



**Perioperatív teendők-veleszületett vagy szerzett
vérzékenység esetén.
- a transzfuziológia nézőpontjából**

Dr.Marton Imelda PhD
egyetemi docens

2024.

Tanulási célok

- ◆ Vérzékenység gyanúja : mikor merül fel, hogyan ismerhetjük fel
 - Vérzékeny betegek műtéti előkészítése
 - Velesz., szerzett vérzékenységek esetén (thrombocytopenia, Willebrand betegség, HA, HB, antikoaguláns terápia kapcsán)
- ◆ Ritka szerzett vérzékenység (AHA- szerzett/ „inhibitoros” hemophilia A)

VÉRZÉKENY BETEGEK MŰTÉTI ELŐKÉSZÍTÉSE

- **Vasculopathiák**
 - **Velesz, szerzett**
- **Thrombocyta rendszer zavarai (min., menny.)**
 - **Velesz., szerzett**
- **Koagulopathiák**
 - **Velesz. :HA, HB, WF**
 - **Antikoagulánsok**



Hemostasis vizsgálata műtét előtt

- **Anamnézis (vérzéses anamnézis !!!)**
- **Fizikális vizsgálat:**
- **Laboratóriumi tesztek:**

Hogyan kérdezzünk?

A vérzéses anamnézis felvétele

Anamnézis felvétele vérzékenység irányában

◆ Személyes vérzékes anamnezis:

- Lokalizáció (bőr / nyha / izület) ?
- Vérzés jellemzői : Petechia? Purpura? Hematoma? Izületi duzzanat?
- Vérzés időbelisége (azonnali / átmenetileg szűnik majd újraindul / utóvérzés, elhúzódó vérzés)
- Kiváltó ok (spontán vagy trauma, beavatkozás)
- Műtétek
- Kísérő betegségek
- Foghúzás utáni elhúzódó vérzés ? Trauma után ?
- Gyógyszerek ? (NSAID, ASA, antikoaguláns)



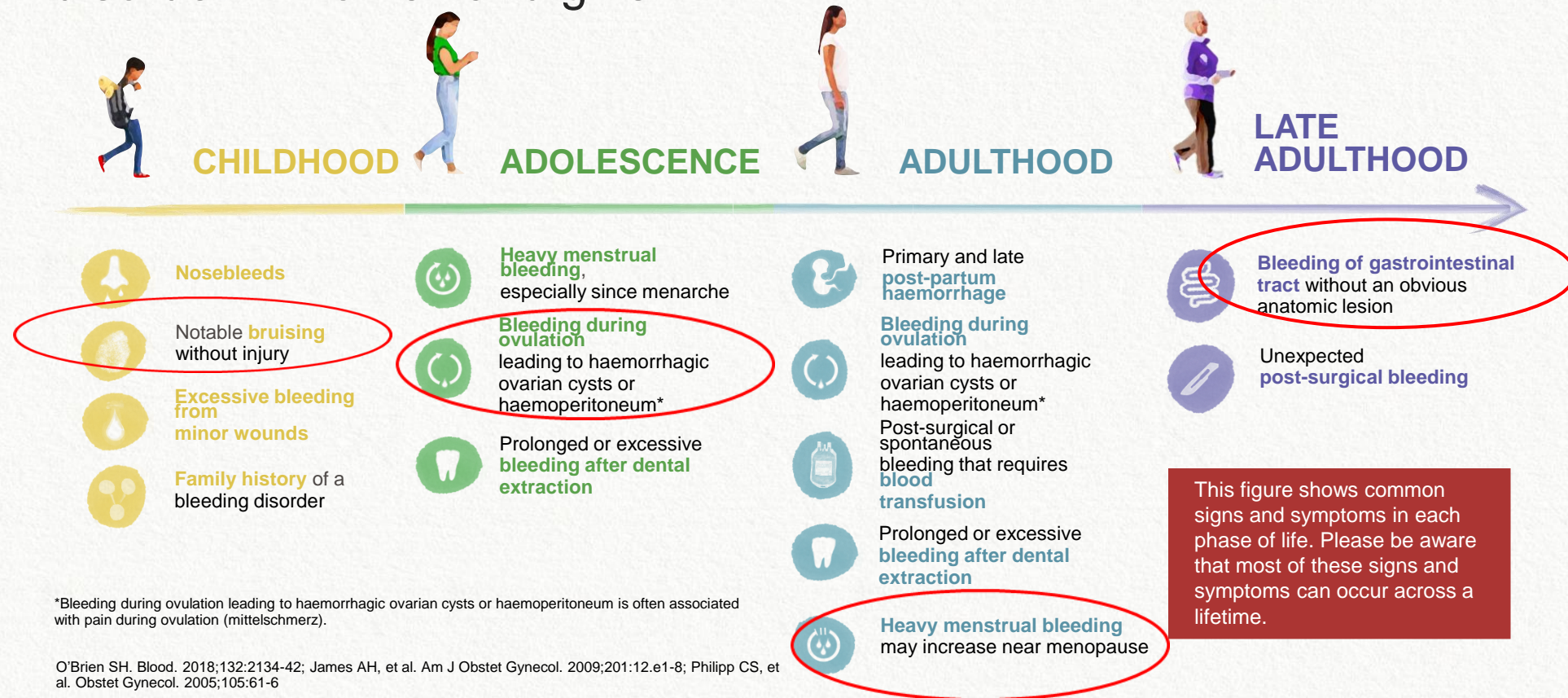
◆ Vérzékes családi anamnezis ?

- Ismert vérzékes beteg a családban?



Vérzékenységre utaló tünetek életkoronként nőknél

Signs and symptoms suggesting an underlying bleeding disorder in women and girls



Willebrand betegség nőkben



◆ Erős menzesz a menarché óta



◆ Fe-hiány, Fe-hiányos anémia a nőgyógy. vérzés miatt



◆ Személyes anamnézisben vérzékenységre utaló tünetek és a családi anamnézisben szintén



◆ Postpartum vérzés



◆ Ovuláció alatti vérzés



◆ Több vérzéses tünet (beavatkozás utáni vérzés, nyh. vérzések)

„BAT” skála : Bleeding assessment tool for anamnesis

- ◆ Eltérő vérzéses mintázat WD-ben
 - ◆ ISTH-SSC által ajánlott lista vérzékenység gyanúja esetén
 - ◆ *férfiak, nők esetén is használható*
- ◆ Epistaxis
 - ◆ Cutaneous bruising
 - ◆ Bleeding from minor wounds
 - ◆ Oral cavity bleeding
 - ◆ Gastrointestinal bleeding
 - ◆ Haematuria
 - ◆ Dental extraction bleeds
 - ◆ Surgical bleeding
 - ◆ Menorrhagia
 - ◆ Post-partum haemorrhage
 - ◆ Muscle haematomas
 - ◆ Haemarthrosis
 - ◆ Central-nervous system bleeding
 - ◆ Other bleeding problems

Laboratóriumi szűrőtesztek vérzékenység gyanúja esetén

Vérkép vizsgálata, thrombocytaszám, (thrombocytafunkció zavarok ?)

Pseudothrombocytopenia:

in vitro jelenség EDTA indukálta thrombocytaszám csökkenés miatt

*(nem vérzékenység,
nem thrombocytafunkció zavar)*

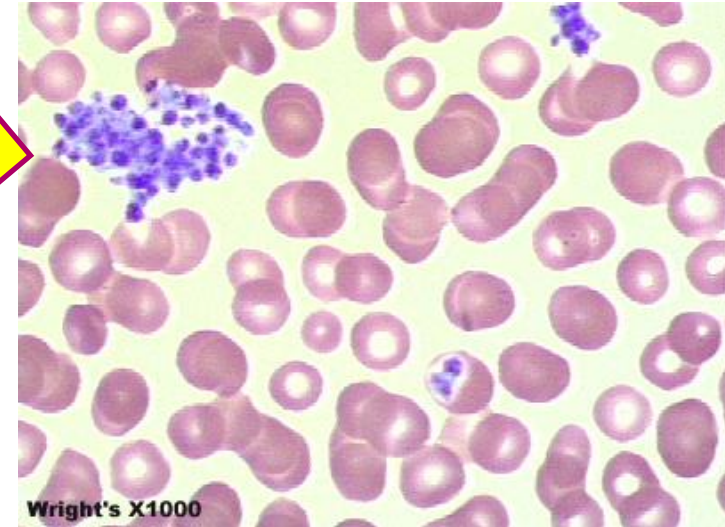
- csökkent thrombocytaszámot mér a laboratórium az EDTA- s mintából

- Kenetben látszanak az aggregátumok

- A pontos thrombocytaszám szám citrátos mintából (kék cső) meghatározható

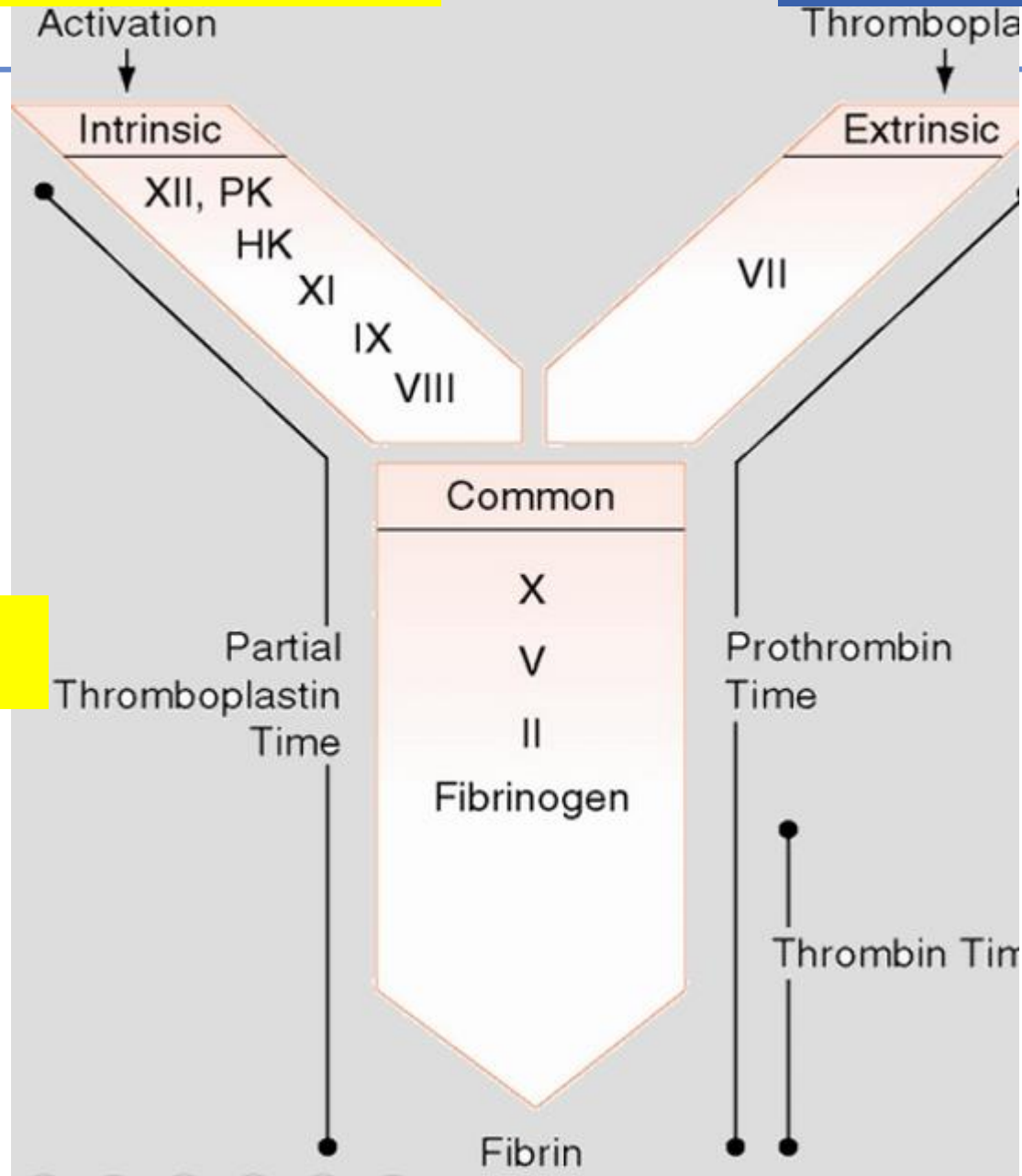
Thrombocytafunkció zavarok vizsgálata (nem a rutin screening része) :

- Friss vérminta szükséges
- PFA- 100 (DEOEC LMI)
- kül konc. aggregáló ágensek (ADP, AA, kollagén)
 ,release vizsgálat (DEOEC LMI)
- Multiplate – készülék (ITO)



Kontakt aktiváció (kaolin, szilika, zeolit, ellagsav)

Szöveti faktor (szöveti trompboplasztin)



APTI

PT

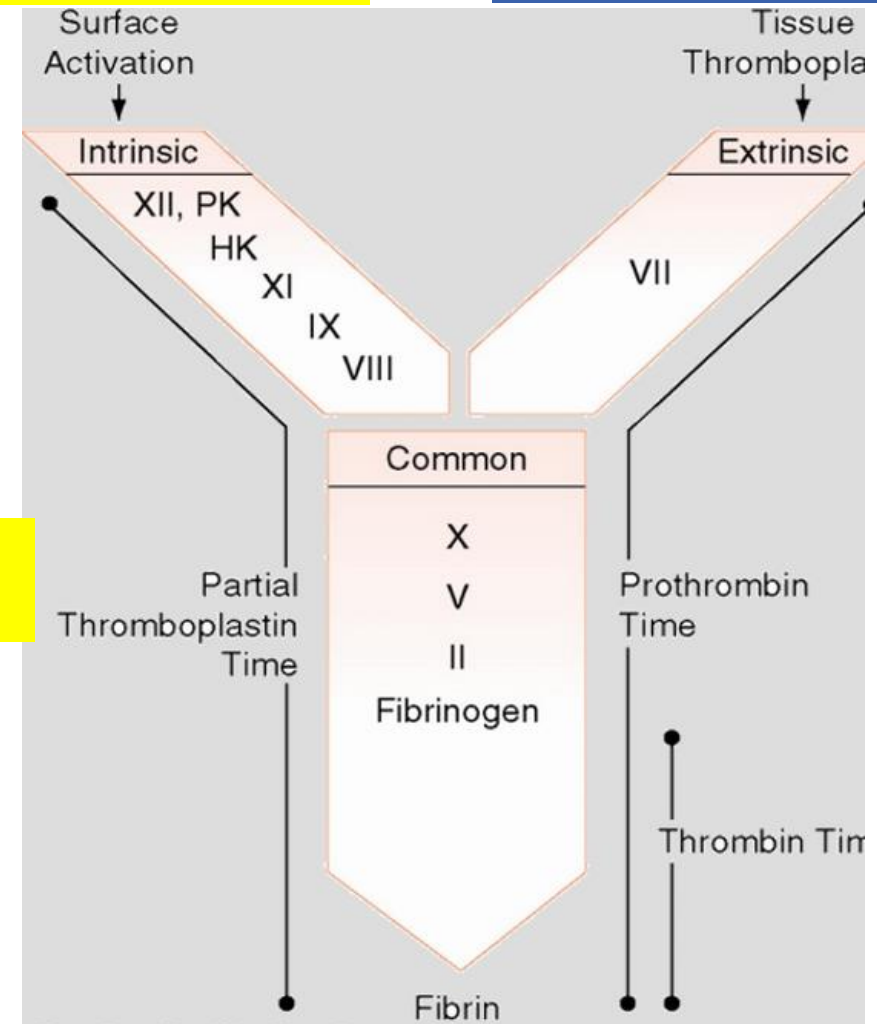
TT

A hemostasis alap szűrőtesztjei (vérkép vizsgálaton túl)

Screening tests	Abnormalities indicated by prolongation	Most common cause of coagulation disorder
Thrombin time (TT)	Deficiency or abnormality of fibrinogen or inhibition of thrombin by heparin or FDPs	DIC Heparin therapy
Prothrombin time (PT)	Deficiency or inhibition of one or more of the following coagulation factors: VII, X, V, II, fibrinogen	Liver disease Warfarin therapy DIC
Activated partial thromboplastin time (APTT or PTTK)	Deficiency or inhibition of one or more of the following coagulation factors: XII, XI, IX (Christmas disease), VIII (haemophilia), X, V, II, fibrinogen	Haemophilia, Christmas disease (+ conditions above)
Fibrinogen quantitation	Fibrinogen deficiency	DIC, liver disease

Kontakt aktiváció (kaolin, szilika, zeolit, ellagsav)

Szöveti faktor (szöveti tromboplastin)



APTI

PT

TT

Normál hemostasis paraméterek

Protrombin sec	13,3	s	12,0-17,0
Protrombin INR	0,99	.	
Akt.Parciális Tromboplastin Idő	39,7	s	28,0-42,3
Trombin idő	16,7	s	<24,5

!!! Normál eredmény nem zárja ki a vérzékenységet. Ha a betegnek vérzéses fenotípusa van az anamnezis alapján  további speciális laboratóriumi vizsgálatok szükségesek !

(pl. APTI teszt csak jelentős faktoraktivitás csökkenés esetén lesz megnyúlt)

Vérzéskockázat sebészeti beavatkozásoknál

- **Alacsony:**

- **Nem életfontosságú szerven végzett, testüreg megnyitása nélküli műtét**

- pl. nycs. biopszia, lipoma eltávolítás, szemészeti műtét

- **Mérsékelt:**

- **Testüreg megnyitással járó, nem életfontosságú szerven végzett kis, közepes feltárással járó műtét**

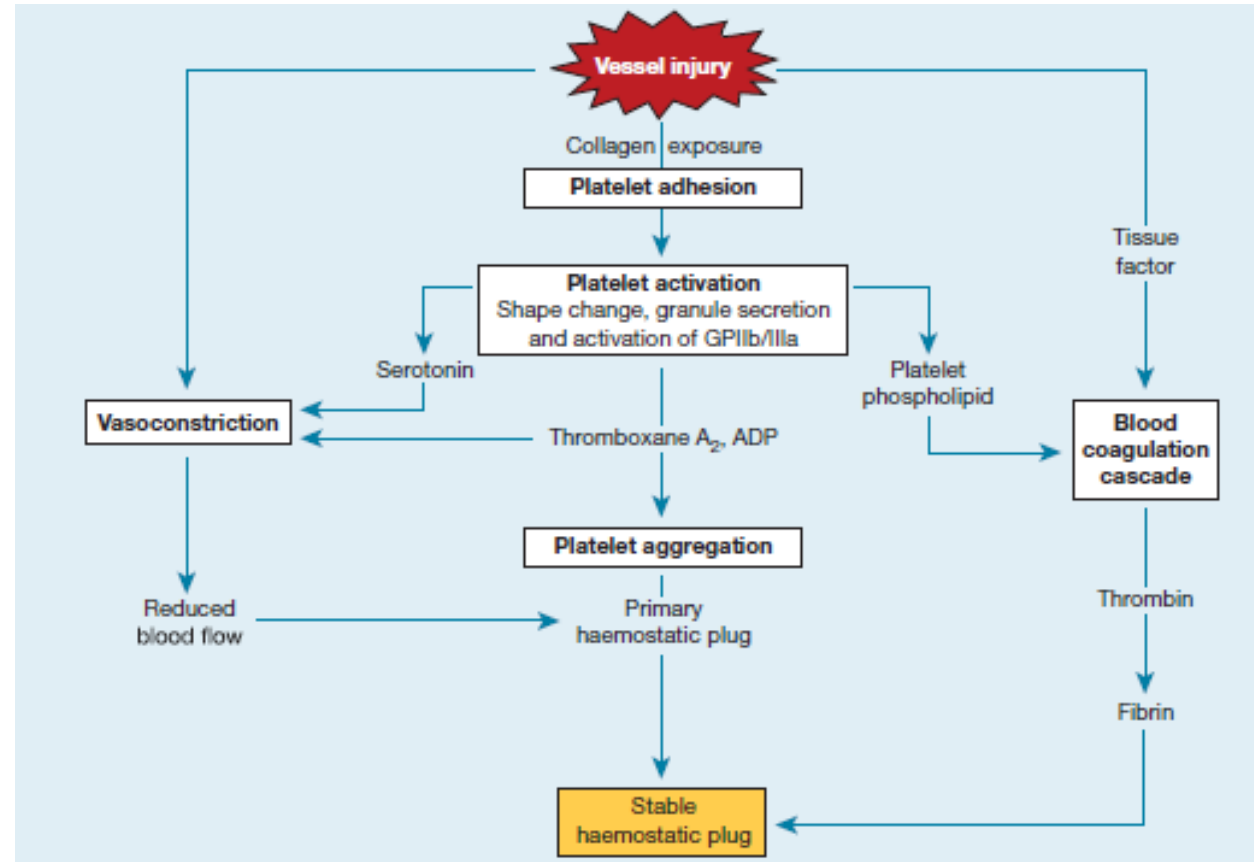
- pl. thoracalis, lumbalis sympatectomia, laparoscopos műtét, ortopédiai műtét

- **Nagy:**

- **Testüreg megnyitással járó, életfontosságú szervet illető műtét, nagy, kiterjedt feltárással járó műtét, reoperáció**

- pl. szív-, érrendszeri műtét, tüdőműtét, májrezekció, transzplantáció

A hemostasis fázisai



Vérzékenységek felosztása

◆ Vasculopathiák

- Veleszületett: Osler –kór, Kollagén betegségek pl. Ehler-Danlos sy (túlfeszíthető, laza ízületek)
- Szerzett: Easy bruising, szenilis purpura, infekciókhoz társuló, Schönlein-Henoch purpura, skorbut, szteroid purpura



◆ Thrombocytarendszer zavarai

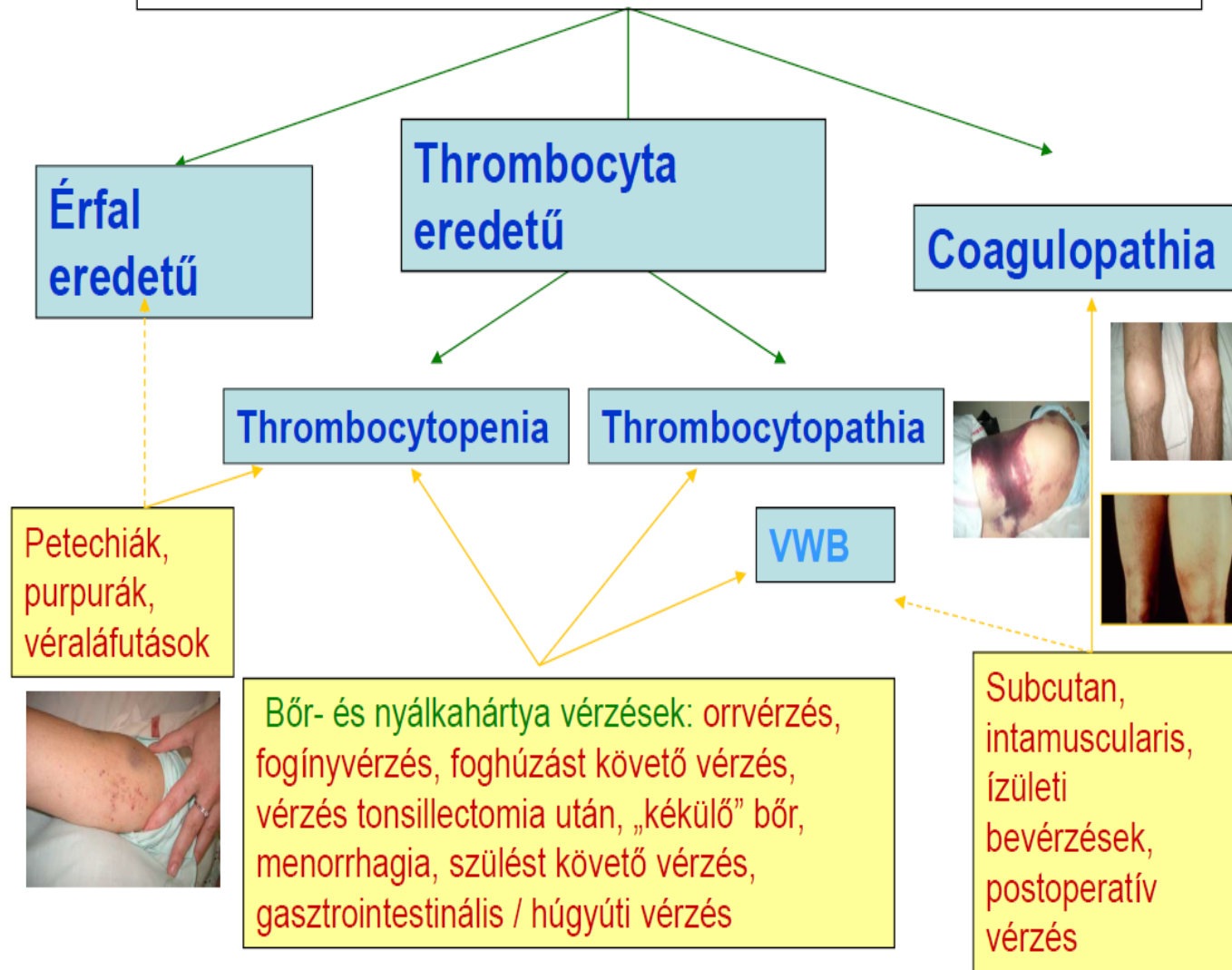
- Mennyiségi
- Minőségi (adhézió, aggr., tárolás –release betegségei)

◆ Coagulopathiák:

- Veleszületett (haemophiliák, vonWillebrand betegség)
- Szerzett vérzékenység
 - antikoagulált beteg (VKA, heparin, DOAC)
 - alvadási faktorok elhasználódása pl. masszív transzfúzió, trauma okozta coagulopathia,
 - egyéb okok: vese- májbetegség, DIC
 - Szerzett (Inhibitoros) hemophilia



A vérzékenység differenciál diagnosztikája – tünetek



Diff dg. Coagulopathiás vérzés vs. purpurás betegség

Eltérések	Coagulopathia (haemophiliák, faktorhiány)	Purpurás betegség (thrombocytopenia r. vasculopathiák)
Hematómák	jellemző	ritka
Izületi vérzés	jellemző	nem
Petechiák	ritka	jellemző
Vérzés felületen vágásból	minimális	perzisztáló
Utóvérzés	jellemző	nem
Pozitív családi anamnézis	gyakori	nem
Nem	Férfi 80-90%	Ffi, nő egyaránt

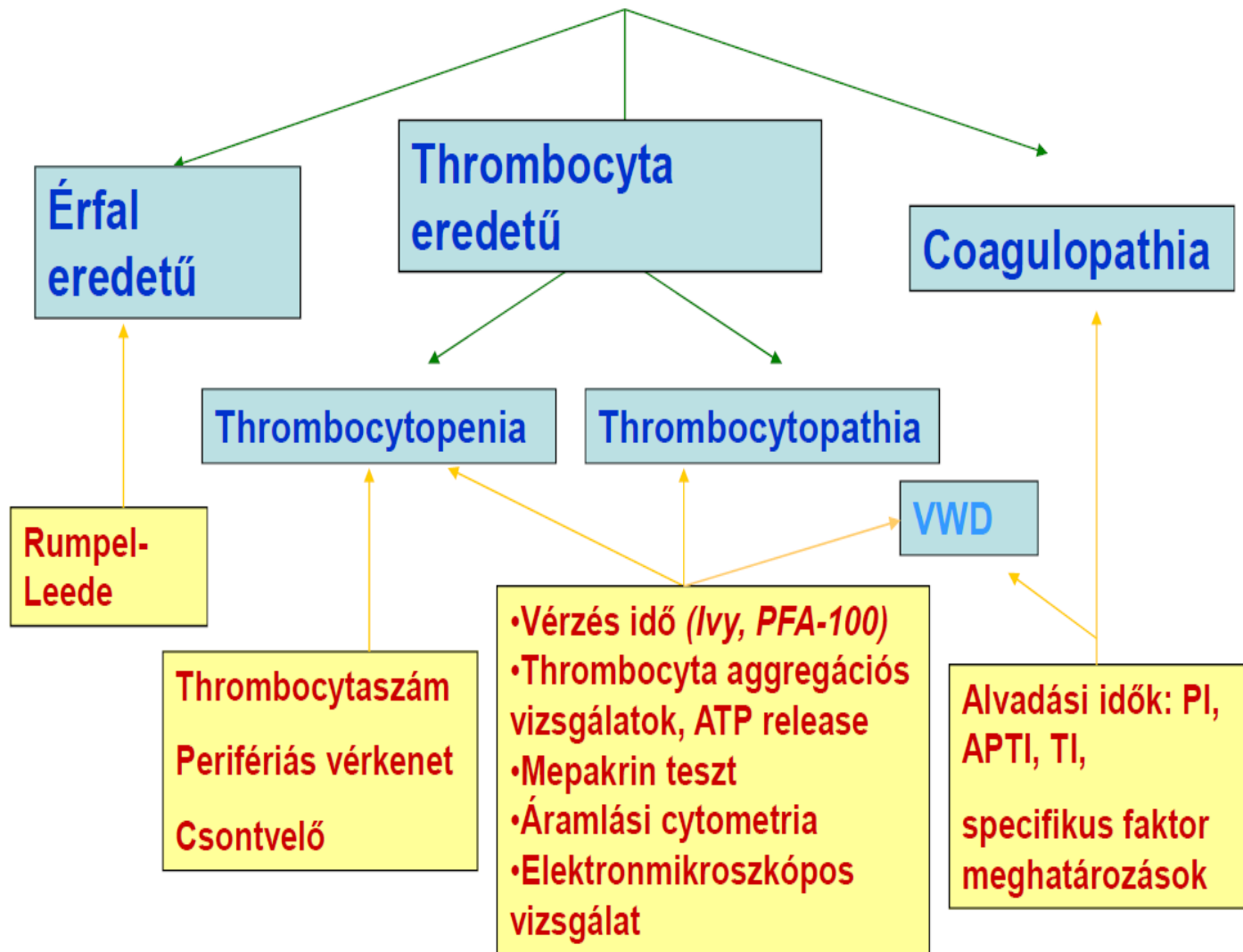
De! Willebrand betegségben a nyálkahártya típusú vérzések dominálnak
(orrvérzés, ínyvérzés erős menses, GI vérzés, sérülékeny bőr, foghúzás
utáni elhúzódó vérzés)

Velszületett haemophiliára jellemző tünetek

	Súlyos	Mérsékelt	Enyhe
Faktorszint VIII, IX	<1%	1-5%	5 % felett
Tünetek kezdete	Csecsemő, gyermek (<2év)	Késői kezdet	Sokáig felfedezetlen lehet
Jellemző tünete	Spontán izom, ízületi vérzések	Tünetek trauma, vagy beavatkozás utáni utóvérzés	Alig vagy nincs vérzéses tünet, ha előfordul, csak trauma vagy seb. beavatkozást követően

- ◆ Klinikai súlyosság és a faktorszint velesz. hemophilia esetén szorosan összefügg
- ◆ Haemophilia A: VIII.hiány : X-hez kötött öröklődés, de az esetek 1/3-a új mutáció, lányok carrierek, fiúk betegek,
- ◆ Haemophilia B: IX hiány

Vérzékenység – laboratóriumi diagnosztika



Mivel a normál screening hemostasis paraméterek (norm. thr.szám , PT, TI, APTI) nem zárják ki a vérzékenységet, a vérzéses anamnezisnek meghatározó a jelentősége !!!

Diff dg. Coagulopathiás vérzés vs. purpurás betegség

Vérzéstípusok	Trombocita-eredetű	Coagulopathiás
Dinamika	Azonnali (percek)	Elhúzódó (órák, napok)
Etiológia	Thrombocytopenia, thrombocytopathia	Coagulopathia, Haemophilia A és B
Anatómiai lokalizáció	Bőr, nyálkahártya (pl.: íny, szájüreg, orr, gasztrointesztinális traktus, urogenitális traktus, endometrium)	Izom (haematoma), ízület (haemarthros), bőr (subcutan haematoma)
Bőrvérzés típusa	Petechia, multiplex ecchymosisok	Nagy subcutan ecchymosisok és haematomák
Gyakori betegségek	Immun-thrombocytopenia (ITP), kongenitális thrombocytopathiák, gyógyszerhatás, májbetegségek, paraproteinaemia, uraemia	Haemophilia A és B, egyéb, ritka véralvadási faktorhiányok
Anamnézis	Bőrvérzések, nyálkahártya-vérzések, korai posztoperatív vérzés, foghúzás utáni azonnali vérzés, menorrhagia	Késői posztoperatív vérzés, foghúzás utáni késői vérzés, haemarthrosis, izomközi haematomák

VÉRZÉKENY BETEGEK MŰTÉTI ELŐKÉSZÍTÉSE

- Vasculopathiák
 - Velesz, szerzett
- **Thrombocyta rendszer zavarai (min., menny.)**
 - **Velesz., szerzett**
- Koagulopathiák
 - Velesz. :HA, HB, WF
 - Antikoagulánsok



Thrombocyta-célértékek sebészeti beavatkozáshoz

Fogászati profilaxis (pl. fogkő eltávolítás)	> 20-30 x10⁹/l
Foghúzás: egy fog többszörös extrakció	> 30 x10⁹/l > 50 x 0⁹/l
Sebészet: kis műtét nagy műtét	> 50 x10⁹/l > 80 x10⁹/l
Idegsebészet	> 100 x10⁹/l
Szülészet: császármetszés epidurális érzéstelenítés	> 80 x10⁹/l > 80 x10⁹/l
Lumbálpunkció	> 40 x10⁹/l (AABB: > 40 x10⁹/l)
Endoszkópos biopszia, bronchoszkópia	> 20 x10⁹/l
Transz-bronchiális biopszia	> 40 x10⁹/l
Centrális vénás kanül beültetése	> 20 x 10⁹/l (AABB: > 20 x10⁹/l)

Perioperatív teendők thrombocyta rendszer zavarainál

Thrombocytopenia:

- Kívánt thrombocyta szám biztosítása **thrombocyta transzfúzióval**.
- **Speciális probléma: ITP** (thr. koncentrátum hatása csupán átmeneti).
 - Thr. $<30 \times 10^9/l$: dexamethason (40 mg/nap 4 napig), vagy IVIG (1-2 g/kg 3-4 napig).
- **Lokális vérzéscsillapítás, gondos műtéti technika**
- **DDAVP infúzió**
- **rFVIIa (nagy vérzés esetén):**
 - 90 $\mu\text{g/kg}$ 2-3 óránként, vagy egyszeri 270 $\mu\text{g/kg}$

Thrombocytopathia:

- **Szerzett:**
 - Alapbetegség kezelése
 - Gyógyszeres: **TAG kihagyás műtét előtt**
- **Thrombocyta transzfúzió**
 - Veleszületett thrombocytopathiában az alloimmunizáció veszélye miatt csak indokolt esetben!
- **DDAVP infúzió**
- **Lokális vérzéscsillapítás, gondos műtéti technika**
- **rFVIIa (*Glanzmann thrombasthenia*)**
 - 90 $\mu\text{g/kg}$ 2-3 óránként, vagy egyszeri 270 $\mu\text{g/kg}$

Thrombocyta működést gátló szerek (TAG) és műtét

Gyógyszer:	Hatásmechanizmus:	Kihagyás műtét előtt:
ASA	COX irreverzibilis gátlása	5-7 nap
NSAID	Reverzibilis COX gátlás	3-5 nap
Clopidogrel Ticlopidin Prasugrel Ticagrelol	ADP gátlás	7 nap 10 nap 5-7 nap 3-5nap
Tirofiban (Aggrastat) Abciximab (iv)	GPIIb/IIIa gátló GP IIb/IIIa ellenes mo At (irreverzibilis hatás)	8 óra 18-24 óra
Eptifibatib (iv)	Kompetitiv GPIIb/IIIa antagonista peptid	2-4 óra

A kardiológiai indikációjú TAG felfüggesztését a kardiológussal mindig konzultálni szükséges!!! (stent típusa ? Behelyezés ideje?)

Table VI. Onset of action and half-life of anti-platelet agents.

Anti-platelet agent	Onset of action after oral administration	Plasma half-life of active drug or metabolite	Time from drug administration when any platelet transfusion given will have reduced efficacy (active drug or metabolite still present in plasma at >25% peak drug levels)	Time to normal platelet function/coagulation activity after discontinuation of drug
Abciximab	Not applicable	30 min	1 h	24–48 h
Aspirin	<1 h 3–4 h with enteric-coated preparations	15–20 min	2 h 4–5 h with enteric-coated preparations	5–7 days
Clopidogrel	4–8 h	30 min	12 h	5–7 days
Dipyridamole	1–25 h	2–3 h	5–7 h	24 h
Eptifibatide	Not applicable	2.5 h	4 h	4–8 h
Ibuprofen	45 min–2 h	2 h	6 h	24 h
Prasugrel	2–4 h	7 h	16–18 h	5–7 days
Ticagrelor	1.5 h	8–12 h	18–26 h	3–5 days
Tirofiban	Not applicable	1.5 h	4 h	4–8 h

- TAG kezelés hatástartama alatt adott donor thrombocytá koncentratum éppúgy csökkent funkciójú lesz mint a beteg saját thrombocytája , ezért rutinszerűen , műtét előtt az anti-thromboticum abbahagyása nélkül ne alkalmazzuk, a TAG kezelést kell kihagyni a tervezett műtét előtt
- Kritikus vérzés +TAG kezelés esetén a thrombocytá adás mérlegelendő, de a hatékonyságra nincs evidencia

VÉRZÉKENY BETEGEK MŰTÉTI ELŐKÉSZÍTÉSE

- Vasculopathiák
 - Velesz, szerzett
- Thrombocyta rendszer zavarai (min., menny.)
 - Velesz., szerzett
- **Koagulopathiák**
 - **Velesz. :HA, HB, WD, ritka faktorhiányok**
 - **Antikoagulánsok**



Veleszületett vérzékeny betegek ellátásának transzfuziológiai alapelve

**Olyan veleszületett vérzékenységekben szenvedő
betegségeken ahol célzott faktorszubsztitúcióra
alkalmas faktorkészítmény rendelkezésre áll
KONTRAINDIKÁLT az FFP adása a vérzés
megelőzésére ill. kezelésére!**

Transzfúziós Szabályzat, OVSZ

Haemophilia A: VIII faktor szubsztitúció

Haemophilia B: IX faktor szubsztitúció

Willebrand betegség: VIII+ WB faktort tartalmazó készítmény

Afibrinogenaemia: fibrinogén

VII deficiencia: rVII faktor

XIII.Deficiencia : XIII faktor

Perioperatív faktorpótlás hemofiliában- tervezése haematológus kompetencia

	Hemofilia A:		Hemofilia B:	
Műtét típusa:	Kívánt faktoraktivitás (%)	Faktorpótlás időtartama (nap)	Kívánt faktoraktivitás (%)	Faktorpótlás időtartama (nap)
Nagy műtét: preoperatív posztoperatív	80-100		60-80	
	60-80	1-3	40-60	1-3
	40-60	4-6	30-50	4-6
	30-50	7-14	20-40	7-14
Kis műtét: preoperatív posztoperatív	50-80		50-80	
	30-80	1-5	30-80	1-5

Olyan műtétnél, ahol kis vérzés is súlyos következményekkel jár (pl. koponya-, máj-, belsőfül, gerinc, tüdő): 100 % faktorszint biztosítandó, majd 50 % a sebgyógyulásig.

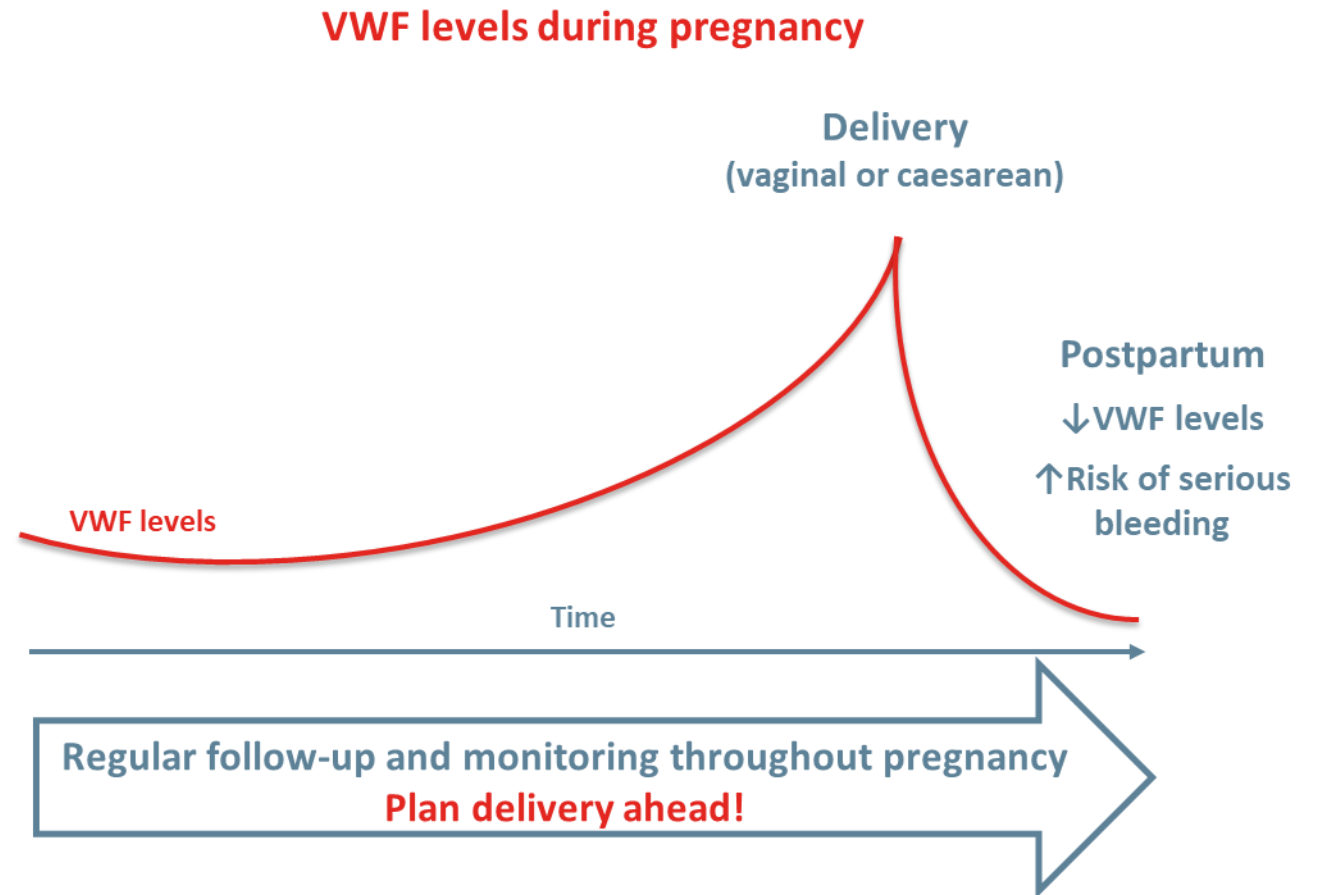
Ritka veleszületett vérzékenységek

Table 3
Prevalence, molecular basis, and clinical characteristics of rare inherited coagulation disorders

Deficient Factor	Prevalence	Gene Involved	Clinical Features	Coagulation Assays	Factor Replacement	Half-life of Factor
Afibrinogenemia	1 in 1 million	<i>FGA</i> (4q31.3) <i>FGB</i> (4q31.3) <i>FGG</i> (4q32.1)	Umbilical stump bleeding, CNS bleeds, hemarthrosis and recurrent first-trimester pregnancy loss; splenic rupture and rarely thrombosis	PT↑ APTT↑ TT↑	pd Fibrinogen, cryoprecipitate, FFP	2–4 d
Prothrombin (FII)	1 in 2 million	<i>F2</i> (11p11.2)	Complete deficiency not compatible with life; mucosal bleeds, hemarthrosis, and muscle hematomas	PT↑ APTT↑ TT↔	FFP, PCCs	3–4 d
FV	1 in 1 million	<i>F5</i> (1q24.2)	Mucosal bleeds, hemarthrosis, and muscle hematomas	PT↑ APTT↑ TT↔	FFP	36 h
Combined FV + FVIII	1 in 1 million	<i>LMAN1</i> (18q21.32) <i>MCFD2</i> (2p21)	Mucosal bleeds	PT↑ APTT↑ TT↔	FFP + pdFVIII/rFVIII	As for individual factors
FVII	1 in 500,000	<i>F7</i> (13q34)	Mucosal bleeds, hemarthrosis, and muscle hematomas	PT↑ APTT↔ TT↔	pdFVII, rFVIIa, PCCs, FFP	4–6 h
FX	1 in 1 million	<i>F10</i> (13q34)	Umbilical stump bleeding, CNS bleeds, hemarthrosis, and muscle hematomas	PT↑ APTT↑ TT↔	PCC, FFP	40–60 h
FXI	1 in 1 million	<i>F11</i> (4q35.2)	Postsurgical hemorrhage	PT↔ APTT↑ TT↔	pdFXI, FFP	40–70 h
FXIII	1 in 2 million	<i>F13B</i> (1q31.3) <i>F13A</i> (6p25.1)	Umbilical stump bleeding, CNS bleeds, hemarthrosis, and muscle hematomas	PT↔ APTT↔ TT↔ ^a	pdFXIII, rFXIII, cryoprecipitate, FFP	11–14 d

Willebrand betegség és terhesség, szülés

- ◆ **Terhesség alatt nincs vérzés**
 - Terhesség alatt a FVIII és VWF is a normál szintre emelkedik, kivéve a súlyos WD 3.típust
 - Thrombocytopenia romolhat VWD 2.típusban
- ◆ **Szülés módja: p. vias nat. vagy sec. ces.**
- ◆ **Anaesthesia**
 - Ajánlott VWF target szint neuraxialis anaesthesiahoz 50-150 IU/dL
- ◆ **VWF aktivitás csökken a szülés után néhány órával , 1 hét múlva tér vissza a bázis szintre**
- ◆ **Postpartum vérzés rizikó emelkedett a szülés után néhány órával, de vérzés lehet a postpartum 3 .hétig**
 - VWF és FVIII fenntartandó >50 IU/dL postpartum 3-5 napon át



DOAC és invazív beavatkozások: Szükséges-e bridging ?- perioperatív antikoagulálás

Orvostovábbképző szemle 2023. 2.szám

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

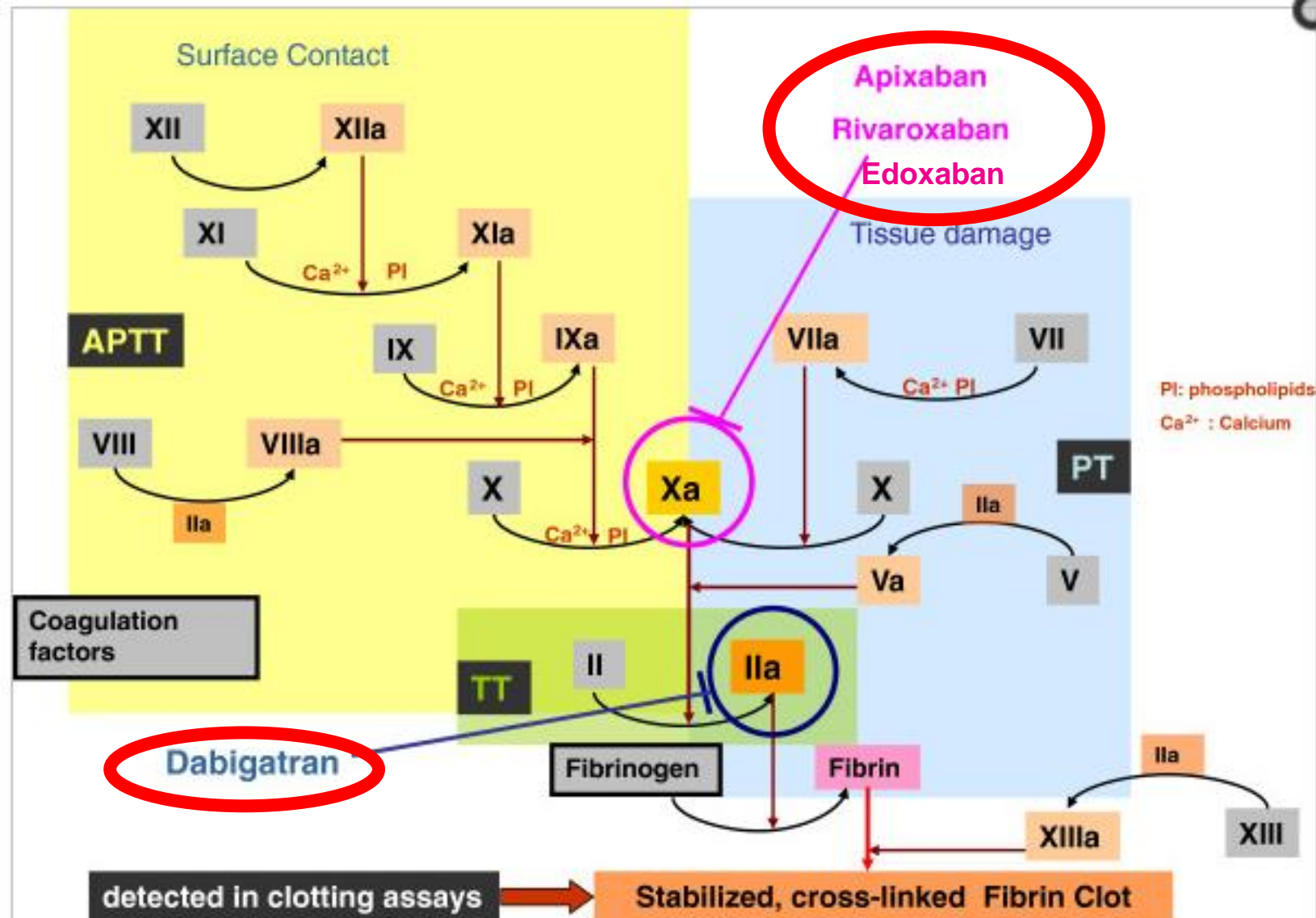
Direkt orális antikoagulánsok és perioperatív antikoagulálás

DR. MARTON IMELDA

Intervenciók gyakorisága ~ 10%/év

- műtét vérzésemes kockázata ?
- vesefunkció ?

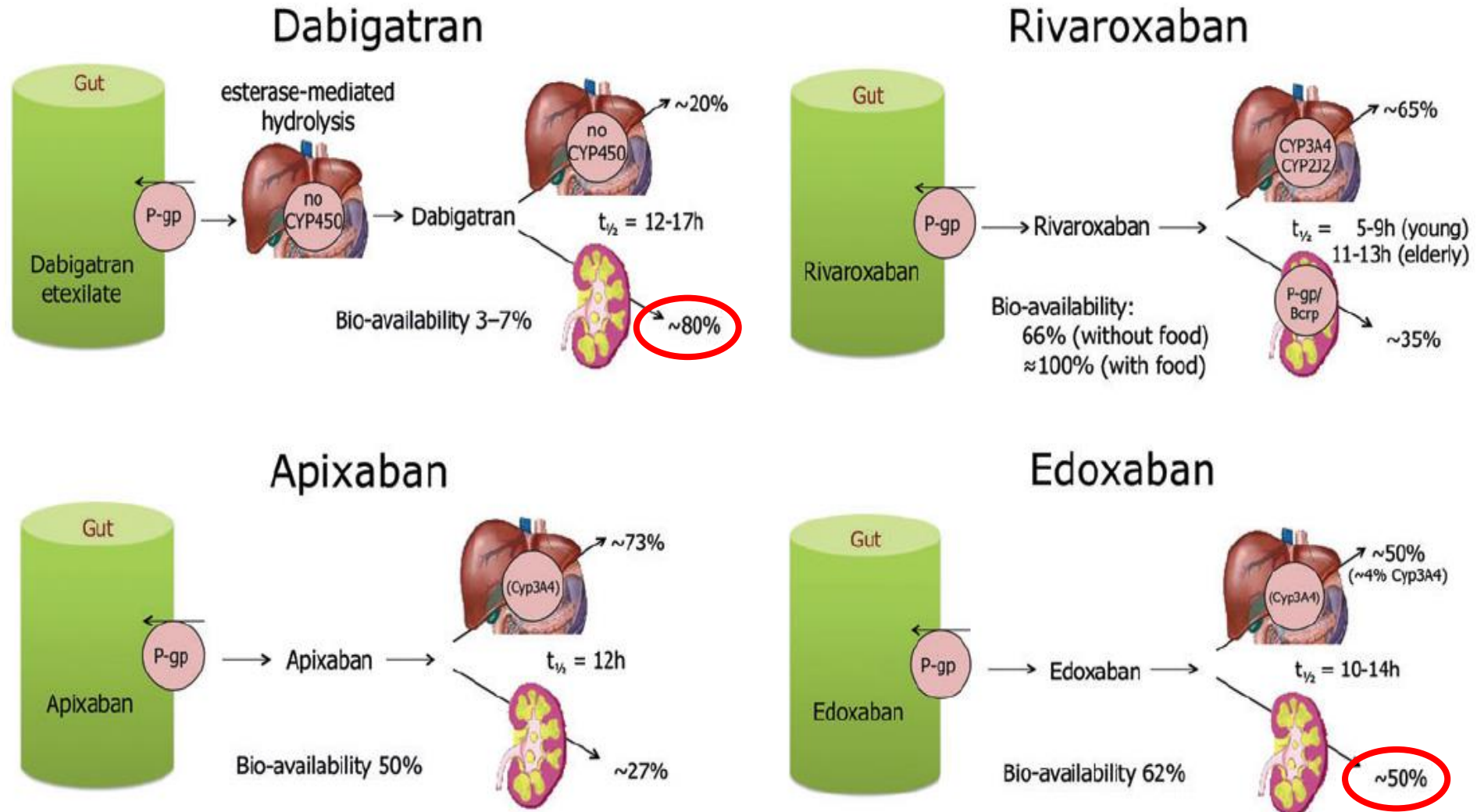
Új molekulák: NOAC/ DOAC



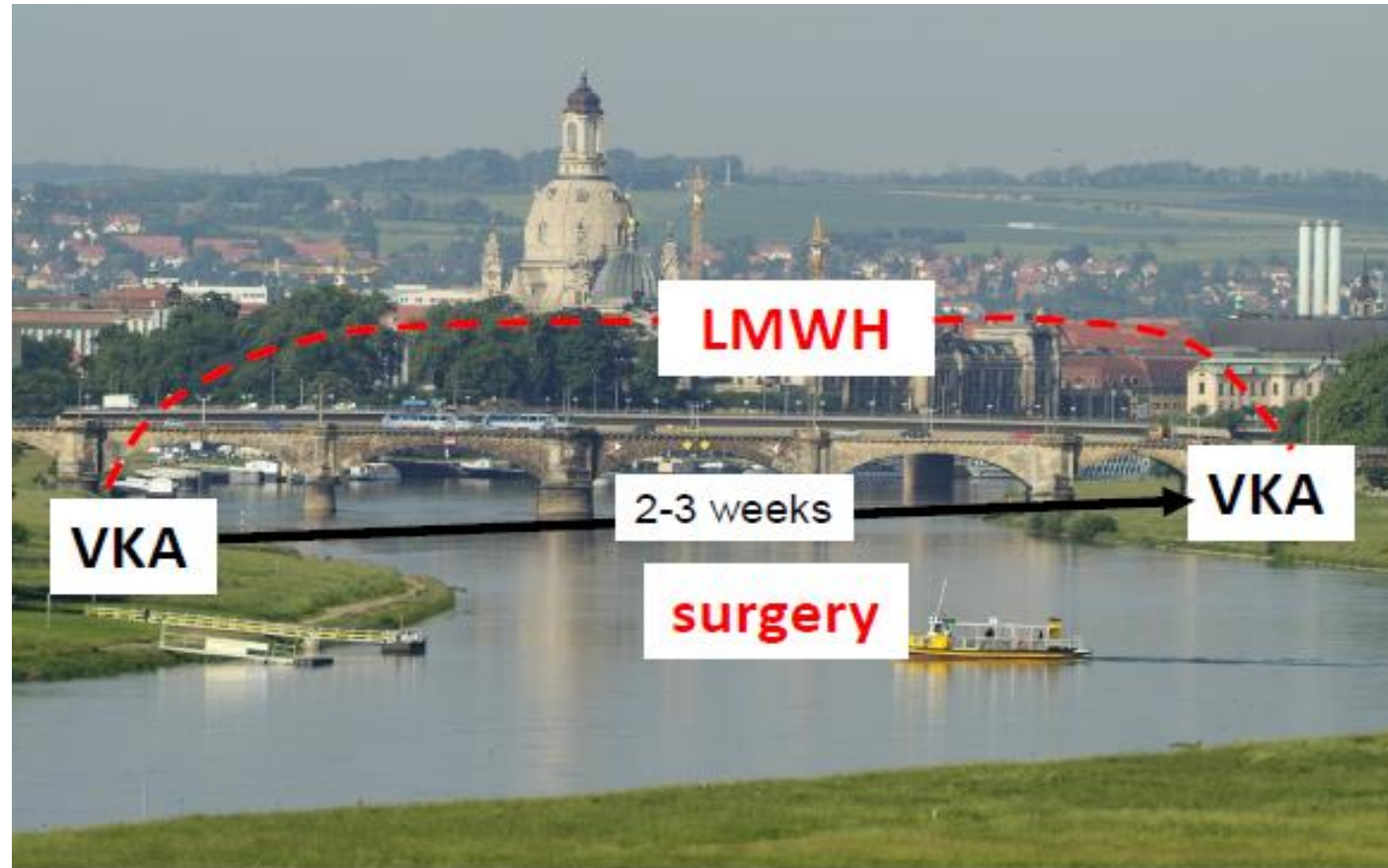
NOAC farmakokinetika

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 dózisszabítás		

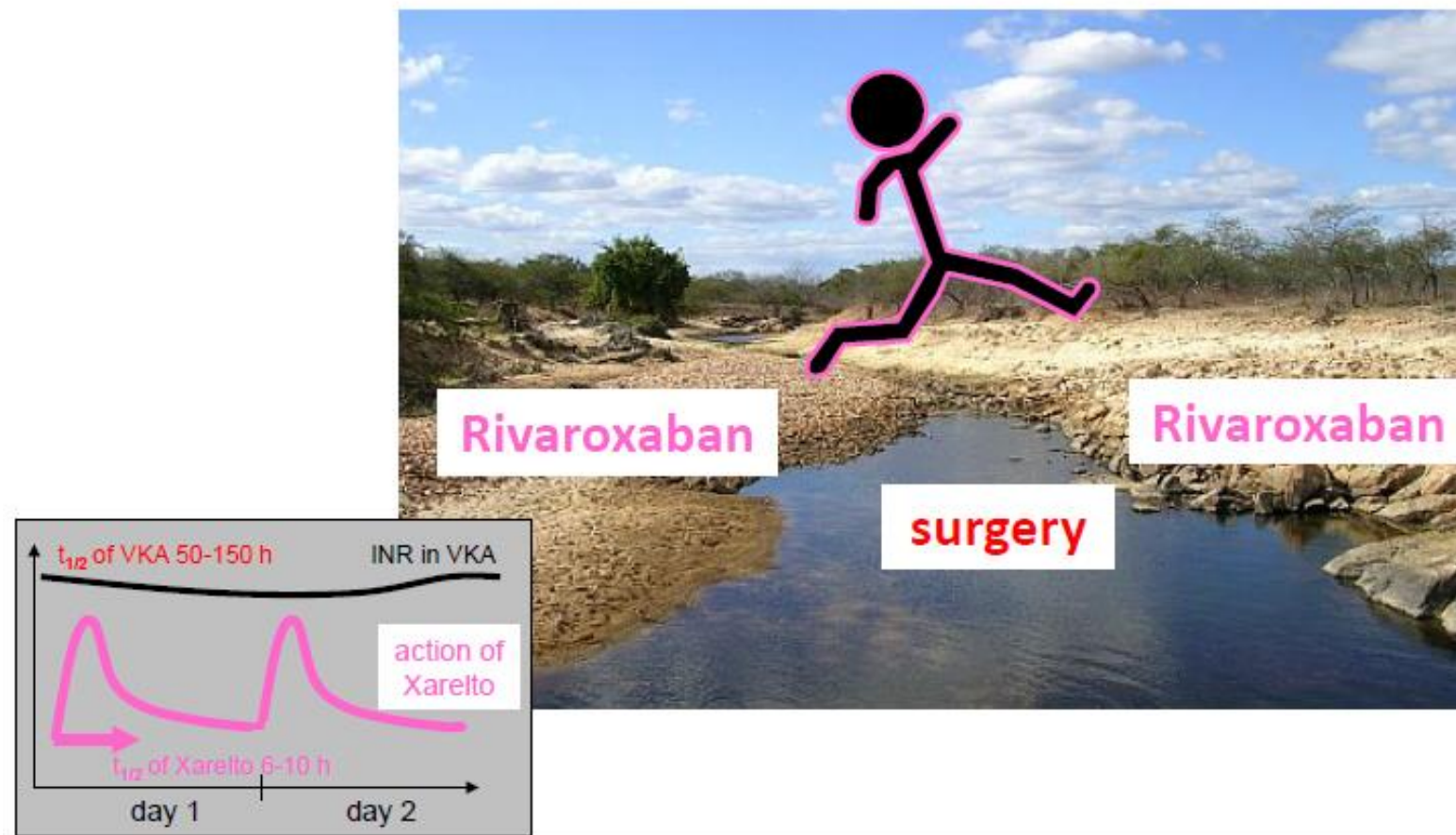
NOAC felszívódás, metabolizmus



Bridging és VKA(kumarinok) műtét kapcsán



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



Elektív sebészeti beavatkozások osztályozása a vérzési kockázat szerint

Minimalis vérzés rizikóval járó beavatkozások (ritkán előforduló vérzés/ egyszerűen kontrollálható vérzés)	Alacsony vérzési kockázattal járó beavatkozások	Nagy vérzési kockázattal járó beavatkozások
Az antikoaguláció szüneteltetését nem feltétlenül igénylő beavatkozások (ld.1. ábra)	DOAC megszakítás szükséges (ld. 1. és 2. ábra)	
<ul style="list-style-type: none"> ◦ Fogászati beavatkozások: <ul style="list-style-type: none"> – 1 –3 fog kihúzása; – Periodontális műtét; – Szubgingivális fogköeltávolítás /tisztítás; – Implantátum behelyezése; ◦ Szemészet: Cataracta- vagy glaukóma-műtét; ◦ Endoszkópia (<i>biopszia, kimetszés nélkül</i>) ◦ Felszíni műtét (pl. tályog bemetszése; kisebb dermatológiai excísiók, bőr biopszia) ◦ Pacemaker vagy ICD beültetése (<i>kivéve a komplex beavatkozásokat</i>) ◦ Elektrofiziológiai vizsgálat vagy katéteres abláció (<i>kivéve a komplex beavatkozásokat</i>) ◦ Rutin elektív koronária/perifériás artériás intervenció (<i>kivéve a komplex beavatkozásokat</i>) ◦ Intramuszkuláris injekció (pl. vakcináció) 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Komplex fogászati, szájssebészeti beavatkozások ◦ Egyszerű biopsziával kombinált endoszkópia ◦ Kisebb ortopédsebészeti beavatkozások (lábfej, kéz műtétei, artroszkópia) ◦ abdominalis hysterectomia* ◦ laparoscopos cholecystectomy* ◦ nodus hemorrhoidalis műtét* ◦ bronchosopia ± biopszia * 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Szívsebészeti műtét ◦ Perifériás artériás revaszkularizáció (pl. aorta aneurizma műtét, vaszkuláris bypass) ◦ Komplex invazív kardiológiai beavatkozások, beleértve az elektródák eltávolítását, ablációt, komplex PCI-t, stb. ◦ Idegsebészeti műtét ◦ Spinális vagy epidurális anesztézia, ◦ Diagnosztikus lumbálpunkció ◦ Komplex endoszkópia (pl. többszörös/nagy polypectomia, ERCP sphincterectomiával, stb.) ◦ Hasi műtét (beleértve a májbiopsziát, vese, máj, lép műtétei); ◦ Mellkasi műtét ◦ Nagy urológiai műtétek/biopszia (beleértve a vesebiopsziát) ◦ Extrakorporális lökéshullámmal végzett vesekőzúzás ◦ Minden major sebészet (időtartam >45 perc) ◦ Nagy ortopédiai műtét ◦ daganatsebészet, szolid tumor rezekciója * ◦ Rekonstrukciós plasztikai sebészet *

DOAC felfüggesztés időzítése a vesefunkció és a beavatkozás vérzéses rizikója függvényében

	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban - Rivaroxaban	
Nincs bridging LMWH / UFH -al				
Minor vérzéses rizikójú beavatkozások -Elvégezhető a DOAC minimum gyógyszer szintjénél (utolsó bevételt követő 12 /24 óra). - Újrakezdés leghamarabb a beavatkozást követő 6 órán túl , vagy a beavatkozást követő napon				
	Alacsony vérzéses rizikójú beavatkozás	Magas vérzéses rizikójú beavatkozás	Alacsony vérzéses rizikójú beavatkozás	Magas vérzéses rizikójú beavatkozás
CrCl \geq 80 ml/min	\geq 24 ó	\geq 48 ó	\geq 24 ó	\geq 48 h
CrCl 50-79 ml/min	\geq 36 ó	\geq 72 ó		
CrCl 30-49 ml/min	\geq 48 ó	\geq 96 ó		
CrCl 15-29 ml/min	Nem adható	Nem adható	\geq 36 ó	
CrCl <15 ml/min	DOAC nem használható			

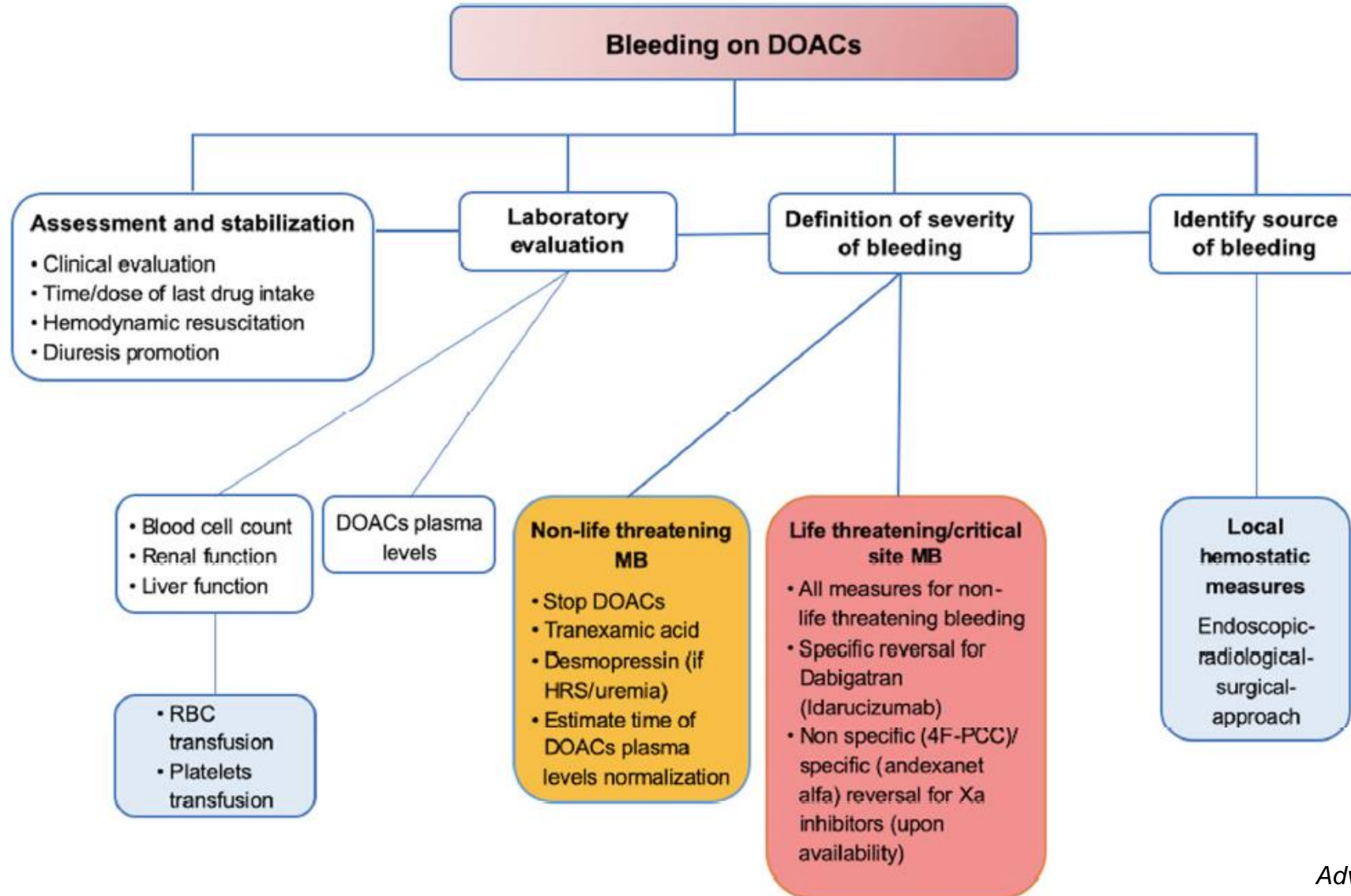
- A fentiek mellett az egyéni beteg jellemzőket is figyelembe kell venni (életkor, együtt szedett gyógyszerek, társbetegségek) és ez módosíthatja a DOAC felfüggesztés időtartamát

DOAC felfüggesztés időzítése a beavatkozás vérzéses kockázata alapján

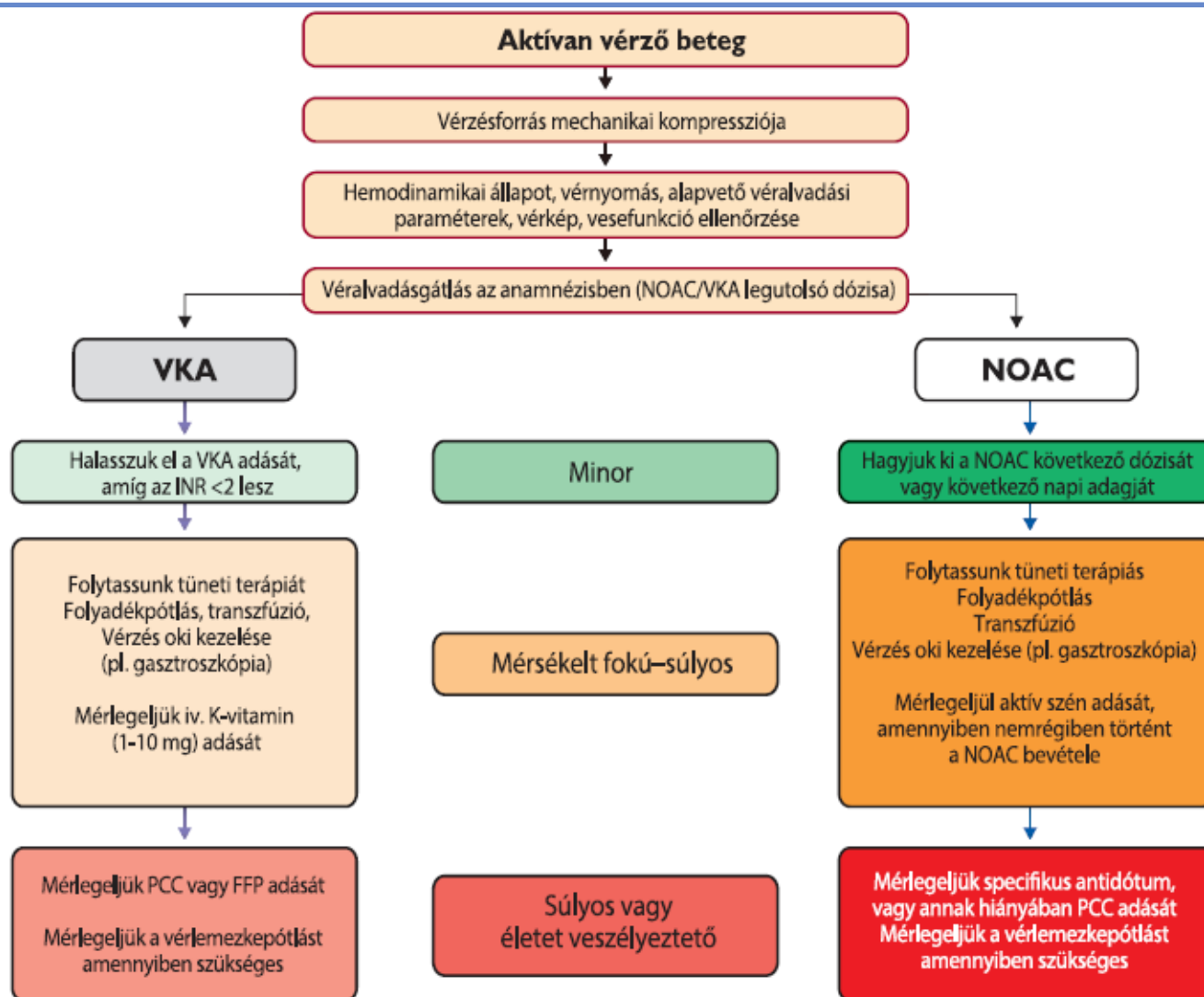
		-4 nap	-3 nap	-2 nap	-1 nap	Beavatkozás/műtét napja	+1 nap	+2 nap	
Minor vérzéses kockázat	Dabigatran					Nincs bridging ★ ★ ★ ★ Újraindítás ≥ 6óra			
	Apixaban								
	Edoxaban/Rivaroxaban(reggeli)								
	Edoxaban/Rivaroxaban (esti)								
Alacsony vérzéses kockázat	Dabigatran			 <small>ha CrCl ≤ 50* (ha CrCl ≤ 80)</small>		Nincs bridging ★ ★ ★ ★			
	Apixaban								
	Edoxaban/Rivaroxaban(reggeli)								
	Edoxaban/Rivaroxaban (esti)								
Magas vérzéses kockázat	Dabigatran		 <small>(ha CrCl ≤ 50*) (ha CrCl ≤ 80)</small>	Nincs bridging (heparin/LMWH)		Nincs bridging ★ ★ ★ ★	Postoperatív LMWH thromboprofilaxis megfontolható		
	Apixaban								
	Edoxaban/Rivaroxaban(reggeli)								
	Edoxaban/Rivaroxaban (esti)								
Újraindítás ≥ 48 óra (-72 ó) múlva a műtét után									

Antikoaguláns terápia mellett vérzés, teendők

Vérzés és DOAC



Vérzés kezelése súlyosság szerint



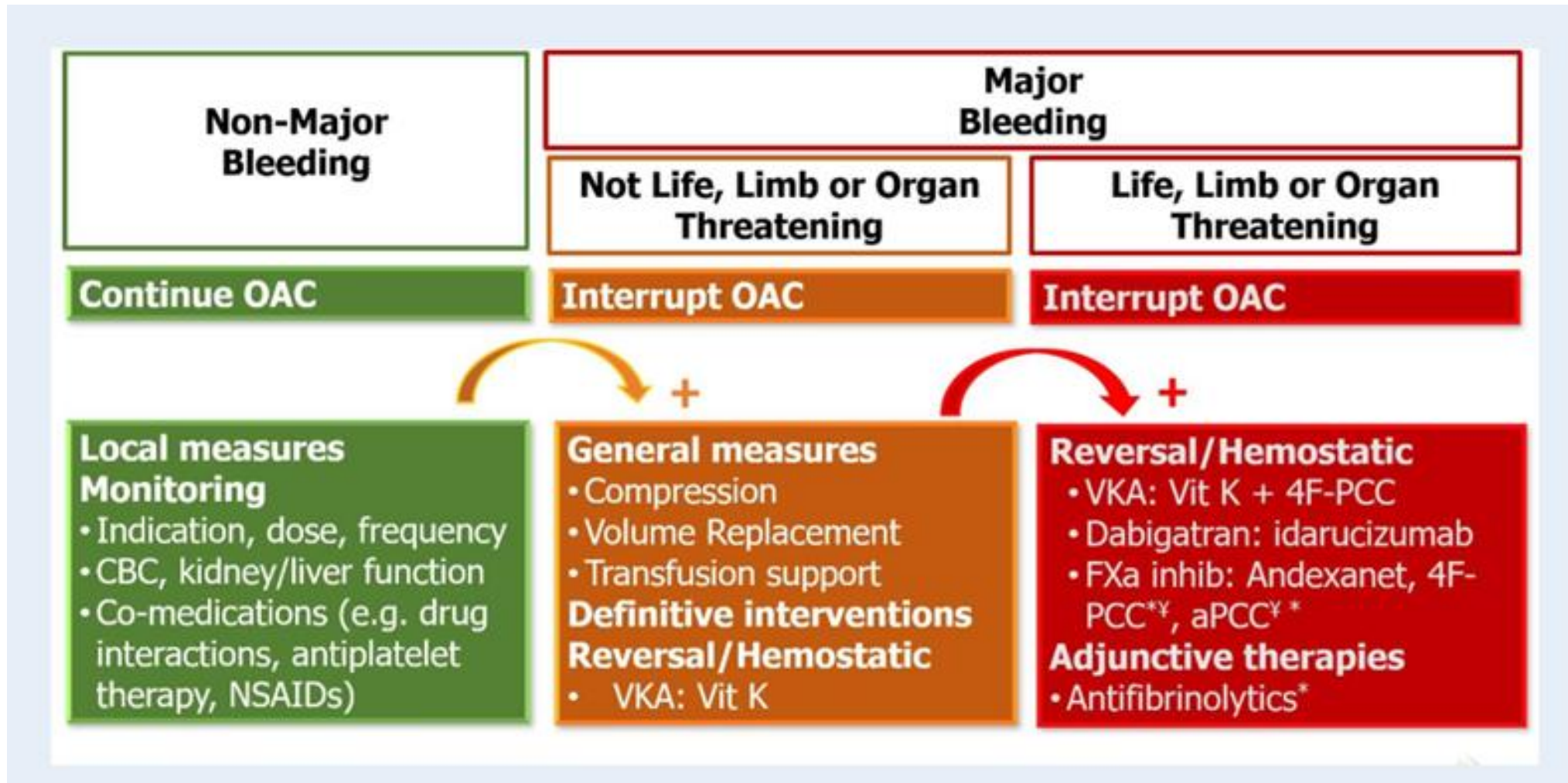
A DOAC „jelentős” mennyiségben van jelen?

Clinical Assessment: Time of Last Dose and Half-Life

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Renal clearance	80%	35%	25%	50%
Hepatic clearance	20%	65%	75%	50%
CYP3A4 metabolism	No	Yes ~18%	Yes ~25%	< 4%
Substrate of P-gp	Yes	Yes	Yes	Yes
Half-life	12–17 h	5–9 hr (young) 11–13 h (elderly)	12 h	10–14 h

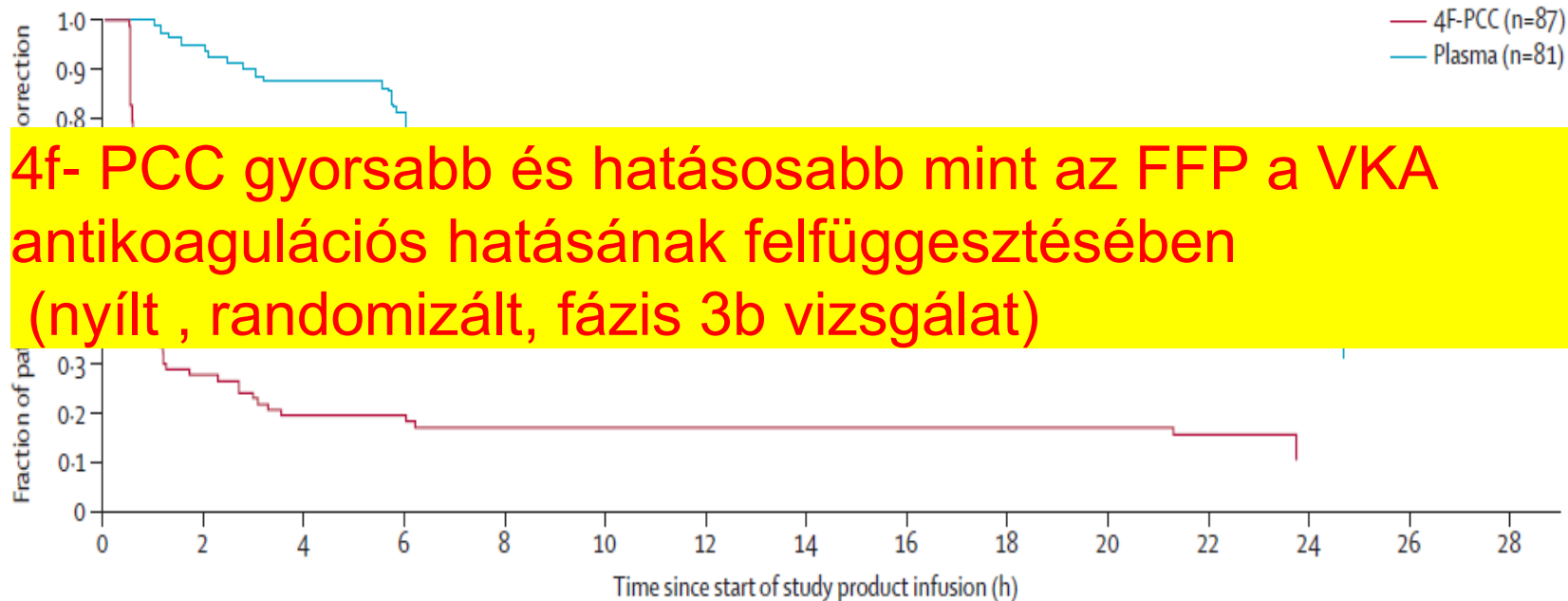


Teendők a vérzés súlyossága szerint



VKA(Vitamin K antagonist =kumarinok) hatásfelfüggesztés

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



PCC= Prothrombin complex koncentrátum

- ◆ 4 faktoros készítmény a preferált!

(Tartalmaz: koag. faktor :II, VII, IX, X és antikoag. :PC , PS)

- ◆ Tapasztalatok **VKA hatás felfüggesztésében**.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 :**

- gyorsan hozzáférhető,
- kis térfogat
- Prospektív randomizált vizsgálatok alapján jobb mint az FFP !
- Xa-gátlók asszociált vérzés esetén is adható (30-50IU/kg)

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**

FFP-t adjunk-e?

- ◆ VKA túladagolás ÉS GI vérzés esetén:
 - Opcionalisan adható , de a PCC hatékonyabb

- ◆ DOAC és GI vérzés :
 - Lehetőleg NE adjuk, mert az antikoaguláns hatás felfüggesztésére nem alkalmas

FFP alkalmazási területek

Friss fagyasztott plazma – nincs egységes irányelv

◆ Indikáció:

- multiplex alvadási faktor hiány (DIC, májbetegség)
- masszív transzfúzió
- TTP
- Ritka faktorhiány esetén (XI, V. faktorhiány), ahol nincs célzott faktorkészítmény

Transzfúziós Szabályzat , OVSZ

◆ Kontraindikált/nem javallt:

- **vérzés nélküli, magas INR** értékkel járó klinikai helyzetekben (akár K vitamin antagonistá, akár egyéb ok miatti K vitamin hiány áll a háttérben)
- fehérje, immunglobulin, albumin pótlására vagy **nutritív céllal**
- **haemophilia A, B , Willebrand betegség, VII faktorhiány, XIII .faktorhiány** kezelésére
- **Kumarinok okozta vérzés / hatásfelfüggesztés** - PCC preferált!!! az FFP-vel szemben
- **Nem alkalmas a DOAC hatásfelfüggesztésére**

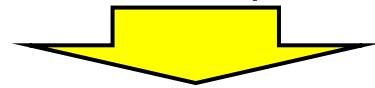
Ritka szerzett vérzékenység :

AHA (Acquired haemophilia A) szerzett haemophilia A
/inhibitoros haemophilia

Inhibitoros haemophilia- fogalmak

- ◆ Veleszületett haemophiliás betegben inhibitor termelődése (alloantitest) = congenital hemophilia with inhibitor (CHAWI)

- ◆ **Nem haemophiliás betegben (korábban nem vérzékeny egyénben** spontán kialakuló autoantitestek (gátlótestek vagy inhibitorok) melyek az endogén VIII faktor (ritkábban IX) aktivitását gátolják



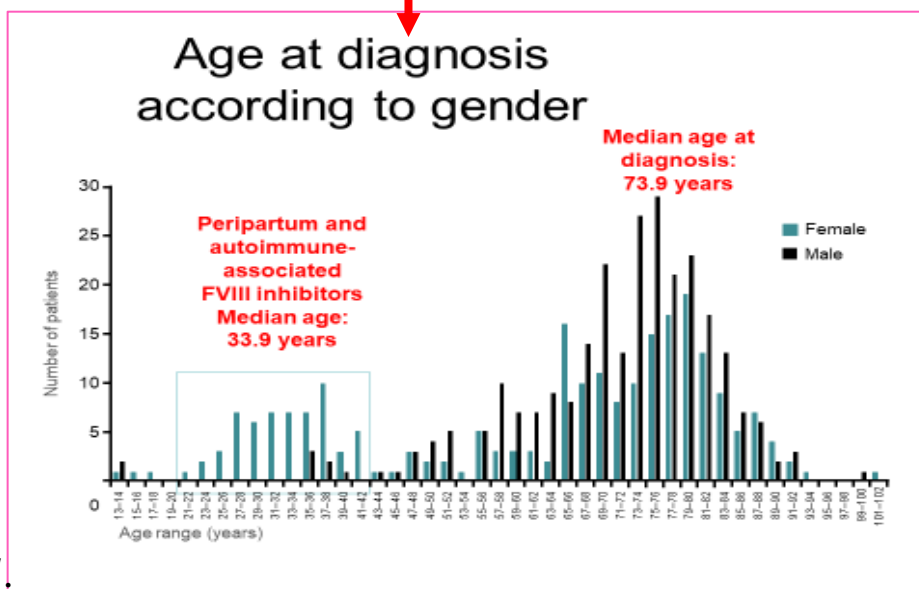
Szerzett hemophilia = Acquired hemophilia (AH)

- *Pl.* autoantitest FVIII ellen = Acquired hemophilia A (AHA)

Szerzett faktor inhibítor – szerzett hemofília (Acquired Hemophilia - AH)

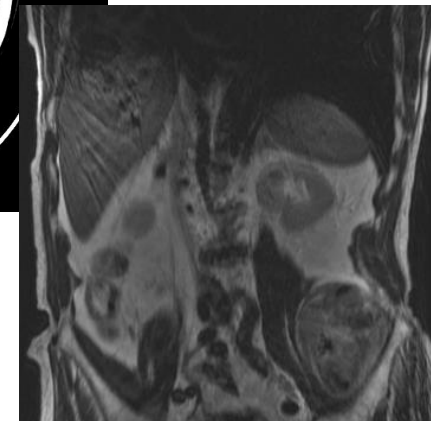
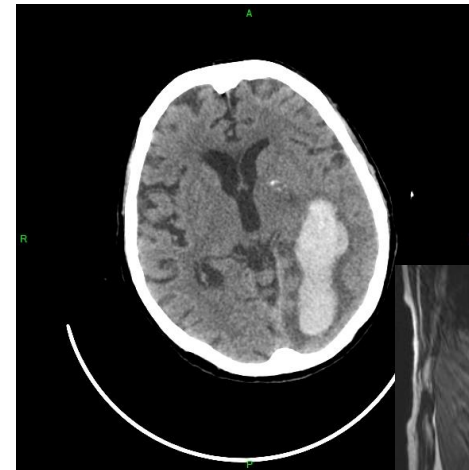
- ◆ Ritka előfordulású , de az állapot gyakran életveszélyes (súlyos vérzések komplikációk ez esetek >70%)
- ◆ Hirtelen, váratlan kezdet, sem a családi anamnézisben, sem a személyes anamnézisben nincs korábbi vérzékenység
- ◆ Magas mortalitási ráta (3.3% - 41%)
- ◆ Általában idősebbeket érint, de ! 2 életkori csúcs van (20-30 és 60-80év)
- ◆ Esetek ~50% -a postpartum, autoimmun betegség (fiatal nők!), daganat kapcsán
- ◆ ~50%: nincs azonosítható ok, idiopathiás
- ◆ Incidencia: 1.0-1.5/millió/év

Idősebbeknél (neopl, idiopathiás esetek) :ffi dominancia
Fiataloknál (autoimmun, postpartum):női dominancia



A szerzett hemofília: életveszélyes állapot

- ◆ A vérzések hirtelen lépnek fel és súlyosak. (Vérzés okozta mortalitás 8-22%)
- ◆ Súlyos vérzéses tendencia annak ellenére hogy negatív a korábbi vérzéses anamnézis
- ◆ Major vérzések jellemzők 87 % -ban (retroperitonealis, sublingualis, kiterjedt subcutan, GU és GI)
- ◆ Vérzések mindaddig előfordulhatnak, amíg az inhibítor jelen van.

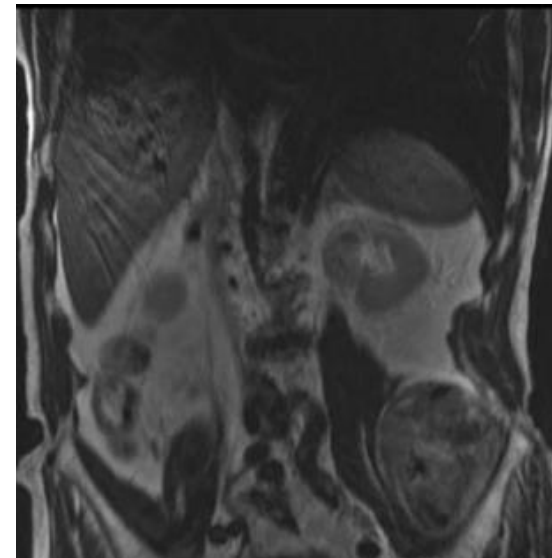


Klinikai jellemzők

- ◆ Jellemző vérzésformák : nagy kiterjedésű sc., izomközti vérzés,
- ◆ Férfiakban és nőkben egyaránt
- ◆ Vérzés súlyossága változó, de az esetek több mint 70%-ban súlyos, életet veszélyeztető vérzés formájában jelentkezik
- ◆ A vérzés súlyossága nem jósolható meg a laboratóriumi jellemzők alapján



Incízió tilos!



A szerzett és a veleszületett haemophilia különbségei

- ◆ Súlyos, akár életveszélyes vérzés olyan betegekben akik korábban soha nem véreztek
- ◆ Családi anamnezis negatív!
- ◆ Nők és férfiak egyaránt érintettek lehetnek
- ◆ Jellemző vérzés típus NEM a hemarthros, hanem a bőr és bőr alatti, izomközti vérzések

AHA – klinikia kép

Giant dorsal haematoma in progressive systemic sclerosis-associated AH



Nemes L, Pitlik E:Haematologica, 2000; 85: 64-68

Extensive subcutaneous and intramuscular hematomas in AH



AH in pts with rheumathoid arthritis



Laboratóriumi jellemzők- AHA

- Jelentősen megnyúlt APTI,
- Normál PI, TI, és thrombocyta szám
- APTI megnyúlás, mely normál plazma hozzáadásával nem korigálható (keveréses tesztben tehát nem korigál) – tehát nem faktorhiányról, hanem inhibitor jelenlétéről van szó

Az akut vérzés és nem korigálható APTI alátámasztja a szerzett hemophilia gyanúját.

- APTI megnyúlás time-dependent, (növekszik hosszabb inkubációs idő alatt)
- További lépések:
 - Mely faktor ellen irányul (leggyakrabban VIII faktor aktivitás csökkenése , rezidualis aktivitás < 5 %)
 - inhibitor mennyiségi tesztje (pozitív Bethesda eredmény)
 - Diff dg. : Lupus antikoaguláns, heparin szennyezés

Kezelés- Szerzett hemophila (AHA)

Kezelés 2 fő célja:

◆ 1: Vérzés kezelése, megállítása

- Elsővonalbeli kezelés:
 - rFVIIa az első 24 órában 2 óránként 90ug/kg
 - aPCCs (activated prothrombin complex conc.) napi 2x, max 200E/kg/nap dózisban
 - Rekombináns porcin VIIIfaktor

◆ 2.: az inhibitor eradikációja (immunszuppresszív terápia)
általában hetek/hónap , medián 5 hét

- Minden betegnél meg kell kezdeni, függetlenül a reziduális FVIIIszinttől
- Elsővonalbeli kezelés:
 - Corticosteroids ± cyclophosphamide +/- rituximab

B.Simon , A.Ceglédi :Combined immunosuppression for acquired hemophilia A: CyDRi is a highly effective low-toxicity regimen , Blood 2022 140 (18): 1983-92.

A. Tiede et al.: International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A; Haematologica. 2020; 105:

Összefoglalás- Acquired Hemophilia

- ◆ Ritka kórkép, de nehezen ismerik fel
- ◆ Korábban nem vérzékeny nő /férfibetegben súlyos vérzés
- ◆ Életveszélyes állapot (pl. compartment sy)
- ◆ Invazív beavatkozások kerülendők!
- ◆ Egyszerű laboratóriumi szűrőtesztek közül az APTI megnyúlt, és ez a megnyúlás egészséges plazmával nem korigálható

Diagnózis alapja: keveréses tesztben nem korigáló , időfüggő APTI + klinikai kép

- ◆ Szerzett hemophilia gyanúja esetén a beteg regionális hematológiai központban kezelendő
- ◆ A dg.után a vérzés kezelése elsődleges, kezelhető állapot
- ◆ A legtöbb esetben az inhibitor eradikáció sikeres – kuratív betegség
- ◆ A veleszületett és a szerzett hemophilia terápiája alapvetően különbözik!

A vérzékeny betegek műtéti ellátása team munka.

Résztevői:

- sebész
- aneszteziológus
- hematológus
- laboratórium
- Vérellátó

