

Mitä anesthesiologin tulee tietää uusista antikoagulantteista

Jouko Jalonen

SUOPA Turku 27.4.2012



jouko.jalonen@utu.fi

Risk of thrombosis



jouko.jalonen@utu.fi

Kysymys yleisölle

Eteisvärinäpotilaan aivohalvauksuvaara ilman asianmukaista antikoagulanttilääkitystä on

- 1) 1 % vuodessa
- 2) 2 % vuodessa
- 3) 5 % vuodessa
- 4) 10 % vuodessa



jouko.jalonen@utu.fi

Tromboemboliariski

Tromboemboliariski vuodessa ilman antikoagulanttihoitoa

Tila	tromboosiriski/v %
"Lone atrial fibrillation"	1
Keskikorkean riskin eteisvärinä	5
Suuren riskin eteisvärinä	12
Kaksiliuskaläppä (St Jude) aorttapositio	10-12
Yksiliuskaläppä (Björk-Shiley) aorttapositio	23
Kaksiliuskaläppä (St Jude) mitraalipositio	22
Useampi tekoläppä (St Jude)	91



jouko.jalonen@utu.fi

ACCP Guidelines Chest 2004;126:204S

Thrombosis risk level – high risk

High risk

Atrial fibrillation

- With prosthetic heart valve in any position
- With a history of cardiac embolism (TIA or stroke)*
- With rheumatic mitral valve disease

Thromboembolism

- Recurrent (two or more) arterial or idiopathic venous thromboembolic events
- Thromboembolic event with a hereditary or acquired hypercoagulable disorder antibody syndrome
- Venous or arterial thromboembolism within the preceding 3 months
- Acute intracardiac thrombus visualized by echocardiography
- Prosthetic heart valve
 - Recently placed mechanical valve (less than 3 months)
 - Older-type valve (single-leaflet tilting disc or ball in cage) in mitral position
 - Aortic single leaflet
 - Two prosthetic valves simultaneously



jouko.jalonen@utu.fi

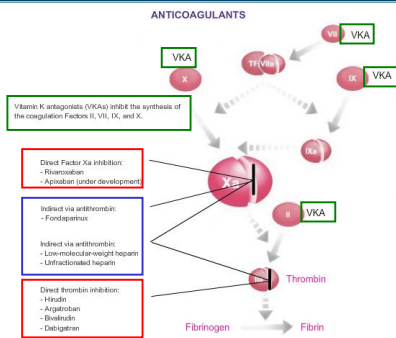
Thachil 2008 Br J Surg 95:1437-1448

New drugs for DVT prophylaxis



jouko.jalonen@utu.fi

New drugs for DVT prophylaxis



jouko.jalonen@utu.fi

© 2008, Bayer Schering Pharma AG
www.thrombosisadviser.com

Comparison of New Oral Antithrombotic Agents

Characteristic	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
1. Target	IIa	Xa	Xa
2. Bioavailability	7%	60–80%	80%
3. Half-Life	12–17 hr	7–110 hr	12 hr
4. Clearance	80% renal	60% renal	25% renal
5. Metabolism	Conjugation to Active glucuronides	33% biliary CYP3A4	75% biliary CYP3A4
6. p-Gp interaction	Yes	Yes	Minimal

jouko.jalonen@utu.fi

Palladinio 2012 Am J Hematol in Wiley Online Library

New drugs and their indications

Drug / indication	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Trombopropylaxis THA & TKA	yes	yes	yes
Prevention of stroke in non-valvular AF + risk factor	yes	yes	(yes)
Treatment of acute DVT	no → LMWH	15 mg x 2 → 20 mg x1	no
Pulmonary embolism	no	(yes)	no
Mechanical heart valve	no	no	no
Thromboprophylaxis in internal medicine ad 1kk	no	no	no
Acute coronary syndrome	no	2.5-5 mg x 2	no !

jouko.jalonen@utu.fi

Adapted from E Armstrong 2012 - Lecture

Thromboembolism risk factors

Pradaxa

- history of stroke or TIA or systemic embolism
- LVEF < 40 %
- symptomatic heart failure (NYHA ≥ 2)
- age ≥ 75
- age ≥ 65 and:
 - diabetes or
 - coronary disease or
 - hypertension

Xarelto

- congestive heart failure
- hypertension
- age ≥ 75
- diabetes mellitus
- history of stroke or TIA

CHADS₂-criteria
 ■ each = 1 point except stroke = 2 points

jouko.jalonen@utu.fi

Uusien antitromboottien annoksia

- Dabigattraani (Pradaxa)
 - profylaksia-annos 150-220mg x1
 - hoitoannos 110-150mg x2
- Rivaroksabaani (Xarelto)
 - profylaksia-annos 10mg x1
 - hoitoannos 15-20mg x1 tai 15mg x2
- Apiksabaani (Eliquis)
 - profylaksia annos 2,5mg x2

jouko.jalonen@utu.fi

E Armstrong 2012 - Lecture

Efficacy vs. warfarin - AF

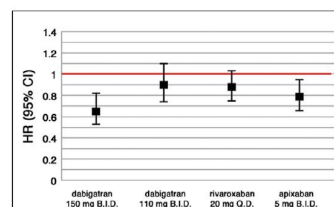


Figure 2 Comparable Primary Efficacy Endpoints of Stroke or Systemic Embolism

Hazard ratios and 95% confidence intervals of the primary outcome in the 3 pivotal trials comparing new oral anticoagulants with warfarin in nonvalvular atrial fibrillation (1,4,18,20). B.I.D. = twice daily; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Q.D. = once daily.

jouko.jalonen@utu.fi

ESC Working Group 2012 – JACC 59:1413-25

SSAI - When VKA cannot be reversed

Prophylactic medication for thromboembolic events that cannot be completely interrupted before surgery.

Patients treated with vitamin K antagonist (VKA) need INR reduced from 2.5–3.5 to 1.8–2.2, depending on type (and urgency) of surgery.⁷⁹

Patients with high or moderate risk of thromboembolic events require bridging with LMWH when INR falls <2.0.

Risk for thromboembolic events	Indication for vitamin K antagonist therapy		
	Mechanical heart valve	Atrial fibrillation	Venous thromboembolism (VTE)
High risk	Any mitral valve prosthesis Older aortic valve prosthesis Stroke or TIA within 6 months	CHADS ₂ score > 5 pts* Stroke or TIA within 3 months Rheumatic valvular heart disease	VTE within 3 months Severe thrombophilia (e.g., APC (activated protein C resistance))
Moderate risk	Bileaflet aortic valve prosthesis and one of the following: atrial fibrillation, prior stroke/TIA, hypertension, DM, congestive heart failure, age > 75 yr	CHADS ₂ score 3 or 4 pts*	VTE within the past 3–12 months Nonsevere thrombotic conditions Recurrent VTE Active cancer
Low risk†	Bileaflet aortic valve prosthesis without any other risk factor	CHADS ₂ score < 2 pts (without a history of stroke/TIA)*	Single VTE occurred > 12 months ago and no other risk factor

*CHADS₂ = Cardiac failure, Hypertension, Age > 75 years, Diabetes and Stroke. Each one is 1 pt except for stroke (= 2 pts).

†Bridging is not required in low risk patients.

jouko.jalonen@utu.fi

Breivik 2010 Acta Anaesth Scand 54:16-41

Altered elimination

jouko.jalonen@utu.fi

Renal function and drug elimination

Dabigatran

- renal elimination 80 %
- Rivaroxaban
 - renal elimination 60 %
- Apixaban
 - renal elimination 30 %

jouko.jalonen@utu.fi

Renal function and dosing changes

$$\text{Creatinine clearance (ml/min)} = (140 - \text{age}) \times \text{BW} : 0.8 \times \text{P-Creatinine (umol/l)}$$

Creatinine Clearance	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
>50	no change	no change	no change
30-50	reduce dose	reduce dose	caution
15-30	do not use	reduce dose	caution
<15	do not use	do not use	not recommended

jouko.jalonen@utu.fi

Drug interactions

Drug interactions

- CYP3A4 inhibitors
 - Increased plasma concentration: rivaroxaban, apixaban
 - Antifungal *nazols
- CYP3A4 inducers
 - Decreased plasma concentration: rivaroxaban, apixaban
 - Rifampicin, phenytoin, carbamazepin, St John's wort
- P-glycoprotein inhibitors
 - Increased plasma concentration: dabigatran, rivaroxaban, apixaban
 - Dronedaron, verapamil, amiodaron
- NSAID
 - Caution, caution!

jouko.jalonen@utu.fi

jouko.jalonen@utu.fi

Monitoring

Jouko.Jalonen@utu.fi

Hematology tests and new anticoagulants

	Usefulness of lab test	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Lab tests	Strong	• ECT	• Chromogenic anti-Xa	• Chromogenic anti-Xa
	Weak	• TT • aPTT • PT/INR	• aPTT, PT	

ECT, ecarin clotting time; TT, thrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; PT, prothrombin time; INR, international normalization ratio.

- traditional tests – qualitative information
- specific anti-FXa tests evolving

Jouko.Jalonen@utu.fi

Palladino 2012 Am J Hematol in Wiley Online Library

Dabigatraani – hyytymistutkimukset - HYKS

- Kliininen tilanne (esim. maksan vajaatoiminta, leikkauksen jälkitila, akuutti vuoto) vaikuttaa merkittävästi tulosten tulkintaan.

- Lääkkeenoton ajankohta ja komplianssi varmennettava

- TT/INR, APTT ja Trombai normaalit: lääkevaikutusta ei ole

- TT/INR ja APTT normaalit ja Trombai on pidentynyt: lääkevaikutusta on *

- Trombai ja APTT ovat pidentyneet: lääkevaikutusta on *

- Trombai ja APTT ovat pidentyneet sekä INR koholla (TT% alentunut): merkittävä lääkevaikutus*

- INR koholla (TT% alentunut): huomioi myös muu hemostaasin häiriö, esim. maksan vajaatoiminta, K-vit. vaje

Akuutissa tilanteessa tutkimusten seuranta tarpeen mukaan 12-24 t välein lääkkeen eliminoutumisen ja jatkohoidon arvioimiseksi (AK-hoito, hyytymistekijän korvaushoito)

* P-Dabi-Ta (z1030; dabigatraanipitoisuus plasmassa, trombiinikaakan perustuva menetelmä Hemoclots)
- lääkevasteen osoittaminen kompliantilla potilaalla tai kun epäillään yliannostusta
- toistaiseksi tehdään vain arkisin

Jouko.Jalonen@utu.fi

HUS Hyytymishäiriöyksikkö (E Armstrong, L Jouts-Korhonen, R Lassila)
HUS Anestesiologia ja tehohoito (T Niemi, A Kuitunen, E Munsterhjelm, S Hippala)
Mukailtu: Annual Queenstown Update in Anesthesia, 2011, Auckland City Hospital, NZ

Reversal

Jouko.Jalonen@utu.fi

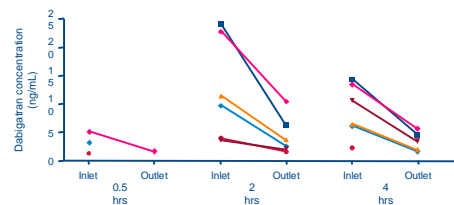
Reversal of new anticoagulants

- no specific pharmacologic agents available
- prothrombin complex concentrates - limited effect
- rFVIIa recommended in emergency
- Dabigatran - Monoclonal antibody coming

Jouko.Jalonen@utu.fi

Reversal of dabigatran

- Haemodialysis removes ~62% of dabigatran at 2 hours and ~68% at 4 hours



- The engineered antibody clone 22 showed potent and selective reversal of dabigatran anticoagulation

Jouko.Jalonen@utu.fi

Risk of bleeding

jouko.jalonen@utu.fi

Bleeding vs. warfarin - AF and ACS

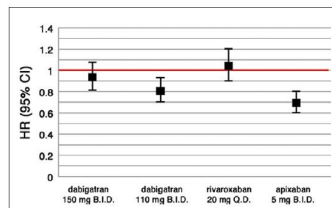


Figure 3 Comparable Primary Safety Endpoints of Major Bleeding

Hazard ratios and 95% confidence intervals of the primary safety outcome (major bleeding) in the 3 pivotal trials comparing new oral anticoagulants with warfarin in nonvalvular atrial fibrillation (14,18,20). Abbreviations as in Figure 2.

jouko.jalonen@utu.fi

ESC Working Group 2012 – JACC 59:1413–25

Bleeding risk according to operation

High risk
 Neurosurgical operations
 Complex ophthalmic operations
 Complex cardiac operations

Intermediate risk
 Abdominal operations
 Genitourinary operations
 Extensive oral surgery
 Thoracotomy
 Joint replacement

jouko.jalonen@utu.fi

Thachil 2008 Br J Surg 95:1437-1448

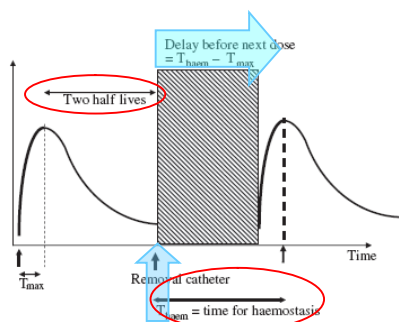
Bleeding complications - dabigatran

Study	n	Dose	Vs.	Difference
RE-MODEL	2101	150/220	Enox 40 x 1	No
RE-NOVATE	3494	150/220	Enox 40 x 1	No
RE-MOBILIZE	1986	150/220	Enox 30 x 2	No
RE-NOVATE II	2055	220	Enox 40 x 1	No

jouko.jalonen@utu.fi

Augustides 2011 J Cardiothorac Vasc Anesth

Safety intervals ~ pharmacokinetics



jouko.jalonen@utu.fi

Rosencher N 2007 Anaesthesia 62:1154–1160

Dabigatran -tautus ennen leikkausta

Munuaisfunktio (CrCl ml/min)	Arvioitu ½-aika (t)	Korkea vuotoriski - Tauko	Tavanomainen vuotoriski - Tauko
>80	n. 13	2 pv ennen	24 tuntia ennen
≥50-<80	n. 15	2-3 pv ennen	1-2 pv ennen
≥30-<50	n. 18	4 pv ennen	2-3 pv ennen (>48t)

jouko.jalonen@utu.fi

Pradaxa valmisteyhteenveto

Dabigatraanin aiheuttama vuoto

- verenhukka korvataan massiivin verenhukan hoitoperiaatteiden mukaisesti
- täyttöliuksena jääplasma, välttä muita kolloideja.
- Hb >100 ja Tromb >100
- hyytymistekijävalmisteita etupainotteisesti
- niistä protrombiinikompleksi (PCC) on toimivin vaihtoehto
- henkeä uhkaavissa tilanteissa dialyysi
 - dialyysi poistaa 62-68% dabigatraani-annoksesta



jouko.jalonen@utu.fi

www.hematology.fi

Dabigatraanin aiheuttama vuoto

- protrombiinikompleksi (PCC) (Cofact tai Octaplex) 500-1500 KY
- vaikeissa tilanteissa rFVIIa (Novoseven)
 - ensin varmista trombositit ja anna fibrinogeeniä 2-3 g
- lisäksi voi antaa
 - vW-FVIII-hyytymistekijävalmistetta (Haemate) 500-1000 KY (liimakalverenvuodot)
 - hyytymistekijää XIII (Fibrogammin) 1250 KY
 - traneksaamihappoa kerta-annoksin 1,0 – 1,5 g iv
- TT, fibrinogeeni ja hyytymistekijämääritykset voivat olla virheellisen matalat dabigatraanin vaikutuksesta



jouko.jalonen@utu.fi

www.hematology.fi

HUS-ohje – dabigatraani ja leikkaus

CRF (ml/min)	Pieni vuotoriski	Iso vuotoriski
> 50	24 t	2-4 vrk
30-50	≥ 2 vrk	4 vrk
< 30	2-5 vrk	> 5 vrk

- Lääkevaikutus on poistunut plasmasta, kun trombiiniaika on normaali
- Huolehdi siltahoidosta
- Dabigatraani aloitetaan uudelleen aikaisintaan, kun potilas on kotiutunut, verenvuodon ja uusintaleikkauksen riskit arvioidaan pieniksi ja **epiduraalikatetri on poistettu**
- Vakavan verenvuotokomplikaation jälkeen dabigatraania ei suositella uudelleen aloitettavaksi



jouko.jalonen@utu.fi

www.hematology.fi/HUS-ohje

Dabigatraani ja vakava vuoto - tapauselostus

- mies 68 v, FA, eGFR 30
- dabigatraani 150 mg x2
- sigmaperf + peritoniitti
- dabigatraanista 12 t
- Hartmanin leikkaus
- diffuusi vuoto 6800
- jatkuva tihkuvuoto
- relaparatomia
- CVVHD 5 vrk – teho ±
- teho-osastolla 12 vrk

	Leikkaus-	Teho-
	sall	osasto
Punasolut	14 yks.	11 yks.
Jääplasma (Octaplas)	22 yks.	4 yks.
Trombosyytit	8 yks.	12 yks.
PCC (Cofact)	2000 U	3000 U
Fibrinogeeni (Haemocomplettan)	4 g	7 g
rFVIIa (NovoSeven)	16 mg	–
Traneksaamihappo (Caprilon)	1 g	1,5 g
FVIII / vWF (Haemate)	–	4800 vWF U
FXIII (Fibrogammin)	–	2500 U

PCC = protrombiinikompleksikonstraatti, vWF = von Willebrandin tekijä.
Verituteiden ja hyytymistekijäkonstraattien kokonaiskustannukset olivat 28686 euroa.



jouko.jalonen@utu.fi

Ilmakunnas-M et al 2012 Duodecim 128:753–7

Päivystysleikkaus – HUS-ohje

- jos Trombiiniaika ↑ = verenvuotoriski ↑
- pyritään siirtämään leikkausta kunnes lääke ehtii poistua
- jos dabigatraanista < 2 tuntia → aktiivihilli
- leikkausta harkittava erityisen tarkkaan, jos
 - potilaalla on munuaisten vajaatoiminta
 - trombiiniaika on mittaamattoman pitkä tai
 - esiintyy vuodon merkkejä



jouko.jalonen@utu.fi

www.hematology.fi

Neuraxial block



jouko.jalonen@utu.fi

Two recent guidelines

Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine

H. BREIVIK¹, U. BANG², J. JALONEN³, G. VIGRÖSSON⁴, S. ALAHUHTA⁵ and M. LAGERKRANSER⁶
Acta Anaesthesiol Scand 2010; 54: 16-41

Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology

Wielke Gogarten, Erik Vandermeulen, Hugo Van Aken, Sibylle Kozek, Juan V. Liaw and Charles M. Samama
Eur J Anaesthesiol 2010;27:999-1015
 Published online 1 October 2010

jouko.jalonen@utu.fi



SSAI & ESA on Dabigatran

Anticoagulant	Drug ⇒ CNB or cath. manipulation	CNB or cath. manipulation ⇒ Drug
Dabigatran	Data not available	6 h
Recommendation Grade	D	D

Breivik 2010 Acta Anaesth Scand 54:16-41

Anticoagulant	Drug ⇒ CNB or cath. manipulation	CNB or cath. manipulation ⇒ Drug
Dabigatran 150-220 mg/d	Contraindicated according to manufacturer	6 h
Recommendation class	III/C	-

Gogarten W 2010 EJA 27:999-1015

jouko.jalonen@utu.fi



SSAI & ESA on Rivaroxaban

Anticoagulant	Drug ⇒ CNB or cath. manipulation	CNB or cath. manipulation ⇒ Drug
Rivaroxaban	18 h	After catheter removal
Recommendation Grade	D ^{PharmKin}	D

Breivik 2010 Acta Anaesth Scand 54:16-41

Anticoagulant	Drug ⇒ CNB or cath. manipulation	CNB or cath. manipulation ⇒ Drug
Rivaroxaban 10 mg/d	22-26 h	4-6 h
Recommendation class	IIa/C	IIb/C

Gogarten W 2010 EJA 27:999-1015

jouko.jalonen@utu.fi



Kotimaisia suosituksia

jouko.jalonen@utu.fi



HUS-suosituksia

hematology.fi/hytyymishairiot

jouko.jalonen@utu.fi

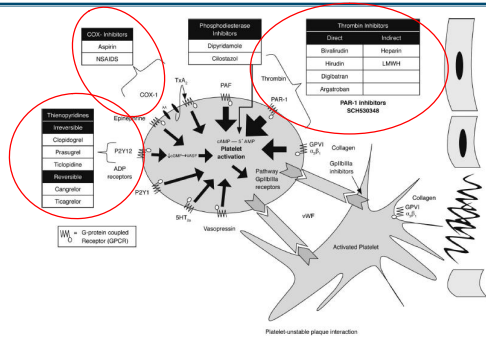


Arterial thromboprophylaxis

jouko.jalonen@utu.fi



Antiplatelets - mechanism of action



Jouko.Jalonen@utu.fi

Hall-R 2011 - Anesth Analg 112:292-318

SSAI - When to continue platelet inhibitors

Thromboprophylactic medication that should not be interrupted before surgery.⁵³

Patients treated with platelet inhibitors for secondary prevention of thromboembolic events

ASA and clopidogrel (or ticlopidin) should be interrupted **only**

Dual antiplatelet medication with a thienopyridine

In an emergency case, with intake of clopidogrel ... within the last 5 days, **CNB is contraindicated**, except when a reduced mortality can be expected with reasonable certainty from a single-shot SPA in place of GA (RG D, EG IV)

*Recommendation grade D; evidence category IV

Breivik 2010 Acta Anaesth Scand 54:16-41

New antiplatelet drugs

Prasugrel (Efient®)

- irreversible P2Y₁₂ (ADP) receptor blockade
- together with ASA in UAP and
- planned PCI

Ticagrelor (Brilinta®)

- reversible P2Y₁₂ (ADP) receptor blockade
- together with ASA after acute coronary sdr

Jouko.Jalonen@utu.fi

Clopidogrel vs. prasugrel

	Clopidogrel	Prasugrel
Absorption	Peak [P-C] 60 min Steady state 3-7 h	Peak [P-C] 30 min Steady state 2-4 h
Metabolism	CYP2C19 → active Polymorphism ↓	CYP3A4 → active
Elimination	t½ 6 h, active 30 min 50% urine, 46% fecal	t½ active 7,4 h 68% urine, fecal 27%
Interactions	*prazole, cimetidine, *-nazole, fluoxetine	No significant
Warning	Poor CYP2C19 → effectiveness ↓	Bleeding ↑ : age >75, TIA/stroke

Jouko.Jalonen@utu.fi

Prasugrel and major bleeding

Intracranial hemorrhage or ≥ 50 g/l decrease in Hb

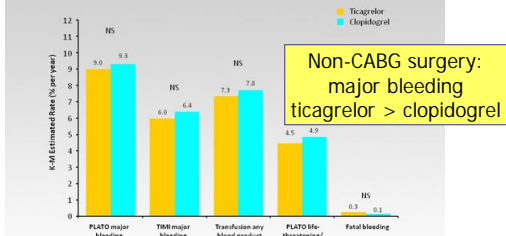
End Point	Prasugrel (N=6241)	Clopidogrel (N=6216)	Relative Risk Ratio (95% CI)	P Value
Non-CABG-related TIMI major bleeding (key safety end point)	146 (2.4)	111 (1.8)	1.32 (1.03-1.68)	0.03
Related to instrumentation	45 (0.7)	38 (0.6)	1.18 (0.77-1.82)	0.45
Spontaneous	92 (1.6)	61 (1.1)	1.51 (1.09-2.08)	0.01
Related to trauma	9 (0.2)	12 (0.2)	0.75 (0.32-1.78)	0.51
Life-threatening†	85 (1.4)	56 (0.9)	1.52 (1.08-2.13)	0.01
Related to instrumentation	28 (0.5)	18 (0.3)	1.55 (0.86-2.81)	0.14
Spontaneous	50 (0.9)	28 (0.5)	1.78 (1.12-2.83)	0.01
Related to trauma	7 (0.1)	10 (0.2)	0.70 (0.27-1.84)	0.47
Fatal‡	21 (0.4)	5 (0.1)	4.19 (1.58-11.11)	0.002
Nonfatal	64 (1.1)	51 (0.9)	1.25 (0.87-1.81)	0.23
Intracranial	19 (0.3)	17 (0.3)	1.12 (0.58-2.15)	0.74
Major or minor TIMI bleeding	303 (5.0)	231 (3.8)	1.31 (1.11-1.56)	0.002
Bleeding requiring transfusion§	244 (4.0)	182 (3.0)	1.34 (1.11-1.63)	<0.001
CABG-related TIMI major bleeding¶	24 (13.4)	6 (3.2)	4.73 (1.90-11.82)	<0.001

Jouko.Jalonen@utu.fi

Wiviott SD NEJM 2007; 357(20): 2001-2015

Ticagrelor

Total Major Bleeding



Jouko.Jalonen@utu.fi

James S Circulation 2010; 122:1056-1067

Last (but not least)

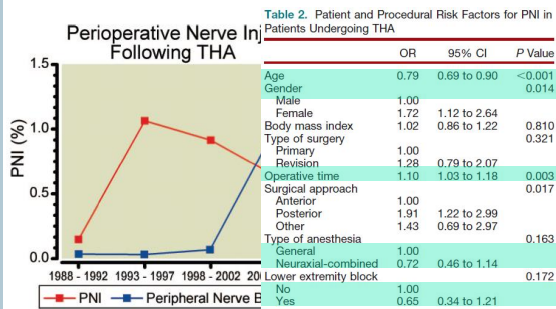
Sweden 1990-1999

Table 7. Complications (all) and Incidences

	M		F		M		F		M		F	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Knee arthroplasty	9	18	2	10	7	14	-	-	-	-	1	1
			[0-7]	[5-18]							[0-6]	1:14 000
Hip arthroplasty	14	29	-	-	27	56	-	-	-	-	-	-
			-	-	[0-7]	1:14 500	-	-	-	-	-	-
Hip fracture	-	-	-	-	-	-	38	111	-	-	5	5
											[2-12]	1:22 000
Obstetric pain relief during labor	-	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cesarean sections	-	5	-	-	-	-	-	50	-	-	2	2
											[0-7]	1:25 000
Subtotal	275		22 (2/20)		303		8 (0/8)					
General population (M/F)	175		49 (21/28)*		957		48 (34/14)					
			[36-65]				[35-64]					1:20 000
Total	450		71 (23/48)		1 260		56 (34/22)					

Moën V 2004 Anesthesiology 101:950-9

THA and nerve injury – US experience



Jacob AK Anesthesiology 2011;115:1172-8

How to recognise an epidural haematoma

- awareness and vigilance
 - systematic surveillance, muscle strength each 4 h
 - analgesia only after anaesthesia effects cleared
- recognise
 - new onset powerful back pain, often radiating
 - paraparesis or defects in sensation
 - fecal or urinary incontinence
 - if suspected → immediate consultation by neurosurgeon
 - laminectomy < 8 h improves outcome