



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΥΠΟ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ"

ΥΠΟ

ΒΑΪΑΣ ΜΑΡΙΑΣ Β. ΤΣΙΟΤΣΙΟΥ

Ειδικευομένης Αναισθησιολογίας

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

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Μεταξία Μπαρέκα, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Μεταξία Μπαρέκα, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Αικατερίνη Μπουζιά, Αναισθησιολόγος, Επιμελήτρια Α', Αναισθησιολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Μαρία Νταλούκα, Αναισθησιολόγος, Επιμελήτρια Β', Αναισθησιολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Emergency Surgery and Management of Bleeding in Patients on Antithrombotic
Therapy”

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
1.1: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ.....	7
1.2: ΠΑΡΟΜΟΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΔΙΑΠΡΑΓΜΑΤΕΥΟΝΤΑΙ ΤΟ ΙΔΙΟ ΘΕΜΑ.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	12
2.1: ΣΤΟΧΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	12
2.2: ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ.....	12
2.3: ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ.....	14
2.4: ΟΡΙΣΜΟΙ.....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	15
3.1: ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	15
3.2: ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	51
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	53

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η διαχείριση ασθενών υπό αντιθρομβωτική αγωγή που χρειάζεται να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, καθώς η νοσηρότητα και θνητότητα αυτών των ασθενών είναι αρκετά υψηλή. Η κλινική εμπειρία στη χορήγηση ειδικών αντιδότων και μη ειδικών παραγόντων αναστροφής είναι περιορισμένη.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της βιβλιογραφίας, την τελευταία πενταετία, για την περιεγχειρητική διαχείριση της αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή και χρειάζεται να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Μεθοδολογία: Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε σε δύο βάσεις δεδομένων, PubMed και Scopus. Η αρχική αναζήτηση ανέδειξε 1459 αποτελέσματα, την τελευταία πενταετία (01/01/2019-27/05/2024).

Αποτελέσματα: Από τις 18 συνολικά μελέτες, που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, οι 13 αναφέρονται στην περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν κάποιο από τα αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC). Μόνο 5 μελέτες αναφέρονται σε ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο ανταγωνιστή της βιταμίνης K (VKA) και σε ακόμη λιγότερες μελέτες, 3 μόνο, γίνεται αναφορά στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η “off label” χρήση των συμπυκνωμάτων των προθρομβινικών συμπλεγμάτων (PCCs) για αναστροφή των αναστολέων του παράγοντα Χα απέδωσε αποτελεσματική αιμόσταση. Η ιδارουσιζουμάμπη φάνηκε αποτελεσματική στην επίτευξη περιεγχειρητικής αιμόστασης με σχετικά χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Ωφέλιμη αποδείχθηκε η χορήγηση 4FPCC στους ασθενείς που χρειάστηκαν άμεση χειρουργική επέμβαση και βρίσκονταν σε αγωγή με VKA, με αποδεκτό θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Στο πεδίο των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, το CytoSorb φαίνεται να κερδίζει έδαφος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Συμπεράσματα: Σε επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις, η χορήγηση PCC για αναστροφή των VKA και η χορήγηση της ιδارουσιζουμάμπης για αναστροφή της νταμπιγκατράνης είναι αποτελεσματικές, με χαμηλό ποσοστό θρομβοεμβολικών συμβάντων. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων παραμένει στην πρώτη γραμμή για την αναστροφή της ασπιρίνης και το CytoSorb αποδείχθηκε χρήσιμο για την απομάκρυνση της τικαγρελόρης στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Ωστόσο, απαιτούνται νέες, καλά σχεδιασμένες, προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες, με ομάδες ελέγχου, για τους παράγοντες αναστροφής, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η στρατηγική διαχείρισης των ασθενών που λαμβάνουν αντιθρομβωτική θεραπεία και χρήζουν επείγουσας χειρουργικής επέμβασης.

Λέξεις-κλειδιά: επείγουσα/άμεση χειρουργική επέμβαση, αιμορραγία, αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά, αντιθρομβωτικά, ειδικά αντίδοτα, μη ειδικοί

παράγοντες αναστροφής, συμπυκνώματα προθρομβινικών συμπλεγμάτων,
ιδιαιρισζουμάμπη, θρομβοεμβολικά επεισόδια, θνητότητα

ABSTRACT

Background: The clinical management of patients treated with antithrombotics, needing emergency surgery is challenging for physicians, because of high rates of morbidity and mortality. Clinical experience in administrating specific antidotes and unspecific reversal agents is limited.

Aim: The objective of this systematic review is to investigate the literature, throughout the last five years, about the perioperative management of bleeding in patients who receive antithrombotic therapy and need emergency surgery.

Methods: The literature search was performed in two databases, PubMed and Scopus. The initial search yielded 1459 results in the last five years (01/01/2019-05/27/2024).

Results: Of a total of 18 studies, who met the inclusion criteria, and included in this systematic review, 13 ones mention the perioperative management of patients who receive direct oral anticoagulants (DOACs). Only 5 studies are referred to patients who receive vitamin K antagonists (VKA), and fewer studies, only 3, are referred to patients who are on antiplatelet therapy. The “off label” use of Prothrombin Complex Concentrates (PCCs), in order to reverse the FXa inhibitors, enhanced effective hemostasis. The use of idarucizumab was effective in attempting hemostasis perioperatively, and the thromboembolic complication rate was relatively low. In patients who needed urgent surgery and were on VKA therapy, the administration of 4FPCC was beneficial and the thromboembolic complication rate was acceptable. In the field of antiplatelets, CytoSorb seems to be gaining ground in cardiac surgery.

Conclusions: In emergency surgery, the administration of PCC for VKA reversal and the administration of idarucizumab for dabigatran reversal are both effective, with low rate of thromboembolic events. Platelet transfusion remains the first-line treatment for aspirin reversal and CytoSorb was proved effective in ticagrelor removal in cardiac surgery. However, new, well-designed, prospective, randomized controlled trials on reversal agents are required, in order to be optimized the strategy of management of patients on antithrombotics needing emergency surgery.

Key words: emergency/urgent surgery, bleeding, anticoagulants, antiplatelets, antithrombotics, specific antidotes, unspecific reversal agents, prothrombin complex concentrate, idarucizumab, thromboembolic events, mortality

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Περιγραφή του θέματος

Τα αντιθρομβωτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται συχνά στην πρόληψη ή θεραπεία πολλών κοινών καρδιαγγειακών διαταραχών όπως το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, το εγκεφαλικό επεισόδιο, την κολπική μαρμαρυγή και την φλεβική θρομβοεμβολή. Δύο είναι οι κατηγορίες στις οποίες διακρίνονται τα από του στόματος αντιθρομβωτικά φάρμακα: τα αντιπηκτικά, τα οποία επιβραδύνουν το σχηματισμό του θρόμβου, μειώνοντας την παραγωγή της θρομβίνης και το σχηματισμό του ινώδους· και τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, που προλαμβάνουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό σταθερού θρόμβου¹. Τα αντιπηκτικά χρησιμοποιούνται κυρίως για πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη εμβολικών επεισοδίων (και τα αίτιά τους) όπως εμβολή σε αγγείο του εγκεφάλου καρδιογενούς αιτιολογίας, συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής, πνευμονική εμβολή (και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση), και μετά από αντικατάσταση βαλβίδας στην καρδιά. Τα αντιαιμοπεταλιακά χρησιμοποιούνται κυρίως για πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη αρτηριακής θρόμβωσης στην περιοχή των αρτηριοσκληρυντικών αλλαγών, όπως στο μη καρδιογενές ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, στη στηθάγχη και στην περιφερική αρτηριακή νόσο². Ανάμεσα στα από του στόματος αντιπηκτικά, υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες φαρμάκων: οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ(VKA) και τα αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC)³. Στους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ανήκουν τα εξής: βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη και φαινπροκουμόνη⁴, ενώ τα ακόλουθα, νταμπιγκατράνη, απιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, εντοξαμπάνη και βετριξαβάνη ανήκουν στα DOAC⁵. Άλλα αντιπηκτικά που χορηγούνται παρεντερικά είναι η κλασσική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους⁵.

Η ασπιρίνη και οι αναστολείς P2Y₁₂ είναι τα πιο κοινά χρησιμοποιούμενα αντιαιμοπεταλιακά, είτε ως μονοθεραπεία είτε ως διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή(DAPT)³. Οι από του στόματος χορηγούμενοι P2Y₁₂

είναι η κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη, ενώ ενδοφλεβίως χορηγείται η κανγκλελόρη⁶.

Η αιμορραγία είναι μια συχνή επιπλοκή για τους ασθενείς που λαμβάνουν τα από του στόματος αντιπηκτικά και τους ασθενείς με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, όπου μείζονα αιμορραγία συμβαίνει περίπου στο 5% μέσα σε ένα χρόνο από την έναρξη λήψης και στις δύο κατηγορίες⁷. Ένα αξιοσημείωτο ποσοστό ασθενών που βρίσκονται υπό αγωγή με DOAC – υπολογίζεται 10-20% ετησίως – είναι πιθανό να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση ή επεμβατικές διαδικασίες⁸. Η αντιπηκτική θεραπεία σε περιπτώσεις όπως ένα χειρουργείο εγείρει κλινικά ερωτήματα του τύπου πως θα μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας χωρίς να αυξηθεί ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος⁹.

Ως μείζονα αιμορραγία στους χειρουργικούς ασθενείς και σύμφωνα με τα κριτήρια του ISTH(International Society on Thrombosis and Haemostasis), ορίζεται η θανατηφόρα αιμορραγία και/ή αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή ή όργανο (ενδονωτιαία, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, περικαρδιακή, ενδοαρθρικά-σε άρθρωση που δεν έχει υποστεί παρέμβαση, ενδομυϊκά που προκαλεί σύνδρομο διαμερίσματος), που αξιολογείται από τον χειρουργό και/ή αιμορραγία από περιοχή που δεν έχει γίνει παρέμβαση και προκαλεί πτώση της αιμοσφαιρίνης κατά 20g/L(2g/dL) ή περισσότερο ή μετάγγιση 2 ή περισσότερων μονάδων αίματος ή ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός 24-48ώρου και/ή αιμορραγία από μη προβλεπόμενη περιοχή, χειρουργηθείσα, που προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια με σχετική πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 2g/dL ή μετάγγιση 2 ή περισσότερων μονάδων αίματος ή ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός 24ώρου από την αιμορραγία¹⁰. Η αιμορραγία ενώ ο ασθενής λαμβάνει αντιθρομβωτική αγωγή σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα¹¹.

Η διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και χρήζουν χειρουργικής παρέμβασης είναι ένα συχνό κλινικό πρόβλημα που αυξάνεται εξαιτίας της γήρανσης του πληθυσμού, με όλο και περισσότερους ασθενείς πιθανόν να χρειάζονται χειρουργική επέμβαση¹². Η διαχείριση της αιμορραγίας κατά την περιεγχειρητική περίοδο απαιτεί πολυπαραγοντική και διεπιστημονική προσέγγιση¹³. Παρά τα αρκετά χρόνια

εμπειρίας στην αντιθρομβωτική αγωγή, η περιεγχειρητική διαχείριση των αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων στις καρδιοχειρουργικές και μη επεμβάσεις παραμένει ένας γρίφος όσο αφορά την εξισορρόπηση της αιμορραγίας έναντι του θρομβωτικού κινδύνου³. Οι παρεμβάσεις οφείλουν να ξεκινούν κατά την προεγχειρητική περίοδο, αναγνωρίζοντας τους ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο¹³. Η αναζήτηση του είδους της αντιθρομβωτικής αγωγής και ο χρόνος τελευταίας λήψης του φαρμάκου, παράλληλα με την υποστηρικτική θεραπεία, είναι κριτικής σημασίας για την διαχείριση του ασθενούς με αιμορραγία^{14,15}.

Στην περίπτωση μείζονος αιμορραγίας, διακόπτεται η αντιπηκτική αγωγή και αν είναι εφικτό πραγματοποιείται αναστροφή των αντιπηκτικών επιδράσεων, χρησιμοποιώντας ειδικούς παράγοντες αναστροφής¹⁶. Ειδικά αντίδοτα είναι διαθέσιμα για την αναστροφή των αντιπηκτικών φαρμάκων¹⁴. Το 2017, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης RE-VERSE AD, όπου μελετήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδارουσιζουμάμπης, ενός μονοκλωνικού αντισώματος που αναστρέφει τις αντιπηκτικές ιδιότητες της νταμπιγκατράνης, στους ασθενείς με μη ελεγχόμενη αιμορραγία ή ανάγκη για επείγουσα χειρουργική επέμβαση¹⁷. Το 2019, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης ANNEXA-4, όπου παρουσιάζεται το Andexanet alfa, μια τροποποιημένη ανασυνδυασμένη, ανενεργή μορφή του ανθρώπινου παράγοντα Χα, με ικανότητα να συνδέεται αναστρέψιμα στα μόρια του αναστολέα του παράγοντα Χα, μειώνοντας τη δραστηριότητά του και αποκαθιστώντας την ποσότητα του μη συνδεδεμένου ενδογενούς παράγοντα Χα¹⁸⁺¹⁹. Εγκρίθηκε από τον FDA τον Μάιο του 2018, για ασθενείς υπό απιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη με απειλητική για τη ζωή ή μη ελεγχόμενη αιμορραγία και όχι για επείγουσα χειρουργική επέμβαση¹⁸. Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αναισθησιολογίας και Εντατικής Φροντίδας (ESAIC), που δημοσιεύθηκαν τον Μάιο του 2024, περί την κλινική διαχείριση ασθενών με αιμορραγία απειλητική για τη ζωή, ενώ βρίσκονται σε χρόνια αγωγή με DOAC, το ειδικό αντίδοτο andexanet alfa, συστήνεται σε ασθενείς με υποψία υπολειπόμενης συγκέντρωσης του αναστολέα του παράγοντα Χα που χρήζουν άμεσης χειρουργικής επέμβασης με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο που δεν δύναται να

καθυστερήσει, με βαθμό σύστασης 3. Ωστόσο, δεν συστήνεται η χρήση του σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, παρά τις πρόσφατες Αμερικανικές συστάσεις. Η σύσταση περιλαμβάνει είτε το Andexanet alfa, είτε τα συμπυκνώματα προθρομβινικών συμπλεγμάτων. Όσον αφορά τη χρήση του ειδικού αυτού αντιδότη σε άμεση χειρουργική επέμβαση, η σύσταση προκύπτει από γνώμες ειδικών και ως εκ τούτου παραμένει “off label”. Επιπλέον, το Andexanet alfa δεν έχει μελετηθεί για υψηλού αιμορραγικού κινδύνου παρεμβάσεις, όπως οι κεντρικοί νευραξονικοί αποκλεισμοί και δε συνιστάται για χορήγηση σε άμεσες επεμβατικές διαδικασίες¹⁹.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, πιθανόν να χρειαστεί μετάγγιση αιμοπεταλίων, γιατί δεν κυκλοφορούν δραστικά φάρμακα έναντι των αντιαιμοπεταλιακών. Ωστόσο, η μετάγγιση αιμοπεταλίων πιθανόν να μην είναι αποτελεσματική στην περίπτωση της τικαγρελόρης¹⁵. Η κλινική δοκιμή “REVERSE-IT” μελετά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του “bentracimab”, ενός μονοκλωνικού αντισώματος που στοχεύει στην αναστροφή της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της τικαγρελόρης, σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη μείζονα ή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία ή ανάγκη για επείγουσα χειρουργική επέμβαση²⁰. Η φάση 3 της κλινικής μελέτης έχει ολοκληρωθεί και αναμένονται τα αποτελέσματα²¹. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η υποστηρικτική θεραπεία και η χρήση μη ειδικών παραγόντων, όπως αντιπινωδολυτικά φάρμακα και προθρομβινικά συμπλέγματα¹⁴. Σε κάποιες περιπτώσεις ίσως είναι απαραίτητη η χρήση ειδικών παραγώγων αίματος¹⁶.

Πολλές κατευθυντήριες οδηγίες έχουν δημοσιευτεί κατά καιρούς παγκοσμίως. Η εφαρμοσιμότητά τους είναι περιορισμένη σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση, όπου νέες προσεγγίσεις μπορεί να είναι βοηθητικές. Ωστόσο οι ενδείξεις τους βασίζονται κυρίως σε «αναφορές περιστατικών», μικρές «σειρές» ή γνώμη ειδικών³. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Φροντίδας (ESAIC), πρόσφατα, δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση της σοβαρής περιεγχειρητικής αιμορραγίας (Απρίλιος του 2023), και κατευθυντήριες οδηγίες για την αναστροφή των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (DOAC) σε ασθενείς με απειλητική για τη ζωή αιμορραγία (Μάιος του 2024) με στόχο να παρέχουν συγκεκριμένη καθοδήγηση και ενημέρωση για τις πρόσφατες θεραπευτικές επιλογές και προσεγγίσεις που

είναι διαθέσιμες, στους κλινικούς γιατρούς, για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας σε μια ποικιλία κλινικών καταστάσεων^{13,19}.

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το ίδιο θέμα

Οι Milling και Ziebell σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση²², δημοσιευμένη το 2019, αναφέρονται στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των παραγόντων αναστροφής των αντιπηκτικών σε μείζονα αιμορραγία και ανάγκη για επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Σύμφωνα με την ανωτέρω ανασκόπηση, μέχρι το 2019, προτεινόταν η ιδارουσιζουμάμπη για αναστροφή της νταμπιγκατράνης, το andexanet alfa για αναστροφή των αναστολέων των παραγόντων Χα σε μείζονα αιμορραγία ως μόνη ένδειξη, ενώ για την αναστροφή της βαρφαρίνης τονίζεται η χορήγηση 4FPCC (Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate-προθρομβινικό σύμπλεγμα τεσσάρων παραγόντων) και βιταμίνης Κ, αφήνοντας συνεχώς και μικρότερο πεδίο στη χορήγηση πλάσματος. Ωστόσο, η χρήση 4FPCC και andexanet alfa για επείγουσα χειρουργική επέμβαση δεν βασίζεται σε προοπτικές μελέτες. Επίσης, μια ακόμη συστηματική ανασκόπηση²³, δημοσιευμένη το 2022, από τους Matejic-Spasic και συν., που αναφέρεται στην διαχείριση των αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, πέρα από την καθιερωμένη σύσταση για χορήγηση των παραγόντων αναστροφής, τονίζεται η χρήση του CytoSorb, δηλαδή η αιμοαπορρόφηση κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης σε ασθενείς που βρίσκονται υπό τικαγρελόρη ή ριβαροξαμπάνη και χρειάζονται επείγουσα καρδιοχειρουργική παρέμβαση. Υπογραμμίζεται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του στη μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών, αλλά και στη μείωση του συνολικού κόστους διαχείρισης του ασθενούς. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι το αντίδοτο της ριβαροξαμπάνης και της απιξαμπάνης, το Andexanet alfa, θεωρείται ασύμβατο με την ηπαρίνη στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις που χρησιμοποιούν καρδιοπνευμονική παράκαμψη.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Στόχος μελέτης

Στόχος της συστηματικής ανασκόπησης είναι η αναζήτηση της βιβλιογραφίας για τα πρόσφατα δεδομένα ενός μείζονος καθημερινού κλινικού προβλήματος, τη διαχείριση της αιμορραγίας στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή και χρειάζεται να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι οι κλινικές μελέτες επί του θέματος είναι ελάχιστες και οι κλινικοί ιατροί νιώθουν δυσπιστία και ανασφάλεια με τις νεότερες προσεγγίσεις όσον αφορά τους παράγοντες αναστροφής και τα ειδικά αντίδοτα, οπότε και η εφαρμοσιμότητά τους είναι περιορισμένη.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Για τη σύνταξη της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ακολουθήθηκαν τα κριτήρια **PICO** (P: Patient, Population or Problem, I: Intervention or Exposure, C: Comparison, O: Outcome) – Πίνακας 1. Έτσι λοιπόν, οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν αφορούσαν ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή που χρειάστηκαν επείγουσα χειρουργική επέμβαση και στους οποίους χορηγήθηκε κάποιος παράγοντας αναστροφής της αντιθρομβωτικής αγωγής ή παράγωγα αίματος. Στις μελέτες αυτές προσδιορίστηκαν η διεγχειρητική αιμορραγία και η αιμόσταση, το ποσοστό των θρομβοεμβολικών συμβάντων μετά τη χορήγηση των παραγόντων αναστροφής, οι μετεγχειρητικές αιμορραγίες και το ποσοστό θνητότητας.

Πίνακας 1. PICO

P	I	C	O
Ασθενής, Πληθυσμός ή Πρόβλημα	Παρέμβαση ή Έκθεση	Σύγκριση	Αποτέλεσμα
Ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή που χρειάστηκαν επείγουσα χειρουργική επέμβαση	Αναστροφή της αντιθρομβωτικής αγωγής	Δεν προσδιορίζεται	Διεγχειρητική αιμορραγία και αιμόσταση, θρομβοεμβολικά συμβάντα μετά τη χορήγηση παραγόντων αναστροφής, μετεγχειρητικές αιμορραγίες, θνητότητα

Κριτήρια ένταξης:

Οι μελέτες που επιλέχθηκαν να συμπεριληφθούν στη συστηματική ανασκόπηση είναι τυχαιοποιημένες και μη κλινικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης, μελέτες κοόρτης, προοπτικές και αναδρομικές μελέτες, πολυκεντρικές μελέτες. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας περιορίστηκε στην τελευταία πενταετία (01/01/2019-27/05/2024) και σε εκείνες τις μελέτες που είναι γραμμένες στην αγγλική γλώσσα και έχουν διεξαχθεί σε ανθρώπους άνω των 18 ετών. Οι μελέτες αφορούν ασθενείς που ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή και χρειάστηκαν επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Κριτήρια αποκλεισμού:

Απορρίφθηκαν οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν πριν το 2019, έχουν διεξαχθεί σε ζώα και δεν είναι γραμμένες στην αγγλική γλώσσα. Επίσης, δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, σειρές περιστατικών (case series) και αναφορές μεμονωμένων περιστατικών (case report), καθώς και συστηματικές και μη ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις. Επιπλέον, δεν λήφθηκαν υπόψη μελέτες που δεν αφορούν επείγουσα χειρουργική επέμβαση ή μελέτες που σχετίζονται με παρεμβατική διαδικασία.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Για τη σύνταξη της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ακολουθήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA²⁴. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν λέξεις-κλειδιά στην εξειδικευμένη αναζήτηση ως εξής: (((((emergen*[Title/Abstract]) OR(immediat*[Title/Abstract]) OR(urgent[Title/Abstract])) AND ((operation*[Title/Abstract]) OR(invasive[Title/Abstract]) OR (surger*[Title/Abstract]) OR(procedure*[Title/Abstract]) OR (surgic*[Title/Abstract])))) AND ((bleeding[Title/Abstract]) OR (hemorrhage*[Title/Abstract]) OR(haemorrhage*[Title/Abstract])) AND ((anticoagulant*[Title/Abstract]) OR(antiplatelet*[Title/Abstract]) OR (fibrinolytic*[Title/Abstract]) OR(antithrombotic*[Title/Abstract]) OR (thrombolytic*[Title/Abstract]) OR (anti-thrombotic*[Title/Abstract]) OR (NOAC*[Title/Abstract]) OR(DOAC*[Title/Abstract])).

2.4 Ορισμοί

Η ανασκόπηση συμπεριέλαβε μελέτες που αφορούν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, είτε επείγουσα είτε άμεση. Η κάθε μελέτη ορίζει το χρονικό διάστημα μέσα στο οποίο θα πρέπει να πραγματοποιηθεί η χειρουργική επέμβαση, θεωρώντας την ως επείγουσα ή απειλητική για τη ζωή ή άμεση, που πρέπει να πραγματοποιηθεί μέσα σε λίγες ώρες. Επιπλέον, οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση αφορούσαν χειρουργικές επεμβάσεις και επεμβατικές διαδικασίες. Ωστόσο, στη σύνθεση των αποτελεσμάτων και στη διεξαγωγή συμπερασμάτων λήφθηκαν υπόψη τα δεδομένα που προέκυψαν από τη διαχείριση της αιμορραγίας μόνο στους χειρουργικούς ασθενείς. Η πλειονότητα των μελετών ορίζει την αιμορραγία σύμφωνα με τα κριτήρια του ISTH, όπως αναφέρεται παραπάνω.

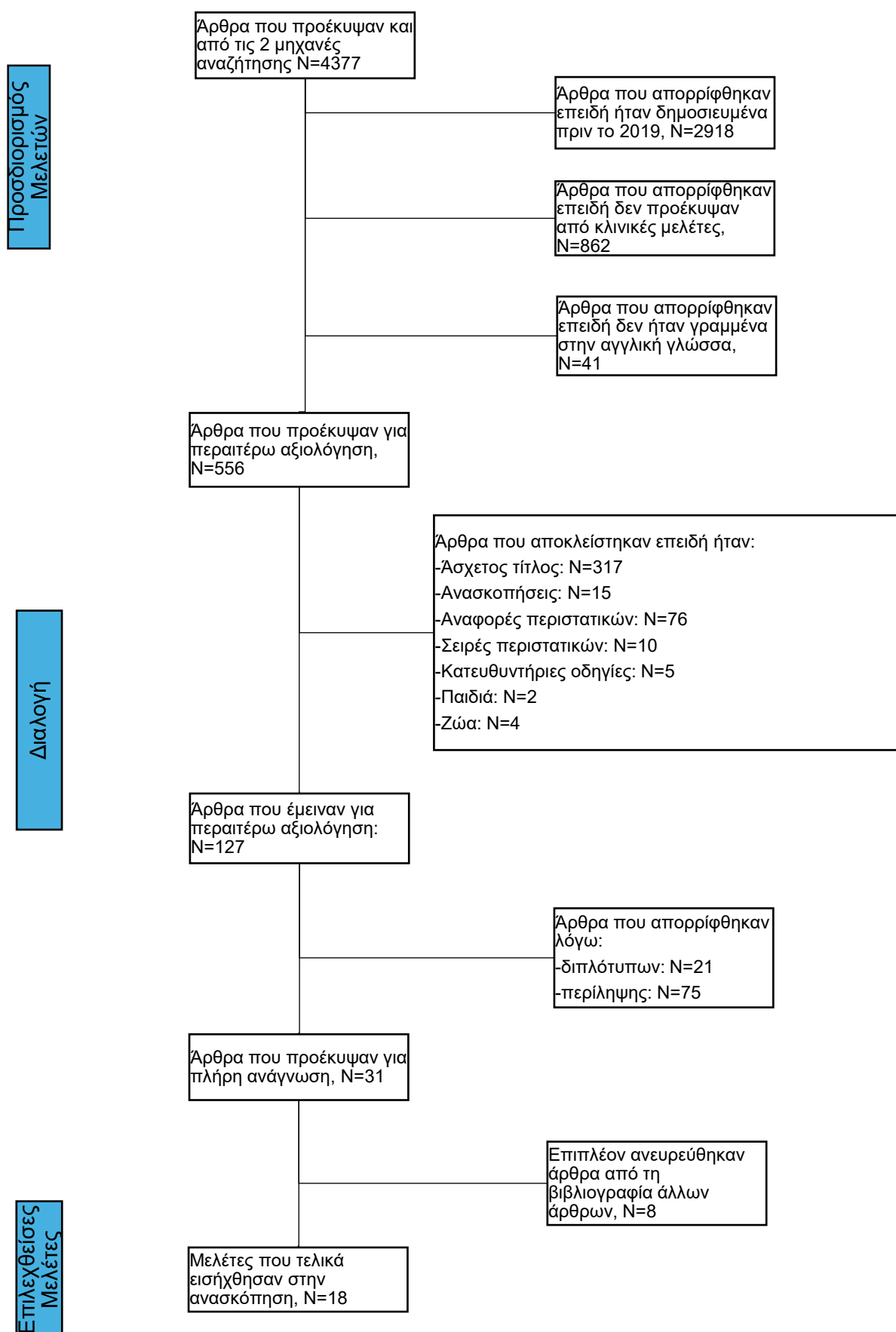
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Επιλογή μελετών

Από την αρχική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στις δύο βάσεις δεδομένων, PubMed και Scopus ανευρέθηκαν 4377 άρθρα. Περιορίζοντας την αναζήτηση την τελευταία πενταετία (01/01/2019-27/05/2024) τα αποτελέσματα ήταν 1459. Επιπλέον φιλτράρισμα των αποτελεσμάτων σε κλινικές μελέτες (Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Evaluation Study, Evaluation Study, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Research Support, American Recovery and Reinvestment Act, Research Support, N.I.H., Extramural, Research Support, N.I.H., Intramural, Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Research Support, U.S. Gov't) και αποκλείοντας αναφορές περιστατικών, σειρές περιστατικών, ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, κατευθυντήριες οδηγίες, ανέδειξε 597 αποτελέσματα. Η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε στην αγγλική γλώσσα, οπότε και απέμειναν 556 άρθρα. Απορρίφθηκαν 4 επιπλέον άρθρα επειδή είχαν διεξαχθεί σε ζώα και 2 άρθρα αναφερόταν σε παιδιά. Επιπρόσθετα, αποκλείστηκαν 317 άρθρα βάσει τίτλου και 106 άρθρα επειδή τελικά ήταν ανασκοπήσεις, αναφορές περιστατικών, σειρές περιστατικών και κατευθυντήριες οδηγίες, παρότι στο φιλτράρισμα των μελετών είχαν περιοριστεί από την αναζήτησή μας. Από τα άρθρα που παρέμειναν για περαιτέρω αξιολόγηση, απορρίφθηκαν 21 που ήταν διπλότυπα και 75 βάσει περίληψης, όπου δεν πληρούνταν τα κριτήρια ένταξης. Από τα 31 άρθρα που πραγματοποιήθηκε πλήρη ανάγνωση, τα 10 κρίθηκαν κατάλληλα για να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Συμπληρωματικά, 8 άρθρα ανευρέθηκαν από τη βιβλιογραφία των άρθρων που αξιολογήθηκαν, φθάνοντας συνολικά τις 18 μελέτες που τελικά ενσωματώθηκαν στην ανασκόπηση, όπως φαίνεται στο Σχήμα 1. Πρόκειται κυρίως για αναδρομικές μελέτες, κοόρτης και παρατήρησης, και λιγότερες προοπτικές μελέτες, που δημοσιεύθηκαν την τελευταία πενταετία. Οι μελέτες αναφέρονται στη διαχείριση ασθενών που βρίσκονται σε αγωγή με αντιπηκτικό ή αντισταθμιστικό φάρμακο και χρήζουν

άμεσης ή επείγουσας χειρουργικής επέμβασης. Οι εν λόγω μελέτες παρουσιάζουν την αποτελεσματικότητα και τις πιθανές επιπλοκές από τη χορήγηση ειδικών αντιδότην και μη ειδικών παραγόντων αναστροφής και παραγόντων αίματος προκειμένου να ομαλοποιηθεί η πηκτικότητα και να είναι διαχειρίσιμη η πιθανή αιμορραγία, και να καταστεί δυνατή η αιμόσταση.

Σχήμα 1: Διάγραμμα Ροής



3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Από τις 18 συνολικά μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, οι 13 αναφέρονται στην περιεγχειρητική αντιμετώπιση της αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με τα αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η αντιπηκτική αγωγή χορηγούνταν για πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή και δεύτερη σε συχνότητα η θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

Οι Godon και συν.²⁵, σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, δημοσιευμένη το 2022, μελέτησαν 478 ασθενείς υπό DOAC (νταμπιγκατράνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη) που έχρηζαν άμεσης χειρουργικής επέμβασης ή άμεσης επεμβατικής διαδικασίας, με την πλειονότητα των παρεμβάσεων να είναι ορθοπεδικές επεμβάσεις με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Ωστόσο, την περίοδο διεξαγωγής της μελέτης δεν ήταν διαθέσιμα τα ειδικά αντίδοτα. Από τα αποτελέσματα της μελέτης, διαπιστώθηκε καθυστέρηση στην χειρουργική παρέμβαση στο 43%(455/478) των περιπτώσεων που υπήρχαν τα απαιτούμενα δεδομένα, 12 και πλέον ωρών προκειμένου να μειωθεί η συγκέντρωση του αντιπηκτικού στο πλάσμα. Αθρόα αιμορραγία παρατηρήθηκε στο 13%(62/478) των περιπτώσεων, είτε καθυστέρησαν είτε όχι. Χορηγήθηκαν αιμοστατικοί παράγοντες (παράγωγα αίματος, ινωδογόνο, τρανεξαμικό οξύ) και PCCs (Prothrombin Complex Concentrates), στο 45%(28/62) των περιπτώσεων με αθρόα αιμορραγία και στο 12%(48/416) των περιπτώσεων με αποδεκτή αιμορραγία ($p < 0.001$). Δεν βρέθηκε ότι η αθρόα αιμορραγία συνδέεται με την συγκέντρωση του αντιπηκτικού, αλλά με το είδος της χειρουργικής επέμβασης. Διαπιστώθηκε ότι οι περισσότερες επεμβατικές διαδικασίες ή χειρουργικές επεμβάσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν χωρίς την αναστροφή του DOAC. Ωστόσο, στο 58%(277/478) των περιπτώσεων που μετρήθηκε η συγκέντρωση του DOAC στην εισαγωγή, η μέση συγκέντρωση ήταν $66 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ και ο μέσος χρόνος από την τελευταία λήψη του αντιπηκτικού μέχρι και την αιμοληψία στην εισαγωγή ήταν 22ώρες. Την 30^η ημέρα, καρδιαγγειακά συμβάντα και συμβάντα από το κεντρικό νευρικό σύστημα προέκυψαν στο 7.9%(38/478) των ασθενών και η συνολική θνητότητα ήταν 5.9%(28/478). Η θνητότητα 30ημερών από την εισαγωγή για τους ασθενείς με

αθρόα αιμορραγία ήταν 15%(9/62) και 4.6%(19/416) για τους ασθενείς με μη αθρόα αιμορραγία ($p = 0.005$). Παρ' όλα αυτά, δεν μπορεί να διεξαχθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα ως προς την θνητότητα και τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο, καθώς οι 94/478 περιπτώσεις αναφέρονται σε επεμβατικές διαδικασίες και όχι χειρουργικές επεμβάσεις. Επίσης, οι μισές από τις χειρουργικές επεμβάσεις χαρακτηρίστηκαν ως επείγουσες και άμεσες, ενώ οι υπόλοιπες ως επεμβάσεις που θα πρέπει να πραγματοποιηθούν εντός των επόμενων ημερών.

Στη μελέτη των Bavalia και συν.²⁶ του 2020, μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης, μελετήθηκαν ασθενείς που βρίσκονταν υπό αντιπηκτική αγωγή με DOAC (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, νταμπιγκατράνη) και εμφάνισαν μείζονα αιμορραγία (101 ασθενείς) ή ανάγκη άμεσης παρέμβασης (21 ασθενείς) εντός 8ώρου από την εισαγωγή. Οι 11 από τους 21 ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και οι υπόλοιποι σε παρεμβατικές διαδικασίες, όπως τοποθέτηση θωρακικών σωλήνων παροχέτευσης, νεφροστομίες, τοποθέτηση υπερηβικού ουροκαθετήρα και οσφυονωτιαία παρακέντηση, η οποία βέβαια κατατάσσεται στις παρεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Ο μέσος χρόνος από την τελευταία λήψη του αντιπηκτικού ήταν 10ώρες. Στο 90% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε κάποια παρέμβαση, χορηγήθηκε PCC σε δόση 50IU/kg ή ιδαρουσιζουμάμπη πριν την παρέμβαση. Στο 95% των ασθενών επιτεύχθηκε επαρκής χειρουργική αιμόσταση, που στη μελέτη ορίζεται ως μη εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας μέσα σε 7 ημέρες μετά την άμεση παρέμβαση. Συγκεκριμένα, σε όλους τους 14 από τους 16 ασθενείς που χορηγήθηκε PCC για αναστροφή του αναστολέα του παράγοντα Χα, παρατηρήθηκε αποτελεσματική χειρουργική αιμόσταση. Το ίδιο συνέβη και στους 5 ασθενείς που έλαβαν ιδαρουσιζουμάμπη για αναστροφή της νταμπιγκατράνης. Μάλιστα, δεν παρατηρήθηκε κανένα θρομβοεμβολικό επεισόδιο στους ασθενείς που έλαβαν ιδαρουσιζουμάμπη. Η συνολική θνητότητα 30ημερών από την εισαγωγή, 14%, θεωρείται υψηλή, εν τούτοις συμπεριλαμβάνει και τις χειρουργικές επεμβάσεις και τις επεμβατικές διαδικασίες.

Στις επόμενες δύο αναδρομικές μελέτες παρατήρησης (δημοσιευμένη το 2019) και κοόρτης (δημοσιευμένη το 2021), των Barzilai και συν.²⁷ και Wallwork και συν.²⁸ αντίστοιχα, μελετήθηκαν ασθενείς σε χρόνια αγωγή με

ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη και ανάγκη για άμεση χειρουργική επέμβαση ή άμεση παρεμβατική διαδικασία, με απουσία ενεργού αιμορραγίας, που έλαβαν PCC πριν την παρέμβαση. Και στις δύο μελέτες, οι πιο συχνές επεμβάσεις ήταν στην περιοχή της κοιλίας. Στη μελέτη των Barzilai και συν.²⁷, χορηγήθηκε σε 62 ασθενείς, 4F-PCC είτε σε σταθερή δόση των 1.500IU(1^ο ίδρυμα) ή σε δόση 30-50IU/kg(2^ο ίδρυμα) και εφόσον δεν είχε παρέλθει το 24ωρο από την τελευταία δόση του αντιπηκτικού. Οι περισσότερες επεμβάσεις ήταν υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Στη μελέτη των Wallwork και συν.²⁸, 9 ασθενείς έλαβαν aPCC (activated Prothrombin Complex Concentrates) και 6 ασθενείς 3F-PCC. Αποτελεσματική ήταν η αιμόσταση σε όλους τους ασθενείς και στις δύο μελέτες. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην μελέτη των Barzilai και συν.²⁷, η πτώση της αιμοσφαιρίνης ήταν μεγαλύτερη στο ίδρυμα που χρησιμοποίησε PCC σε σταθερή δόση των 1.500IU(22IU/kg), συμπεραίνοντας ότι η δόση του PCC 30IU/kg ή η προσθήκη τρανεξαμικού οξέος πιθανόν να μειώνει την αιμορραγία. Θρομβοεμβολικά επεισόδια αναφέρθηκαν και στις δύο μελέτες, εν τούτοις δεν διευκρινίζεται το ποσοστό των συμβάντων στην ομάδα που χρειάστηκε επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση. Στην πρώτη εκ των δύο μελετών, η συνολική θνητότητα 30ημερών ήταν 21%, αλλά ως υποκείμενο αίτιο θεωρήθηκε η παθολογία που οδήγησε τους ασθενείς στο χειρουργείο ή στην παρεμβατική διαδικασία. Συνεπώς, κανένας ασθενής δεν πέθανε εξαιτίας αιμορραγίας ή θρόμβωσης. Στην άλλη μελέτη, η συνολική θνητότητα, 7.8%, αναφέρεται και στην ομάδα των ασθενών με τη μείζονα αιμορραγία, αλλά και στην ομάδα με την άμεση παρέμβαση. Οπότε, δεν μπορούμε να συμπεράνουμε την επίδραση του PCC στην έκβαση του θανάτου.

Επίσης, μια ακόμη αναδρομική μελέτη παρατήρησης, των Zheng και συν.²⁹, δημοσιευμένη το 2020, αναφέρεται στην “off label” χρήση του PCC σε 24 ασθενείς που χρειάστηκαν άμεση αναστροφή της απιξαμπάνης ή ριβαροξαμπάνης. Βέβαια, μόνο δύο εξ αυτών έχρηζαν επείγουσας χειρουργικής επέμβασης. Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι η χρήση του 4F-PCC ήταν επαρκής στην αναστροφή του αντιπηκτικού. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι δεν υπήρξε κανένα θρομβοεμβολικό συμβάν το πρώτο 24ωρο.

Σε μια πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης των Yasaka και συν.³⁰, δημοσιευμένη το 2023, μελετήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της

ιδارουσιζουμάμπης για την αναστροφή της νταμπιγκατράνης σε επίπεδο κλινικής πρακτικής. Στους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είτε με απειλητική για τη ζωή αιμορραγία (ομάδα Α), είτε έχρηζαν επείγουσας χειρουργικής επέμβασης ή επεμβατικής διαδικασίας και αναμενόταν σημαντική απώλεια αίματος (ομάδα Β), είτε ανήκαν και στις δύο ομάδες (Α+Β), χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ιδارουσιζουμάμπη σε δύο διαδοχικές εγχύσεις (2×2.5 g/50 ml) σε 5-10λεπτά η καθεμιά, ή σε μια άπαξ δόση (συνολική δόση 5g). Οι πιο συχνές παρεμβάσεις ήταν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αγγεία, κοιλιακή χώρα. 804 ασθενείς αξιολογήθηκαν για την ασφάλεια του αντιδότη, όπου οι 240 εξ αυτών ανήκαν στην ομάδα Β. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε αυτή την ομάδα, μέσα στις πρώτες πέντε μέρες από την χορήγηση της ιδارουσιζουμάμπης, παρουσιάστηκαν σε 10 ασθενείς (4.2%), οι 8 εκ των οποίων ήταν σοβαρές (3.3%). Ανεπιθύμητα συμβάντα που προέκυψαν 5 μέρες μετά τη χορήγηση της ιδارουσιζουμάμπης και οδήγησαν στο θάνατο σε 16 ασθενείς από την ομάδα Β ήταν πνευμονία εξ' εισροφήσεως, εγκολεασμός, πολυοργανική ανεπάρκεια, αιμορραγία, πνευμονία, περιτονίτιδα, κακοήγη νεοπλασματική εξέλιξη. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι κανένας ασθενής στην ομάδα Β δεν εμφάνισε υποσκληρίδιο αιμάτωμα ή αιμορραγική κατάρρευση ή πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία, ανεπιθύμητα συμβάντα που παρουσιάστηκαν στην πλειονότητα των ασθενών της ομάδας Α. Θρομβοεμβολικά συμβάντα προέκυψαν σε 15 ασθενείς της ομάδας Β, εκ των οποίων οι 11 (4.6%) εμφανίστηκαν τις 5 πρώτες ημέρες από τη χορήγηση του αντιδότη. Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου της κατάρρευσης και αναφυλαξίας) παρατηρήθηκε σε 4 ασθενείς της ομάδας Β (2.1%). Όσον αφορά την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, παρατηρήθηκε ότι η περιεγχειρητική αιμόσταση ήταν φυσιολογική στους 166 από 205 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία και αξιολογήθηκε η αιμόστασή τους. Επικουρικά, χρειάστηκε να χορηγηθούν παράγωγα αίματος στο 34% των ασθενών της ομάδας Β. Στην ομάδα Β/Α+Β, το ποσοστό θνητότητας 30ημερών ήταν 10.4%. Τα ανωτέρω αποτελέσματα αφορούν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και παρεμβατική διαδικασία. Οπότε, δεν μπορεί με ασφάλεια να διεξαχθεί ένα συμπέρασμα για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση μετά τη χορήγηση της ιδارουσιζουμάμπης.

Η επόμενη πολυκεντρική μελέτη κοόρτης-παρατήρησης που δημοσιεύτηκε το 2020 από τον Gendron και συν.³¹, και διεξήχθη σε 21 ιατρικά κέντρα της Γαλλίας, αναφέρει ότι η συγκέντρωση της ντραμπιγκατράνης στο πλάσμα πριν την αναστροφή, μπορεί να προβλέψει την αποτελεσματικότητα στην αιμόσταση, αλλά και την πιθανότητα να προκύψει φαινόμενο «reboun» της ντραμπιγκατράνης. Στη μελέτη συμμετείχαν 87 ασθενείς, οι 24 εκ των οποίων υποβλήθηκαν σε χειρουργική παρέμβαση. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 79,7 έτη με μέση τιμή CHA₂DS₂-VASc 3,32 και μέση τιμή κάθαρσης της κρεατινίνης (CrCl) κατά την εισαγωγή 50,5 mL/min. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς βρίσκονταν σε αγωγή με ντραμπιγκατράνη για κολπική μαρμαρυγή. Μια τιμή πλάσματος της ντραμπιγκαντράνης υψηλότερη από 264ng/ml πριν την αναστροφή θεωρήθηκε προγνωστικός παράγοντας για μη αποτελεσματική αιμόσταση. Οι ασθενείς με τιμή πλάσματος ντραμπιγκατράνης ίσης ή μεγαλύτερης από 264ng/ml, παρουσίαζαν και σημαντικά χαμηλότερη κάθαρση κρεατινίνης και χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη. Επίσης, στους 16 ασθενείς που μελετήθηκαν επιπλέον με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του αντιπηκτικού, η πλειοψηφία των ασθενών που παρουσίασαν τιμή πλάσματος ντραμπιγκατράνης πάνω από 264ng/ml, εμφάνισαν φαινόμενο «reboun» του αντιπηκτικού στο πλάσμα μετά την αναστροφή, ενώ όσοι παρουσίασαν τιμή ντραμπιγκατράνης λιγότερο από 264ng/ml δεν εμφάνισαν «reboun». Ωστόσο, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση στις 90ημέρες από την εισαγωγή στους ασθενείς είτε με μεγαλύτερη είτε μικρότερη τιμή πλάσματος της ντραμπιγκατράνης από την τιμή των 264ng/ml στην εισαγωγή. Το ποσοστό θνητότητας για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επείγουσα χειρουργική παρέμβαση στις 5, 30 και 90 ημέρες ήταν 8,3%, 12,4% και 16,7% αντίστοιχα. Αξίζει να αναφερθεί ότι η τιμή της ντραμπιγκατράνης πριν από την αναστροφή δεν έχει σκοπό να προβληματίσει τον θεράποντα ιατρό ως προς τη χορήγηση ή όχι του αντιδότη, αλλά να τον κατευθύνει στην παρακολούθηση των ασθενών που χρήζουν επαναληπτικής δόσης του αντιδότη μετά την πρώτη αναστροφή του αντιπηκτικού.

Στην πολυκεντρική μελέτη των Sake J van der Wall και συν.³², δημοσιευμένη το 2019 εκτιμήθηκε η καταλληλότητα της χρήσης της ιδαρουσιζουμάμπης στην κλινική πράξη, η αιμόσταση και τα κλινικά

αποτελέσματα στις 90ημέρες. Φάνηκε ότι στο 40% των ασθενών (14/35) που χρειάστηκε άμεση παρέμβαση η χρήση της ιδارουσιζουμάμπης θεωρήθηκε ως ακατάλληλη, καθώς η απαιτούμενη παρέμβαση θα μπορούσε να καθυστερήσει για τουλάχιστον 8 ώρες. Η πλειονότητα των παρεμβάσεων αφορούσαν την κοιλιακή χώρα. Όλες οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε ασθενείς που είχαν αρχικά παρουσιάσει αιμορραγία. Θάνατος καταγράφηκε σε 5 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επείγουσα παρέμβαση, στο «follow up» των 90ημερών. Και σε αυτή τη μελέτη, τα αποτελέσματα αφορούν χειρουργική επέμβαση και επεμβατική διαδικασία.

Στη μη τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη των Hassan και Thielmann και συν.³³, δημοσιευμένη το 2022, μελετήθηκαν 25 ασθενείς υπό χρόνια αγωγή με απιξαμπάνη και ανάγκη για επείγουσα καρδιοχειρουργική επέμβαση με χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Στους 13 ασθενείς χρησιμοποιήθηκε αιμοαπορρόφηση CytoSorb όπου απαιτήθηκε μικρότερος χειρουργικός χρόνος χωρίς σημαντικά στατιστική διαφορά. Αξιόλογα περιεγχειρητικά αιμορραγικά συμβάντα παρατηρήθηκαν μόνο στην ομάδα ελέγχου, με σημαντικά μικρότερη παροχή 24ώρου στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb, καθώς επίσης δεν χορηγήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς δεσμοπρεσσίνη για επίτευξη της αιμόστασης, όπως συνέβη στην ομάδα ελέγχου. Αξίζει να αναφερθεί ότι το χρονικό διάστημα από την τελευταία λήψη της απιξαμπάνης ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα ελέγχου, καθώς επίσης και η μέση δόση της απιξαμπάνης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb. Επιπρόσθετα, η ενδονοσοκομειακή θνητότητα στην ομάδα όπου χρησιμοποιήθηκε η αιμοαπορρόφηση ήταν μηδενική, ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν 8,3%. Η συγκεκριμένη μελέτη προωθεί τη χρήση της αιμοαπορρόφησης λόγω των ευνοϊκότερων αποτελεσμάτων και της ασφάλειας χρήσης του.

Μια αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, πρόσφατα δημοσιευμένη, τον Ιανουάριο του 2024, των Last και συν.³⁴ αναφέρεται σε ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή και χρειάστηκε να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση εντός 24ώρου. Επιπλέον πληροφορίες που παρέχονται από την μελέτη είναι η μέση τιμή CHADS-VASC 5 και η μέση τιμή HASBLED:2. Οι 44 από τους 78 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη

ελάμβαναν κάποιο από τα DOAC. Οι μισοί περίπου ασθενείς βρίσκονταν σε αγωγή με απιξαμπάνη, το ένα τρίτο σε αγωγή με ριβαροξαμπάνη και οι υπόλοιποι σε χρόνια θεραπεία με νταμπιγκατράνη και εντοξαμπάνη, και μέση ηλικία τα 76 έτη. Οι περισσότερες επεμβάσεις αφορούσαν κατάγματα οστών και οξεία κοιλία. Οι ασθενείς που χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση λόγω μείζονος αιμορραγίας αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Επίσης, δύο ασθενείς εμφάνισαν οξεία νεφρική ανεπάρκεια στην εισαγωγή. Επιπλέον, έξι ασθενείς ελάμβαναν ταυτόχρονη αγωγή με αντιαιμοπεταλιακό και ένας ασθενής ελάμβανε αντιφλεγμονώδες. Στους 19 από τους 44 ασθενείς χορηγήθηκε PCC και μόνο στους 3 από τους 44 ασθενείς χορηγήθηκε FFP, ενώ μόνο οι 6 από τους 44 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με βιταμίνη Κ. Συνολικά, 14 από τους 44 ασθενείς χρειάστηκαν μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και μόνο 6 ασθενείς χρειάστηκαν συμπυκνώματα αιμοπεταλίων. Επίσης, οι 13 από τους 44 ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία αιμόστασης. Στους 9 από τους 44 ασθενείς παρατηρήθηκε καθυστέρηση της χειρουργικής επέμβασης. Οι 4 από τους 44 ασθενείς βρίσκονταν σε αγωγή με νταμπιγκατράνη και οι 2 εξ αυτών έλαβαν αντίδοτο (ιδαρουσιζουμάμπη). Και στους 4 ασθενείς η αιμόσταση μετεγχειρητικά ήταν επαρκής. Αξίζει να σημειωθεί ότι την περίοδο που διεξήχθη η μελέτη δεν ήταν διαθέσιμο το andexanet alfa στη Γερμανία. Ως αποτελεσματική αξιολογήθηκε η αιμόσταση τις πρώτες 24 ώρες διεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά, στους 41 από τους 44 ασθενείς. Μέχρι και την 30^η ημέρα νοσηλείας, παρουσιάστηκε επαναιμορραγία στους 3 από τους 44 ασθενείς. Η εμφάνιση μειζόνων αιμορραγικών επιπλοκών δε διέφερε ανάλογα με το εάν οι ασθενείς είχαν λάβει ή όχι προεγχειρητική θεραπεία αιμόστασης. Κανένας από τους ασθενείς δεν ανέπτυξε φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση εντός 30 ημερών μετά την εισαγωγή. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν 11% (5/44). Ωστόσο, κανένας θάνατος δεν αποδόθηκε στην αιμορραγία, αλλά σε αίτια όπως σήψη, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και αναπνευστική ανεπάρκεια.

Σε δύο αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, δημοσιευμένες το 2019 και το 2022 από τους Hassan και Kannmacher και συν.³⁵ και από τους Hassan και Brüning και συν.³⁶ αντίστοιχα, μελετήθηκαν ασθενείς που ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη και χρειάστηκε να υποβληθούν επείγοντως σε χειρουργείο ανοιχτής καρδιάς και χειρουργείο για αποκατάσταση οξέος αορτικού

διαχωρισμού τύπου A αντίστοιχα. Στους 39 από τους 55 ασθενείς της πρώτης από τις δύο δημοσιεύσεις και στους 10 από τους 21 ασθενείς της δεύτερης δημοσίευσης, χρησιμοποιήθηκε η αιμοαπορρόφηση CytoSorb στο κύκλωμα της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Οι 7 από τους 39 ασθενείς όπου χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb, της πρώτης δημοσίευσης, ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη. Όσον αφορά τη δεύτερη δημοσίευση, 4 από τους 10 ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά μικρότερη παροχή το πρώτο 24ωρο, και συγκεκριμένα ο μέσος όγκος παροχής εντός 24ώρου ήταν 390ml στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb και 600ml στην ομάδα που δεν χρησιμοποιήθηκε. Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι δεν προέκυψε καμιά επαναθωρακοτομή και ο χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ ήταν μικρότερος και κατά συνέπεια και μικρότερος ήταν και ο συνολικός χρόνος νοσηλείας σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον, αναφέρεται σημαντικά μεγαλύτερος χειρουργικός χρόνος στην ομάδα που δεν χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb, καθώς και μεγαλύτερη ανάγκη για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων στην πρώτη δημοσίευση και ανάγκη για μετάγγιση αιμοπεταλίων στη δεύτερη δημοσίευση. Στη δεύτερη δημοσίευση, αναφέρεται ότι η θνητότητα 30ημερών από την εισαγωγή για την ομάδα που ελάμβανε ριβαροξαμπάνη και στην οποία χρησιμοποιήθηκε αιμοαπορρόφηση ήταν 25% (1/4 ασθενείς). Ήταν η πρώτη φορά που μελετήθηκε η μέθοδος CytoSorb σε επείγουσες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με καρδιοπνευμονική παράκαμψη σε ασθενείς που ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη, και τα αποτελέσματα ανέδειξαν την αιμοαπορρόφηση ως ασφαλή και αποτελεσματική στην μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών σε αυτές τις περιπτώσεις.

Στη μελέτη κοόρτης των Kalmanovich και συν.³⁷ που δημοσιεύθηκε το 2021, συμμετείχαν 10 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου και υπό αγωγή με νταμπιγκατράνη, που τους χορηγήθηκε ιδαρουσιζουμάμπη προκειμένου να υποβληθούν σε μεταμόσχευση καρδιάς. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν αυξημένη συγκέντρωση πλάσματος της νταμπιγκατράνης, καθώς επίσης, οι χρόνοι πήξης ήταν παρατεταμένοι, γεγονός που υποδείκνυε την ύπαρξη δραστικότητας του αντιπηκτικού φαρμάκου. Σαν αποτέλεσμα της χορήγησης του ειδικού αντιδότη, κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε

επαναθωρακοτομή εξαιτίας αιμορραγικών επιπλοκών και επίσης, δεν προέκυψαν θρομβοεμβολικά συμβάντα. Στην παρακολούθηση (follow-up) των 30ημερών από την εισαγωγή όλοι οι ασθενείς ήταν ζωντανοί και σε καλή κατάσταση. Πέντε ασθενείς παρακολουθήθηκαν προοπτικά τις πρώτες 90ημέρες και τέσσερις ασθενείς μέχρι και το πρώτο έτος. Τα αποτελέσματα των ασθενών αυτών συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα ασθενών με την ίδια παθολογία και ανάγκη για μεταμόσχευση καρδιάς, και είτε ελάμβαναν κάποιο ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA) (24 ασθενείς), είτε δεν ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή προ χειρουργείου (21 ασθενείς). Συνολικά, οι ασθενείς που έλαβαν ιδαρουμενιλική για αναστροφή της νταμπιγκατράνης, χρειάστηκαν λιγότερα παράγωγα αίματος περιεγχειρητικά, σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν VKA, αλλά χωρίς καμιά διαφορά στο ποσοστό αυτόλογης μετάγγισης διεγχειρητικά. Ακόμη, δεν αναφέρεται καμιά διαφορά στο ποσοστό της αυτόλογης μετάγγισης και των παραγώγων αίματος περιεγχειρητικά και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν νταμπιγκατράνη και στην ομάδα των ασθενών χωρίς αντιπηκτική αγωγή προεγχειρητικά.

Λιγότερες παραμένουν οι μελέτες που αναφέρονται στην περιεγχειρητική διαχείριση της αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA). Πέντε λοιπόν μελέτες συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, με τις δύο εξ αυτών να αναφέρονται στην φαινπροκουμόνη, τις υπόλοιπες δύο στη βαρφαρίνη και την τελευταία να αναφέρεται σε ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ, χωρίς να διευκρινίζεται συγκεκριμένα ποιος. Στην αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, των Last και συν.³⁴ που αναφέρθηκε προγενέστερα, οι 34 από τους 78 συνολικά ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ελάμβαναν φαινπροκουμόνη. Στους 27 από τους 34 ασθενείς χορηγήθηκε PCC και στους 12 από τους 34 ασθενείς χορηγήθηκε FFP. Επιπρόσθετα, οι 21 από τους 34 ασθενείς έλαβαν βιταμίνη Κ. Συνολικά, οι 16 από τους 34 ασθενείς χρειάστηκαν μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και 8 ασθενείς χρειάστηκαν συμπυκνώματα αιμοπεταλίων. Αξίζει να αναφερθεί ότι μόλις ένας ασθενής δεν έλαβε θεραπεία αιμόστασης. Επίσης, στους 7 από τους 34 ασθενείς υπήρξε καθυστέρηση της χειρουργικής επέμβασης. Ως αποτελεσματική αξιολογήθηκε η αιμόσταση στις πρώτες 24 ώρες διεγχειρητικά

και άμεσα μετεγχειρητικά, στους 29 από τους 34 ασθενείς. Μέχρι και την 30^η ημέρα νοσηλείας, παρουσιάστηκε επαναιμορραγία στους 7 από τους 34 ασθενείς. Η εμφάνιση μειζόνων αιμορραγικών επιπλοκών δεν διέφερε ανάλογα με το εάν οι ασθενείς είχαν λάβει ή όχι προεγχειρητική θεραπεία αιμόστασης. Κανένας από τους ασθενείς δεν ανέπτυξε φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση εντός 30 ημερών μετά την εισαγωγή. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν 15% (5/34). Αναφέρεται, ωστόσο, ότι μόνο ένας θάνατος αποδόθηκε στην αιμορραγία και οι υπόλοιποι είχαν ως υποκείμενο αίτιο τη σήψη, την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και την αναπνευστική ανεπάρκεια.

Στην επόμενη αναδρομική μελέτη κοόρτης των Beynon και συν.³⁸ αξιολογήθηκαν 142 ασθενείς υπό VKA (φαινπροκουμόνη) και τραυματική ενδοκράνια αιμορραγία (ICH), με μέση τιμή κλίμακας γλασκώβης (GCS) στην εισαγωγή, GCS=12, στους οποίους χορηγήθηκε PCC για αναστροφή του αντιπηκτικού. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 78 έτη, η κολπική μαρμαρυγή ήταν η πιο συχνή αιτία χορήγησης του αντιπηκτικού και το οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα ήταν το πιο συχνό εύρημα στην πλειονότητα των ασθενών. Η μέση τιμή INR ήταν 2.5 στην εισαγωγή και μειώθηκε στο 1.2 μετά τη χορήγηση του PCC (μέση δόση 2000 I.U.) και ο μέσος χρόνος για μείωση του INR<1.4 ήταν 4.6 ώρες. Το 54% των ασθενών χρειάστηκε νευροχειρουργική επέμβαση με μέσο χρόνο από την αρχική μέτρηση του INR έως το χειρουργείο 10.4 ώρες. Το συνολικό ποσοστό θνητότητας στους νοσηλευόμενους ασθενείς ήταν 13%, χωρίς να γνωρίζουμε το ποσοστό των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Τρεις ασθενείς που χειρουργήθηκαν εμφάνισαν θρομβοεμβολικές επιπλοκές μετά τη χορήγηση PCC, οι οποίοι απεβίωσαν εντός εξαμήνου από την εισαγωγή. Χωρίς να γνωρίζουμε το ποσοστό των ασθενών που χειρουργήθηκε και απεβίωσε εντός του πρώτου έτους, το συνολικό ετήσιο ποσοστό θνητότητας για όλους τους νοσηλευόμενους ήταν αρκετά υψηλό, 49%. Συμπερασματικά, φάνηκε ότι η χρήση του 4FPCC διευκόλυνε τη διενέργεια άμεσων νευροχειρουργικών επεμβάσεων σε ασθενείς που ελάμβαναν φαινπροκουμόνη.

Στην πολυκεντρική, παρεμβατική μελέτη κοόρτης των Bitonti και συν.³⁹, συγκρίνονται ασθενείς υπό βαρφαρίνη που τους χορηγήθηκε 4FPCC είτε στην παραδοσιακή δόση βάσει του σωματικού βάρους του ασθενούς και της τιμής

INR στην εισαγωγή, είτε σε σταθερή δόση των 1.500IU, εκτός αν ο ασθενής ήταν πάνω από 100 χιλιόγραμμα ή παρουσίαζε τιμή INR πάνω από 7.5, οπότε η δόση του παράγοντα IX ήταν 2000IU. Η αναδρομική μελέτη κοόρτης (30ασθενείς) μελέτησε ασθενείς που τους χορηγήθηκε η προσαρμοσμένη δόση 4FPCC και η προοπτική μελέτη κοόρτης (24 ασθενείς) αφορούσε τους ασθενείς που τους χορηγήθηκε η σταθερή δόση. Οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονταν σε αγωγή με βαρφαρίνη λόγω κολπικής μαρμαρυγής. Η αρχική τιμή INR στην εισαγωγή ήταν 3,83 στην πρώτη ομάδα και 4,58 στη δεύτερη. Η ένδειξη για χορήγηση 4F-PCC ήταν η ενδοκράνια αιμορραγία στην πλειονότητα των ατόμων της πρώτης ομάδας, ενώ η αιμορραγία πεπτικού αποτελούσε ένδειξη στην πλειοψηφία της δεύτερης ομάδας. Μόνο ένα άτομο σε κάθε κοόρτη υποβλήθηκε σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Ακόμη, χορηγήθηκε βιταμίνη Κ ενδοφλεβίως σε όλους τους ασθενείς εκτός από έναν στην προοπτική μελέτη κοόρτης και FFP σε τρεις ασθενείς σε κάθε κοόρτη. Επιπλέον βιταμίνη Κ ή FFP χορηγήθηκε σαν θεραπεία διάσωσης στο 20% των ασθενών της αναδρομικής κοόρτης και στο 12% των ασθενών της προοπτικής κοόρτης, μετά τη χορήγηση του 4FPCC. Η τιμή INR μετά τη χορήγηση του 4FPCC ήταν μικρότερη του 2 στο 96% των ασθενών της αναδρομικής μελέτης και στο 95% των ασθενών της προοπτικής μελέτης, ενώ η τιμή INR ήταν μικρότερη του 1.5 στο 90% των ασθενών της αναδρομικής κοόρτης και στο 75% των ασθενών της προοπτικής κοόρτης. Δεν υπήρχαν διαφορές στη μέση τιμή INR μετά τη χορήγηση 4FPCC ή 24ώρες μετά, μεταξύ των δύο κοορτών. Δεν εμφανίστηκε φλεβική θρομβοεμβολική νόσος τις πρώτες επτά ημέρες σε καμιά από τις δύο κοόρτες. Η θνητότητα ήταν παρόμοια ανάμεσα στις δύο κοόρτες (13.3% στην αναδρομική κοόρτη και 8,3% στην προοπτική κοόρτη). Ωστόσο, δεν μπορούμε να έχουμε πλήρη εικόνα για το αποτέλεσμα της χορήγησης του 4FPCC σε σταθερή δόση, μιας και οι χειρουργικές επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν ήταν μόνο δύο.

Τα δεδομένα της επόμενης πολυκεντρικής, αναδρομικής μελέτης κοόρτης, των Rimsans και συν.⁴⁰, δημοσιευμένης το 2021, συνδυάστηκαν με ένα σύνολο δεδομένων από δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δομές στη φάση 3β. Συγκρίθηκαν 318 ασθενείς με βάρος σώματος <100 χιλιόγραμμα με 70 ασθενείς με βάρος σώματος >100 χιλιόγραμμα, που έλαβαν 4FPCC για

αναστροφή της βαρφαρίνης, για αιμορραγία απειλητική για τη ζωή (266 ασθενείς) ή ανάγκη για επείγουσα χειρουργική επέμβαση (122 ασθενείς). Όσον αφορά τους ασθενείς που χρειάστηκε η αναστροφή του αντιπηκτικού για επείγουσα χειρουργική παρέμβαση, η πιο κοινή ένδειξη ήταν πριν από μια επεμβατική διαδικασία όπως τοποθέτηση κεντρικής γραμμής, παρακέντηση, βρογχοσκόπηση, σε 62 ασθενείς (51%) ακολουθούμενη από γαστρεντερικές επεμβάσεις σε 27 ασθενείς (22%) και ορθοπεδικές παρεμβάσεις σε 23 ασθενείς (19%). Η μέση δόση του 4FPCC που χορηγήθηκε ήταν 2283IU (25IU/kg). Οι μέχρι πρότινος οδηγίες συνιστούν τη μέγιστη δόση του 4FPCC με βάση τα 100 χιλιόγραμμα. Η πτώση στην τιμή του INR σε <1.3 επιτεύχθηκε στο 64% των ασθενών και ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Βέβαια ο χρόνος που μεσολάβησε από τη χορήγηση του 4FPCC μέχρι την επαναληπτική μέτρηση του INR ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα των ασθενών με το υψηλό σωματικό βάρος (73λεπτά έναντι 45λεπτών). Ως δευτερεύων αποτέλεσμα προέκυψε ότι η μείωση του INR<1.5 επιτεύχθηκε στο 82%, και οι περισσότεροι ασθενείς ανήκαν στην ομάδα με το αυξημένο σωματικό βάρος. Η αιμόσταση επιτεύχθηκε στο 78% των χειρουργικών ασθενών, χωρίς να παρατηρήθηκε διαφορά στις δύο ομάδες. Το ποσοστό των θρομβοεμβολικών επεισοδίων (9%) που προέκυψε εντός των πρώτων επτά ημερών από τη χορήγηση του 4FPCC ήταν παρόμοιο στην ομάδα των ασθενών με το χαμηλό βάρος σώματος και στην ομάδα με το αυξημένο βάρος σώματος. Ενδονοσοκομειακή θνητότητα παρατηρήθηκε στο 15.1% των ασθενών με το χαμηλό βάρος σώματος και στο 5.7% των ασθενών με το αυξημένο βάρος σώματος. Τα ανωτέρω αποτελέσματα αναφέρονται συνολικά και στους ασθενείς που παρουσίασαν μείζονα αιμορραγία αλλά και στους ασθενείς που χειρουργήθηκαν. Το μόνο συμπέρασμα που παρέχεται για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ήταν ότι η αιμόσταση επιτεύχθηκε συνολικά στους 46 από τους 60 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Συγκεκριμένα, επαρκής ήταν η αιμόσταση στους 35 από τους 47 ασθενείς (74.4%) που είχαν βάρος σώματος ίσο ή κάτω των 100 χιλιόγραμμων και στους 11 από τους 13 ασθενείς (84%) που ζύγιζαν πάνω από 100 χιλιόγραμμα.

Η αναδρομική μελέτη κοόρτης, δημοσιευμένη το 2020, των Jimenez και συν.⁴¹, αναφέρεται σε ασθενείς που έλαβαν 4F-PCC για αναστροφή του

ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ σε σταθερή δόση των 1.000IU με επιπλέον χορήγηση 500IU ανάλογα με το περιστατικό. Συγκεκριμένα, 145 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, με τους 39 ασθενείς να χρήζουν επείγουσας χειρουργικής επέμβασης και τους υπολοίπους να παρουσιάζουν οξεία αιμορραγία. Το 53.8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση έλαβε τη σταθερή δόση των 1.000IU, ενώ το 33.3% των ασθενών έλαβε μία επιπλέον δόση των 500IU. Στην πλειονότητα των ασθενών (84.6%) συγχορηγήθηκε βιταμίνη Κ για την αναστροφή του VKA. Η μέση τιμή INR ήταν 2.8 (2.1-2.3) και το 61.5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση διόρθωσαν το INR σε ίσο ή μικρότερο του 1.5 και το λόγο aPTT ίσο ή μικρότερο του 1.2 εντός του πρώτου 24ώρου από τη χορήγηση του 4FPCC. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων χορηγήθηκε 4FPCC σε δόση 22.5IU/kg. Θρομβοεμβολικές επιπλοκές δεν παρουσιάστηκαν εντός των πρώτων 90ημερών που παρακολουθήθηκαν οι ασθενείς που έλαβαν 4FPCC και έχρηζαν επείγουσας χειρουργικής επέμβασης, και η θνητότητα σε αυτή την ομάδα ασθενών ήταν 7.7% στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη υποστηρίζει τη χορήγηση σταθερής δόσης 4FPCC για γρήγορη επαναφορά της αιμόστασης, μειώνοντας παράλληλα των κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβάντων και βελτιστοποιώντας τους διαθέσιμους πόρους. Επίσης, η δόση του 4FPCC που χρησιμοποιήθηκε ήταν μικρότερη από τη συνήθη δόση που προτείνεται από τον κατασκευαστή. Συγκεκριμένα, η πλειονότητα των ασθενών έλαβε δόση μικρότερη του 22.5 IU/kg από τη συνήθη δόση του εύρους 25-50IU/kg.

Ακόμη λιγότερες μελέτες ανευρίσκει κανείς αναζητώντας την περιεπεμβατική διαχείριση της αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση, σε τρεις μόνο μελέτες γίνεται λόγος για την διαχείριση ασθενών που βρίσκονται σε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Στις δύο αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, δημοσιευμένες το 2019 και το 2022 από τους Hassan και Kannmacher και συν.³⁵ και από τους Hassan και Brüning και συν.³⁶ αντίστοιχα, που αναφέρθηκαν και ανωτέρω, μελετήθηκαν ασθενείς που ελάμβαναν τικαγρελόρη και χρειάστηκε να υποβληθούν επειγόντως σε χειρουργείο ανοιχτής καρδιάς και χειρουργείο για αποκατάσταση

οξέος αορτικού διαχωρισμού τύπου A αντίστοιχα. Στους 39 από τους 55 ασθενείς της πρώτης από τις δύο δημοσιεύσεις και στους 10 από τους 21 ασθενείς της δεύτερης δημοσίευσης, χρησιμοποιήθηκε η αιμοαπορρόφηση CytoSorb στο κύκλωμα της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Οι 32 από τους 39 ασθενείς, στους οποίους χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb της πρώτης δημοσίευσης, ελάμβαναν τικαγρελόρη. Όσον αφορά τη δεύτερη δημοσίευση, οι 6 από τους 10 ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb ελάμβαναν τικαγρελόρη. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά μικρότερη παροχή το πρώτο 24ωρο. Συγκεκριμένα, δεδομένα που προέκυψαν από την πρώτη δημοσίευση, ανέδειξαν ότι ο μέσος όγκος παροχής στο πρώτο 24ωρο ήταν 350ml στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb, ενώ ο αντίστοιχος όγκος στην ομάδα που δε χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb ήταν 890ml. Ακόμη, διαπιστώθηκε ότι δεν προέκυψε καμιά επαναθωρακοτομή και ο χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ ήταν μικρότερος και κατά συνέπεια μικρότερος ήταν και ο συνολικός χρόνος νοσηλείας σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον, αναφέρεται σημαντικά μεγαλύτερος χειρουργικός χρόνος στην ομάδα που δε χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb, καθώς και μεγαλύτερη ανάγκη για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων στην πρώτη δημοσίευση και ανάγκη μετάγγισης αιμοπεταλίων στη δεύτερη δημοσίευση. Στη μελέτη των Hassan και Brüning και συν.³⁶, η θνητότητα 30ημερών από την εισαγωγή ήταν μηδενική για τους ασθενείς που ελάμβαναν τικαγρελόρη και στους οποίους χρησιμοποιήθηκε αιμοαπορρόφηση. Συνολικά, τα αποτελέσματα ανέδειξαν την αιμοαπορρόφηση ως ασφαλή και αποτελεσματική στην μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών σε επείγουσες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με καρδιοπνευμονική παράκαμψη σε ασθενείς που ελάμβαναν τικαγρελόρη.

Στη μελέτη παρατήρησης των Kaya και Mungan⁴², δημοσιευμένη το 2023, γίνεται αναφορά στη χορήγηση του συγκεντρωμένου συμπυκνώματος αιμοπεταλίων από πολλούς δότες (pooled platelet concentrate-PPC), με σκοπό τη μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη χωρίς καρδιοπνευμονική παράκαμψη, μετά από δόση φόρτισης με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Στη μελέτη συμμετείχαν 109 ασθενείς, οι 63 εκ των οποίων έλαβαν PPC και οι 46 δεν έλαβαν PPC κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Η σύγκριση των δύο ομάδων ανέδειξε

ότι η μέση ποσότητα αίματος από την παροχέτευση ήταν σημαντικά υψηλότερη στη δεύτερη ομάδα, και ως αποτέλεσμα το ποσοστό επανεπέμβασης ήταν υψηλότερο σε αυτή την ομάδα. Σημαντικό να τονιστεί ότι η προεγχειρητική τιμή της αιμοσφαιρίνης και των αιμοπεταλίων δε διέφεραν στις δύο ομάδες. Ωστόσο, φάνηκε ότι κατά την πτώση της αιμοσφαιρίνης και στις δύο ομάδες, η μείωση του αιματοκρίτη ήταν μεγαλύτερη στη δεύτερη ομάδα. Αξίζει να αναφερθεί ότι στην πρώτη ομάδα μόνο οι 13 από τους 63 ασθενείς χρειάστηκαν μετάγγιση με ερυθροκύτταρα και μόνο μία μονάδα ο καθένας, ενώ όλοι οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας χρειάστηκαν μετάγγιση ερυθροκυττάρων και κάποιοι εξ αυτών χρειάστηκαν και περισσότερες μονάδες. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα όσον αφορά τη χορήγηση FFP, καθώς μόνο 6 από τους 63 ασθενείς της πρώτης ομάδας χρειάστηκαν μετάγγιση με FFP, ενώ στη δεύτερη ομάδα, στους 45 από τους 46 ασθενείς χορηγήθηκε FFP και μάλιστα κάποιοι εξ αυτών χρειάστηκαν και δεύτερη μονάδα. Συνολικά, στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκαν 82 μονάδες παραγώγων αίματος (1.3 μονάδες αίματος/ασθενή) και στη δεύτερη ομάδα 165 (3.58 μονάδες αίματος/ασθενή). Επίσης, παρά το γεγονός ότι ο χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ ήταν παρόμοιος στις δύο ομάδες, ο συνολικός χρόνος νοσηλείας μέχρι το εξιτήριο ήταν σημαντικά υψηλότερος στη δεύτερη ομάδα. Τα ποσοστά μετεγχειρητικής ενδονοσοκομειακής θνητότητας ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (0% στην πρώτη ομάδα και 2.2% στη δεύτερη). Συνεπώς, από τη μελέτη, φάνηκε ότι η χορήγηση PPC σε ασθενείς με δόση φόρτισης με διπλή αντiaiμοπεταλιακή αγωγή, μειώνει την μετεγχειρητική αιμορραγία και την ανάγκη για μετάγγιση και μειώνει το χρόνο ενδονοσοκομειακής νοσηλείας.

Πίνακας 2: Συνοπτικά οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν

Συγγραφέας DOAC	Έτος	Τύπος Μελέτης	Μεθοδολογία	Συμπεράσματα
1.Alexandre Godon ²⁵	2022	προοπτική μελέτη κοόρτης (GIHP-NACO registry, NCT02185027)	06 ^{ος} /2013-11 ^{ος} /2015 N=478 ασθενείς N ₁ =384 ασθενείς υπό DOAC και άμεση χ/κή επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία -αιμοστατικοί παράγοντες και PCCs χορηγήθηκαν στο 45% των ασθενών με αθρόα αιμορραγία και στο 12% με φυσιολογική αιμορραγία	-43% των ασθενών: καθυστέρηση της χειρουργικής παρέμβασης -χαμηλό ποσοστό 62/478 (13%) αθρόας αιμορραγίας -αθρόα αιμορραγία κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης σχετίζεται κυρίως με το είδος της επέμβασης ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση του DOAC -οι περισσότερες επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν με ασφάλεια χωρίς αναστροφή του DOAC
2.Roisin Bavalia ²⁶	2020	πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης	12 ^{ος} /2014-12 ^{ος} /2018 5 νοσοκομεία της Ολλανδίας N=122 ασθενείς υπό DOAC N ₁ =101 ασθενείς με μείζονα αιμορραγία N ₂ =21 ασθενείς με ανάγκη για επείγουσα παρέμβαση (16 ελάμβαναν αναστολέα του παράγοντα Χα και 5 ασθενείς ελάμβαναν ιδارουσιζουμάμπη) -90% των ασθενών (19) έλαβαν PCC ή ιδارουσιζουμάμπη πριν τη χειρουργική παρέμβαση	-αποτελεσματική στην αιμόσταση η χορήγηση PCC σε ασθενείς που χρήζουν άμεσης χειρουργικής παρέμβασης (95%) -αποτελεσματική αιμόσταση σε ασθενείς που θα λάβουν ιδارουσιζουμάμπη για αναστροφή της νταμπιγκατράνης -χωρίς θρομβοεμβολικά συμβάντα στους ασθενείς που έλαβαν ιδارουσιζουμάμπη
3.Merav Barzilai ²⁷	2019	αναδρομική μελέτη παρατήρησης	12 ^{ος} /2014-4 ^{ος} /2018 2 τριτοβάθμια νοσοκομεία του Ισραήλ N= 62 ασθενείς υπό αντίπηξη με έναν αναστολέα του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη και απιξαμπάνη) -έλαβαν PCC για άμεση χειρουργική παρέμβαση	-θρομβοεμβολικές επιπλοκές σε 2 ασθενείς (3%) -συνολική ενδονοσοκομειακή θνητότητα 30ημερών: 21% (κανείς δεν απεβίωσε από αιμορραγία/θρόμβωση) -αποτελεσματική και ασφαλής η προεγχειρητική χορήγηση PCC (22 ή 30IU/kg)
4.Stephanie Wallwork ²⁸	2021	αναδρομική μελέτη κοόρτης	01 ^{ος} /2017-07 ^{ος} /2020 1 τριτοβάθμιο νοσοκομείο και κέντρο τραύματος επιπέδου 2 N=51 ασθενείς υπό ριβαροξαμπάνη(24) ή	-όλοι ασθενείς με επαρκή περιεγχειρητική αιμόσταση και φυσιολογική απώλεια αίματος -αποτελεσματική η χρήση aPCC ή 3FPCC στην επίτευξη της αιμόστασης

			απιξαμπάνη(27) που έλαβαν aPCC ή 3F-PCC N₁=36 ασθενείς με μείζονα αιμορραγία N₂=15 ασθενείς έχρηζαν άμεσης χ/κής επέμβασης ή επεμβατικής διαδικασίας -9 ασθενείς από την ομάδα 2 έλαβαν aPCC -6 ασθενείς από την ομάδα 2 έλαβαν 3F-PCC	
5.Yan Zheng ²⁹	2020	αναδρομική μελέτη παρατήρησης	11ος/2014-02ος/2017 1 κέντρο τραύματος N=24 ασθενείς που ελάμβαναν απιξαμπάνη (13ασθενείς) ή ριβαροξαμπάνη (11ασθενείς) -χορήγηση off-label 4F-PCC -2 μόνο ασθενείς χρειάστηκαν επείγουσα χειρουργική επέμβαση	-αποτελεσματική η χρήση του 4F-PCC για αναστροφή του αντιπηκτικού -κανένα θρομβοεμβολικό συμβάν τις πρώτες 24ώρες
6.Masahiro Yasaka ³⁰	2023	πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης	09ος/2016-11ος/2020 494 ιατρικά κέντρα N=804 ασθενείς υπό νταμπιγκατράνη που έλαβαν ιδαρουσιζουμάμπη ομάδα A: μείζονα ή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία ομάδα B: ανάγκη για επείγουσα χειρουργική παρέμβαση Κατηγορία ανάλυσης ασφάλειας: N=804 ασθενείς N=542 ασθενείς (ομάδα A) N=240 ασθενείς (ομάδα B) N=16 ασθενείς (ομάδα A+B) Κατηγορία ανάλυσης αποτελεσματικότητας: N=793 ασθενείς N=541 ασθενείς (ομάδα A) N=236 ασθενείς (ομάδα B) N=16 ασθενείς (ομάδα A+B)	Ομάδα B: -Ανεπιθύμητες Ενέργειες εντός 5 ημερών από τη χορήγηση ιδαρουσιζουμάμπης: 10ασθενείς (4.2%) (8 σοβαρές) -απεβίωσαν λόγω Α.Ε. εντός 5 ημερών από τη χορήγηση ιδαρουσιζουμάμπης: 16 ασθενείς (6.7%) -θρομβωτικά επεισόδια : 15 ασθενείς(6.3%) -υπερευαισθησία: 4 ασθενείς (2.1%) -ποσοστό θνητότητας στις 30ημέρες (ομάδα B/A+B): 10.4% -στους 166/205 ασθενείς (81%) που αξιολογήθηκε η αιμόσταση περιεγχειρητικά, ήταν φυσιολογική *τα αποτελέσματα αφορούν χειρουργική επέμβαση και παρεμβατική διαδικασία
7.Nicolas Gendron ³¹	2020	πολυκεντρική μελέτη κοόρτης- παρατήρησης	05ος/2016-04ος/2019 21 Γαλλικά κέντρα N=87 ασθενείς υπό	-επίπεδα πλάσματος της νταμπιγκατράνης πριν την αναστροφή >264ng/ml προβλέπει:

			νταμπιγκατράνη που έλαβαν ιδαρουσιζουμάμπη (2*2.5gr) N1=61 ασθενείς με αιμορραγία N2=24 ασθενείς με επείγουσα χειρουργική παρέμβαση	• αποτελεσματικότητα αιμόστασης • πιθανότητα φαινομένου rebound(ανάκαμψη) • αποτέλεσμα μετά την αναστροφή
8.Sake J van der Wall ³²	2019	πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης-κοόρτης	12 νοσοκομεία της Ολλανδίας 2016-2018 N=88 ασθενείς που έλαβαν ιδαρουσιζουμάμπη N1=53 ασθενείς με αιμορραγία N2=35 ασθενείς με ανάγκη για επείγουσα παρέμβαση	-άσκοπη χρήση της ιδαρουσιζουμάμπης στο 40% των ασθενών με ανάγκη για επείγουσα χειρουργική παρέμβαση -χωρίς θρομβωτικές επιπλοκές και επαναιμορραγίες στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας -κατά τη διάρκεια των 90ημερών παρακολούθησης, 5 ασθενείς απεβίωσαν από τη δεύτερη ομάδα
9.Kambiz Hassan ³³	2022	μη τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη	01^{ος}/2017-06^{ος}/2022 3 νοσοκομειακά κέντρα καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων της Γερμανίας N=25.ασθενείς υπό απιξαμπάνη και επείγουσα καρδιοχειρουργική επέμβαση N₁=12 ασθενείς όπου δεν χρησιμοποιήθηκε η αιμοαπορρόφηση N₂=13.ασθενείς που εφαρμόστηκε αιμοαπορρόφηση	-σημαντικά χαμηλότερη παροχή από το σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης στη 2^η ομάδα -σοβαρή περιεγχειρητική αιμορραγία μόνο στην 1^η ομάδα -ενδονοσοκομειακή θνητότητα στη 2^η ομάδα: 0 -ενδονοσοκομειακή θνητότητα στην 1^η ομάδα: 8,3%
10.Last Jana ³⁴	2024	αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης (RADOA-registry)	04^{ος}/2014-03^{ος}/2018 10 Γερμανικά Κέντρα N=78 ασθενείς N₁=44 ασθενείς υπό DOAC N₂=34 ασθενείς υπό VKA (φαινπροκουμόνη) χρειάστηκαν επείγουσα χειρουργική επέμβαση -χορηγήθηκε PCC: 43% των ασθενών υπό DOAC και 79% των ασθενών υπό VKA -2/4 ασθενείς υπό νταμπιγκατράνη έλαβαν ιδαρουσιζουμάμπη -καμιά αιμοσταστική θεραπεία στο 30% των ασθενών υπό	-93% των ασθενών υπό DOAC και 85% των ασθενών υπό VKA εμφάνισαν καλή αιμόσταση στο πρώτο 24ωρο από την εισαγωγή -λιγότερη προεγχειρητική θεραπεία αιμόστασης στους ασθενείς υπό DOAC vs ασθενείς υπό VKA -παρόμοια συνολική ενδονοσοκομειακή θνητότητα εντός 30ημερών από την εισαγωγή στις 2 ομάδες (11% στην πρώτη ομάδα, 15% στη δεύτερη ομάδα) -χωρίς θρομβοεμβολικό επεισόδιο τις πρώτες 30ημέρες από την εισαγωγή

			DOAC vs 3% των ασθενών υπό VKA	
11.Kambiz Hassan ³⁵	2019	αναδρομική μελέτη παρατήρησης	06^{ος}/2016-06^{ος}/2018 N=55 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επείγουσα επέμβαση ανοιχτής καρδιάς, ενώ ελάμβαναν τικαγρελόρη (N₁=43) και ριβαροξαμπάνη (N₂=12) ομάδα A: 39 ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε CytoSorb ομάδα B: 16 ασθενείς χωρίς CytoSorb	-ομάδα A: - σημαντικά μικρότερη παροχή - καμιά επαναθωρακοτομή - μικρότερος χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ και συνολικός χρόνος νοσηλείας -ομάδα B: - επαναθωρακοτομή λόγω αιμορραγίας: 6/16 ασθενείς
12.Kambiz Hassan ³⁶	2022	αναδρομική μελέτη παρατήρησης	06^{ος}/2017-01^{ος}/2020 N=21 ασθενείς με οξύ αορτικό διαχωρισμό τύπου A N₁=12 ασθενείς υπό τικαγρελόρη N₂=9 ασθενείς υπό ριβαροξαμπάνη ομάδα A: στους 10/21 ασθενείς χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb ομάδα B: στους 11/21 ασθενείς δεν χρησιμοποιήθηκε CytoSorb	-ομάδα A: - σημαντικά μικρότερη παροχή 6/10 χρειάστηκαν μετάγγιση - μικρότερος χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ 1 θάνατος την 5^η ημέρα 4/9 με σύνδρομο "κακής" αιμάτωσης - καμιά επαναθωρακοτομή -ομάδα B: - σημαντικά μεγαλύτερος χειρουργικός χρόνος - περισσότερες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων 9/11 χρειάστηκαν μετάγγιση ερυθρών 2 επαναθωρακοτομές 3 θάνατοι
13.Eran Kalmanovich ³⁷	2021	μελέτη κοόρτης	10^{ος}/2017-12^{ος}/2018 1 νοσοκομείο της Γαλλίας N₁=10 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπό νταμπιγκατράνη που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση καρδιάς και έλαβαν ιδιαιδίως μέριμνα σε σύγκριση με: N₂=24 ασθενείς υπό VKA N₃=21 ασθενείς που δεν ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή	-μικρότερη χορήγηση παραγώγων αίματος περιεγχειρητικά στους ασθενείς υπό νταμπιγκατράνη συγκριτικά με τους ασθενείς υπό VKA -καμιά διαφορά ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών υπό νταμπιγκατράνη και των ασθενών που δεν ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή όσον αφορά τα ποσοστά αυτόλογης μετάγγισης ή χορήγησης παραγώγων αίματος περιεγχειρητικά

1.Last Jana ³⁴	2024	αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης (RADOA-registry)	04^{ος}/2014-03^{ος}/2018 10 Γερμανικά Κέντρα N=78 ασθενείς N₁=44 ασθενείς υπό DOAC N₂=34 ασθενείς υπό VKA (φαινπροκουμόνη) χρειάστηκαν επείγουσα χειρουργική επέμβαση -χορηγήθηκε PCC: 43% των ασθενών υπό DOAC και 79% των ασθενών υπό VKA -2/4 ασθενείς υπό νταμπιγκατράνη έλαβαν ιδαρουσιζουμάμπη -καμιά αιμοσταστική θεραπεία στο 30% των ασθενών υπό DOAC vs 3% των ασθενών υπό VKA	-93% των ασθενών υπό DOAC και 85% των ασθενών υπό VKA εμφάνισαν καλή αιμόσταση στο πρώτο 24ωρο από την εισαγωγή -λιγότερη προεγχειρητική θεραπεία αιμόστασης στους ασθενείς υπό DOAC vs ασθενείς υπό VKA -παρόμοια συνολική ενδονοσοκομειακή θνητότητα εντός 30ημερών από την εισαγωγή στις 2 ομάδες (11% στην πρώτη ομάδα, 15% στη δεύτερη ομάδα) -χωρίς θρομβοεμβολικό επεισόδιο τις πρώτες 30ημέρες από την εισαγωγή
2.Christopher Beynon ³⁸	2020	αναδρομική μελέτη κοόρτης	2005-2015 1 νοσοκομείο N=142 ασθενείς υπό VKA (φαινπροκουμόνη) και τραυματική ενδοκράνια αιμορραγία (ICH) -χορηγήθηκε PCC για αναστροφή του αντιπηκτικού	-αποτελεσματική η χρήση 4F-PCC στην άμεση αναστροφή VKA σε ασθενείς με ICH -διευκολύνει τις επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις -χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο -συνολική θνητότητα σε ένα χρόνο σε χειρουργημένους και μη ασθενείς: 49%
3.Michael T. Bitonti ³⁹	2020	πολυκεντρική, παρεμβατική, ημιππειραματική, μελέτη κοόρτης	σύγκριση 2 μελετών κοόρτης: -προοπτική(11^{ος}/2018-05^{ος}/2019) με N=24 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε 4F-PCC σε σταθερή δόση -αναδρομική(10^{ος}/2017-06^{ος}/2018) με N=30 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε 4F-PCC ανάλογα με το σωματικό βάρος -οι ασθενείς ελάμβαναν βαρφαρίνη λόγω μείζονος αιμορραγίας ή ανάγκης για επείγουσα χειρουργική παρέμβαση	-αποτελεσματική η χορήγηση σταθερής δόσης 4FPCC -χωρίς θρομβοεμβολικά συμβάντα τις πρώτες 7 ημέρες

			*μόνο 2 ασθενείς χρειάστηκαν επείγουσα χειρουργική επέμβαση	
4.Jessica Rimsans ⁴⁰	2021	πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη κοόρτης	01^{ος}/2015-06^{ος}/2018 3 ακαδημαϊκά ιατρικά κέντρα των Η.Π.Α. N=388 ασθενείς υπό βαρφαρίνη με μείζονα αιμορραγία απειλητική για τη ζωή ή ανάγκη για επείγουσα χειρουργική επέμβαση (122ασθενείς), έλαβαν 4FPCC -τα δεδομένα της μελέτης (δεδομένα μη κλινικής δοκιμής): 211ασθενείς, συνδυάστηκαν με δύο δημοσιευμένες, τυχαιοποιημένες, προοπτικές κλινικές μελέτες στη φάση 3β (δεδομένα κλινικής δοκιμής): 177ασθενείς N₁=318 ασθενείς (χαμηλό βάρος σώματος) N₂ =70 ασθενείς (αυξημένο βάρος σώματος)	-επαρκής αιμόσταση στους 35/47 ασθενείς (74.4%) με βάρος σώματος <100kg και στους 11/13 ασθενείς (84%) με βάρος >100kg (αφορά τους ασθενείς που χειρουργήθηκαν) -χωρίς διαφορά στην επίτευξη του INR≤1.3 στις δύο ομάδες -χωρίς διαφορά στα θρομβοεμβολικά επεισόδια στις 2 ομάδες -σημαντικά υψηλότερη θνητότητα στην ομάδα με το χαμηλό βάρος σώματος
5.Carmen Sobrino Jiménez ⁴¹	2020	αναδρομική μελέτη κοόρτης	11^{ος}/2015-03^{ος}/2017 1 τριτοβάθμιο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο N=145 ασθενείς υπό VKA που έλαβαν 4FPCC σε σταθερή δόση για μείζονα αιμορραγία (N₁=106) ή επείγουσα χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία (N₂=39)	-επιτεύχθηκε ο στόχος του INR στην πλειονότητα των ασθενών -χρήσιμο μέσο για γρήγορη διόρθωση του INR και αποτελεσματική αιμόσταση -αποδεκτό προφίλ ασφαλείας στους χειρουργημένους ασθενείς: - χωρίς θρομβοεμβολικές επιπλοκές εντός 90ημερών από τη χορήγηση 4FPCC - θνητότητα: 7.7%
1.Kambiz Hassan ³⁵	2019	αναδρομική μελέτη παρατήρησης	06^{ος}/2016-06^{ος}/2018 N=55 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επείγουσα επέμβαση ανοιχτής καρδιάς, ενώ ελάμβαναν τικαγρελόρη (N₁=43) και ριβαροξαμπάνη (N₂=12) ομάδα A: 39 ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε CytoSorb	-ομάδα A: - σημαντικά μικρότερη παροχή - καμιά επαναθωρακοτομή - μικρότερος χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ και συνολικός χρόνος νοσηλείας -ομάδα B:

APT

			ομάδα B: 16 ασθενείς χωρίς CytoSorb	επαναθωρακοτομή λόγω αιμορραγίας: 6/16 ασθενείς
2.Kambiz Hassan ³⁶	2022	αναδρομική μελέτη παρατήρησης	06^{ος}/2017-01^{ος}/2020 N=21 ασθενείς με οξύ αορτικό διαχωρισμό τύπου A N₁=12 ασθενείς υπό τικαγρελόρη N₂=9 ασθενείς υπό ριβαροξαμπάνη ομάδα A: στους 10/21 ασθενείς χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb ομάδα B: στους 11/21 ασθενείς δεν χρησιμοποιήθηκε CytoSorb	-ομάδα A: - σημαντικά μικρότερη παροχή 6/10 χρειάστηκαν μετάγγιση - μικρότερος χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ 1 θάνατος την 5^η ημέρα 4/9 με σύνδρομο "κακής" αιμάτωσης - καμιά επαναθωρακοτομή -ομάδα B: - σημαντικά μεγαλύτερος χειρουργικός χρόνος - περισσότερες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων 9/11 χρειάστηκαν μετάγγιση ερυθρών 2 επαναθωρακοτομές 3 θάνατοι
3.Kaan Kaya ⁴²	2023	αναδρομική μελέτη παρατήρησης	01^{ος}/2019-12^{ος}/2021 1 νοσοκομείο της Άγκυρας N=109 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επείγουσα αορτοστεφανιαία παράκαμψη και είχαν λάβει δόση φόρτισης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής εντός του τελευταίου 24ώρου N₁=63 ασθενείς: έλαβαν PPC κατά τη διάρκεια του χειρουργείου N₂=46 ασθενείς: δεν έλαβαν PPC	η χορήγηση PPC συνέβαλε σε: -μικρότερη ανάγκη για χορήγηση παραγώγων αίματος -λιγότερη μετεγχειρητική αιμορραγία -μείωση του χρόνου παραμονής μέχρι το εξιτήριο -παρόμοια μετεγχειρητική νοσοκομειακή θνητότητα στις δύο ομάδες (ομάδα 1: 0%, ομάδα 2: 2.2%)

APT: antiplatelets (αντιαιμοπεταλιακά)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αντιθρομβωτική αγωγή θεωρείται απαραίτητη για την πρόληψη και θεραπεία των καρδιαγγειακών και θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Ωστόσο, μία από τις πιο συχνές και μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιθρομβωτικών φαρμάκων, παραμένει η εκδήλωση σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας. Μια επιπλοκή, που προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία στους κλινικούς ιατρούς που καλούνται να διαχειριστούν ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή και συγχρόνηση αυτών και ταυτόχρονα χρήζουν επείγουσας χειρουργικής επέμβασης. Αυτό έγκειται στο γεγονός ότι η κλινική εμπειρία στη χορήγηση ειδικών αντιδότην και μη ειδικών παραγόντων αναστροφής είναι περιορισμένη. Παραδοσιακά, παράγωγα αίματος, αντιπινωδολυτικά φάρμακα, βιταμίνη Κ και μη ειδικοί παράγοντες αναστροφής, τα τελευταία κυρίως χρόνια, αποτελούν φαρμακευτικούς παράγοντες που έχει στη φαρέτρα του ο κλινικός ιατρός προκειμένου να αντιμετωπίσει την περιεγχειρητική αιμορραγία γενικότερα και ειδικότερα στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή. Η σημερινή τάση της σύγχρονης ιατρικής κοινότητας προσανατολίζεται στη χορήγηση στοχοκατευθυνόμενων φαρμακευτικών προϊόντων, ειδικών για κάθε αντιθρομβωτικό παράγοντα, με στόχο τις λιγότερο δυνατές επιπλοκές και το λιγότερο κόστος προκειμένου να είναι ευρέως διαθέσιμα. Έτσι λοιπόν, το επιστημονικό ενδιαφέρον των κλινικών ιατρών κατευθύνεται προς την κατανόηση της χρήσης των ήδη υπαρχόντων ειδικών αντιδότην. Στόχος είναι η εξακρίβωση της αποτελεσματικότητάς τους, των ανεπιθύμητων ενεργειών και των πιθανών μακροχρόνιων επιπλοκών, αλλά και η αναζήτηση νέων ειδικών αντιδότην με στόχο τη διόρθωση των διαταραχών της πήξης και αδρανοποίηση των αντιπηκτικών φαρμάκων, προκειμένου να επιτευχθεί αιμόσταση.

Προφανέστατα λοιπόν, στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, η πλειονότητα των μελετών αναφέρεται στην περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν τα αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC), για τα οποία έχουν μελετηθεί ειδικά αντίδοτα.

Ωστόσο, η ανασκόπηση ξεκινά με μια προοπτική μελέτη κοόρτης των Godon και συν.²⁵ που διεξήχθη σε μια περίοδο (2013-2015) όπου τα DOAC ήταν στα αρχικά στάδια της χρήσης τους και δεν υπήρχαν τα ειδικά αντίδοτα. Τα συμπεράσματα της μελέτης, ότι αρκετές χειρουργικές επεμβάσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν χωρίς την αναστροφή του αντιπηκτικού και ότι η αθρόα αιμορραγία σχετίζεται με το είδος της χειρουργικής επέμβασης και όχι με τη συγκέντρωση του αντιπηκτικού, δεν είναι αξιόπιστα. Διότι, αρκετές χειρουργικές επεμβάσεις καθυστέρησαν για περισσότερες από 12 ώρες, προκειμένου να μειωθεί η συγκέντρωση του αντιπηκτικού στο πλάσμα. Επίσης, σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, η συγκέντρωση του DOAC στην εισαγωγή ήταν σε αποδεκτά όρια και από την τελευταία λήψη του αντιπηκτικού μέχρι την πρώτη αιμοληψία είχαν παρέλθει 22 ώρες. Αμφίβολα είναι και τα ποσοστά θνητότητας και θρομβοεμβολικού κινδύνου που αναφέρονται στην επίδραση των παραγώγων αίματος και των PCC που χορηγήθηκαν, καθώς προσδιορίζονται από το σύνολο των περιπτώσεων. Συγκεκριμένα, αφορούν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις και επεμβατικές διαδικασίες, και μάλιστα οι μισές από αυτές δεν ήταν ούτε επείγουσες ούτε άμεσες.

Προχωρώντας στην ανασκόπηση, διαπιστώνουμε ότι οι μελέτες που έπονται, αναφέρονται στη χρήση των μη ειδικών παραγόντων αναστροφής, των αντιθρομβωτικών φαρμάκων και των ειδικών αντιδότην. Πέραν της χρήσης των PCCs για αναστροφή των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αναισθησιολογίας και Εντατικής Φροντίδας και όχι μόνο, συστήνονται και για “off label” χρήση σε ασθενείς υπό αγωγή με DOAC που χρήζουν επείγουσας ή άμεσης χειρουργικής επέμβασης, στην περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμα τα ειδικά αντίδοτα, με βαθμό σύστασης 3¹⁹. Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιγράφονται μελέτες με εφαρμογή αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών και χορήγηση PCCs σε ασθενείς που ελάμβαναν κάποιο από τους αναστολείς του παράγοντα Χα. Στην πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης, των Bavalia και συν.²⁶, διαπιστώθηκε αποτελεσματική χειρουργική αιμόσταση σε όσους ασθενείς βρίσκονταν σε αγωγή είτε με ριβαροξαμπάνη είτε απιξαμπάνη και τους χορηγήθηκαν PCCs για επείγουσα επεμβατική διαδικασία. Αποτελεσματική

ήταν η αιμόσταση και στους ασθενείς που έλαβαν PCCs για αναστροφή της ριβαροξαμπάνης ή απιξαμπάνης στις μελέτες των Barzilai και συν.²⁷, των Wallwork και συν.²⁸, και των Zheng και συν.²⁹ αλλά δεν έχουμε εικόνα για τα θρομβοεμβολικά επεισόδια που προέκυψαν και τη θνητότητα για τις δύο πρώτες μελέτες, ενώ στην τρίτη εξ αυτών μελετών δεν καταγράφηκε κανένα θρομβοεμβολικό συμβάν το πρώτο 24ωρο. Αποτελεσματική ήταν και η αιμόσταση στους 41 από τους 44 ασθενείς της μελέτης των Last και συν.³⁴ που ελάμβαναν προεγχειρητικά κάποιο από τα DOAC, όπου στους 19 από αυτούς χορηγήθηκε PCC. Επίσης, δεν προέκυψε κανένα θρομβοεμβολικό συμβάν τις πρώτες 30ημέρες από την εισαγωγή.

Στην κατηγορία των ειδικών αντιδότην, το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο και μελετημένο ειδικό αντίδοτο που κυκλοφορεί, αποτελεί η ιδαρουσιζουμάμπη. Η ιδαρουσιζουμάμπη ως μέσο αναστροφής της νταμπιγκατράνης φάνηκε αποτελεσματικό για τους 10 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση καρδιάς, στη μελέτη των Kalmanovich και συν.³⁷, καθώς κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε επαναθωρακοτομή λόγω αιμορραγικών επιπλοκών, ούτε θρομβοεμβολικά συμβάντα προέκυψαν. Μάλιστα, ο αριθμός των παραγώγων αίματος που χορηγήθηκε ήταν παρόμοιος με ασθενείς που δεν ελάμβαναν κάποια αντιθρομβωτική αγωγή προεγχειρητικά. Όσοι ασθενείς έλαβαν ιδαρουσιζουμάμπη στη μελέτη των Bavalía και συν.²⁶, είχαν αποτελεσματική χειρουργική αιμόσταση και κανένας από αυτούς δεν εμφάνισε θρομβοεμβολικό επεισόδιο, βέβαια το δείγμα των ασθενών ήταν μικρό, μόλις 5 σε αριθμό, και ακόμη δεν γνωρίζουμε πόσοι από αυτούς τους ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ή άλλη παρεμβατική διαδικασία. Επαρκής ήταν η περιεγχειρητική αιμόσταση και στους ασθενείς της μελέτης των Yasaka και συν.³⁰ (81% των ασθενών), που έλαβαν ιδαρουσιζουμάμπη για επείγουσα χειρουργική επέμβαση, συγκρίσιμη με τα αποτελέσματα της μελέτης RE-VERSE AD⁴³, όπου η αιμόσταση ήταν στο 93.4%. Θρομβοεμβολικά συμβάντα προέκυψαν στο 4.6% των ασθενών, ανεπιθύμητες ενέργειες στο 4.2% και υπερευαισθησία στο 2.1% εντός 5 ημερών από τη χορήγηση της ιδαρουσιζουμάμπης. Η θνητότητα 30ημερών από την εισαγωγή ήταν 10.4%, παρόμοια με της μελέτης RE-VERSE AD, που ήταν 12.6%⁴³. Ικανοποιητική

χαρακτηρίστηκε η αιμόσταση μετεγχειρητικά και στους 4 ασθενείς της μελέτης των Last και συν.³⁴, που ελάμβαναν νταμπιγκατράνη, παρότι μόνο οι 2 εξ αυτών έλαβαν ιδαρουσιζουμάμπη. Δεν καταγράφηκε κανένα θρομβοεμβολικό συμβάν εντός 30 ημερών από την εισαγωγή. Οι Gendron και συν.³¹ ασχολήθηκαν με την ποσοτική μέτρηση της νταμπιγκατράνης και μελέτησαν αν έχει κλινική εφαρμογή η γνώση της τιμής αυτού του αντιπηκτικού πριν τη χορήγηση του αντιδότη. Παρατήρησαν ότι μια τιμή πλάσματος της νταμπιγκατράνης μεγαλύτερη από 264ng/ml στην εισαγωγή σχετίζεται με μη αποτελεσματική αιμόσταση, αλλά και φαινόμενο «rebound» του αντιπηκτικού στο πλάσμα μετά την αναστροφή με ιδαρουσιζουμάμπη, χωρίς ωστόσο να υπάρχει σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση στις 90ημέρες από την εισαγωγή. Ο στόχος της μελέτης δεν αφορούσε τη χορήγηση ή μη του αντιδότη ανάλογα με την τιμή της νταμπιγκατράνης, αλλά την πιθανότητα να χρειαστεί επαναληπτική δόση του φαρμάκου. Περαιτέρω προοπτικές μελέτες πρέπει να πραγματοποιηθούν για να επικυρωθεί αυτή η τιμή της νταμπιγκατράνης. Με μια διαφορετική προσέγγιση της ιδαρουσιζουμάμπης στην πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης-κοόρτης των Sake J van der Wall και συν.³², η χρήση της κρίθηκε άσκοπη σε ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό ασθενών που χρειάστηκαν άμεση χειρουργική παρέμβαση, καθώς οι ενδεικνυόμενες παρεμβάσεις θα μπορούσαν να καθυστερήσουν προκειμένου να παρέλθει η αντιπηκτική δράση των φαρμάκων. Το συμπέρασμα που εξάγεται από τις μελέτες που επικεντρώθηκαν στη χορήγηση της ιδαρουσιζουμάμπης είναι ότι το ειδικό αυτό αντίδοτο είναι ικανό να ενισχύσει την αιμόσταση περιεγχειρητικά, χωρίς να επάγει θρομβοεμβολικά επεισόδια στην πλειονότητα των ασθενών. Ωστόσο, δεν έχουν διεξαχθεί προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών που να ενισχύουν αυτά τα δεδομένα και την αξιοπιστία τους.

Ακόμη πιο αδύναμες σε επίπεδο αποδεικτικότητας είναι οι συστάσεις για τη χρήση του ετέρου ειδικού αντιδότη, andexanet alfa. Στην παρούσα ανασκόπηση δεν αναφέρονται μελέτες που να αφορούν τη χορήγησή του σε επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις. Πλέον με τις πρόσφατες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αναισθησιολογίας και Εντατικής Φροντίδας (ESAIC)¹⁹, ανοίγεται ο δρόμος για τη διενέργεια προοπτικών κλινικών μελετών για τη

χρήση του andexanet alfa με σκοπό την αναστροφή του αναστολέα του παράγοντα Χα σε επείγουσες μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Σε χρονολογική σειρά, τα PCCs που πρόκειται για μη ειδικούς παράγοντες αναστροφής, εγκρίθηκαν από τον FDA (US Food and Drug Administration) ως πρωταρχική θεραπεία για την άμεση αναστροφή των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ σε οξεία μείζονα αιμορραγία ή ανάγκη για άμεση χειρουργική επέμβαση ή παρεμβατική διαδικασία⁴⁴. Η μελέτη των Beynon και συν.³⁸ ήρθε να αναδείξει ότι η χορήγηση 4FPCC διευκόλυνε τη διενέργεια νευροχειρουργικών επεμβάσεων σε ασθενείς που ελάμβαναν φαινπροκουμόνη και υποβλήθηκαν σε άμεση νευροχειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, 3 από τους 77 αυτούς ασθενείς (3.9%) εμφάνισαν θρομβοεμβολικές επιπλοκές και μάλιστα και οι 3 κατέληξαν εντός 6μήνου. Παρότι δεν γνωστοποιήθηκε το ποσοστό των ασθενών που χειρουργήθηκε και απεβίωσε, το συνολικό ποσοστό θνητότητας παραμένει υψηλό. Αντιθέτως, στη μελέτη των Last και συν.³⁴, δεν καταγράφηκε κανένα θρομβοεμβολικό συμβάν εντός 30ημερών από την εισαγωγή στους 34 συνολικά ασθενείς που ελάμβαναν φαινπροκουμόνη και τους χορηγήθηκαν παράγωγα αίματος για αναστροφή, με την πλειονότητα αυτών (27 ασθενείς), να έχουν λάβει PCC. Η ίδια διαπίστωση για τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο μετά τη χορήγηση προθρομβινικών συμπλεγμάτων προκύπτει από την μελέτη των Bitonti και συν.³⁹, που παρότι μόνο 2 από τους 54 ασθενείς της μελέτης υποβλήθηκαν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση, κανένα θρομβοεμβολικό συμβάν δεν καταγράφηκε τις πρώτες 7 ημέρες μετά τη χορήγηση του 4FPCC για αναστροφή της βαρφαρίνης. Πολλά είναι τα ερωτηματικά και τα κενά όσον αφορά τη δόση του PCC, αν θα μεταβάλλεται ανάλογα με το σωματικό βάρος και την τιμή του INR, που είναι ο παραδοσιακός τρόπος υπολογισμού της δόσης ή θα καθοριστεί μια σταθερή δόση για όλους τους ασθενείς, και ακόμη ποια είναι η κατάλληλη δόση για τους ασθενείς που ζυγίζουν πάνω από 100 χιλιόγραμμα βάρους σώματος. Πάντως, στη μελέτη των Jimenez και συν.⁴¹, το INR διορθώθηκε με τιμή κάτω του 1.5 εντός του πρώτου 24ώρου από τη χορήγηση 4FPCC στη σταθερή δόση των 1.000IU, στους πάνω από τους μισούς ασθενείς, που ελάμβαναν κάποιο ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ και έχρηζαν επείγουσας χειρουργικής επέμβασης, χωρίς να εμφανιστούν θρομβοεμβολικά συμβάντα εντός των πρώτων 90ημερών με το ποσοστό θνητότητας στο 7.7%. Μάλλον

ωφέλιμη φάνηκε και η χορήγηση του 4FPCC στους ασθενείς της μελέτης των Rimsans και συν.⁴⁰, με δόση 25IU/kg για την αναστροφή της βαρφαρίνης, με σχετικά παρόμοια ποσοστά επιτυχούς αιμόστασης στους ασθενείς που ζύγιζαν είτε λιγότερα είτε περισσότερα των 100 χιλιόγραμμων. Σε αντίθεση με τις μελέτες της ανασκόπησης, στην πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση (Μάιος 2024) των Daniel Boschitz και συν.⁴⁵, όπου η προεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό VKA και ανάγκη για επείγουσα χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει τη συγχορήγηση βιταμίνης K και PCC σε δόση 20-30IU/kg, αναφέρεται πιθανά αυξημένος θρομβοεμβολικός κίνδυνος από τη χορήγηση των PCC.

Σε αντιδιαστολή με τα προαναφερθέντα, έρχεται ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον άρθρο που δημοσιεύθηκε το 2020 από τους Levy, Douketis και συν.⁴⁶, που παρουσιάζει μια έρευνα που διεξήχθη ανάμεσα σε αναισθησιολόγους στη Νότια Αμερική ως προς την διαχείριση των αντιπηκτικών πριν από επείγουσα χειρουργική επέμβαση ή μείζονα αιμορραγία. Μέσα από την έρευνα ανεδείχθη πόσο πλημμελώς κατανοητή ήταν η αναστροφή των αντιπηκτικών φαρμάκων από τους θεράποντες ιατρούς. Παρότι μέχρι τότε υπήρξαν αρκετές κατευθυντήριες οδηγίες που συνέστηναν τη χορήγηση PCCs ως πρώτη γραμμή θεραπείας για την αναστροφή των ανταγωνιστών της βιταμίνης K, ή ακόμη και για αναστροφή των DOACs στην περίπτωση που δεν ήταν διαθέσιμα τα κατάλληλα ειδικά αντίδοτα, επικράτησε η χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) έναντι του συμπυκνώματος προθρομβινικού συμπλέγματος (PCC). Μάλιστα, φάνηκε ότι μόνο το 32% των ιατρικών κέντρων διέθετε πρωτόκολλο για αναστροφή του αντιπηκτικού σε επείγουσες καταστάσεις.

Η διστακτικότητα των κλινικών ιατρών που περιγράφεται παραπάνω μπορεί να είναι δικαιολογημένη, μιας και όπως είναι γνωστό, κάθε παρέμβαση είτε φαρμακευτική είτε επεμβατική ελλοχεύει κινδύνους και επιπλοκές. Πιθανόν, η εργαστηριακή ανίχνευση των DOAC, είτε ποιοτική ή και ποσοτική να ξεκαθάριζε τα περιστατικά που χρειάζονται αναστροφή του αντιπηκτικού και τίθεται αμφιβολία ως προς τη χορήγηση των παραγόντων αναστροφής. Μη ειδικές δοκιμές ελέγχου πήκτητικότητας, που είναι ευρέως διαθέσιμες, αποτελούν ο χρόνος προθρομβίνης (PT) που είναι ευαίσθητος στους αναστολείς του

παράγοντα Χα και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) ευαίσθητος στην νταμπιγκατράνη⁴⁷. Ωστόσο, τα PT και APTT επηρεάζονται ποικιλοτρόπως από τα DOAC, ανάλογα με την ευαισθησία των αντιδραστηρίων, και μια φυσιολογική τιμή των ανωτέρω δεν αποκλείει την ύπαρξη δραστηριότητας του αντιπηκτικού, και ως εκ τούτου, δεν μπορούμε να βασιστούμε με ασφάλεια σε αυτά⁴⁸. Υπάρχουν περισσότερο ειδικές δοκιμασίες για τα αντιπηκτικά που προσφέρουν ακρίβεια, όπως ο χρόνος θρομβίνης (TT), ο αραιωμένος χρόνος θρομβίνης (dTT) και το ECT(ecarin clotting time) για την νταμπιγκατράνη και χρωμοφόρες χημικές δοκιμές για τα υπόλοιπα DOAC⁴⁷. Αξιοποιώντας αυτές τις μεθόδους, έχει οριστεί ότι μια συγκέντρωση φαρμάκου $>30\text{ngmL}^{-1}$ σε ασθενείς που χρήζουν άμεσης παρέμβασης με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο είναι πιθανόν αρκετά υψηλή για να δικαιολογεί τη χορήγηση αντιδότου. Επίσης, η χρήση των ειδικών αυτών δοκιμών μπορεί να συμβάλει στην αξιολόγηση της επαναφοράς της αιμόστασης μετά τη χορήγηση του αντιδότου⁴⁹. Ωστόσο, πρόκειται για ακριβά αντιδραστήρια, που απαιτούν αρκετό χρόνο⁵⁰. Η μέτρηση της αντι-Χα δραστηριότητας της ηπαρίνης μπορεί πιο γρήγορα και πιθανόν επαρκώς, να αξιολογήσει την παρουσία ενός αναστολέα του παράγοντα Χα σε μια επείγουσα χειρουργική επέμβαση και να καθοδηγήσει στη χορήγηση παραγόντων αναστροφής. Ακόμη τα δεδομένα που υποστηρίζουν την μέτρηση των DOAC σε όλους τους ασθενείς για να προβλεφθεί ο θρομβωτικός ή αιμορραγικός κίνδυνος είναι ανεπαρκή. Παρ' όλα αυτά, απαιτούνται άμεσα, ταχείες δοκιμασίες, εύκολες στη χρήση, ώστε να βοηθήσουν στις κλινικές αποφάσεις σε περίπλοκες περιπτώσεις ασθενών που λαμβάνουν κάποιο από τα DOAC⁴⁸.

Η καλύτερη προσέγγιση ως προς τη διαχείριση της αναστροφής των αντιπηκτικών, και εφόσον το επιτρέπει η κλινική κατάσταση του ασθενούς, περικλείεται στην αγγλική έκφραση «wait and see strategy», όπου προεγχειρητικά αξιολογείται ο αιμορραγικός κίνδυνος και ο κίνδυνος για θρομβοεμβολικές επιπλοκές από τη χορήγηση παραγόντων αναστροφής των αντιπηκτικών. Αυτή η στρατηγική συμπεριλαμβάνεται στους αλγορίθμους της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αναισθησιολογίας και Εντατικής Φροντίδας (ESAIC)¹⁹ για την διαχείριση ασθενών υπό αγωγή με DOAC που χρήζουν άμεσης χειρουργικής επέμβασης.

Εντυπωσιακά λιγοστές είναι οι μελέτες της ανασκόπησης που σχετίζονται με τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και πρόκειται να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Παραδοσιακά, η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με πρόσφατη λήψη αντιαιμοπεταλιακών και ανάγκη για άμεση χειρουργική επέμβαση είναι η χορήγηση συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων. Στόχος της μετάγγισης αιμοπεταλίων είναι να εξουδετερωθεί το αποτέλεσμα των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων⁵¹. Στη μελέτη των Kaya και Mungan⁴², χορηγήθηκαν PPC σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη χωρίς καρδιοπνευμονική παράκαμψη, μετά από δόση φόρτισης με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, και φάνηκε ότι μειώθηκε η μετεγχειρητική αιμορραγία, παρότι χορηγήθηκαν λιγότερα παράγωγα αίματος, και επίσης μειώθηκε η ενδονοσοκομειακή νοσηλεία. Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χορήγηση αιμοπεταλίων δεν είναι τόσο αποτελεσματική για τους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολέα P2Y12⁵². Μέσα στο επόμενο έτος αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης REVERSE-IT²¹ για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του bentracimab στην αναστροφή της τικαγρελόρης σε επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις.

Μία καινοτόμος προσέγγιση της διαχείρισης ασθενών που βρίσκονται είτε σε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με τικαγρελόρη, είτε σε αντιπηκτική αγωγή με ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη αποτελεί η αιμοαπορρόφηση ή το λεγόμενο CytoSorb. Η πρώτη φορά που παρουσιάστηκε το CytoSorb, ως μέσο αναστροφής των αντιθρομβωτικών φαρμάκων, ήταν για την διεγχειρητική απομάκρυνση της τικαγρελόρης και της ριβαροξαμπάνης, σε επείγουσες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, και παρουσιάστηκε μέσα από την αναδρομική μελέτη παρατήρησης των Hassan και Kannmacher και συν.³⁵ που δημοσιεύθηκε το 2019 στο περιοδικό «THE ANNALS OF THORACIC SURGERY». Όπως φάνηκε σε αυτή αλλά και σε επόμενες μελέτες, των Hassan και Brüning και συν.³⁶ και των Hassan και Thielmann και συν.³³, όπου χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb σε επείγουσα καρδιοχειρουργική επέμβαση για απομάκρυνση της ριβαροξαμπάνης και της τικαγρελόρης (στην πρώτη μελέτη), και της απιξαμπάνης (στη δεύτερη μελέτη), τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, βελτιστοποιώντας την έκβαση των ασθενών και μειώνοντας τη

νοσηρότητα και θνητότητα. Στη μελέτη των Hassan και Brüning και συν.³⁶, μόνο ένας θάνατος καταγράφηκε στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε το CytoSorb, όπου ο ασθενής ελάμβανε ριβαροξαμπάνη, ενώ οι υπόλοιποι 3 θάνατοι προέκυψαν από την ομάδα που δε χρησιμοποιήθηκε CytoSorb. Επιπλέον, όπως ανέδειξαν και οι ερευνητές Javanbakht και συν.⁵³, μέσω ενός αναλυτικού χρηματοοικονομικού μοντέλου, στη μελέτη τους που δημοσιεύτηκε το 2019, η χρήση του CytoSorb για την διεγχειρητική απομάκρυνση της τικαγρελόρης σε επείγουσες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις εκτός από την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά του, απαιτεί λιγότερες δαπάνες, συγκριτικά με τις παλαιότερες μεθόδους διαχείρισης των ασθενών που λαμβάνουν τικαγρελόρη και χρήζουν επείγουσας καρδιοχειρουργικής επέμβασης.

Τέλος, ένα νέο πειραματικό φάρμακο, το Ciraparantag, μελετάται για την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης των ριβαροξαμπάνης, εντοξαμπάνης και απιξαμπάνης σε υγιείς εθελοντές, όπου η φάση 2 δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμη. Αναμένονται τα αποτελέσματα της φάσης 2 μέσα στο επόμενο έτος και πιθανόν τη διεξαγωγή της φάσης 3.

Η διαχείριση των αντιθρομβωτικών φαρμάκων σε επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις αποτελεί πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς όχι μόνο προεγχειρητικά και διεγχειρητικά, αλλά και μετεγχειρητικά. Η επανέναρξη της αντιθρομβωτικής αγωγής συνεχίζει να προβληματίζει τον θεράποντα ιατρό, μιας και ελλοχεύει ο κίνδυνος της αιμορραγίας και θα πρέπει να έχει αποκατασταθεί η αιμόσταση. Από την άλλη πλευρά, ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος είναι αυξημένος λόγω της χειρουργικής επέμβασης, του κλινοστατισμού, αλλά και των συννοσηροτήτων των ασθενών που ελάμβαναν ήδη αντιθρομβωτική αγωγή. Η φαρμακευτική ή και μηχανική προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο μετεγχειρητικά είναι απαραίτητη σε μείζονες επεμβάσεις και ασθενείς με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Όπως είναι γνωστό, ιδιαίτερη προσοχή και επαγρύπνιση απαιτούν οι ασθενείς που φέρουν μεταλλική βαλβίδα, πρόσφατη πνευμονική εμβολή, πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αιματολογικές παθήσεις και κάθε παθολογική κατάσταση που αυξάνει αρκετά τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο, μιας και η επανέναρξη της αντιθρομβωτικής τους αγωγής είναι κριτικής σημασίας και θα πρέπει να ξεκινά όσο το δυνατό νωρίτερα. Ως εκ τούτου, η επανέναρξη της αντιπηκτικής ή

αντιαιμοπεταλιακής αγωγής θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη για κάθε ασθενή, εκτιμώντας τους κινδύνους αιμορραγίας και θρομβοεμβολικού συμβάντος.

Αρκετοί είναι οι περιορισμοί της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης. Ένας από τους σημαντικούς περιορισμούς, αλλά και δυσχέρειας στην καταγραφή και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των μελετών είναι η αναφορά σε ασθενείς που εκδήλωσαν οξεία μείζονα αιμορραγία, απειλητική για τη ζωή, και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρεμβατική διαδικασία. Δηλαδή, συμπεριλαμβάνει ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική επέμβαση ή παρεμβατική διαδικασία, που μπορεί να είναι τοποθέτηση θωρακικών σωλήνων παροχέτευσης, ενδοσκοπήσεις πεπτικού, τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών γραμμών ή καθετήρων αιμοκάθαρσης και όποια άλλη επεμβατική διαδικασία θα προϋπέθετε σε ιδανικές συνθήκες τη διόρθωση των διαταραχών πήκτικότητας. Στην πλειοψηφία των μελετών, τα αποτελέσματα περί αιμόστασης, θρομβοεμβολικών συμβάντων και θνησιμότητας ή θνητότητας αναφέρονται συνολικά και στις δύο περιπτώσεις των ασθενών, δηλαδή και σε χειρουργικές επεμβάσεις αλλά και σε παρεμβάσεις, ή ακόμη συμπεριλαμβάνει και τους ασθενείς με μείζονα αιμορραγία, γεγονός που καθιστά αδύνατη τη διεξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την διαχείριση ασθενών υπό αντιθρομβωτική αγωγή που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, που αποτελεί το βασικό ερώτημα της ανασκόπησης. Επιπρόσθετα, από τις μελέτες που παρουσιάστηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, παρατηρούμε ότι δεν υπάρχουν πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, προοπτικές μελέτες για τα ειδικά αντίδοτα, τουλάχιστον μέχρι τον Μάιο του 2024, όπου πραγματοποιήθηκε η αναζήτηση της βιβλιογραφίας. Μία ερμηνεία πάνω σε αυτό θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι οι μελέτες που παρουσιάστηκαν στην ανασκόπηση διεξήχθησαν σε μια περίοδο που ακολούθησε αμέσως μετά την έγκριση των ειδικών αντιδότην. Δεδομένου ότι η ιδارουσιζουμάμπη εγκρίθηκε για χορήγηση στην Αμερική το 2015⁵⁴, ίσως είναι πιθανό η επόμενη πενταετία-δεκαετία που ακολουθεί να είναι μεταβατική περίοδος και οι κλινικοί ιατροί επιφυλακτικοί στη χρήση της για διεξαγωγή πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών. Ακόμη και στη μελέτη RE-VERSE AD⁴³, η έλλειψη ομάδας ελέγχου και ο μικρός αριθμός ασθενών μπορεί να περιορίζουν την ισχύ των

συμπερασμάτων. Όσον αφορά το andexanet alfa, πολύ πρόσφατα μπήκε στις συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών¹⁹ για επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις. Επιπρόσθετα, το μικρό δείγμα ασθενών που κυριαρχεί στις περισσότερες μελέτες δημιουργεί έλλειψη στατιστικής δύναμης. Συνεπώς, είναι δύσκολο να αναλυθεί η πραγματική επίδραση των ειδικών αντιδότην και των μη ειδικών παραγόντων αναστροφής στην έκβαση των ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τις μελέτες της ανασκόπησης, η χορήγηση συμπυκνωμάτων προθρομβινικών συμπλεγμάτων (PCC) για αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης των VKA και διόρθωσης του INR φάνηκε αποτελεσματική έναντι της παραδοσιακής χορήγησης φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, και σε γενικές γραμμές χωρίς ιδιαίτερα θρομβοεμβολικά συμβάντα. Ομοίως, η χορήγηση PCC για αναστροφή της απιξαμπάνης ή ριβαροξαμπάνης, σε περίπτωση μη διαθεσιμότητας ειδικών αντιδότην, προσέφερε επαρκή αιμόσταση, αλλά χωρίς να έχουμε ξεκάθαρη εικόνα για τις πιθανές θρομβοεμβολικές επιπλοκές.

Όσον αφορά την ιδιαιδιζουμάμπη για την αναστροφή της νταμπιγκατράνης, φάνηκε να παρέχει ικανοποιητική αιμόσταση περιεχειρητικά με μικρό σχετικά ποσοστό θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Ωστόσο, οι μελέτες είναι λιγοστές, με μικρό δείγμα ασθενών, και σε αρκετές από αυτές, τα αποτελέσματα αφορούν συνολικά τους ασθενείς που εμφάνισαν μείζονα αιμορραγία και υποβλήθηκαν σε χειρουργική παρέμβαση, που μπορεί να είναι χειρουργική επέμβαση ή οποιαδήποτε άλλη παρεμβατική διαδικασία. Επίσης, παρατηρείται ότι δεν υπάρχουν μεγάλες πολυκεντρικές, προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες, και τα αποτελέσματα βασίζονται κυρίως σε μελέτες, μη τυχαιοποιημένες, αναδρομικές και παρατήρησης. Συνεπώς, καθίσταται δυσχερής η διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τη διαχείριση των αντιπηκτικών φαρμάκων σε επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις, που αποτελεί το ερώτημα της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης.

Ειδικά αντίδοτα κατά των αντ αιμοπεταλιακών φαρμάκων δεν κυκλοφορούν ακόμη για χορήγηση. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων παραμένει η θεραπεία πρώτης γραμμής για τα αντ αιμοπεταλιακά. Ωστόσο, δεν είναι τόσο ικανή να ανταγωνιστεί την αντ αιμοπεταλιακή δράση των ανταγωνιστών P2Y₁₂, ειδικά σε πρόσφατη λήψη. Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η χρήση της αιμοαπορρόφησης με τη μέθοδο του CytoSorb για την απομάκρυνση της τικαγρελόρης φαίνεται να κερδίζει έδαφος. Το νέο ειδικό αντίδοτο για την αναστροφή της τικαγρελόρης, bentracimab, πιθανόν να βελτιστοποιήσει τον

τρόπο διαχείρισης των ασθενών που λαμβάνουν τικαγρελόρη και χρειάζονται άμεση χειρουργική επέμβαση.

Πολλές κατευθυντήριες οδηγίες υποδεικνύουν ξεκάθαρα τη διαχείριση των αντιθρομβωτικών φαρμάκων για εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις. Οι συστάσεις για τη διαχείριση των ίδιων φαρμάκων σε επίπεδο επείγοντος είναι περιορισμένες. Επιπλέον, το κόστος των παραγόντων αναστροφής είναι αρκετά υψηλό. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν βασιστεί σε υγιείς εθελοντές. Τα ηθικά διλήμματα που προκύπτουν, ως προς τη δημιουργία μελετών με ομάδες ελέγχου, στις οποίες δεν χορηγούνται οι παράγοντες αναστροφής, δυσχεραίνουν τη δημιουργία κλινικών δοκιμών. Η καλύτερη στρατηγική διαχείρισης των αντιθρομβωτικών φαρμάκων, με τα υπάρχοντα δεδομένα, και εφόσον το απαιτεί η κλινική εικόνα του ασθενούς είναι η στρατηγική αναμονής και παρατήρησης, ή αλλιώς «wait and see strategy», όπου χρησιμοποιείται στους αλγορίθμους της διαχείρισης των αντιπηκτικών φαρμάκων σε επείγουσες καταστάσεις, της ESAIC¹⁹. Άλλωστε κάποιες φορές μια χειρουργική επέμβαση μπορεί να καθυστερήσει προκειμένου να παρέλθει η αντιπηκτική ή αντισταθμιστική δράση των αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Η εξατομικευμένη προεγχειρητική αξιολόγηση του αιμορραγικού, αλλά και του θρομβωτικού κινδύνου του κάθε ασθενούς είναι απαραίτητη για την επιτυχή διαχείριση τέτοιων περιστατικών. Οι ισορροπίες είναι πολύ λεπτές και όταν η ζυγαριά του οφέλους κινδύνου δεν γέρνει ξεκάθαρα προς μια κατεύθυνση, τα ποσοστά θνησιμότητας και θνητότητας είναι αρκετά υψηλά.

Απαιτούνται επιπλέον μελέτες για τη χρήση των παραγόντων αναστροφής, οι οποίες θα είναι προοπτικές, τυχαιοποιημένες, με ομάδες ελέγχου και ευρύ δείγμα ασθενών που να αντικατοπτρίζουν την καθημερινότητα και τις δυσκολίες αντιμετώπισης των ασθενών που βρίσκονται σε αγωγή με αντιθρομβωτικούς παράγοντες, ενώ παράλληλα καθίσταται αναγκαία η χειρουργική επέμβαση σε επίπεδο επείγοντος.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bolliger D, Fassl J, Erdoes G. How to Manage the Perioperative Patient on Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy: Comments on the 2020 ACC Consensus Decision Pathway. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(6):1561-4. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.01.042
2. Arahata M, Asakura H. Antithrombotic therapies for elderly patients: handling problems originating from their comorbidities. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1675–90. DOI: 10.2147/CIA.S174896
3. Moster M, Bolliger D. Perioperative Guidelines on Antiplatelet and Anticoagulant Agents: 2022 Update. *Curr Anesthesiol Rep.* 2022;12(2):286–96. DOI: 10.1007/s40140-021-00511-z
4. Ufer M. Comparative Pharmacokinetics of Vitamin K Antagonists. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(12):1227–46. DOI: 10.2165/00003088-200544120-00003
5. Umerah C o, Momodu II. Anticoagulation. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560651/>
6. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor–Inhibiting Therapies. *Circulation.* 2017;136(20):1955–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164
7. Gimbel ME, Minderhoud SCS, ten Berg JM. A practical guide on how to handle patients with bleeding events while on oral antithrombotic treatment. *Neth Heart J.* 2018;26(6):341–51. DOI: 10.1007/s12471-018-1117-1
8. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(6–7):382–93. DOI: 10.1016/j.acvd.2013.04.009

9. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol.* 2003;123(4):676–82. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04652.x
10. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):202–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x
11. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol.* 2013;160(1):35–46. DOI: 10.1111/bjh.12107
12. Douketis JD, Spyropoulos AC, Hardin CC. Perioperative Management of Anticoagulant and Antiplatelet Therapy. *NEJM Evidence.* 2023;2(6). DOI: 10.1056/EVIDra2200322
13. Kietaihl S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *European Journal of Anaesthesiology.* 2023;40(4):226–304. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001803
14. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood.* 2019;133(5):425–35. DOI: 10.1182/blood-2018-06-820746
15. Godier A, Albaladejo P. Management of Bleeding Events Associated with Antiplatelet Therapy: Evidence, Uncertainties and Pitfalls. *J Clin Med.* 2020;9(7):2318. DOI: 10.3390/jcm9072318
16. Crowther M, Warkentin T. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood.* 2008;111(10):4871-4879. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-120543>

17. Pollack CV, Reilly PA, Van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278
18. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1326–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1814051
19. Grottke O, Afshari A, Ahmed A, Arnaoutoglou E, Bolliger D, Fenger-Eriksen C, et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol*. 2024;41(5):327–50. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001968
20. Bhatt DL, Pollack CV, Mazer CD, Angiolillo DJ, Steg PhG, James SK, et al. Bentracimab for Ticagrelor Reversal in Patients Undergoing Urgent Surgery. *NEJM Evidence*. 2022;1(3). DOI: 10.1056/EVIDoa2100047
21. SFJ Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of Bentracimab (PB2452) in Ticagrelor-Treated Patients With Uncontrolled Major or Life-Threatening Bleeding or Requiring Urgent Surgery or Invasive Procedure (REVERSE-IT Trial). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04286438); NCT04286438. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04286438>
22. Milling TJ, Ziebell CM. A review of reversal of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;S1050-1738(19)30041-6. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.03.004
23. Matejic-Spasic M, Hassan K, Thielmann M, Geidel S, Storey RF, Schmoeckel M, et al. Management of perioperative bleeding risk in patients on antithrombotic medications undergoing cardiac surgery—a systematic review. *J Thorac Dis*. 2022;14(8):3030–44. DOI: 10.21037/jtd-22-428
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71

25. Godon A, Gabin M, Levy JH, Huet O, Chapalain X, David J-S, et al. Management of urgent invasive procedures in patients treated with direct oral anticoagulants: An observational registry analysis. *Thrombosis Research*. 2022;216:106–12. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.06.005
26. Bavalia R, Abdoellakhan R, Brinkman HJM, Brekelmans MPA, Hamulyák EN, Zuurveld M, et al. Emergencies on direct oral anticoagulants: Management, outcomes, and laboratory effects of prothrombin complex concentrate. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):569–81. DOI: 10.1002/rth2.12336
27. Barzilai M, Kirgner I, Steimatzky A, Salzer Gotler D, Belnick Y, Shacham-Abulafia A, et al. Prothrombin Complex Concentrate before Urgent Surgery in Patients Treated with Rivaroxaban and Apixaban. *Acta Haematol*. 2020;143(3):266–71. DOI: 10.1159/000502173
28. Wallwork S, Wang Y, Chaiwatanatorn K, Cole-Sinclair M. Prothrombin complex concentrates for the urgent reversal of apixaban and rivaroxaban: an Australian retrospective cohort study. *Intern Med J*. 2023;53(5):803–11. DOI: 10.1111/imj.15621
29. Zheng Y, Tormey CA. The use of 4F-PCC to correct direct oral anticoagulant-induced coagulopathy: An observational analysis. *Transfus Med*. 2020;30(4):304–7. DOI: 10.1111/tme.12683
30. Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, Asakura H, Yamane T, Ogi Y, et al. Idarucizumab for Emergency Reversal of the Anticoagulant Effects of Dabigatran: Final Results of a Japanese Postmarketing Surveillance Study. *Cardiol Ther*. 2023;12(4):723–40. DOI: 10.1007/s40119-023-00333-6
31. Gendron N, Chocron R, Billoir P, Brunier J, Camoin-Jau L, Tuffigo M, et al. Dabigatran Level Before Reversal Can Predict Hemostatic Effectiveness of Idarucizumab in a Real-World Setting. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:599626. DOI: 10.3389/fmed.2020.599626
32. van der Wall SJ, van Rein N, van den Bemt B, Kruip MJHA, Meijer K, Te Boome LCJ, et al. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *Europace*. 2019;21(3):414–20. DOI: 10.1093/europace/euy220

33. Hassan K, Thielmann M, Easo J, Kamler M, Wendt D, Haidari Z, et al. Removal of Apixaban during Emergency Cardiac Surgery Using Hemoadsorption with a Porous Polymer Bead Sorbent. *J Clin Med*. 2022;11(19):5889. DOI: 10.3390/jcm11195889
34. Last J, Herrmann E, Birschmann I, Lindau S, Konstantinides S, Grottke O, et al. Clinical Course and Management of Patients with Emergency Surgery Treated with Direct Oral Anticoagulants or Vitamin K Antagonists—Results of the German Prospective RADOA-Registry. *J Clin Med*. 2024;13(1):272. DOI: 10.3390/jcm13010272
35. Hassan K, Kannmacher J, Wohlmuth P, Budde U, Schmoeckel M, Geidel S. Cytosorb Adsorption During Emergency Cardiac Operations in Patients at High Risk of Bleeding. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(1):45–51. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.12.032
36. Hassan K, Brüning T, Caspary M, Wohlmuth P, Pioch H, Schmoeckel M, et al. Hemoadsorption of Rivaroxaban and Ticagrelor during Acute Type A Aortic Dissection Operations. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;28(3):186–92. DOI: 10.5761/atcs.oa.21-00154
37. Kalmanovich E, Battistella P, Rouviere P, Albat B, Frapier J-M, Demaria R, et al. Idarucizumab (Praxbind®) for Dabigatran Reversal in Patients Undergoing Heart Transplantation: a Cohort of Ten Patients. *Future Sci OA*. 2021;7(4):FSO689. DOI: 10.2144/fsoa-2020-0186
38. Beynon C, Nofal M, Rizos T, Laible M, Sakowitz OW, Unterberg AW. Prothrombin complex concentrate for vitamin K antagonist reversal in traumatic intracranial hemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020;79:197–202. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.07.006
39. Bitonti MT, Rumbarger RL, Absher RK, Curran LM. Prospective Evaluation of a Fixed-Dose 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate Protocol for Urgent Vitamin K Antagonist Reversal. *The Journal of Emergency Medicine*. 2020;58(2):324–9. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.10.013
40. Rimsans J, Berger K, Culbreth S, Hood C, Chester K, Connors JM, et al. Comparison of 4F-PCC in obese and nonobese patients with life-threatening

bleeding or requiring emergent surgery. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2021;5(8):e12624. DOI: 10.1002/rth2.12624

41. Sobrino Jiménez C, Romero-Garrido JA, García-Martín Á, Quintana-Díaz M, Jiménez-Vicente C, González-Del Valle L, et al. Safety and effectiveness of a four-factor prothrombin complex concentrate for vitamin K antagonist reversal following a fixed-dose strategy. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28(e1):e66–71. DOI: 10.1136/ejhpharm-2019-002114

42. Kaya K, Mungan U. Effects of Pooled Platelet Concentrate After Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Patients With Dual Antiplatelet Therapy. *Tex Heart Inst J*. 2023;50(3):e227864. DOI: 10.14503/THIJ-22-7864

43. Pollack CV, Reilly PA, Van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278

44. Dodhiawala PB, Pribyl K, Larson J, Vakayil V, Chandrashekar M, Lord A, et al. Outcomes of 4-factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients With Liver Disease and Nonvitamin K Antagonist-Related Coagulopathy: A Retrospective Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023;29:10760296231198038. DOI: 10.1177/1076029623119803

45. Boschitz D, Fastowiec DM, Bolliger D. Update on Perioperative Antithrombotic Management. *Curr Anesthesiol Rep*. 2024;14(3):407–16. DOI: 10.1007/s40140-024-00633-0

46. Levy JH, Connors JM, Steiner ME, Douketis J, Spyropoulos AC. Management of oral anticoagulants prior to emergency surgery or with major bleeding: A survey of perioperative practices in North America: Communication from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2020;4(4):562–8. DOI: 10.1002/rth2.12320

47. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants. *Chest*. 2017;151(1):127–38. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1462

48. Sarode R. Direct oral anticoagulant monitoring: what laboratory tests are available to guide us? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):194–7. DOI: 10.1182/hematology.2019000027
49. Douxfils J, Ageno W, Samama C -M., Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(2):209–19. DOI: 10.1111/jth.13912
50. Dunois C. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Biomedicines*. 2021;9(5):445. DOI: 10.3390/biomedicines9050445
51. Oprea AD, Popescu WM. Perioperative management of antiplatelet therapy. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;111:i3–17. DOI: 10.1093/bja/aet402
52. Bhatt DL, Pollack CV, Weitz JI, Jennings LK, Xu S, Arnold SE, et al. Antibody-Based Ticagrelor Reversal Agent in Healthy Volunteers. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1825–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1901778
53. Javanbakht M, Trevor M, Rezaei Hemami M, Rahimi K, Branagan-Harris M, Degener F, et al. Ticagrelor Removal by CytoSorb® in Patients Requiring Emergent or Urgent Cardiac Surgery: A UK-Based Cost-Utility Analysis. *Pharmacoecon Open*. 2019;4(2):307–19. DOI: 10.1007/s41669-019-00183-w
54. Burness CB. Idarucizumab: First Global Approval. *Drugs*. 2015;75(18):2155–61. DOI: 10.1007/s40265-015-0508-5