

Gyakori szerzett vérzékenység: DOAC terápia és vérzések kezelése

Dr. Marton Imelda

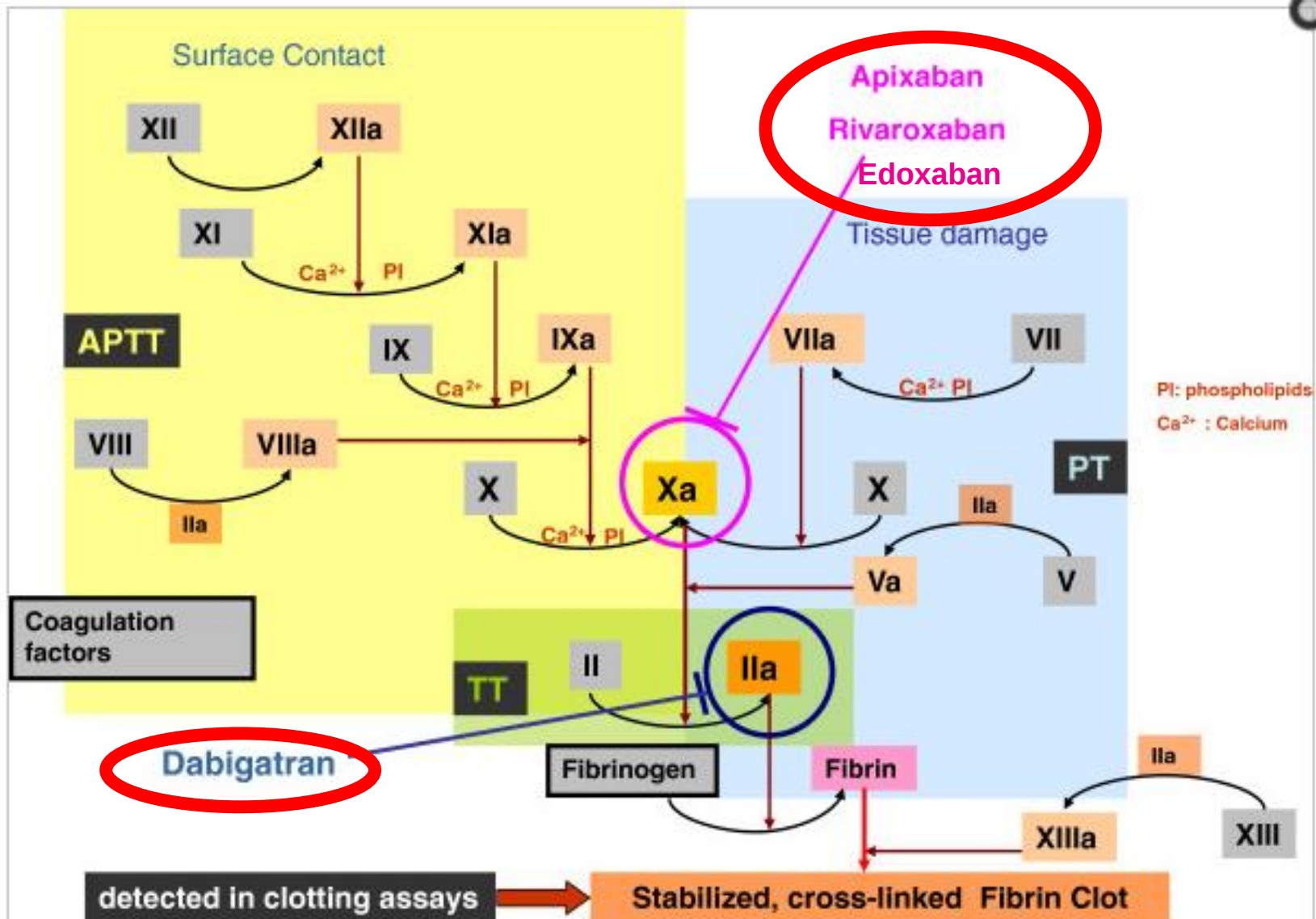


Szegedi Tudományegyetem

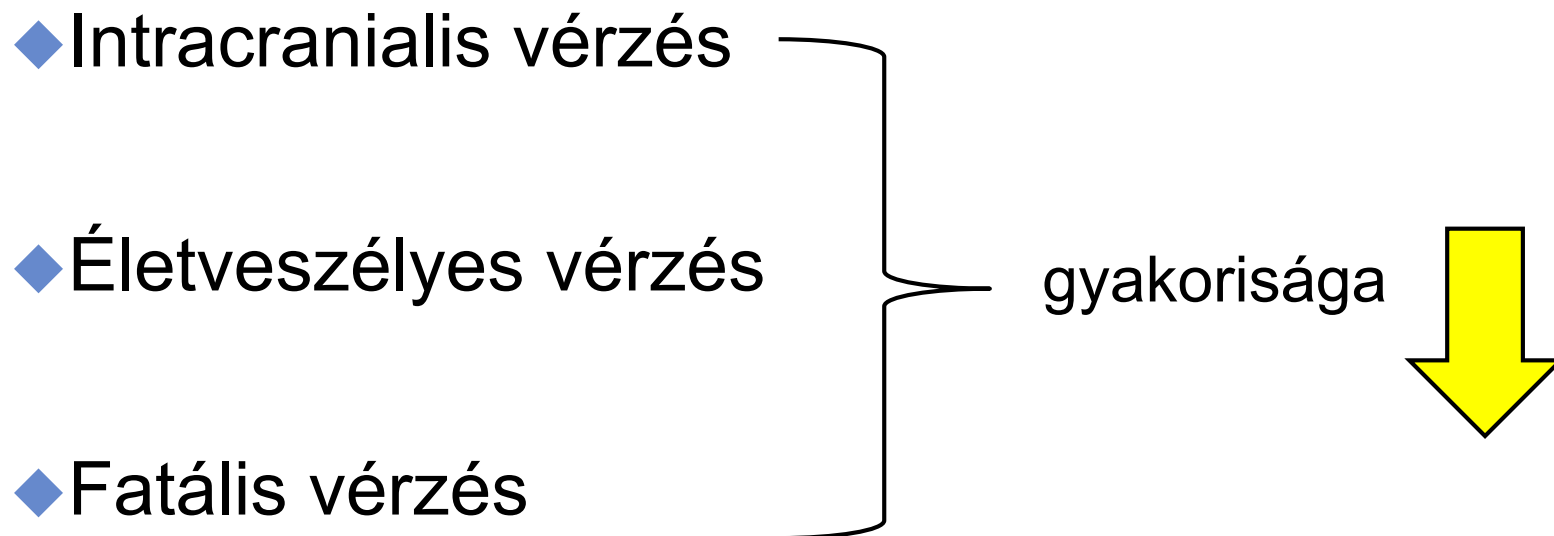
SZTE ÁOK Transzfuziológia Tanszék
II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ
Hematológia Osztály



Új molekulák: NOAC/ DOAC



Miért DOAC ? - Egyértelmű DOAC előnyök

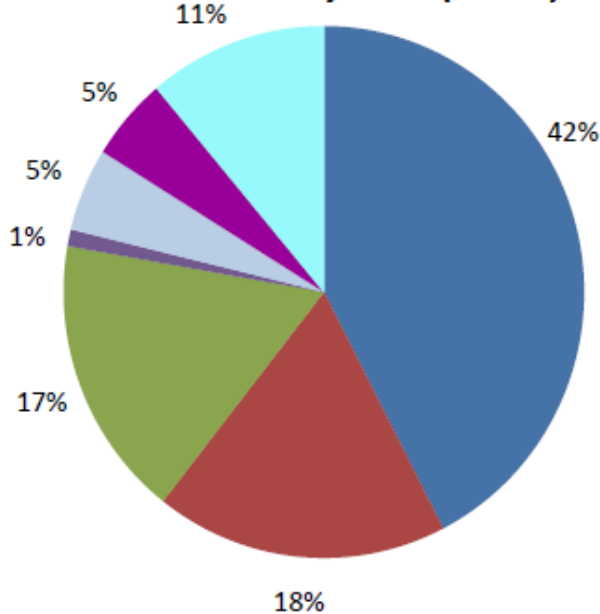


- ◆ Célunk: a klinikai előnyök kihasználása a lehető legkisebb vérzéses kockázat mellett

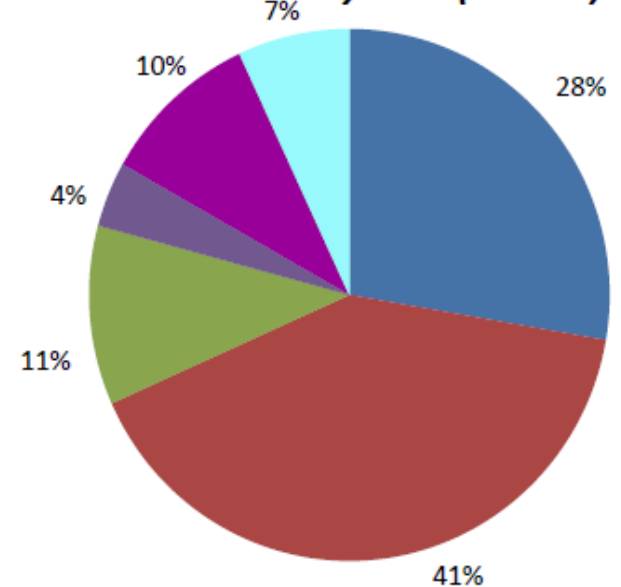
Miért nem kap antikoaguláns terápiát sok pitvarfibrilláló beteg?

Physician-cited reasons for not prescribing warfarin

Patients <80 years (n=76)

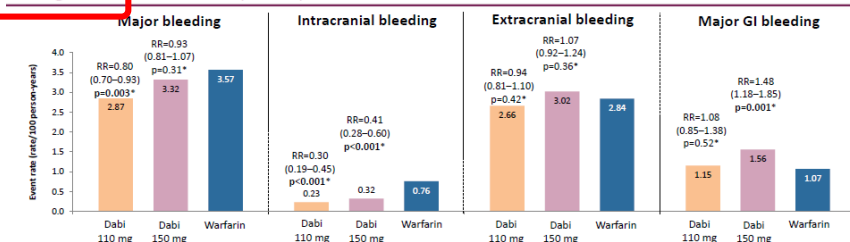


Patients ≥80 years (n=123)



Major vérzések előfordulása a NVAF vizsgálatokban: DOAC vs warfarin

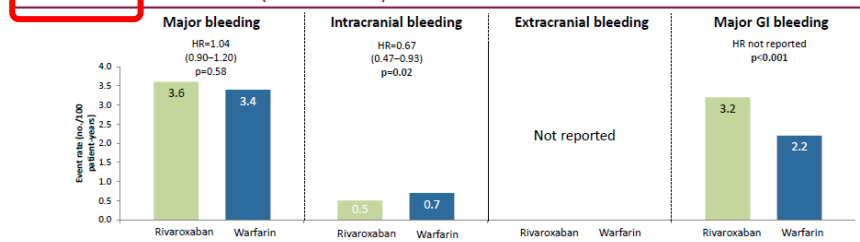
What do we know about major bleeding rates in the NVAF trials? Data for **dabigatran** vs warfarin (RE-LY)^{1,2}



*Data shown are relative risk (95% confidence interval) and p-value versus warfarin.
dabi: dabigatran; GI: gastrointestinal; NVAF: non-valvular atrial fibrillation; RR: relative risk.

Created from Connolly et al. 2010²

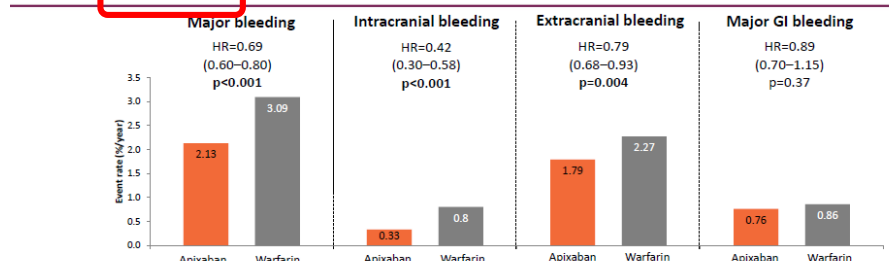
What do we know about major bleeding rates in the NVAF trials? Data for **rivaroxaban** vs warfarin (ROCKET AF)¹



Hazard ratios shown with 95% confidence intervals.
AF: atrial fibrillation; GI: gastrointestinal; HR: hazard ratio.

Created from Patel et al. 2011¹

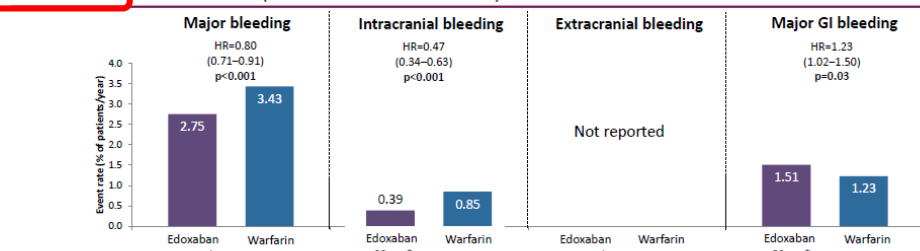
What do we know about major bleeding rates in the NVAF trials? Data for **apixaban** vs warfarin (ARISTOTLE)¹



Hazard ratios shown with 95% confidence intervals.

Created from Granger et al. 2011¹

What do we know about major bleeding rates in the NVAF trials? Data for **edoxaban** vs warfarin (ENGAGE AF-TIMI 48)¹



Hazard ratios shown with 95% confidence intervals.

Created from Giugliano et al. 2013¹

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.

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	↓‡	↓‡	↓

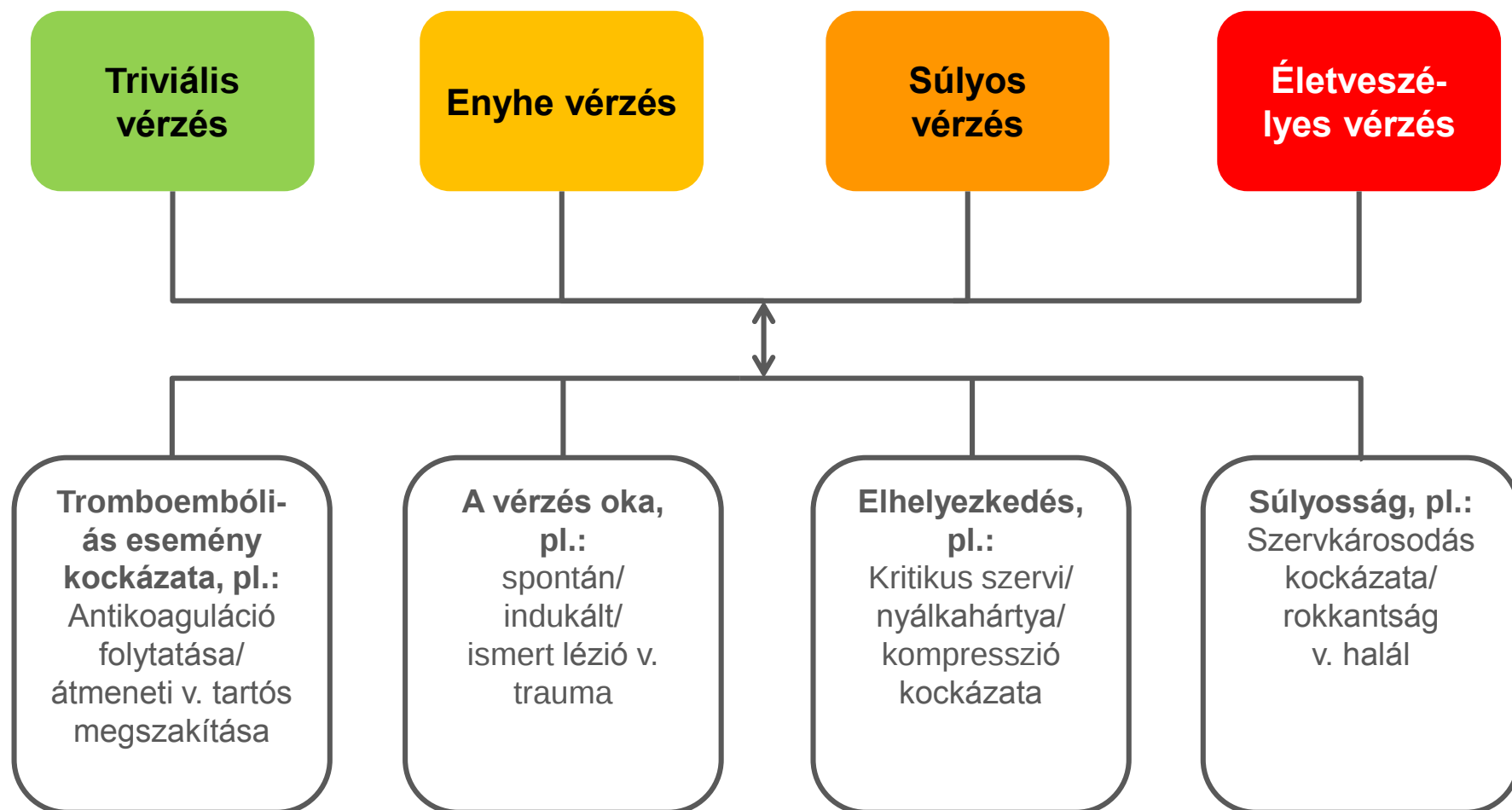
*The arrow indicates increased (↑) or decreased (↓) rate of event with NOAC as compared with warfarin in pivotal trial. The equal symbol (=) indicates that the event rates were not significantly different with the NOAC and warfarin. Note that these data compare each NOAC with warfarin; there are no data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

Vérzések kezelésénél megfontolandó



Vérzések típusai, súlyossága

ISTH kritérium szerinti

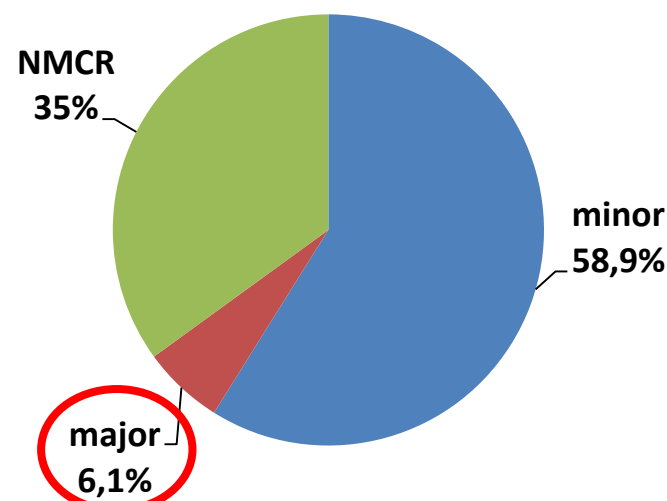
◆ Major vérzés:

- Dokumentált transzfúzió (legalább 2E vvt)
- Hemoglobin 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

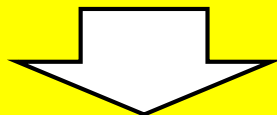
Vérzés típusok /mintázat
Drezdai NOAC regiszter



A vérzés kezelés alapjai

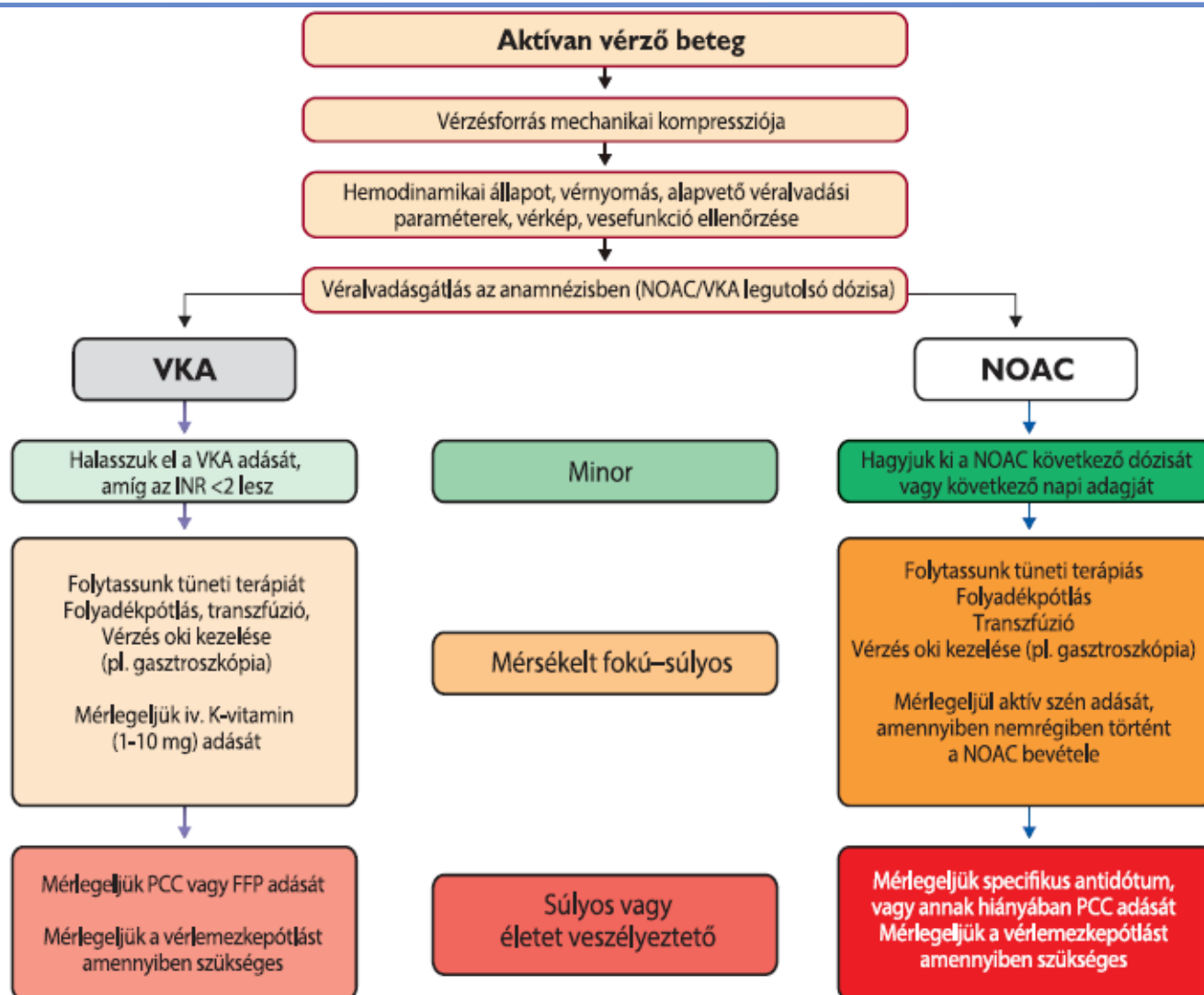
- ◆ A vérzés oka, súlyossága és lokalizációja határozza meg a szükséges lépéseket
- ◆ **A mechanikus kompresszió és a sebészeti/endoscopos beavatkozás képezik a kezelés alapját**
- ◆ A **hemodinamikai támogatás (megfelelő diurézis !)** és a hemosztázis helyreállítása elsődleges fontosságúak a maradandó 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

Vérzés kezelése súlyosság szerint



Az antikoaguláns hatás felfüggesztése

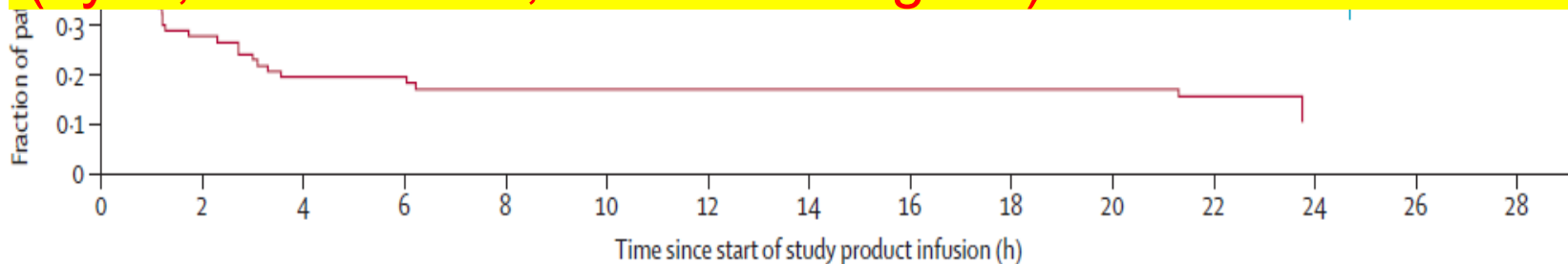
- ❖ Mivel?
- ❖ Milyen helyzetekben?
- ❖ Antikoaguláns terápia újraindításának időzítése vérzést követően: GI, ICH vérzés?

VKA hatásfelfüggesztés

- ◆ K-vitamin hatása lassú
- ◆ FFP – min 90 perc a beadásig és nem kellő effektivitás
- ◆ RCT , fázis 3b PCC vs FFP vizsgálata



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



FFP-t adjunk-e?

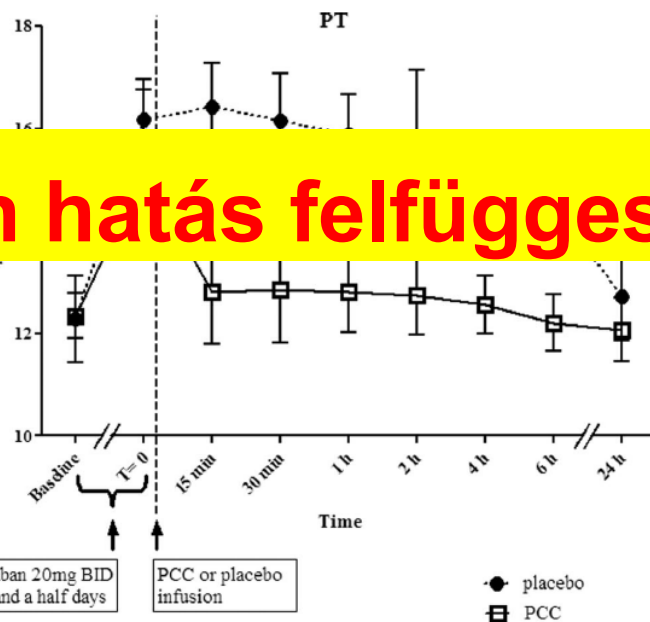
- ◆ VKA túladagolás és GI vérzés esetén:
 - Opcionalisan adható , de a PCC hatékonyabb
- ◆ NOAC és GI vérzés :
 - Lehetőleg NE adjuk, mert az antikoaguláns hatás felfüggesztésére nem alkalmas

DOAC és PCC ?

Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate

A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects

Elise S. Eerenberg, MD; Pieter W. Kamphuisen, MD; Meertien K. Sijpkens, BSc;
Joost C. Meijers, PhD; Harry R. Buller, MD; Marcel Levi, MD



A rivaroxaban hatás felfüggeszthető PCC-vel

PCC és Xa gátlók

Citation: Clin Transl Sci (2016) 9, 176–180; doi:10.1111/cts.12398
© 2016 ASCPT. All rights reserved

ARTICLE

Reversibility of Apixaban Anticoagulation with a Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Healthy Volunteers

S Nagalla¹, L Thomson², Y Oppong³, B Bachman¹, I Chervoneva³ and WK Kraft^{3,*}

Edoxaban Effects on Bleeding Following Punch Biopsy and Reversal by a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate

Hamim Zahir, Karen S. Brown, Alexander G. Vandell, Madhuri Desai, Jen-Fue Maa, Victor Dishy, Barbara Lomeli, Annette Feussner, Wenqin Feng, Ling He, Michael A. Grosso, Hans J. Lanz and Elliott M. Antman

Circulation. 2015;131:82-90; originally published online November 17, 2014;
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445

bjh research paper

In vivo reversal of the anticoagulant effect of rivaroxaban with four-factor prothrombin complex concentrate

Stefano Barco,^{1,2,*} Y. Whitney Cheung,^{1,*} Michiel Coppens,¹ Barbara A. Hutten,³ Joost C. M. Meijers^{4,5} and Saskia Middeldorp¹

British Journal of Haematology, 2016, **172**, 255–261

Dabigatran és aPCC

Thromb Haemost. 2016 Jan;115(2):271-84. doi: 10.1160/TH15-03-0266. Epub 2015 Sep 3.

Therapy with activated prothrombin complex concentrate is effective in reducing dabigatran-associated blood loss in a porcine polytrauma model.

Honickel M, Maron B, van Ryn J, Braunschweig T, Ten Cate H, Spronk HM, Rossaint R, Grottke O¹.



Fejlesztés alatt álló specifikus antidótumok

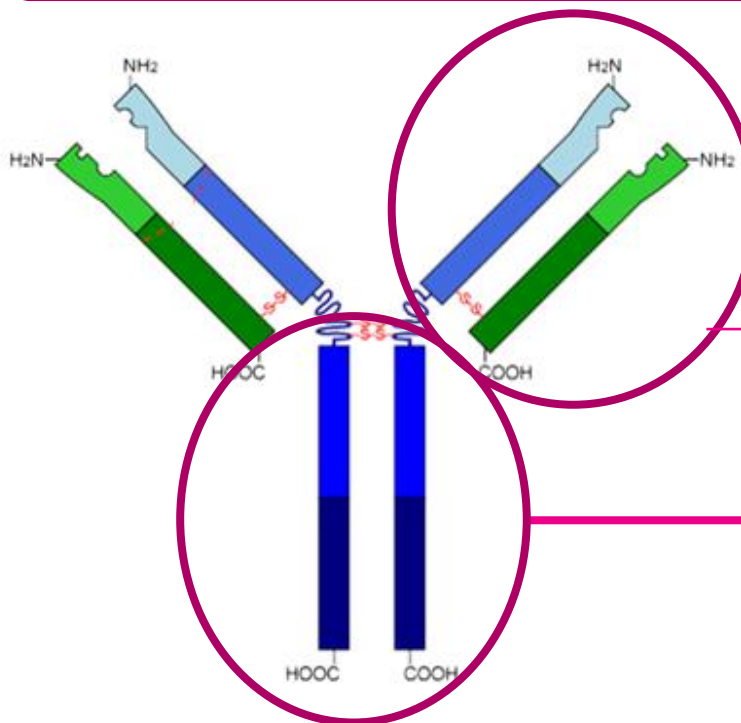
Cég	Hatóanyag	Visszafordítja a :			Status
		Xa faktor inhibitor	Ila faktor inhibitor	LMWH/ fondaparinu x	
Portola Pharmaceuticals	(ANNEXA™, andexanet alfa, PRT064445)	Univerzális	Nem	Igen (antithrombin-mediálta Xa faktor gátlás)	Phase II ¹⁺ phase III apixaban jel., rivaroxaban foly., edoxaban terv. ² 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

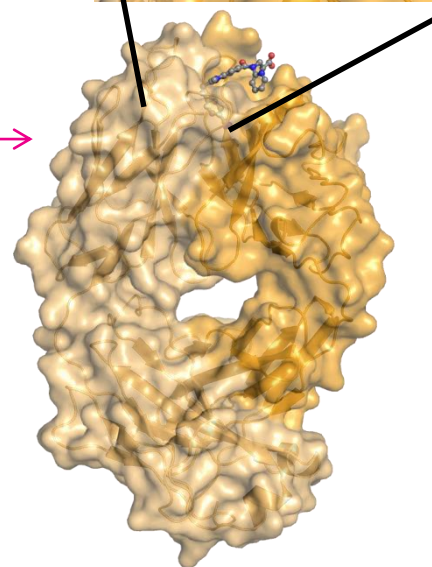
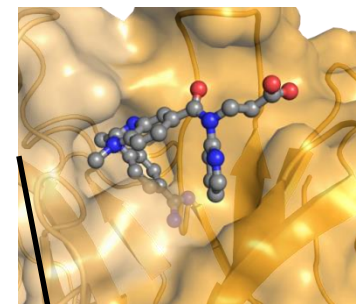


Fab régió:

- 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

Hatást felfüggesztő kezelési lehetőségek

Table 5 Reversal options for DOACs¹⁸

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Comment
Activated Charcoal	Yes	Yes		25-100 g orally If ingestion < 2 hr
Tranexamic Acid	Unclear	Unclear		1 g No studies on DOACs, but good safety profile
Hemodialysis	Yes	No		
Idarucizumab	Yes	No		5 g intravenous push Specific antidote for reversal of dabigatran
aPCC	Unclear	Unclear		Probably beneficial for all DOACs
4-factor PCC	No	Unclear		50 IU·kg ⁻¹ Possibly beneficial for factor Xa inhibitors
rFVIIa	Unclear	Unclear		Possibly beneficial for all DOACs
Andexanet alfa	No	Yes		Specific antidote for factor Xa inhibitors; not yet available (Phase III trials)
PER977	Yes	Yes		Specific antidote for all DOACs and heparins; not yet available (Phase II trials)

aPCC = activated prothrombin complex concentrates; DOAC = direct oral anticoagulant; IU = international units; PCC = prothrombin complex concentrates; rFVIIa = recombinant factor VIIa

Az antikoaguláns hatás felfüggesztése

- ❖ Mivel?
- ❖ Milyen helyzetekben?
- ❖ Antikoaguláns terápia újraindításának időzítése vérzést követően: GI, ICH vérzés?

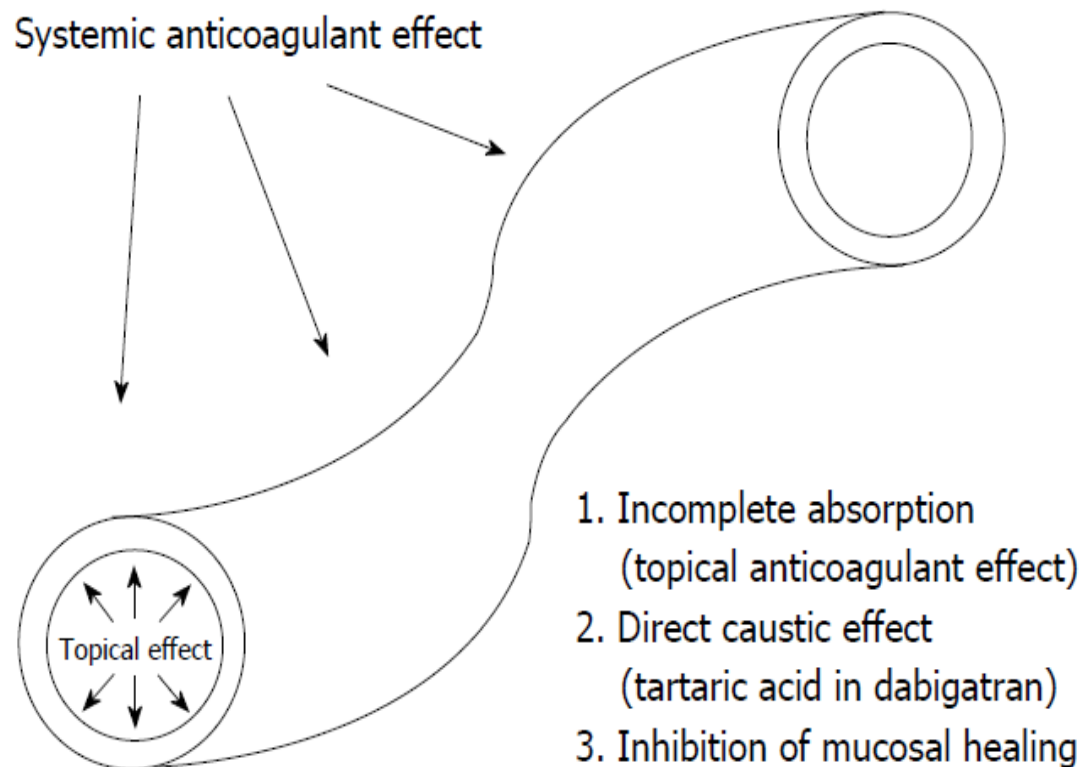
Szükséges–e hatásvisszafordító terápia? Mikor?

- Ha minor a vérzés VAGY könnyen kezelhető intervencióval (mech. kompresszió, endoscopos vérzéscsillapítás) akkor **NEM**
 - Figyelő várakozás , amíg a gyógyszer kiürül
- Ha sürgős sebészeti beavatkozás szükséges (akár a vérzés miatt pl.traumás vérzés), akkor **IGEN**, szükséges mert,
 - az intervenció fokozott vérzéskockázattal jár
- Ritka, súlyos, életveszélyes vérzéses események, különösen ha a vérzés egyéb eszközökkel nem kontrollálható : **IGEN**

Az antikoaguláns hatás felfüggesztése

- ❖ Mivel?
- ❖ Milyen helyzetekben?
- ❖ Antikoaguláns terápia újraindításának időzítése major vérzést követően: GI, ICH vérzés?

Gastrointestinalis vérzés – NOAC helyi hatás?



NOAC szedők GI vérzésének ismert rizikófaktorai:

- Életkor ≥ 75 év
- Csökkent vesefunkció
- Korábbi ulcus, erosio
- Meglevő GI eltérések (angiodysplasia, diverticulosis)
- Egyidejű TAG, NSAID használat
- HAS-BLED score ≥ 3
- Etnikai/genetikai különbségek pl. nyugati populáció vs kínaiak

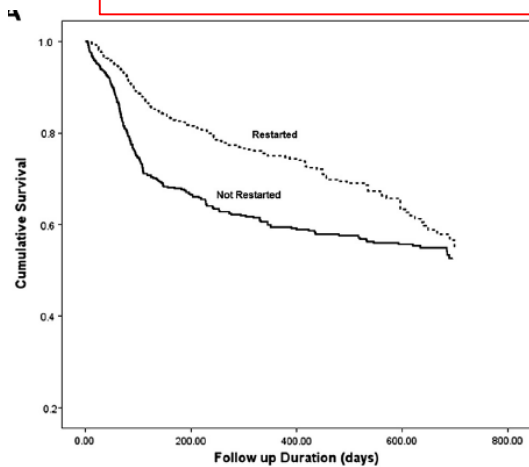
Kumarinok: nincs lokális hatás
Vérzéses mintázat különbségei:
VKA/NSAID/ASA : felső GI
Dabigatran: alsó GI
Rivaroxaban: felső GI
Edoxaban: 50-50%

Gastrointestinalis vérzés

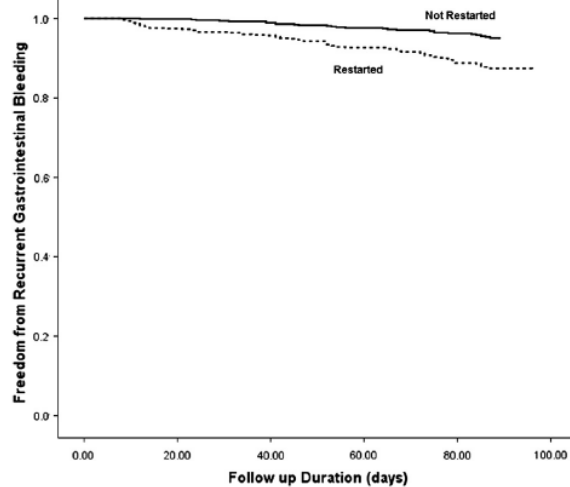
- ◆ Obszervációs vizsgálatok főként kumarinok okozta major vérzést követően
 - 1329 beteg 2005-2010 GI vérzéses eseménye
 - Antikoag.újrakezdés 49,1%-ban →  mortalitás, TE , GI vérzés ism.
- ◆ 4 obszervációs vizsgálat (N=5377) 2012 óta
- ◆ Antikoag.összefüggő GI vérzés, (döntően warfarin)
- ◆ Vizsgált paraméterek:
 -  mortalitás
- ◆ 3 fő kérdés: Optimális újrakezdés GI vérzés után 7-14 nap között?
 - a
 - TE események , ösz- mortalitás szign. alacsonyabb
 - ha 14 napon belüli az újraindítás: legkevesebb TE esemény
 - ha 7 napon belül: GI vérzés 
 - 15-90 nap között a legalacsonyabb halálozási ráta

Gastrointestinalis vérzés

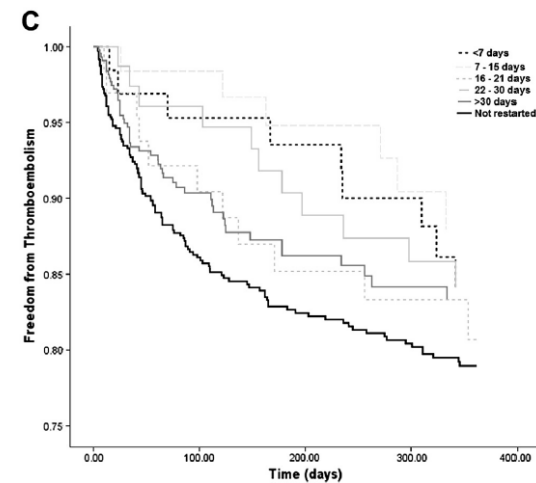
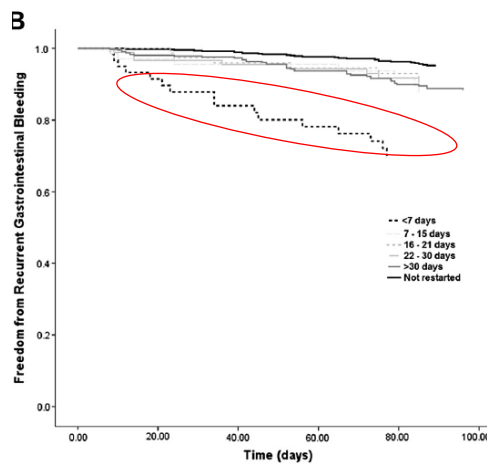
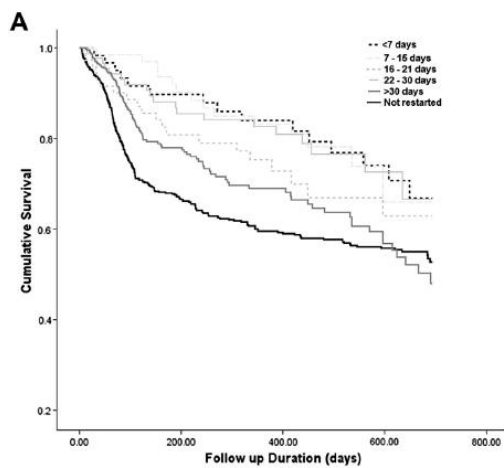
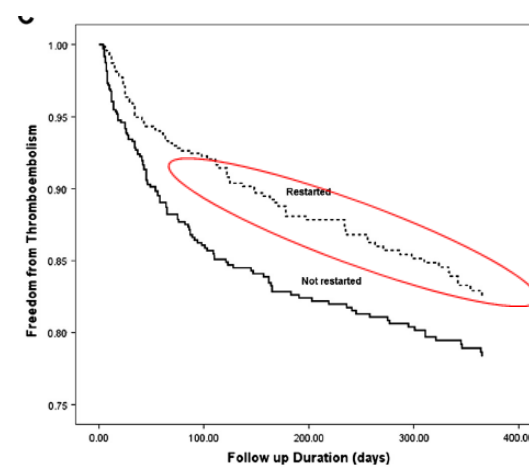
Túlélés



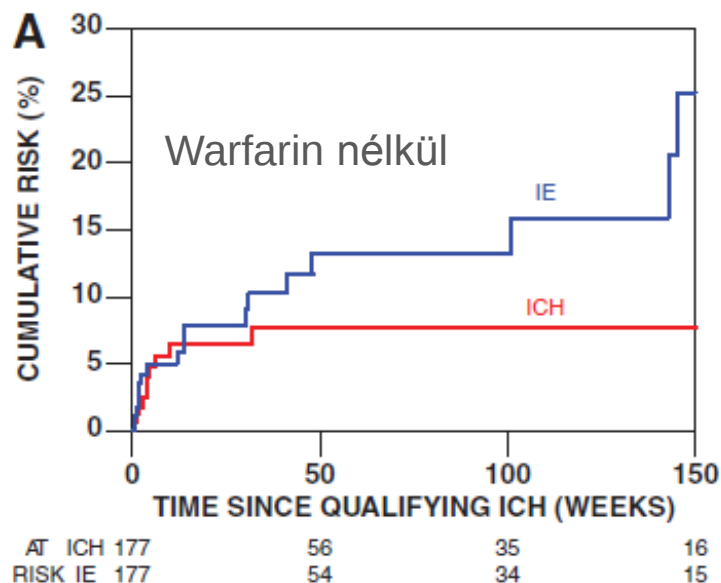
GI vérzés mentes túlélés



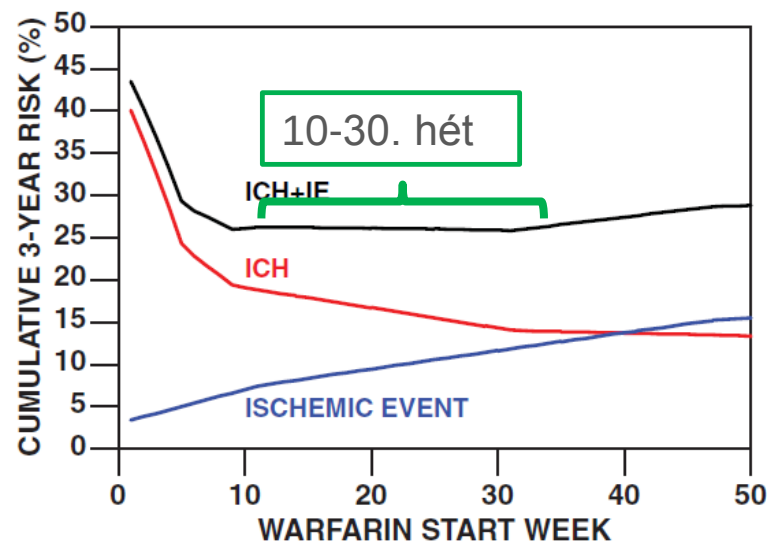
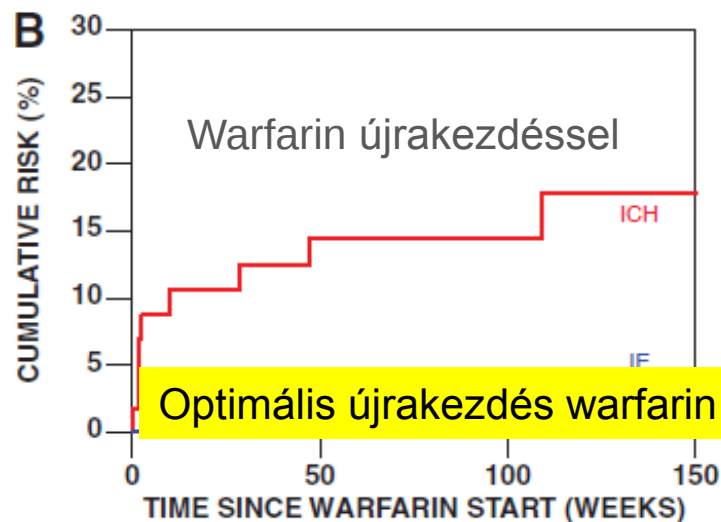
TE mentes túlélés



ICH- intracraniális vérzés



- Retrospektív vizsgálat (6 év, 2869 ICH beteg)
- 234 warfarin asszociált ICH
- első hetet túlélők (177 eset)
- ICH HR:5; IE: 0,11
- Kombinált rizikó (ICH+IE) : nadír 10-30.hét között



Optimális újratezdés warfarin asszociált ICH vérzés után 10-30 hét között ?

DOAC és invazív beavatkozások: megszakítani a kezelést vagy nem? Szükséges-e bridging ?-perioperatív antikoagulálás

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}

Intervenciók gyakorisága ~ 10%/év

- műtét vérzéses kockázata ?
- vesefunkció ?

Sebészeti beavatkozások osztályozása a vérzési kockázat szerint

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)

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

Beavatkozások vérzéses kockázata - másként

Low Risk of Bleeding <i>2 Day Risk of Major Bleed <2%</i>	High Risk of Bleeding <i>2 Day Risk of Major Bleed 2-4%</i>
Cholecystectomy	Heart valve replacement
Hysterectomy	Coronary artery bypass
Gastrointestinal endoscopy +/- biopsy, stenting	Abdominal aortic aneurysm repair
Pacemaker and defibrillator insertion	Vascular surgery
Electrophysiological testing	Neurosurgery
Simple dental extractions	Urologic surgery
Carpal tunnel repair	Head and neck surgery
Single joint replacement	Abdominal surgery
Dilation and curettage	Breast cancer surgery
Skin cancer excision	Bilateral knee replacement
Abdominal hernia repair	Laminectomy
Hemorrhoid surgery	Transurethral prostate resection
Axillary node dissection	Kidney biopsy
Hydrocele repair	Polypectomy, variceal treatment
Ophthalmology procedures	Biliary sphincterotomy pneumatic dilation
Non-coronary angiography	PEG placement
Bronchoscopy +/- biopsy	Multiple tooth extractions
Central venous catheter removal	
Cutaneous biopsies	

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.

Perioperatív antikoagulálás a gyakorlatban

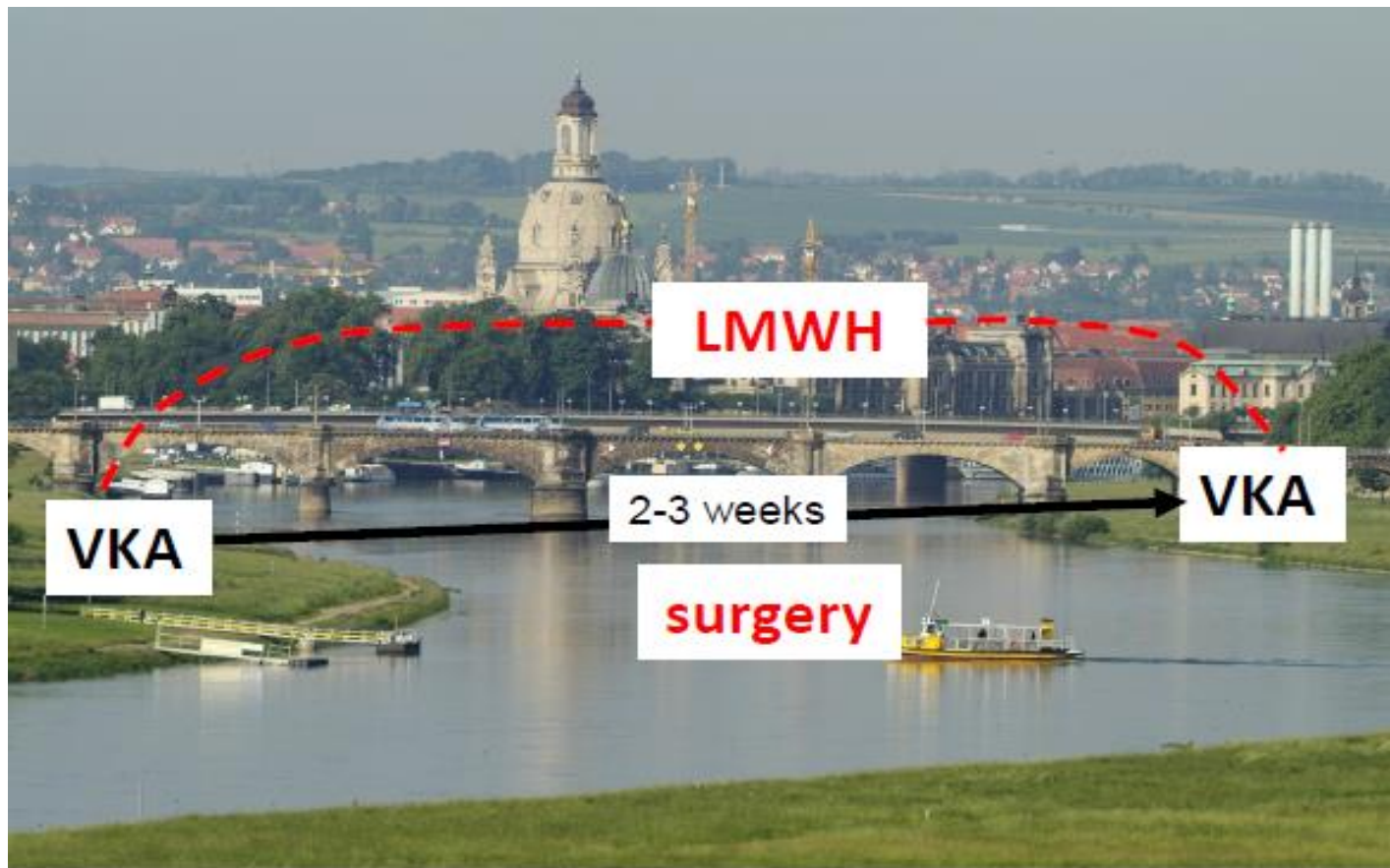
◆ Kanadai Anesth. Társaság ajánlása

Table 2 Guidelines for perioperative interruption of DOACs (as noted in the Canadian product monographs)

<i>Risk of Major Bleed</i>	Renal Function (CrCl mL·min ⁻¹)	Half Life (hr)	Stopping Interval for DOACs preoperatively (days)		Timing to resume DOACs postoperatively (days)	
			<i>Low</i>	<i>High</i>	<i>Low</i>	<i>High</i>
Dabigatran	>80	13	1	2	1	2-3
	50-80	15	1-2	3		
	30-50	18	2-3	4		
Rivaroxaban	N/A	9-13	1	2-4	1	2-3
Apixaban	N/A	12	1	2	1	2-3

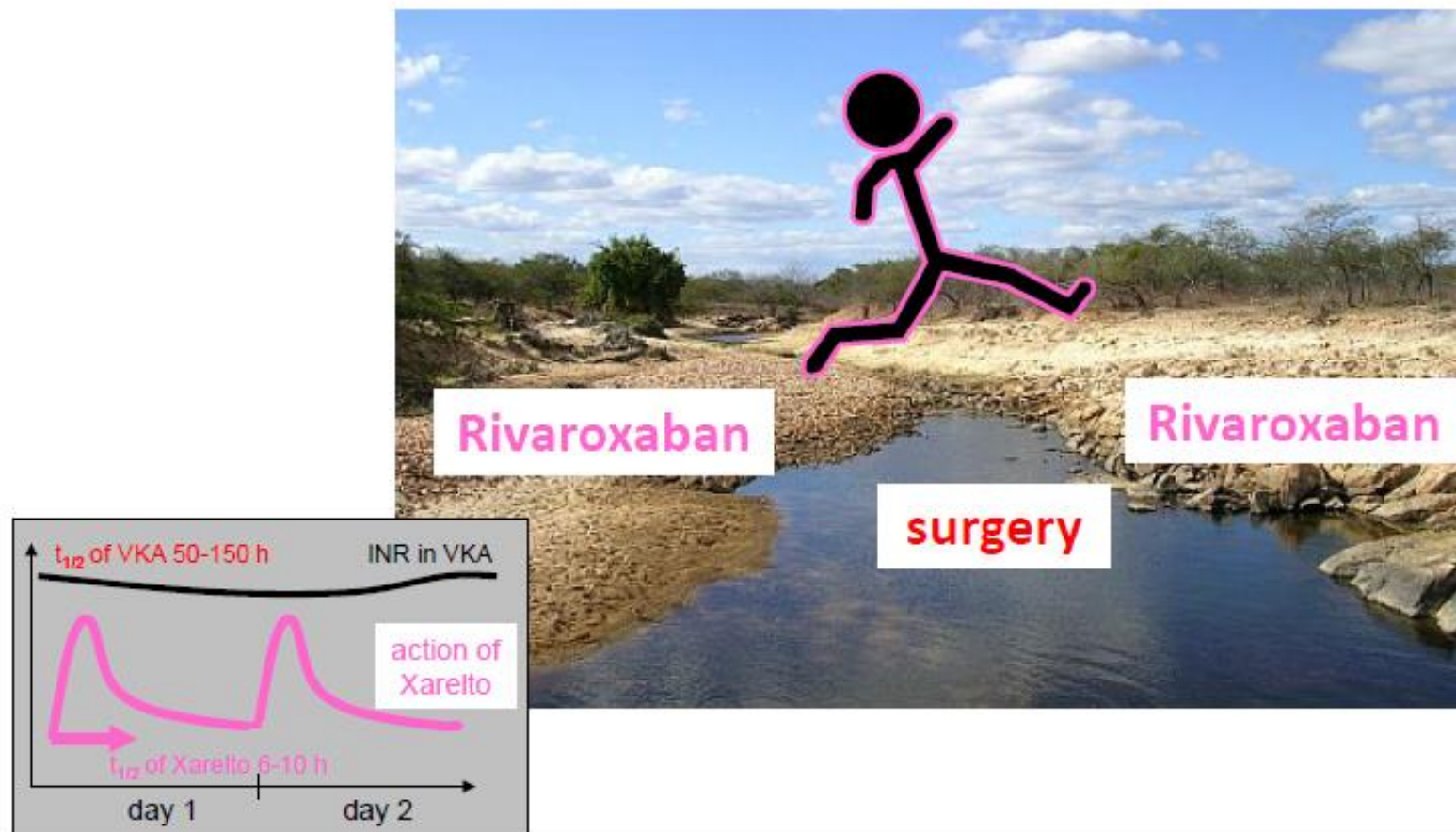
◆ Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE) trial (clinicaltrials.gov, NCT02228798) - folytatásban

Bridging és VKA



Jan-Beyer Westendorf, ábrája Budapest, 2012.november

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



Bridging és DOAC

- ◆ Evidencia nincs, obszervációs és retrospektív vizsgálatok
- ◆ LMWH bridging a vérzéses rizikót szignifikánsan növelte (6,4% vs 1,8%) , a TE események pedig nem csökkentek (1,2 % vs 0,6%)
(*Drezdai DOAC regiszter adatok, Westendorf*)
- ◆ Kis vérzéses rizikójú műtétnél (rövid a kihagyás) nem javasolt a bridging

Preoperatív LMWH? :

- ◆ Ha 5x féléletidő vagy még több a műtét előtti kihagyás, és magas a VTE kockázat-mérlegelendő az LMWH

Postoperatív LMWH?:

- ◆ Ha p.os nem táplálható, postoperatív szakban LMWH adható. Utolsó adag LMWH után 12 órával a DOAC újratekeshető

Kell-e bridging ? Ha igen, hogyan?

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2017 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. ■ NO. ■ 2017
ISSN 0735-1097/136.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.024>

EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation

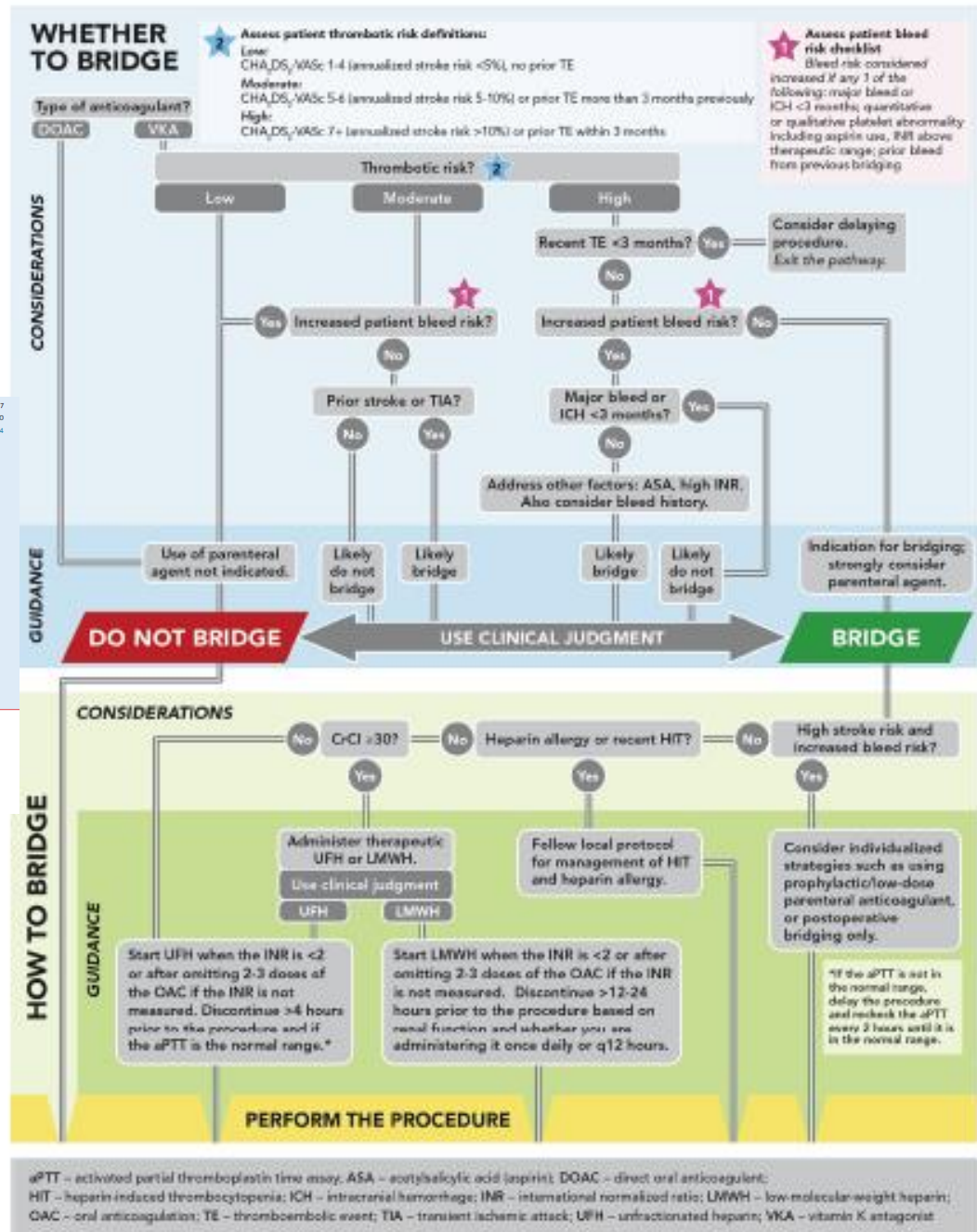
A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force

Periprocedural
Management of
Anticoagulation
Writing
Committee

John U. Doherty, MD, FACC, *Chair*
Ty J. Gluckman, MD, FACC
William J. Hucker, MD, PhD
James L. Januzzi, Jr, MD, FACC

Thomas L. Ortel, MD, PhD
Sherry J. Saxonhouse, MD, FACC
Sarah A. Spinler, PhD, AACC

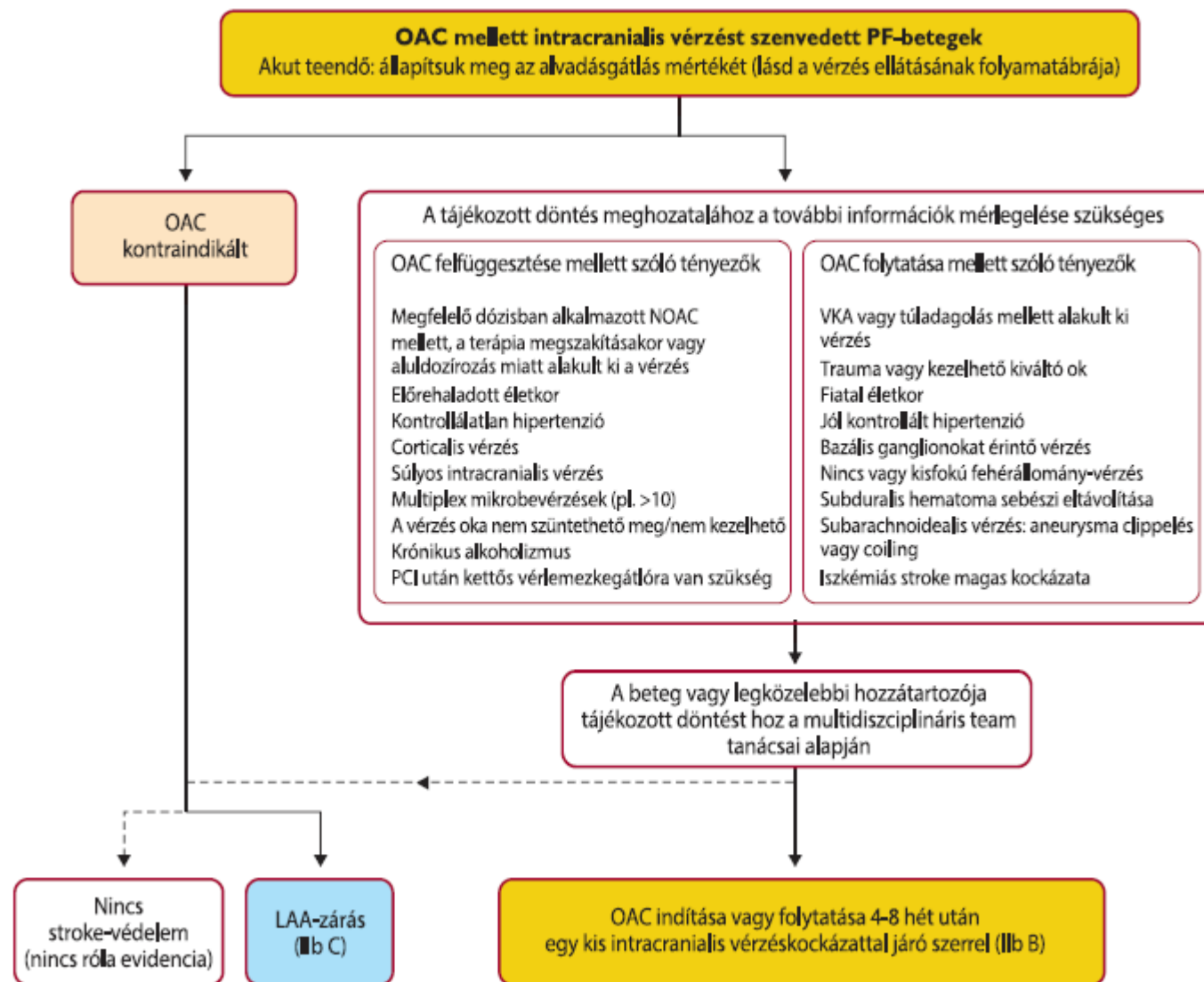
FIGURE 4 Algorithm: Whether to Bridge and How to Bridge for DOACs and VKAs



Összefoglalás

- ◆ Kedvezőbb mellékhatásprofil , kedvezőbb vérzéses mintázat
- ◆ Kevesebb kritikus szervi, intracranialis, és fatális vérzés
- ◆ A vérzés kezelésének fő lépései:
 - Haemodinamikai stabilizálás
 - Vérzésforrás azonosítása, vérzéscsillapítás
- ◆ Terápia újraindítása major vérzés után :
 - GI vérzés után min 7-15 nap
 - ICH után kevésbé egyértelmű
- ◆ Hatásfelfüggesztés :
 - megoldott, (Pradaxa-Praxbind,
Xa gátlók- PCC, spec antidotum fejl. alatt)
 - szükségessége:
súlyos, életveszélyes vérzés esetén
sürgős, magas vérzéses kockázatú műtét
- ◆ Egyszerűbb perioperatív management





INR normalizáláshoz szükséges 4f PCC dózisok

			ttkg		
			60	70	80
	INR	PT%	PCC dózis NE		
Túlzott anti-koaguláció	>5	5	2100	2450	2800
	4.0 - 4.9	10	1800	2100	2400
Terápiás tartomány	2.6 - 3.2	15	1500	1750	2000
	2.2 - 2.5	20	1200	1400	1600
	1.9 - 2.1	25	900	1050	1200
Elégtelen terápia	1.7 - 1.8	30	600	700	800
	1.4 - 1.6	40			
Normál alvadás	1.0	100			



Köszönöm a figyelmet !

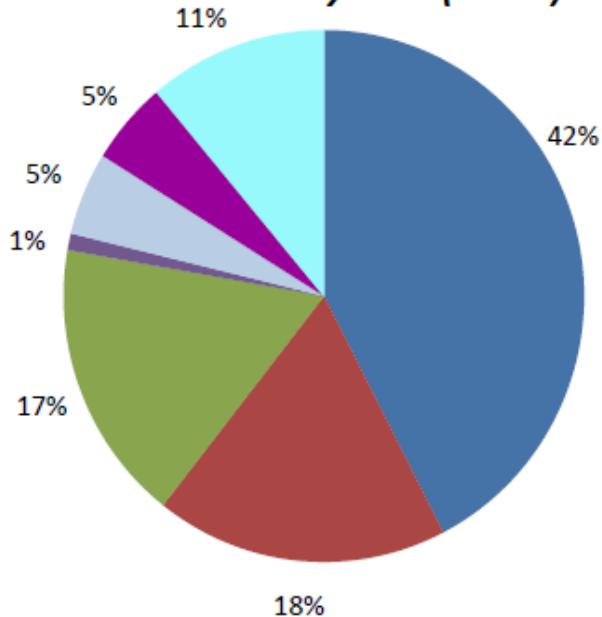
NOAC farmakokinetika

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		

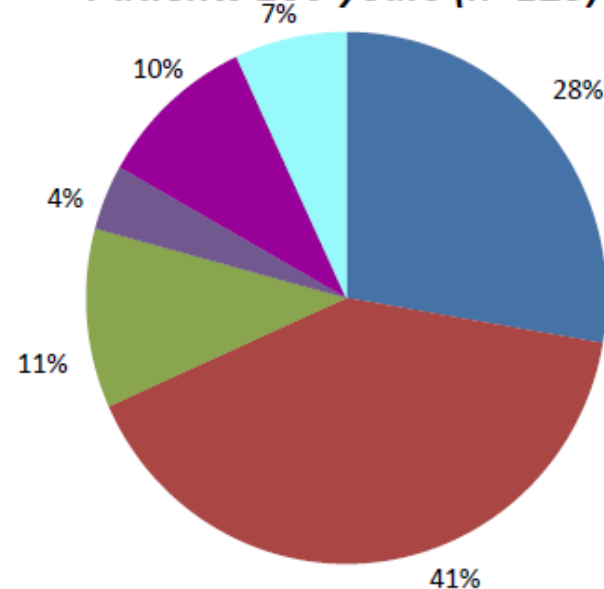
Miért nem kap antikoaguláns terápiát sok pitvarfibrilláló beteg?

Physician-cited reasons for not prescribing warfarin

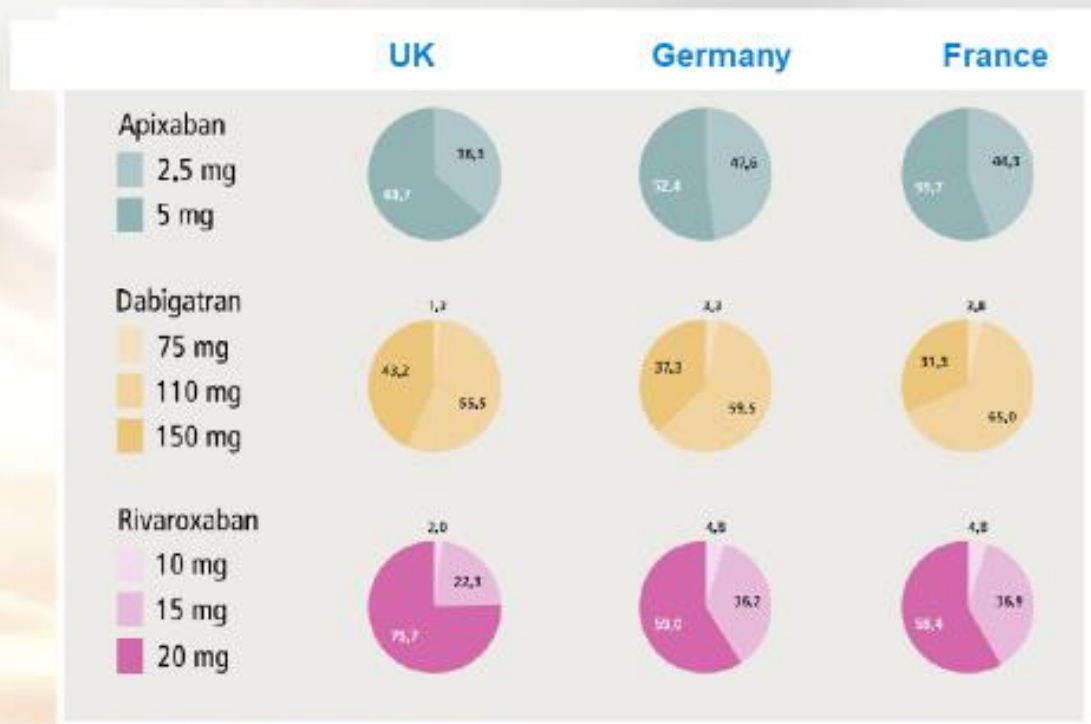
Patients <80 years (n=76)



Patients ≥80 years (n=123)



Csökkentett dózisú NOAC alkalmazása a klinikai gyakorlatban



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

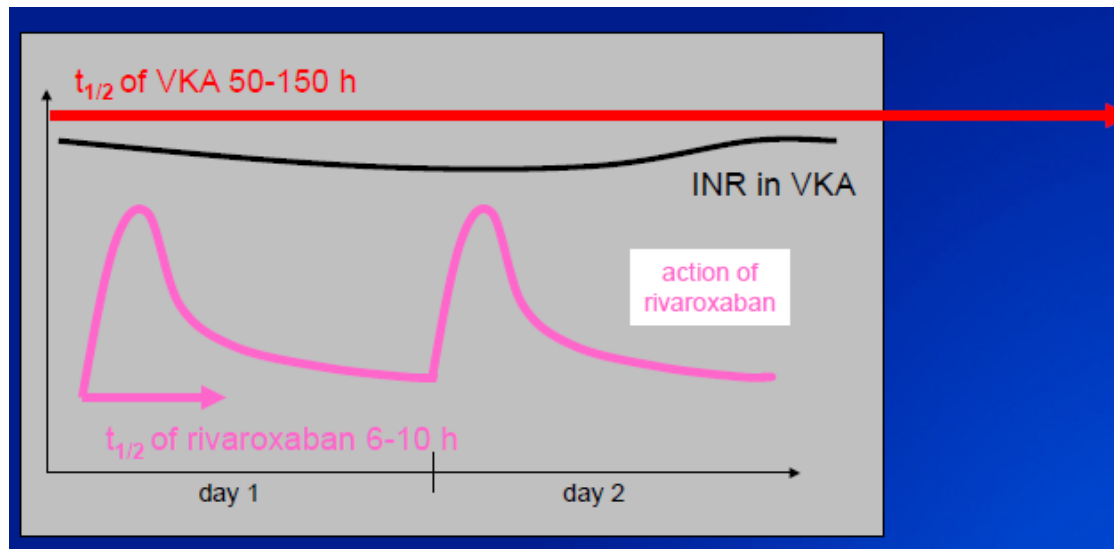
Vizsgálati populáció	Betegek (n)	Súlyos vérzés aránya (%/év)	Halálos vérzés (%)
Warfarin szedést kezdők ¹	125,195	3.8	1.6
VKA szedést kezdők ²	820	6.5	2.3
VKA szedést kezdők ³	682	6.0	1.0
Warfarin használók ⁴	261	5.3*	0.4
Coumarin derivátum használók ⁵	10,757	7.2	0.3

*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;

Kumarin és DOAC - eltérő farmakokinetika

- ◆ Kumarinok: lassú hatáskezdet (3-5 nap), lassú kiürülés (akár egy hét)
- ◆ DOAC: plazma csúcskoncentráció: 2-3 óra, felezési idő: 5-9 óra fiatalok, 9-11 óra idősek



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)

◆ Előnye⁴ :

- 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 (Prothrombin complex koncentrátum) a véralvadási kaszkádban

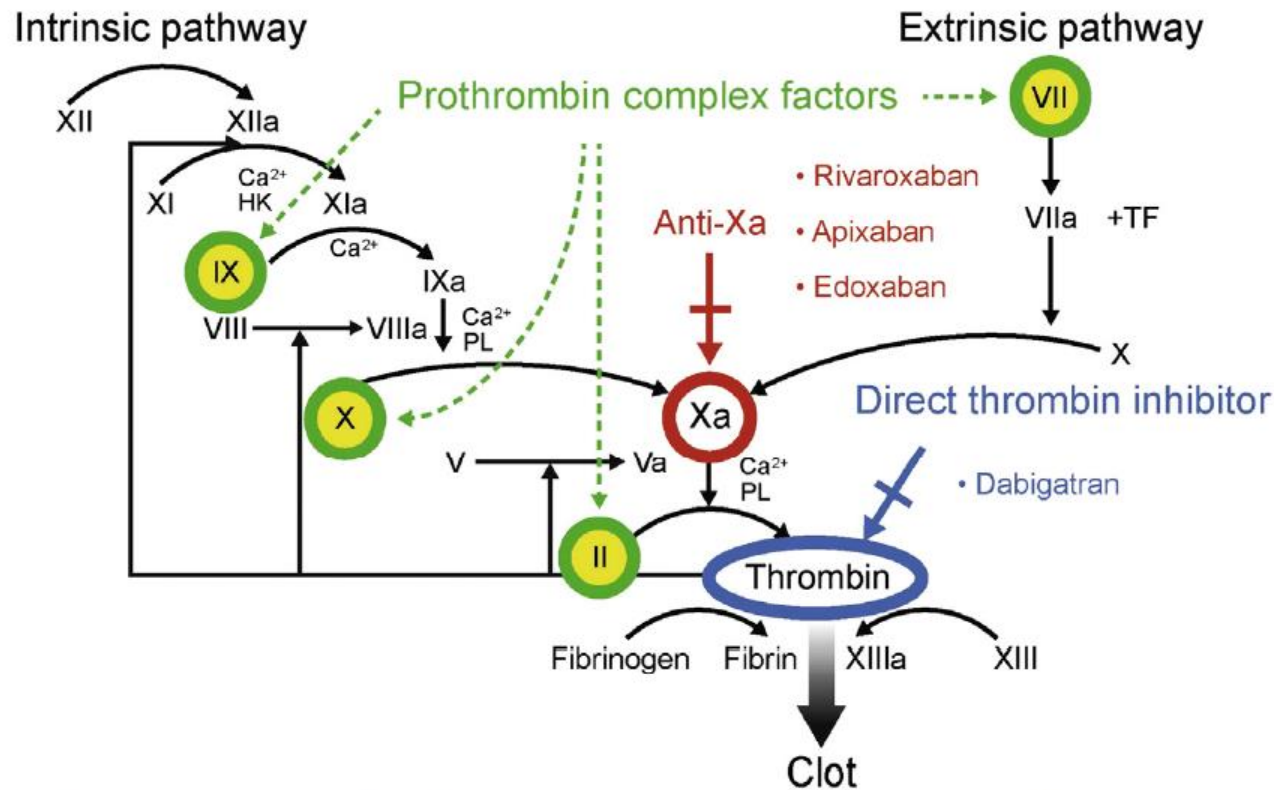


Fig. 1. Coagulation cascade and biological targets for NOACs and PCCs. HK, high molecular weight kininogen; PL, platelet membrane phospholipid; TF, tissue factor.

NOAC-ok törzskönyvezett indikációi az EU-ban

	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Edoxaban (Lixiana)	Dabigatran (Pradaxa)
Orthopédia VTE profilaxis (csípő, térd)	 10 mg	 2x 2,5 mg		 150 vagy 220 mg
Non-valvuláris pitvarfibrilláció stroke prevenció	 20mg	 2 x 5mg	 60mg	 2 x150mg
DVT és PE kezelés, és secunder profilaxis	 2x15mg 3hétig majd 20mg	 2x10 mg 7 napig, majd 2x5 mg, félév után 2x 2,5 mg	 60mg (előtte LMWH 5 napig)	 2 x150mg vagy 2x 110mg (előtte LMWH 5 napig!)
Akut coronaria szindróma (ACS)	 2x2,5 mg			

Indikációnként eltérő dózisok, kezelési időtartamok !!!

Postoperatív vérzési rizikó

Low Risk of Bleeding
2 Day Risk of Major Bleed <2%

High Risk of Bleeding
2 Day Risk of Major Bleed 2-4%

Cholecystectomy

Hysterectomy

Gastrointestinal endoscopy +/-
biopsy, stenting

Pacemaker and defibrillator
insertion

Electrophysiological testing

Simple dental extractions

Carpal tunnel repair

Single joint replacement

Dilation and curettage

Skin cancer excision

Abdominal hernia repair

Hemorrhoid surgery

Axillary node dissection

Hydrocele repair

Ophthalmology procedures

Non-coronary angiography

Bronchoscopy +/- biopsy

Central venous catheter removal

Cutaneous biopsies

Heart valve replacement

Coronary artery bypass

Abdominal aortic aneurysm
repair

Vascular surgery

Neurosurgery

Urologic surgery

Head and neck surgery

Abdominal surgery

Breast cancer surgery

Bilateral knee replacement

Laminectomy

Transurethral prostate resection

Kidney biopsy

Polypectomy, variceal
treatment

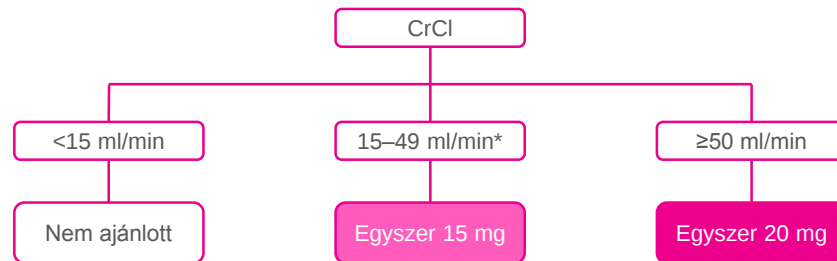
Biliary sphincterotomy
pneumatic dilation

PEG placement

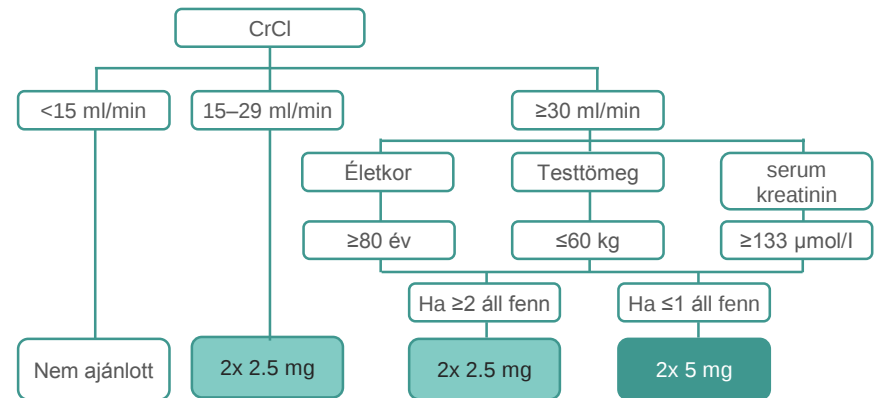
Multiple tooth extractions

A NOAC-ok dózismódosítása PF betegek stroke prevenciójában

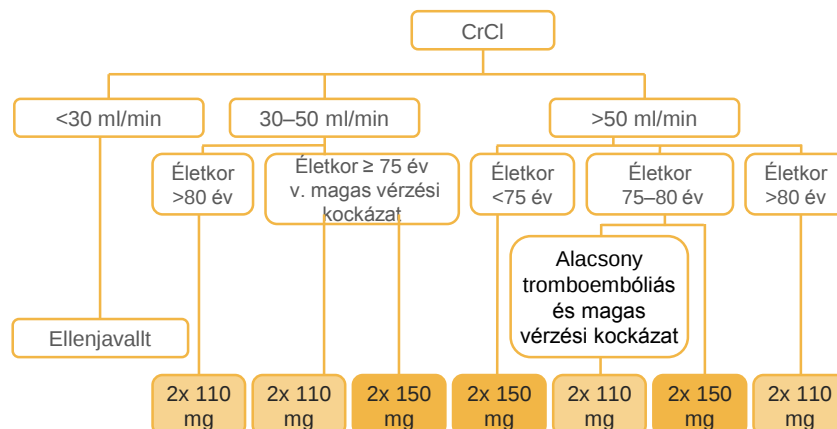
Rivaroxaban¹



Apixaban²



Dabigatran³



1. Rivaroxaban SmPC; 2. Apixaban SmPC; 3. Dabigatran SmPC; 4. Edoxaban SmPC

*Xarelto®-t óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a CrCl 15–29 mL/min közötti

Elméleti megfontolások

A vérzéses események...

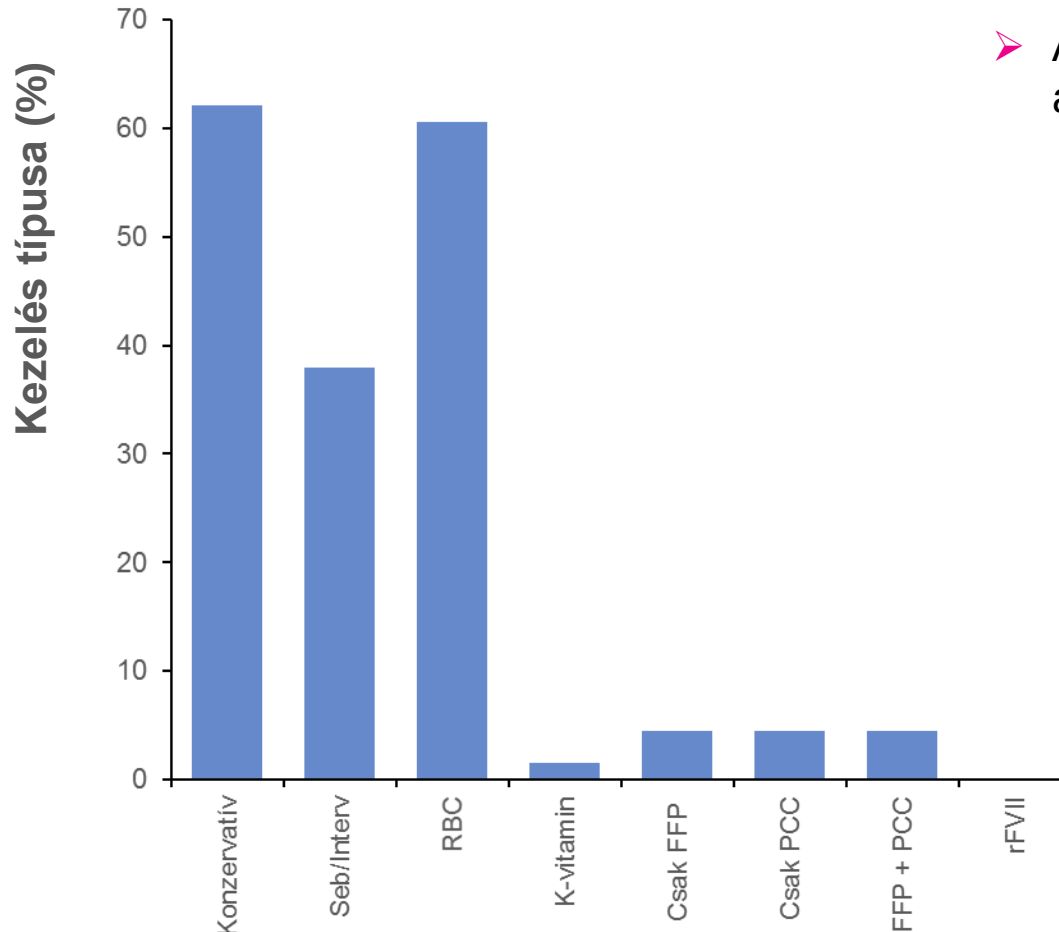
- ◆ Különböző háttérűek, különböző súlyosságúak és időtartamúak
 - Csak egy részük jelent akut életveszélyt vagy vezet tartós rokkantsághoz
- ◆ Antikoaguláns használatától függetlenül is történhetnek

Az antikoagulánsok^{1,2}...

- ◆ Egyértelműen előnyösek a tromboemboliás szövődmények megelőzésében és kezelésében³
 - A vérzési kockázatot a várható előnnyel együttesen kell mérlegelni!
- ◆ Növelhetik a vérzés kockázatát
- ◆ Bármely okból bekövetkező vérzéses epizódot súlyosbíthatnak
- ◆ Bármilyen antikoaguláns kezelés idő előtti megszakítása növeli a tromboemboliás események kockázatát, amennyiben nem alkalmazunk hatékony alternatív véralvadásgátló kezelést
 - A terápia felfüggesztése minden esetben gondos megfontolást igényel, különösen enyhe/lokális vérzések esetén

Vérzések ellátása a Drezdai NOAC regiszterben

A súlyos vérzések legtöbbje konzervatívan kezelhető volt, ritkán volt szükség prokoaguláns alkalmazására¹



➤ A való életből származó megfigyeléses adatok szerint

- A vérzéses események >90%-át konzervatívan kezelik⁵
- A súlyos vérzéses események ~62%-a sebészi (v. egyéb invazív) beavatkozás nélkül kezelhető és >90%-ban nincs szükség hatást visszafordító anyagra⁶
- ◆ A rivaroxaban melletti súlyos vérzés halálozási aránya 6.3% volt a vérzés miatti hospitalizációt követő 90.napon
- ◆ Előzetesen végzett vizsgálatokban a KVA-val kapcsolatos súlyos vérzések halálozási aránya megközelítőleg 15%-20% körül mozgott²⁻⁴

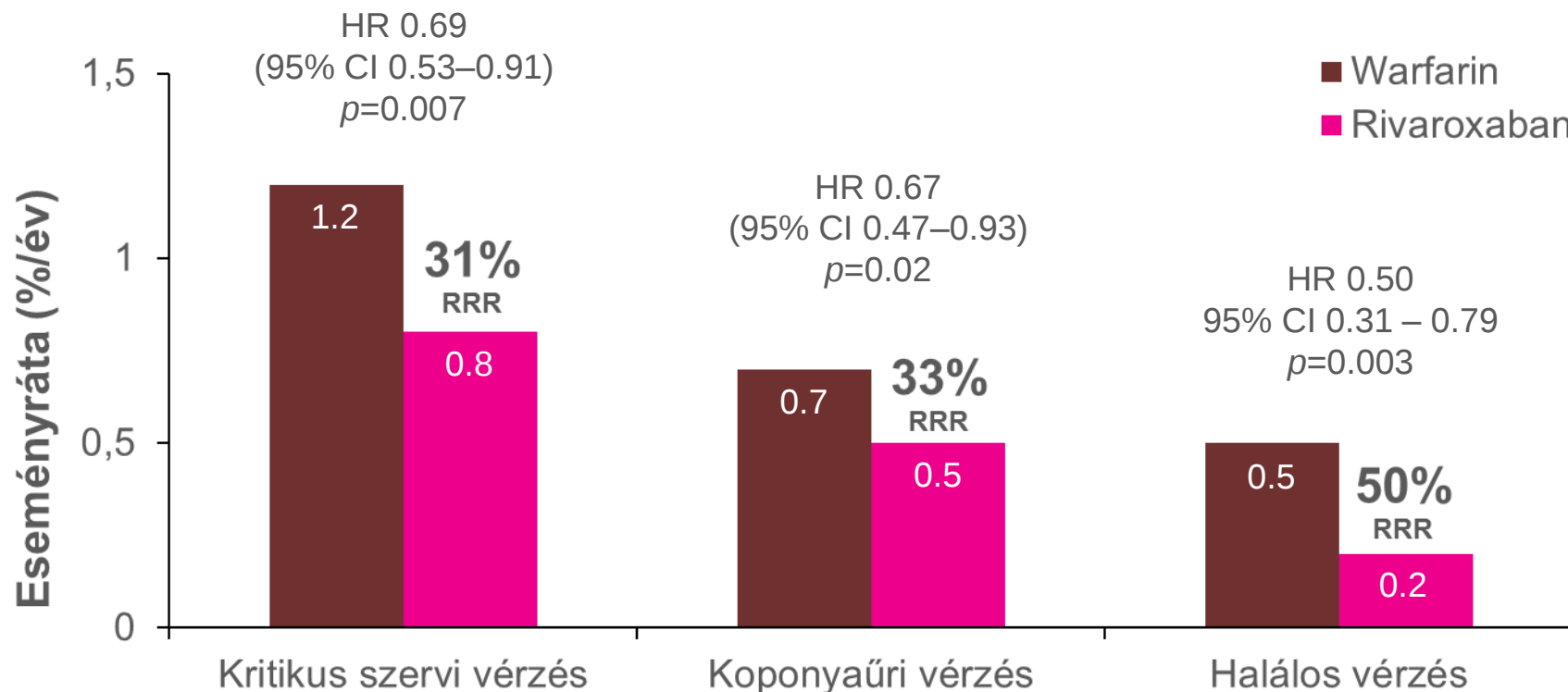
Konzervatív = nem volt szükség kezelésre/kompresszió/tamponálás

1. Beyer-Westendorf J et al. Blood. 2014;124(6):955–962; 2. Gomes et al., CMAJ. 2013;185(2):E121-E127;

3. Linkins et al. Ann Intern Med. 2003;139(11):893-900; 4. Halbritter et al. J Thromb Haemost. 2013;11(4):651-659

Jobb a vérzést elkerülni, mint kezelni...

Szignifikáns csökkenés rivaroxaban mellett a legaggasztóbb vérzések előfordulásában ROCKET AF (14 264 beteg)



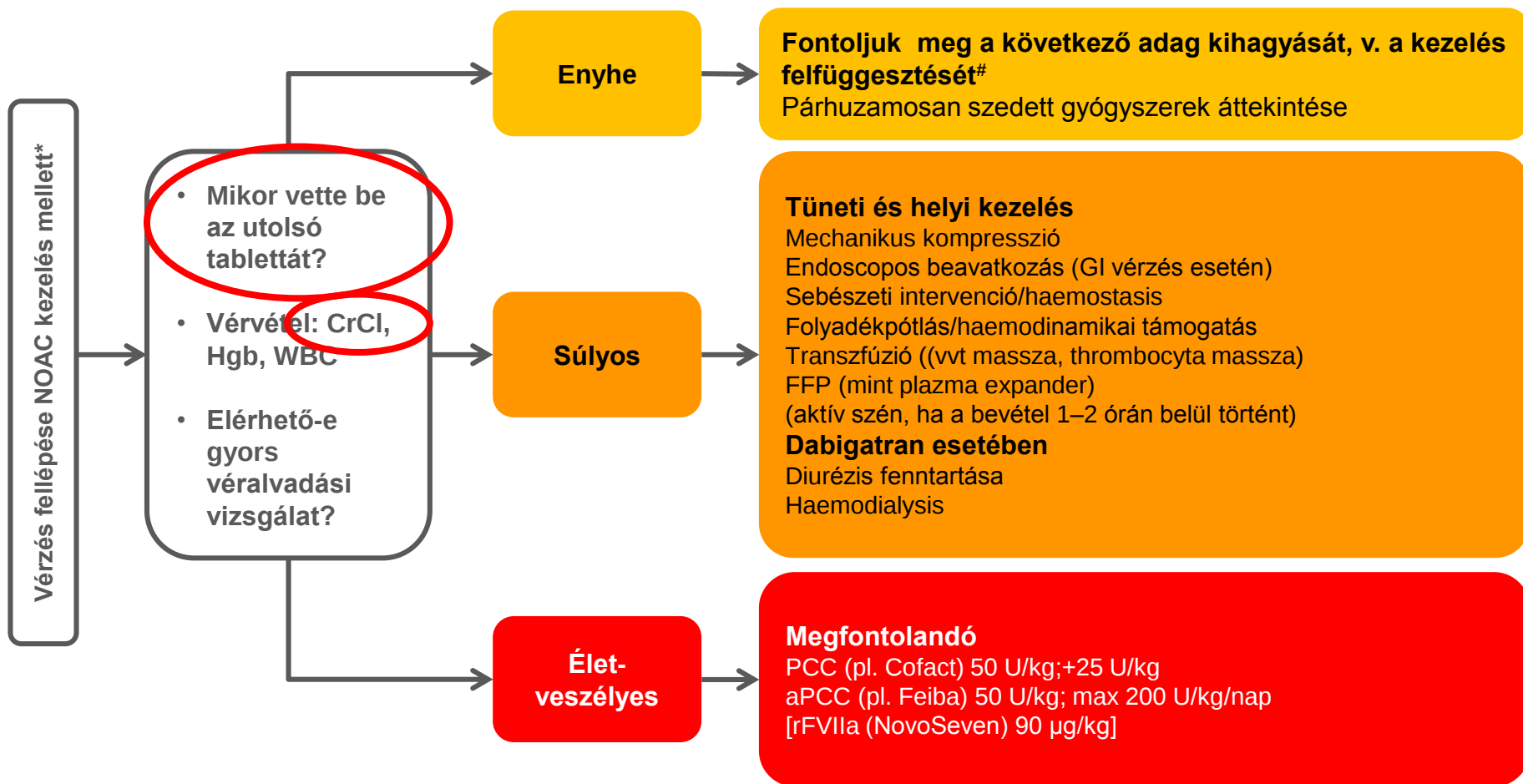
Nem volt szignifikáns különbség warfarinhoz képest a súlyos vagy a klinikailag releváns nem súlyos vérzések tekintetében^a

Safety on-treatment analysis

^aHR 1.03 (95% CI 0.96–1.11); p=0.44

Patel MR et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891

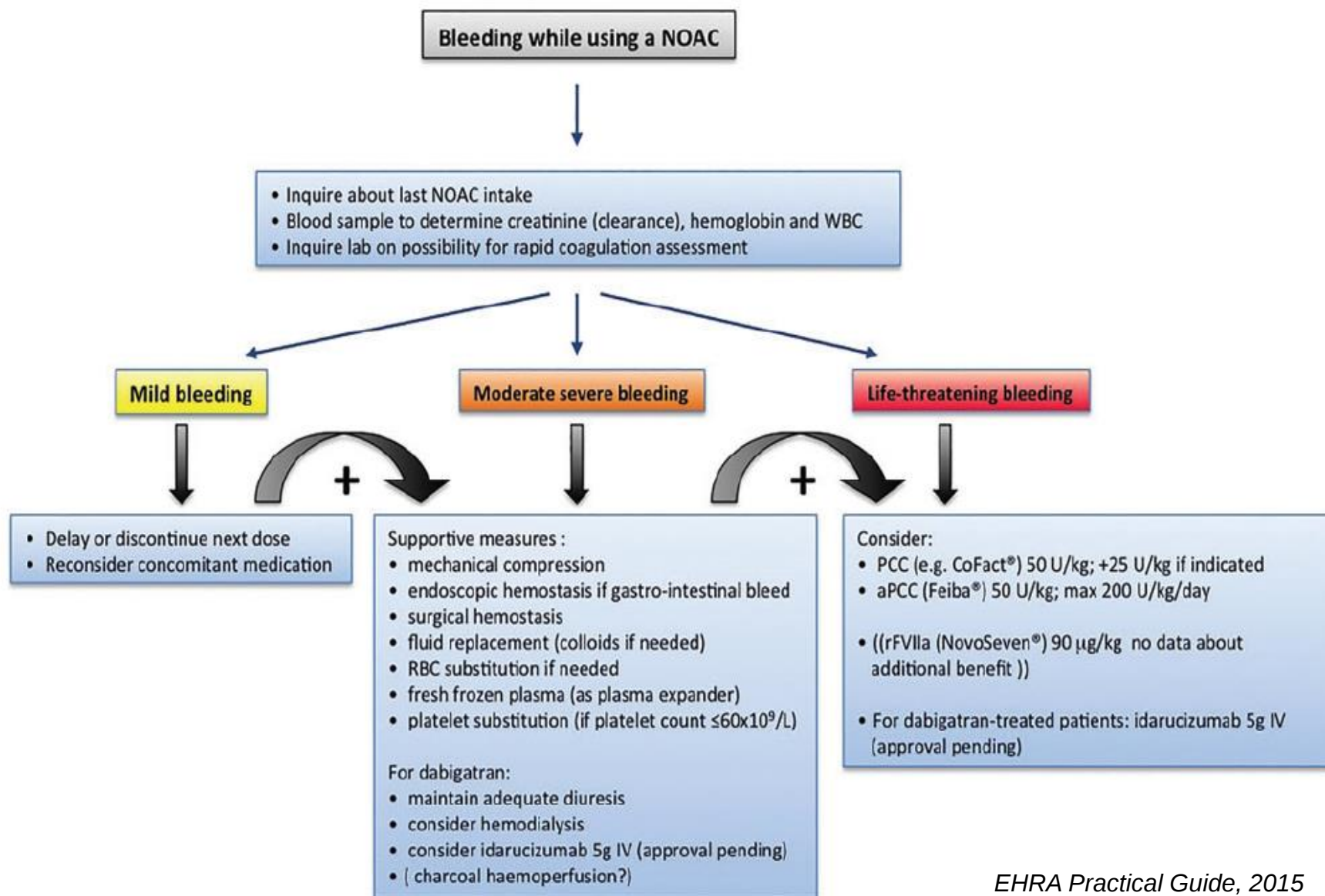
Vérzés kezelése súlyosság szerint



*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

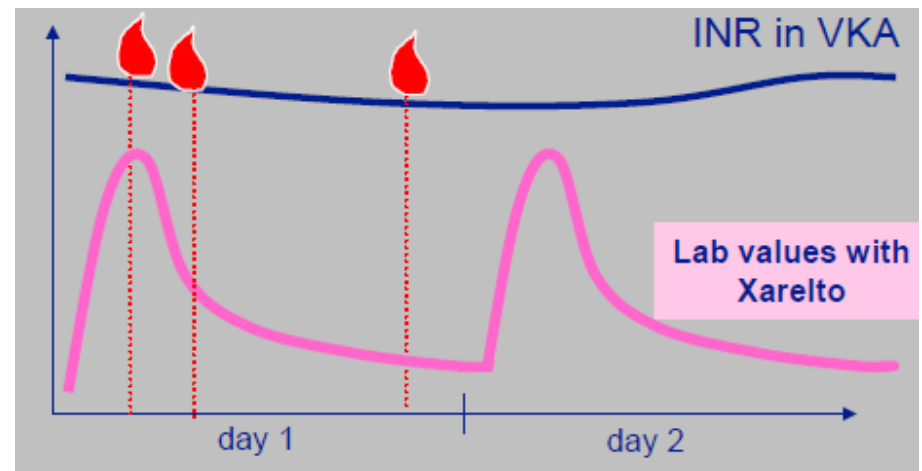
Vérzés és NOAC



Laborvizsgálatok

Laborvizsgálatok

- ◆ Rutin monitorizálás nem szükséges
- ◆ Hatással van az APTI, PT-re , 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 !



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 túlادagolás

Vérvétel időzítése műtét előtti vizsgálatokhoz

- ◆ Műtét előtti rutin kivizsgálás részeként véralvadási tesztekre vérvétel
- ◆ A vérvétel a Xarelto legalacsonyabb plazmakoncentrációnál történjék (A következő esedékes adag bevétele előtt közvetlenül)
- ◆ Pl. ha aznap reggel már bevette a Xarelto-t a beteg, akkor másnap reggel jöjjön vérvételre, és csak a vérvétel után vegye be a gyógyszert

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 szövődménnyel 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