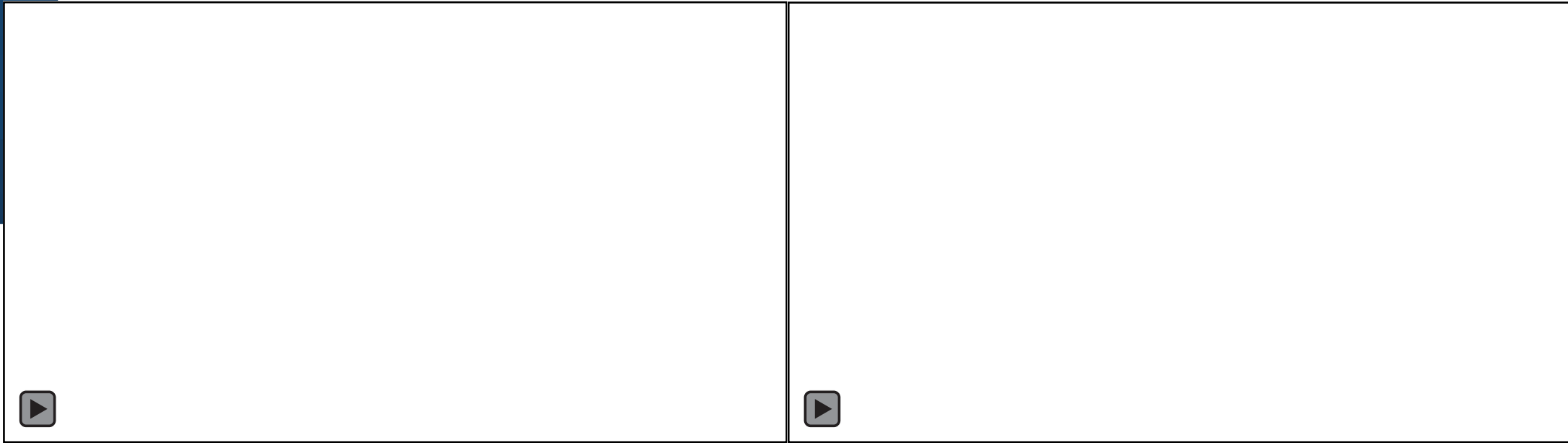
1952 muž ASDH

Anamnéza: Hypertenze, FiS, dyslipidemie, myasthenia gravis - okulární forma, DM II typu

Chronická medikace: Mestinon, Eliquis 5mg 1-0-1 tbl., Prestarium, Concor, Jardiance, Cordarone, Kalnormin, Pragiola

NO: během odpoledne bolesti hlavy a nauzea, ve 21:00 zhoršení stavu - porucha řeči, hemiparéza, hypertenzní špička, ZZS, transport na KCC. Vstupní CT + CTAg s nálezem ASDH vlevo 2 cm s přetlakem, není tepenný uzávěr či aneurysma. GCS 14 podána **Ondexxya 400 mg bolus + 480 mg, indikován k operačnímu výkonu na NCHO** udržovací dávka, Exacyl 1g. Po výkonu na ARO RES k další péči. st.p. evakuaci ASDH vlevo

CT mozku



Stav pacienta po operačním výkonu: 2 dny po výkonu extubován, GCS 14, kolekce tekutiny v místě dekompresní kraniotomie, susp hygrom, operační revize, zavedení komorové drenáže, přeložen na NCHO, dále po extrakci KD hemocephalus, SDH, porucha vědomí GCS 7, opět operační revize, po vysazení sedace přetrvává porucha vědomí, extenze na bolest, bronchopneumonie, vasoplegie, vasopresory, oligurie, dále terapie nerozšiřována, exitus letalis po 23 dnech hospitalizace

zdroj obrazové dokumentace: archiv autora

1961 žena ICH BG

Anamnéza: hypertenze, FiS, st.p. hysterektomii, migrenozní cefalea se zrak. Aurou, úzkostná porucha

Chronická medikace: Eliquis 5 1-0-1, Lipertance, Neurol, Detralex, Pangrol, Lipanthyl

NO: probuzena bolestí hlavy, přítomna levostranná hemiparéza lehká. Eliquis 5 mg večer užila, na CT hemiparéza l.sin. progresse parézy na LDK, dysartrie. Dle CTA mozku IC krvácení v BG l.dx., bez jasného zdroje korekce hypertenze, **podána Ondexxya 400 mg + 480 mg.**

CT mozku



Pacientka přeložena na NEO NEMTA neurologicky lehká cpn VII vlevo, lehká levostranná hemiparéza.

zdroj obrazové dokumentace: archiv autora

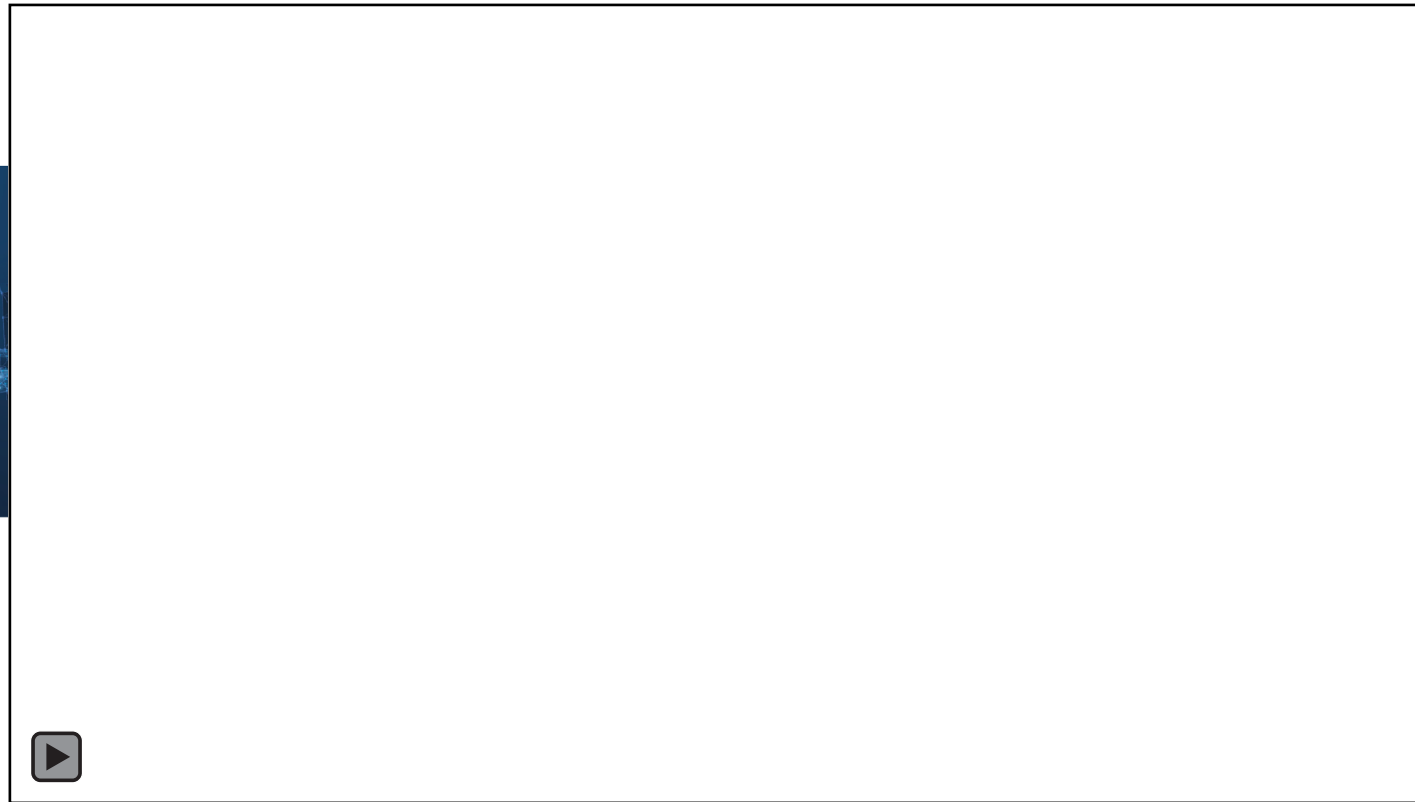
1948 muž SAK zadní jáma

Anamnéza: Hypertenze, stp. CHCE, FiS

Chronická medikace: Propafenon, Prestarium, Xarelto 20mg tbl

NO: hospitalizace na INT Tábor pro dehydrataci a tachyFiS, následně doma pád s úderem do hlavy, postupně horšení stavu vědomí, proto provedeno CT - CT/CTAG: SAK zadní jámy, masivní tříkomorový hydrocephalus, bez zdroje krvácení, Xarelto 20mg, subj.: nyní nelze, obj.: GCS9 bez jasné lateralizace na KK, výzvě nevyhoví, spontánní hybnost zachována, nekomunikuje, progredující neurodeficit, meningeální, **podání Ondexxya 400 mg + 480 mg**, indikace NCH výkonu zavedení KD,

CT mozku



Při překladu: subj. bez potíží, bolesti neuguje obj. při vědomí, GCS 15, komunikuje, pomalejší PMT tempo, na HK i DK bez deficitu, KD ex,

zdroj obrazové dokumentace: archiv autora

1939 muž NPB - APE

Anamnéza: CHSS (EF LKS 35-40 %), s ICHS (PCI ACD + DES 6/2022) TR III.-IV. st., st.p. implantaci KS pro SSS, upgrade na BiV, NYHA III, MR II.st, TR III.-IV.st.

Chronická medikace: Coryol Furorese Cordarone Verospiron JardianceAtoris Controloc, Eliquis 2,5mg 1-0-1

NO: 4 dny bolest břicha v pravé polovině, nezvracel, stolice byla včera, dle CT břicha apendicitida akutní, indikován k operaci,

Chirurg indikoval podání **Ondexxya 400 + 400 mg na 2 hod**

Průběh hospitalizace : provedena appendektomie - pokročilý nález, pooperační průběh nekomplikovaný, pacient propuštěn do domácího ošetřování

Doasense - POCT prostředek pro rychlé a jednoduché potvrzení nebo vyloučení efektu léčby medikamenty typu DOAC

Testované parametry

inhibitory trombinu + inhibitory faktoru Xa

Princip vyšetření

močová analýza pomocí testovacích proužků
vyhodnocení barevné změny testovacího pole: vizuálně nebo pomocí
čtečky trvání testu: 10 minut (inkubace)

An accurate point-of-care test for detecting direct oral anticoagulants

DOASENSE is a single-use, point-of-care urine strip test that is used to detect direct oral anticoagulants (DOACs) in urine.



Objektivizace stavu koagulace - DOAC



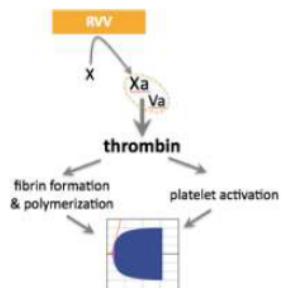
ClotPro® DOAC assays

Innovative tests for new therapeutics

RVV-test

Detection of clotting via FXa - thrombin

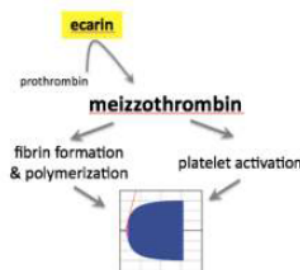
Direct activation of FXa by the russel's viper snake venom (RVV)



ECA-test

Detection of clotting via direct activation of prothrombin

Direct activation of prothrombin by the saw-scaled viper venom

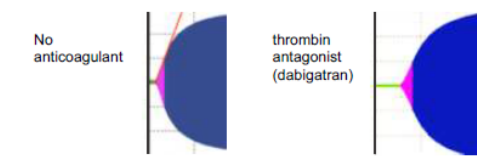
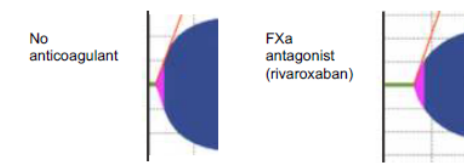


In a study 100 samples from individuals without anti-coagulant therapy had all **CTs < 100 s** in RVV-test (range: 46-81 s).

In a study including patients under FXa inhibitor treatment (edoxaban, rivaroxaban or apixaban, n=90) plasma concentrations of FXa inhibitors ≥ 50 ng/ml (n = 68) were associated with **CTs ≥ 100 s** in RVV-test (range: 119-393 s).

In a study 90 samples from individuals without anti-coagulant therapy all had **CTs < 180 s** in ECA-test (range: 65-125 s).

In a study including patients under dabigatran treatment (n=125), dabigatran plasma concentrations of ≥ 50 ng/ml (n=68) were associated with **CTs ≥ 180 s** in ECA-test (range: 226-1106 s).



RVV-test CT is prolonged by

- ▶ **direct FXa antagonists**
- ▶ but also by...
 - direct thrombin antagonists
 - LMWH (from about 0.4 anti-Xa U/ml)
 - UFH (high sensitivity)
 - Vitamin K antagonists (2 vitamin K dependent factors)
 - hemodilution / lack of fibrinogen (theoretical)

ECA-test CT is prolonged by

- ▶ **direct thrombin antagonists**
- ▶ but also by...
 - Vitamin K antagonists (theoretical)
 - hemodilution / lack of fibrinogen (theoretical)
- ▶ not affected by:
 - LMWH / UFH
 - direct FXa antagonists

Chronická medikace pacienta

eRecept NIS SUKL – náhled do lékového záznamu

[378/2007 Sb. Zákon o léčivech, § 81d odst. 3 a 4](#)

Lékový záznam

Lékový záznam umožňuje pacientovi, lékaři, farmaceutovi a klinickému farmaceutovi nahlížení na údaje o **humánních léčivých přípravcích předepsaných a vydaných konkrétnímu pacientovi**, které jsou obsažené v centrálním úložišti elektronických receptů,

Chce-li lékař nebo klinický farmaceut poprvé nahlédnout do lékového záznamu pacienta, je lékový záznam pacienta **zpřístupněn lékaři a klinickému farmaceutovi až po prokázání totožnosti pacienta u poskytovatele zdravotních služeb**; tato podmínka nemusí být splněna pro lékaře a klinické farmaceuty u poskytovatele, u kterého již v rámci poskytnutí zdravotní služby byl pacientovi předepsán elektronický recept a na tento recept bylo pacientovi vydáno alespoň jedno balení humánního léčivého přípravku. **Totožnost pacienta se prokazuje prostřednictvím systému eRecept ověřením čísla identifikačního dokladu pacienta nebo jeho zákonného zástupce v základním registru obyvatel.**

9 podání Ondexxya 01-08/2024

Závěr:

Převažuje počet pacientů s intrakraniální patologií, krvácení, expanzivně se chovající ischemie mozku*, urgentní operační řešení nitrolební hypertenze*

Konsensus pro podání antidota

1. Minimalizace objemu hematomu při funkční antikoagulaci (čas – nitrolební hypertenze)
2. Zvážit u krvácení, kde lze lokalizovat zdroj, ošetření chirurgem, traumatologem, následně kontrola schopnost koagulovat, krevní ztráta, Ery MP, PCC, Fibrinogen...je třeba ještě Ondexxya ?
3. Prognóza nemocného, zvrátitelnost nepříznivého stavu, smysluplnost terapie
4. Zvážit a přemýšlet o možnosti endovaskulární zástavě krvácení – intervenční radiolog
5. Myslet na finanční náklady, úhrada pojišťovnou

*indikováno jako profylaxe krvácení během výkonu, off-label použití



Děkuji za pozornost

VÍC NEŽ NEMOCNICE

www.nemcb.cz



NEMOCNICE
ČESKÉ BUDĚJOVICE, a.s.