



Hrvatska komora
medicinskih biokemičara



**"Laboratorijska dijagnostika direktnih oralnih antikoagulacijskih
lijekova (DOAK),,
04. listopada 2025.**

Anesteziološke smjernice za poništavanje antikoagulacijskog učinka DOAK lijekova

Prim. dr. sc. Nataša Kovač, dr. med.

Spec. anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine, subspec. intenzivne medicine

Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli

KBC Sestre milosrdnice

DOAK = Prevencija i liječenje tromboembolijskih bolesti



RIZIK OD KRVARENJA:

- Trauma
- Hitni operativni zahvati
- Faktori rizika za krvarenje specifični za pacijenta

➡ **PREPORUKE**



Review

Urgent Reversal of Direct Oral Anticoagulants in Critical and Life-Threatening Bleeding: A Multidisciplinary Expert Consensus

Anabela Rodrigues ^{1,*}, Luciana Ricca Gonçalves ², Tiago Gregório ^{3,4}, Cilénia Baldaia ^{5,6,7}, Gustavo C. Santo ^{8,9} and João Gouveia ^{5,10}

INTERNAL MEDICINE JOURNAL



doi:10.1111/imj.70103

POSITION PAPER

2025 Guidelines for direct oral anticoagulants: a practical guidance on the prescription, laboratory testing, peri-operative and bleeding management

Huyen A. Tran ^{1,2}, Eileen Merriman ³, Ross Baker ⁴, Jennifer Cumow ⁵, Laura Young ⁶, Chee Wee Tan ⁷, Simon McRae ⁸ and Sanjeev D. Chuniyal ⁹

EJA

Eur J Anaesthesiol 2024; 41:327–350

GUIDELINES

Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding

Oliver Grottko, Arash Afshari, Aamer Ahmed, Eleni Amaoutoglou, Daniel Bolliger, Christian Fenger-Eriksen and Christian von Heymann

Review

Evidence-based Management of Major Bleeding in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants: An Updated Narrative Review on the Role of Specific Reversal Agents

Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics
Vol. 28: 1-11
© The Author(s) 2023
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/10742484231202655
journals.sagepub.com/home/cpt
Sage

Zohair Al Aseri, FRCPC EM, CCM ^{1,2,3}, Farjah H. AlGahtani, MD, MPH⁴, Majid F. Bakheet, MD^{5,6}, Ahmed H. Al-Jedai, PharmD^{5,6}, and Sarah Almubrik, MD⁷

Thrombosis Research 136 (2015) 763–768



Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres



Full Length Article

Peri-procedural management of dabigatran and rivaroxaban: Duration of anticoagulant discontinuation and drug concentrations☆



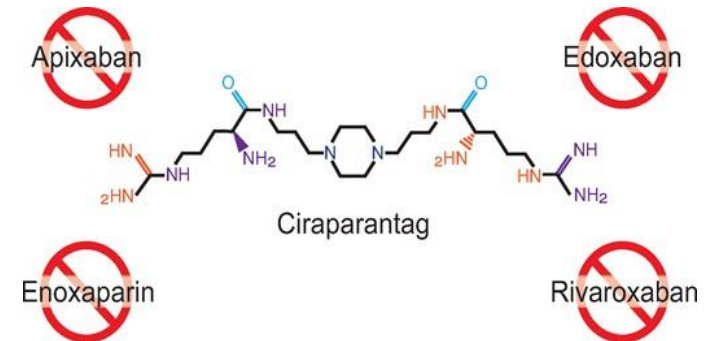
Anne Godier ^{a,b,*}, Anne-Céline Martin ^{b,c}, Isabelle Leblanc ^d, Elisabeth Mazoyer ^e, Marie-Hélène Horellou ^{f,g}, Firas Ibrahim ^f, Claire Flaujac ^f, Jean-Louis Golmard ^h, Nadia Rosencher ⁱ, Isabelle Gouin-Thibault ^{b,f,g}

Klinička potreba za poništavanjem antikoagulacijskog učinka DOAK lijekova ovisi o:

1. Očekivanom riziku od krvarenja, postupka ili operacije, lokalizaciju krvarenja i hitnost kirurške intervencije
2. Vrijemenu posljednjeg uzimanja antikoagulansa
3. Bubrežnoj funkciji

Specifični antidoti za poništavanje učinka DOAK lijekova

- **Idarucizumab** za dabigatran
 - fragment humaniziranog monoklonskog antitijela koje ima vrlo visok afinitet vezanja na dabigatran
- **Adneksanet alfa** za rivaroksaban i apiksaban
 - rekombinantni modificirani oblik ljudskog FXa koji se veže za DOAK lijek i time blokira njegovo djelovanje
- **Ciraparantag** još u razvojnoj fazi
 - širok spektar djelovanja, djeluje na sve DOAK lijekove (direktne inhibitore FXa i FIIa).
Univerzalni antidot za više vrsta antikoagulacijskih lijekova, uključujući i nefrakcionirani i niskomolekularni heparin.



Specifični antidoti za poništavanje učinka DOAK lijekova

ANTIDOT	Ciljani lijek	Mehanizam poništenja DOAK-a	Početak djelovanja	Status
Idarucizumab	Dabigatran	Monoklonsko antitijelo vrlo visokog afiniteta za dabigatran	Vrlo brzo (<10 min)	Odobren
Andeksanet alfa	Rivaroksaban, Apiksaban	Modificirani oblik humanog FXa (lažni faktor Xa) specifično veže DOAK lijek	Brzo, ali kratko	Odobren
Ciraparantag	Heparini i svi DOAK lijekovi	Mala sintetska molekula nekovalentno veže heparine i DOAK-e	Brzo	U razvoju

Nespecifična sredstva za poništavanje učinka DOAK lijekova

Koncentrat protrombinskog kompleksa (PCC) sadrži faktore zgrušavanja ovisne o vitaminu K (FII, FVII, FIX i FX). Dostupan je u obliku koji sadrži sva četiri navedena faktora (najčešće u uporabi) i u obliku koji sadrži 3 od ukupno 4 faktora ovisna o vitaminu K (FII, FIX, FX).

ISTH=*International Society on Thrombosis and Haemostasis*,

EHRA=*European Heart Rhythm Association* i

ESAIC= *European Society of Anesthesiology and Intensive Care*)

preporučuju primjenu PCC-a u kliničkim situacijama kada specifični antidoti nisu dostupni



ODLUKA O PRIMJENI ANTIDOTA DOAK LIJEKOVA OVISI O:

1. Mehanizmu djelovanja DOAK-a i njihovim farmakološkim svojstvima
2. Poluvremenu eliminacije
3. Bubrežnoj funkciju i klirensu kreatinina
4. Hitnosti zahvata i krvarenju



Elektivni i planirani dijagnostičko–terapijski i kirurški postupci ne zahtijevaju poništavanje (reverziju) antikoagulacijskog učinka DOAK-a već pažljiv preproceduralni plan

Vrsta DOAK-a	Proceduralni rizik krvarenja	Preproceduralni prekid terapije					
		5. dan	4. dan	3. dan	2. dan	1. dan	0 dan
Dabigatran kl.kr. <50 ml/min	visok	+	-	-	-	-	NE uzeti DOAK na dan operacije
	nizak	+	+	+	-	-	
Dabigatran kl.kr. ≥50 ml/min Rivaroxaban Apiksaban edoksaban	visok	+	+	+	-	-	
	nizak	+	+	+	+	-	

Kod hitnog zahvata primjena antidota ovisiti će o:

- Vremenu kada je pacijent uzeo zadnju dozu DOAK-a
- Dozi lijeka
- Vrsti hitnog zahvata/operacije
- Prisutnosti krvarenja

Procjena hitnosti operacije i izmjerene koncentracije DOAK-a

HITNOST < 6 sati	HITNOST 6 – 25 sata	HITNOST 25 – 48 sati
DOAK < 50 ng/ml Može na operaciju	DOAK < 50 ng/ml Može na operaciju	DOAK < 50 ng/ml Može na operaciju
DOAK ≥50 ng/ml ili konc. nepoznata Razmotriti primjenu antagonista DOAK-a Može na operaciju	DOAK ≥ 50 ng/ml: ponoviti određivanje konc. DOAK-a nakon 8 – 12 h ako je < 50 ng/ml – može na operaciju ≥ 50 ng/ml – razmotriti primjenu antagonista DOAK-a i može na operaciju	DOAK ≥50 ng/ml ili konc. nepoznata Pričekati da prođe 48 sati od zadnje doze, potom može na operaciju
	Nepoznata konc. DOAK-a Razmotriti antagoniste DOAK-a ako je zadnja doza uzeta unutar 48 sati, potom može na operaciju	

ZAKLJUČAK:

Prema trenutno važećim smjernicama, primjena antidota preporučuje se:

Kod životno ugrožavajućih ili teških krvarenja

(intrakranijalno krvarenje, gastrointestinalno krvarenje s nestabilnom hemodinamikom).

Kod hitnih kirurških ili invazivnih zahvata koji se ne mogu odgoditi,
a postoji povećani rizik od krvarenja zbog terapijskih koncentracija DOAK-a

Kod akumulacije DOAK-a zbog smanjene eliminacije lijeka iz organizma,
osobito kod pacijenata s bubrežnom insuficijencijom (npr. kod liječenja dabigatranom koji se oko 80% izlučuje bubrežima)

Kod pacijenata kod kojih ne postoji mogućnost uklanjanja DOAK-a drugim metodama
(npr. hemodijalizom u slučaju dabigatrana).



PRIMJERI IZ KLINIČKE PRAKSE KBC Sestre milosrdnice:

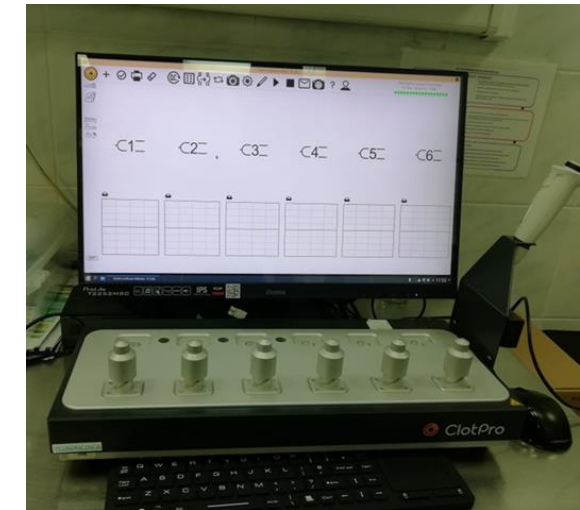
Kvantitativni i kvalitativni testovi:

Uzorkovanje krvi za:

- Laboratorijsko određivanje koncentracije DOAK-a
- Viskoelastometrijski analizator dizajniran za brzu analizu koagulacije cijele krvi

Uzorkovanje urina:

- Test traka DOAK *Dipstic*, DOASENSE GmbH



Uređaji uz krevet
bolesnika (engl.
point of care, POC)

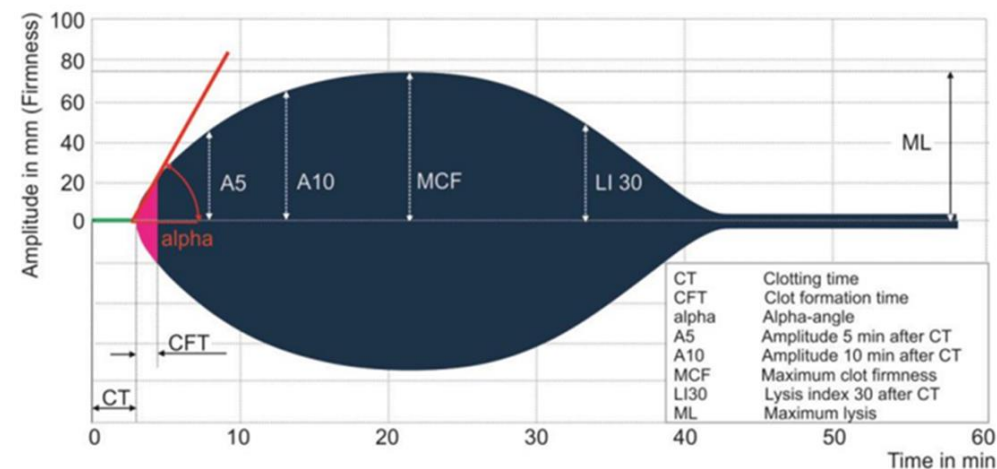




Clot Pro - viskoelastični uređaj za praćenje zgrušavanja krvi i učinak antikoagulansa

ClotPro

sustav za hemostazu je 6-kanalni viskoelastometrijski analizator, dizajniran za brzu analizu koagulacije cijele krvi. Tijekom koagulacije, krv se lijepi na površine čašice i igle i kontinuirano se određuje mehanička čvrstoća krvnog ugruška.



Parametri trombelastografije: CT, CFT, A5, A10, MCF, ML

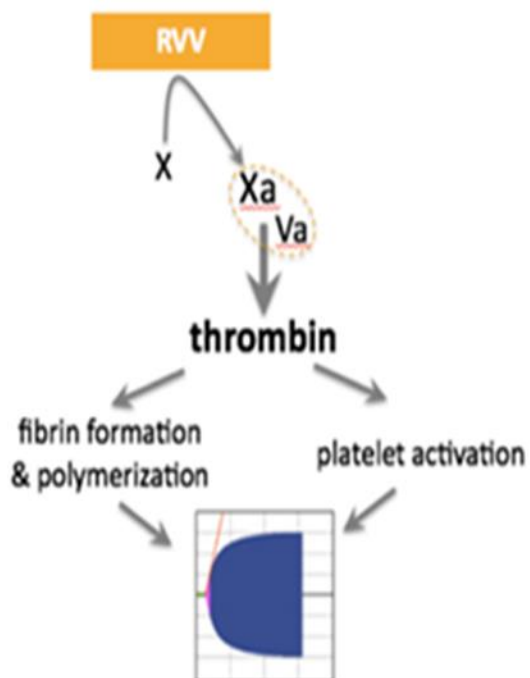
ClotPro® DOAC assays

Exclusion of DOAC activity within 5 min

RVV-test

Detection of clotting via FXa – thrombin

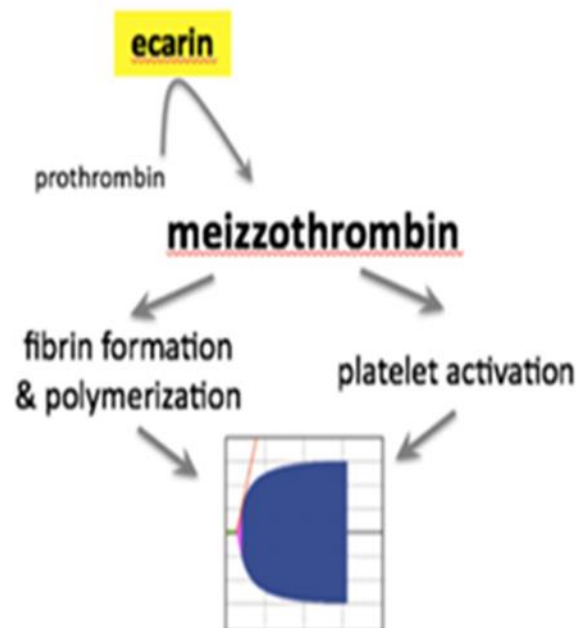
Direct activation of FXa by the russel's viper snake venom (RVV)



ECA-test

Detection of clotting via direct activation of prothrombin

Direct activation of prothrombin by the saw-scaled viper venom





PRIKAZ SLUČAJA. 1.

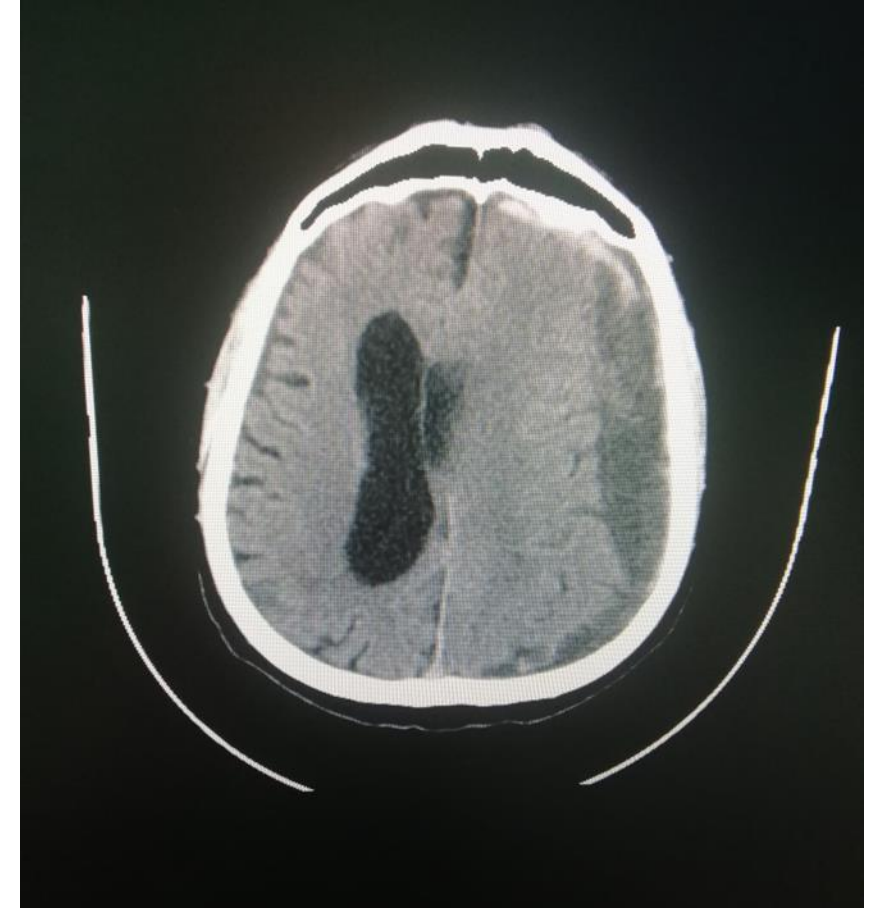
1. Kronični subduralni hematom

M, 77 y, ASA III

Terapija Xalerto (rivaroxaban) 20 mg zbog AF, uzeo 2 dana prije prijema u bolnicu

PV 85%; INR 1,1; Kl.Kr. 103 ml/min

GCS 15, bez motoričke slabosti



CT mozga



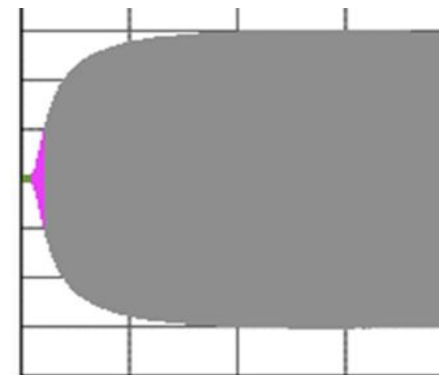
PRIKAZ SLUČAJA. 1.

Date of birth : * ♂
Ward :
Sample No. / QC :
Patient No. :
Test : EX-test
Start time : 29.04.2023 09:17:51 - Run time: 40m:00s (Stopped)
Results :

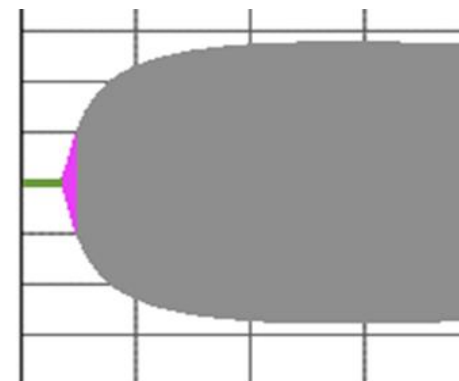
CT	73s	▲ 38-65
A5	50mm	► 39-58
A10	57mm	► 47-64
A20	60mm	► 52-67
MCF	60mm	► 53-68
ML	2%	▼ 2-12

Date of birth : * ♂
Ward :
Sample No. / QC :
Patient No. :
Test : RVV-test
Start time : 29.04.2023 09:34:55 - Run time: 40m:00s (Stopped)
Results :

CT	212s	▲ 48-77
A5	43mm	► 38-55
A10	51mm	► 47-63
A20	55mm	► 53-67
MCF	56mm	► 54-68
ML	2%	► 1-9



Channel: 1
t: EX44774AA c:



Channel: 5
t: RV44683AA c:



OPERATIVNI ZAHVAT ODGOĐEN!



PRIKAZ SLUČAJA, 2.

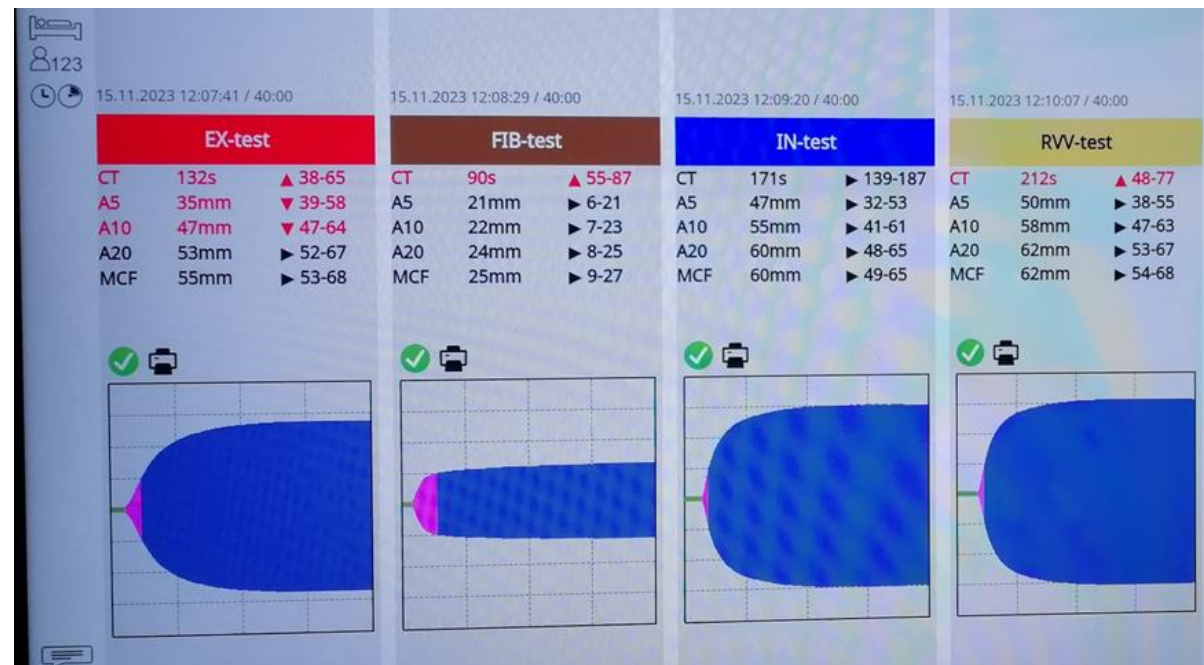
2. Krvareća pseudoaneurizma desne brahijalne arterije

Ž, 73 g, ASA III

Terapija Eliquis (apixaban) 2,5 mg 2 x dne, uzela večer prije prijema u bolnicu

PV 97%, INR 1.0, Kl.Kr 36 ml/min

Hitni operacijski zahvat



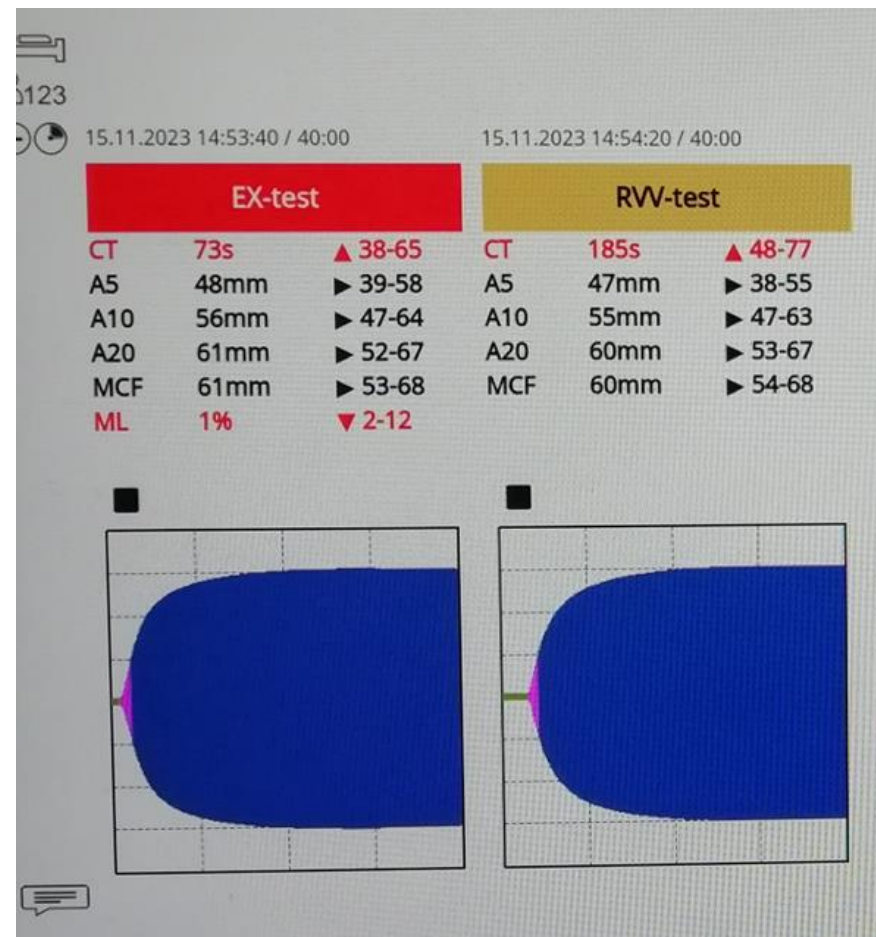


PRIKAZ SLUČAJA, 2.

Terapija:

1500 UI protrombinskog kompleksa

OPERATIVNI ZAHVAT IZVRŠEN





PRIKAZ SLUČAJA, 3.

3. Postoperativna trbušna kila, FA

M, 76 g, ASA III

Terapija Xalerto (rivaroxaban) 20 mg 1 x dne,
uzela ujutro u 7:00 sati prije prijema u bolnicu

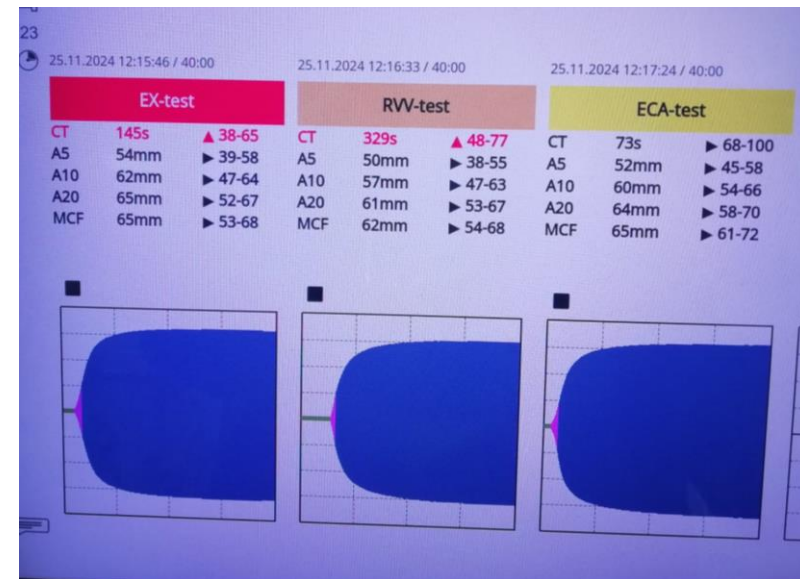
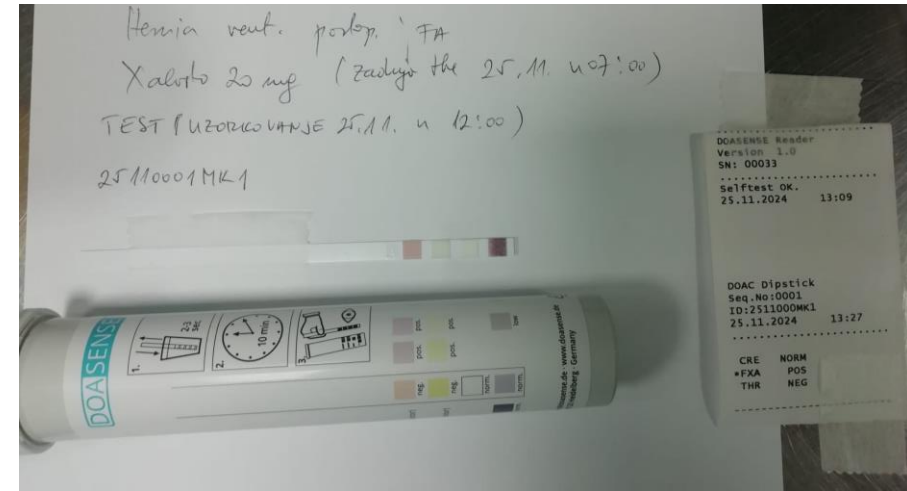
Kreatinin 107, Kl.Kr 57 ml/min

Uzorkovano nakon 5 sati

Konc. DOAK-a 638 ng/ml

Elektivni operacijski zahvat

OPERATIVNI ZAHVAT ODGOĐEN!





PRIKAZ SLUČAJA, 4.

**4. Akutni abdomen, divertikulitis,
FA, Insuf. trikuspidalne valvule teškog stupnja
Kardiomiopatija
Arterijska hipertenzija**

Ž, 64 g, ASA III E

Terapija Pradaxa (dabigatran) 150 mg 2 x dne,
uzela ujutro u 8:00 sati prije prijema u bolnicu

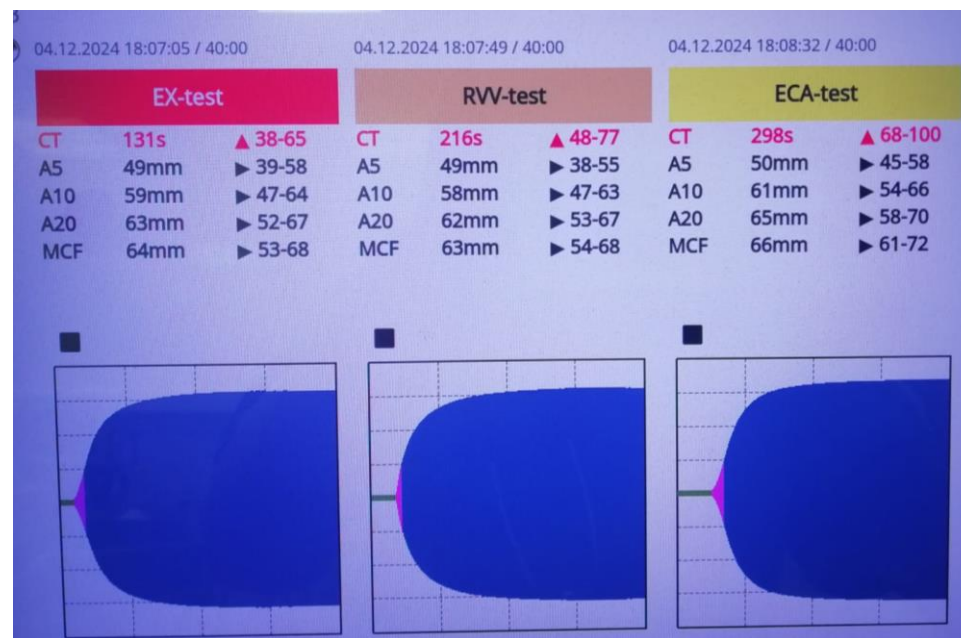
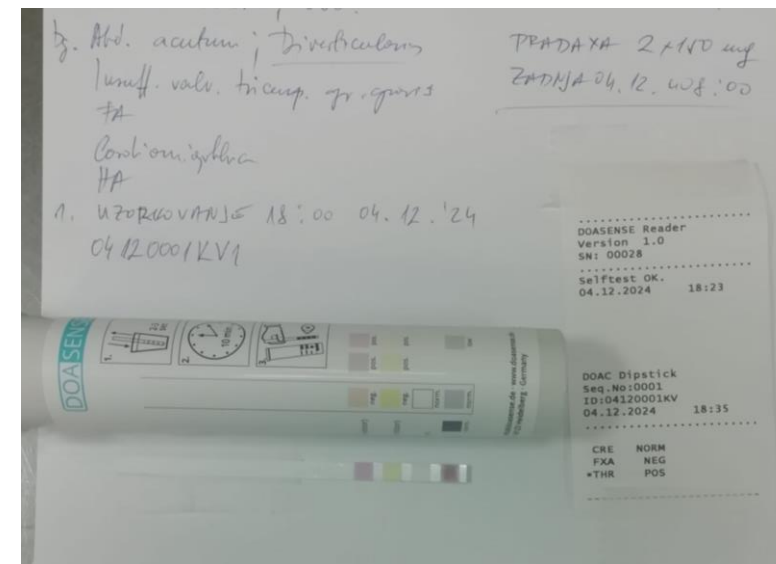
Kreatinin, Kl.Kr ml/min

Uzorkovano nakon 10 sati

Konc. DOAK-a ng/ml

Hitni operacijski zahvat

TERAPIJA: 500 ij PCC





ZAKLJUČAK:

Odluku o primjeni specifičnih ili nespecifičnih antidota DOAK-a olakšava primjena kvalitativnih i kvantitativnih metoda detekcije DOAK-a, koje bi stoga trebale postati standardom u svakodnevnoj kliničkoj praksi

Mini simpozij

**Direktni oralni
antikoagulansi** –
multidisciplinarne indikacije
i perioperativni izazov



KBC Sestre milosrdnice
Zavod za anesteziologiju,
intenzivnu medicinu i liječenje boli
Udruga "Tomislav Halapir"

10. listopada 2025.