Annukka Vahtera
LT, erikoislääkäri
Anestesiologia ja tehohoito, Tampereen yliopisto
Tays, Tehohoito
annukka.vahtera@pirha.fi

Suorat oraaliset antikoagulantit hätätilanteissa

Antitromboottiset lääkkeet, kuten antikoagulantit ja verihiutaleiden estäjät, vähentävät veren hyytymistaipumusta. Niiden käyttöön liittyy kliinisesti merkittävä verenvuotoriski, ja akuuttitilanteessa voi tulla tarve lääkkeen vaikutuksen kumoamiselle. Tässä katsauksessa painopisteenä ovat suorat oraaliset antikoagulantit ja niiden vaikutuksen kumoaminen hätätilanteissa.

Antitromboottiset lääkkeet, kuten antikoagulantit ja verihiutaleiden estäjät, vähentävät veren hyytymistaipumusta (1). Verihiutaleiden estäjät ehkäisevät valtimotukoksia, kun taas antikoagulantteja käytetään laskimotukosten, sydänperäisten embolisaation sekä tekoläppätromboosin hoidossa ja ehkäisyssä. Näiden lääkkeiden käyttö lisää kuitenkin huomattavasti verenvuotoriskiä, erityisesti kallonsisäisten vuotojen osalta.

Antikoagulantteihin kuuluvat K-vitamiiniantagonistit, hepariinit sekä suorat antikoagulantit. Ne vaikuttavat veren hyytymisjärjestelmään tyypillisesti estämällä joko aktivoitunutta hyytymistekijä X:ää (FXa) tai trombiinia (FIIa).

K-vitamiiniantagonisteista ainoa kliinisessä käytössä oleva valmiste on varfariini. Se inhiboi K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden (FII, FVII, FIX ja FX) synteesiä. (2) Varfariinin terapeuttista vaikutusta seurataan INR-mittauksilla, ja siihen voivat vaikuttaa esimerkiksi potilaan ruokavalio sekä mahdolliset lääkeinteraktiot. (3) Lääkkeen käyttö edellyttääkin säännöllistä verikoeseurantaa.

Suorien oraalisten antikoagulanttien (direct oral anticoagulant, DOAC) käyttö on lisääntynyt erityisesti eteisvärinään liittyvän embolisaation estossa. Tämä johtuu niiden ennustettavasta farmakokinetiikasta, vähäisistä lääkeaineinteraktioista sekä siitä, ettei niiden tehoa tarvitse rutiininomaisesti monitoroida. Lisäksi DOAC-lääkkeisiin liittyy pienempi vuotokomplikaatioriski verrattuna perinteisiin antikoagulantteihin. (4) Erityisesti kallonsisäiset vuodot ovat harvinaisempia ja johtavat harvemmin kuolemaan varfariiniin verrattuna. Tästäkin huolimatta DOACin käytön yhteydessä ilmenneen aivoverenvuodon sairaalakuolleisuus on korkea, 26 %. (5)

Andeksaneetti alfan eliminaatio munuaisten kautta on vähäistä.

Tällä hetkellä Euroopassa käytössä olevia DOACeja ovat dabigatraani, joka on ainoa suora trombiinin estäjä sekä FXa-estäjät rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani. Näiden farmakologisia ominaisuuksia esitellään taulukossa 1.

Antikoagulaatiovaikutuksen monitorointi

Suorien oraalisten antikoagulanttien tehoa ei yleensä tarvitse seurata rutiininomaisesti, mutta hätätilanteissa voi olla tarpeen arvioida lääkeaineen todellinen antikoagulaatiovaikutus (6). Farmakologisista ominaisuuksista johtuen (taulukko 1) plasman lääkeainepitoisuuksissa voi esiintyä jopa 30–40 %:n vaihtelua. Tämä korostuu erityisesti potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, huomattava ylipaino tai samanaikainen lääkitys, joka vaikuttaa DOAC-valmisteiden metaboliaan. (7) Tavanomaiset hyytymistutkimukset, kuten PT, APTT ja INR, eivät sovellu DOACien vaikutuksen arviointiin. Myöskään ROTEM ja TEG eivät ole riittävän herkkiä, vaikka ne voivat osoittaa hyytymisprosessin käynnistymisvaiheen viivästymistä. (8)

Suorien FXa-estäjien pitoisuuksien arviointiin soveltuvat parhaiten kromogeeniset anti-FXa-määritykset, erityisesti silloin, kun käytössä on lääkeainekohtaisia kalibraattoreita. Dabigatraanin funktionaalinen pitoisuus voidaan mitata P-Dabi-Ta-testillä (dabigatraani, funktionaalinen konsentraatio). Tällä hetkellä näiden testien terapeuttisia viitealueita ei ole kuitenkaan vakiinnutettu. (9) Havainnoivien tutkimusten perusteella DOAC-pitoisuus näyttää vaikuttavan invasiivisten toimenpiteiden ja leikkausten turvallisuuteen. Kun pitoisuus ylittää 50 ng/ml, vuotoriski kasvaa, kun taas pitoisuuden ollessa alle 30 ng/ml, invasiivinen toimenpide voidaan todennäköisesti suorittaa turvallisesti.

Suorien oraalisten antikoagulanttien vaikutuksen kumoaminen

Suorille oraalisille antikoagulanteille on kehitetty vasta viime vuosina spesifisiä vastalääkkeitä. Niiden tehoon ja turvallisuuteen liittyy kuitenkin edelleen epävarmuuksia, eikä tutkimusnäyttö ole yksiselitteistä. Tämän vuoksi tietyissä tilanteissa voidaan yhä turvautua epäspesifisiin farmakokineettisiin menetelmiin. Varhain annettuna aktiivihiili voi estää DOACin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja siten pienentää sen systeemistä biologista hyötyosuutta, mikäli lääkkeen nauttimisesta on kulunut vain lyhyt aika. (10) Aktiivihiilen vaikutus säilyy pitkään, mutta erityisesti kirurgisiin toimenpiteisiin liittyvissä tilanteissa on huomioitava paasto-ohjeet ja aspiraation riski.

Hemodialyysi ei ole tehokas menetelmä suorien FXa-estäjien poistamiseksi, sillä nämä lääkeaineet sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin. (11) Sen sijaan dabigatraani voidaan poistaa elimistöstä tehokkaasti hemodialyysin avulla.

Protrombiinikompleksivalmisteet

Protrombiinikompleksivalmisteet (prothrombin complex concentrate, PCC) ovat plasmasta valmistettuja valmisteita, jotka sisältävät hyytymistekijät FII (protrombiini), FIX ja FX sekä valmisteesta riippuen vaihtelevia määriä FVII:tä. (12) Neljän tekijän protrombiinikompleksivalmisteet (4F-PCC) sisältävät kaikki edellä mainitut K-vitamiinista riippuvat hyytymistekijät sekä pieniä määriä proteiineja C ja S, kun taas kolmen tekijän valmisteet eivät sisällä FVII:tä. PCC-valmisteita on perinteisesti käytetty varfariinin antikoagulaatiovaikutuksen kumoamiseen.

DOAC-lääkkeisiin liittyy pienempi vuotokomplikaatioriski verrattuna perinteisiin antikoagulantteihin.

Viime vuosina erityisesti 4F-PCC-valmisteet ovat nousseet off label -vaihtoehdoksi DOAC-lääkkeisiin liittyvien verenvuotojen hoidossa. In vitro -tutkimukset ja vapaaehtoisilla tehdyt kokeet ovat osoittaneet, että 4F-PCC voi palauttaa trombiinin muodostuksen DOAC-lääkitystä saaneilla potilailla, vaikka vaikutuksen voimakkuus riippuu verenkierron DOAC-pitoisuudesta. (13) Näiden valmisteiden on todettu lisäävän trombiinin tuotantoa tarjoamalla suuria määriä hyytymistekijöitä, mikä voi osittain kompensoida FXa-estäjien aiheuttamaa antikoagulaatiovaikutusta.

Tutkimusnäyttö PCC-valmisteiden käytöstä DOAC-lääkkeiden yhteydessä perustuu pääasiassa retrospektiivisiin tutkimuksiin. (14) Niiden perusteella hemostaattinen teho on noin 80 %, ja tromboemboliariski noin 4 %. Lisäksi 4F-PCC vaikuttaa tehokkaalta myös ennaltaehkäisevässä

>>

käytössä potilailla, joilla on DOAC-lääkitys ja jotka tarvitsevat kiireellisen toimenpiteen.

4F-PCC:n optimaalinen annostus DOAC-vaikutuksen kumoamisessa on kuitenkin edelleen epäselvä. Tutkimuksissa on käytetty joko painoon perustuvaa annosta (25–50 IU/kg) tai vakioannosta (2000 IU). Retrospektiivisten tutkimusten meta-analyysissä, joka sisälsi 25 tutkimusta ja 1760 potilasta, ei havaittu merkittäviä eroja hemostaattisessa tehossa, tromboembolisissa tapahtumissa tai kuolleisuudessa eri annostelustrategioiden välillä, vaikka kiinteä annos (2000 IU) oli keskimäärin pienempi kuin painoon perustuva annos. (15)

Idarutsitsumabi

Idarutsitsumabi on monoklonaalinen vasta-ainefragmentti, joka kumoaa dabigatraanin ja sen metaboliittien antikoagulanttivaikutuksen sitoutumalla niihin tehokkaasti ja spesifisesti (11). Sen affiniteetti dabigatraaniin on noin 300 kertaa suurempi kuin dabigatraanin affiniteetti trombiiniin.

Valmisteen viralliset käyttöaiheet ovat tilanteet, joissa potilaalla on hengenvaarallinen tai vaikeasti hallittava verenvuoto, esimerkiksi kallonsisäinen, retroperitoneaalinen tai silmänsisäinen vuoto.

Sen käyttöä tukee myös European Stroke Organisation (ESO), joka suosittelee idarutsitsumabia aikuispotilaille, joilla todetaan dabigatraanin käyttöön liittyvä aivoverenvuoto. (16) Lisäksi valmistetta käytetään silloin, kun potilas tarvitsee välittömästi hätäleikkauksen tai muun kiireellisen invasiivisen toimenpiteen. Annostus on 5 grammaa, joka annetaan laskimoon kahtena peräkkäisenä 2,5 gramman (50 ml) infuusiona 5–10 minuutin välein.

Idarutsitsumabin annon jälkeen dabigatraanipitoisuus (P-Dabi-Ta) normalisoituu yleensä nopeasti. Käytön yhteydessä on kuitenkin huomioitava, että dabigatraani voi vapautua uudelleen verenkiertoon ekstravaskulaaritilasta (niin sanottu rebound-ilmiö), mikä voi johtaa dabigatraanipitoisuuden kohoamiseen uudelleen. (17) Tälle altistavat erityisesti korkea lähtötilanteen dabigatraanipitoisuus, esimerkiksi yliannostuksen yhteydessä, sekä munuaisten vajaatoiminta. Kriittisissä tilanteissa voidaan näissä tapauksissa harkita idarutsitsumabin antamista uudelleen.

DOAC-pitoisuus vaikuttaa invasiivisten toimenpiteiden ja leikkausten turvallisuuteen.

Idarutsitsumabi on ollut markkinoilla vuodesta 2016. Satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia sen tehosta tai turvallisuudesta verrattuna tavanomaiseen hoitoon ei kuitenkaan ole julkaistu. Sen myyntilupa pohjautuu REVERSE-AD-tutkimukseen, jossa arvioitiin idarutsitsumabin vaikutusta dabigatraanin kumoutumiseen. (18) Tutkimukseen osallistui lopulta 503 dabigatraania käyttävää potilasta, jotka tarvitsivat joko välitöntä leikkaushoitoa tai heillä oli henkeä uhkaava verenvuoto. Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttuja oli hyytymisparametrien (dilute thrombin time, dTT ja ecarin clotting time, ECT) normalisoituminen neljän tunnin kuluessa lääkkeen annosta. Tutkimuksessa todettiin, että hyytymisarvojen normalisoitu-

Muuttuja	Dabigatraani (Pradaxa ®)	Rivaroksabaani (Xarelto®)	Apiksabaani (Eliquis®)	Edoksabaani (Lixiana®)
Estää	Trombiini	FXa + protrombinaasi	FXa + protrombinaasi	Xa
Annostelutiheys	2 x/vrk	1 x/vrk	2 x/vrk	1 x/vrk
Tmax t	1,5–3	2–4	3–4	1–2
Jäännöspitoisuus t	12	24	12	24
Puoliintumisaika t	12–14	5–9	10–14	9–11
Munuaispuhdistuma %	80	40	27	50
Interaktiot	Harvinaisia	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4/5

Taulukko 1. Suorien oraalisten antikoagulanttien farmakologinen vertailu.

misen mediaaniaika oli 2,5 tuntia ja leikkauspotilailla hemostaasi arvioitiin normaaliksi 93 %:lla. Ensimmäisten viiden vuorokauden aikana ei raportoitu vakavia tromboembolisia haittatapahtumia kummassakaan ryhmässä. 30 vuorokauden riski tromboembolisille komplikaatioille oli 4,8 %. Näistä potilaista suurimmalle osalla ei ollut aloitettu antikoagulanttilääkitystä uudelleen.

Andeksaneetti alfa

Andeksaneetti alfa on ihmisen hyytymistekijä Xa:n (FXa) rekombinanttimuoto, jolta puuttuu FXa:n entsyymiaktiivisuus ja siten varsinainen koagulaatiovaikutus. Se kumoaa suoraan FXa:ta estävien antikoagulanttien, kuten apiksabaanin ja rivaroksabaanin, vaikutuksen spesifisesti. Andeksaneetti alfan eliminaatio munuaisten kautta on vähäistä, ja sen on todettu hajoavan noin tunnissa verenkierrossa endogeenisten proteaasien vaikutuksesta.

Andeksaneetti alfa toimii niin sanottuna houkutuslintuna: se sitoo itseensä suorat FXa-estäjät, jolloin nämä eivät enää pääse estämään elimistön omaa FXa:ta. Tämän seurauksena antikoagulaatiovaikutus poistuu. Andeksaneetti alfan käyttöön liittyy kuitenkin huomattava tromboembolisten komplikaatioiden riski (10–27 %). Tämän ajatellaan johtuvan siitä, että FXa:ta jäljitellessään andeksaneetti alfa myös inhiboi kudostekijän polun estäjää (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), mikä voi johtaa hyperkoagulaatioon. (19) Lisäksi käytön yhteydessä on havaittu muun muassa kohonneita D-dimeeripitoisuuksia.

Suorien hyytymistekijä Xa:n estäjien, kuten apiksabaanin ja rivaroksabaanin, lääkevaikutuksen nopea kumoaminen voi olla tarpeen silloin, kun potilaalla on henkeä uhkaava tai hallitsematon vakava verenvuoto ja antikoagulanttivaikutus on todennäköinen. Edoksabaani ei ole ollut mukana potilastutkimuksissa, eikä sen vaikutuksen kumoamisesta andeksaneetti alfalla ole riittävästi näyttöä. Kumoamista harkitaan erityisesti silloin, kun kyseessä on kallonsisäinen, retroperitoneaalinen, silmänsisäinen tai alemman ruoansulatuskanavan verenvuoto, jota ei pystytä hallitsemaan muilla keinoin. Valmiste ei myöskään sovellu kiireellisten leikkausten esihoidoksi, eikä sillä ole virallista käyttöaihetta edoksabaanin lääkevaikutuksen kumoamiseen.

Apiksabaanin tai rivaroksabaanin vaikutuksen katsotaan olevan todennäköinen, jos lääkkeen otosta on kulunut alle 12 tuntia tai jos lääkkeen kumuloitumista epäillään vaikean munuaisten vajaatoiminnan (eGFR alle 30 ml/min) tai maksan vajaatoiminnan vuoksi. Jos rivaroksabaanin pitoisuus (P-aFXaRiv) tai apiksabaanin pitoisuus (P-aFXaApi) on alle 40–50 mikrogrammaa litrassa, tai jos P-AntiFXa on alle 0,3 IU/ml, andeksaneetti alfasta ei ole hyötyä verenvuodon hoidossa. Suositeltu andeksanaatti alfan annos on joko 400 mg tai 800 mg riippuen käytetystä apiksabaani- tai rivaroksabaaniannoksesta sekä viimeisestä lääkeannoksesta kuluneesta ajasta.

Andeksaneetti alfa hyväksyttiin kliiniseen käyttöön rajoitetusti vuonna 2018 faasin 4 tutkimuksen perusteella, jossa sen tehoa arvioitiin veren hyytymisparametrien pohjalta. (20) Sen jälkeen andeksaneetti alfan kliinistä tehoa on tutkittu satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (ANNEXA-I) (21). Tähän osallistui 530 potilasta, joilla oli spontaani aivoverenvuoto ja jotka olivat saaneet apiksabaania, rivaroksabaania tai edoksabaania edeltävän 15 tunnin aikana. Leikkaushoitoa tarvitsevat potilaat rajattiin pois, samoin kuin potilaat, joiden neurologinen status arvioitiin huonoksi (GCS < 7 tai NIHSS > 35). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko andeksaneetti alfaa (n = 263) tai tavanomaista hoitoa (n = 267) kuuden tunnin sisällä oireiden alkamisesta. Tavanomaista hoitoa ei määritelty ja se saattoi sisältää PCC-valmistetta paikallisten käytänteiden mukaisesti.

Hemodialyysi ei ole tehokas menetelmä suorien FXa-estäjien poistamiseksi.

Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana oli riittävän hemostaasin saavuttaminen 12 tunnin kohdalla, mikä määriteltiin hematooman kasvun (≤ 35 %), NIHSS-pisteiden nousun (< 7) sekä pelastavien hoitotoimenpiteiden puuttumisen perusteella. Tutkimus keskeytettiin ennalta määritellyn väliarvioinnin jälkeen tehovaatimusten täytyttyä (p < 0,031).

Lopullisessa analyysissä tehokas hemostaasi saavutettiin andeksaneetti alfa -ryhmässä 67 %:lla potilaista ja tavanomaisen hoidon ryhmässä 53,1 %:lla (ero 13,4 prosenttiyksikköä; 95 % luottamusväli 4,6–22,2; p = 0,003). Hematooman kasvu ≥ 12,5 ml tai kuolema 12 tunnin

>>

sisällä esiintyi harvemmin andeksaneetti alfa- kuin vertailuryhmässä (11,1 % vs. 16,8 %). Kuitenkaan 30 päivän kuolleisuudessa (27,8 % vs. 25,5 %, p = 0,51) tai toimintakyvyssä (modified Rankin scale ≤ 3; 28,0 % vs. 30,9 %) ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa.

Tromboembolisia tapahtumia esiintyi useammin andeksaneetti-ryhmässä kuin vertailuryhmässä (10,3 % vs. 5,6 %; p = 0,048), erityisesti iskeemisten aivoinfarktien osalta (6,5 % vs. 1,5 %). Tulosten tulkintaa rajoittavat avoin tutkimusasetelma sekä tavanomaisen hoidon epäyhtenäisyys. Edoksabaania saaneiden potilaiden määrä oli vähäinen, eikä tämän lääkkeen kumoamisesta voida tehdä varmoja johtopäätöksiä. Koska tutkimukseen ei otettu potilaita, joille oli suunniteltu leikkaushoitoa, tuloksia ei voida yleistää operatiivisiin potilaisiin. Lisäksi on huomioitava, että vertailuryhmän potilaista 85,5 % sai PCC-valmistetta.

ANNEXA-I-tutkimuksen tuloksiin liittyvien epävarmuuksien vuoksi andeksaneetti alfan myyntilupa on edelleen ehdollinen, ja valmistajalta edellytetään lisätutkimuksia. Myös ESO toteaa, että FXa-estäjiä (apiksabaani, edoksabaani, rivaroksabaani) käyttävillä aikuispotilailla, joilla on akuutti spontaani kallonsisäinen verenvuoto, andeksaneetti alfan kliininen hyöty–haittasuhde on toistaiseksi epävarma. (16) Tämän vuoksi ESO suosittelee ensisijaisesti potilaiden rekrytoimista satunnaistettuihin kontrolloituihin tutkimuksiin valmisteen vaikutusten arvioimiseksi.

Tuoreimman Akuuttihoidon lääkkeet -oppaan mukaan andeksaneetti alfan käyttö on perusteltua vain tilanteissa, joissa sen antaminen on selvästi hengen pelastava toimenpide tai voi estää pysyvän vammautumisen (22). Valmiste ei sovellu kiireellisten leikkausten esihoidoksi, eikä sitä tule käyttää huonoennusteisissa tilanteissa. Ennen hoidon aloittamista on arvioitava potilaan yksilöllinen tukosriski sekä mahdolliset aiemmat tromboottiset tapahtumat. Antikoagulaatiohoito suositellaan aloitettavaksi noin 24 tunnin kuluttua, kun potilaan kliininen tila on vakaa ja riittävä hemostaasi on saavutettu. ■

Viitteet

1. Mustonen P, Puurunen M. Mitä jokaisen lääkärin olisi hyvä tietää uusista antitromboottisista lääkkeistä. Aikakaus
2. kirja Duodecim. 2012 (128)(7):707–18.
3. Bell RG, Sadowski JA, Matschiner JT. Mechanism of action of warfarin. Warfarin and metabolism of vitamin K1. Biochemistry. 1972 May 9;11(10):1959–61.
4. Holford NHG. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin: Understanding the Dose-Effect Relationship. Clin Pharmacokinet. 1986;11(6):483–504.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, ym. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
6. Inohara T, Xian Y, Liang L, ym. Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non–Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality. JAMA. 2018 Feb 6;319(5):463.
7. Dunois C. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). Biomedicines. 2021 Apr 21;9(5):445.
8. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, ym. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients. J Am Coll Cardiol. 2014 Feb;63(4):321–8.
9. Fontana P, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, ym. Impact of rivaroxaban on point-of-care assays. Thromb Res. 2017 May;153:65–70.
10. Levy JH, Ageno W, Chan NC, ym. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2016 Mar;14(3):623–7.
11. Exner T, Rigano J, Favaloro EJ. The effect of DOACs on laboratory tests and their removal by activated carbon to limit interference in functional assays. Int J Lab Hematol. 2020 Jun;42(S1):41–8.
12. Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Nat Rev Cardiol. 2018 May;15(5):273–81.
13. Levy JH, Douketis J, Steiner T, ym. Prothrombin Complex Concentrates for Perioperative Vitamin K Antagonist and Non–vitamin K Anticoagulant Reversal. Anesthesiology. 2018 Dec;129(6):1171–84.
14. Shaw JR, Castellucci LA, Siegal D, Carrier M. DOAC–associated bleeding, hemostatic strategies, and thrombin generation assays - a review of the literature. J Thromb Haemost. 2023 Mar;21(3):433–52.
15. Milioglou I, Farmakis I, Neudeker M, ym. Prothrombin complex concentrate in major bleeding associated with DOACs; an updated systematic review and meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2021 Nov;52(4):1137–50.
16. Chiasakul T, Crowther M, Cuker A. Four-factor prothrombin complex concentrate for the treatment of oral factor Xa inhibitor-associated bleeding: a meta-analysis of fixed versus variable dosing. Res Pract Thromb Haemost. 2023 Feb;7(2):100107.
17. Steiner T, Purrucker JC, de Sousa DA, ym. European Stroke Organisation (ESO) and European Association of Neurosurgical Societies (EANS) guideline on stroke due to spontaneous intracerebral haemorrhage.
18. Melicine S, Billoir P, Faille D, ym. Dabigatran-reversal failure using standard dose of idarucizumab: a systematic review and meta-analysis of cases. Res Pract Thromb Haemost. 2023 Jul;7(5):100201.
19. Pollack CV, Reilly PA, Van Ryn J, ym. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. N Engl J Med. 2017 Aug 3;377(5):431–41.
20. Lu G, Lin JP, Curnutte JT, Conley PB. Effect of Andexanet-TFPI Interaction on in Vitro Thrombin Formation and Coagulation Markers in the TF-Pathway. Blood. 2017 Dec 7;130(Suppl_1):629–629.
21. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, ym. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med. 2019 Apr 4;380(14):1326–35.
22. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, ym. Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. N Engl J Med. 2024 May 16;390(19):1745–55.
23. Sivula M, Vahtera A. Andeksaneetti alfa. www.terveyskirjasto.fi. Akuuttihoidon lääkkeet. Kustannus Oy Duodecim. 4.6.2025