

# Was ist gesichert, was ist obsolet? Bei Blutungen unter Antikoagulantien

**Ingrid Pabinger-Fasching**

Clinical Division of Haematology and Haemostaseology,

Department of Medicine I

Medical University of Vienna, Vienna, Austria

# Interessenskonflikte

- Honoraria for occasional lectures and/or Advisory Board Meetings from CSL Behring, Portola, Bayer, Daiichi-Sancho, Pfizer

# **Wichtigste Indikationen für Vitamin K Antagonisten (VKA) und direkte (non-Vitamin K) orale Antikoagulantien (DOAKS/NOAKS)**

## **VKA**

Venöse Thromboembolie (Tiefe Venenthrombose, Pulmonalembolie), inkl Antiphospholipid-Syndrom

Vorhofflimmern (inkl. rheumatische Mitralstenose)

Mechanische Herzklappen

## **DOAKs**

Venöse Thromboembolie (Tiefe Venenthrombose, Pulmonalembolie), **excl. Antiphospholipid-Syndrom**

Vorhofflimmern, **exkl rheumatische Mitralstenose**

Thromboseprophylaxe bei Hüft- oder Kniegelenksersatz

# „Antidots“ gegen Vitamin K Antagonisten (VKA) und direkte (non-Vitamin K) orale Antikoagulantien (DOAKS/NOAKS)

## VKA

Vitamin K

Prothrombinkomplexpräparate (inkl FVII)

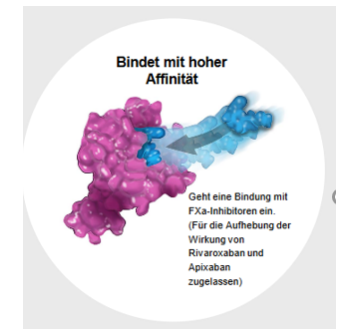
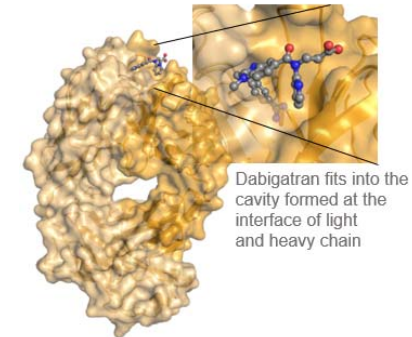
(Fresh frozen Plasma)

## DOAKs

Idarucizumab (gegen Dabigatran)

Andexanet alpha (gegen Apixaban und Rivaroxaban)

Prothrombinkomplexpräparate



# Antikoagulantien Braucht man überhaupt ein Andidot ?

MEIST NICHT

Die meisten Patienten sprechen gut auf supportive  
Maßnahmen und Unterbrechung der  
Antikoagulation an

Nur bei wenigen Patienten  
und in seltenen Situationen

Lebensbedrohliche  
Blutung

Unaufschiebbarer  
invasiver Eingriff

**Halbwertszeit von Vitamin K Antagonisten lang, von NOACS (meist) kurz**

Eine 64 jährige Patientin mit **mechanischem Mitralklappenersatz** kommt zur Routinekontrolle, ihre **INR ist 6.8**. Sie hatte bis jetzt keine Blutungen. Auf Befragen gibt Sie an, eine strenge Diät (jeden 2. Tag nichts gegessen) zur Gewichtsabnahme gemacht zu haben. Sie hat derzeit 83 kg KG.

Sie sagen der Patientin, sie soll eine Pause der Einnahme von Phenprocoumon machen und besprechen mit ihr eine andere Diät. Weiters setzen sie folgende Maßnahme:

1. Sie wird stationär aufgenommen und sofort mit 4000 IE Prothrombinkomplex-Präparat behandelt
2. Sie geben ihr 20 mg Vitamin K i.v. und kontrollieren die INR in 2-3 Tagen
3. Sie geben ihr 1 mg Vitamin K per os und kontrollieren die INR in 2-3 Tagen
4. Sie geben ihr kein Vitamin K und kontrollieren die INR in 2-3 Tagen

Sie weisen jedenfalls die Patientin an, bei Blutungen sofort wieder zu Ihnen/ins Spital zu kommen

# Bleeding while using a NOAC or VKAs

- Inquire about last NOAC intake
- Blood sample to determine creatinine (clearance), hemoglobin etc.
- Rapid coagulation assessment, incl. plasma drug levels (if available)

## Mild bleeding

- Delay or discontinue next dose
- Reconsider concomitant medication
- Reconsider choice of NOAC, dosing (see chapters 2, 5, and 15)

For VKAs consider Vitamin K

## Non life-threatening major bleeding

- Supportive measures :
- Mechanical compression
  - Endoscopic haemostasis if gastro-intestinal bleed
  - Surgical haemostasis
  - Fluid replacement
  - RBC substitution if needed
  - Platelet substitution (if platelet count  $\leq 60 \times 10^9/L$ )
  - Consider adjuvant tranexamic acid
  - Maintain adequate diuresis

For VKAs consider PCC

- For dabigatran:
- Consider idarucizumab / hemodialysis (if idarucizumab is not available)

## Life-threatening bleeding

- For dabigatran-treated patients: Idarucizumab 5g i.v.
- For FXa inhibitor -treated patients: Andexanet alpha (pending approval and availability)

For VKAs PCC

- Otherwise, consider:
- PCC (e.g. Beriplex<sup>®</sup>, CoFact<sup>®</sup>) 50 U/kg; +25 U/kg if indicated
  - aPCC (Feiba<sup>®</sup>) 50 U/kg; max 200 U/kg/day

Ein 78 jähriger Patient mit **mechanischem Aortenklappenersatz** kommt, weil er viel rotes Blut in Stuhl bemerkt hat. Er fühlt sich schwach, sein Hb ist 7.9, seine INR ist 5.8 . Sein Körpergewicht beträgt 76 kg.

Sie pausieren das Phenprocoumon, nehmen den Patienten stationär auf und bestellen 2 Erythrozytenkonzentrate. Sie planen auch eine Colonoskopie.

Weiters setzen sie folgende Maßnahme:

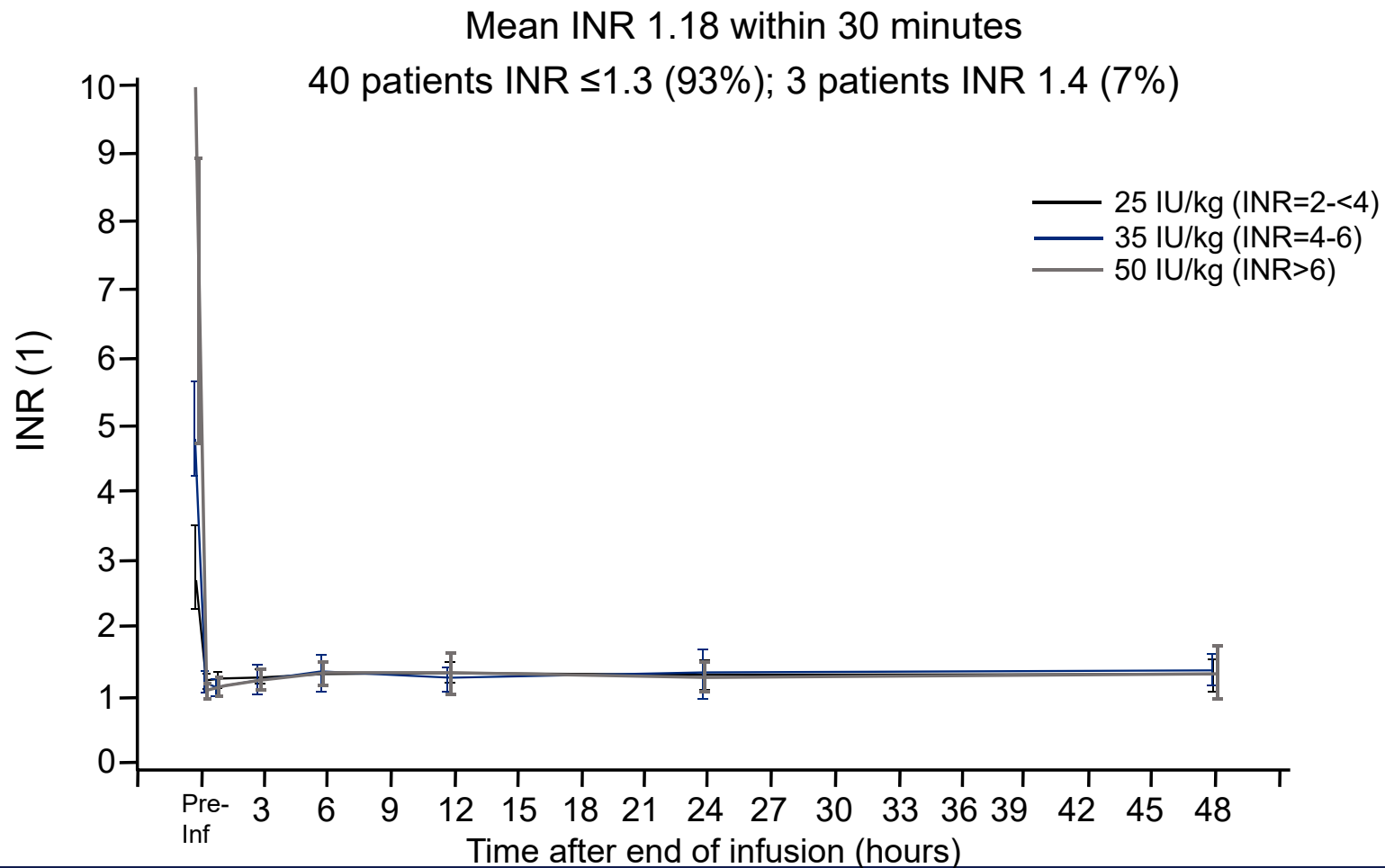
1. Er erhält 5- 10 mg Vitamin K i.v. und 2 500 IE Prothrombinkomplex-Präparat
2. Er erhält sofort 750 ml fresh frozen Plasma und 5- 10 mg Vitamin K i.v.
3. Er erhält 20 mg Vitamin K i.v. und Enoxaparin 6000 IE/Tag wegen des hohen Embolierisikos
4. Er erhält 120 µg/kg rekombinantes aktiviertes FVII Präparat



## Coumarin reversal: Baseline characteristics

Sex (n) (male/female)	21/22
<b>Age (years) (median/range)</b> >65 years (n)	<b>70 (22–85)</b> 34 (79%)
Body weight (kg) (median/range)	74 (50–112)
Baseline INR median (range)	3.3 (>17 to 2)
<b>Patients requiring emergency intervention (%)</b>	<b>26 (60)</b>
<b>Patients with acute bleeding (%)</b>	<b>17 (40)</b>
<b>Concomitant diseases (&gt;5 patients)</b>	<b>38</b>
Hypertension	29
Coronary heart disease/Diabetes mellitus	10 / 10
Renal failure	9
Atrial fibrillation	8
PAOD / Cardiac failure	6 / 6

# Coumarin reversal: Efficacy of PCC



Ein 88 jähriger Patient mit Vorhofflimmern und Rivaroxaban 15 mg/Tag kommt um 8.30 Uhr morgens, weil er einen roten Harn bemerkt hat. Wegen einer Prostatahyperplasie hat er einen Dauerkatheter. Das Rivaroxaban hat er noch am Morgen eingenommen, sagt die Tochter.

Zeit	Anti-Xa ng/ml	Kreatinin mg/dl	Hb g/dL	Plt G/l	INR
9.17 am		3.08	9.6	151	1.6
22.07 pm	257		7.3	106	3.2

Sie haben den Patienten tagsüber beobachtet, wie sich die Hämaturie und das Blutbild entwickeln. Bis zum Abend hat der Patient einen HB Abfall von >2g/dl, der Anti Xa Wert ist deutlich erhöht, er ist auch hypoton und etwas verwirrt.

**Ihr Patient hat einen deutlichen Hämoglobin-Abfall und eine Hypotonie bei andauernder Blutung entwickelt. Der Anti Xa Spiegel ist hoch.**

Sie bestellen 2 Erythrozytenkonzentrate und veranlassen folgende Therapie:

1. Fresh frozen Plasma 10 ml/kg KG
2. Sie geben dem Patienten 10 mg Vitamin K, da seine PTZ auch vermindert ist
3. Sie entschließen sich zur Gabe eines Prothrombin-Komplexpräparates in einer Dosierung 50 IE/kg KG
4. Sie entschließen sich zur Gabe von 5 Amp Andexanet alpha

# Fallbericht Fortsetzung

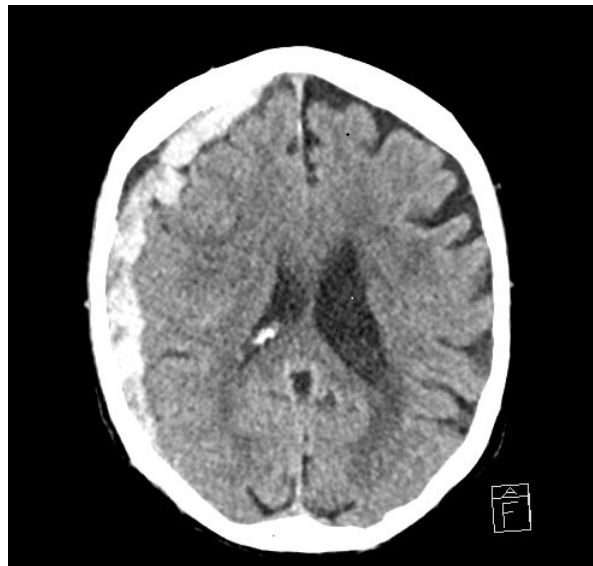
- Ca 1.5 Stunden nach Beginn der Andexanet alpha Therapie ist der Harn in der Rundspülung klar

Zeit	Anti-Xa ng/ml	Kreatinin mg/dl	Hb g/dL	Plt G/l	PTZ %
Nach 2 Tagen	<20	1.15	9.0	89	61

- Der Patient wird nach 5 Tagen wieder in das Pflegeheim entlassen
- In den nächsten 30 Tagen: keine weitere Blutung, keine thromboembolischen Ereignisse
- Sie erwägen eine Umstellung der Antikoagulation

**Eine 89jährige Patientin kommt zur Aufnahme, weil sie gestürzt ist und Kopfschmerzen hat. Wegen Vorhofflimmern hat sie Dabigatran 2x110 mg/Tag. Man weiß nicht, wann zuletzt sie Pradaxa eingenommen hat**

- Die CT Untersuchung ergibt folgendes Bild:



# Die 89jährige Patientin

## Es besteht ein Subduralhämatom und eine kleine Subarachnoidalblutung unter Dabigatran

Sie nehmen die Patientin stationär auf. Bei der Laboruntersuchung fällt besonders ein Kreatinin von 3,8 mg/dl auf. Die Thrombinzeit ist mit 18 Sekunden völlig im Normbereich.

- Sofortige Dialyse
- Idarucizumab 2 Ampullen a 2.5 g (=5g)
- Keine Antagonisierung der Antikoagulation
- 50 IE/kg KG Prothrombinkomplexpräparat

# How to manage use of andexanet alfa at the General Hospital Vienna





# How to manage use of andexanet alfa at the General Hospital Vienna

Andexanet alfa is provided after filling in a check list. This can be done during a phone call with the pharmacist in charge  
 Only „in-label“ use (antagonisation of Apixaban and Rivaroxaban)

 MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN  Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien		
<b>Anforderungsformular für ONDEXXYA 200mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Andexanet alfa)</b>		
PatientInnenetikett:	Kostenstelle:	
PatientIn hat eine <b>lebensbedrohliche, hämodynamisch wirksame Blutung</b> mit Gefahr einer Organschädigung?	JA	NEIN
PatientIn hat laut Anamnese in den letzten 24h ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) <b>tatsächlich bzw. sehr wahrscheinlich</b> eingenommen?	JA	NEIN
<u>Entscheidungshilfe:</u> Qualitativer Nachweis auf anti-Xa (LMWH) - Wert über Nachweisgrenze?		
PatientIn hat eine <b>intrakranielle Blutung</b> ?	JA	NEIN
Wenn eine intrakranielle Blutung vorliegt, bitte um <b>Kontaktaufnahme mit Stroke Dienst</b> (81-3116) der Univ.Klinik für Neurologie. Durch diesen erfolgt dann ein Screening bezüglich Einschlussmöglichkeit in die ANNEXA-I Studie.		
PatientIn hat Lixiana® (Edoxaban) eingenommen?	JA	NEIN
Wenn Ja, <b>keine Behandlung</b> mit Ondexxya® laut Entscheidung der Ärztlichen Direktion (ADR)		
PatientIn bzw. die Blutung wurde bereits mit Prothrombinkomplex-Konzentrat (PCC) behandelt?	JA	NEIN
Wenn Ja, <b>keine Behandlung</b> mit Ondexxya® laut ADR-Entscheidung		
PatientIn hat eine (interdisziplinär) dokumentierte infauste Prognose.	JA	NEIN
Wenn Ja, <b>keine Behandlung</b> mit Ondexxya® laut ADR-Entscheidung		

## Was ist gesichert?

# FAST NICHTS in vergleichenden Studien, aber in Kohortenstudien bzw Expertenmeinungen

Man kann Antikoagulantien antagonisieren – aber – immer strenge Indikationsstellung

Nach Antagonisierung steigt das Thromboserisiko (wieder) an, daher, wenn Blutung steht, Wiederbeginn mit Antikoagulation (individualisiertes Vorgehen)

### **VKA**

Vitamin K (per os oder i.v.) nicht vergessen – und - „Marcoumar® kommt wieder“

PCC antagonisiert sofort und (nahezu) komplett

### **DOAKs**

Idarucizumab und Andexanet alpha sind wirksam – aber bislang kein direkter Vergleich versus Prothrombinkomplex-Präparat

Andexanet alpha ist sehr teuer

# Was ist obsolet? Was soll man eher nicht machen?

Vitamin K vergessen, bei Blutung unter VKA

Aus Furcht vor Thrombosen/Embolien trotz Blutung antikoagulieren

Aus Furcht vor Thrombosen/Embolien zweifach/dreifach antikoagulieren

Auf Antikoagulation vergessen, wenn Blutung steht und die klinische Situation stabil ist

Antidots bei nicht bedrohlichen Blutungen geben

Danke für Ihre Aufmerksamkeit