

Szerzett vérzékenységi állapotok : az antikoagulált beteg – vérzésveszély és vérzések kezelése, hatásfelfüggesztés, műtéti előkészítés

Dr. Marton Imelda PhD

.



Szegedi Tudományegyetem

II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ
Hematológia Osztály, Transzfuziológiai Tanszék



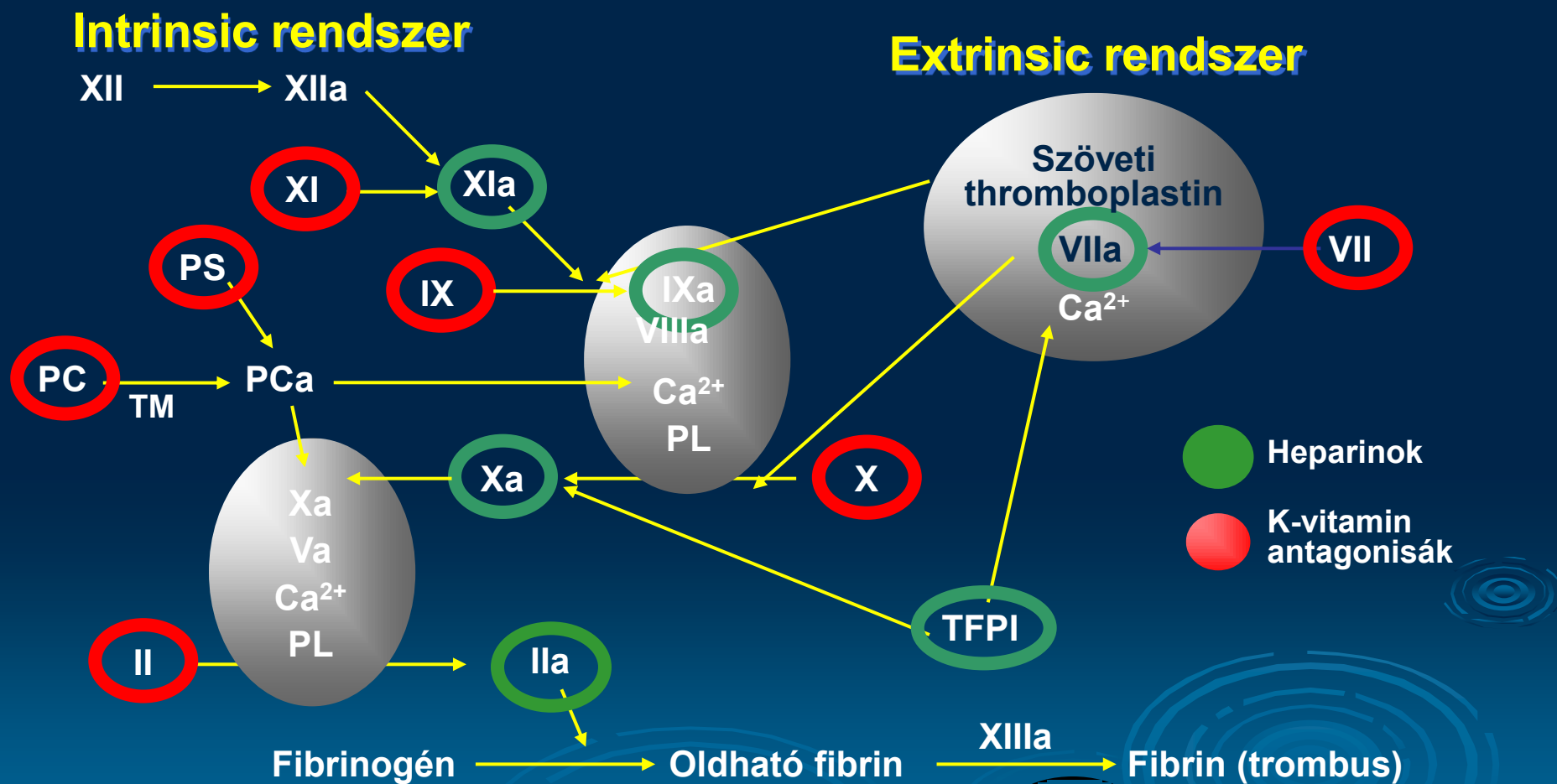
A súlyos és halálos vérzések aránya magas a KVA-t szedő PF betegeknel

Vizsgálati populáció	Betegek (n)	Súlyos vérzés aránya (%/év)	Halálos vérzés (%)
Warfarin szedést kezdők ¹	125,195	3.8	1.6
VKA szedést kezdők ²	820	6.5	2.3
VKA szedést kezdők ³	682	6.0	1.0
Warfarin használók ⁴	261	5.3*	0.4
Coumarin derivátum használók ⁵	10,757	7.2	0.3

*Az első évben.

1. Gomes T et al. CMAJ. 2013;185(2):E121–127; 2. Beyth RJ et al. Am J Med. 1998;105(2):91–99;
3. Steffensen FH et al. J Intern Med. 1997;242(6):497–503; 4. Gitter MJ et al. Mayo Clin Proc. 1995;70(8):725–733;
5. Linkins LA et al. Ann Intern Med. 2003;139(11):893–900;

Antitcoagulans szerek: többszörös hatások a koagulációs kaszkádra



Antikoagulánsok

Hagyományos , több
támadáspontú (multi target
drugs) antikoagulánsok

Új antikoagulánsok, egy
támadáspont (single target drugs)

◆ anti Xa + anti IIa hatás

- Heparin, LMWH

◆ II, VII, IX, X, PC, PS

- K vitamin antagonisták (Syncumar, Warfarin)

• szelektív Xa gátlás (szabad és kötött)

- **Rivaroxaban**, Apixaban, Edoxaban- oralis
- (Fondaparinux, Idrabiotaparinux-parent.)

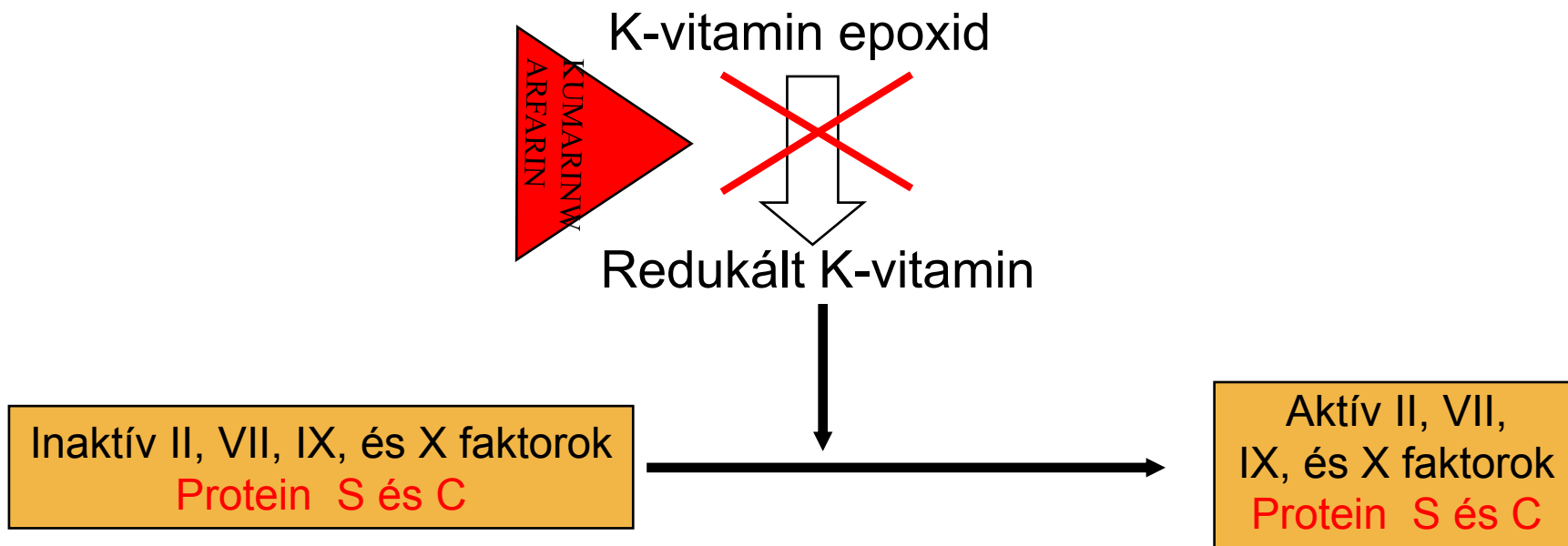
szelektív IIa (trombin) gátlás (szabad és kötött):

- **Dabigatran**-oralis

(Bivalirudin, Lepirudin parent.)

Kumarinok hatásmechanizmusa

A K-vitamin dependens alvadási faktorok szintézisének gátlása:

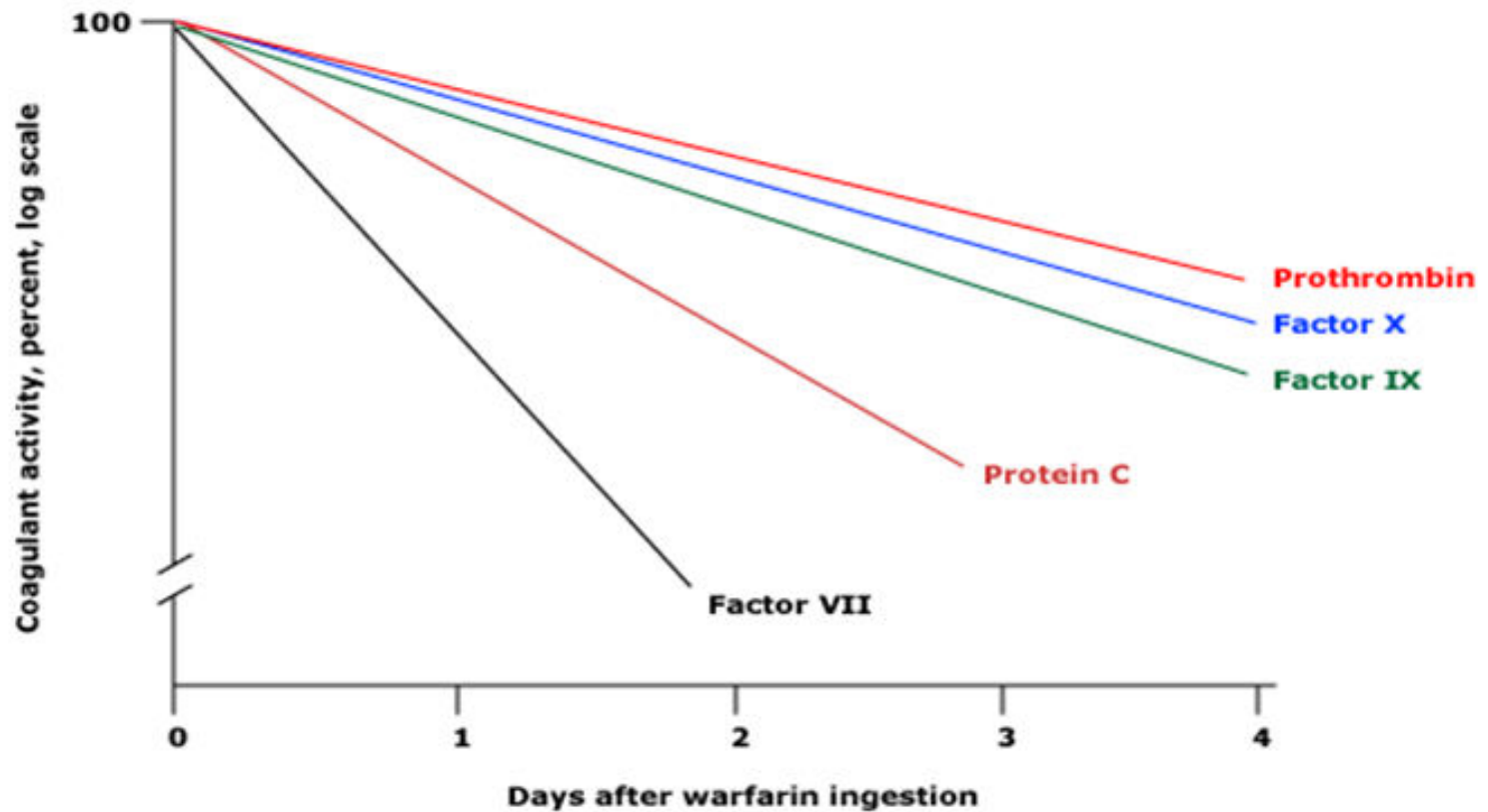


Félélettíidő:

FVII	6 óra
FIX	24 óra
FX	40 óra
FII	96 óra
PC	6 óra
PS	12 óra

Döntő az anti-FII hatás. A kumarin-terápia a kezelés első 72 órájában thrombogen

Kumarinok hatása a véralvadási fehérjék aktivitására



A klasszikus antikoaguláns terápia vázlata vénás thromboemboliában

**UFH vagy
LMWH**



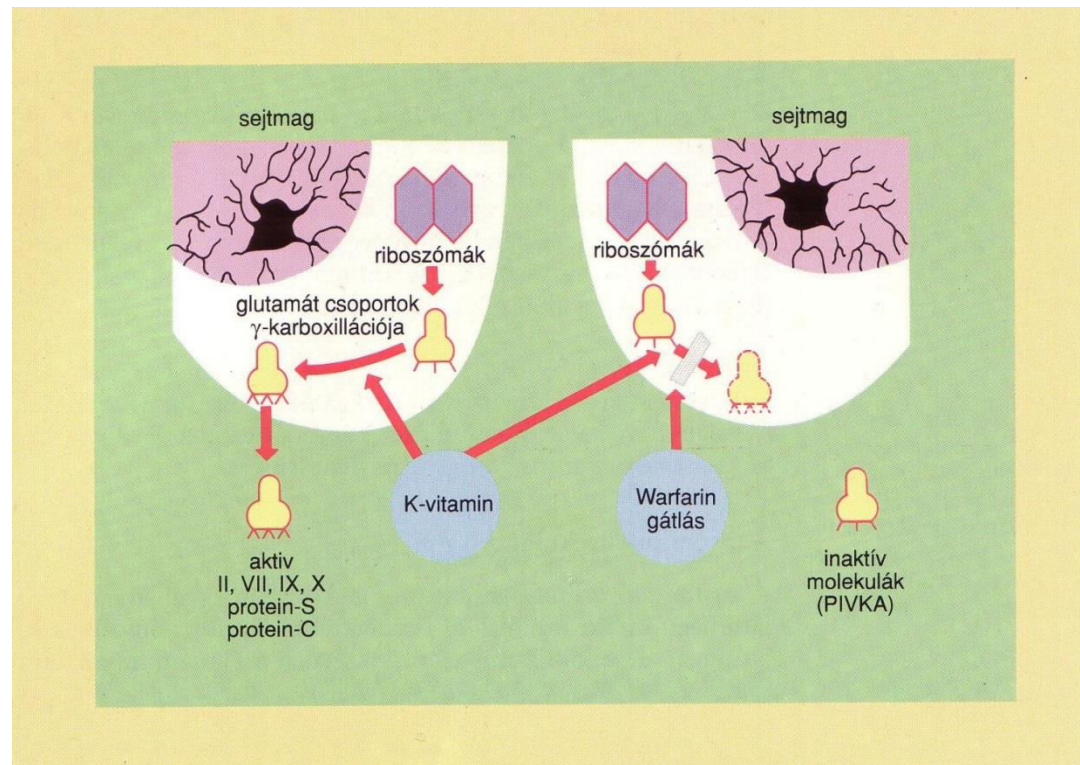
KUMARIN



INR > 2.0 két egymást követő napon

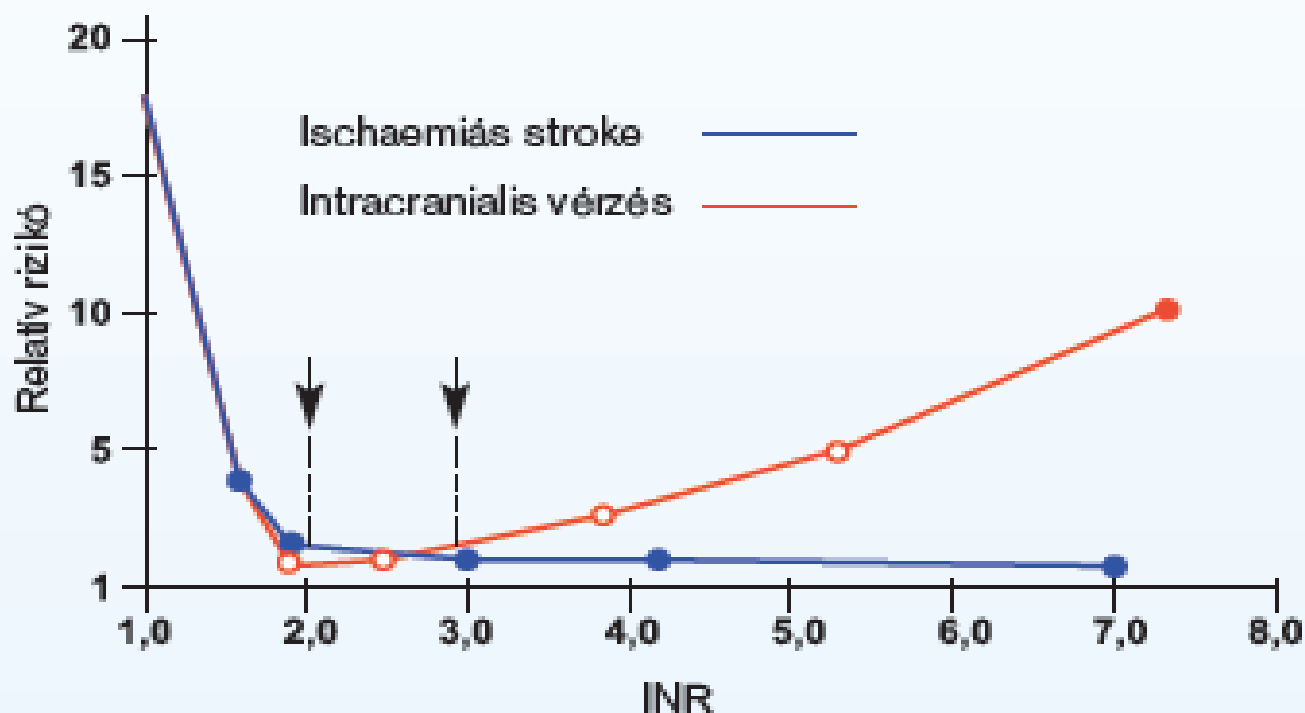
VKAs (kumarinok)

- **hatáskezdet lassú** (2-5nap),
hosszú felezési idő
- **metabolizmus genetikai**
variációi : dózis-válasz
variabilitása intra és
interpersonalisan
- intervenciók kapcsán
dózismódosítás vagy
bridging
- étel és gyógyszer
interakciók
- állandó **labor. kontrollt**
igényel
- **szűk terápiás ablak**



Biztonságosság (hatástalanság vs. vérzékenység)

Az ischaemiás stroke és az intracranialis vérzés rizikója pitvarfibrilláció esetén az antikoaguláció intenzitásának függvényében.²



VKA interakciók

◆ Hatásfokozódás:

Minden nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) úgymint azapropazon, fenilbutazon, feprazon, ibuprofen, flurbiprofen, indometacin, mefenamic sav, piroxicam, sulindak

Fájdalomcsillapítók: dextropropoxyphene, diflunisal, paracetamol (a hatás 1-2 hetes folyamatos kezelés után jelentkezik), tramadol

Antiarrhythmás szerek: amiodaron, propafenon, kinidin, ,

Antibakteriális szerek: amoxicillin, azithromycin, aztreonam, cefalexin, cefamandol, cefmenoxim, cefmetazol, cefoperazon, cefuroxim, ciprofloxacin, clarithromycin, doxiciklin, eritromycin, gatifloxacin, grepafloxacin, isoniazid, kloramfenikol, kotrimoxazol, latamoxef, levofloxacin, metronidazol, moxifloxacin, nalidixin sav, neomycin, norfloxacin, ofloxacin, roxithromycin, sulfafurazol, sulfametizol, sulfametoxazol-trimetoprim, szulfonamidok (például sulfafenazol, sulfinpyrazon), tetraciklin

Antidepresszánsok: amitriptilin, diklorálfenazon, nortriptilin,

Antikoagulánsok: argatroban, lepirudin

Gombaellenes szerek: flukonazol, itraconazol, ketokonazol, mikonazol (orálisan használandó gélként is)

Köszvényellenes szerek: allopurinol, szulfinpirazon

Daganetellenes és immunmoduláns szerek: Cabecitabine, cyclophosphamid, etoposid, fluorouracil, flutamid, ifosfamid, leflunomid, methotrexat, sulofenur, tamoxifen, tegafur, trastuzumab

Cardiovascularis szerek: digoxin, metolazon, propranolol

Gastrointestinalis szerek: cimetidin, omeprazol

Lipidszintet módosító szerek: bezafibrat, clofibrat, fenofibrat, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, simvastatin

Szedatívumok és hypnoticumok: chloral hydrate, ethchlorvynol, glutetimid,, triclofos,

Vitaminok: A-vitamin, E-vitamin

Egyéb: aminoglutetimid, carboxyuridin, , kodein, danazol, disulfiram, fenformin,, fenylamidol, fluvoxamin, orális fogamzásgátlók, glucagon, influenza vakcina, interferon alpha és beta, metilfenidát, oxifenbutazon, proganil, kinin, (anabolic and androgenic) szteroid hormonok, (dextro)thyroxin, sucralfát, tolbutamid, troglitazon, valproinsav, zafirlukast

Jelentések alapján feltételezhető, hogy a noszkapin és a glukozamin kondroitin-szulfáttal, vagy anélkül növelhetik a warfarin-kezelésben részesülő betegek INR-értékeit.

◆ Hatáscsökkenés:

Antibakteriális szerek: cloxacillin, dikloxacillin, nafcillin, rifampicin

Antiepileptikumok: carbamazepin, phenobarbital, primidon

Daganetellenes és immunmoduláns szerek: azathioprin, ciclosporin, mercaptopurin, mitotan

Anxiolitikumok, szedatívumok, hypnoticumok és antipsychoticumok: barbiturátok, chlórdiazepoxid

Diureticumok: chlortalidon, spironolakton

Egyéb: disopiramid, griseofulvin, mesalazin, nevipramin, trazodon, C-vitamin

Az antikoaguláns hatás gátlását és fokozódását is leírták fenitoin, ACTH és kortikoszteroidok esetében.

Növényi anyagok potencírozhatják a warfarin hatását, mint pl. a ginkgo (Ginkgo biloba), fokhagyma (Allium sativum), kínai angyalgöyökér (Angelica sinensis, kumarint tartalmaz), papaya (Carica papaya), vagy a zsálya (Salvia miltiorrhiza, csökkenti a warfarin kiválasztását), illetve csökkentik, mint pl. ginzeng (Panax spp.).

A warfarin hatása csökkenhet az orbáncfű készítmények egyidejű alkalmazásával, ami az orbáncfű enziminduktor hatása miatt következik be.

Ezért orbáncfű tartalmú növényi készítményt nem szabad kombinálni a warfarin kezeléssel. Az indukáló hatás két héttel az orbáncfű tartalmú kezelés megszakítása után is fennállhat. Amennyiben a beteg orbáncfű tartalmú készítményt szed, ezt abba kell hagynia és az INR-értéket ellenőrizni kell. Az INR-értéket szigorúan monitorozni kell, mivel értéke az orbáncfű tartalmú szer abbahagyása után megemelkedhet. A warfarin dózisát ennek megfelelően kell módosítani.

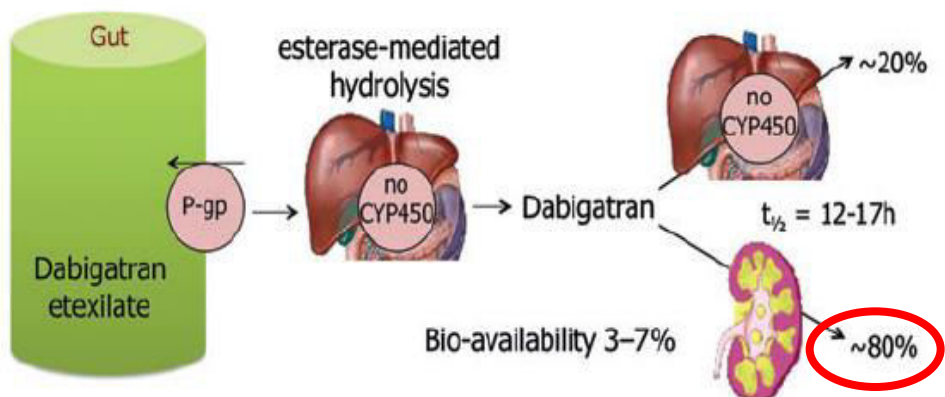
A K-vitamin tartalmú ételek fogyasztását a warfarin kezelés alatt lehetőség szerint azonos szinten kell tartani. A legbősegebb K-vitamin források a zöldségek és főzeléklék: paraj, avokado, brokkoli, kelbimbó, fejes káposzta, kukorica olaj, metélőhagyma, koriander, uborka héj (a hámozott uborka nem), endívia, kelkáposzta, kivi, salátalevél, mentalevél, mustár levelek, oliva olaj, petrezselyem, borsó-félék, pisztácia, bíborszínű tengeri alga, spenóttal, újhagyma, szójabab, szója olaj, tealevelek (de a tea nem), répalével vagy a vizitorma.

NOAC farmakokinetika

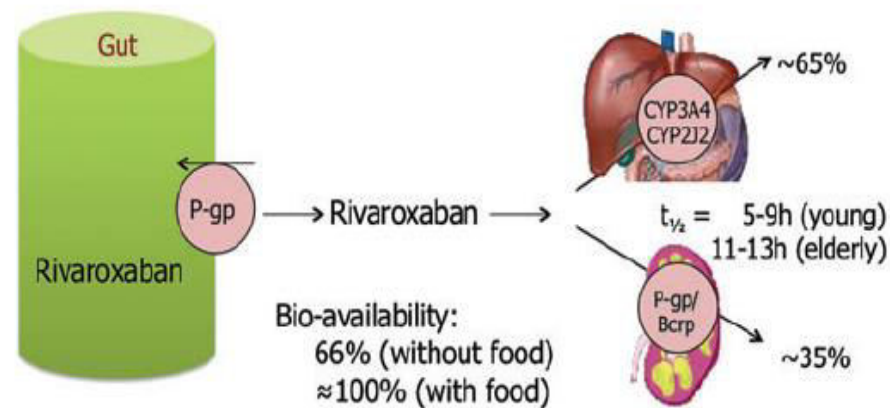
X faktor gátlók (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)	Közös jellemzők	Trombin gátló (Dabigatran)
7-11 óra /8-13 óra /10-14 óra	Rövid féléletidő	14-17 óra
2-4 óra / 3-4 óra / 1-2 óra	Gyors hatáskezdet	1-2 óra
Enterális, renális (24-66%)	Elimináció útja	főként renális (80%)
Azolok, HIV proteázok	Kevés interakció	amiodaron, kinidin, verapamil
Monitorizálás nem szükséges , nem is ajánlott rutinszerűen, nincs egyéni dózisillesztés		

NOAC felszívódás, metabolizmus

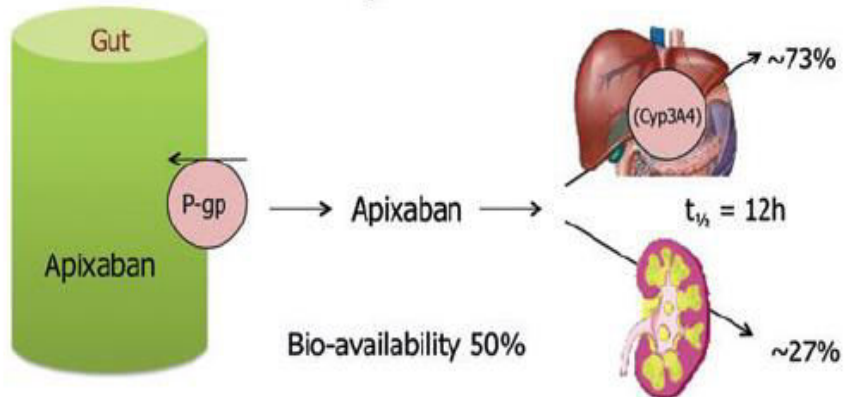
Dabigatran



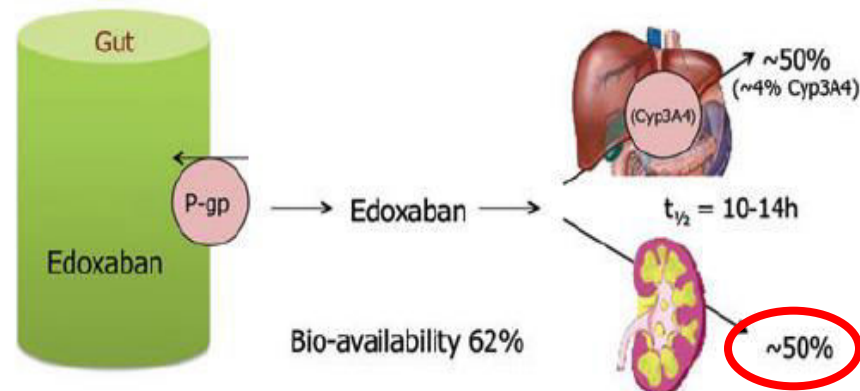
Rivaroxaban



Apixaban



Edoxaban



NOAC féléletidő és vesefunkció

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
CrCl >80 mL/min	12–17 h ⁶¹	12 h	10–14 h ^{51,65}	5–9 h (young) 11–13 h (elderly)
CrCl 50–80 mL/min	~17 h ¹²²	~14.6 h ¹²³	~8.6 h ¹²⁴	~8.7 h ¹²⁵
CKD Stages I and II	(+50%)	(+16%)	(+32%) ^{SmPC}	(+44%) ¹²⁶
CrCl 30–50 mL/min	~19 h ¹²²	~17.6 h	~9.4 h ¹²⁴	~9.0 h
CKD Stage III	(+320%)	(+29%)	(+74%) ^{SmPC}	(+52%) ¹²⁶
CrCl 15–30 mL/min	~28 h ¹²²	~17.3 h	~16.9 h ¹²⁴	~9.5 h ¹²⁶
CKD Stage IV	(+530%)	(+44%)	(+72%) ^{SmPC}	(+64%) ¹²⁶
CrCl ≤ 15 mL/min	No data	–	–	–
CKD Stage V; off-dialysis		(+36%)	(+93%) ^{SmPC}	(+70%) ¹²⁷

Interakciók : kardiológiai gyógyszerek és NOAC plazmaszintek

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs:					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60%	No PK data ^a	+40%	Minor effect ^a (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect	No data yet	No effect	No effect
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect	+40%	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53%	No data yet	+77% (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) (No dose reduction required by label)	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18%	No data yet	No effect	No effect

Az antikoaguláns hatás felfüggesztése

-kumarinok → (PCC)

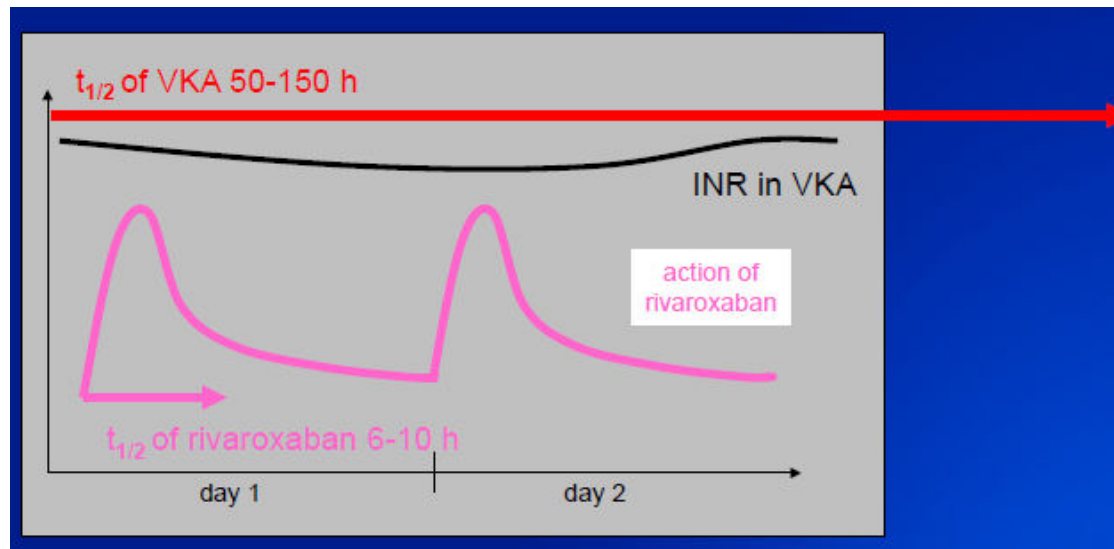
-DOAC esetén

Xa gátlók → (PCC)

dabigatran → (idarucizumab)

Kumarinok és DOAC - eltérő farmakokinetika

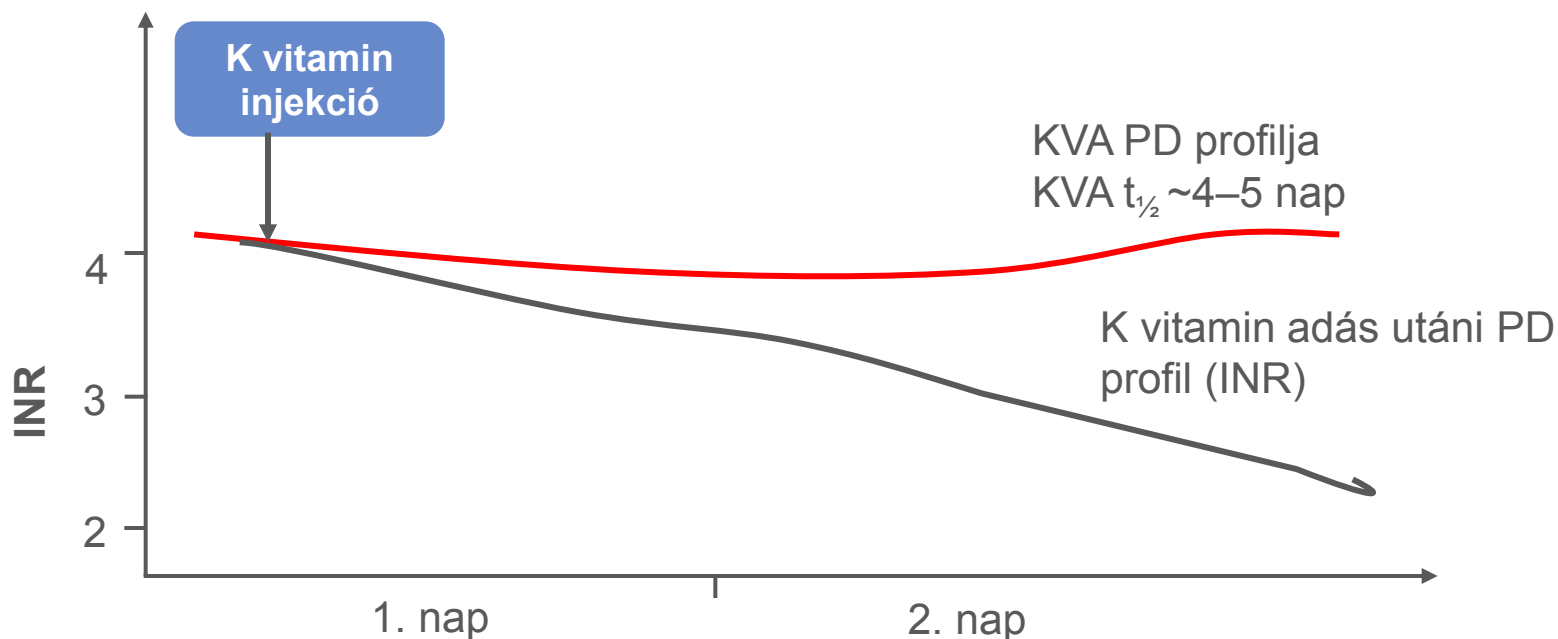
- ◆ Kumarinok: lassú hatáskezdet (3-5 nap), lassú kiürülés (akár egy hét)
- ◆ DOAC: plazma csúcskoncentráció: 2-3 óra, felezési idő: 7-9 -14 (Xa gátlók) ill. 14-17 óra (trombin gátló)



Az antikoaguláns hatás felfüggesztése kumarinok esetén - K-vitaminnak nincs azonnali hatása

◆ A K-vitamin hatásának kialakulása lassú (>24 óra)¹

- A K-vitamin elősegíti a normálisan működő véralvadási faktorok képződését a májban
- Az INR érték rendeződése függ a használt KVA fajtájától is (eltérő felezési idők; (acenocoumarol esetén 9–11 óra, S-warfarin eliminációs félideje 18-35 óra, míg az R-warfariné 20-70 óra)^{1,2}
- A korrekciós lépések ellenére, a KVA-kezeléssel kapcsolatos intrakraniális vérzések (ICH) halálozása magas³ és az INR érték korrekciója nem minden esetben állítja meg a hematoma növekedését



4f-PCC (Prothrombin complex koncentrátum) a véralvadási kaszkádban

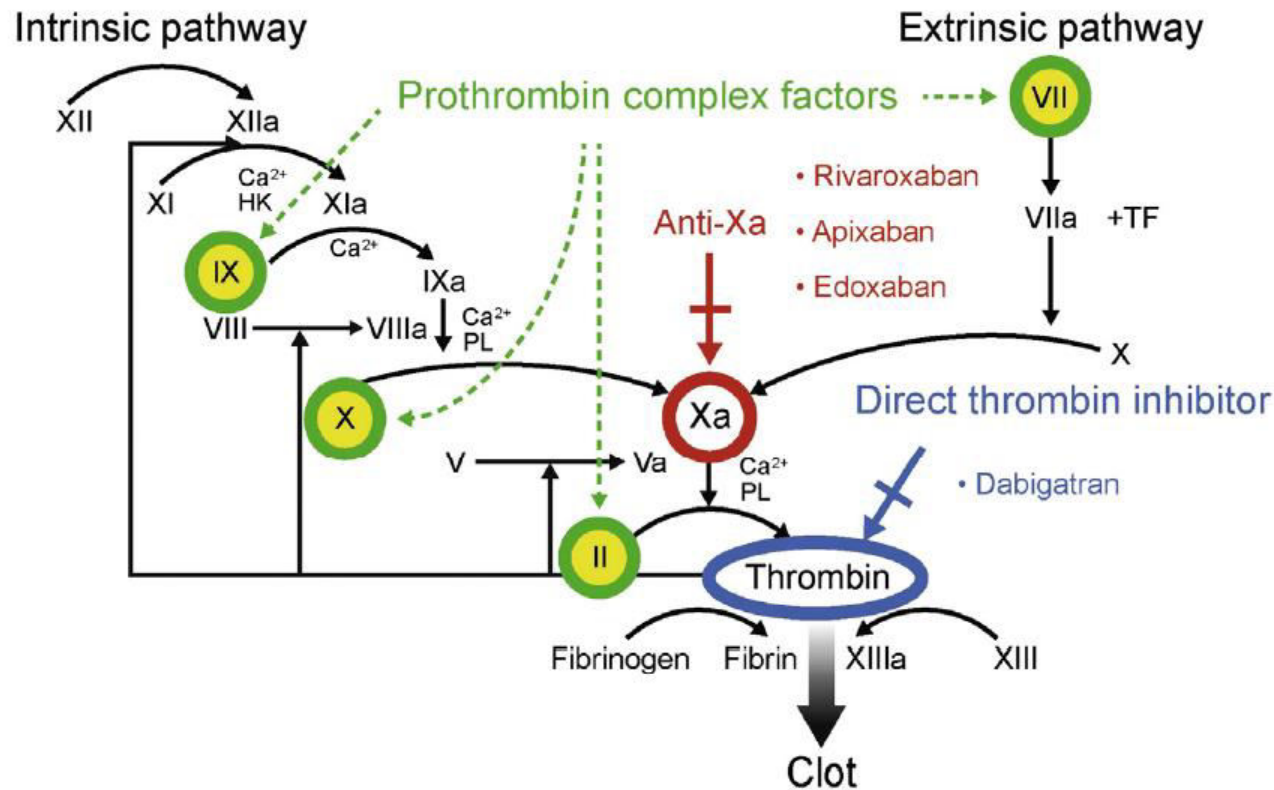


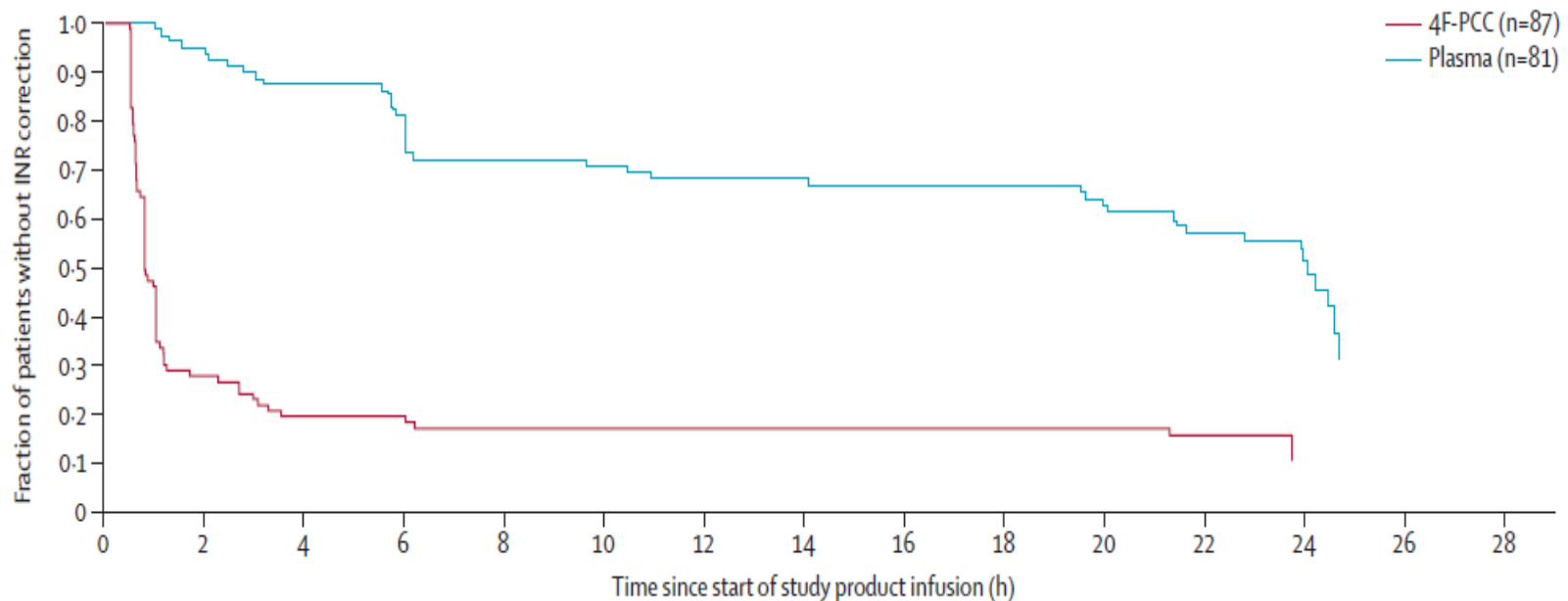
Fig. 1. Coagulation cascade and biological targets for NOACs and PCCs. HK, high molecular weight kininogen; PL, platelet membrane phospholipid; TF, tissue factor.

PCC= Prothrombin complex koncentrátum

- ◆ 4 faktoros készítmény a preferált!
(Tartalmaz: koag. faktor :II, VII, IX, X és antikoag. :PC , PS)
- ◆ Tapasztalatok **VKA hatás felfüggesztésében**)^{1,2}
 - Sürgős műtét , antikoagulált beteg: átl. 1500 IU PCC egy alkalommal (**~20 IU/kg**)
 - Súlyos vérzés, antikoagulált beteg: átl. 2000 IU PCC, ismételhető (**~30-40 IU/kg**)
- ◆ **Előnye**⁴ :
 - gyorsan hozzáférhető,
 - kis térfogat
 - INR korrekció hamar : 41 min
 - Prospektív randomizált vizsgálatok alapján jobb mint az FFP !^{5,6}
- ◆ **Hátránya:**
 - INR-hez, testsúlyhoz illesztés

1. Schick ,Critical Care 2009, 13
2. Barillari, Blood Transfus 2012;10
3. Eerenberg et al , Circulation 2011
4. Franchini, Lippi, Blood Transfus2010,8
5. Goldstein et al, Lancet 2015
6. Sarode, Circulation 2013

4F-PCC gyorsabb és hatásosabb mint az FFP a VKA okozta antikoagulációs hatás felfüggesztésében (nyílt , randomizált, fázis 3b vizsgálat)



INR alapú 4f-PCC és FFP dózis a klinikai vizsgálatokban VKA-t szedő betegeknél

Table 2. Dose of Study Treatment per Baseline INR

Baseline INR	4F-PCC Dose, IU of Factor IX per kg Body Weight*	Plasma Dose, mL per kg Body Weight*
2 to <4	25	10
4–6	35	12
>6	50	15

4F-PCC indicates 4-factor prothrombin complex concentrate; and INR, international normalized ratio.

*Dose calculation based on 100 kg body weight for patients weighing >100 kg. Maximum dose ≤5000 IU of factor IX (4F-PCC) or ≤1500 mL (plasma).

VKA hatásfelfüggesztés 4fPCC-vel, adagolási útmutató

	INR	%
Túlzott antikoaguláció	> 5	5
	4.0-4.9	10
Terápiás tartomány	2.6-3.2	15
	2.2-2.5	20
	1.9-2.1	25
Elégtelen terápia	1.7-1.8	30
	1.4-1.6	40
Normál alvás	1.0	100

PCC dózis (NE/ttkg)
35
30
25
20
15
10

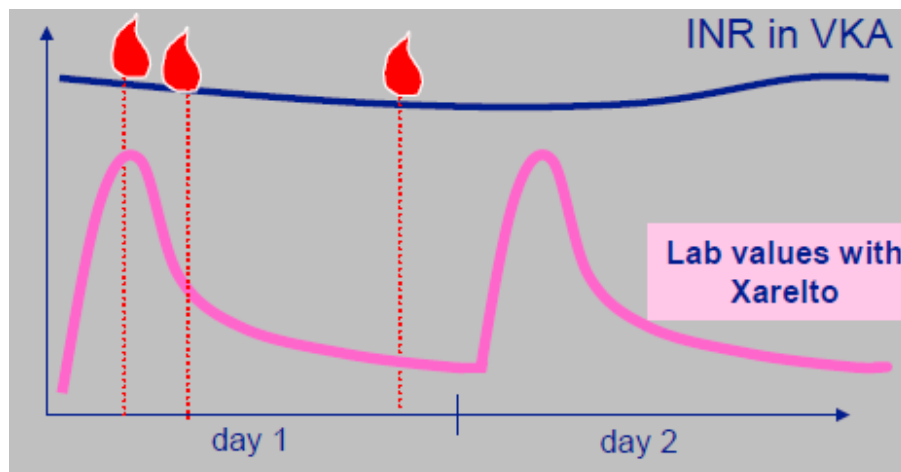
Laborvizsgálatok

A véralvadásgátló hatás vizsgálata: Új orális antikoagulánsok

- ◆ Hatással van az APTI, PT-re (és valamennyi hemostasis tesztre), de ez nem használható rutinszerűen a terápia monitorizálására
- ◆ Anti-Xa chromogen-assay elérhető (de rivaroxabanra kalibrált mérés szükséges)
- ◆ A gyógyszer bevétel és a vérvétel ideje sarkalatos pont !

Az eredmény **függ**:

- gyógyszerkoncentráció_(utolsó tabletta bevétele mikor?)
- reagens,(pl. Neoplastin Plus-PT a szenzitív teszt rivaroxaban esetén, de apixabanra már nem szenzitív !)
- módszer
- (laboronként különböző lehet)



INR vizsgálat kizárólag a kumarinok hatásának monitorizálására való, új antikoagulánsok esetén felesleges és félrevezető !!!

A véralvadásgátló hatás vizsgálata: Új orális antikoagulánsok

- ◆ Az új orális antikoagulánsok mellett nem szükséges rutin laboratóriumi monitorozás, mert:
 - dózismódosítás az alvadási paraméterek alapján nem indokolt
 - kiszámítható antikoaguláns hatás
 - kevés interakció
- ◆ Sürgősségi helyzetekben szükség lehet a véralvadásgátló hatás vizsgálatára
 - súlyos vérzés vagy trombotikus események, sürgős műtét, vese- vagy májelégtelenség, feltételezett túladagolás
 - Qualitativ tesztekkel megállapítható, hogy jelen van-e a gyógyszer a szervezetben
 - aPTT - dabigatran; PT – rivaroxaban (DE!!! normal APTT és PT nem zárja ki az antikoag.hatást)
 - TT nagyon szenzitív a dabigatranra, ha norm., kizárható a dabigatran hatás

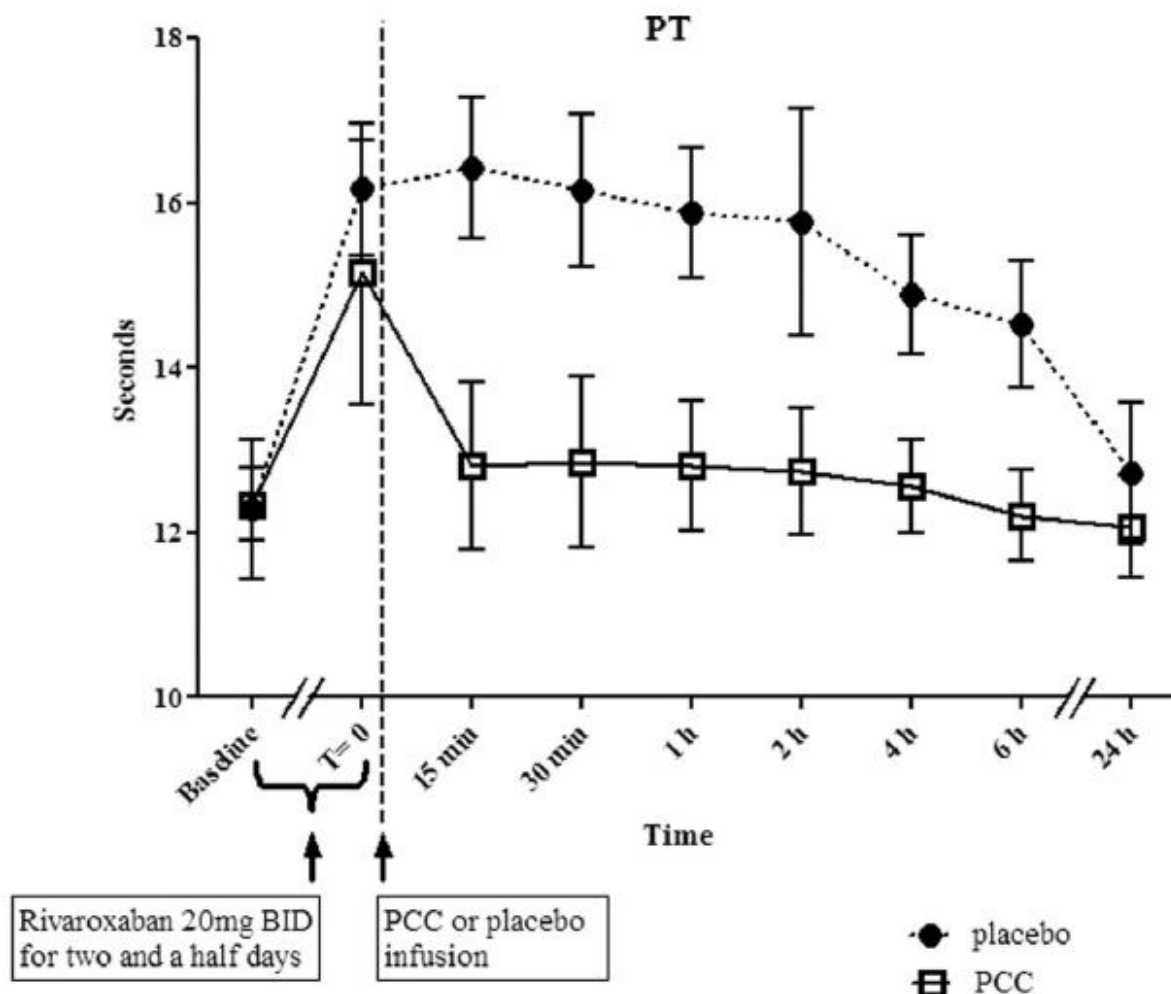
A NOAC-ok antikoaguláns aktivitásának meghatározására szolgáló assay-k

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Szenzitív PT				
aPTT				
dTT				
ECT				
Anti-FXa assays				
INR				

Time of last NOAC dose should always be considered when interpreting test results

Adapted from: Heidbuchel H *et al*, *Europace* 2015;17:1467–1507; Dabigatran SmPC; Rivaroxaban SmPC; Apixaban SmPC; Edoxaban SmPC

A rivaroxaban hatás felfüggeszthető PCC-vel



Fejlesztés alatt álló specifikus antidótumok

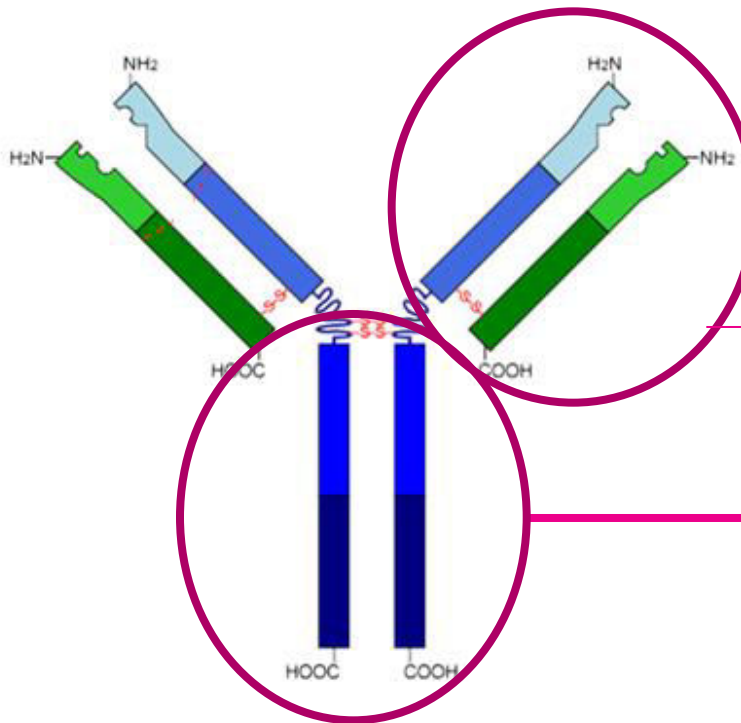
Cég	Hatóanyag	Visszafordítja a :			Status
		Xa faktor inhibitor	Ila faktor inhibitor	LMWH/ fondaparinu x	
Portola Pharmaceuticals	(ANNEXA™, andexanet alfa, PRT064445)	Univerzális	Nem	Igen (antithrombin-mediálta Xa faktor gátlás)	Phase II ¹ + phase III apixaban jel., rivaroxaban foly., edoxaban terv. ² Phase IV foly. ³
Boehringer Ingelheim	BI 655075 (Idarucizumab)	Nem	Dabigatran-ra specifikus	Nem	Törzskönyvezve 2015-ben
Perosphere, Inc.	PER977 (Aripazine)	Univerzális	Univerzális	Univerzális	Phase I bef ^{7,8} phase II foly. ^{8,9} Phase III terv. ¹⁰

Foly: folyamatban, terv: tervezett, bef:befejezett, jel: az eredményeket közzölték

1. clinicaltrials.gov, NCT01758432; 2. Portola Pharmaceuticals, 2015; 3. clinicaltrials.gov, NCT02329327; 4. clinicaltrials.gov NCT01688830; 5. clinicaltrials.gov, NCT02104947; 6. Pollack CV et al., NEJM 2015; 7. clinicaltrials.gov, NCT01826266; 8. clinicaltrials.gov, NCT02206087; 9. clinicaltrials.gov, NCT02207257; 10. Perosphere press release, 2014 Status: 7th July 2015

Az idarucizumab humanizált, monoklonális antitest, amely nagy affinitással kötődik a dabigatranhoz

A dabigatranhoz nagy affinitással kötődő, egerből származó, monoklonális antitestet fejlesztettek ki

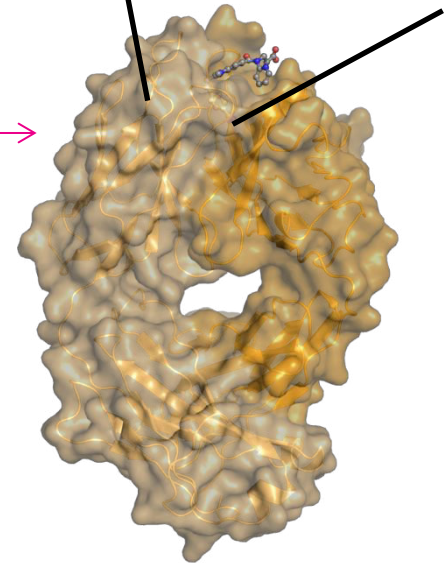
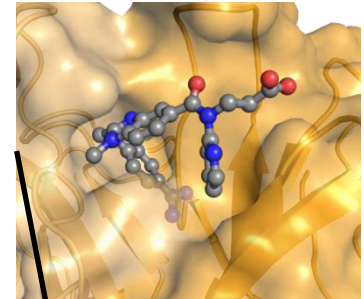


Fab régió:

- Az idarucizumab molekulának ez a része kapcsolódik a dabigatranhoz

Fc régió eltávolítva:

- Ez a molekula szerkezeti eleme, amely kölcsönhatásba lép az immunrendszerrel
- Az Fc régió eltávolításával a nem-szelektív kötődést gátolják meg



Az idarucizumab és a dabigatran alkotta komplex lényegében oldhatatlan

Vérzések kezelése DOAC szedő betegeknél

Biztonságossági végpontok, vérzés profil

TABLE 4. Major efficacy and safety event rates of novel oral anticoagulant compared to warfarin*

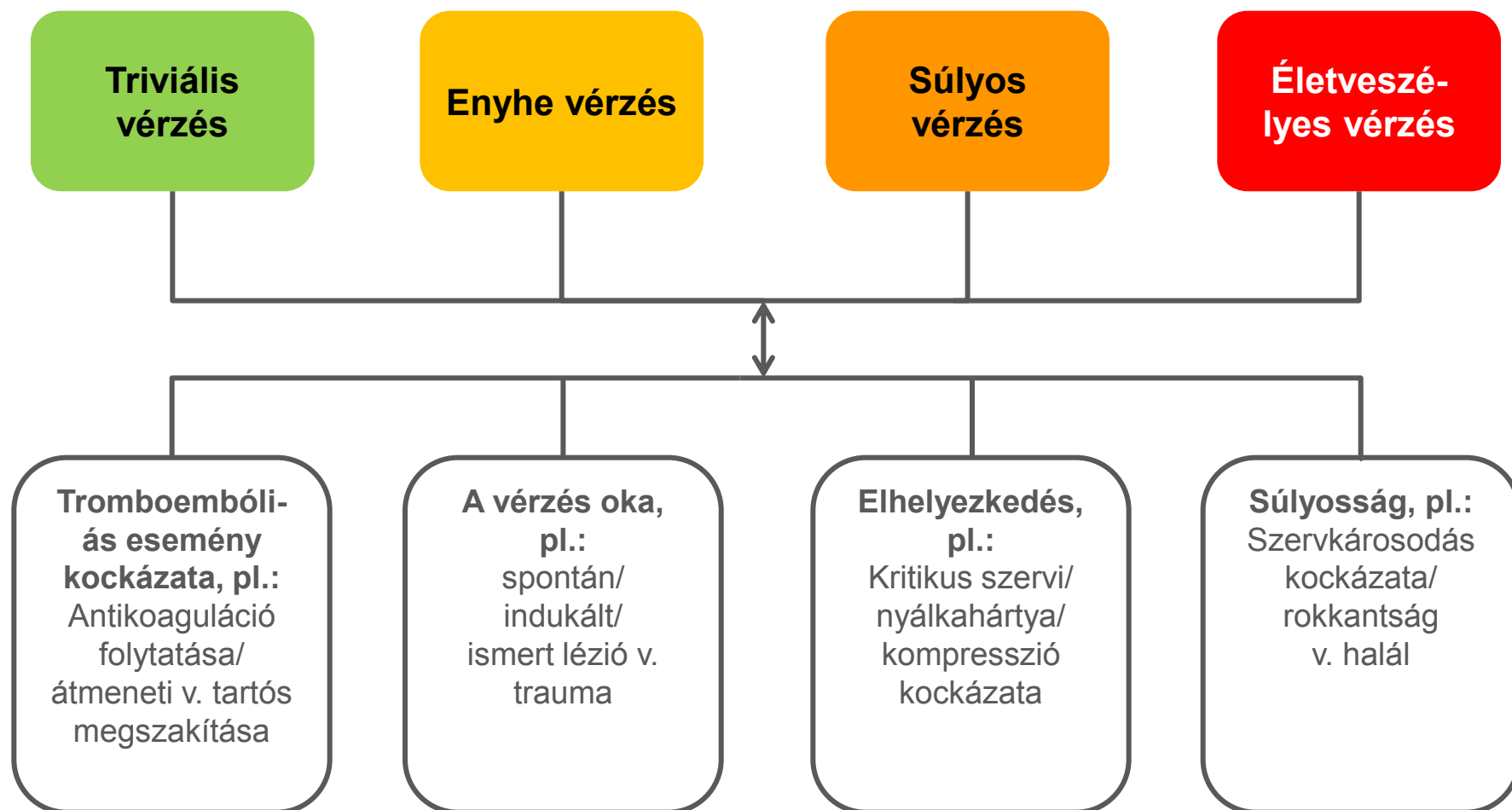
Risk	Dabigatran†	Rivaroxaban	Apixaban
Stroke and systemic embolism	↓	↓/=	↓
Major bleeding	=	=	↓
Major GI bleeding	↑	↑	=
Intracranial hemorrhage	↓	↓	↓
Ischemic stroke	↓	=	=
All-cause mortality	↓‡	↓‡	↓

*The arrow indicates increased (↑) or decreased (↓) rate of event with NOAC as compared with warfarin in pivotal trial. The equal symbol (=) indicates that the event rates were not significantly different with the NOAC and warfarin. Note that these data compare each NOAC with warfarin; there are no data directly comparing the NOACs.

†FDA-approved dose of 150 mg twice daily (BID) is depicted.

‡Not statistically significant, but a consistent approximately 10% reduction across the trials.

Vérzések kezelésénél megfontolandó



Vérzések típusai, súlyossága

ISTH kritérium szerinti

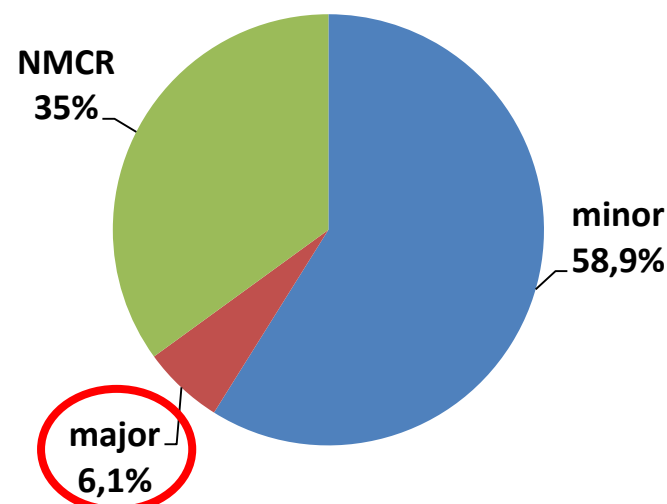
◆ Major vérzés:

- Dokumentált transfúzió (legalább 2E vvt)
- Haemoglobin csökkenés $>2\text{g/dl}$
- Sebészeti beavatkozás a vérzés miatt
- Kritikus szervbe történő vérzés
(intracranialis, intraocularis, intraarticularis, retroperitonealis, felső GI)
- Fatalis vérzés

◆ Klinikailag releváns, nem major vérzés:

- Hospitalizáció
- Sc., im. haematoma
- Epistaxis, gingiva vérzés
- Makroszkópos alsó GI vérzés, haematuria
- haemodinamikai megingást okozó nem major vérzés

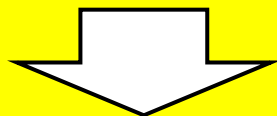
Vérzés típusok /mintázat
Drezdai NOAC regiszter



A vérzés kezelés alapjai

- ◆ A vérzés oka, súlyossága és lokalizációja határozza meg a szükséges lépéseket
- ◆ **A mechanikus kompresszió és a sebészeti/endoscopos beavatkozás képezik a kezelés alapját**
- ◆ **A hemodinamikai támogatás (megfelelő diurézis !)** és a hemosztázis helyreállítása elsődleges fontosságúak a maradandó szervkárosodás elkerülése érdekében
- ◆ A hatást visszafordító stratégiákra akkor lehet szükség, ha a gyógyszer hosszú hatású és sürgősségi helyzetekben szükség lehet az antagonizálására

A nem életveszélyes vérzések esetén - a NOAC rövid felezési ideje miatt - az IDŐ !!! a legfontosabb antidotum



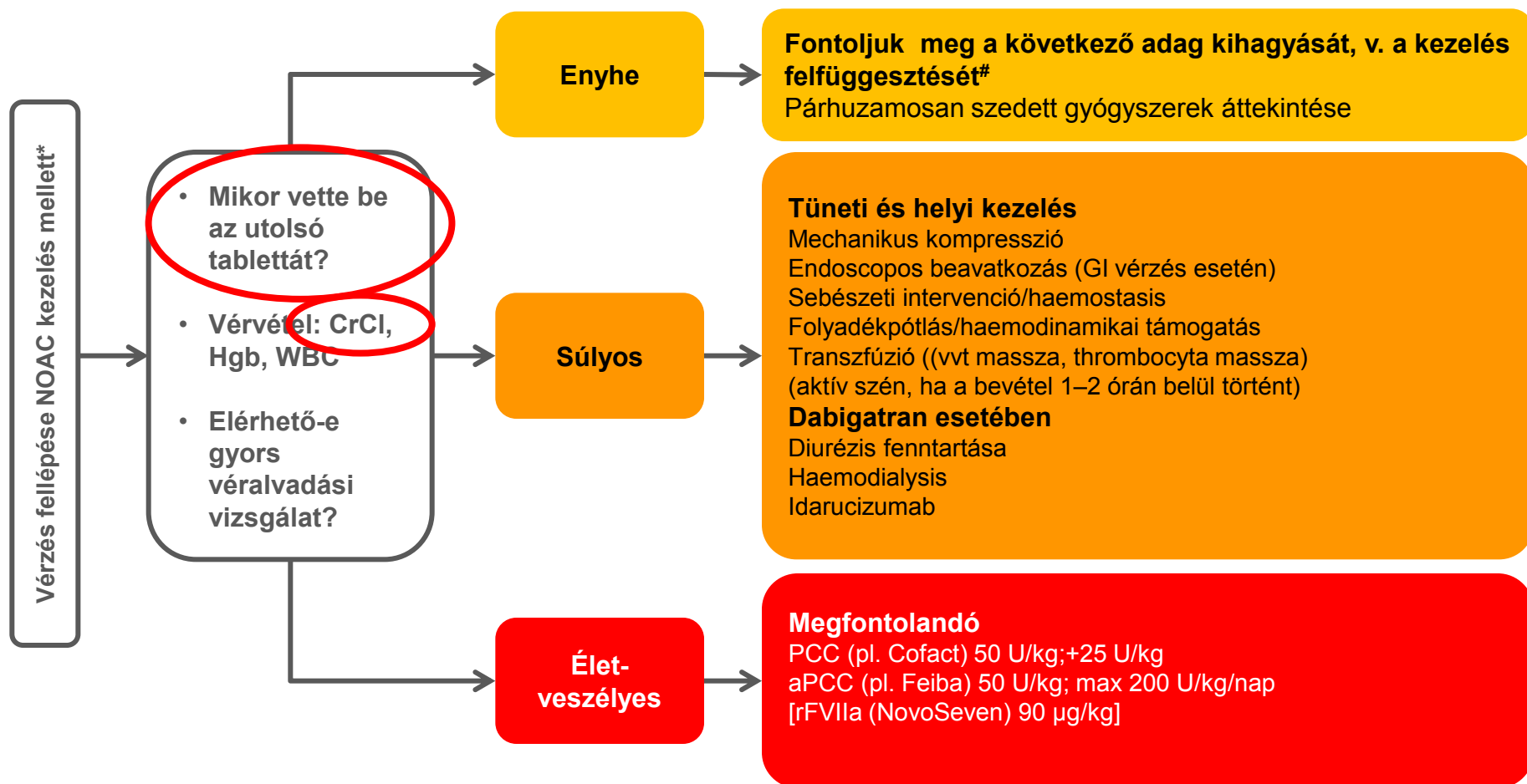
spontán hatáscsökkenés

Általános teendők vérzés esetén

Anamnézis !!! Meghatározni az utolsó gyógyszerbevétel időpontját (mikor vette be z utolsó DOAC tablettát?)

- „dupla” véna biztosítása
- Volumenpótlás,(megfelelő diurézis fenntartása!)
- Mechanikus kompresszió, ha lehetséges
- Sürgős vesef.(KN, kreatinin) vérkép, májfunkció
- VVT transzfúzió , ha szükséges
- Aktív szén ,csak ha a gyógyszerbevétel 2 órán belüli
- Együtt szedett gyógyszerek áttekintése

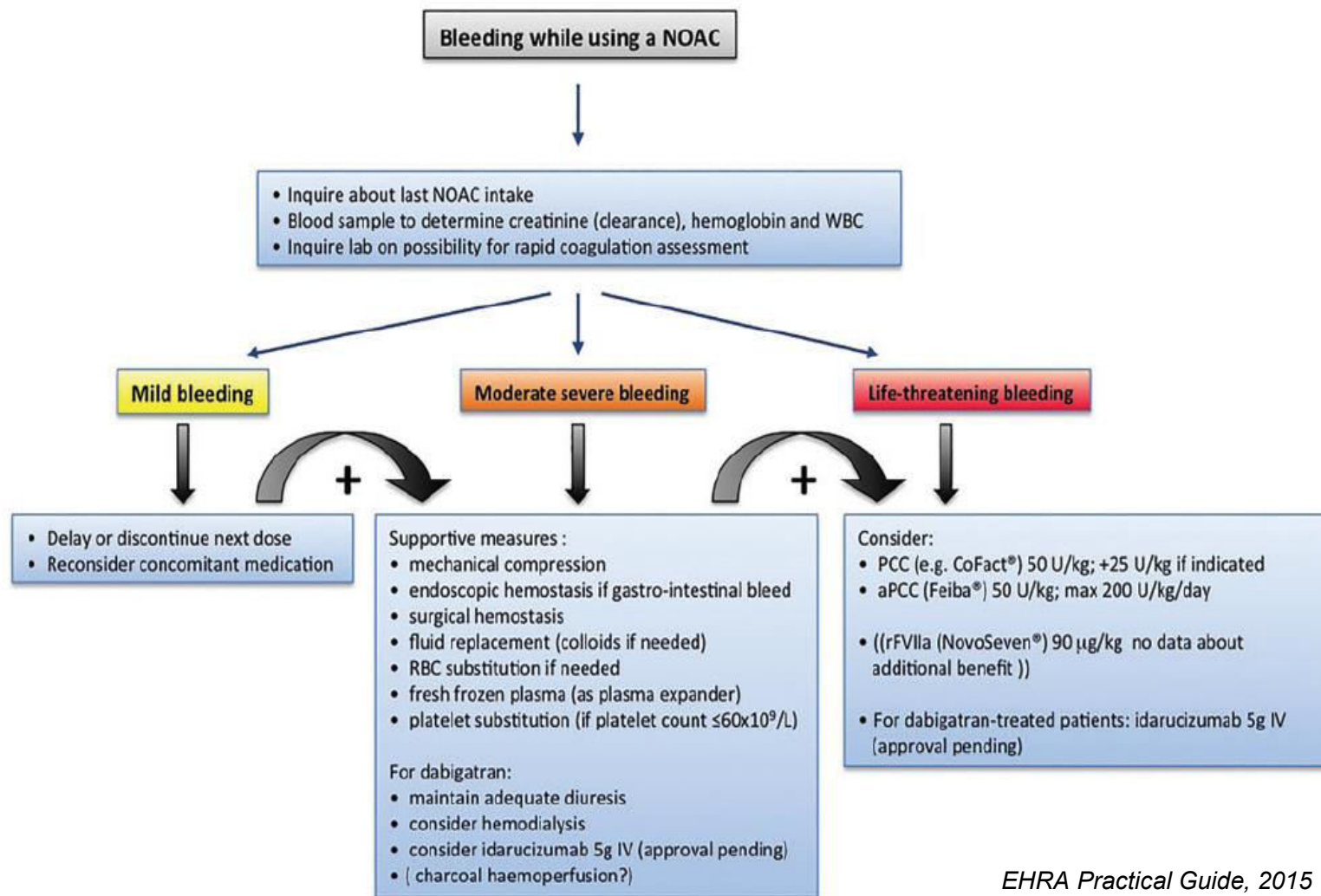
Vérzés kezelése súlyosság szerint



*A vérzés helyét is meg kell határozni; #az átmeneti, v. tartós terápiamegszakítás mérlegelésekor a vérzés kockázata mellett figyelembe kell venni a kezelés felfüggesztéséből adódó thromboembóliás kockázatot is;

1. Makris *et al*, 2012; 2. Peacock *et al*, 2012; 3. Heidbuchel *et al*, *Eurospace* 2015

Vérzés és NOAC



Regisztrterek vs. ROCKET AF

	Tamayo	ROCKET	Dresden NOAC
Betegek száma	27,467	7,111	1,200
Súlyos vérzés (/100 betegév)	2.86	3.6	3.1
Halálos vérzés (/100 betegév)	0.08	0.4	0.3

- A súlyos vérzések aránya konzisztensnek mutatkozott a törzskönyvezési vizsgálat eredményeivel, halálos vérzések csak ritkán fordultak elő.
- A rivaroxabannal kapcsolatos real-life adatok megfelelnek a ROCKET-AF vizsgálatban tapasztaltaknak

Megjegyzés: a vérzés definíciói nem teljesen egyeznek meg a különböző vizsgálatokban, azonban az bizonyosan kijelenthető, hogy a való életben a vérzések előfordulási aránya nem magasabb, sőt talán valamivel alacsonyabb, mint a klinikai vizsgálatban

Tamayo et al, Clin. Cardiol. 2015 Jan 14.

Teendők súlyos vérzés esetén

◆ Spec. teendők, hatásfelfüggesztés

NOAC	Laborvizsgálat	ANTIDOTUM	Alternatív kezelési lehetőségek
Dabigatran	APTT, TT	Idarucizumab 5 g iv.	4f PCC rVII Tranexámsav haemodialízis
Rivaroxaban	Anti Xa assay	Még nem elérhető	4f PCC (50 IU/kg) rVII Tranexámsav
Apixaban			
Edoxaban			

Invazív beavatkozások NOAC kezelésben részesülő betegeknél- perioperatív antikoagulálás

Intervenciók gyakorisága ~ 10%/év

European Heart Journal Advance Access published June 9, 2016



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw058

**Updated European Heart Rhythm Association
practical guide on the use of non-vitamin-K
antagonist anticoagulants in patients with
non-valvular atrial fibrillation: Executive
summary—Revision 1**

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme², Marco Alings³, Matthias Antz⁴,
Hans-Christoph Diener⁵, Werner Hacke⁶, Jonas Oldgren⁷, Peter Sinnaeve²,
A. John Camm⁸, and Paulus Kirchhof^{9,10}

- műtét vérzéses kockázata ?
- vesefunkció ?

Tervezett sebészeti beavatkozáson vagy abláción áteső betegek

- Sebészeti beavatkozások osztályozása a vérzési kockázat szerint

I. Beavatkozások, amelyeknél nem feltétlenül szükséges az antikoaguláns kezelés megszakítása

A beavatkozás a NOAC „minimum” szintjénél végzendő. Megfontolandó az intervenció időzítése: az utolsó gyógyszerbevétel után 18-24 órával, majd újraindítás 6 órával később (azaz 1 dózis kihagyása a napi kétszeri adagolású NOAC esetében)

◆ Fogászati beavatkozások

- 1-3 fog kihúzása
- Paradontalis műtét
- Tályog feltárása
- Implantátum elhelyezése

◆ Szemészet

- Cataracta v. glaucoma műtét

◆ Endoscopia sebészeti beavatkozás nélkül

◆ Felszíni műtét (pl. tályog megnyitás, kisebb bőrgyógyászati kimetszés)

Sebészeti beavatkozások osztályozása a vérzési kockázat szerint

Alacsony kockázat

- Endoscopia biopsziával
- Prostata v. hólyag biopszia
- Elektrofiziológiai vizsgálat v. radiofrekvenciás katéteres abláció supraventricularis tachycardia kezelésére (beleértve az egyetlen transseptalis szúráson át végzett bal oldali ablációt)
- Angiographia
- Pacemaker v. ICD implantáció (kivéve ha az anatómiai helyzet komplex, pl. kongenitális szívbetegség esetén)

Magas kockázat

- Komplex bal oldali abláció: pulmonalis véna izoláció, VT abláció
- Spinalis v. epiduralis anaesthesia; diagnosztikus lumbalpunkció
- Mellkasi műtét
- Hasi műtét
- Nagy ortopédsebészeti műtét
- Májbiopszia
- Transurethralis prostata resectio
- Vesebiopszia

Mikor állítsuk le a NOAC kezelést egy tervezett sebészeti beavatkozás előtt ?

A gyógyszer utolsó bevételének időpontja az elektív beavatkozás előtt

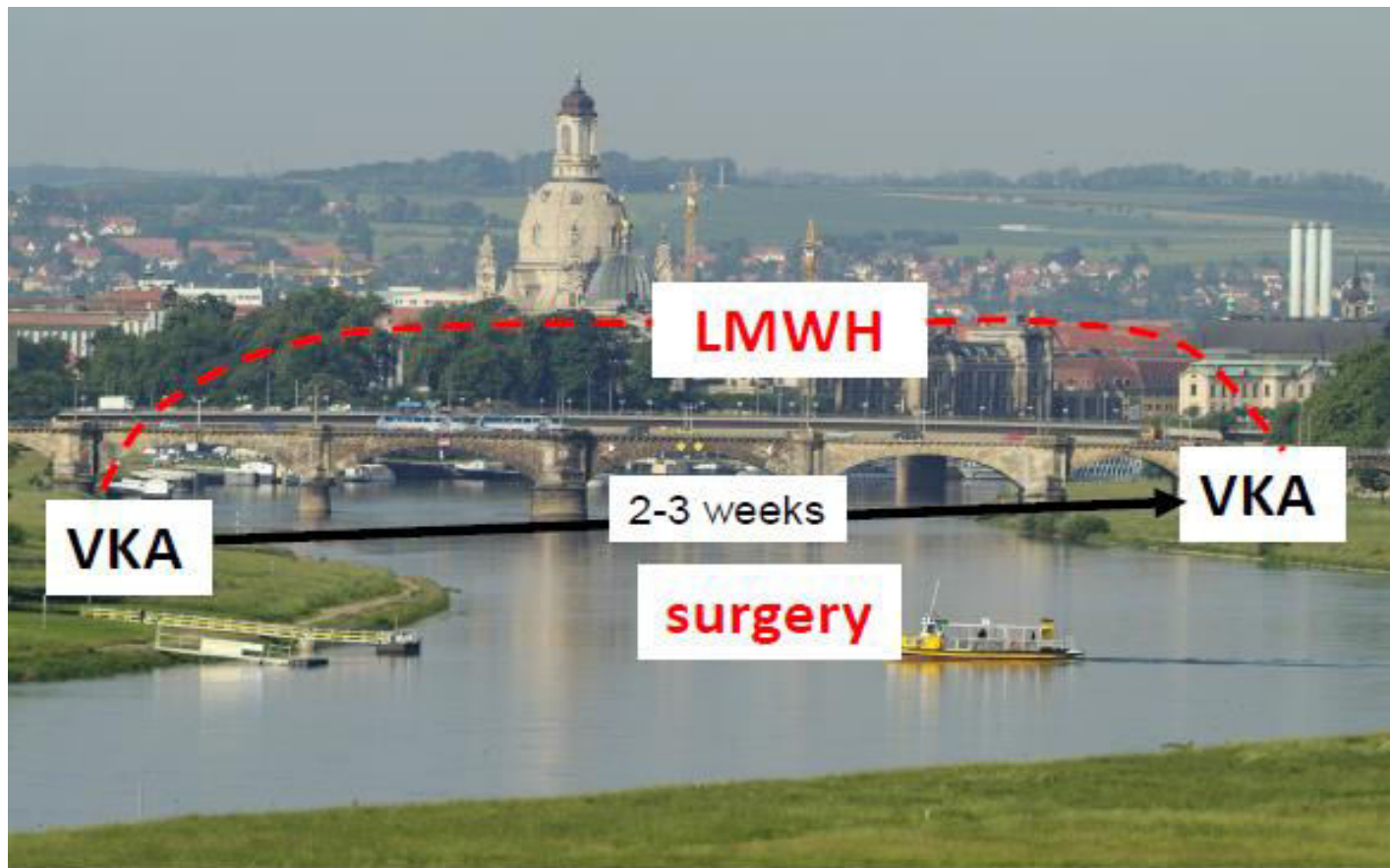
	Dabigatran		Apixaban		Rivaroxaban	
Vérzéses kockázat/ Vesefunkció	Nincs számottevő vérzési kockázat és/v. lokális vérzéscsillapítás lehetséges: a minimum szintnél végzendő (i.e. ≥12 v. 24 órával az utolsó bevétel után)					
	Alacsony	Magas	Alacsony	Magas	Alacsony	Magas
	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h
	≥36h	≥72h	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h
	≥48h	≥96h	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h
	Nem javallt	Nem javallt	≥36h	≥48h	≥36h	≥48h
CrCl <15 ml/min	nincs hivatalos javallata					

Alacsony: alacsony vérzési kockázatú műtét. Magas: magas vérzési kockázatú műtét. Őzeen betegek közül lehet hogy sok az alacsonyabb dózisú dabigatrant (i.e. 2x110 mg/nap) v. apixabant (i.e. 2x2.5 mg/nap) szedi, ill. az alacsonyabb dózisú rivaroxabant (15 mg/nap) kell kapnia.

www.escardio.org/EHRA

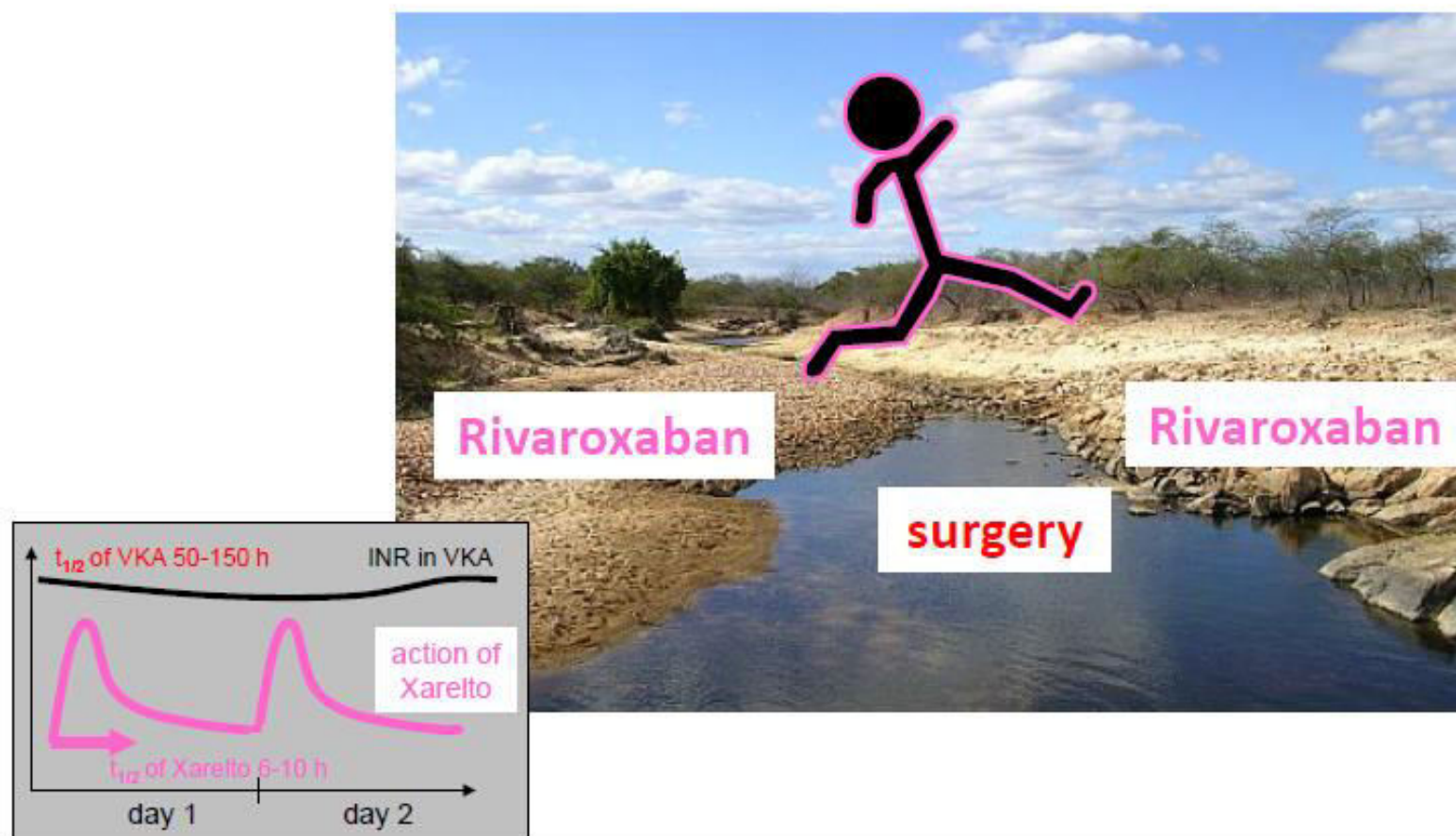
Új orális antikoagulánsok és invazív
beavatkozások: megszakítani a kezelést vagy
nem? Szükséges-e bridging ?

Bridging és VKA



Jan-Beyer Westendorf, ábrája Budapest, 2012.november

Rivaroxaban terápia megszakítható 24-48 órán át, általában nem szükséges bridging



A beavatkozások körüli alvadásgátló kezelés új orális antikoagulánsokkal a napi gyakorlatban: a Drezdai NOAC Regiszter adatai

- ◆ 2 179 regisztrált beteg; 595 (27,3%) 863 beavatkozás (15,6% minimál invazív, 74,3% minor és 10,1% major beavatkozás)
- ◆ A beavatkozást követő 30 ± 5 napig a major kardiovaszkuláris események gyakorisága 1,0%, a major vérzésemények gyakorisága 1,2%
- ◆ **Heparinra történő átállítás** a beavatkozás idejére **nem csökkentette a kardiovaszkuláris események gyakoriságát, de szignifikánsan több major vérzést eredményezett** (2,7 vs 0,5%), mint amikor nem történt átállítás
- ◆ **A kezelés fenntartása vagy átmeneti megszakítása biztonságos stratégia a legtöbb beavatkozás esetén**

Összefoglalás

◆ A vérzés kezelésének fő lépései:

- Haemodinamikai stabilizálás
- Vérzésforrás azonosítása, vérzéscsillapítás

(Nem elsősorban az antikoaguláns kezelés ellen irányulnak - Céljuk sokkal inkább a vérzés súlyosságának mérséklése³)

◆ Az antikoaguláns rendszerint nem az egyedüli oka a vérzésnek, azonban fokozhatja annak intenzitását^{1,2}

◆ Az antidótum használata csak egy, a vérzés kezelésének lehetőségei közül

◆ **Antidótumra kivételes klinikai helyzetekben lehet szükség:**

- Ritka, súlyos, életveszélyes vérzéses események, különösen ha a vérzés egyéb eszközökkel nem kontrollálható
- Sürgősségi helyzetek, mint pl. nem halasztható magas vérzési kockázatú sebészeti beavatkozás



Köszönöm a figyelmet !

A véralvadásgátló hatás vizsgálata: Új orális antikoagulánsok

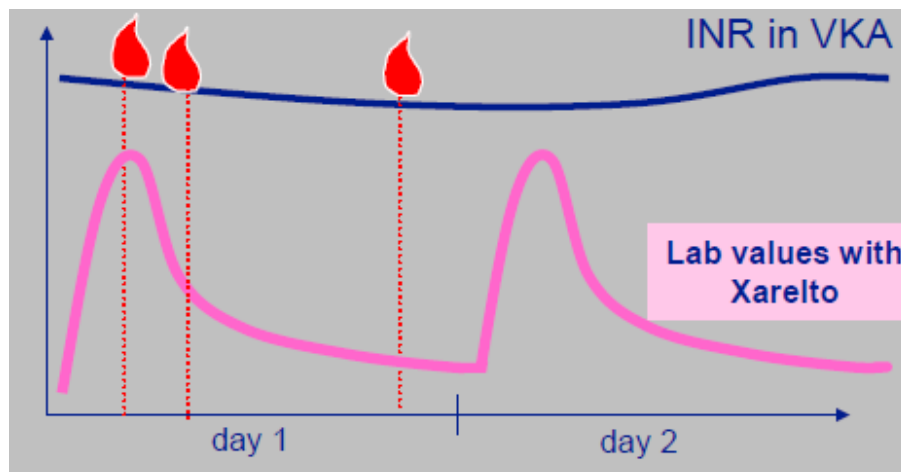
- ◆ Az új orális antikoagulánsok mellett nem szükséges rutin laboratóriumi monitorozás, mert:
 - dózismódosítás az alvadási paraméterek alapján nem indokolt
 - kiszámítható antikoaguláns hatás
 - kevés interakció
- ◆ Sürgősségi helyzetekben szükség lehet a véralvadásgátló hatás vizsgálatára
 - súlyos vérzés vagy trombotikus események, sürgős műtét, vese- vagy májelégtelenség, feltételezett túladagolás
 - Qualitativ tesztekkel megállapítható, hogy jelen van-e a gyógyszer a szervezetben
 - aPTT - dabigatran; PT – rivaroxaban (normal APTT és PT nem zárja ki az antikoag.hatást

A véralvadásgátló hatás vizsgálata: Új orális antikoagulánsok

- ◆ Hatással van az APTI, PT-re (és valamennyi hemostasis tesztre), de ez nem használható rutinszerűen a terápia monitorizálására
- ◆ Anti-Xa chromogen-assay elérhető (de rivaroxabanra kalibrált mérés szükséges)
- ◆ A gyógyszer bevétel és a vérvétel ideje sarkalatos pont !

Az eredmény **függ**:

- gyógyszerkoncentráció_(utolsó tabletta bevétele mikor?)
- reagens,(pl. Neoplastin Plus-PT a szenzitív teszt rivaroxaban esetén, de apixabanra már nem szenzitív !)
- módszer
- (laboronként különböző lehet)



INR vizsgálat kizárólag a kumarinok hatásának monitorizálására való, új antikoagulánsok esetén felesleges és félrevezető !!!

Gyógyszer interakciók 1.

- ◆ A rivaroxabannak csak kevés interakciója van gyakran használt gyógyszerekkel
- ◆ ELLENJAVALLT: **bármely más antikoagulánssal való együttes** kezelés, kivéve a terápiaváltás időszakát
- ◆ A rivaroxaban két úton is metabolizálódhat (a CYP3A4 és P-GP út), ezért NEM AJÁNLOTT olyan gyógyszerek használata amelyek mindkét utat erősen gátolják :
 - **szisztémás azol típusú antimikotikumok: ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol**
 - **HIV proteáz inhibitorok: ritonavir**

Gyógyszer interakciók 2.

- ◆ ÓVATOSSÁG: a véralvadást érintő egyéb gyógyszerek egyidejű szedése esetén pl. **NSAID-ok, ASA, TAG-k**, egyéb antithrombotikus ágensek.
- ◆ KERÜLNI KELL: rivaroxaban együttes alkalmazása CYP3A4 induktorokkal
 - pl. **rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy lyukaslevelű orbáncfű***
 - a rivaroxaban plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet.
 - **dronedaronnal** történő együttes adás (csak korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre)

*kivéve akkor, ha a betegnél szorosan monitorozzák a thrombosis okozta panaszokat és tüneteket
Xarelto alkalmazási előírás 2015

Table 9 Possible measures to take in case of bleeding

	Direct thrombin inhibitors (dabigatran)	FXa inhibitors (apixaban, edoxaban, and rivaroxaban)
None life-threatening bleeding	Inquire last intake + dosing regimen. Estimate normalization of haemostasis: Normal renal function: 12–24 h CrCl 50–80 mL/min: 24–36 h CrCl 30–50 mL/min: 36–48 h CrCl < 30 mL/min: ≥48 h Maintain diuresis. Local haemostatic measures. Fluid replacement (colloids if needed). RBC substitution if necessary. Platelet substitution (in case of thrombocytopenia $\leq 60 \times 10^9/L$ or thrombopathy). Fresh frozen plasma as plasma expander (not as reversal agent) Tranexamic acid can be considered as adjuvans. Desmopressin can be considered in special cases (coagulopathy or thrombopathy) Consider dialysis (preliminary evidence: – 65% after 4 h).¹²² Charcoal haemoperfusion can be considered (based on preclinical data)	Inquire last intake + dosing regimen. Normalisation of haemostasis: 12–24 h Local haemostatic measures. Fluid replacement (colloids if needed). RBC substitution if necessary. Platelet substitution (in case of thrombocytopenia $\leq 60 \times 10^9/L$ or thrombopathy). Fresh frozen plasma as plasma expander (not as reversal agent) Tranexamic acid can be considered as adjuvans. Desmopressin can be considered in special cases (coagulopathy or thrombopathy)
Life-threatening bleeding	All of the above. Prothrombin complex concentrate (PCC) 50 U/kg (with additional 25 U/kg if clinically needed) (but no clinical ata). Activated PCC 50 U/kg; max 200 U/kg/day): no strong data about additional benefit over PCC. Can be considered before PCC if available. Activated factor VII (rFVIIa; 90 $\mu\text{g/kg}$) no data about additional benefit + expensive (only animal evidence) Idarucizumab 5 g IV (approval waiting)	All of the above. Prothrombin complex concentrate (PCC) 50 U/kg (with additional 25 U/kg if clinically needed) (healthy volunteer data) Activated PCC 50 U/kg; max 200 U/kg/day): no strong data about additional benefit over PCC. Can be considered before PCC if available. Activated factor VII (rFVIIa; 90 $\mu\text{g/kg}$) no data about additional benefit + expensive (only animal evidence)

Túladagolás- toxikológiai centrumok tapasztalatai

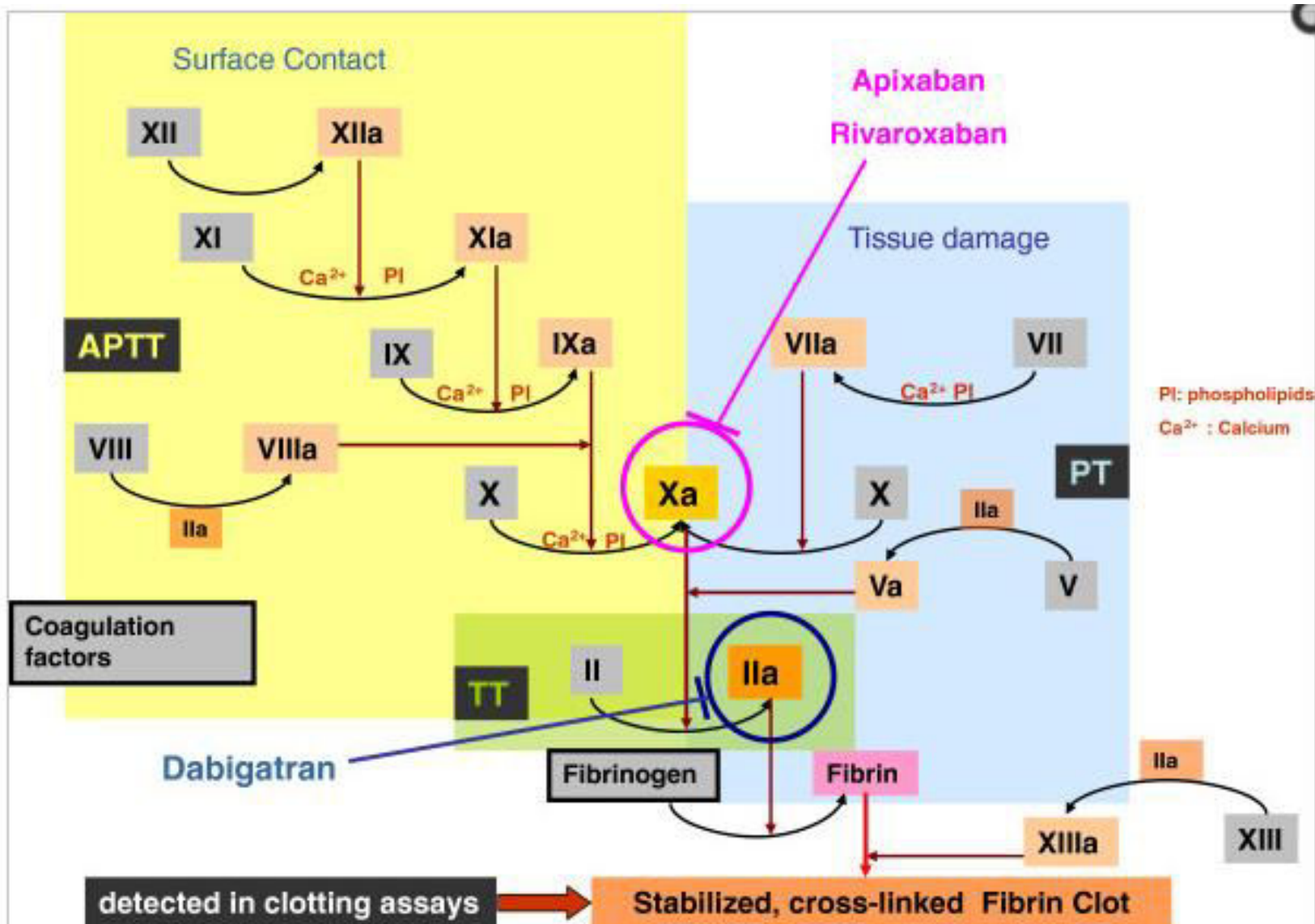
- ♦ A korlátozott felszívódás és a „**plafonhatás**” következtében 50-mg-os vagy afeletti szupraterápiás dózisban alkalmazott rivaroxaban esetében nem számítanak az átlagos plazmakoncentráció további növekedésére ¹.
- ♦ **Aktív orvosi szén** alkalmazható a gyógyszer felszívódásának csökkentése érdekében a bevételt követő 1 órán belül¹.
- ♦ Legfeljebb 600 mg-mal történő túladagolásról számoltak be, amelyek nem jártak vérzéses szövődmennyel vagy más mellékhatással.
 - ♦ Szuicid kísérlet 1400 mg (70 tablettal!)

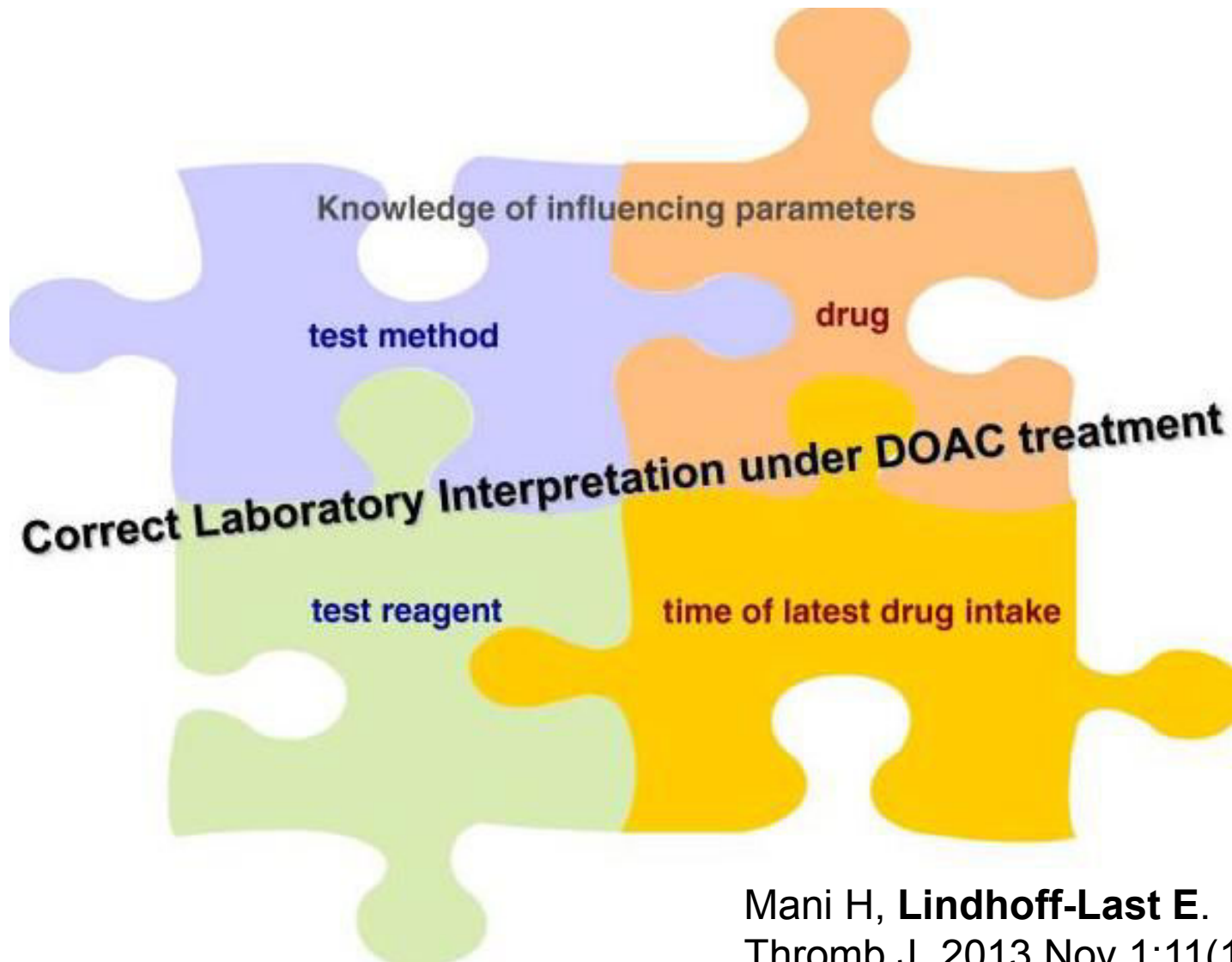
Toxikológiai adatok ²:

- Véletlen expozíció (9 gyermek) –nincs koag.teszt eltérés , nincs vérzés
- Szuicid szándék (12 eset) – 42%-ban koag.teszt eltérés, nincs vérzés
- Túladagolás (terápiás error, 182 beteg) – 7% vérzés , koag.tesztek az esetek több mint felében norm. tartományban

1.Xarelto alkalmazási előírás 2015

2. Spiller et al, Annals of Emergency Medicine 2015





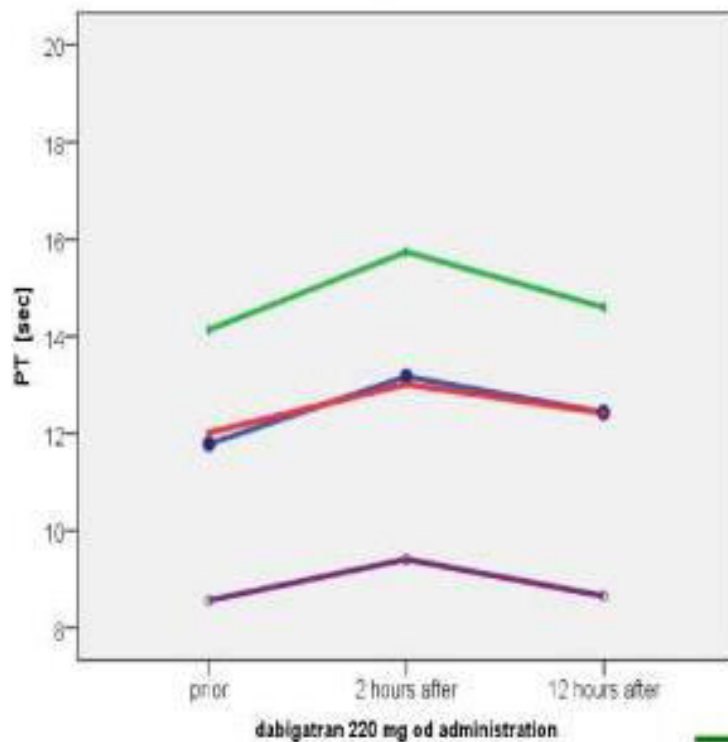
Mani H, Lindhoff-Last E.
Thromb J. 2013 Nov 1;11(1):22.

PT és DOAC

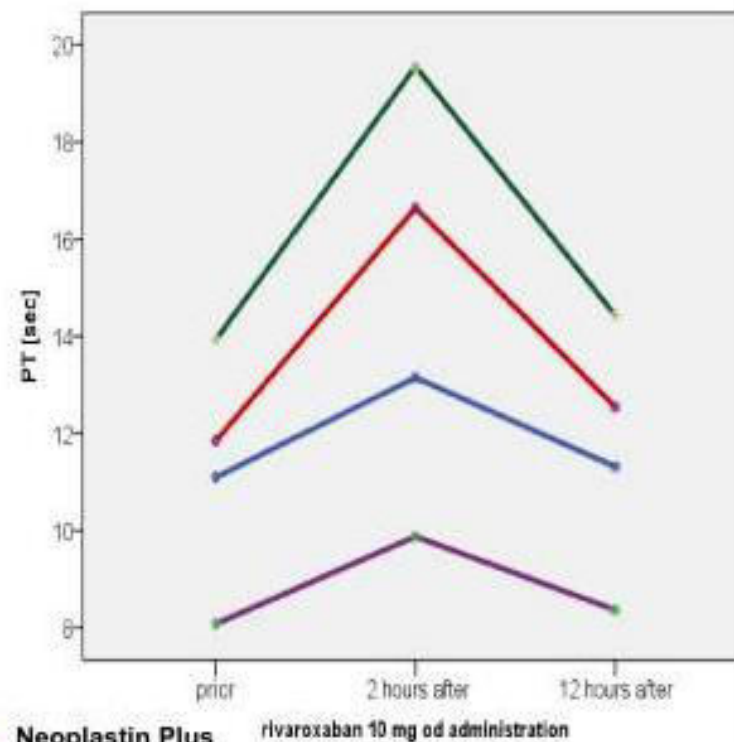
Prothrombin Time

Effect of dabigatran and rivaroxaban (prophylactic dosages) in dependence of drug administration and thromboplastin reagent

Dabigatran

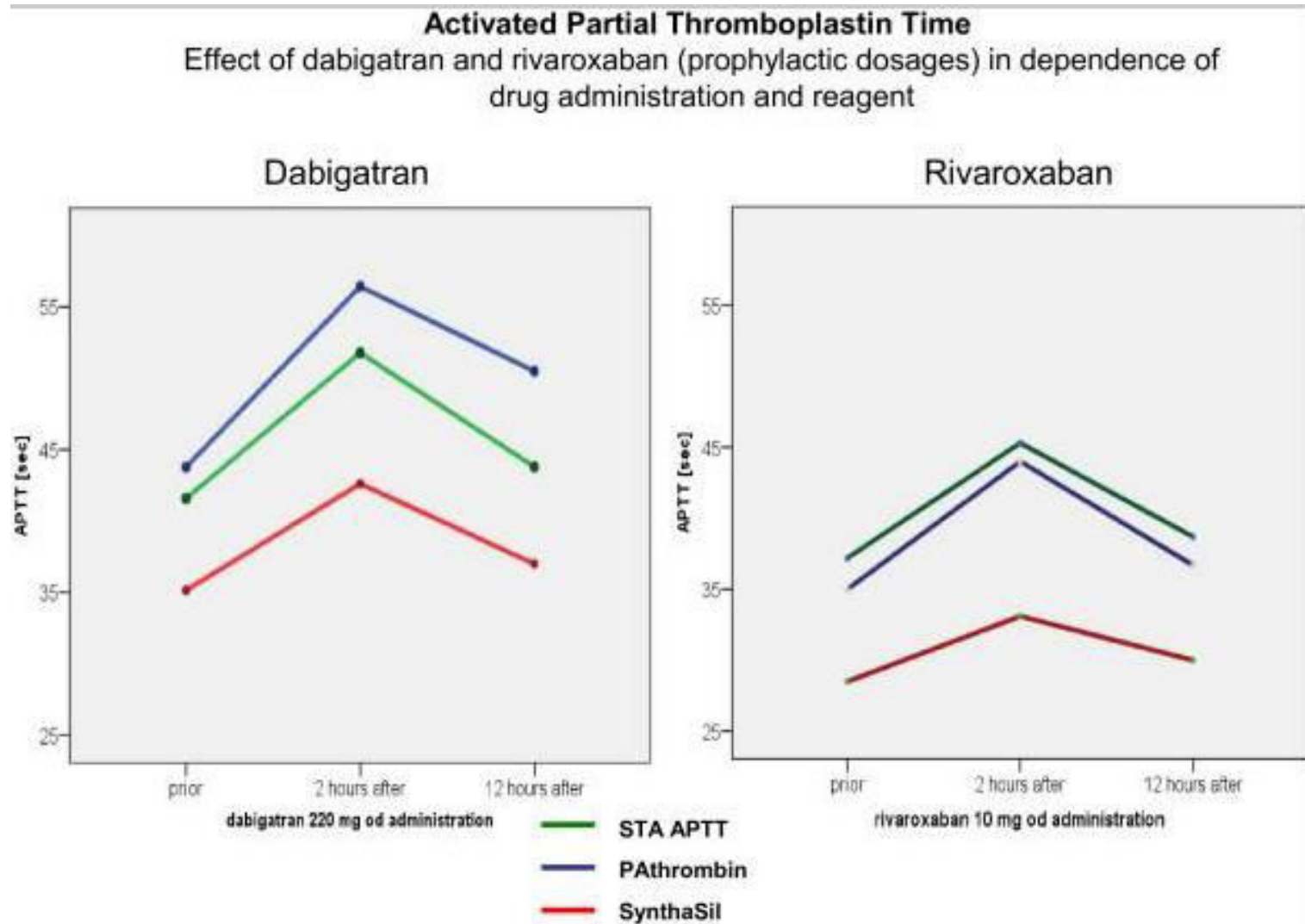


Rivaroxaban



- Neoplastin Plus
- Recombiplastin
- Thromborel S
- Innovin

APTI és DOAC



NOAC és haemostasis tesztek

- ◆ Az új orális antikoagulánsok mellett nem szükséges rutin monitorozás
 - Dózismódosítás a koagulációs paraméterek alapján nem indokolt
- ◆ Sürgősségi helyzetekben (pl. túladagolás gyanúja) szükség lehet a véralvadásgátló hatás vizsgálatára
 - Qualitativ tesztekkel megállapítható, hogy jelen van-e a gyógyszer a szervezetben
 - aPTT - dabigatran; PT – rivaroxaban (normal APTT és PT nem zárja ki az antikoag.hatást
- ◆ Valamennyi haemostasis teszt paraméterre hatással van (APTI, PT)

Az eltérés függ:

- gyógyszerkoncentráció, (utolsó tabletta bevétele mikor?)
- reagens, (pl. Neoplastin Plus-PT a szenzitív teszt rivaroxaban esetén, de apixabanra már nem szenzitív !)
- módszer
(és laboronként különböző lehet)
- ◆ Jelenleg nincs standard módszer
 - Rivaroxabanra kalibrált anti Xa mérés lenne a quantitativ módszer
- ◆ INR nem használható, (nem erre való, felesleges, félrevezető)

NOAC és haemostasis tesztek

- ◆ Valamennyi haemostasis teszt paraméterre hatással van (APTI, PT)

Az eltérés függ:

- gyógyszerkoncentráció₂
- reagens,(pl. Neoplastin Plus-PT a szenzitív teszt rivaroxaban esetén, de apixabanra már nem szenzitív !)
- módszer
(és laboronként különböző lehet)

- ◆ Jelenleg nincs standard módszer

- Rivaroxabanra kalibrált anti Xa mérés lenne a kvantitatív módszer

- ◆ INR nem használható, (nem erre való, felesleges, félrevezető)

	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
PT [INR or sec]	↑	↑↑	(↑)
aPTT	↑↑	↑	(↑)
TT	↑↑↑	-	-
Fibrinogen (Clauss) derived Fibrinogen	↓(↓)	-	-
Antithrombin (FXa) (Fila)	-	↑	↑
FVIII, FIX, FXI, FXII	↓↓	↓	(↓)
FII, FV, FVII, FX	↓	↓↓	(↓)
FXIII - chromogenic immunological	↓↓	-	-
Protein S (clotting) Free protein S antigen	↑↑	↑↑	↑↑
Protein C (clotting) (chromogenic)	↑	↑	↑
Lupus- anticoagulants (dRVVT-method)	↑↑	↑↑	↑↑
APC-Resistance (Ratio, aPTT-based)	↑↑	↑	↑

Influence of DOA on coagulation parameters

PT [INR or sec]	↑	↑↑↑	↑↑
aPTT	↑↑↑	↑↑	↑
Thrombin Time	↑↑↑↑↑	-	-
Fibrinogen (Clauss method) derived Fibrinogen	↓(↓)	-	-
	(↑)	↑	(↑)
Antithrombin FXa-based assay	-	↑	↑
FIIa-based assay	↑	-	-
Intrinsic coagulation factors VIII, IX, XI, XII (based on aPTT)	↓↓	↓	↓
Extrinsic coagulation factors II,V,VII,X (based on PT)	↓	↓↓	↓↓
Factor XIII -photometric	↓↓	-	-
-immunologic	-	-	-
Protein S (clotting)	↑↑	↑↑	↑
Free Protein S antigen (immunologic)	-	-	-
(chromogenic)	↑↑	↑	↑
	-	-	-
Diluted Russel's Viper Venom - test	↑	↑↑↑	↑↑
Activated Protein C-Ratio (based on aPTT-assay)	↑↑	↑	↑
Ecarin Clotting Time	↑↑	-	-

DOAC hatásai a
véralvadási
paraméterekre

NOAC és haemostasis tesztek

- ◆ Valamennyi haemostasis teszt paraméterre hatással van (APTI, PT)

Az eltérés függ:

- gyógyszerkoncentráció₂
- reagens,(pl. Neoplastin Plus-PT a szenzitív teszt rivaroxaban esetén, de apixabanra már nem szenzitív !)
- módszer
(és laboronként különböző lehet)

- ◆ Jelenleg nincs standard módszer

- Rivaroxabanra kalibrált anti Xa mérés lenne a kvantitatív módszer

- ◆ INR nem használható, (nem erre való, felesleges, félrevezető)

	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
PT [INR or sec]	↑	↑↑	(↑)
aPTT	↑↑	↑	(↑)
TT	↑↑↑	-	-
Fibrinogen (Clauss) derived Fibrinogen	↓(↓)	-	-
Antithrombin (FXa) (Fila)	-	↑	↑
FVIII, FIX, FXI, FXII	↓↓	↓	(↓)
FII, FV, FVII, FX	↓	↓↓	(↓)
FXIII - chromogenic immunological	↓↓	-	-
Protein S (clotting) Free protein S antigen	↑↑	↑↑	↑↑
Protein C (clotting) (chromogenic)	↑	↑	↑
Lupus- anticoagulants (dRVVT-method)	↑↑	↑↑	↑↑
APC-Resistance (Ratio, aPTT-based)	↑↑	↑	↑

Treatment failure
Preoperative state
Non-compliance
Obesity
Renal hyperfunction
GI malabsorption

Bleeding
Overdose
Renal dysfunction
Low body weight
Advanced age
Drug interaction

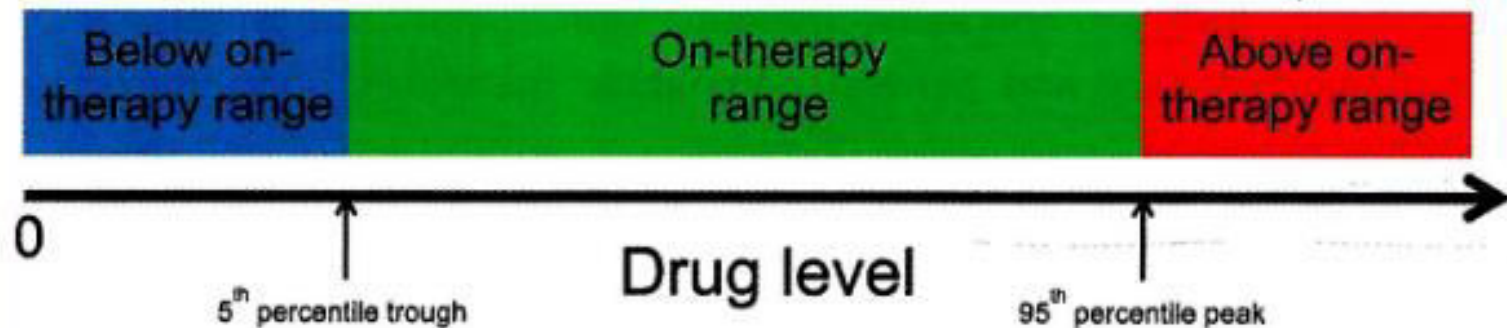


Table 1. Steady-state plasma DOAC concentrations

Drug	Dose, mg	Trough concentration, ng/mL		Peak concentration, ng/mL	
		Median	5 th to 95 th percentile	Median	5 th to 95 th percentile
Dabigatran ²	150 BID	90	31-225	184	64-443
Rivaroxaban ³	20 daily	26	6-87	270	189-419
Apixaban ⁴	5 BID	103	41-230	171	91-321
Edoxaban ⁵	60 daily	22	10-40*	170	120-250*

* Interquartile range.

Table 2. Suggestions for laboratory measurement of DOACs

Drug	Clinical objective					
	Exclude clinically relevant drug levels		Measure on-therapy levels		Determine whether above on-therapy levels are present	
	Suggested test	Interpretation	Suggested test	Interpretation	Suggested test	Interpretation
Dabigatran	TT	Normal TT excludes clinically relevant levels	Dilute TT ECT ECA	—	Dilute TT ECT ECA APTT	Normal APTT likely excludes above on-therapy levels. Only Dilute TT, ECT, and ECA are suitable for quantification.
Rivaroxaban Edoxaban	Anti-Xa	Normal anti-Xa activity likely excludes clinically relevant levels	Anti-Xa	—	Anti-Xa PT	Normal PT likely excludes above on-therapy levels of rivaroxaban and edoxaban but not apixaban. Only anti-Xa is suitable for quantification.
Apixaban					Anti-Xa	

APTT indicates activated partial thromboplastin time; ECA, ecarin chromogenic assay; ECT, ecarin clotting time; PT, Prothrombin time; and TT, thrombin time.

A NOAC-ok antikoaguláns aktivitásának meghatározására szolgáló assay-k

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Szenzitív PT				
aPTT				
dTT				
ECT				
Anti-FXa assays				
INR				

Time of last NOAC dose should always be considered when interpreting test results

Adapted from: Heidbuchel H *et al*, *Europace* 2015;17:1467–1507; Dabigatran SmPC; Rivaroxaban SmPC; Apixaban SmPC; Edoxaban SmPC

US farmakovigilancia tanulmány 27 467 NVPF miatt rivaroxabannal kezelt beteg adataival

- ◆ Súlyos vérzések aránya 2,86 / 100 betegév
- ◆ 478 betegnél lépett fel súlyos vérzés (27 467 rivaroxaban szedőből)
- ◆ A súlyos vérzéssel betegek 46,7%-a kapott transzfúziót
- ◆ A súlyos vérzéssel betegek 25,1%-ánál volt szükség sebészeti beavatkozásra
- ◆ **Véralvadási faktor használatára nem volt szükség egyetlen esetben sem**
- ◆ A vérzések elhelyezkedése
 - 88,5% GI (423)
 - 7,5% ICH (36)
- ◆ 14 halálos vérzés (0,08% / 100 betegév); az átlag életkoruk 82,4 év

A súlyos vérzések aránya konzisztensnek mutatkozott a törzskönyvezési vizsgálat eredményeivel, halálos vérzések csak ritkán fordultak elő.

Drezdai NOAC regiszter - Rivaroxaban mellett bekövetkező vérzések a mindennapi klinikai gyakorlatban

- ◆ 1194 rivaroxaban-t szedő nem válogatott PF-beteg
- ◆ Az éves stroke gyakoriság 1,4 % volt (1,7% a ROCKET AF-ben)
- ◆ A súlyos vérzések gyakorisága 3,1% volt (3,6% a ROCKET AF-ben)
 - A súlyos vérzések gyakorisága KVA mellett a gyakorlatban 8%
- ◆ A halálos vérzések gyakorisága 0,3% volt (0,3% a ROCKET AF-ben)

A rivaroxabannal kapcsolatos real-life adatok megfelelnek a ROCKET-AF vizsgálatban tapasztaltaknak .