

# Opdateret RADS vejledning om blødning under antitrombotisk behandling

Jakob Stensballe

*Overlæge, PhD*

*Lægefaglig ansvarlig for Region H's Blødningsvagt*

*Transfusionsmedicinsk Enhed, Rigshospitalet*

*Blodbanken i Region H*

[stensballe@rh.dk](mailto:stensballe@rh.dk)

**COI: No**



# 700.000 danskere



AFLI	100.000
IHD	300.000
AKS	10.000
TP	200.000
Apopleksi	50.000
VTE	20.000



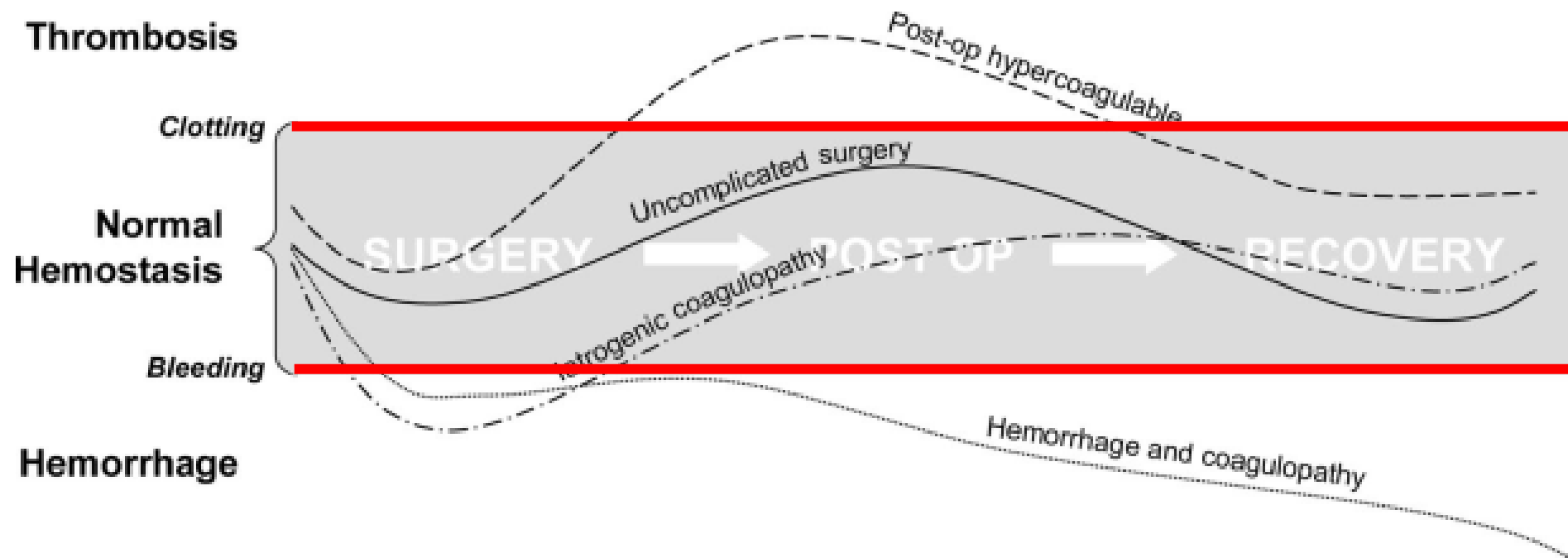
10-15%  
oplever blødning som  
kræver hospitalskontakt  
~ 100.000



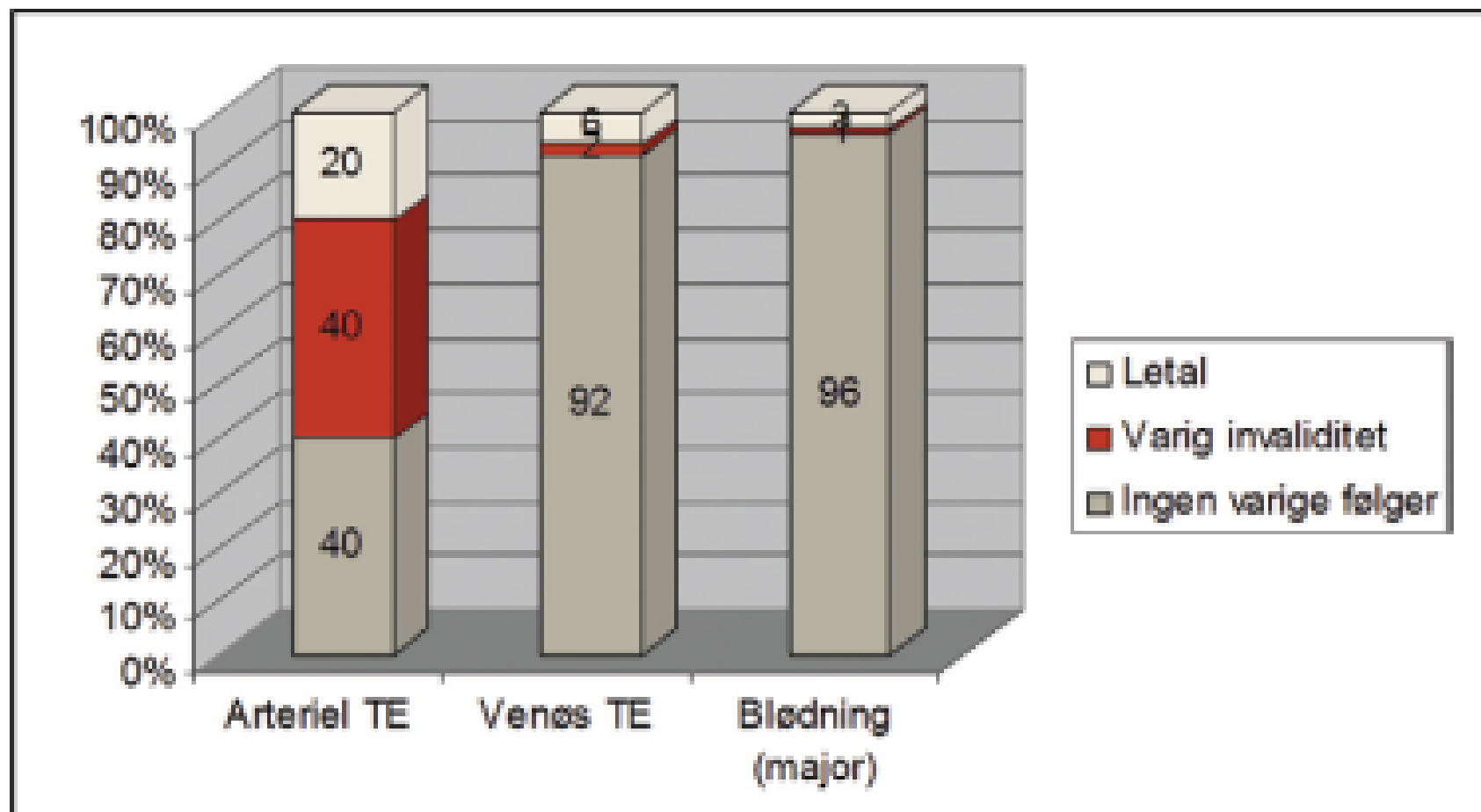
600.000 operationer



# Balanceret hæmostase!



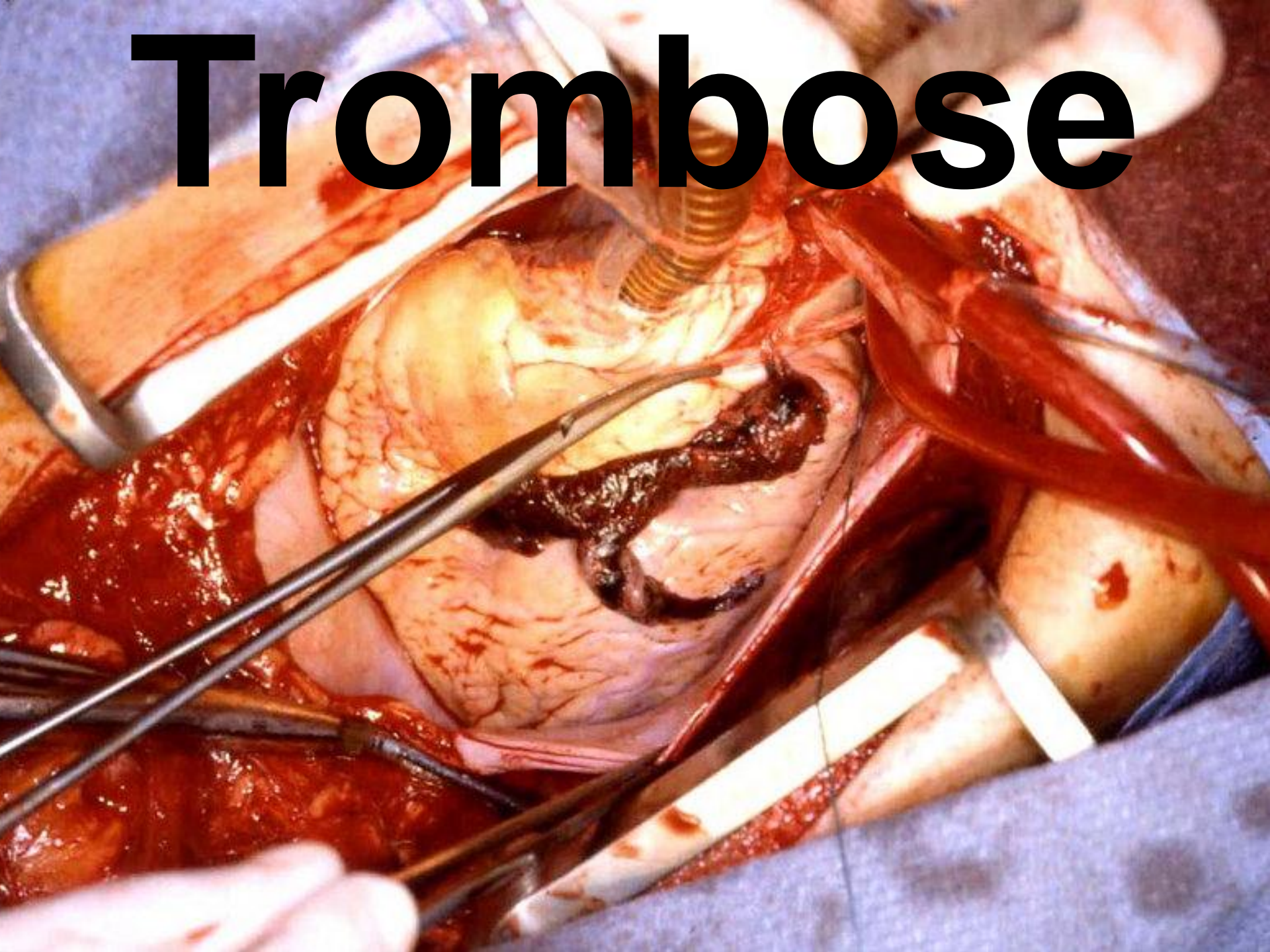
Figur 5: Skøn over hyppighed af invaliditet og død ved tromboemboliske og hæmorrhagiske komplikationer



Modificeret efter Kearon & Hirsh (35).

(35) Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336(11):1507-11

# Trombose





# Trombose



# Antitrombotika

## Koagulationshæmmere

## Trombocythæmmere



## » Retningslinjer for Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling

Udarbejdet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase – et tværfagligt selskab med fagområde under Organisationen af Lægevidenskabelige Selskaber

<http://www.dsth.dk>



*Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase etablerede i 2006 en arbejdsgruppe repræsenterende talrige videnskabelige selskaber med det kommissorium at formulere nationale retningslinjer for håndtering af antitrombotisk behandling i forbindelse med invasive procedurer. Nu er den her i 2. revideret udgave!*

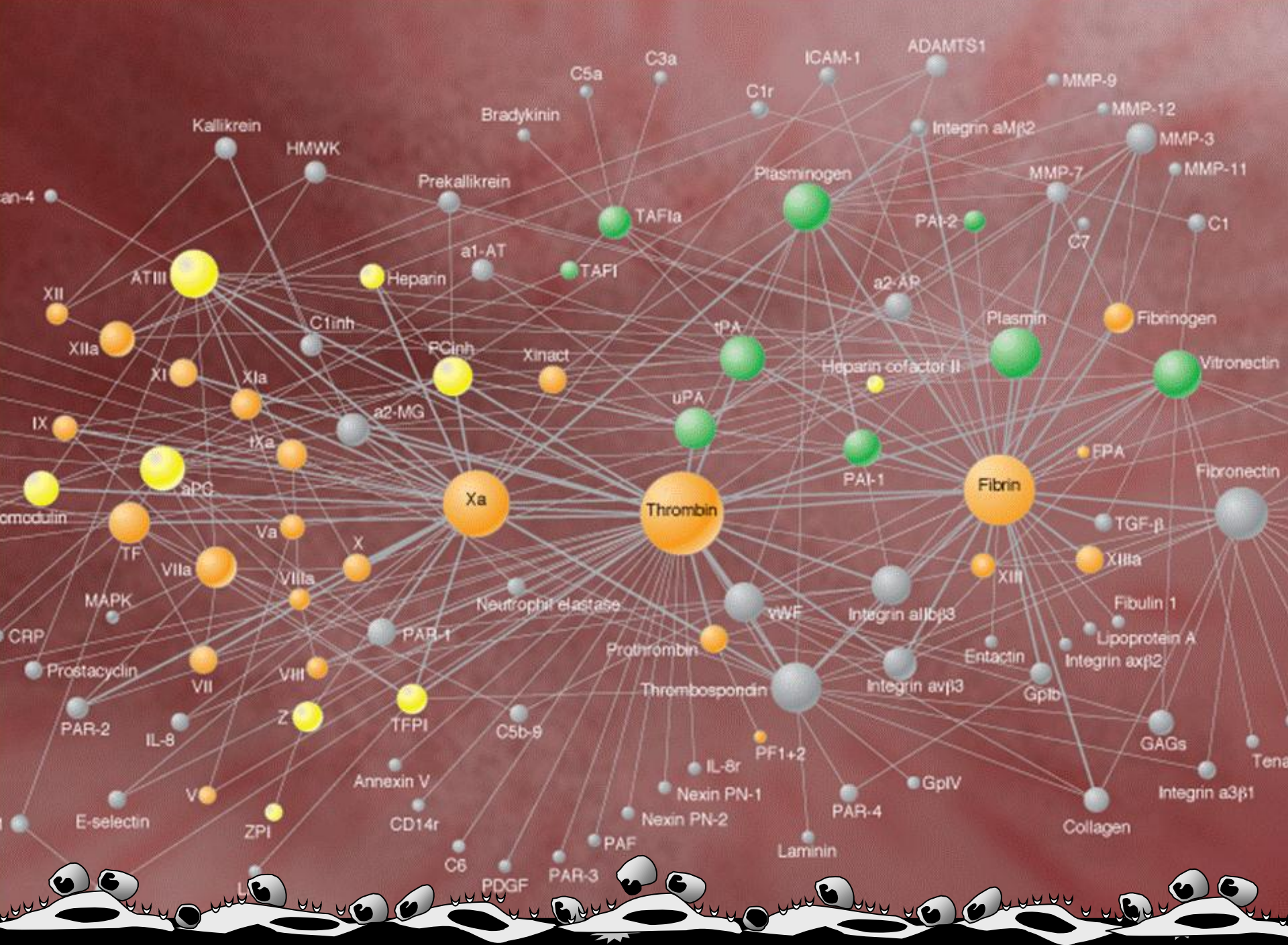


Dansk Cardialogisk Selskab  
og Dansk Selskab for Apopleksi www.cardio.dk  
Dansk Thoraxkirurgisk Selskab  
Dansk Selskab for Klinisk Biokemi  
Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

**Antitrombotisk behandling  
ved kardiovaskulære  
sygdomme  
»Trombokardiologi«**

<http://www.cardio.dk/>

**DCS vejledning  
2012 . Nr. 3**





# **HVORDAN BEHANDLES BLØDNING?**

# Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) skal bl.a. sikre en ensartet anvendelse af dyr sygehusmedicin på tværs af regioner og sygehuse

## BEHANDLINGS- VEJLEDNINGER

Blod og plasma

Gigt

Gynækologi og fødsler

Hjerte-kredsløb

Hud

Immunhæmmende  
medicin

Infektioner

Kræft

Luftveje

Mave-tarm

Nervesygdomme

Psykatri

Røntgen

Stofskifte

Øjensygdomme

### Fagudvalgets sammensætning

**Anna-Marie Bloch Münster**, ledende overlæge, Ph.d. **formand**, Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase samt Dansk Selskab for Klinisk Biokemi  
**Ole Thorlacius-Ussing**, professor, overlæge dr. med, Reg. Nordj.  
**Lars Frost**, overlæge, dr. med. Ph.d., Region Midtjylland  
**Palle Mark Christensen**, speciallæge i almen medicin, Ph.d., Reg. Syd.  
**Gunnar Hagemann Jensen**, lektor, ledende overlæge Ph.D., Reg. Sjælland  
**Walter Bjørn Nielsen**, overlæge, Ph.d., Reg. Hovedstaden  
**Dorte Damgaard**, Afdelingslæge, afsnitsleder, ph.d., Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase  
**Axel Brandes**, klinisk lektor, overlæge dr.med., Dansk Cardiologisk Selskab  
**Carsten Toftager Larsen**, overlæge Ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab  
**Henrik Prinds Rasmussen**, speciallæge i almen medicin, kvalitetskonsulent i DAK-E, DAK-E  
**Peter Kampmann**, overlæge, Dansk Hæmatologisk Selskab  
**Finn Ole Larsen**, overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Onkologi  
**Hanne Krarup Christensen**, overlæge, Ph.d., Dansk Neurologisk Selskab  
**Morten Schnack Rasmussen**, overlæge, Dansk Kirurgisk Selskab  
**Inger Olsen Yderstræde**, farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse  
**Ivan Brandslund**, professor, laboratorieforsker, dr. med., Dansk Selskab for Klinisk Biokemi  
**Jakob Stensballe**, overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin  
**Rune Pallesen**, speciallæge i almen medicin, inviteret af formanden  
**Janne Unkerskov**, speciallæge i almen medicin, medicinkonsulent, Dansk Selskab for Almen Medicin  
**Søren Paaske Johnsen**, cand.med., Ph.d., Dansk Epidemiologisk Selskab  
**Steen E. Husted**, ledende overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi  
**Jørn Dalsgaard Nielsen**, overlæge dr. med., inviteret af formanden  
**Berit Lassen**, speciallæge i almen medicin, inviteret af formanden

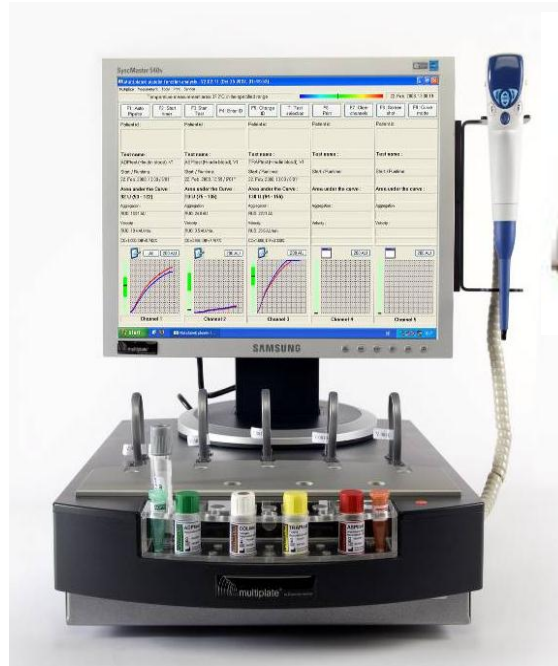
## **Blødning under antitrombotisk behandling**

**Supplement til RADS-vejledninger om antitrombotisk behandling**

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	Se baggrundsnotaterne for antitrombotisk behandling september 2015 på rads.dk
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	<p><b>Jakob Stensballe</b>, Overlæge, Ph.d, Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, koordinator af arbejdsgruppen.</p> <p><b>Anna-Marie Bloch Münster</b>, Ledende overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase.</p> <p><b>Rune Pallesen</b>, Praktiserende læge, Dansk Selskab for Almen Medicin.</p> <p><b>Peter Kampmann</b>, Overlæge, Dansk Hæmatologisk Selskab.</p> <p>Review:</p> <p><b>Jørn Dalsgaard Nielsen</b>, Overlæge, Videnscenter for AK-behandling.</p> <p><b>Morten Schnack Rasmussen</b>, Overlæge, Dansk Kirurgisk Selskab.</p>



# Først.....Monitores😊



**Skema 2: Tilgængelige laboratorieanalyser til monitorering af antitrombotika af typen koagulationshæmmere**

Type	Lægemiddel		Laboratorieanalyser									
	Gruppe	Generisk navn	INR	APTT	ACT	TRC	Anti-Xa <sup>£</sup>	ECT	dTT	TRC funktion	VHA <sup>\$</sup>	
Parenteral	Hepariner	Ufraktioneret heparin	-	+/#	+/#	-	+/#	-	-	-	-	+
		Dalteparin										
	Lav-molekylære Hepariner	Enoxaparin	-	(+)	-	-	+/#	-	-	-	-	+
		Tinzaparin										
Peroraal	Pentasaccharider	Fondaparinux	-	-	-	-	+/#	-	-	-	-	+
	Direkte trombinhæmmer	Dabigatran-etexilat	(+)	+	-	-	-	+/(#)	+/(#)	-	-	+
		Vitamin K-antagonist	Warfarin	+/#	+	-	-	-	-	-	-	-
		Phenprocoumon	+/#	+	-	-	-	-	-	-	-	(+)
Direkte faktor Xa-hæmmere	Apixaban	(+)	(+)	-	-	+/(#)	-	-	-	-	-	+
	Rivaroxaban	(+)	(+)	-	-	+/(#)	-	-	-	-	-	+

**INR** = International Normalized Ratio; **APTT** = Aktiveret partiel tromboplastintid; **ACT** = Aktiveret koagulationstid; **TRC** = Trombocyttar; **Anti-Xa** = Antikoagulations faktor Xa aktivitet = P-heparin, lav molmasse (enz.); **ECT** = Ecarin koagulationstid; **dTT** = Fortyndet trombintid. **TRC funktion** = Trombocyt funktionsanalyser fx Multiplate<sup>®</sup>, Verify Now<sup>®</sup>, PFA-100<sup>®</sup>, TEG Platelet Mapping<sup>®</sup> etc; **VHA** = Viscoelastic haemostatic assays fx. TEG<sup>®</sup> (Thrombelastografi) eller ROTEM<sup>®</sup> (Thromboelastometri).

# Blødning under antitrombotisk behandling

## Supplement til RADS-vejledninger om antitrombotisk behandling

**Figur 1: Klinisk klassifikation af blødning**

Klassifikation af blødning	Eksempel	Handling	Behandlingsprincip
<b>Livstruende blødning</b>			
<b>Livstruende</b>	Betydende intrakraniell blødning. Blødning med hypovolæmi.	Håndtere truende klinisk situation. Sikre kirurgisk hæmostase. Revertere antitrombotisk behandling under hensyntagen til tyngde af indikation for denne.	<b>Revertere</b>
<b>Kontrollabel Blødning</b>			
<b>Alvorlig</b>	Visse, mindre intrakranielle blødninger. GI-blødning uden hypovolæmi. Hb-fald mere end 1,2 mmol/L. Gentagne Moderate blødningsepisoder.	Pauserer den antitrombotiske behandling. Håndtere blødning klinisk. Overveje brug af hæmostatiske blodkomponenter og farmaka for opnå grad af revertering.	<b>Pauserer</b>
<b>Moderat</b>	Subkutane / intramuskulære blødninger. Vedvarende slimhindeblødning. Spontane hudblødninger på ikke-stødsteder. Gentagne milde blødningsepisoder.	Overveje og revurdere indikation og blødningsrisiko. Overveje andre årsager, komorbiditeter eller interaktioner. Blødningsanamnese med tidligere tendens til blødning fra hud/slimhinde, ved kirurgi og i familien.	<b>Overveje</b>
<b>Mild</b>	Blødning ved barbering. Næseblod der kan stoppes. Små hudblødninger på stødsteder. Forlænget menses.	Fortsætte antitrombotika	<b>Fortsætte</b>

## **Blødning under antitrombotisk behandling**

**Supplement til RADS-vejledninger om antitrombotisk behandling**

### **Mild blødning**

- Fortsæt den antitrombotiske behandlingen
- Overvej lokal behandling af blødning

### **Moderat blødning**

- Overvej lokal behandling af blødning
- Overvej indikation, blødningsrisiko og intensitet af den antitrombotiske behandling
- Overvej at fortsætte behandlingen under øget kontrol

## **Blødning under antitrombotisk behandling**

### **Supplement til RADS-vejledninger om antitrombotisk behandling**

#### **Alvorlig blødning**

- Pauser behandling
- Ved tvivl, søg rådgivning hos lokal blødnings-/koagulations-ekspertise
- Monitorer den antitrombotiske behandling, hvis muligt, se tabel 2 & 3, og foretag standard hæmostasemonitorering\*
- Find årsag til blødning og stop den, hvis kirurgisk muligt (overvej anvendelse af lokale hæmostasemidler)
- Overvej revertering i forhold til indikation, blødningens karakter og lægemiddel
- Følg op på intervention og genovervej behandlingsstrategi i forhold til klinisk tilstand og hæmostasemonitorering
- I rolig fase overvejes genoptagelse af antitrombotisk behandling i henhold til indikation – se PRAB-retningslinien (14)

## **Blødning under antitrombotisk behandling**

### **Supplement til RADS-vejledninger om antitrombotisk behandling**

#### **Livstruende blødning**

- Symptomatisk behandling i henhold til ABC-princippet
- Ved hypovolæmi erstattes det tabte blodvolumen med blodprodukter i balance som SAGM (erythrocytkoncentrat) 3 : plasma 3 : Trombocyt koncentrat 1 (11)
- Søg rådgivning hos lokal blødnings-/koagulations-ekspertise
- Monitorer den antitrombotiske behandling, hvis muligt, se tabel 2 & 3, og foretag standard hæmostasemonitorering\*
- Find årsag til blødning og stop den, hvis kirurgisk muligt (overvej anvendelse af lokale hæmostasemidler)
- Reverter den antitrombotiske effekt – helt eller delvis – og monitorer dette!
- Pauser behandling, og overvej at reducere absorptionen af ny-indtaget lægemiddel fx aktiv kul 50 g (mindre end 2 timer), samt at øge eliminationen
- Følg op på intervention og genovervej behandlingsstrategi i forhold til klinisk tilstand og hæmostasemonitorering
- I rolig fase overvejes genoptagelse af antitrombotisk behandling i henhold til indikation – se PRAB-retningslinien (14)

# Blødning under antitrombotisk behandling

## Supplement til RADS-vejledninger om antitrombotisk behandling

**Figur 3: VKA – specifik behandling**

**Alvorlig**

- Pauser behandling

**Figur 4: U**

**Alvorlig**

**Figur 5: Fondaparinux - specifik behandling**

**Alvorlig**

- Pauser behandling

**Figur 8. Acetylsalicylsyre, clopidogrel, prasugrel**

**Alvorlig**

- Pauser behandling
- Monitorer
  - a. Mål TRC, samt TRC fr
  - b. Foretag standard hæ
- Overvej revertering i forhold til indikation (forsigtighed her med)
  - Tranexamsyre 1-2 g
  - Trombocyt koncentrat

**Figur 7.5: Orale direkte trombinhæmmere (dabigatran) (28;31-39)**

**Alvorlig blødning**

- Pauser behandling
- Monitorer
  - De mest specifikke analyser er dTT eller ECT (begge forhøjet ved effekt), ellers TEG® (R-tid forhøjet) eller ROTEM® (CT forhøjes). APTT er forhøjet ved overdosering, men kan være normal ved terapeutisk effekt.
- Genetabler renal elimination/clearance eller overvej primært hæmodialyse alternativt hæmodiafiltration afhængig af tilgængelighed
- Overvej at reducere absorptionen af nyindtaget lægemiddel (inden for 2 timer) med fx aktiv kul 50 g eller 1 g pr kg legemsvægt
- Overvej revertering i forhold til svar på monitorering af antitrombotisk behandling, indikation og blødningens karakter med protrombinkompleks koncentrat – 25 IE/kg evt. gentaget i henhold til monitorering og blødning
- Søg råd hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!
- I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling

**Livstruende blødning**

- Søg råd tidligst muligt hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!
- Pauser behandling
- Monitorer
  - De mest specifikke analyser er dTT eller ECT (begge forhøjet ved effekt), ellers TEG® (R-tid forhøjet) eller ROTEM® (CT forhøjes). APTT er forhøjet ved overdosering, men kan være normal ved terapeutisk effekt.
  - Foretag standard hæmostasemonitorering\*
- Overvej revertering. Det er en forudsætning at dabigatran effekten påvises og at rådgivning søges hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning. Hvis revertering vælges ud fra risiko analyse (obs. trombose) anvendes idarucizumab 5 g i to konsekutive infusioner (2 x 2,5 g/50 ml) over 5-10 minutter
- Gentag monitorering 30 min efter revertering med idarucizumab. Ved fortsat manglende blødningskontrol og bekræftet tegn til fortsat dabigatran effekt kan gentaget dosis idarucizumab overvejes (søg råd)
- Hvis idarucizumab ikke er tilgængelig, overvej da i stedet revertering med protrombinkompleks koncentrat – 25 IE/kg evt. gentaget i henhold til monitorering
- Genoptagelse af koagulationshæmmende behandling har høj prioritet; således kan man 6 timer efter klinisk blødningskontrol opstarte koagulationshæmmende behandling med lavmolekylær heparin (LMH) s.c., se nedenfor (CNS blødning med risiko for hæmatomvækst medfører længere interval før opstart af LMH, søg råd!). LMH fortsættes indtil genoptagelse af oral koagulationshæmmende behandling.

Et af nedenstående	6 timer efter blødningskontrol	Næste dag (dag 1)	Følgende dage (dag 2 og efterflg. dage)
LMH			
Tinzaparin	4500 IE sc	100 IE / kg x 1	100 IE / kg x 2
Fragmin	5000 IE sc	100 IE / kg x 1	100 IE / kg x 2
Enoxaparin	40 mg sc	1 mg / kg x 1	1 mg / kg x 2

**Figur 6: U**

**Alvorlig**

**Figur 7: U**

**Alvorlig**

**Figur 8: U**

**Alvorlig**

**Figur 9: U**

**Alvorlig**

**Figur 10: U**

**Alvorlig**

**Figur 11: U**

**Alvorlig**

**Figur 12: U**

**Alvorlig**

**Figur 13: U**

**Alvorlig**

**Figur 14: U**

**Alvorlig**

**Figur 15: U**

**Alvorlig**

**Figur 16: U**

**Alvorlig**

**Figur 17: U**

**Alvorlig**

**Figur 18: U**

**Alvorlig**

**Figur 19: U**

**Alvorlig**

**Figur 20: U**

**Alvorlig**

**Figur 21: U**

**Alvorlig**

**Figur 22: U**

**Alvorlig**

**Figur 23: U**

**Alvorlig**

**Figur 24: U**

**Alvorlig**

**Figur 25: U**

**Alvorlig**

**Figur 26: U**

**Alvorlig**

**Figur 27: U**

**Alvorlig**

**Figur 28: U**

**Alvorlig**

**Figur 29: U**

**Alvorlig**

**Figur 30: U**

**Alvorlig**

**Figur 31: U**

**Alvorlig**

**Figur 32: U**

**Alvorlig**

**Figur 33: U**

**Alvorlig**

**Figur 34: U**

**Alvorlig**

**Figur 35: U**

**Alvorlig**

**Figur 36: U**

**Alvorlig**

**Figur 37: U**

**Alvorlig**

**Figur 38: U**

**Alvorlig**

**Figur 39: U**

**Alvorlig**

**Figur 40: U**

**Alvorlig**

**Figur 41: U**

**Alvorlig**

**Figur 42: U**

**Alvorlig**

**Figur 43: U**

**Alvorlig**

**Figur 44: U**

**Alvorlig**

**Figur 45: U**

**Alvorlig**

**Figur 46: U**

**Alvorlig**

**Figur 47: U**

**Alvorlig**

**Figur 48: U**

**Alvorlig**

**Figur 49: U**

**Alvorlig**

**Figur 50: U**

**Alvorlig**

**Figur 51: U**

**Alvorlig**

**Figur 52: U**

**Alvorlig**

**Figur 53: U**

**Alvorlig**

**Figur 54: U**

**Alvorlig**

**Figur 55: U**

**Alvorlig**

**Figur 56: U**

**Alvorlig**

**Figur 57: U**

**Alvorlig**

**Figur 58: U**

**Alvorlig**

**Figur 59: U**

**Alvorlig**

**Figur 60: U**

**Alvorlig**

**Figur 61: U**

**Alvorlig**

**Figur 62: U**

**Alvorlig**

**Figur 63: U**

**Alvorlig**

**Figur 64: U**

**Alvorlig**

**Figur 65: U**

**Alvorlig**

**Figur 66: U**

**Alvorlig**

**Figur 67: U**

**Alvorlig**

**Figur 68: U**

**Alvorlig**

**Figur 69: U**

**Alvorlig**

**Figur 70: U**

**Alvorlig**

**Figur 71: U**

**Alvorlig**

**Figur 72: U**

**Alvorlig**

**Figur 73: U**

**Alvorlig**

**Figur 74: U**

**Alvorlig**

**Figur 75: U**

**Alvorlig**

**Figur 76: U**

**Alvorlig**

**Figur 77: U**

**Alvorlig**

**Figur 78: U**

**Alvorlig**

**Figur 79: U**

**Alvorlig**

**Figur 80: U**

**Alvorlig**

**Figur 81: U**

**Alvorlig**

**Figur 82: U**

**Alvorlig**

**Figur 83: U**

**Alvorlig**

**Figur 84: U**

**Alvorlig**

**Figur 85: U**

**Alvorlig**

**Figur 86: U**

**Alvorlig**

**Figur 87: U**

**Alvorlig**

**Figur 88: U**

**Alvorlig**

**Figur 89: U**

**Alvorlig**

**Figur 90: U**

**Alvorlig**

**Figur 91: U**

**Alvorlig**

**Figur 92: U**

**Alvorlig**

**Figur 93: U**

**Alvorlig**

**Figur 94: U**

**Alvorlig**

**Figur 95: U**

**Alvorlig**

**Figur 96: U**

**Alvorlig**

**Figur 97: U**

**Alvorlig**

**Figur 98: U**

**Alvorlig**

**Figur 99: U**

**Alvorlig**

**Figur 100: U**

**Alvorlig**

Pradaxa (dabigatran)



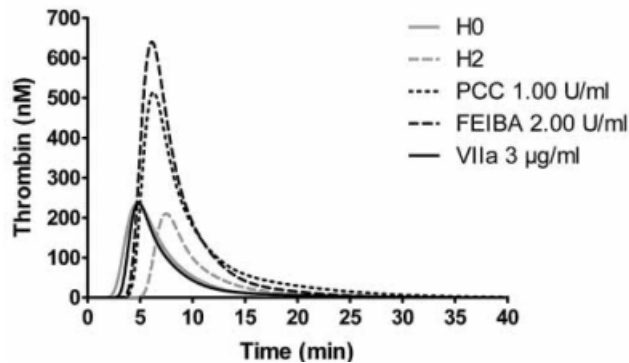
# Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban

A randomised crossover *ex vivo* study in healthy volunteers

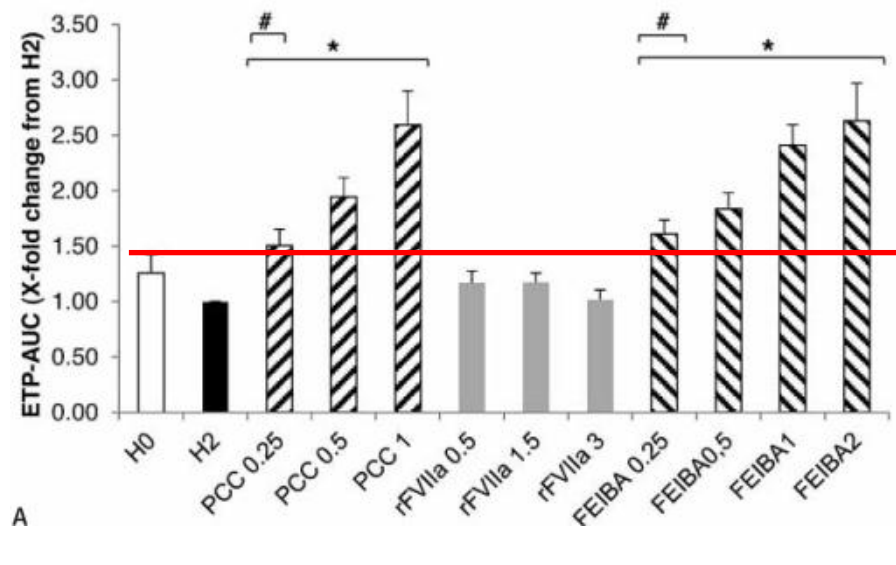
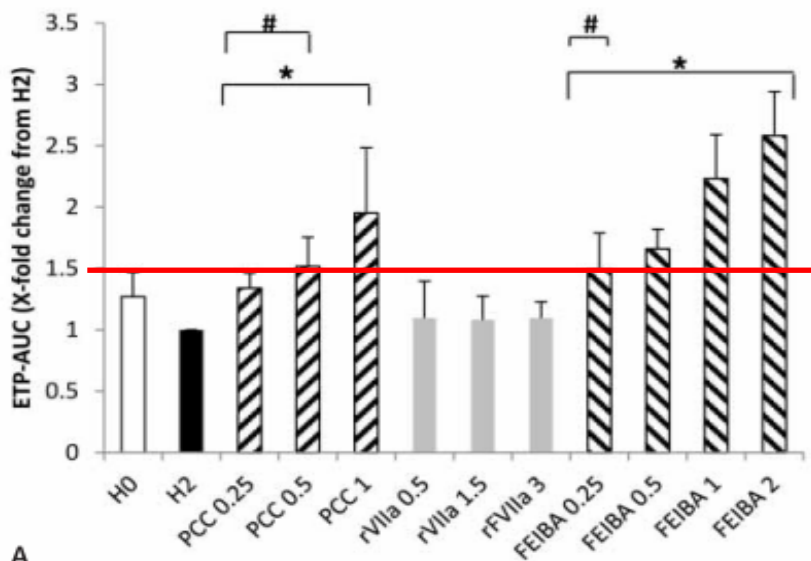
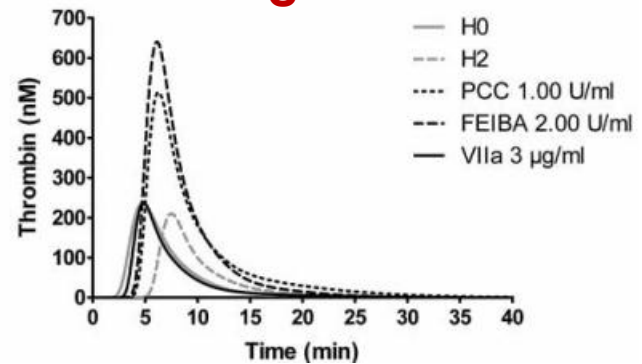
Raphael Marlu<sup>1</sup>; Enkelejda Hodaj<sup>2</sup>; Adeline Paris<sup>2</sup>; Pierre Albaladejo<sup>3,5</sup>; Jean Luc Crackowski<sup>2</sup>; Gilles Pernod<sup>4,5</sup>

## Healthy volunteers – *ex-vivo* Thrombin generation

### Rivaroxaban



### Dabigatran



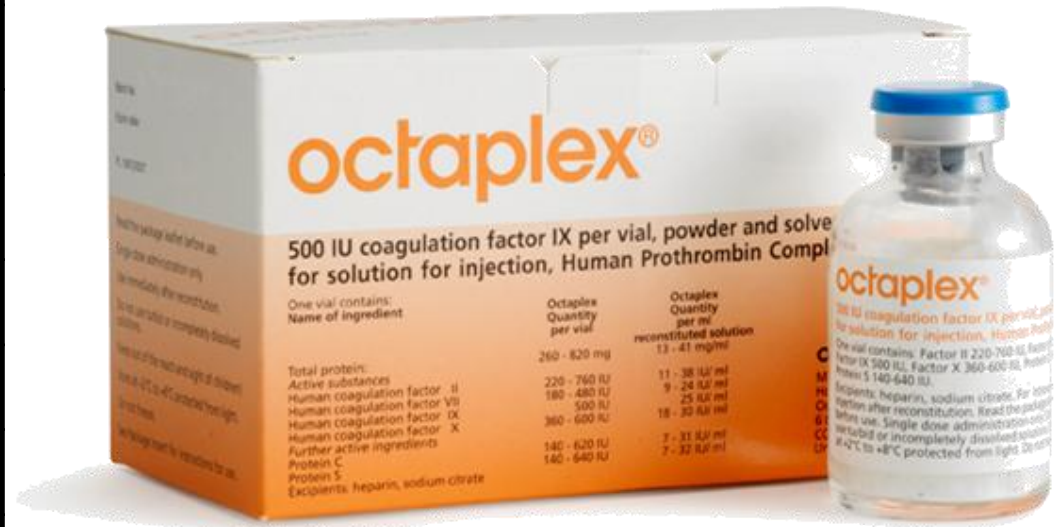
A

A

# Prothrombin Complex Concentrate

## Octaplex®

1 vial (20 ml) indeholder:	
Factor II	220–760 IU [ $t_{1/2}$ 48-60 t]
Factor VII	180–480 IU [ $t_{1/2}$ 1.5-6 t]
Factor IX	500 IU [ $t_{1/2}$ 20-24 t]
Factor X	360–600 IU [ $t_{1/2}$ 24-48 t]
Protein C	140–620 IU
Protein S	140–640 IU
Heparin	100-250 IU

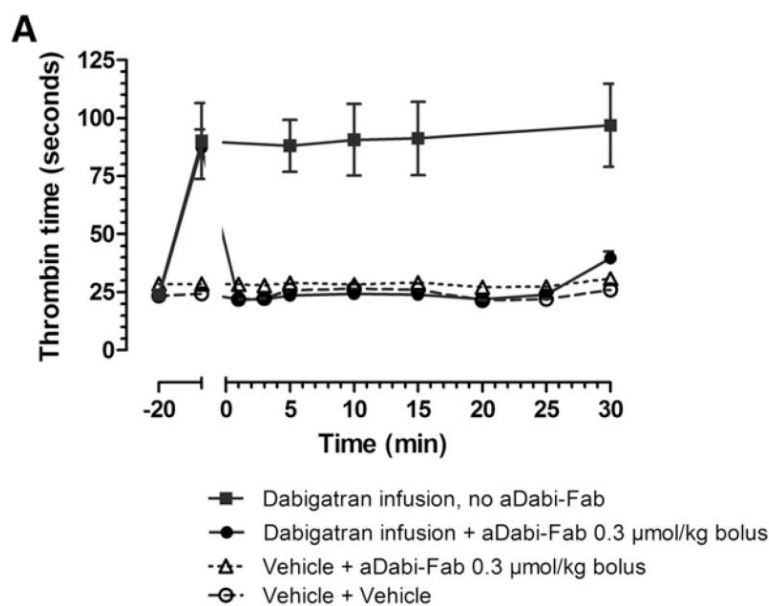
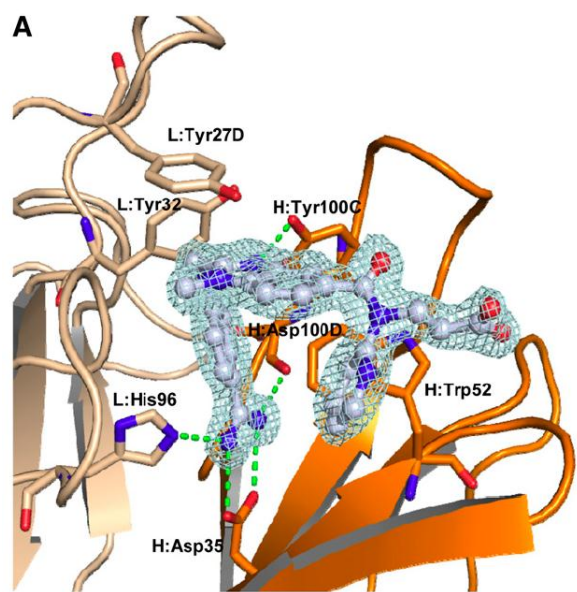


**25 IU/kg Octaplex® (kan gentages)**  
**~2000 IU (80 kg)**

# A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization

Felix Schiele,<sup>1</sup> Joanne van Ryn,<sup>2</sup> Keith Canada,<sup>3</sup> Corey Newsome,<sup>3</sup> Eliud Sepulveda,<sup>3</sup> John Park,<sup>4</sup> Herbert Nar,<sup>1</sup> and Tobias Litzenburger<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Structural Research Group, and <sup>2</sup>CardioMetabolic Diseases Research, Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG, Biberach, Germany; <sup>3</sup>Biotherapeutics, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., Ridgefield, CT; and <sup>4</sup>New Biological Entity Discovery, Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG, Biberach, Germany

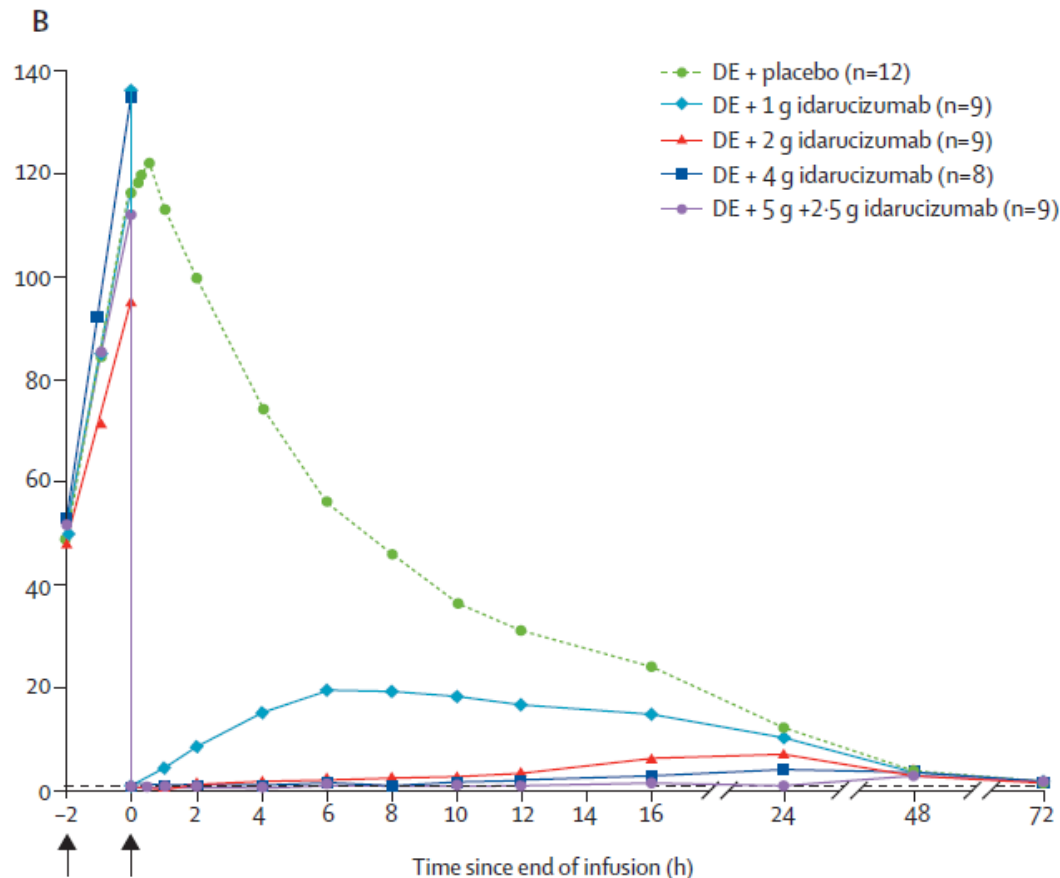


Fab-fragment

Affinitetet ~350 gange for dabigatran versus trombin

# Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial

*Stephan Glund, Joachim Stangier, Michael Schmohl, Dietmar Gansser, Stephen Norris, Joanne van Ryn, Benjamin Lang, Steven Ramael, Viktoria Moschetti, Fredrik Gruenfelder, Paul Reilly, Jörg Kreuzer*



## 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.



## W Antidotes for anticoagulants: a long way to go

Published Online  
June 16, 2015  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61086-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61086-8)  
See *Articles* page 680

Non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants (NOACs), namely the direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and betrixaban and the direct thrombin inhibitor dabigatran, were first successfully developed for short-term anticoagulation after high-risk surgical procedures and prevention of thromboembolic events. The drugs then proved to be successful as long-term anticoagulants for atrial fibrillation, and are now used for an increasing range of indications.<sup>1</sup> Although concerns have been raised regarding drug interactions and liberal use in patients with renal insufficiency,<sup>2</sup> the triumphant rise of NOACs could be about to escalate as antidotes to stop inadvertent bleeding are developed. Despite being associated with a lower bleeding risk than

vitamin K antagonists, management of bleeding in patients on NOACs is challenging because therapeutic options are few and their effectiveness unpredictable.<sup>3</sup> In patients who have received direct factor Xa inhibitors, infusion of prothrombin complex concentrates aims to increase factor Xa plasma concentration to reverse the anticoagulant effect.<sup>4</sup> In patients on dabigatran, renal replacement therapy provides a time consuming and far from ideal option to eliminate the anticoagulant.<sup>5</sup> Factor eight inhibitor bypassing activity, an activated prothrombin complex concentrate, has been suggested to reverse the action of factor Xa inhibitors and of dabigatran.<sup>6,7</sup>

A race is in progress to develop agents that can reverse the anticoagulant effects of NOACs effectively. Aripazine,

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.Sc.,  
Bushi Wang, Ph.D., Chak-Wah Kam, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

- Kohortestudie 90 (300)
- Blødningskontrol 11 timer
- 30-d dødelighed 20 % (18/90)

Ingen kontrol gruppe

**Table 2. Serious Adverse Events Leading to Death.**

Event	Characteristics of the Patients		Study Group*	Time from Treatment to Death <i>days</i>
	Age <i>yr</i>	Sex		
Cardiac arrest	82	Female	B	<1
Circulatory collapse	93	Male	B	<1
Hemodynamic collapse	88	Female	B	<1
Septic shock	87	Female	B	1
Sepsis, shock, and gastrointestinal bleeding	60	Male	B	1
Progression of respiratory failure	60	Male	A	1
New intracranial hemorrhage	77	Male	A	1
Progression of intracranial hemorrhage	69	Male	A	2
Multiorgan failure	87	Male	B	2
Progression of intracranial hemorrhage	69	Male	A	4
Pulmonary edema	83	Female	A	11
Cardiac arrest	78	Female	B	21
Ischemic stroke	72	Female	B	26
Congestive heart failure	73	Male	A	30
Parkinson's disease	80	Male	A	43
General health deterioration	83	Male	A	42
Pneumonia	86	Female	A	94
Progression of cancer	80	Male	B	101

Ingen kontrol gruppe

## Blødning under antitrombotisk behandling

Supplement til RADS-vejledninger om antitrombotisk behandling

### 7.5: Orale direkte trombinhæmmere (dabigatran) (28;31-39)

#### Alvorlig blødning

- Pauser behandling
- Monitorer
  - De mest specifikke analyser er dTT eller ECT (begge forhøjet ved effekt), ellers TEG® (R-tid forhøjet) eller ROTEM® (CT forhøjes). APTT er forhøjet ved overdosering, men kan være normal ved terapeutisk effekt.
- Genetabler renal elimination/clearence eller overvej primært hæmodialyse alternativt hæmodiafiltration afhængig af tilgængelighed
- Overvej at reducere absorptionen af nyindtaget lægemiddel (inden for 2 timer) med fx aktiv kul 50 g eller 1 g pr kg legemsvægt
- Overvej revertering i forhold til svar på monitorering af antitrombotisk behandling, indikation og blødningens karakter med protrombinkomplex koncentrat – 25 IE/kg evt. gentaget i henhold til monitorering og blødning
- Søg råd hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!
- I rolig fase genoptages antitrombotisk behandling



## Blødning under antitrombotisk behandling

### Supplement til RADS-vejledninger om antitrombotisk behandling

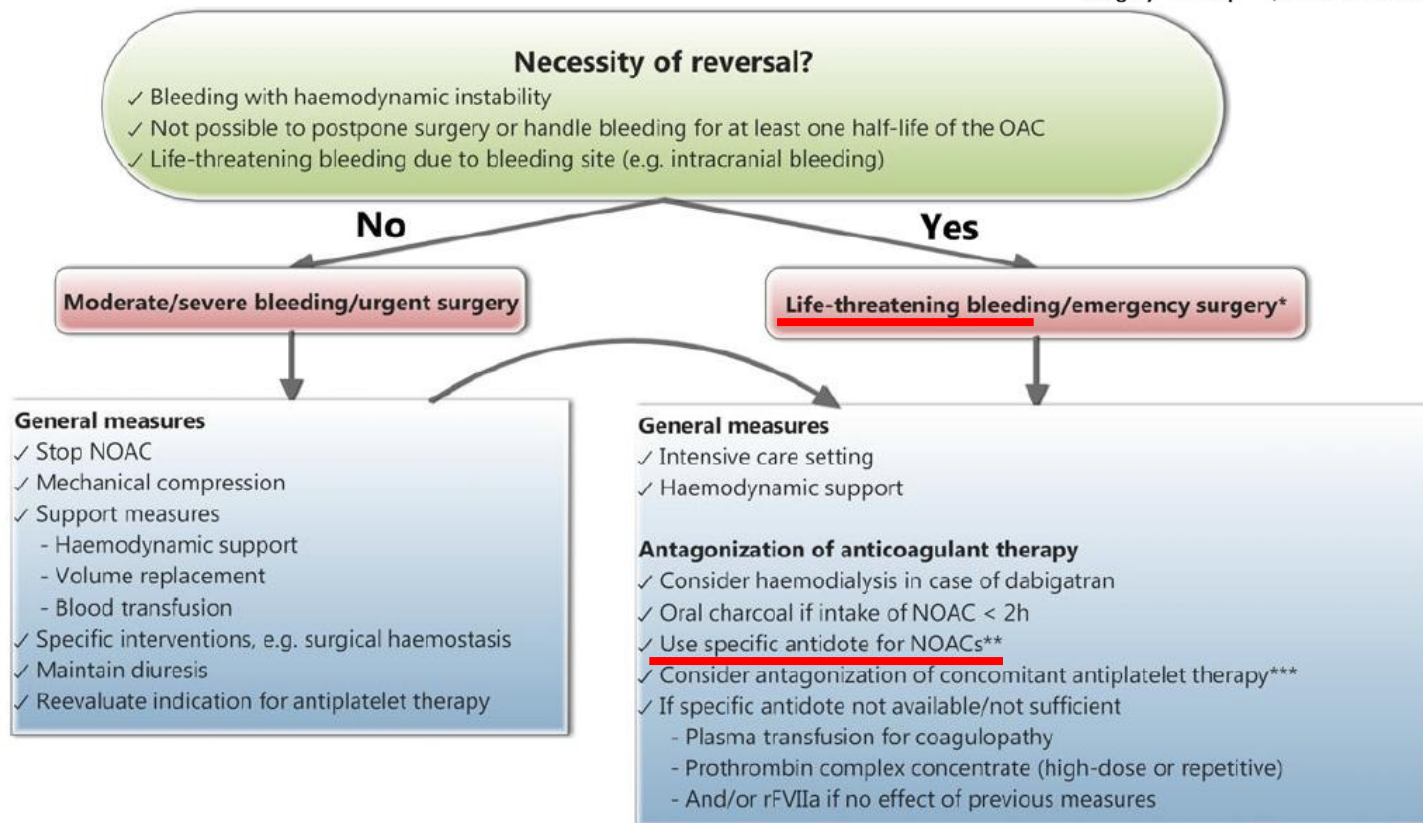
#### Livstruende blødning

- **Søg råd tidligst muligt hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning!**
- **Pauser behandling**
- **Monitorer**
  - De mest specifikke analyser er dTT eller ECT (begge forhøjet ved effekt), ellers TEG<sup>®</sup> (R-tid forhøjet) eller ROTEM<sup>®</sup> (CT forhøjes). APTT er forhøjet ved overdosering, men kan være normal ved terapeutisk effekt.
  - Foretag standard hæmostasemonitorering\*
- **Overvej revertering.** Det er en forudsætning at dabigatran effekten påvises og at rådgivning søges hos lokal blødnings- og koagulationsrådgivning. Hvis revertering vælges ud fra risiko analyse (obs. trombose) anvendes idarucizumab 5 g i to konsekutive infusioner (2 x 2,5 g/50 ml) over 5-10 minutter
- **Gentag monitorering** 30 min efter revertering med idarucizumab. Ved fortsat manglende blødningskontrol og bekræftet tegn til fortsat dabigatran effekt kan gentaget dosis idarucizumab overvejes (søg råd)
- **Hvis idarucizumab ikke er tilgængelig**, overvej da i stedet revertering med protrombinkomplex koncentrat – 25 IE/kg evt. gentaget i henhold til monitorering
- **Genoptagelse af koagulationshæmmende behandling** har høj prioritet; således kan man 6 timer efter klinisk blødningskontrol opstarte koagulationshæmmende behandling med lavmolekylær heparin (LMH) s.c., se nedenfor (CNS blødning med risiko for hæmatomvækst medfører længere interval for opstart af LMH, søg råd!). LMH fortsættes indtil genoptagelse af oral koagulationshæmmende behandling.

Et af nedenstående LMH	6 timer efter blødningskontrol	Næste dag (dag 1)	Følgende dage (dag 2 og efterflg. dage)
Tinzaparin	4500 IE sc	100 IE / kg x 1	100 IE / kg x 2
Fragmin	5000 IE sc	100 IE / kg x 1	100 IE / kg x 2
Enoxaparin	40 mg sc	1 mg / kg x 1	1 mg / kg x 2

## Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis

Alexander Niessner<sup>1\*</sup>, Juan Tamargo<sup>2</sup>, João Morais<sup>3</sup>, Lorenz Koller<sup>1</sup>, Sven Wassmann<sup>4</sup>, Steen Elkjær Husted<sup>5</sup>, Christian Torp-Pedersen<sup>6</sup>, Keld Kjeldsen<sup>7,8</sup>, Basil S. Lewis<sup>9</sup>, Heinz Drexel<sup>10</sup>, Juan Carlos Kaski<sup>11</sup>, Dan Atar<sup>12,13</sup>, Robert F. Storey<sup>14</sup>, Gregory Y. H. Lip<sup>15,16</sup>, Freek W. A. Verheugt<sup>17,18</sup>, and Stefan Agewall<sup>12,13</sup>



# Fælles Vejledning

## Behandling af alvorlig blødning

- Pauser dabigatran
- Søg rådgivning via Region H's Blødningsvagt (3545 4200).
- **Monitorer**
  - R-tid
    - Værdi > 9 min - tyder på tilstedeværelse af dabigatran
    - Værdi > 15 min - tyder på tilstedeværelse af dabigatran over terapeutisk niveau
  - P-dabigatran
    - Værdi > 50 µg/l - tyder på tilstedeværelse af dabigatran
    - Værdi > 200 µg/l - tyder på tilstedeværelse af dabigatran over terapeutisk niveau
  - Standard hæmostasemonitorering: Trombocytal, APTT, INR, Fibrinogen.
- **Stop blødning:** Find årsag til blødning og stop den, hvis kirurgisk muligt.
- Genetabler renal funktion/diurese evt. vha. dialyse.
- Overvej aktiv kul (50 g x 1 eller 1 g/kg legemsvægt) for at reducere absorptionen.
- Overvej revertering med Octaplex i forhold til svar på blodprøver, indikation og blødningens karakter (25 IE/kg evt. gentaget).
- Efter blødningskontrol genoptages beskyttende koagulationshæmmende behandling – søg råd hos Hæmatologisk Koagulationsvagt (3545 1359).

# Fælles Vejledning

## Behandling af livstruende blødning

- Søg rådgivning tidligst muligt via Region H's Blødningsvagt (3545 4200).
- **Symptomatisk behandling** i henhold til ABC-princippet (hypovolæmi erstattes med akut transfusionspakke (SAGM 4 : plasma 4 : Trombocyt koncentrat 1)).
- **Monitorer**
  - R-tid
    - Værdi > 9 min - tyder på tilstedeværelse af dabigatran
    - Værdi > 15 min - tyder på tilstedeværelse af dabigatran over terapeutisk niveau
  - P-dabigatran
    - Værdi > 50 µg/l - tyder på tilstedeværelse af dabigatran
    - Værdi > 200 µg/l - tyder på tilstedeværelse af dabigatran over terapeutisk niveau
  - Standard hæmostasemonitorering: Trombocytal, APTT, INR, Fibrinogen.
- **Stop blødning:** Find årsag til blødning og stop den, hvis kirurgisk muligt.
- **Pauser dabigatran**
- **Overvej revertering.** Det er en forudsætning at dabigatran effekten påvises og at rådgivning søges via Region H's Blødningsvagt (3545 4200). Hvis revertering vælges ud fra risiko analyse (obs. trombose) anvendes Praxbind 5 g i to konsekutive infusioner (2 x 2,5 g/50 ml) over 5-10 minutter.
- **Gentag monitorering** 30 min efter revertering med Praxbind. Ved fortsat manglende blødningskontrol og bekræftet tegn til fortsat dabigatran effekt kan gentaget Praxbind overvejes.
- **Genoptagelse af koagulationshæmmende behandling** har høj prioritet - søg råd hos Hæmatologisk Koagulationsvagt (3545 1359).  
 Således kan man 6 timer efter klinisk blødningskontrol opstarte koagulationshæmmende behandling med fx Innohep s.c., se nedenfor (CNS blødning med risiko for hæmatomvækst medfører længere interval før opstart af Innohep, søg råd). Innohep fortsættes indtil genoptagelse af oral koagulationshæmmende behandling.

	6 timer efter blødningskontrol	Næste dag (dag 1)	Følgende dage (dag 2 og efterflg. dage)
Innohep	4500 IE sc	100 IE / kg x 1	100 IE / kg x 2

## Visitation til rådgivning

Ring direkte hvis visitation er afklaret. Hvis visitation er uafklaret foretages visitation af Blødningsvagten.

### Region Hovedstadens Blødningsvagt

3545-4200

- Hæmofili, blødningsforstyrrelser og trombocytopeni
- Kronisk uforklaret blødningstendens
- Trombotiske tilstande
- Blødningstilstande hos hæmatologiske patienter

#### Hæmatologisk Koagulationsvagt

Voksne (alder  $\geq$  18 år) 3545-1359

#### BørneUngeKlinikkens Bagvagt

Børn/unge (alder  $<$  18 år) 3545-1350

- Transfusionsmedicinsk rådgivning, børn og voksne
- Blødning med transfusionsbehov, eller risiko herfor
- Akut uforklaret blødningstendens
- Monitorering af trombocythæmmende behandling
- Akut analyse samt tolkning af hæmostaseundersøgelser (TEG, Multiplate)

#### Region Hovedstadens Blødningsvagt

3545-4200

#### Rådgivning om blodprøveanalyser:

- Diagnosticering af blødersygdomme
- Autoimmune blødersygdomme
- Genetisk udredning
- Trombotiske tilstande
- Koagulationsanalyser
- Koagulationshæmmende lægemidler

#### Klinisk Biokemisk Vagthavende

3545-1397 kl. 7.30-15.30  
ellers 2031-8169

Koagulationsanalyser på de enkelte hospitaler:

#### Klinisk Biokemisk afdelinger i Regionen (kun dagtid)

3862-5172 (HVH) / 3863-2476 (GLO) / 3531-2646 (BBH) / 3816-4700 (FH)  
3868-2573 (HEH) / 3977-3115 (GEN) / 4829-4170 (NOH)

## » Retningslinjer for Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling

Udarbejdet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase – et tværfagligt selskab med fagområde under Organisationen af Lægevidenskabelige Selskaber

<http://www.dsth.dk>



*Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase etablerede i 2006 en arbejdsgruppe repræsenterende talrige videnskabelige selskaber med det kommissorium at formulere nationale retningslinjer for håndtering af antitrombotisk behandling i forbindelse med invasive procedurer. Nu er den her i 2. revideret udgave!*

# Vejledning om transfusionsmedicinsk behandling og monitorering af blødende patienter

Opdateres

Baggrundsnotat

Version 1.0 - 7. Juni 2013

<http://www.dski.dk>



DSKI

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

Vejledningen støttes af Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Ortopædkirurgisk Selskab og Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin

