



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΑΠΟ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΔΟΤΩΝ"

ΥΠΟ

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΚΑΛΕΣΟΓΛΟΥ του
ΑΙΜΙΛΙΟΥ**

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια, ειδικευόμενη ιατρός Παθολογίας στο
Γ.Ν.Ιωαννίνων «Γ.Χατζηκώστας»

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Αρναούτογλου Ελένη, Καθηγήτρια *Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Αρναούτογλου Ελένη, Καθηγήτρια *Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),*
2. Νταλούκα Μαρία, *Αναισθησιολόγος, Διδάσκουσα, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. Τσελέπης Αλέξανδρος, Καθηγητής *Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Αναπληρωματικό μέλος:

Μπαρέκα Μεταξία, *Αναισθησιολόγος, Διδάσκουσα, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

***"TREATMENT OF BLEEDING COMPLICATIONS FROM
ANTICOAGULANTS. THE ROLE OF REVERSAL
AGENTS"***

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιπηκτική αγωγή πολύ συχνά αποφεύγεται με τον φόβο της αιμορραγίας. Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να αναλυθούν τα θεραπευτικά εργαλεία που υπάρχουν έως τώρα έναντι των αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Με αυτόν τον τρόπο εξετάστηκε για κάθε είδος αντιπηκτικού ο κατάλληλος θεραπευτικός αλγόριθμος που θα πρέπει να ακολουθείται από τον κλινικό ιατρό. Τα δεδομένα σε αυτή την αναφορά επιλέχθηκαν από ήδη υπάρχοντες ανασκοπήσεις από την βιβλιογραφία χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα φίλτρα και ακολουθώντας το πρότυπο PRISMA για την σωστή επιλογή της πληροφορίας με αποτέλεσμα να συμπεριληφθούν 43 μελέτες. Ο πιο συχνός τύπος αιμορραγίας είναι από το γαστρεντερικό, αλλά η ενδοκράνια αιμορραγία έχει την χειρότερη πρόγνωση. Η διαχείριση αυτών των επιπλοκών σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή πρέπει να ακολουθεί το ίδιο πρωτόκολλο όπως σε αιμορραγίες που εμφανίζονται σε ασθενείς που δεν βρίσκονται σε αντιπηκτική αγωγή. Επιπρόσθετα, για μαζικές και επικίνδυνες για την ζωή αιμορραγίες, η αντιστροφή της αντιπηκτικής δράσης είναι κρίσιμης σημασίας. Η επαρκής αντιστροφή της αντιπηκτικής δράσης απαιτεί την συλλογή των απαραίτητων πληροφοριών από τον κλινικό ιατρό όπως το είδος του αντιπηκτικού φαρμάκου που λαμβάνει ο ασθενής καθώς επίσης και πότε έλαβε την τελευταία δόση του. Τα εργαστηριακά ευρήματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργαλείο από τους ιατρούς, αλλά όχι για όλα τα αντιπηκτικά φάρμακα και σε επείγουσες καταστάσεις. Σε αυτή την αναφορά περιγράφονται τα διαφορετικά είδη της αντιπηκτικής αγωγής: οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, οι ηπαρίνες, το fondaparinux, οι ανταγωνιστές της θρομβίνης και οι ανταγωνιστές του παράγοντα Χα. Συγκεκριμένα αντίδοτα έχουν γίνει διαθέσιμα για τους ανταγωνιστές του παράγοντα Χα, αλλά πρέπει πάντα να έχουμε κατά νου την υποστηρικτική θεραπεία και την μη ειδική αντιμετώπιση της αιμορραγίας με αντιινωδολυτικούς παράγοντες ή το συμπυκνωμένο σύμπλεγμα προθρομβίνης (PCC). Το andexanet alfa αντιστρέφει την αντιπηκτική δράση των αναστολέων του παράγοντα Χα σε περιπτώσεις οξείας μαζικής αιμορραγίας με αποτελεσματικότητα περίπου 80% χωρίς σημαντικές θρομβωτικές επιπλοκές,

ωστόσο δεν είναι ευρέως διαθέσιμο και το κόστος του είναι πολύ υψηλό. Επίσης, το idarucizumab εμφανίζει καλή αιμόσταση, ιδίως περιεγχειρητικά, σε ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran και εμφανίζουν αιμορραγία, ενώ ταυτόχρονα ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος παραμένει χαμηλός.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Αιμορραγία, Γαστρεντερική, ενδοκράνια αιμορραγία, Βιταμίνη Κ, PCC, VKAs, Πλάσμα, 4F-PCC, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ΗΧΜΒ, θειική πρωταμίνη, rFVIIa, Fondaparinux, αναστολείς θρομβίνης, aPCC, Andexanet alfa, άμεσοι, παράγοντα Χα, υποστηρικτική θεραπεία, idarucizumab

ABSTRACT

Anticoagulant drugs are often avoided for fear of bleeding complications. The purpose of this review is to analyze the therapeutic tools available to date, against bleeding complications in patients receiving anticoagulants. This systemic review examined for each type of anticoagulant the proper therapeutic algorithm that should be followed by the clinicians. The data in this report were selected from existing studies using appropriate filters and following the PRISMA standard for correct selection of information resulting in 43 studies being included. The most common type of bleeding is gastrointestinal, but intracranial bleeding has the worst prognosis. Management of these complications in anticoagulated patients should follow the same protocols as for bleeding occurring in non-anticoagulated patients. Additionally, for massive and life-threatening bleeding, reversal of anticoagulation is critical. Adequate reversal of anticoagulation requires the collection of necessary information by the clinician such as the type of anticoagulant medication the patient is taking as well as when the last dose was taken. Laboratory results can be used as a tool by physicians, but not for all anticoagulants and in emergency situations. This report describes the different types of anticoagulation: vitamin K antagonists, heparins, fondaparinux, DTIs, and direct factor Xa inhibitors.

Specific antidotes have become available for direct factor Xa inhibitors, but supportive care and management of bleeding with antifibrinolytic agents or prothrombin complex concentrate (PCC) should always be kept in mind. Andexanet alfa reverses the anticoagulant effect of factor Xa inhibitors in cases of acute massive bleeding with approximately 80% efficacy without significant thrombotic complications, however it is not widely available and its cost is very high. Also, idarucizumab offers good hemostasis, especially perioperatively, in patients receiving dabigatran who experience bleeding, while at the same time the thromboembolic risk remains low.

KEY WORDS

Bleeding, gastrointestinal, anticoagulants, ICH, Vitamin K, PCC, VKAs, Plasma, 4F-PCC, UFH, LMWH, Protamine Sulfate, rFVIIa, Fondaparinux, DTIs, aPCC, Andexanet alfa, direct fXa inhibitors, supportive care, idarucizumab

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ:

Εισαγωγή.....	7
1.1 Αιμορραγικές επιπλοκές των αντιπηκτικών ορισμοί και κατάταξη.....	8
1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	9
Σκοπός και μεθοδολογία.....	12
Υποστηρικτική αντιμετώπιση των αιμορραγικών επιπλοκών της αντιπηκτικής αγωγής.....	14
2.1 Ενδοκράνια αιμορραγία.....	16
2.2 Αιμορραγία πεπτικής οδού.....	17
Αντιστροφή της δράσης της αντιπηκτικής αγωγής.....	19
3.1 Αναστολείς βιταμίνης Κ.....	19
3.2 Ηπαρίνη.....	21
3.3 Αντιστροφή των πεντασακχαριτών αντιπηκτικών.....	22
3.4 Αντιστροφή των άμεσων αναστολέων θρομβίνης.....	24
Idarucizumab.....	25
3.5 Αντιστροφή των άμεσων αναστολέων του παράγοντα Χα.....	28
Andexanet alfa.....	29
Αντίδοτα και υποστηρικτική αντιμετώπιση.....	34
Συζήτηση.....	34
Συμπεράσματα.....	37
Βιβλιογραφία.....	39

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

1.1 ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΟΡΙΣΜΟΙ-ΚΑΤΑΤΑΞΗ:

Οι αιμορραγικές επιπλοκές από την αντιπηκτική αγωγή προκαλούν φόβο σε πολλούς ασθενείς με αποτέλεσμα να μην την λάβουν [1]. Επιπρόσθετα από την σκοπιά των ιατρών, σε μια έρευνα στην Αυστραλία, αποδείχθηκε ότι οι οικογενειακοί ιατροί ήταν πιο πιθανό να επιλέξουν τα αντιαιμοπεταλικά ή καθόλου αντιθρομβωτική αγωγή έναντι των αντιπηκτικών σε ασθενείς με περισσότερες από 2 πτώσεις το τελευταίο έτος ή με ιστορικό πεπτικού έλκους, παρά τον υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο [2].

Οι κύριες επιπλοκές των αντιπηκτικών σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή ή με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση περιλαμβάνουν την ενδοκράνια αιμορραγία και την αιμορραγία από την πεπτική οδό. Ο κίνδυνος για την ζωή του ασθενή είναι πολύ μεγαλύτερος στην ενδοκράνια αιμορραγία αυξάνοντας ταυτόχρονα την θνητότητα και την νοσηρότητα του ασθενή [3,4]. Σε ήπιου και μέτριου βαθμού αιμορραγίες η αντιμετώπιση τους περιλαμβάνει τις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες όπως σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά. Επιπλέον, σε μια κρίσιμη για την ζωή αιμορραγία είναι σημαντικό βήμα η αντιστροφή της αντιπηκτικής δράσης. Σε νεαρές γυναίκες έχουν παρατηρηθεί μηνορραγίες σε ποσοστό μέχρι 30% για όσες λαμβάνουν από το στόματος αναστολείς υποδοχέων Χα, σημαντικά περισσότερες συγκριτικά με όσες λαμβάνουν βαρφαρίνη [5,6].

Συμπερασματικά, είναι πολύ κρίσιμο να κατατάσσονται οι αιμορραγίες με βάση την επικινδυνότητα για την ζωή και για τον λόγο αυτό υπάρχουν κριτήρια για την σοβαρότητα της αιμορραγίας, όπως της International Society on Thrombosis and Haemostasis, τα οποία χρησιμοποιούνται διεθνώς την τελευταία δεκαετία για τις κλινικές δοκιμές και τις μελέτες παρακολούθησης [8]. Παρομοίως για καρδιαγγειακές μελέτες χρησιμοποιούνται ευρέως τα κριτήρια της εταιρείας Thrombolysis in Myocardial Infarction [9,10]. Μερικοί από τους ορισμούς που χρησιμοποιούνται φαίνονται στον Πίνακα 1. Σε μια μεγάλη μελέτη όπου συγκρίθηκε η αrixaban με την βαρφαρίνη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, 3 από αυτούς τους ορισμούς χρησιμοποιήθηκαν και το αποτέλεσμα υπέρ της αrixaban ήταν ίδιο σε όλους αυτούς τους ορισμούς [11].

Χειρουργικές αιμορραγίες	Θανατηφόρα αιμορραγία και/ή αιμορραγία σε κρίσιμο όργανο, ή εξωχειρουργική αιμορραγία με πτώση Hb>2g/dl ή μεταγγιση με >2 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών	GABG-σχετιζόμενη: θανατηφόρα αιμορραγία, ή περιεγχειρητική ενδοκράνια αιμορραγία, ή επανεγχειρηση μετά από στερνοδεσία για τον έλεγχο της αιμορραγίας ή αποβολή από billau >2L/24ωρο	Τύπος 4: CABG-σχετιζόμενη περιεγχειρητική ενδοκράνια αιμορραγία σε διάστημα 48 ωρών ή επανεγχείρηση μετά από στερνοδεσία για τον έλεγχο της αιμορραγίας, ή μεταγγιση >5 μονάδων ολικού αίματος ή αποβολή από billau >2L/24ωρο	
Μαζικές	Αιμορραγία σε χειρουργικό επίπεδο η οποία είναι παρατεταμένη ή απροσδόκητη ή προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια σε συνδυασμο με πτώση Hb>2g/dl ή μετάγγιση με >2 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών.			

Πίνακας 1: BARC: Bleeding Academic Research Consortium, CABG: coronary artery bypass graft, GUSTO: Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis, TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

Σε 23 τυχαioποιημένες δοκιμές, όπου χρησιμοποιήθηκαν οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ ως αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, παρατηρήθηκε ότι ο μέσος όρος των μαζικών αιμορραγιών αποτελεί το 2,1 στους 100 ασθενείς το έτος [12]. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά δισκία DOACs ο κίνδυνος μαζικών αιμορραγιών είναι περίπου 30% μικρότερος σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ [13]. Σε μια εθνική μελέτη βάσης δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης στη Δανία, αυτό το όφελος επαναλήφθηκε, αλλά με χαμηλότερο κίνδυνο μαζικής αιμορραγίας για το apixaban και το dabigatran σε σύγκριση με το rivaroxaban [14]. Σε μια συστηματική ανασκόπηση μελετών παρατήρησης για την κολπική μαρμαρυγή, η μείωση του σχετικού κινδύνου για μείζονα αιμορραγία με apixaban ήταν 38% σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, 35% σε σύγκριση με το

dabigatran και 46% σε σύγκριση με το rivaroxaban [15]. Ο αντίστοιχος απόλυτος αριθμός μειωμένου κινδύνου ήταν 1,7%, 1,4% και 1,2% αντίστοιχα. Έως ότου υπάρξουν μελέτες που να συγκρίνουν τα διαφορετικά είδη DOAC, αυτές οι διαφορές πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με προσοχή και οι απόλυτες διαφορές κινδύνου είναι πιθανό να είναι μικρές.

Η πιο συχνή αιμορραγική επιπλοκή με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή αποτελεί αυτή της γαστρεντερικής οδού. Πιο συγκεκριμένα σε μελέτες με ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή αποδείχθηκε υψηλότερος ο κίνδυνος γαστρεντερικών αιμορραγιών σε όσους ελάμβαναν από του στόματος αντιπηκτικά σε σχέση με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, λόγω του υψηλού κινδύνου που έχει η χρήση της δαμπιγατράνης και της ριβαροξαμπάνης (αλλά όχι η χρήση της ενοξαμπάνης και της αμπιξαμπάνης). Παράλληλα ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στην ομάδα ασθενών με κολπική μαρμαρυγή πιθανώς λόγω του υψηλού ηλικιακού μέσου όρου συγκριτικά με την εν το βάθει φλεβοθρόμβωση.

Οι ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση διαφέρουν ως πληθυσμός από τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή διότι είναι νεότεροι σε ηλικία, έχουν υψηλότερο επιπολασμό ύπαρξης νεοπλασματικής νόσου και είναι υψηλότερου κινδύνου για αιμορραγικές επιπλοκές λόγω της εντατικής αρχικής θεραπευτικής δόσης. Ο αιμορραγικός κίνδυνος σε ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη είναι εξατομικευμένος ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενή (ηλικία, συννοσηρότητες, δοσολογία, λήψη άλλων αντιθρομβωτικών παραγόντων, ιστορικό τραύματος ή πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης) [16]. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο ανάμεσα στο fondaparinux, την unfractionated heparin και στις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές ως προς τις αιμορραγικές επιπλοκές, περίπου 1% με 2% των ασθενών [17,18].

Τέλος, υπάρχει περίπου 50% λιγότερος κίνδυνος θανατηφόρων αιμορραγιών και ενδοκράνιας αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν DOACs συγκριτικά με τους ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές βιταμίνης Κ [13,19], με τον απόλυτο αριθμό να αποτελεί 2 ενδοκράνιες αιμορραγίες και 1 απειλητική για τη ζωή αιμορραγία ανά 1000 ασθενείς το χρόνο. Το αποτέλεσμα στην

νευρολογική λειτουργία μετά από την ενδοκράνια αιμορραγία φαίνεται ότι δεν διαφέρει ανάμεσα στις δυο ομάδες αντιπηκτικών φαρμάκων [20,21] . Φαίνεται πως δεν υπάρχει ξεκάθαρη συσχέτιση ανάμεσα στο χαμηλό σωματικό βάρος και τις αιμορραγικές επιπλοκές από την χρήση DOACs [22], αντίθετα αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγιών των ανταγωνιστών βιταμίνης Κ ή της δαμπιγατράνης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Θεραπευτική αγωγή	Αριθμός δοκιμών	Αιμορραγίες	DOACS	VKA
Κολπική μαρμαρυγή	4	Όλες Γαστρεντερικές Ενδροκράνιες	2091 1005(48%) 272(13%)	1769 583(33%) 425(24%)
Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	7	Όλες Γαστρεντερικές Ενδροκράνιες	161 50(31%) 17(11%)	263 83(32%) 45(17%)

Πίνακας 2: Οι πιο συχνές αιμορραγίες συγκρίνοντας DOACS και VKA.

Κλινικές δοκιμές φάσης 3. Ο αριθμός των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και με DOACS ήταν μεγαλύτερος σε σχέση με τους ασθενείς με VKA διότι οι μελέτες με δαμπιγατράνη και εντοξαμπάνη συμπεριελάμβαναν σχήματα 2 δόσεων.

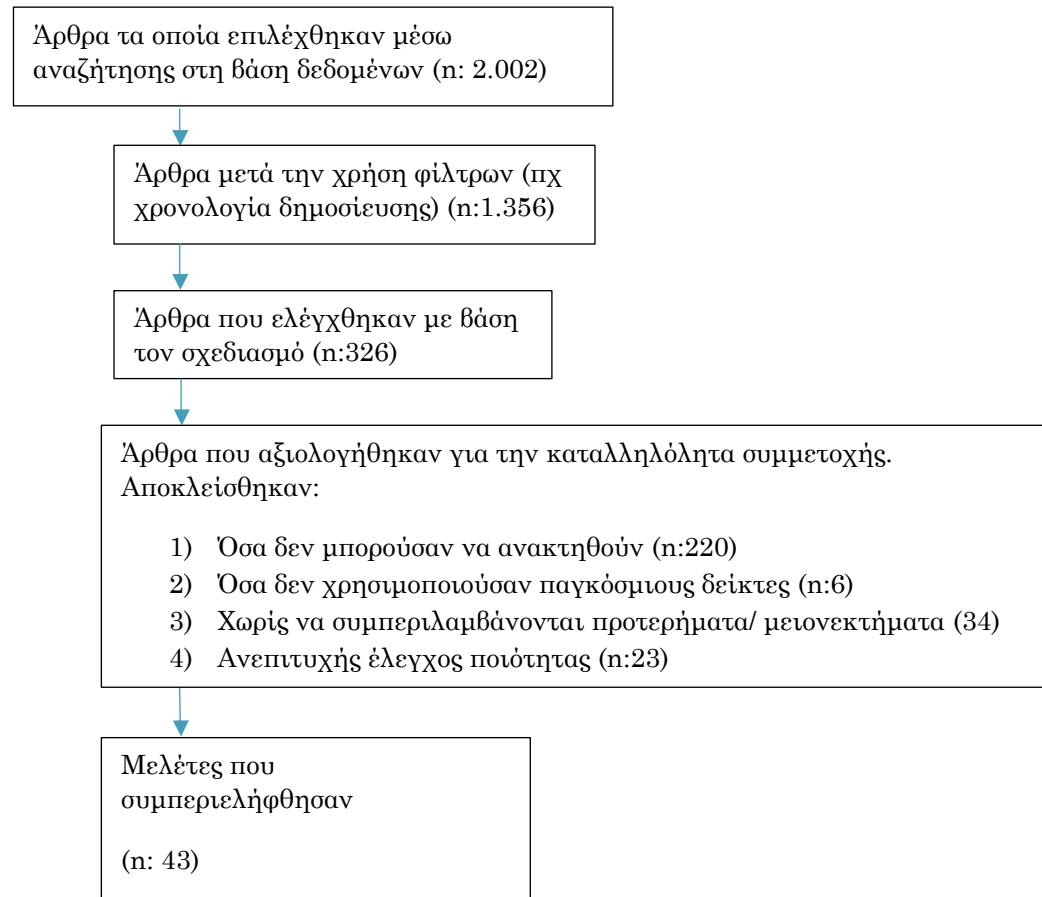
ΣΚΟΠΟΣ:

Σε αυτή την βιβλιογραφική ανασκόπηση πρόκειται να αναλυθούν οι θεραπευτικές προσεγγίσεις στις αιμορραγικές επιπλοκές των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Για τον σκοπό αυτό, γίνεται αναφορά σε κάθε είδος αντιπηκτικού ξεχωριστά και στην αντίστοιχη θεραπευτική προσέγγιση με βάση την αποτελεσματικότητα από τις κλινικές μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, τα είδη των αντιπηκτικών που περιγράφονται είναι τα εξής: οι αναστολείς της βιταμίνης Κ, οι ηπαρίνες, οι αναστολείς της θρομβίνης, οι αναστολείς των πεντασακχαριτών και οι αναστολείς του παράγοντα Χα. Έτσι, αναλύονται οι ιατρικές οδηγίες με βάση την βιβλιογραφία για την προσέγγιση μιας κρίσιμης για την ζωή αιμορραγίας σε ασθενείς υπό οποιασδήποτε αντιπηκτική αγωγή. Τέλος, αναφέρονται οι κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως επίσης και τα διαθέσιμα αντίδοτα, για κάθε αντιπηκτικό ξεχωριστά καθώς αυτές διαφέρουν ως προς την αποτελεσματικότητα και την μείωση της θνητότητας ανάμεσα στα διάφορα είδη.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:

Για την εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας έγινε κυρίως χρήση της PubMed ως πλατφόρμα βάσεις δεδομένων. Αναλυτικότερα, στην πλατφόρμα αναζήτησης επιλέχθηκε η προχωρημένη αναζήτηση με MeSH Terms. Οι λέξεις κλειδιά ήταν οι εξής: anticoagulant agents καθώς επίσης και reversal, bleeding treatment. Το αποτέλεσμα στην αναζήτηση ήταν με τον ακόλουθο τρόπο: “ (anticoagulant agents[Mesh Terms]) AND (bleeding treatment[Mesh Terms])” ή “ (anticoagulant agents[Mesh Terms]) AND (reversal[Mesh Terms])”. Έπειτα, επιλέχθηκαν τα κατάλληλα φίλτρα σχετικά με τον χρόνο δημοσίευσης του άρθρου, να περιλαμβάνονται ανασκοπήσεις και συστηματικές μελέτες καθώς επίσης να διατίθεται ολόκληρο το άρθρο. Επιπλέον, έγινε αναζήτηση στις λέξεις κλειδιά τα ειδικά αντίδοτα έναντι συγκεκριμένων αντιπηκτικών φαρμάκων. Τέλος, με βάση τις περιλήψεις καθώς και τα συμπεράσματα από τα άρθρα απορρίφθηκαν εκείνα όπου δεν υπήρχε λογική συνέχεια ανάμεσα στην ανασκόπηση με το συμπέρασμα καθώς επίσης σε όσες μελέτες το

συμπέρασμα δεν αποτελούσε βοηθητικό εργαλείο προς τους θεράποντες. Στην διαμόρφωση της διπλωματικής εργασίας καθώς και στην επιλογή των άρθρων χρησιμοποιήθηκε το παρακάτω διάγραμμα ροής PRISMA.



ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ:

Πριν την έναρξη θεραπείας έναντι της αντιπηκτικής αγωγής είναι κρίσιμο να συλλεχθούν οι απαραίτητες πληροφορίες από τον ασθενή ή από το συγγενικό του περιβάλλον. Για αυτό το λόγο συνίσταται να ληφθούν οι απαντήσεις στις εξής ερωτήσεις: 1. Τι είδους αντιπηκτική αγωγή λαμβάνει ο ασθενής, 2. Πότε έλαβε την τελευταία δόση, 3. Λαμβάνει ασπιρίνη ή άλλη αγωγή που ανασταλεί την λειτουργία των αιμοπεταλίων, 4. Πάσχει από κάποιου βαθμού νεφρική νόσο. Παράλληλα πρέπει να πραγματοποιηθεί υποστηρικτική φροντίδα. Τα βήματα αυτά περιγράφονται στο παρακάτω γράφημα (Πίνακας 3)

Ποιο αντιπηκτικό λαμβάνει ο ασθενής? Πότε έλαβε την τελευταία δόση? Λαμβάνει και ασπιρίνη, άλλα αντιαιμοπεταλικά, ΜΣΑΦ? Έχει νεφρική ανεπάρκεια?			
Dabigatran έλεγχος aPTT, TT*	Rivaroxaban/apixaban/edoxaban έλεγχος PT, anti-Xa	Άγνωστο Έλεγχος PT, aPTT, TT, anti-Xa	Warfarin έλεγχος PT(INR)
Διακοπή αντιπηκτικών, αντιαιμοπεταλιακών, ΜΣΑΦ. Χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών, οξυγόνου, αναλγησία, τοπική αιμόσταση ένα δύναται, τρανεξαμικό οξύ (όχι στην αιματουρία), ενεργό άνθρακα εάν η τελευταία δόση ήταν πριν από 2-3 ώρες.			
Σε θανατηφόρα αιμορραγία ή επικίνδυνει για όργανο ή μαζική αιμορραγία			
Idarucizumab (ή PCC ή αιμοδιάλυση)	Andexanet alfa ή PCC	PCC (βιταμίνη K ένα είναι αυξημένο το PT)	PCC και βιταμίνη K ενδοφλέβια

Πίνακας 3: Αλγόριθμος για τη διαχείριση της μαζικής αιμορραγίας που σχετίζεται με τα αντιπηκτικά. aPCC: συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλέγματος προθρομβίνης. dTT, αραιωμένος χρόνος θρομβίνης. Iv: ενδοφλέβια, ΜΣΑΦ: μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο. *Εάν διατίθεται αραιωμένο TT, είναι η προτιμώμενη δοκιμή.

Η ιατρική παρέμβαση ακολουθεί τις βασικές αρχές αντιμετώπισης αιμορραγιών οποιασδήποτε αιτιολογίας. Άμεση διαχείριση της αιμορραγίας με τα διαθέσιμα μέσα που παρέχονται στον ιατρό συμπεριλαμβάνοντας τοπικά δρώντα (συμπύεση προσβάσιμου αγγείου, ρινικός επιπωματισμός, χρήση του σωλήνα Sengstaken-Blakemore για αιμορραγία κιστών οισοφάγου αν δεν είναι διαθέσιμη επείγουσα ενδοσκόπηση) και περιορισμός των συνεπειών της αιμορραγίας (οξυγόνου, χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών, μετάγγιση αίματος ή παράγωγων του, άλλη αιμοδυναμική σταθεροποίηση). Επιπρόσθετα θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Το τρανεξαμικό οξύ συνίσταται να χρησιμοποιείται σε τραυματικής αιτιολογίας αιμορραγίες βασιζόμενοι στην μείωση της θνησιμότητας σε τραυματική αιμορραγία ασθενών που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά [23]. Επιπλέον πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του σε ασθενείς με αιματοουρία διότι υπάρχει ο κίνδυνος δημιουργίας θρόμβου στον ουρητήρα και σύνοδο υδρονέφρωση.

Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να χρησιμοποιηθεί αυξάνοντας τον αποκλεισμό στην δράση των DOACs και για αυτό το λόγο μπορεί να δοθεί μέσα στις πρώτες ώρες μετά από υπερβολική δοσολογία αυτών των φαρμάκων ή από καταλάθως λήψη.

Ο εργαστηριακός έλεγχος μπορεί να αποτελέσει εργαλείο στην αντιμετώπιση των αιμορραγιών, προσδιορίζοντας το επίπεδο της αντιπηκτικής δράσης και παρέχοντας άλλες σημαντικές πληροφορίες όπως εκτιμώντας την νεφρική λειτουργία. Αναλυτικά, εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει κάποιου βαθμού νεφρική βλάβη, τότε για παράδειγμα θα εμφανίσει μια σημαντική καθυστέρηση στην εξάλειψη της δράσης των DOACs. Ο προσδιορισμός του επιπέδου της αντιπηκτικής δράσης του φαρμάκου είναι σημαντικός για την καλύτερη διαχείριση της αιμορραγίας. Σε κάποιες περιπτώσεις, η λήψη της αγωγής μπορεί να έχει διακοπεί από ημερών με αποτέλεσμα την εξάλειψη της αντιπηκτικής δράσης στον οργανισμό και έτσι ο θεράπων οφείλει να αναζητήσει την πηγή της αιμορραγίας. Για τους αναστολείς της βιταμίνης K η δράση τους μπορεί να εκτιμηθεί με ακρίβεια και γρήγορα μετρώντας το INR. Για τα DOACS, παγκόσμιοι δείκτες όπως ο χρόνος θρομβίνης (TT), ο χρόνος προθρομβίνης

(PT), ή ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορούν να βοηθήσουν τον θεράποντα να αξιολογήσει αδρώς την δράση τους, αλλά λιγότερο αποτελεσματικά για την αμπιξαμπάνη και την εντοξαμπάνη συγκριτικά με την δαμπιγκατράνη (με το TT ή το aPTT) ή με την ριβαροξαμπάνη (με το PT), όπως αποδείχθηκε προσφάτως [24]. Παρότι το TT είναι πολύ ευαίσθητο για να αναγνωρίσει το δαμπιγκατράν ακόμα και σε χαμηλές συγκεντρώσεις, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον προσδιορισμό θεραπευτικών από τοξικών επιπέδων του φαρμάκου. Το PT και το aPTT για την ριβαροξαμπάνη και την δαμπιγκατράνη αντίστοιχα είναι συνήθως παρατεταμένα στις θεραπευτικές δόσεις των φαρμάκων, αλλά η ευαισθησία τους ποικίλει αναλόγως των αντιδραστηρίων.

2.1: ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ:

Σε μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη υπολογίσθηκε η θνησιμότητα σε ασθενείς με ενδοπαρεγχυματική εγκεφαλική αιμορραγία που σχετιζόταν με τη λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων για τις πρώτες 90 ημέρες, η οποία ήταν 33% και 31% με DOACS και VKA αντίστοιχα [20]. Το αποτέλεσμα αυτό αναδεικνύει το υψηλότερο ποσοστό θανατηφόρας έκβασης συγκριτικά με οποιαδήποτε άλλη μείζονα αιμορραγία, ενώ επιπλέον είναι υψηλότερο από άλλης αιτίας ενδοκράνιας αιμορραγίας δηλαδή σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή. Στους ασθενείς υπό βαρφαρίνη υπάρχει συσχέτιση του βαθμού τις αντιπηκτικής δράσης με τον κίνδυνο θανάτου (odds ratio 1,5 για INR<2, 2 για INR 2,0-3,0 και 3,7 για INR>3,0) [25]. Επειδή το αιμάτωμα εξαπλώνεται κατά την διάρκεια της ενεργούς αιμορραγίας, υποθέτουμε ότι η έγκαιρη παρέμβαση θα έχει ως αποτέλεσμα καλύτερη έκβαση του ασθενούς. Σε μια μελέτη κοόρτης αξιολογήθηκε η προγνωστική επίδραση της αντιστροφής των VKA, όπου διαπιστώθηκε ότι η διόρθωση του INR δεν βελτίωσε την θνησιμότητα ή την λειτουργικότητα των ασθενών. Αλλά στην μελέτη αυτή ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την θεραπεία ήταν 5 ώρες [26], πιθανώς ο χρόνος αυτός να είναι αρκετά μεγάλος για κάποιο αποτέλεσμα και ταχεία πρόοδο, ομοίως με την θρομβόλυση στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που υπάρχει χρονικό παράθυρο, δικαιολογεί αξιολόγηση. Η επείγουσα ιατρική

παρέμβαση πρέπει να περιλαμβάνει προνοσοκομειακή αξιολόγηση του ασθενή και να έχουν ήδη τεθεί οι ερωτήσεις που αναφέρονται σε προηγούμενη ενότητα. Έπειτα να ενημερωθεί αναλόγως το τμήμα επειγόντων περιστατικών ώστε να μειωθεί ο χρόνος έως την αξονική τομογραφία. Τέλος να υπάρχει σχεδιασμός ταχείας μεταφοράς του ασθενή σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο.

Η χειρουργική παρέμβαση σε ένα υποσκληρίδιο ή ενδοπαρεγχυματική αιμάτωμα πρέπει να πραγματοποιείται μετά την εξαφάνιση της αντιπηκτικής δράσης, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες [27]. Η χρήση συσκευών διαβαθμισμένης συμπίεσης θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην αποφυγή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης [27]. Σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, στις 2 με 4 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων θα μπορούσε να γίνει έναρξη προφυλακτικής δόσης ηπαρίνης ή ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους [28]. Η έναρξη θεραπευτικής αντιπηκτικής δόσης πρέπει να αξιολογηθεί με βάση τον υπολογισμό του θρομβοεμβολικού κινδύνου και τον αιμορραγικό κίνδυνο. Στην ενδοκράνια αιμορραγία έχει μελετηθεί ο κατάλληλος χρόνος επανέναρξης θεραπευτικής δόσης αντιπηκτικής αγωγής μόνο με VKAs, ο οποίος γενικά είναι 8 εβδομάδες [29], που είναι λιγότερος για τραυματική αιμορραγία [30] και μεγαλύτερος σε υποσκληρίδιο αιμάτωμα (που έχει υψηλό κίνδυνο υποτροπών), αμυλοειδή αγγειοπάθεια, επαναιμορραγία. Σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία σχετιζόμενη με την βαρφαρίνη φαίνεται εύλογο να γίνει αλλαγή σε DOAC, λαμβάνοντας υπόψιν τον χαμηλότερο κίνδυνο ενδοκράνιων αιμορραγιών, αν και δεν έχει αποδειχθεί ακόμη το ίδιο για τον κίνδυνο σε επαναλαμβανόμενες αιμορραγίες. Επίσης δεν έχει επιβεβαιωθεί εάν τα DOACs μπορούν να χρησιμοποιηθούν νωρίτερα συγκριτικά με την βαρφαρίνη. Σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία υπό DOAC, η επανέναρξη σε μειωμένη δόση θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν.

2.2: ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΠΕΠΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ:

Η γαστρεντερική οδός αποτελεί την πιο συχνή εντόπιση αιμορραγιών που σχετίζονται με την λήψη αντιπηκτικής αγωγής και είναι επίσης σημάδι διερεύνησης συνύπαρξης κακοήθειας. Ο ενδοσκοπικός έλεγχος υπερέρχει τόσο

διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά καθώς συχνά σταματάει την αιμορραγία. Το θεραπευτικό αυτό αποτέλεσμα μπορεί να πραγματοποιηθεί με την έγχυση τοπικά επινεφρίνης, με καυτηριασμό, εκτομής, κλιπς σε κάποιο πολύ βαθύ έλκος με ορατό αγγείο στον πυθμένα του, πήξη πλάσματος αργού σε περίπτωση αγγειοδυσπλασίας ή γαστρικής τηλεγγεκτασίας, σκληροθεραπεία, και απολίνωση σε κισσούς οισοφάγου [31,32]. Η Αμερικανική εταιρεία γαστρεντερολογίας έχει δημοσιεύσει ξεχωριστές οδηγίες για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας από κισσούς οισοφάγου [32], από γαστρικό έλκος [33], από το λεπτό έντερο [34] και από το κατώτερο γαστρεντερικό [35]. Για το γαστρικό έλκος συνίσταται η άμεση χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων ενδοφλέβια, καθώς επίσης η αποφυγή λήψης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων τόσο στις αιμορραγίες του ανώτερου όσο και του κατώτερου γαστρεντερικού. Αν η χρήση τέτοιων φαρμάκων απαιτείται τότε προτιμάται η χορήγηση εκλεκτικού αναστολέα της κυκλοοξυγονάσης 2 στην μικρότερη δόση. Ο ιδανικός χρόνος επανέναρξης των αντιπηκτικών φαρμάκων είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, αλλά μια μελέτη προσδιόρισε τον χρόνο αυτό σε 3 έως 6 εβδομάδες μετά από την αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού [36]. Η πιο σύντομη έναρξη μπορεί να εξετασθεί στις περιπτώσεις υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου.

Για όλες τις μείζονες αιμορραγίες από την θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή είναι αναγκαία η διεπιστημονική προσέγγιση, με την συμμετοχή ειδικών στο όργανο που αιμορραγεί, ειδικοί στην αιμόσταση, νευρολόγοι, ή/και καρδιολόγοι για να βελτιστοποιήσουν την αιμοστατική θεραπεία και το χρόνο θρομβοπροφύλαξης ή την δευτερογενή προφύλαξη για τα θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Η αντίστροφη της δράσης των αντιπηκτικών πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα και συνυπολογίζοντας τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο σε συνδυασμό με την σοβαρότητα της αιμορραγίας.

3.1 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ:

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ αναστέλλουν τον υποδοχέα της αναγωγής εποξειδίου της βιταμίνης Κ, οδηγώντας στην μειωμένη παραγωγή ενεργού βιταμίνης Κ, η οποία είναι συμπράγοντας της βιταμίνης Κ-εξαρτώμενης καρβοξυλάσης, το ένζυμο που καρβοξυλιώνει τα υπολείμματα γλουταμινικού οξέος των παραγόντων II, VII, IX, X, και των πρωτεϊνών C, S και Z [37]. Τα υπολείμματα γλουταμινικού οξέος μεσολαβούν στην εξαρτώμενη από το ασβέστιο δέσμευση των παραγόντων πήξης με τα φωσφολιπίδια [38]. Το αντιπηκτικό αποτέλεσμα των VKAs μπορεί να αντιστραφεί όταν εμφανισθεί μείζονα αιμορραγία μέσω αντικατάστασης της βιταμίνης Κ, ενισχύοντας την ηπατική παραγωγή των γ-καρβοξυλικών παραγόντων πήξης, ή της αντικατάσταση των παραγόντων πήξης απευθείας χορηγώντας πλάσμα ή συμπυκνωμένο σύμπλοκο προθρομβίνης (PCCs).

Χορήγηση βιταμίνης Κ:

Η βιταμίνη Κ μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως, από του στόματος ή υποδορίως, αν και οι πρώτες δυο οδοί χορήγησης φαίνεται να προσφέρουν περισσότερη βιοδιαθεσιμότητα συγκριτικά με την υποδόρια χορήγηση. Επιπρόσθετα, τόσο η από του στόματος όσο και η ενδοφλέβια χορήγηση έχουν παρόμοιο αποτέλεσμα στην διόρθωση των αυξημένων τιμών INR μετά από 24 ώρες [38,39]. Η διαφορά ανάμεσα στις δύο αυτές οδούς εντοπίζεται στο γεγονός ότι η ενδοφλέβια χορήγηση της βιταμίνης Κ έχει το πλεονέκτημα της

διόρθωσης του INR σε λιγότερο χρονικό διάστημα, ανάμεσα σε 6-8 ώρες [39]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Chest Physicians συνιστούν την ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 5 έως 10mg βιταμίνης K σε αργή έγχυση (πάνω από 30 λεπτά) σε ασθενείς με μείζονα αιμορραγία που σχετίζεται με την λήψη ανταγωνιστών βιταμίνης K, σε συνδυασμό με κάποιον παράγοντα ταχείας αναστροφής όπως PCC [40]. Ο λόγος για τον οποίο χρησιμοποιείται συνδυασμός βιταμίνης K και PCC είναι διότι το PCC προσφέρει μια παροδική διόρθωση του INR καθώς οι παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από την βιταμίνη K έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, ιδίως ο VII(6 ώρες). Έτσι η χορήγηση της βιταμίνης K προσφέρει πιο παρατεταμένη διόρθωση του INR αποκαθιστώντας την ηπατική σύνθεση των παραγόντων πήξης. Το μειονέκτημα με την χορήγηση τόσο υψηλών δόσεων βιταμίνης K είναι η παροδική αντίσταση των VKA εμφανίζοντας δυσκολίες στην επίτευξη θεραπευτικού εύρους INR.

Πλάσμα vs PCC:

Το πλάσμα εμπεριέχει όλους τους παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από την βιταμίνη K για την σύνθεση τους, με θεωρητική σύνθεση 1 U/mL, και είναι άμεσα διαθέσιμο στις μονάδες υγείας παγκοσμίως [41]. Ωστόσο, για την αντικατάσταση των παραγόντων πήξης χρειάζονται περίπου 2 λίτρα πλάσμα, μια ποσότητα που είναι δύσκολο να μεταγγιστεί ταχέως, ειδικά σε ασθενής μεγαλύτερης ηλικίας όπου υπάρχει ο κίνδυνος της υπερφόρτωσης με υγρά. Επιπρόσθετα, το πλάσμα πρέπει να διασταυρωθεί με βάση την ομάδα αίματος του ασθενή και να ξεπαγώσει πριν την χορήγηση. Η μετάγγιση πλάσματος σχετίζεται επίσης με πολλές επιπλοκές όπως οξεία αναπνευστική βλάβη, οξεία αντίδραση στην μετάγγιση και μικρό κίνδυνο λοιμώξεων [42].

Σε αντίθεση, το PCC δεν χρειάζεται να διασταυρωθεί με την ομάδα αίματος του ασθενή ή να ξεπαγώσει, και μπορεί να χορηγηθεί σε όγκους 1/25^ο από το πλάσμα [43]. Υπάρχουν διαθέσιμες δυο κατηγορίες από μη ενεργό PCC: 3-factor PCC και 4F-PCC, με το πρώτο να περιέχει πολύ λιγότερη ποσότητα από τον παράγοντα VII. Ωστόσο, εάν το 3-factor PCC χρησιμοποιείται για την οξεία αναστροφή της δράσης της βαρφαρίνης, μπορεί να συνδυαστεί με την

χορήγηση πλάσματος ως πηγή του παράγοντα VII [44]. Σε μια μετα ανάλυση από 13 μελέτες (5 τυχαιοποιημένες και 8 μελέτες παρατήρησης), όπου συνέκριναν το πλάσμα με το PCC, σε ασθενείς με ανάγκη επείγουσας αναστροφής της δράσης της βαρφαρίνης λόγω μείζονας αιμορραγίας ή πριν από επείγουσα χειρουργική επέμβαση, αναφέρει ότι το PCC σχετίζεται με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της θνησιμότητας, πιο γρήγορη διόρθωση του INR και λιγότερη υπερφόρτωση με υγρά μετά από μετάγγιση [45]. Αποτελεσματική αιμόσταση πραγματοποιήθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό σε ασθενείς που έλαβαν PCC, αν και χωρίς σημαντική στατιστική αξία [45]. Επιπλέον, δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα στο πλάσμα και το PCC ως προς τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, οι κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Chest Physicians συστήνουν την χορήγηση PCC έναντι του πλάσματος για την ταχεία διόρθωση της αιμορραγίας που σχετίζεται με την λήψη βαρφαρίνης [40].

3.2 ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΗΠΑΡΙΝΗΣ:

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη συνδέεται με την αντιθρομβίνη με αποτέλεσμα την αλλαγή της διαμόρφωσης του μορίου, ενισχύοντας έτσι την μεσολαβούμενη από την αντιθρομβίνη αναστολή της θρομβίνης και του παράγοντα Χα. Αντιθέτως, οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες δρουν κυρίως στην αδρανοποίηση του παράγοντα Χα μέσω της αντιθρομβίνης [16].

Θειϊκή πρωταμίνη:

Η θειϊκή πρωταμίνη είναι μια θετικά φορτισμένη αλκαλική πρωτεΐνη που προέρχεται από το σπέρμα των ψαριών. Αντιστρέφει πλήρως την αντιπηκτική δράση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης [46] σχηματίζοντας ένωση με την υψηλά όξινη και αρνητικά φορτισμένη ηπαρίνη, σε δοσολογία 1mg/100 μονάδες [47]. Η θειϊκή πρωταμίνη έχει χαμηλό χρόνο ημίσειας ζωής (περίπου 7 λεπτά), για αυτό και μπορεί να χρειαστούν επιπλέον δόσεις ώστε να αντιστραφεί πλήρως η ηπαρίνη. Η μέγιστη χορηγούμενη δόση αποτελεί τα 50mg [16]. Ο έλεγχος το aPTT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της ικανοποιητικής αντιστροφής της δράσης της ηπαρίνης από την πρωταμίνη. Η

πρωταμίνη μπορεί εν μέρει να αντιστρέψει την ενεργότητα του anti-Xa στις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (περίπου στο 60-80%) [48]. Επιπλέον, παρότι το aPTT μπορεί να επιστρέψει στις φυσιολογικές τιμές μετά την χορήγηση της πρωταμίνης, είναι σημαντικό να υπολογισθεί επίσης και η δραστικότητα του anti-Xa [48].

Ωστόσο, συνιστάται προσοχή κατά την χρήση της πρωταμίνης καθότι μπορεί να προκληθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανόμενης και της αναφυλαξίας σε ασθενείς με αλλεργία στα ψάρια, με προηγούμενη έκθεση στην πρωταμίνη ή με χρήση φαρμάκων που περιέχουν πρωταμίνη όπως NPH ινσουλίνη, ή ασθενείς που έχουν λάβει ταχεία χορήγηση, υψηλές ή επαναλαμβανόμενες δόσεις πρωταμίνης [16]. Στους ασθενείς με γνωστή αλλεργική αντίδραση στην πρωταμίνη συνιστάται προετοιμασία με αντιισταμινικά και κορτικοστεροειδή [16]. Επίσης, έχουν αναφερθεί περιστατικά θρομβοπενίας ειδικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση [49,50].

rFVIIa:

Σε μελέτες ex vivo έχει εξετασθεί ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa στην αντιστροφή της δράσης της ηπαρίνης και της ενοξαπαρίνης [51], καθώς και τον έλεγχο αιμορραγιών που σχετίζονται με λήψη ηπαρίνης και χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης σε μελέτες με ζώα [52-54]. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης αποδείξεων για την αποτελεσματικότητα και τον πιθανό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών η χρήση του πρέπει να περιορίζεται στην διαχείριση σοβαρών αιμορραγιών [55] που σχετίζονται με την λήψη ηπαρίνης που δεν ανταποκρίνονται σε άλλα μέτρα αντιστροφής.

3.3 ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΤΩΝ ΠΕΝΤΑΣΑΚΧΑΡΙΤΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ:

Το fondaparinux είναι ο μόνος πεντασακχαρίτης που χρησιμοποιείται στην θεραπεία της ΕΒΦΘ και στην πρόληψη. Η δράση του οφείλεται με την σύνδεση του με την αντιθρομβίνη και αναστέλλει τον παράγοντα Xa μόνο [56]. Το

fondaparinux δεν έχει συγκεκριμένο αντίδοτο, καθώς επίσης η πρωταμίνη δεν αναστέλλει το αντιπηκτικό αποτέλεσμα του φαρμάκου.

aPCC:

Σε ένα ζωικό μοντέλο, το aPCC διόρθωσε το ενδογενές δυναμικό της θρομβίνης και μείωσε την διάρκεια της αιμορραγίας που σχετίζεται με την λήψη fondaparinux [57]. Σε in vitro μελέτες που συμπεριελάμβαναν υγιείς εθελοντές χωρίς αιμορραγίες, συγκρίθηκαν το PCC, το aPCC και το rFVIIa στην διόρθωση της παραγωγής της θρομβίνης [58]. Η χαμηλή δόση του aPCC (20U/Kg) διόρθωσε πλήρως την δημιουργία της θρομβίνης, ενώ το rFVIIa την διόρθωσε μερικώς [56]. Αυτά τα αποτελέσματα περιορίζονται στην αποτελεσματική αντιστροφή της δράσης σε περιβάλλον in vitro και με αυτόν τον τρόπο να μην αντικατοπτρίζεται το ίδιο σε περιβάλλον in vivo.

rFVIIa:

Επιπρόσθετα, στην αντιστροφή του αντιπηκτικού αποτελέσματος του fondaparinux in vitro [59], το rFVIIa σε υψηλές δόσεις (90 mcg/Kg) έχει αποδειχθεί ότι περιορίζει το ενδογενές δυναμικό της θρομβίνης, το aPTT και το PT εντός φυσιολογικών ορίων, σε υγιείς εθελοντές που χορηγήθηκε θεραπευτική δόση fondaparinux (10mg) [59,60]. Επιπλέον, σε μια σειρά μελετών έχει δειχθεί ότι η χρήση rFVIIa σε δόση 90mcg για την αντιστροφή απειλητικών για την ζωή αιμορραγιών που σχετίζονται με την λήψη fondaparinux μπορεί αποτελεσματικά να περιορίσει την αιμορραγία σε 4 από τους 8 ασθενείς [61]. Για αυτόν τον λόγο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το rFVIIa στην αντιστροφή κρίσιμων αιμορραγιών που σχετίζονται με το fondaparinux, ωστόσο πρέπει να υπολογίζεται και ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος της off-label χρήσης του [55].

3.4 ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΤΩΝ ΑΜΕΣΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΙΝΗΣ:

Οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης δεσμεύουν την θρομβίνη ανεξάρτητα από την αντιθρομβίνη [62]. Οι δισθενείς DTIs αναστέλλουν την θρομβίνη και στα δυο μέρη της τόσο στο καταλυτικό σημείο της όσο και στο σημείο δέσμευσης ανιόντων της υγρής φάσης και περιλαμβάνει την μπιβαλιρουδίνη και την ιρουδίνη, ενώ η δαμπιγκατράνη και η αργκατρομπάνη είναι μονοσθενής άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης που συνδέονται μόνο στο καταλυτικό σημείο. Εκτός της δαμπιγκατράνης, που είναι από του στόματος DTI, όλοι οι άλλοι χορηγούνται παρεντερικά. Δεν υπάρχει κανένα αντίδοτο για τα DTIs που χορηγούνται παρεντερικά και ο μόνος τρόπος αντιμετώπισης των αιμορραγιών είναι διακόπτοντας των παράγοντα, εξάλλου διαθέτουν πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής [62].

Αιμοκάθαρση:

Εξαιτίας της χαμηλής σύνδεσης της δαμπιγκατράνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απομάκρυνση του φαρμάκου. Μια συστηματική μελέτη από 22 μελέτες που συμπεριέλαβαν 35 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση για την αντιστροφή αιμορραγιών που οφείλονται στην δαμπιγκατράνη, αναφέρει ότι η αιμόσταση ήταν επιτυχής σε 24 ασθενείς (71%). Επιπλέον η συγκέντρωση της δαμπιγκατράνης στο πλάσμα ήταν σημαντικά μικρότερη μετά την αιμοκάθαρση, ωστόσο σε κάποιος ασθενείς (57%) εμφανίστηκε rebound με αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα [63]. Η δυσκολία τοποθέτησης κεντρικού καθετήρα αιμοκάθαρσης σε έναν πλήρως αντιπηκτικά καλυμμένο ασθενή με ενεργό αιμορραγία καθιστά την αιμοκάθαρση μια δυσχερή επιλογή.

PCC:

Στην φάση 1 μια μελέτης με 6 υγιείς ασθενείς που έλαβαν δαμπιγκατράνη και εικονικό φάρμακο, η χορήγηση του 4F-PCC δεν διόρθωσε το aPTT ή TT. Σε

αντίθεση, σε υγιείς ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη η χορήγηση του 4F-PCC κατόρθωσε να αντιστρέψει το PT και το ενδογενές TT [64]. Για τον λόγο αυτόν δεν συνεχίστηκαν περαιτέρω οι μελέτες της αντιστροφής της δράσης της δαμπιγκατράνης με την χορήγηση 4F-PCC.

aPCC:

Σε μια προοπτική κοόρτης μελέτη με 14 ασθενείς με μείζονα αιμορραγία που σχετίζεται με την δαμπιγκατράνη εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης aPCC σε δοσολογία 50U/Kg [65]. Η αποτελεσματικότητα του aPCC εκτιμήθηκε ως ικανοποιητική σε 9 ασθενείς (64%) και μέτρια στους υπόλοιπους (36%). Επίσης, δεν εμφανίστηκε κάποια θρομβοεμβολική επιπλοκή. Συμπερασματικά, σε χώρες που δεν υπάρχει διαθέσιμη πρόσβαση στο idarucizumab, το aPCC θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική θεραπευτική επιλογή στην διαχείριση μια μαζικής αιμορραγίας.

Idarucizumab:

Το idarucizumab είναι ένας ειδικός παράγοντας αντιστροφής της δράσης της δαμπιγκατράνης, αποτελεί μονοκλωνικό Fab αντίσωμα θραύσμα που ενώνεται με την δαμπιγκατράνη και αντιστρέφει πλήρως την αντιπηκτική του δράση για λίγα λεπτά [66]. Η τελική αναφορά από μια κλινική δοκιμή που ανέλυσε το αποτέλεσμα σε 503 ασθενείς που έλαβαν idarucizumab για την αντιστροφή της δαμπιγκατράνης σε ασθενείς με μαζική αιμορραγία (301 ασθενείς στην ομάδα A) ή σε ασθενείς με επείγουσα χειρουργική επέμβαση (202 ασθενείς στην ομάδα B). Από τους 203 ασθενείς με μαζική αιμορραγία, στους 134 (67,7%) σταμάτησε η αιμορραγία εντός 24 ωρών (ο μέσος χρόνος αιμόστασης ήταν 2,5 ώρες μετά την χορήγηση του idarucizumab). Από τους 197 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση, η αιμόσταση αξιολογήθηκε φυσιολογική σε 184 ασθενείς (93%), ελαφρώς μη φυσιολογική σε 10 ασθενείς (5%) και μετρίως μη φυσιολογική σε 3 ασθενείς (2%). Οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε 24 ασθενείς από τους συνολικά 503 ασθενείς (4,8%) σε διάστημα 30 ημερών και σε 34 ασθενείς (6,8%) σε διάστημα 90

ημερών. Το αντίδοτο πρέπει να χορηγείται σε εφάπαξ δόση 5g ενδοφλέβια, ενώ έχει εγκριθεί η χορήγηση του σε μαζικές αιμορραγίες και σε επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις.

Συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση:

Το idarucizumab έχει εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων και την Αμερικανική υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων για την ταχεία αντιστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran [79,80]. Αναλυτικότερα, με αυτή την συστηματική ανασκόπηση και την μετά ανάλυση ο στόχος είναι να αξιολογηθεί η βιβλιογραφία για την χρήση και τα αποτελέσματα της χορήγησης του idarucizumab [81]. Οι μελέτες που επιλέχθηκαν στην ανασκόπηση ήταν 30 με συνολικό αριθμό ασθενών 3.602 που έλαβαν idarucizumab και δημοσιεύτηκαν ανάμεσα στο 2017 έως το 2022 [81,82-110]. Οι πληροφορίες που εξετάζονται από αυτή την ανασκόπηση είναι η αποτελεσματικότητα της αιμόστασης, η ανάγκη πολλαπλής χορήγησης, η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την χορήγηση του idarucizumab και η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής.

Σε 20 μελέτες υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την δοσολογία του αντιδότη. Σύμφωνα με τις ετικέτες των προϊόντων, η συνιστώμενη δόση του idarucizumab είναι 5g, χορηγείται ενδοφλεβίως και εγχέεται σε 5-10 λεπτά ή εφάπαξ. Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων και την Αμερικανική υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων μπορεί να εξετασθεί η χορήγηση δεύτερης δόσης idarucizumab 5g στις ακόλουθες καταστάσεις: σε ασθενείς με κλινικά έκδηλη επανέναρξη αιμορραγίας, ασθενείς που απαιτείται δεύτερη επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Στην ανασκόπηση, συνολικά οι ασθενείς που έλαβαν δόση μεγαλύτερη των 5g ήταν 2,3%. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τον ΕΟΦ, δεύτερη χορήγηση του αντιδότη πρέπει να εξετασθεί όταν οι χρόνοι πήξης παραμένουν παρατεταμένοι και η πιθανότητα επαναιμορραγία θεωρείται απειλητική για την ζωή. Στην συστηματική ανασκόπηση, μόνο 0,6% των ασθενών έλαβαν δεύτερη δόση του idarucizumab και στην πλειονότητα των περιπτώσεων η δεύτερη δόση χορηγήθηκε σύμφωνα με τις αναγραφόμενες οδηγίες στις ετικέτες των προϊόντων [81,84,85,87,89,91,96,99,103-107,110].

Αναλυτικότερα, η αποτελεσματικότητα της αιμόστασης εκτιμήθηκε με διαφορετικά κριτήρια στις μελέτες, εκ των οποίων 5 μελέτες χρησιμοποίησαν τα κριτήρια του ISTH [111]. Με βάση αυτά τα κριτήρια καλή αιμόσταση επιτεύχθηκε στο 77,7% των ασθενών μετά την χορήγηση του idarucizumab. Στις υπόλοιπες μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί ορισμοί για την αποτελεσματικότητα του αντιδότη, η αιμόσταση εκτιμήθηκε ανάμεσα στο 67,2% έως 100%. Δυο μελέτες εστίασαν στην ενδοκράνια αιμορραγία όπου η έκταση του αιματώματος αυξήθηκε στο 11,1% των ασθενών και στο 38,5% χρειάστηκε χειρουργική παρέμβαση παρά την χορήγηση του αντιδότη. [88,94]. Περιεγχειρητική επαρκής αιμόσταση ορίστηκε ως η ολοκλήρωση της επέμβασης χωρίς μαζική ή υπερβολική αιμορραγία και επιτεύχθηκε στο 98,8% των περιπτώσεων [81,83,91,92,99,104,106-108,110].

Τα περιστατικά επαναιμορραγίας ή έναρξη νέας αιμορραγίας μετά την χορήγηση idarucizumab εκτιμήθηκαν σε 3 μελέτες και αποτελούν το 5,5%. Επιπρόσθετα, στην πλειοψηφία των ασθενών αυτών είχε γίνει επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής. Η θνησιμότητα εκτιμήθηκε συνολικά σε βάθος χρόνου από 23 μελέτες με 1934 ασθενείς [81,82-86,89,91-93,23-28,103-108,110]. Το συνολικό ποσοστό ήταν 13,6% και το ποσοστό της θνησιμότητας σε νοσηλευόμενους ασθενείς ήταν 10,8% [82,84-86,89,92,93,96-100,103,105-108,110]. Στις αιτίες θανάτου στους νοσηλευόμενους ασθενείς έχουν αναφερθεί οι εξής: αιμορραγία, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιογενής καταπληξία, αναπνευστική ανεπάρκεια, σηπτική καταπληξία, καρκίνος, νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια και εξέλιξη εγκεφαλικού τραύματος. Η επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων συνολικά σε βάθος χρόνου ήταν 2% [81,82-84,89,92,93,96-100,103,105-108,110]. Τα θρομβωτικά επεισόδια αποτελούν: το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (1,1% έως 36,4%), πνευμονική εμβολή (0,4% έως 3,5%), εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (0,3 έως 18,2%), έμφραγμα του μυοκαρδίου (1,2% έως 1,5%), θρόμβωση που σχετίζεται με καθετήρα (1,1%), αρτηριακή θρόμβωση (0,6% έως 1,5%), μαζική εμβολή (0,4%). Τέλος, τα περιστατικά αναφυλακτικής αντίδρασης και υπερευαισθησίας ήταν 0,6% έως 1,1% των ασθενών.

Συμπερασματικά, σε αυτή την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που έχει δημοσιευθεί για την χρήση και την αποτελεσματικότητα του idarucizumab από

αναφορές σε 3.602 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν συνολικά σε 30 μελέτες. Καλό αιμοστατικό αποτέλεσμα και περιεγχειρητική αιμόσταση επιτεύχθηκε στο 77,7% και 98,8% των ασθενών. Συνεπώς, σπάνια χορηγήθηκε επαναληπτική δόση του idarucizumab. Επιπλέον, τα ποσοστά των θρομβωτικών επιπλοκών ήταν χαμηλά συγκριτικά με το ποσοστό της συνολικής θνησιμότητας. Η παρατηρούμενη θνησιμότητα στην μελέτη είναι σημαντικά στο 13,6%. Ωστόσο, δεν υπάρχει απόδειξη ότι οι θάνατοι σχετίζονται άμεσα με την χορήγηση του idarucizumab, καθώς είναι εύλογη η υπόθεση ότι τα ποσοστά αυτά θνησιμότητας σχετίζονται κυρίως με την υποκείμενη κατάσταση για την οποία χορηγήθηκε το αντίδοτο. Αναλυτικότερα, οι ασθενείς της μελέτης εξ ορισμού εμφανίζουν μια απειλητική για την ζωή αιμορραγία ή πρόκειται να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση, σε συνδυασμό επίσης με την συνολική κατάσταση της υγείας του.

Τέλος, η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής πραγματοποιήθηκε στο 58,7% των ασθενών, το οποίο ίσως φαίνεται χαμηλή αναλογία. Ωστόσο, σε κάποιες μελέτες αξιολογήθηκε η επανέναρξη της αντιπηκτικής μόνο κατά την νοσηλεία των ασθενών και έτσι ίσως το συνολικό ποσοστό των ασθενών να υποεκτιμήθηκε. Άρα, είναι πολύ σημαντικό μελλοντικά να εκτιμάται η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής τόσο σε νοσηλευόμενους ασθενείς όσο και μετά την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο.

3.5 ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΤΩΝ ΑΜΕΣΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΧΑ:

Η αμπιξαμπάνη, η ριβαροξαμπάνη, η εντοξαμπάνη και η μπετριξαμπάνη δρουν άμεσα στην αναστολή του παράγοντα Χα ανεξάρτητα από την αντιθρομβίνη. Οι θεραπευτικές επιλογές στην διαχείριση αιμορραγιών που σχετίζονται με τους άμεσους αναστολείς του παράγοντα Χα είναι όμοιες με αυτές της δαμπιγκατράνης, εκτός από την αιμοκάθαρση καθότι οι άμεσοι

αναστολείς συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και είναι αδύνατον να απομακρυνθούν με την αιμοκάθαρση.

PCC:

Σε δυο προοπτικές κοόρτης μελέτες έχει εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης 4F-PCC για την διαχείριση μαζικών αιμορραγιών σε ασθενείς που λαμβάνουν αμπιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη [67,68]. Σε μια Σουηδική μελέτη που συμπεριέλαβε 84 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η ενδιάμεση δόση 2.000 μονάδων 4F-PCC εκτιμήθηκε ότι το φάρμακο ήταν αποτελεσματικό σε 58 (69%) ασθενείς και μη αποτελεσματικό σε 26 (30%) [67]. Στο δεύτερο ποσοστό οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν ενδοκράνια αιμορραγία (61,5%). Σε 2 ασθενείς εμφανίστηκε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε διάρκεια 30ημερών. Σε μια Καναδική μελέτη, 66 ασθενείς έλαβαν 4F-PCC για την διαχείριση μαζικής αιμορραγίας (54 ασθενείς έλαβαν δόση 2.000 μονάδων στα πλαίσια πρωτοκόλλου του νοσοκομείου) [68]. Η διαχείριση της αιμορραγίας ήταν επιτυχής σε 45 ασθενείς (68%) και μη επιτυχής σε 21 (32%). Σε 5 ασθενείς (8%) εμφανίστηκε σοβαρό θρομβοεμβολικό επεισόδιο και 9 ασθενείς (14%) απεβίωσαν σε διάστημα 30 ημερών. Οι 7 από τους θανόντες απεβίωσαν ως αποτέλεσμα ενδοκράνιας αιμορραγίας.

Andexanet Alfa:

Το Andexanet Alfa είναι μια ανενεργή μορφή του παράγοντα Χα που η δράση του είναι να συνδέεται με τους αναστολείς του παράγοντα Χα, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται το fondaparinux και οι χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες [69]. Σε μια μελέτη με 228 ασθενείς που ελάμβαναν κάποιο αναστολέα του παράγοντα Χα και εμφάνισαν μαζική αιμορραγία εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης andexanet alfa. Από τους 132 ασθενείς που κρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η καλή ή ιδανική αιμόσταση στους 109 πραγματοποιήθηκε σε 12 ώρες (83%). Σε διάστημα 30 ημερών σε 24 ασθενείς εμφανίστηκε θρομβωτικό επεισόδιο (11%) και 27 ασθενείς απεβίωσαν (12%). Η αμερικανική υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων πρόσφατα ενέκρινε το αντίδοτο, αλλά θα είναι διαθέσιμο σε περιορισμένο αριθμό νοσοκομείων. Το αντίδοτο έχει εκτιμηθεί σε μελέτες με ασθενείς με μαζική αιμορραγία και όχι σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε

επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Είναι εύλογο να χρησιμοποιείται το 4F-PCC στη διαχείριση μαζικών αιμορραγικών σε κέντρα που δεν είναι δυνατή η πρόσβαση στο αντίδοτο andexanet alfa. (Πίνακας 4)

ANNEXA-4:

Η ANNEXA-4 είναι μια πολυκεντρική προοπτική open-label, single-group μελέτη της χορήγησης andexanet σε ασθενείς με οξεία μαζική αιμορραγία. Οι ασθενείς της μελέτης ελάμβαναν κάποιον από τους 4 αναστολείς του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη, αμπιξαμπάνη, εντοξαμπάνη, ενοξαπαρίνη) τις τελευταίες 18 ώρες. Η οξεία μαζική αιμορραγία συμπεριελάμβανε τουλάχιστον 1 από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: δυνητικά επικίνδυνη για την ζωή αιμορραγία με σημεία ή συμπτώματα αιμοδυναμικής αστάθειας (σοβαρή υπόταση, χαμηλή αιμάτωση δέρματος, σύγχυση, ή χαμηλή καρδιακή παροχή που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία), πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 2g/dl ή πτώση της αιμοσφαιρίνης 8g/dg εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη προηγούμενη τιμή αιμοσφαιρίνης, ή οξεία συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμο όργανο (αιμοπεριτόναιο, αιμοπνευμονικό, ενδοκράνια αιμορραγία, ενδομυϊκό αιμάτωμα με σύνδρομο διαμερίσματος).

Η θεραπευτική δόση στην μελέτη αυτή ήταν andexanet bolus σε διάρκεια 15-30 λεπτά και ακολούθως έγχυση του φαρμάκου σε διάστημα 2 ωρών. Σε ασθενείς που ελάμβαναν arixaban ή rivaroxaban περισσότερο από διάστημα 7 ωρών πριν την χορήγηση του andexanet alfa η δοσολογία ήταν 400mg για την bolus έγχυση και έπειτα 480mg. Ενώ οι ασθενείς που ελάμβαναν enoxaparin, edoxaban ή rivaroxaban σε διάστημα λιγότερο από 7 ώρες η δοσολογία ήταν 800mg για την bolus έγχυση και έπειτα 960mg. Αυτές οι δοσολογίες επιλέχθηκαν με βάση προηγούμενες μελέτες όπου αποδείχθηκε η ταχεία αντιστροφή της δράσης των anti-Xa σε ποσοστό 80%. Η απόδοτικότητα της αναφερόμενης δοσολογίας αποδείχθηκε από το φαρμακοκινητικό μοντέλο όπου εκτιμήθηκαν οι αλλαγές στην πρόσδεση των πρωτεϊνών του πλάσματος και η εξωαγγειακή διανομή των αναστολέων του παράγοντα Χα. Η διάρκεια της δεύτερης έγχυσης επιλέχθηκε ώστε να υπερβαίνει το αναμενόμενο χρόνο που χρειάζεται για να δημιουργηθεί αιμοστατικός θρόμβος.

Από αυτή την μελέτη διαπιστώθηκε ότι 47 ασθενείς από τους 67 εμφάνισαν αποτελεσματική αιμόσταση μετά την χορήγηση andexanet alfa εκ των οποίων οι 37 είχαν άριστη ή καλή αιμόσταση (79%, 95% C, 64-89), με τους 31 ασθενείς να έχουν άριστη και τους 6 καλή αιμόσταση στις 12 ώρες μετά την έγχυση του φαρμάκου. Από τους 9 ασθενείς που είχαν φτωχή ή καθόλου αιμόσταση οι 5 λάμβαναν rivaroxaban και οι 4 apixaban. Επιπλέον, 10% των ασθενών είχαν τα υψηλότερα ποσοστά δραστηριότητας του anti-Xa στο τέλος της έγχυσης του andexanet, από τους οποίους οι 4 ελάμβαναν rivaroxaban και 1 apixaban. Τα ποσοστά τις άριστης ή καλής αιμόστασης περιλαμβάνουν το 84% των αιμορραγιών του πεπτικού και το 80% των ενδοκράνιων αιμορραγιών, ποσοστά τα οποία εμφάνισαν συνέπεια και σε άλλες ομάδες ασθενών που εξετάστηκαν.

Επιπρόσθετα, εξετάστηκε η ασφάλεια χορήγησης του φαρμάκου, όπου από τους 67 ασθενείς δεν εμφάνισε κανένας αντιδράσεις ευαισθησίας κατά την έγχυση του ούτε αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Θρομβωτικά επεισόδια εντοπίστηκαν σε 12 ασθενείς (18%) συμπεριλαμβάνοντας 1 οξύ καρδιακό σύμβαμα, 5 ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, 7 εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις και 1 πνευμονικής εμβολής. Στους ασθενείς αυτούς η θεραπευτική δόση αντιπηκτικών είχε ξεκινήσει μόλις σε 1 από τους 12 πριν το θρομβωτικό επεισόδιο. Απεβίωσαν 10 ασθενείς (15%) εκ των οποίων στους 6 ασθενείς καρδιακής αιτιολογίας επεισόδιο και στους 4 ασθενείς μη καρδιακής αιτιολογίας.

Συμπερασματικά, στην μελέτη αυτή συμμετείχαν ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και μέσο όρο ηλικίας περίπου τα 77 έτη, οι οποίοι εμφάνισαν μαζική αιμορραγία που σχετίζεται με την λήψη αναστολέων του παράγοντα Xa. Η κλινική απάντηση 12 ώρες μετά την έγχυση του andexanet εκτιμήθηκε με βάσει προκαθορισμένα κριτήρια, ήταν άριστη ή καλή αιμόσταση στο 79% των ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν την άποψη ότι παρατεταμένη αντιστροφή των αναστολέων του παράγοντα Xa ίσως δεν είναι απαραίτητα για να επιτευχθεί καλή αιμόσταση. Άρα στην μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι σε οξεία αιμορραγία που σχετίζεται με την λήψη αναστολέων του παράγοντα Xa, η χορήγηση του andexanet αντιστρέφει άμεσα την δραστηριότητα του anti-Xa παράγοντα χωρίς να σχετίζεται με σοβαρές επιπλοκές. Θα ήταν εύλογο να πραγματοποιηθεί ελεγχόμενη μελέτη ώστε να

διαπιστωθεί εάν οι θρομβωτικές επιπλοκές που σημειώθηκαν στην ANNEXA-4 υπερέβησαν το αναμενόμενο διότι οι ασθενείς ήταν υψηλού κινδύνου για τέτοια επεισόδια.

Παράγοντας αντιστροφής	4F-PCC	Andexanate alfa
Μηχανισμός δράσης	Αντιστρέφει το PT και το ενδογενές μονοπάτι της θρομβίνης, έμμεση δράση	Δρά ως «δόλωμα» συνδέεται με τους αναστολείς του παράγοντα Xa, άμεση δράση
Δόση	50 μονάδες/Kg για μαζική αιμορραγία ή σταθερή δόση των 2.000 μονάδων για ευκολία	Χαμηλή δόση: 400mg iv bolus σε ρυθμό 30mg/min, ακολούθως 480mg με ρυθμό 4mg/min για πάνω από 2 ώρες Υψηλή δόση: 800mg iv bolus με ρυθμό 30mg/min, ακολούθως 960mg με ρυθμό 8mg/min για πάνω από 2 ώρες
Διαθεσιμότητα	Ναι	Περιορισμένη
Ποσοστό αποτελεσματικότητας (95% CI)	ISTH κριτήρια: 69% Non-ISTH κριτήρια: 75% [70]	83% [69]
Ποσοστό θρομβοεμβολικών επιπλοκών (95% CI)	5% [70]	11% [69]
Κόστος	\$1,27 ανά μονάδα [71]	\$3.330 ανά 100mg [72] Χαμηλή δόση: \$29.000, υψηλή δόση: \$59.400

Πίνακας 4. Σύγκριση 4F-PCC και andexanet alfa για την αναστροφή των άμεσων αναστολέων του παράγοντα Xa

CI, confidence interval. NA, not available.

*Χαμηλή δόση χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς που ελάμβαναν απιξαμπάνη και σε αυτούς που έλαβαν την τελευταία δόση της ριβαροξαμπάνης πριν από περισσότερο από 8 ώρες. Υψηλή δόση χρησιμοποιήθηκε σε όσους ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη <8 ώρες ή σε άγνωστο χρόνο.

Τύπος αντιπηκτικού	Στόχος	Χρόνος ημίσειας ζωής, ώρες	Απέκκριση	Αντιστροφή δράσης	Εργαστηριακή παρακολούθηση
Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ	Παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από την βιταμίνη Κ	20-60	Ήπαρ	Βιταμίνη Κ, PCC, πλάσμα	INR
Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη	Ααντιθρομβίνη, παράγοντες IIa και Xa	1-2	Σε πολύ υψηλή δόση νεφρά	Θειική πρωταμίνη	aPTT
Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη	Παράγοντας Xa	3-7	Νεφρά	Θειική πρωταμίνη, rFVIIa	Anti-Xa
Fondaparinux	Παράγοντας Xa	17-21	Νεφρά	rFVIIa	Anti-Xa
Dabigatran	Παράγοντας Xa	12-17	Νεφρά (80%)	Idarucizumab, aPCC	aPTT, TT, dTT, ECA
Apixaban	Παράγοντας Xa	8-15	Νεφρά (25%)	4F-PCC, Andexanet alfa	Anti-Xa
Edoxaban	Παράγοντας Xa	9-11	Νεφρά (35%)	4F-PCC, Andexanet alfa	PT, anti-Xa
Rivaroxaban	Παράγοντας Xa	9-13	Νεφρά (66%)	4F-PCC, Andexanet alfa	PT, anti-Xa

Πίνακας 5. Στρατηγικές για την αναστροφή της δράσης των διάφορων αντιπηκτικών

ΑΝΤΙΔΟΤΑ ΚΑΙ ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ:

Τα αντίδοτα είναι μια πολύ σημαντική προθήκη στην φαρέτρα για την διαχείριση και αντιμετώπιση των αιμορραγιών που σχετίζονται με την λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων, αλλά η σημασία τους δεν πρέπει να υπερεκτιμάται. Κανένα από τα αντίδοτα ή το PCC δεν έχει μελετηθεί σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή. Επομένως, είναι αδύνατο να γνωρίζουμε πόσο από την αναφερόμενη βελτίωση μπορεί να αποδοθεί στην υποστηρικτική αντιμετώπιση, στην ενδογενή αποβολή του αντιπηκτικού φαρμάκου, ή απλώς στην φυσική πορεία της νόσου. Σε μια ανάλυση ασθενών με μαζική αιμορραγία που σχετίζεται με την λήψη dabigatran, η υποστηρικτική αντιμετώπιση συσχετίστηκε με καλή αιμόσταση και αποτελεσματικότητα στο 91% των ασθενών [73]. Τα αντίδοτα είναι ακριβά και θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιούνται με σύνεση. Δεν είναι σαφές ποιο ποσοστό των αναφερόμενων θρομβοεμβολικών συμβάντων μπορεί να αποδοθεί στους παράγοντες αναστροφής. Ωστόσο, η υποκείμενη πηκτική κατάσταση, η ενεργοποίηση της πήξης λόγω της αιμορραγίας, η χειρουργική επέμβαση και η καθυστέρηση στην έναρξη της θρομβοπροφύλαξης ή στην επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής σίγουρα συμβάλλουν σε αυτά τα συμβάντα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

Οι αιμορραγικές επιπλοκές της αντιπηκτικής αγωγής είναι εύλογο αρχικώς να αντιμετωπισθούν από τους θεράποντες ιατρούς όπως μια αιμορραγία που δεν σχετίζεται με την λήψη αντιπηκτικών. Για τον λόγο αυτό πρέπει να εξασφαλισθεί ο ενδοαγγειακός όγκος με την χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών, σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας καθώς επίσης και τρανεξαμικό οξύ σε τραυματικής αιτιολογίας αιμορραγίες χωρίς να συνυπάρχει όμως αιματουρία. Σχετικά με τις επεμβατικές παρεμβάσεις, σε αιμορραγία του πεπτικού μπορεί να διενεργηθεί ενδοσκοπικός έλεγχος και πιθανώς τοπική αιμόσταση. Επιπλέον, σε περιπτώσεις ενδοκράνιας αιμορραγίας η

οποιαδήποτε παρέμβαση πρέπει να διενεργηθεί μόνο μετά το πέρας της αντιπηκτικής δράσης. Σημαντική βελτίωση στην πρόγνωση της ενδοκράνιας αιμορραγίας προσδίδει η άμεση αντιστροφή της αντιπηκτικής δράσης.

Για τους αναστολείς της βιταμίνης Κ χρήσιμο εργαλείο παρακολούθησης της ικανότητας αντιμετώπισης των αιμορραγικών επιπλοκών αποτελεί το INR. Συνίσταται σε επικίνδυνες για την ζωή αιμορραγίες η χορήγηση βιταμίνης Κ ιδίως με την ενδοφλέβια οδό καθότι δρα πιο άμεσα στην μείωση του INR σε 6-8 ώρες. Σύμφωνα λοιπόν με τις κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Chest Physicians συνιστούν την ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 5 έως 10mg βιταμίνης Κ σε αργή έγχυση (πάνω από 30 λεπτά) σε ασθενείς με μείζονα αιμορραγία που σχετίζεται με την λήψη ανταγωνιστών βιταμίνης Κ, σε συνδυασμό με κάποιον παράγοντα ταχείας αναστροφής όπως PCC. Δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά ανάμεσα στο πλάσμα και το PCC ωστόσο τα πλεονεκτήματα του δεύτερου αποτελούν ότι είναι άμεσα διαθέσιμο και χωρίς διασταύρωση ενώ επίσης μπορεί να χορηγηθεί σε μικρότερο όγκο σε ασθενείς οι οποίοι κινδυνεύουν σε υπερφόρτωση όγκου.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη και εμφανίσουν σοβαρή για την ζωή αιμορραγία προτείνεται η χορήγηση θειικής πρωταμίνης σε δοσολογία 1mg/100 μονάδες. Ωστόσο, συνίσταται προσοχή σε πιθανές αλλεργικές αντιδράσεις στην λήψη του φαρμάκου καθώς και στην αλληλεπίδραση του με τα υπόλοιπα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής. Ένα ακόμα εργαλείο στις αιμορραγίες αυτές είναι ο ανασυνδυασμένος παράγοντας rFVIIa η χρήση του οποίου όμως πρέπει να περιορίζεται στην διαχείριση σοβαρών αιμορραγιών που δεν ανταποκρίνονται σε άλλα μέτρα λόγω έλλειψης αποδείξεων για την αποτελεσματικότητά του και τον θρομβοεμβολικό του κίνδυνο.

Το fondaparinux δεν έχει συγκεκριμένο αντίδοτο με την θειική πρωταμίνη να μην αντιστρέφει την δράση του. Το aPCC και το rFVIIa έχουν εκτιμηθεί μόνο σε in vitro μελέτες με θετικό πρόσημο χωρίς το αποτέλεσμα αυτό να αντικατοπτρίζεται σε περιβάλλον in vivo.

Οι άμεσοι αναστολείς τις θρομβίνης που χορηγούνται παρεντερικά έχουν πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής οπότε η αντιπηκτική τους δράση σταματά γρήγορα με την διακοπή του φαρμάκου. Για την δαμπιγκατράνη υπάρχει ειδικό αντίδοτο

το idarucizumab το οποίο χορηγείται σε εφάπαξ δόση 5g ενδοφλέβια, ενώ έχει εγκριθεί η χορήγηση του σε μαζικές αιμορραγίες και σε επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις. Σε χώρες που δεν υπάρχει διαθέσιμη πρόσβαση στο idarucizumab, το aPCC θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική θεραπευτική επιλογή στην διαχείριση μια μαζικής αιμορραγίας.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του παράγοντα Χα διαπιστώθηκε σε οξεία αιμορραγία που σχετίζεται με την λήψη αναστολέων του παράγοντα Χα, η χορήγηση του andexanet αντιστρέφει άμεσα την δραστηριότητα του anti-Χα παράγοντα χωρίς να σχετίζεται με σοβαρές επιπλοκές.

Ένα από τα πιο σημαντικά ερωτήματα είναι το εξής: «Η αναστροφή της αντιπηκτικής αγωγής έχει πραγματικά κλινικά σημαντικό όφελος για τον ασθενή;» Το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας που δημοσιεύεται για συγκεκριμένους παράγοντες αναστροφής όπως το PCC-4, το idarucizumab και το andexanet-alfa επικεντρώνεται στην ικανότητα του παράγοντα να ομαλοποιεί τον εργαστηριακό πήκτικό έλεγχο (INR, PTT, κλπ). Η βελτίωση σε προκαθορισμένους κλινικούς δείκτες αιμορραγίας έχει αποδειχθεί εξετάζοντας τη μείωση της ανάπτυξης του αιματώματος και τον περιορισμό της πτώσης της αιμοσφαιρίνης. Τέλος, υπάρχουν προτάσεις στη βιβλιογραφία βασισμένες κυρίως σε παρατήρηση, όπου φαίνεται να υπάρχει μικρότερη αιμορραγία σε ασθενείς στους οποίους η αντιπηκτική αγωγή αντιστρέφεται.

Η αναστροφή της αντιπηκτικής αγωγής απαιτεί βασικές γνώσεις της υποκείμενης φυσιολογίας της αιμόστασης, καθώς και τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού. Μια βασική πληροφορία είναι ο χρόνος λήψης της τελευταίας δόσης του αντιπηκτικού παράγοντα. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τα DOACs όπου ο έλεγχος για τον βαθμό αντιπηκτικής δράσης δεν επιτυγχάνεται εύκολα ή έγκαιρα. Οι παράγοντες αναστροφής για τα φάρμακα DOAC γενικά δεν ενδείκνυνται εάν η τελευταία γνωστή δόση ήταν μεγαλύτερη από 18 ώρες πριν από την παρουσίαση. Όταν η δοκιμή δραστηριότητας αντι-Χα σε πραγματικό χρόνο γίνει ευρέως διαθέσιμη, θα είναι πολύ χρήσιμη για την καθοδήγηση της ανάγκης για αναστροφή όταν η τελευταία γνωστή δόση δεν είναι διαθέσιμη.

Τυχαιοποιημένες μελέτες ενός συγκεκριμένου παράγοντα αναστροφής έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με αιμορραγία πιθανότατα δεν θα

πραγματοποιηθούν ποτέ λόγω ηθικών ανησυχιών. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να αναφέρουν δεδομένα μεμονωμένων ασθενών και να περιγράφουν λεπτομερή αποτελέσματα ασθενών που λαμβάνουν αντίδοτα, συγκρίνοντάς τα πιθανώς με ιστορικούς ελέγχους στην εποχή πριν από συγκεκριμένους παράγοντες αναστροφής. Οι μελλοντικές κατευθύνσεις, συμπεριλαμβανομένης της περαιτέρω αξιολόγησης του ciraparantag και του andexanet alfa, ειδικά όσον αφορά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, ελπίζουμε ότι βρίσκονται στο στάδιο της διαδικασίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Η αντιπηκτική θεραπεία συχνά αποφεύγεται λόγω του φόβου αιμορραγικών επιπλοκών. Ο πιο συχνός τύπος μείζονος αιμορραγίας είναι από τη γαστρεντερική οδό, αλλά η ενδοκράνια αιμορραγία έχει τη χειρότερη πρόγνωση. Η διαχείριση αυτών των επιπλοκών σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά πρέπει να ακολουθεί την ίδια ρουτίνα όπως για τους ασθενείς που δεν βρίσκονται υπό αντιπηξία. Επιπλέον, για απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες ή μαζικές αιμορραγίες, η αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης είναι επίσης καθοριστική. Η επαρκής αντιστροφή αυτής της δράσης απαιτεί πληροφορίες σχετικά με το είδος του αντιπηκτικού που έχει λάβει ο ασθενής και πότε ήταν η τελευταία δόση του. Τα εργαστηριακά δεδομένα μπορεί να είναι χρήσιμα, αλλά όχι για όλα τα αντιπηκτικά σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης. Αυτό εξετάστηκε για τους διαφορετικούς τύπους αντιπηκτικών: ανταγωνιστές βιταμίνης K, ηπαρίνες, fondaparinux, αναστολείς θρομβίνης και αναστολείς του παράγοντα Xa. Για τα τελευταία είναι πλέον διαθέσιμα ειδικά αντίδοτα, αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η υποστηρικτική φροντίδα και η μη ειδική θεραπεία για την αιμόσταση με αντι-ινωδολυτικούς παράγοντες ή συμπυκνώματα συμπλέγματος προθρομβίνης, τα οποία είναι ευρέως διαθέσιμα.

Από την ANNEXA-4 μελέτη αποδείχθηκε ότι μια αρχική εφάπαξ δόση και η επακόλουθη 2ωρη έγχυση του andexanetf μείωσε σημαντικά τη δράση του anti-Xa σε ασθενείς με οξεία μείζονα αιμορραγία που σχετίζεται με την λήψη αναστολέα του παράγοντα Xa, με αποτελεσματική αιμόσταση στο 79%.

Από την συστηματική ανασκόπηση αποδείχθηκε ότι το idarucizumab συνταγογραφήθηκε κυρίως σε περιστατικά αιμορραγιών. Παρότι περιορίζεται από τη φύση και την ποιότητα των μελετών, η αιμοστατική αποτελεσματικότητα ήταν καλή, ιδιαίτερα περιεγχειρητικά και η συχνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων ήταν χαμηλή, υποστηρίζοντας τη χρήση του idarucizumab στην αντίστροφη της δράσης του dabigatran στην καθημερινή πρακτική. Οι ασθενείς με αιμορραγία σχετιζόμενη με την λήψη του dabigatran αντιμετωπίζουν υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας, που αντικατοπτρίζει ως επί το πλείστον από τα υποκείμενα προβλήματα της υγείας τους. Θα πρέπει να αυξηθεί η ευαισθητοποίηση για τη βελτίωση της κατάλληλης συνταγογράφησης του idarucizumab και να παρακολουθηθεί προσεκτικά η επανέναρξη της αντιπηκτικής θεραπείας.

Νέα αντιπηκτικά που στοχεύουν στους παράγοντες πήξης XI και XII βρίσκονται υπό ανάπτυξη. Σε αντίθεση με τα επί του παρόντος διαθέσιμα DOACs, διερευνώνται αρκετές διαφορετικές στρατηγικές για τη στόχευση αυτών των παραγόντων. Αυτά περιλαμβάνουν αντισώματα, αντιπληροφοριακά ολιγονουκλεοτίδια, επταμερή, ανταγωνιστές πολυανιόντων και τα πιο παραδοσιακά μικρά μόρια που συνδέονται με τη δραστική θέση. Αν και ο κύριος στόχος αυτής της εξέλιξης είναι η διατήρηση του θρομβοπροφυλακτικού αποτελέσματος, στοχεύουν επίσης στην περαιτέρω μείωση του κινδύνου αιμορραγίας σε σχέση με τα σημερινά αντιπηκτικά. Βέβαια, η αιμορραγία δεν μπορεί ποτέ να εξαλειφθεί όταν προέρχεται από τραύμα, ρήξη αιμοφόρων αγγείων ή στην περίπτωση της επείγουσας σοβαρής χειρουργικής επέμβασης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 suppl):257S-298S.
2. Gattellari M, Worthington J, Zwar N, Middleton S. Barriers to the use of anti- coagulation for nonvalvular atrial fibrillation: a representative survey of Australian family physicians [published corrections appear in Stroke. 2008;39(1):227-230; and Stroke. 2010; 41:e398]. Stroke. 2008;39(1):227-230.
3. Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, et al; Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The impact of long- term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. Arch Intern Med. 1991;151(10):1944-1949.
4. Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med. 1999;130(10):789-799.
5. De Crem N, Peerlinck K, Vanassche T, et al. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists. Thromb Res. 2015;136(4):749-753.
6. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, Hauswald-Dorschel S, Marten S. Management and outcomes of vaginal bleeding and heavy menstrual bleeding in women of reproductive age on direct oral anti-factor Xa inhibitor therapy: a case series. Lancet Haematol. 2016; 3(10):e480-e488.
7. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. Blood. 2016; 127(11):1417-1425.
8. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005;3(4):692-694.
9. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. Circulation. 1987; 76(1):142-154.
10. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction.

Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial. *Ann Intern Med.* 1991;115(4):256-265.

11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ,

et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11):981-992.

12. Lopes LC, Spencer FA, Neumann I, et al. Bleeding risk in atrial fibrillation patients taking vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94(3):367-375.

13. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anti-coagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014;124(15):2450-2458.

14. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anti-coagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2016;353:i3189.

15. Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH. Real-world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2018;49(1):98-106.

16. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2):e24S-e43S.

17. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349(18): 1695-1702.

18. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al; Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004;140(11):867-873.

19. Caldeira D, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2015;262(3): 516-522.

20. Wilson D, Seiffge DJ, Traenka C, et al; And the CROMIS-2 collaborators. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants [published correction appears in *Neurology.* 2018;90(23): 1084]. *Neurology.* 2017;88(18):1693-1700.

21. Boulouis G, Morotti A, Pasi M, Goldstein JN, Gurol ME, Charidimou A. Outcome of intracerebral haemorrhage related to non- vitamin K antagonists oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(3): 263-270.
22. Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY. Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation, A systematic review and meta- analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant trials. *Stroke*. 2017;48(4):857-866.
23. Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al; CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9734):23-32.
24. Douxfils J, Gosselin RC. Laboratory assessment of direct oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):277-290.
25. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2004;164(8):880-884.
26. Alonso de Leciana M, Huertas N, Egido JA, et al. Questionable reversal of anticoagulation in the therapeutic management of cerebral haemorrhage associated with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2013;110(6): 1145-1151.
27. Hemphill JC III, Greenberg SM, Anderson CS, et al; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of spontaneous Intracerebral Hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-2060.
28. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 suppl):e601S-636S.
29. Pennlert J, Overholser R, Asplund K, et al. Optimal timing of anticoagulant treatment after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2017;48(2):314-320.
30. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Lip GY. Outcomes associated with resuming warfarin treatment after hemorrhagic stroke or traumatic Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2017; 177(4):563-570.

31. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):a1-a46.
32. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD; Practice Guidelines Committee of American Association for Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastro-esophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9): 2086-2102.
33. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(3):345-361.
34. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1265-1287, quiz 1288.
35. Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2016;111:755]. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(4):459-474.
36. Majeed A, Wallvik N, Eriksson J, et al. Optimal timing of vitamin K antagonist resumption after upper gastrointestinal bleeding. A risk modelling analysis. *Thromb Haemost*. 2017; 117(3):491-499.
37. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6):160S-198S.
38. Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):391-397.
39. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*. 2001;115(1): 145-149.
40. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2):e152S-e184S.
41. Yates SG, Sarode R. New strategies for effective treatment of vitamin K antagonist-associated bleeding. *J Thromb Haemost*. 2015;13(1 Suppl 1):S180-S186.

42. Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion*. 2012;52(1 suppl 1): 65S-79S.
43. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus*. 2010;8(3):149-154.
44. Holland L, Warkentin TE, Refaai M, Crowther MA, Johnston MA, Sarode R. Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion*. 2009;49(6):1171-1177.
45. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116(5):879-890.
46. Patel AA, White CM, Coleman CI. Use of protamine to rapidly reverse anticoagulant effect of unfractionated heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Conn Med*. 2007;71(2):93-95.
47. Pai M, Crowther MA. Neutralization of heparin activity. *Handb Exp Pharmacol*. 2012(207): 265-277.
48. van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, et al. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(7):565-570.
49. Lee GM, Welsby IJ, Phillips-Bute B, Ortel TL, Arepally GM. High incidence of antibodies to protamine and protamine/heparin complexes in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Blood*. 2013;121(15):2828-2835.
50. Bakchoul T, Jouni R, Warkentin TE. Protamine (heparin)-induced thrombocytopenia: a review of the serological and clinical features associated with anti-protamine/heparin antibodies. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9): 1685-1695.
51. Young G, Yonekawa KE, Nakagawa PA, Blain RC, Lovejoy AE, Nugent DJ. Recombinant activated factor VII effectively reverses the anticoagulant effects of heparin, enoxaparin, fondaparinux, argatroban, and bivalirudin ex vivo as measured using thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18(6):547-553.
52. Lauritzen B, Hedner U, Johansen PB, Tranholm M, Ezban M. Recombinant human factor VIIa and a factor VIIa-analogue reduces heparin and low molecular weight heparin (LMWH)-induced bleeding in rats. *J Thromb Haemost*. 2008;6(5):804-811.

53. Ng HJ, Koh LP, Lee LH. Successful control of postsurgical bleeding by recombinant factor VIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin. *Ann Hematol.* 2003;82(4):257-258.
54. Wang CH, Chen YC, Tsao CW, Yang SS. Dalteparin-associated catastrophic retroperitoneal hematoma successfully treated with recombinant factor VIIa. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(4):1091-1095.
55. MacLaren R, Weber LA, Brake H, Gardner MA, Tanzi M. A multicenter assessment of recombinant factor VIIa off-label usage: clinical experiences and associated outcomes. *Transfusion.* 2005;45(9):1434-1442.
56. Nagler M, Haslauer M, Willemin WA. Fondaparinux - data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res.* 2012;129(4): 407-417.
57. Corbonnois G, Martin M, Hacquard M, et al. Fondaparinux reversal with activated prothrombin complex concentrate in anesthetised bleeding rats. *Thromb Haemost.* 2013;109(3):560-563.
58. Desmurs-Clavel H, Huchon C, Chatard B, Negrier C, Dargaud Y. Reversal of the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation by rFVIIa, aPCC and PCC. *Thromb Res.* 2009;123(5):796-798.
59. Lisman T, Bijsterveld NR, Adelmeijer J, et al. Recombinant factor VIIa reverses the in vitro and ex vivo anticoagulant and profibrinolytic effects of fondaparinux. *J Thromb Haemost.* 2003;1(11):2368-2373.
60. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation.* 2002;106(20):2550-2554.
61. Luporsi P, Chopard R, Janin S, et al. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven(®)) in 8 patients with ongoing life-threatening bleeding treated with fondaparinux. *Acute Card Care.* 2011;13(2):93-98.
62. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med.* 2005; 353(10):1028-1040.
63. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(10):1790-1798.
64. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Büller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124(14):1573-1579.

65. Schulman S, Ritchie B, Nahirniak S, et al; Study investigators. Reversal of dabigatran-associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: A prospective cohort study. *Thromb Res*. 2017;152:44-48.
66. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5): 431-441.
67. Majeed A, Ågren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017;130(15):1706-1712.
68. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al; Study Investigators. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: a prospective cohort study. *Thromb Haemost*. 2018;118(5):842-851.
69. Connolly S, Crowther M, Milling TJ, et al. Interim Report on the ANNEXA-4 Study: andexanet for reversal of anticoagulation in factor Xa - associated acute major bleeding. Paper presented at American College of Cardiology 2018 Annual Scientific Session. 12 March 2018. Washington, DC. Abstract 409-14.
70. Piran S, Khatib R, Schulman S, et al. Reversal of direct factor Xa inhibitor-associated major bleeding with four-factor prothrombin complex concentrate: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(S1):PB449.
71. UPMC System Pharmacy and Therapeutic Committee Formulary Review. Prothrombin complex concentrate (human) (Kcentra®, CSL Behring LLC). Available at: https://emcrit.org/wp-content/uploads/2013/12/Kcentra_4FPCC_SPT.pdf. Accessed 20 December 2018.
72. Lexi-comp Drug Information Online. Andexanet alfa prescribing information. Accessed 14 July 2018.
73. Majeed A, Hwang HG, Eikelboom JW, et al. Effectiveness and outcome of management strategies for dabigatran- or warfarin-related major bleeding events. *Thromb Res*. 2016;140:81-88.
74. Fredenburgh JC, Gross PL, Weitz JI. Emerging anticoagulant strategies. *Blood*. 2017;129(2): 147-154.
75. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11): 2119-2126.
76. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the

International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):202-204.

77. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329(10): 673-682.

78. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123(23): 2736-2747.

79. EMA Summary of Product Characteristics - Praxbind, INN-Idarucizumab. cited 2022 December 05; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information_en.pdf.

80. FDA Product Information - PRAXBIND (idarucizumab). cited 2022 December 05; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf.

81. C.V. Pollack Jr., et al., Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis, *N. Engl. J. Med.* 377 (5) (2017) 431–441.

82. J. Abdulrehman, et al., Safety of idarucizumab in the reversal of dabigatran at six tertiary care Ontario hospitals, *Res Pract Thromb Haemost* 5 (5) (2021), e12535.

83. R. Bavalia, et al., Emergencies on direct oral anticoagulants: management, outcomes, and laboratory effects of prothrombin complex concentrate, *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 4 (4) (2020) 569–581.

84. Y. Brennan, et al., Lessons learnt from local real-life experience with idarucizumab for the reversal of dabigatran, *Intern. Med. J.* 49 (1) (2019) 59–65.

85. M.G. Crespo-Leiro, et al., Use of Idarucizumab to reverse the anticoagulant effect of dabigatran in cardiac transplant surgery. A multicentric experience in Spain, *Clin. Transpl.* 33 (12) (2019), e13748.

86. B. Emigh, et al., The AAST prospective observational multicenter study of the initial experience with reversal of direct oral anticoagulants in trauma patients, *Am. J. Surg.* 222 (2) (2021) 264–269.

87. J. Fanikos, et al., Global use of Idarucizumab in clinical practice: outcomes of the RE-VECTO surveillance program, *Thromb. Haemost.* 120 (1) (2020) 27–35.

88. S. Frol, et al., Idarucizumab reversal of dabigatran in patients with acute ischemic stroke and intracranial hemorrhage: comparison with non-idarucizumab-treated patients, *CNS Drugs* 35 (2) (2021) 233–242.
89. N. Gendron, et al., Dabigatran level before reversal can predict hemostatic effectiveness of Idarucizumab in a real-world setting, *Front Med (Lausanne)* 7 (2020), 599626.
90. N. Gendron, et al., Appropriate use of Idarucizumab for dabigatran reversal according to the international society on thrombosis and hemostasis and French working group on perioperative hemostasis: a French retrospective study, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 35 (10) (2021) 3141–3142.
91. P. Goriacko, et al., The use of Idarucizumab for dabigatran reversal in clinical practice: a case series, *Plt* 42 (11) (2017) 699–703.
92. S.B. Haastrup, et al., Real-world experience with reversal of dabigatran by idarucizumab, *Thromb. Res.* 197 (2021) 179–184.
93. E. Kalmanovich, et al., Idarucizumab (Praxbind®) for dabigatran reversal in patients undergoing heart transplantation: a cohort of ten patients, *Future Sci OA* 7 (4) (2021) p. Fso689.
94. P. Kermer, et al., Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany-updated series of 120 cases, *Int. J. Stroke* 15 (6) (2020) 609–618.
95. C. Küpper, et al., Idarucizumab administration in emergency situations: the Munich registry of reversal of Pradaxa® in clinical routine (MR REPAIR), *J. Neurol.* 266 (11) (2019) 2807–2811.
96. D. Oberladstatter, et al., Idarucizumab in major trauma patients: a single centre real life experience, *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 47 (2) (2021) 589–595.
97. K. Okishige, et al., Clinical experience of idarucizumab use in cases of cardiac tamponade under uninterrupted anticoagulation of dabigatran during catheter ablation of atrial fibrillation, *J. Thromb. Thrombolysis* 47 (4) (2019) 487–494.
98. V. Raco, T. Ahuja, D. Green, Assessment of patients post reversal with idarucizumab, *J. Thromb. Thrombolysis* 46 (4) (2018) 466–472.
99. M. Sheikh-Taha, Idarucizumab for reversal of dabigatran: single-center real-world experience, *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 19 (1) (2019) 59–64.

100. S. Singh, A. Nautiyal, K.W. Belk, Real world outcomes associated with Idarucizumab: population-based retrospective cohort study, *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 20 (2) (2020) 161–168.
101. L.J. Sowerby, J. Vella-Brincat, Three-month use of idarucizumab at Christchurch hospital through the emergency department and MedChartTM, *N Z Med J* 132 (1499) (2019) 18–22.
102. A.C. Spyropoulos, et al., Healthcare resource utilization for Oral anticoagulant reversal therapies in non-Valvular atrial fibrillation/venous thromboembolism patients, *Cardiology Research* 13 (1) (2022) 27–43. S.F.B. van der Horst et al. *Thrombosis Research* 228 (2023) 21–32 32
103. L. Stone, et al., Retrospective analysis of the effectiveness of a reduced dose of Idarucizumab in dabigatran reversal, *Thromb. Haemost.* 122 (7) (2022) 1096–1103.
104. L.K. Tsai, et al., Real-world experience with Idarucizumab to reverse anticoagulant effect in dabigatran-treated patients: report of 11 cases from Taiwan, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 27 (2018) e27–e33.
105. S.J. van der Wall, et al., Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice, *Europace* 21 (3) (2019) 414–420.
106. N. Vene, et al., Idarucizumab for dabigatran reversal in daily clinical practice: a case series, *Eur. J. Anaesthesiol.* 37 (10) (2020) 874–878.
107. M.R. Vosko, et al., Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran-treated patients: a series of 11 cases, *J. Thromb. Thrombolysis* 43 (3) (2017) 306-317.
108. M. Wheeler, et al., Idarucizumab for dabigatran reversal: the first 6 months in a tertiary Centre, *Intern. Med. J.* 49 (10) (2019) 1316–1320.
109. T. Yamashita, et al., Treatment strategy of dabigatran etexilate following the availability of idarucizumab in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: J-dabigatran surveillance 2, *J. Cardiol.* 80 (3) (2022) 255–260.
110. M. Yasaka, et al., Idarucizumab for emergency reversal of anticoagulant effects of dabigatran: interim results of a Japanese post-marketing surveillance study, *Cardiol Ther* 9 (1) (2020) 167–188.

111. N. Khorsand, et al., Definition of haemostatic effectiveness in interventions used to treat major bleeding: communication from the ISTH SSC subcommittee on control of anticoagulation, *J. Thromb. Haemost.* 19 (4) (2021) 1112–1115.
112. Stuart J. Connolly, et al., Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors, *N Engl J Med* . 2016 September 22; 375(12): 1131–1141. doi:10.1056/NEJMoa1607887.