

Fibrin concentrate / Tranexamic Acid / Protrombin complex-concentrate / rFVIIa

When do we use these drugs?
What can we do when patients are
treated with the new anticoagulant drugs?

SCANSECT's
Post Graduate Course
Saturday the 25th of October 2014

Kjell Titlestad, Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Fibrin concentrate

FFP

Frosset/optøet

- frisk frosset plasma



0,5 g fibrinogen
2-300 ml - 2g/l

Riastap®



1 g fibrinogen
50 ml - 20g/l

Frysetørret
plasma



Ca 2 g/l
fibrinogen

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Riastap safely and effectively. See full prescribing information for Riastap.

Riastap®, Fibrinogen Concentrate (Human) For Intravenous Use, Lyophilized Powder for Reconstitution

Initial U.S. Approval: 2009

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1) 12/2011

INDICATIONS AND USAGE

Riastap® Fibrinogen Concentrate (human) is indicated for the treatment of acute bleeding episodes in patients with congenital fibrinogen deficiency, including afibrinogenemia and hypofibrinogenemia (1). The effectiveness of Riastap is based on maximum clot firmness, which measures the structural integrity of a clot, reflecting the underlying effectiveness of the fibrinogen present to form a fibrin clot (1,4). There are no controlled trials demonstrating a direct benefit on treatment of bleeding episodes with Riastap. Riastap is not indicated for dysfibrinogenemia.

DOSEAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use only. Reconstitute prior to use. Should be administered under the supervision of a physician.

- Dose (mg/kg body weight) = $\frac{\text{Target level (mg/dL)} - \text{measured level (mg/dL)}}{1.7 \text{ (mg/dL per mg/kg body weight)}}$
- Dose when fibrinogen level is unknown: 70 mg/kg body weight (2,1).
- Monitoring of patient's fibrinogen level is recommended during treatment. A target fibrinogen level of 100 mg/dL should be maintained until hemostasis is obtained.
- The injection rate should not exceed 5 mL per minute (2,3).

DOSEAGE FORMS AND STRENGTHS

Riastap is available as a single-use vial containing 500 mg to 1300 mg lyophilized fibrinogen concentrate powder for reconstitution (3).

The actual fibrinogen potency for each lot is printed on the vial label and carton (3).

Riastap is made from pooled human plasma. Products made from human plasma may contain infectious agents, e.g., viruses and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent (5,3).

CONTRAINDICATIONS

Anaphylactic or severe reactions to Riastap or its components (4).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Monitor patients for early signs of allergic or hypersensitivity reactions and if necessary, discontinue administration and institute appropriate treatment (5,1).

Thrombotic events have been reported in patients receiving Riastap. Weigh the benefits of administration versus the risks of thrombosis (5,2).

The most common adverse reactions observed in clinical studies (frequency >1%) were fever and headache (6).

ADVERSE REACTIONS

The most serious adverse reactions observed are thrombotic episodes (pulmonary embolism, myocardial infarction, deep vein thrombosis) and anaphylactic reactions.

Pregnancy: No human or animal data. Use only if clearly needed (8,1).

Pediatric: Shorter half-life and faster clearance than in adults has been observed. These results are difficult to interpret because of the limited number of subjects (n=4) (8,4).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION. Revised: December 2011

pro.medicin.dk • Medicin • Preperater • Riastap

Riastap

Human fibrinogen

Send Print A A A

Dispenseringsform | Anvendelsesområder | Andre anvendelsesområder | Doseringsforslag | Kontraindikationer | Forsigtighedsregler | Patientikkerhed | Bivirkninger | Interaktioner | Graviditet | Amning | Trafik | Bloddonor | Doping | Følgelighed | Farmakodynamik | Farmakokinetik | Egenskaber, håndtering og holdbarhed | Indholdsstoffer | Hjælpemidler | Tilskud | Firma | Tilskud, udlevering, pakninger og priser | Substitution | Identifikation og foto

ATC-kode

B02BB01

Koncentrert plasmafraktion fra humant blod, der indeholder fibrinogen (koagulationsfaktor 1).

Dispenseringsform

Pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning. 1 hætteglas indeholder 1 g humant fibrinogen.

Anvendelsesområder

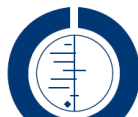
Behandling af blødninger hos patienter med medfødt hypo- eller afibrinogenæmi med blødningsstendens. Behandlingen bør foretages i samarbejde med hæmofili-center.

Doseringsforslag

Individuel dosering efter blødnings omfang, sygdommens sværhedsgrad og patientens kliniske tilstand. Patientens niveau af fibrinogen bør bestemmes og løbende monitoreres. Der tilstræbes en fibrinogenværdi (målniveau) på 3 mikromol/l mindst 3 dage ved mindre blødninger (fx epistaxis eller menoragi) og 4,5 mikromol/l 7 dage ved større hændelser (fx hovedtraume eller intrakraniell blødning).

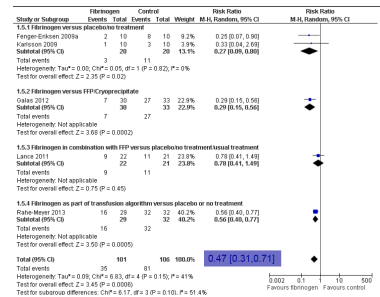
Fibrinogen concentrate in bleeding patients (Review)

Willeke A, Lunde J, Johansen M, Strassburg J, Wüterler J, Møller AM, Afshari A



THE COCHRANE
COLLABORATION®

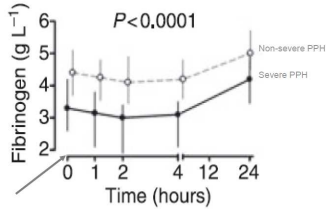
Nedsat blødning. Ingen påviselig effekt på mortalitet



ORIGINAL ARTICLE

The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage

B. CHARBIT, Y. L. MANDELBRÖT, J. E. SAMAIN, S. G. BARON, A. B. HADDAOUI, H. KEITA, D. SIREBY, D. MANEU-CAPUTO, M. F. HUSTAUD-ROUX, M. G. HUSSE, M. H. DENNINGER, and D. DE PROST FOR THE PPH STUDY GROUP



STUDY PROTOCOL

Open Access

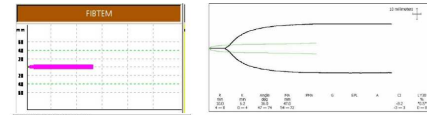
The FIB-PPH trial: fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial

Anne Juul Wikkelsoe^{1*}, Arash Afshari^{2,3}, Jakob Stensballe⁴, Jens Langhoff-Roos⁵, Charlotte Albrechtsen⁶, Kim Ekelund⁷, Gabriele Hanke⁸, Heidi Fosgrau Sharif⁹, Anja U Mitchell¹⁰, Jens Svare⁶, Ane Troelstrup⁶, Lars Møller Pedersen⁷, Jeannet Lauenborg⁸, Mette Gøttge Madsen⁹, Birgit Bødker¹⁰ and Ann Møller¹

Trial Design

Intervention & Comparison

- 2 g fibrinogen concentrate (100 ml) vs. 100 ml placebo (saline)
- **>EARLY PREEMPTIVE TREATMENT!**
- Primary outcome: Incidence of allogenic blood transfusion
- Haemostatic monitoring with TEG[®] (kaolin, rapid and functional fibrinogen) and standard laboratory tests



Parameter	Intervention	Comparison
Primary outcome	Incidence of allogenic blood transfusion	Incidence of allogenic blood transfusion
Secondary outcome	Incidence of severe PPH	Incidence of severe PPH
Other outcomes	Incidence of severe PPH	Incidence of severe PPH

Vejledning om transfusions-medicinsk behandling og monitorering af blødende patienter
DSKI (Dansk Selskab for Klinisk Immunologi)

Indikationer for Fibrinogen

- Hypofibrinogenæmi/funktion set ved TEG/ROTEM hos blødende patienter
- Colloid induceret koagulopati hos blødende patienter
- Traumer ?
- PPH ?
- Kirurgi ?

Tranexamic Acid - Cyklokapron

- Billigt præparat med stor virkning og få bivirkninger
- Hæmmer fibrinolyse, der medfører nedsat blødning og blodforbrug
- Skal anvendes til alle traumer, massivt blødende patienter og elektive operationer med blødning

2013

Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery (Review)

Past P, Kee K, Mendes Uebe CH, Roberts I



This report of a Cochrane review prepared and assessed by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2013, Issue 1

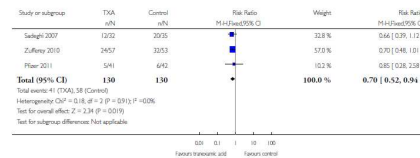
Ingen sikker effekt på mortalitet, men effekt på blødning

Analysis 1.2. Comparison 1 Tranexamic acid versus control, Outcome 2 Transfusion.

Review: Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery

Comparison: 1 Tranexamic acid versus control

Outcome: 2 Transfusion



Indikationer for TXA

- Hyperfibrinolyse set ved TEG/ROTEM hos blødende patienter
- Traumer med mistænkt eller evident blødning – tidligt muligt
- PPH
- Det meste blødende kirurgi...
- Livtruende blødning
- Blødning relateret til trombocytthæmning

Indications for Protrombin complex-concentrate - PCC – Octaplex®

- Akut reversering af patienter i behandling med vitamin K-antagonister - VKA (Marevan)
Behandling af blødning og perioperativ forebyggelse af blødning.
- Patienter med medfødt mangel på koagulationsfaktorer II og X

”Off-label” anvendelse af PCC

- Massiv blødning hvor optøet plasma ikke er til rådighed og hurtig behandling med balanceret transfusionsterapi er påkrævet.
- Massiv blødning hos patienter i Dabigatranbehandling – (Pradaxa®) og Rivaroxabanbehandling – (Xarelto®)

Vitamin K antagonister

Marevan®, Marcoumar®

5.1.2 Reversering af behandling med vitamin K-antagonister (VKA)

Der er følgende muligheder for reversering af VKA-behandling:

Reverseringsmetode	Tid til fuld effekt	Bemærkninger
Seporering af VKA	≥3 døgn	VKA har lang halveringstid
Vitamin K	1½ døgn	Langsom syntese af koagulationsfaktorer
Friskfrosset plasma	2 timer	Optøning, infusion af stort volumen
Rekombinant faktor VIIa	[partiel effekt]	Stadig mangel på FII, FIX og FX
Protrombinkomplektskoncentrat	10 minutter	Alle manglende faktorer er til stede



Prothrombin Complex (PCC) - Octaplex®

Fordele

- Komplet reversering 10 minutter efter i.v. administration
- Standardiseret lægemiddel
- Lille volumen 60 ml ≈ 1500 ml FFP
- Kan indfunderes hurtigt 1 ml pr. minut de første par minutter, efterfulgt af 3 ml pr. minut
- Måske op til 10 ml/min, hvis påkrævet

Prothrombin Complex (PCC) - Octaplex®

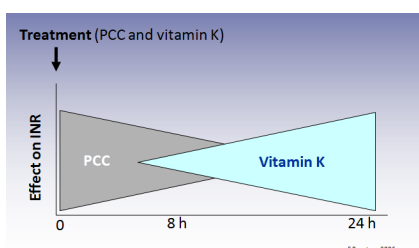
Varighed

- 6 – 8 timer pga. den hurtige halveringstid for koagulationsfaktorerne
- Supplering med vitamin K forlænger virkningen og vil oftest være indiceret

Ulemper

- Prisen. ca. 2800 kr pr. 500 IE
- Tromboemboliske komplikationer ?

PCC's og vitamin K's effekt på INR



Kontroller INR løbende, hvis reversering er påkrævet i længere tid

Reversering med PCC ved blødning eller akut kirurgi der kræver INR nedsættes

- 2-10 mg vitamin K i.v. ved alvorlig blødning eller akut kirurgi og PCC efter skema oftest 1500 IU til start
- INR måles 10-15 min efter infusion og hver 6-12 time.
- Evt suppleres med 500 IU PCC iv. eller FFP ved behov.

rFVIIa NovoSeven

Indikationer

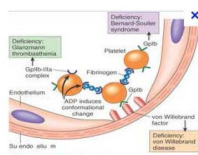
Blødningsepisoder og forebyggelse af blødning ved kirurgi:

Inhibitorer mod koagulationsfaktorer F VIII eller F IX

Erhvervet hæmofili

Medfødt FVII mangel.

Visse tilfælde af Glanzmanns trombasteni
- [Transfusion](#), 2013 May 27



• Skal NovoSeven anvendes til non-hæmofilpatienter og hvornår?

Det kan forsøges anvendt i udvalgte situationer ved fortsat blødning:

- Anvendt balanceret transfusionsterapi uden effekt
- Koagulation er optimeret ud fra TEG/ROTEM
- Anæmi, Temperatur og pH er korrigeret
- Kan forsøges ved Dabigatran- og Rivaroxabanblødning, hvor ovenstående er opfyldt og der ikke er effekt af PCC
- Kan anvendes ved Glanzmann trombasteni, hvor man ikke har effekt af trombocytransfusioner
- Begræns anvendelse off-label pga:
 - manglende evidens
 - øget antal arterielle embolier
 - Prisen ca. 5000 kr. pr 1 mg.

Fibrin concentrate / Tranexamic Acid /
Protrombin complex-concentrate / rFVIIa

When do we use these drugs?
What can we do when patients are
treated with the new anticoagulant drugs?



NOAC
New Oral AntiCoagulants



NOAC - New Oral Anti Coagulants

Vitamin K antagonists

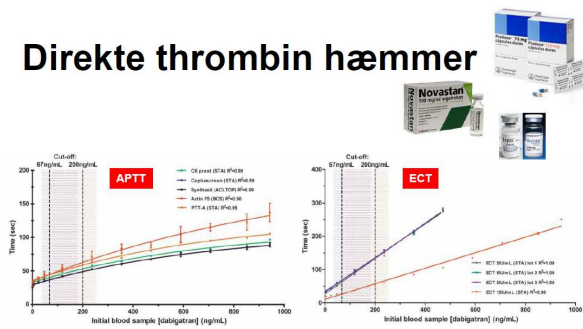
Available antidotes (PCC, vit K)
Routine monitoring (INR)
Pharmacokinetic variability
Published recommendations
Large clinical experience

New Oral Anticoagulants

No antidote
No simple biological monitoring
High pharmacokinetic variability
No recommendations
Lack of clinical experience

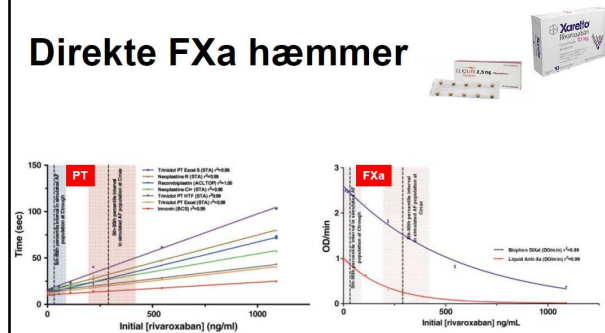
KET 2014

Direkte thrombin hæmmer



APTT anvendes som akut indikator for intoxication
INR er ikke følsom for Thrombin hæmmere
Dilueret Thrombin Tid (Hemoclot®) (og ECT som udføres færre steder i
DK) anvendes til at kvantificere præcist
TEG/ROTEM påvirkes ved (høje) terapeutiske niveauer

Direkte FXa hæmmer



PT anvendes som akut indikator for intoxication
INR som alternativ men mindre anvendelig
APTT er ikke sensitiv for lave konc. af FXa hæmmere
P-heparin lav molmasse anvendes til at kvantificere præcist
TEG/ROTEM påvirkes ved høje/toxiske niveauer

Elektiv kirurgi NOAC

Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures

N Engl J Med 2013;368:2113-24.

Todd H. Baron, M.D., Patrick S. Kamath, M.D., and Robert D. McBane, M.D.

Dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim)	Oral	Direct thrombin inhibitor	1 or 2 days with creatinine clearance rate of ≥ 30 ml/min; 3-5 days with creatinine clearance rate of < 30 ml/min
Rivaroxaban (Xarelto, Bayer HealthCare)	Oral	Direct factor Xa inhibitor	≥ 1 day when renal function is normal; 2 days with creatinine clearance rate of 60-90 ml/min; 3 days with creatinine clearance rate of 30-59 ml/min; and 4 days with creatinine clearance rate of 15-29 ml/min ¹²

New Oral Anti Coagulants and Trauma Dabigatran (Pradaxa®) og Rivaroxaban (Xarelto®)



Pradaxa®/Dabigatran ved operative indgreb

- Normal APTT og normal Rotem er blødningsrisiko forholdsvis lille.
- Ved forlænget APTT muligvis Dabigatraneffekt kan ikke bruges kvantitativt.
- Ved APTT forhøjet 2-3 gange øvre normalværdi er der meget stor risiko for blødning
- Udsæt indgreb 24 timer, hvis muligt.
- Hvis muligt udfør Hæmodialyse

Xarelto®/Rivaroxaban ved behov for akut kirurgi/invasive indgreb

- Ved behov for akut kirurgi, skal Xarelto® pauseres og hvis muligt udsættes indgrebet i mindst 12 timer efter sidste indtag af lægemidlet.
- Hvis PT/INR og Rotemanalyse er normal er risiko for blødning formentlig lille og akut kirurgi kan udføres uden yderligere forsinkelse

Nye Orale Antikoagulantia

	Halveringstid	Udskilles	HD	Monitorering	Massiv blødning
Pradaxa® Dabigatran	14-17 timer	Renalt	+	Rotem, APTT, og koncentrationmåling	4:4:1 TXA PCC* Evt FVIIa
Xarelto® Rivaroxaban	7-13 timer	1/3 renalt 1/3 renalt som metabolit 1/3 lever	-	Rotem, PT evt. INR og koncentrationsmåling	4:4:1 TXA PCC** Evt FVIIa

*Pradaxa®: PCC reverterer ikke laboratorietal (APTT), men der er set reduceret blødning i dyreforsøg. FVIIa normalisere ct-værdi ved Rotem og delvis APTT.

**Xarelto®: PCC reverterer laboratorietal (PT), men den kliniske effekt er ikke veldokumenteret

PCC: 40-50 ie pr kg
NovoSeven 50 mikrogram/kg
Evt. aktivt kul