

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



Antikoagulánsok

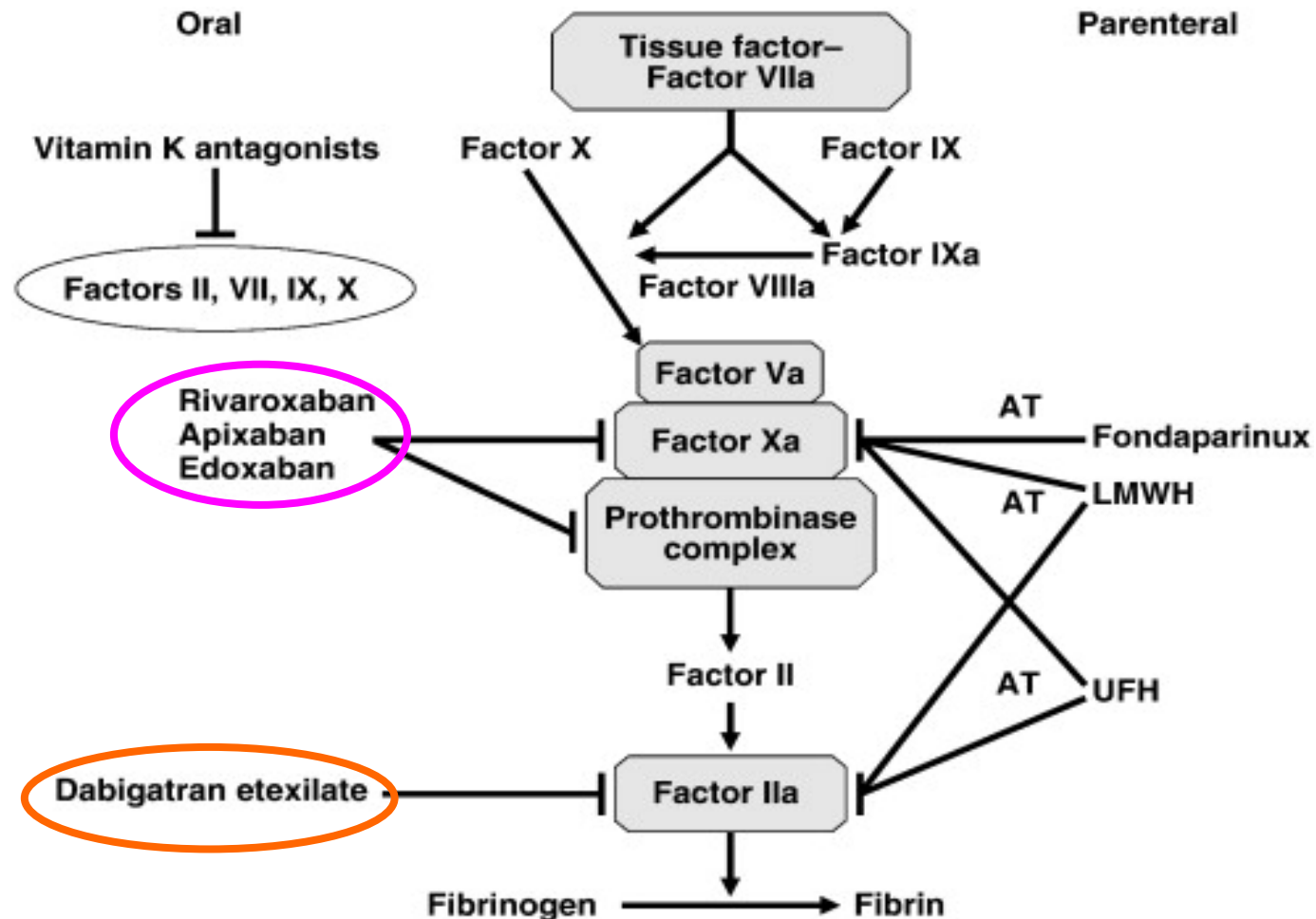
Régi szerek:
Multi target drugs

Új antikoagulánsok:
Target specific drugs

NOAC=DOAC (Novel direct
oral anticoagulant)

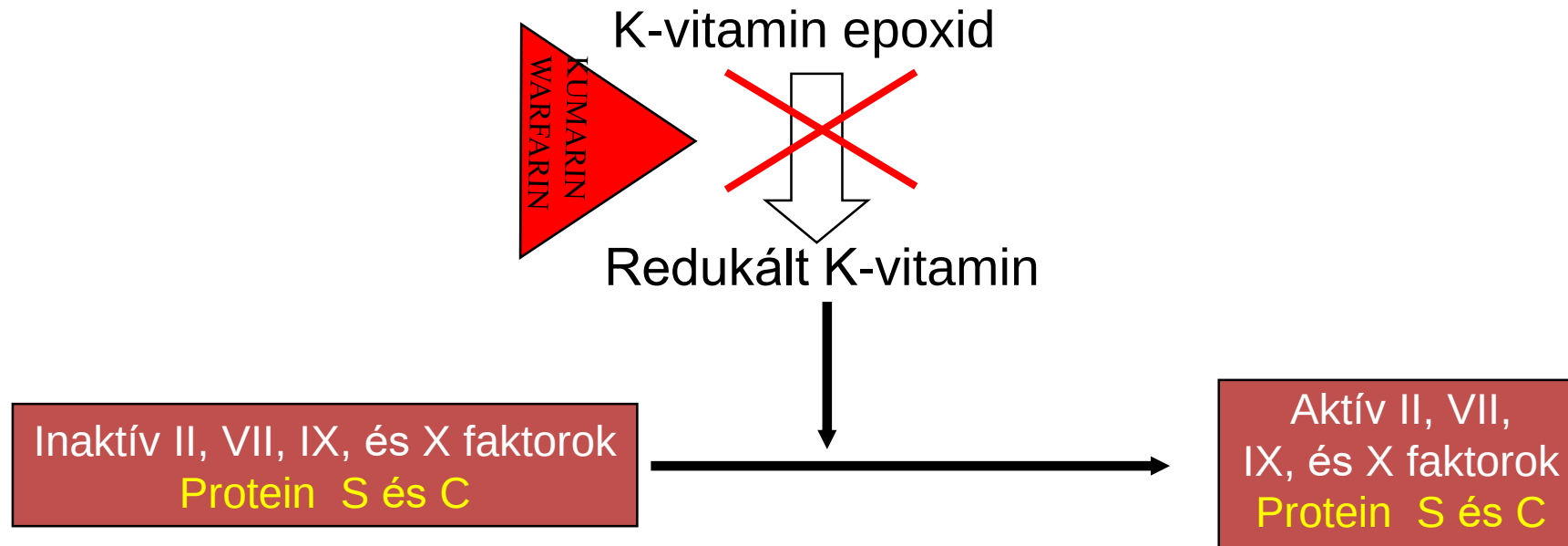
- **anti Xa + anti IIa hatás**
 - **Heparin, LMWH**
- **II, VII, IX, X, PC, PS**
 - **K vitamin antagonisták (kumarinok)**
- **szelektív Xa gátlás**
 - Rivaroxaban (Bayer)
 - Apixaban (Pfizer)
 - Edoxaban (MSD)
- **szelektív IIa (trombin) gátlás**
 - Dabigatran (Boehringer)

Antikoagulánsok célpontjai



Kumarinok hatásmechanizmusa

A K-vitamin dependens alvadási faktorok szintézisének gátlása:

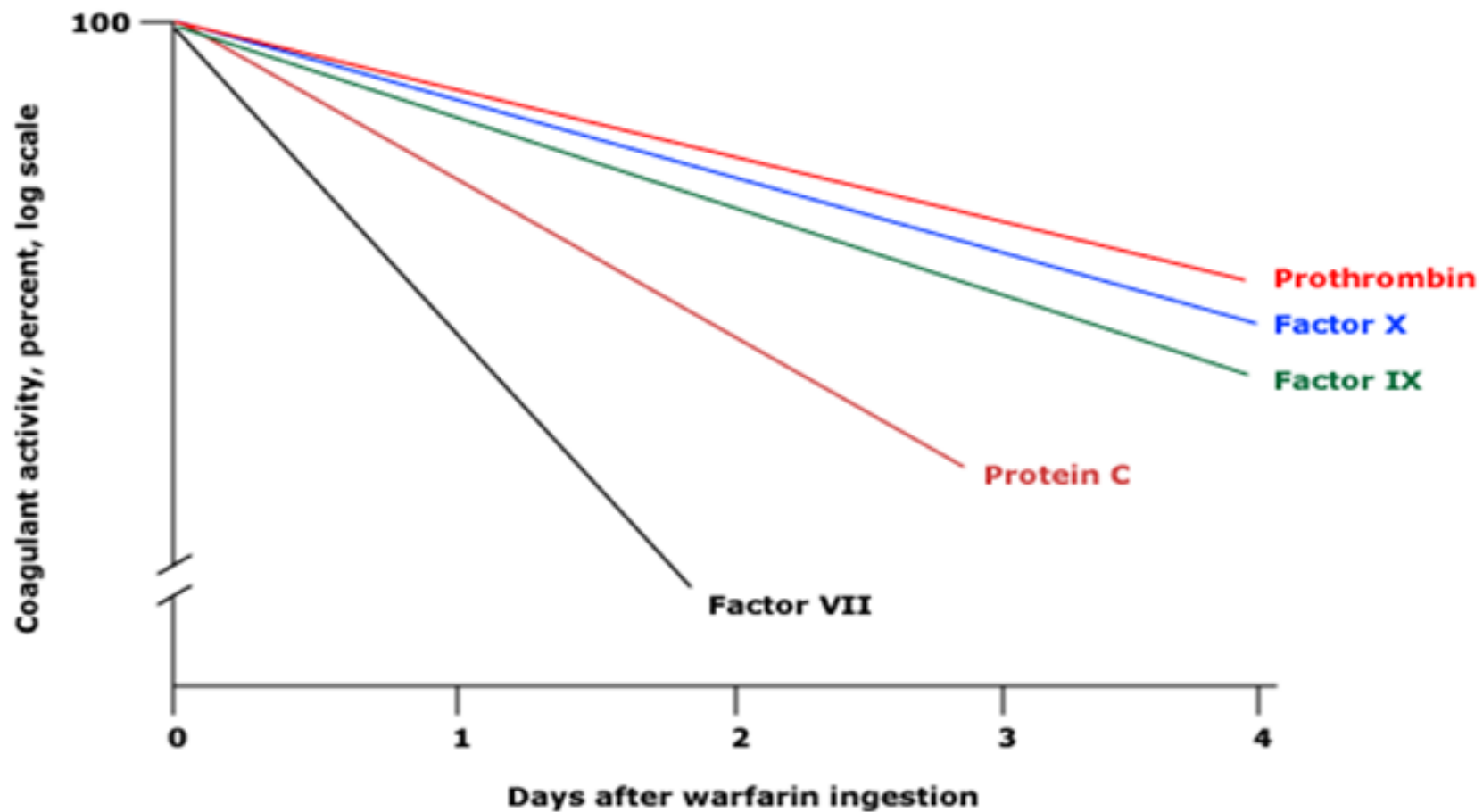


Félélettídő:

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

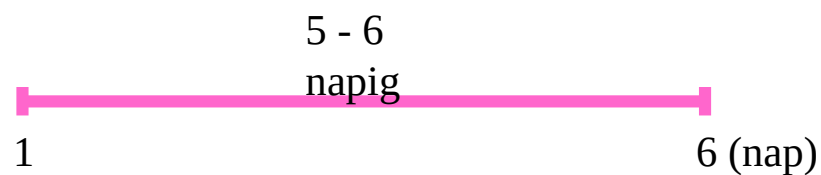
Döntő az anti-FII hatás. A kumarin-terápia a kezelés első 72 órájában thrombogen

Kumarinok hatása a véralvadási fehérjék aktivitására

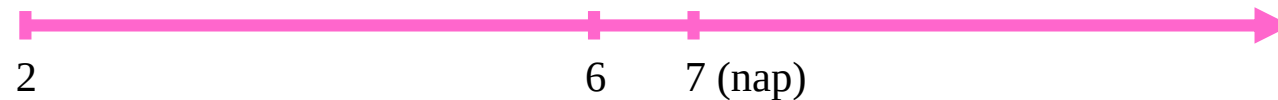


A klasszikus antikoaguláns terápia vázlata vénás thromboemboliában

**UFH vagy
LMWH**



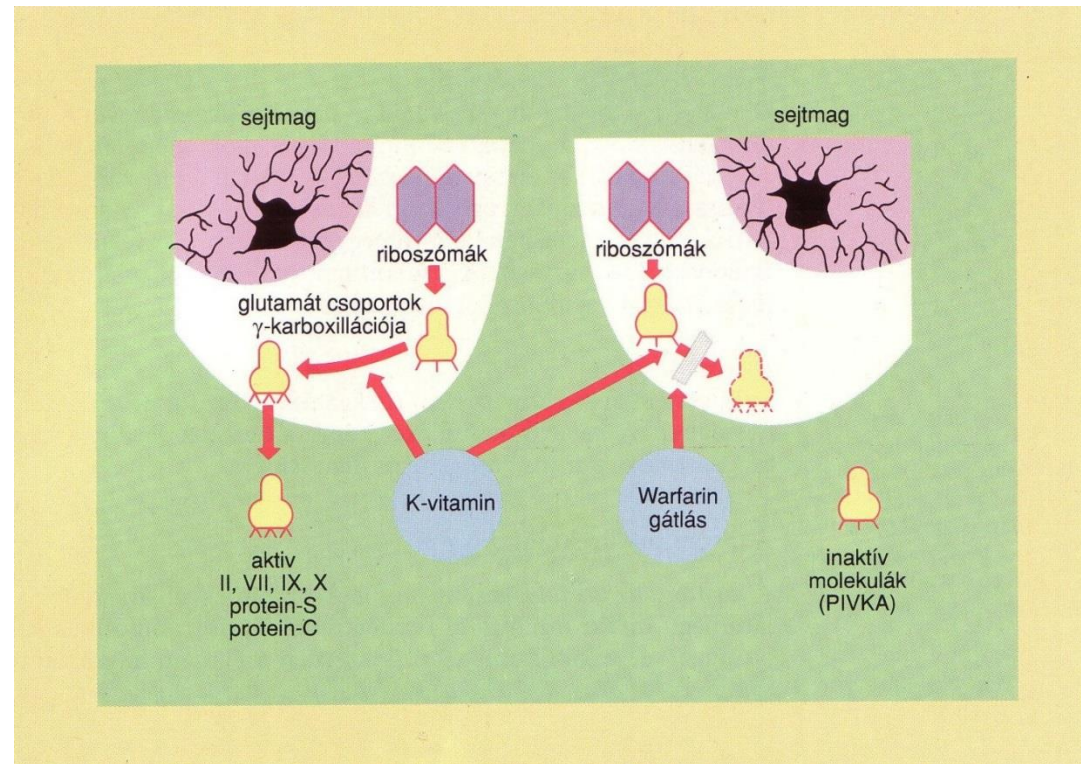
KUMARIN



INR > 2.0 két egymást követő napon

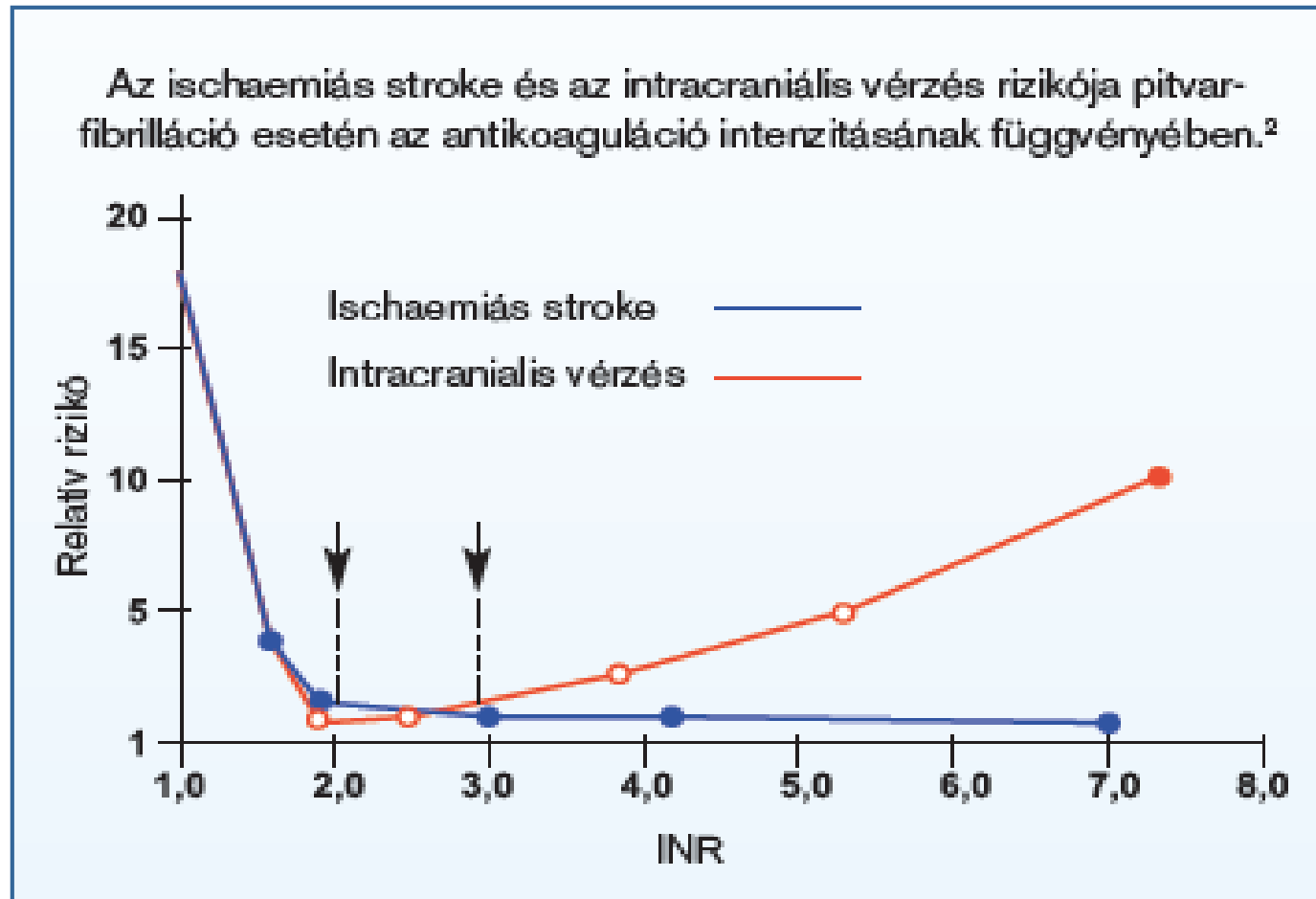
VKAs (kumarinok)

- **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, dózisillesztés
- **szűk terápiás ablak**

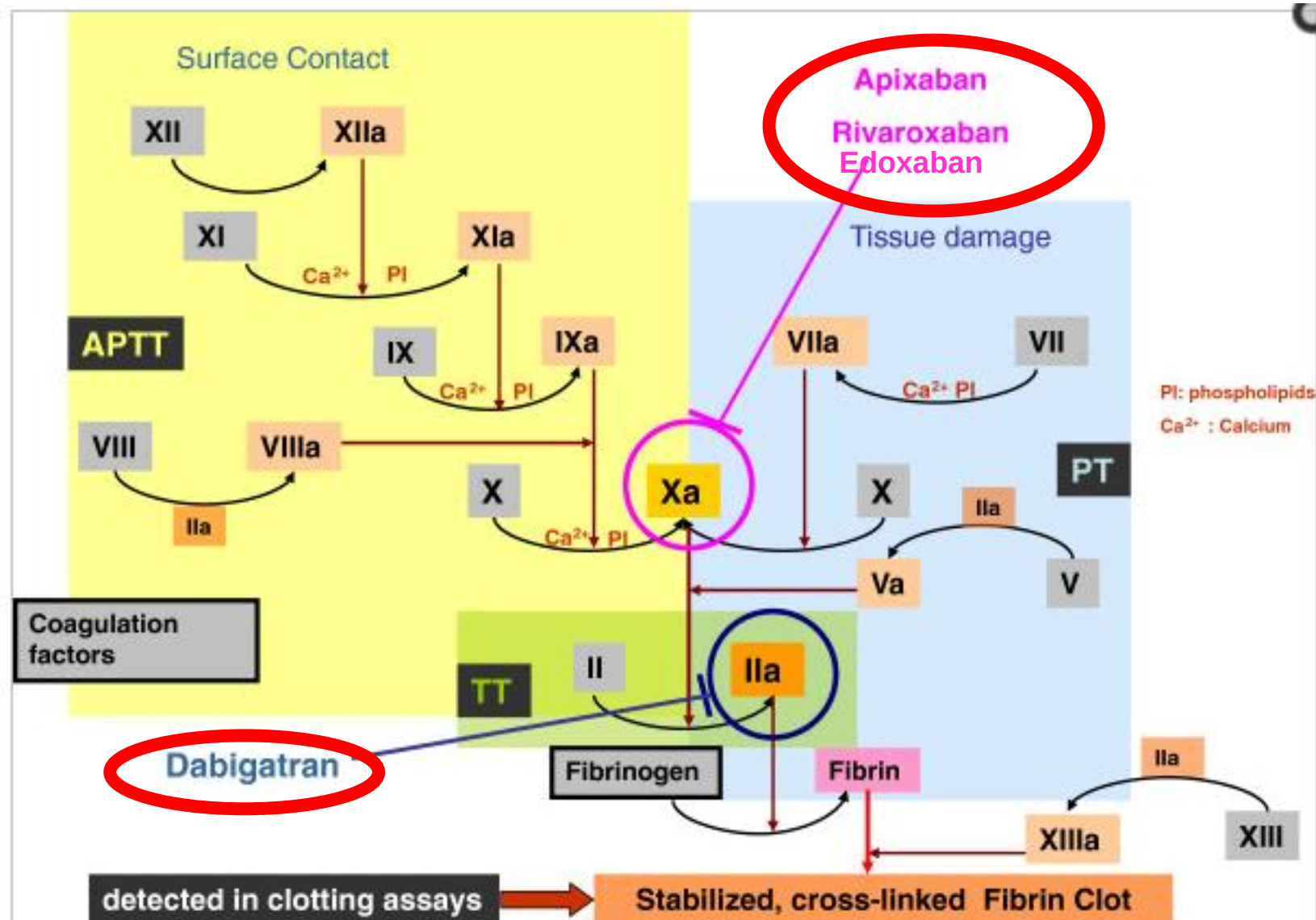


VKA legfőbb korlátja: szűk terápiás ablak

Biztonságosság (hatástalanság vs. vérzékenység)



Új molekulák- direkt oralis antikoagulánsok =DOAC/NOAC



Régi és új orális antikoagulánsok

VKA

- Lassú hatáskezdet és hosszú hatástartam
- Iatrogén vérzés rizikója
- Ellenőrzést igényel
- Szűk terápiás ablak
- Hosszú féléletidő
- Nem megjósolható dózis-hatás válasz
- Gyakran a terápiás tartományon kívül
- Számos étel, ital, gyógyszerinterakció

Új antikoagulánsok /DOAC

- Gyors hatáskezdet és gyors kiürülés
- Bizonyított hatásosság, alacsony vérzési rizikó
- Ellenőrzést nem igényel
- Széles terápiás ablak
- Rövid féléletidő
- Előre meghatározható dózis-hatás válasz

- Minimális /kevés számú interakció

VKA interakciók

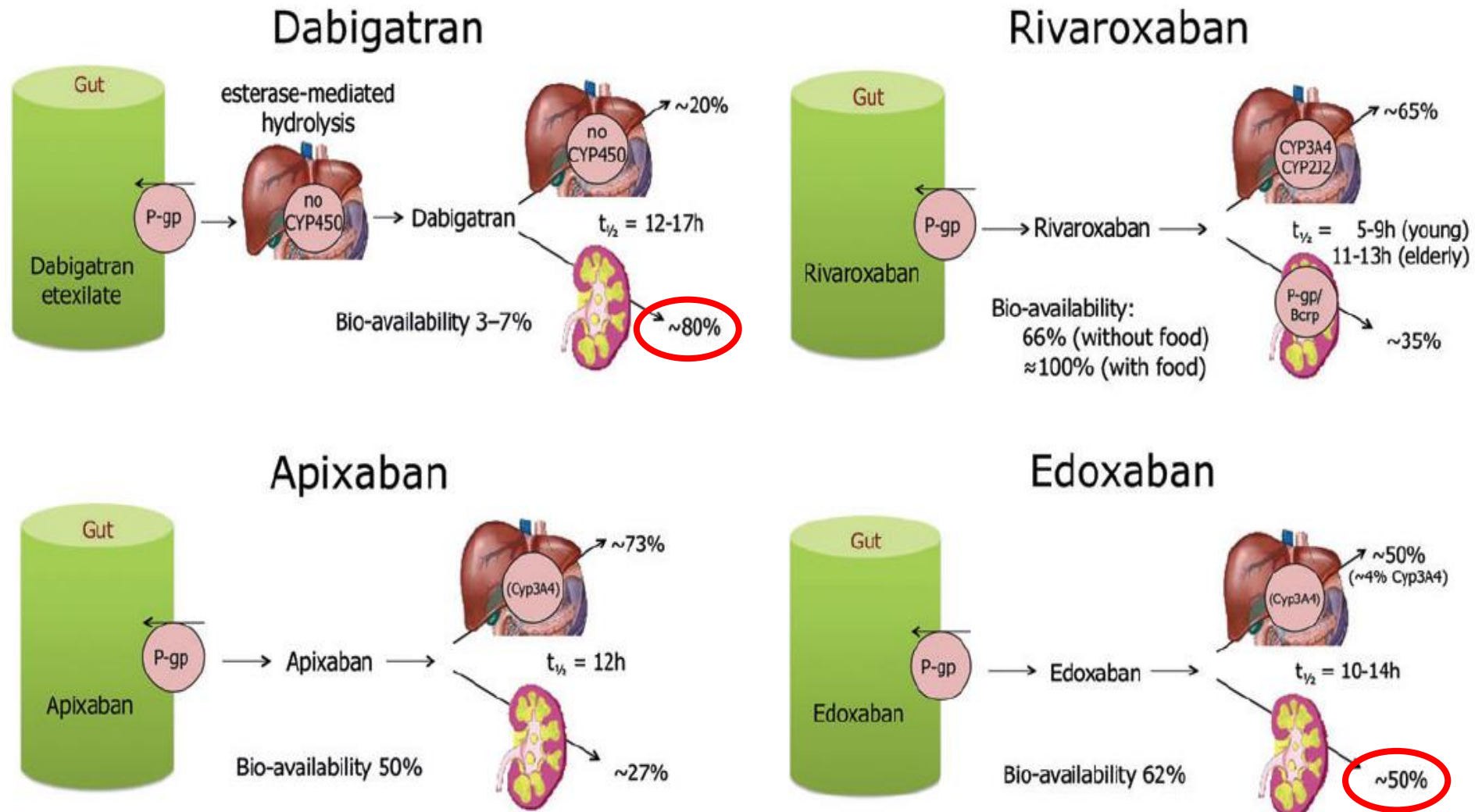
- Hatásfokozódás:
Minden nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) úgymint azapropazon, fenilbutazon, feprazon, ibuprofen, flurbiprofen, indometacin, mefenamic sav, piroxikam, sulindak
Fájdalomcsillapítók: dextropropoxyphene, diflunisal, paracetamol (a hatás 1-2 hetes folyamatos kezelés után jelentkezik), tramadol
Antiarrhythmiás 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, itrakonazol, 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,, feniramidol, fluvoxamin, orális fogamzásgátlók, glucagon, influenza vakcina, interferon alpha és beta, metilfenidát, oxifenbutazon, proguanil, 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
Anxyoliticumok, 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 angyalgyökér (Angelica sinensis, kumarint tartalmaz), papaya (Carica papaya), vagy a zsálya (Salvia miltiorriza, 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 legbőségebb K-vitamin források a zöldségek és főzelékfélék: paraj, avokado, brokkoli, kelbimbó, fejes káposzta, kukorica olaj, metélőhagyma, koriander, uborka héj (a hámozott uborka nem), endivia, kelkáposzta, kivi, salátalevél, mentalevél, mustár levelek, olíva olaj, petrezselyem, borsó-félék, pisztácia, bíborszínű tengeri alga, spenótlevél, újhagyma, szójabab, szója olaj, tealevelek (de a tea nem), répalevél vagy a vizitorma.

DOAC farmakokinetika (különbségek-hasonlóságok)



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%)
Azol, HIV proteáz	Kevés interakció	amiodaron, kinidin,verapamil
Monitorizálás nem szükséges , nem is ajánlott rutinszerűen, nincs egyéni dózisillesztés		

DOAC felszívódás, metabolizmus



NOAC féléléletidő 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

Gyógyszerinterakciók- egyre több válik ismertté

- Antiarrythmiás szerek
- Egyéb kardiol. szerek
- Antibiotikumok
- Gomba ellenes kezelés
- NSAID- vérzés rizikót növelő együttes alkalmazás
- Antiepileptikumok
- Daganatellenes szerek:
 - Antimetabolitok
 - Antimitotikumok
 - Topoizomeráz gátlók
 - Antraciklinek
 - Alkiláló ágensek
 - Platina származékok
 - Interkaláló ágensek
 - TKI-k
 - Monoklonális ellenanyagok
 - Hormonok
 - Immunmoduláló ágensek

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs:					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-40%	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% (LD, 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

DOAC indikációk:

- **orthopédia: elektív térd és csípő protézis thromboprofilaxisa (kivéve edoxaban)**
- **DVT/PE kezelés és sec.profilaxis**
- **Non-valvularis pitvarfibrilláció, embolizációs stroke megelőzés**
 - Indikációnként eltérő dózisok, kezelési időtartamok !!!

DOAC-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			

DOAC - KONTRAINDIKÁCIÓK

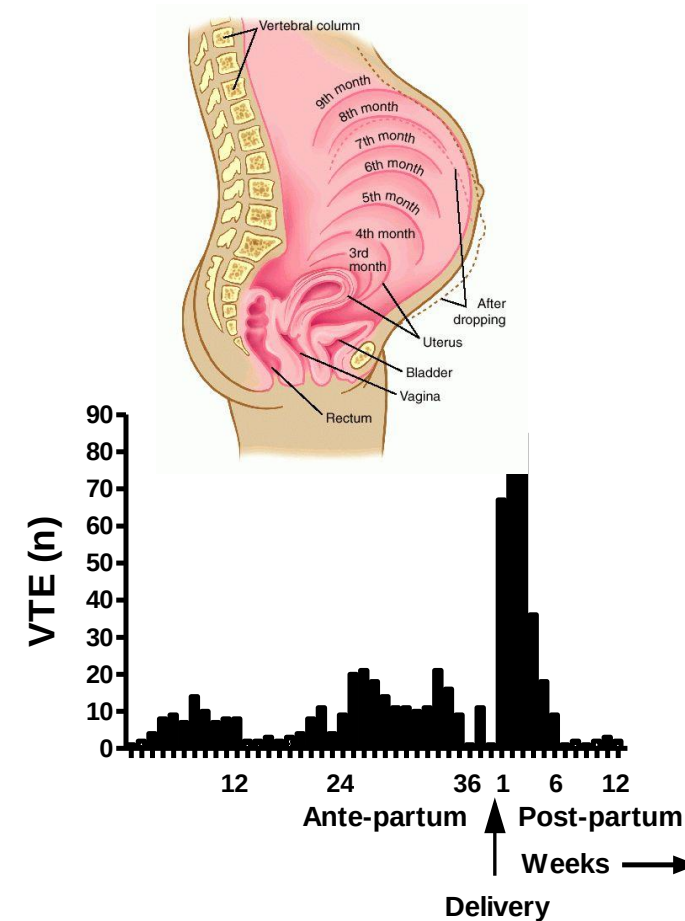


- terhességben (placentán átjut- vérzés, potenciális embriotoxicitás), szoptatás alatt

Thromboprofilaxisra, VTE kezelésre : LMWH javasolt

- Műbillentyűs beteg

Antikoagulálás továbbra is VKA-val



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



European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2018) 00, 1–64
doi:10.1093/eurheartj/ehy136

SPECIAL ARTICLE

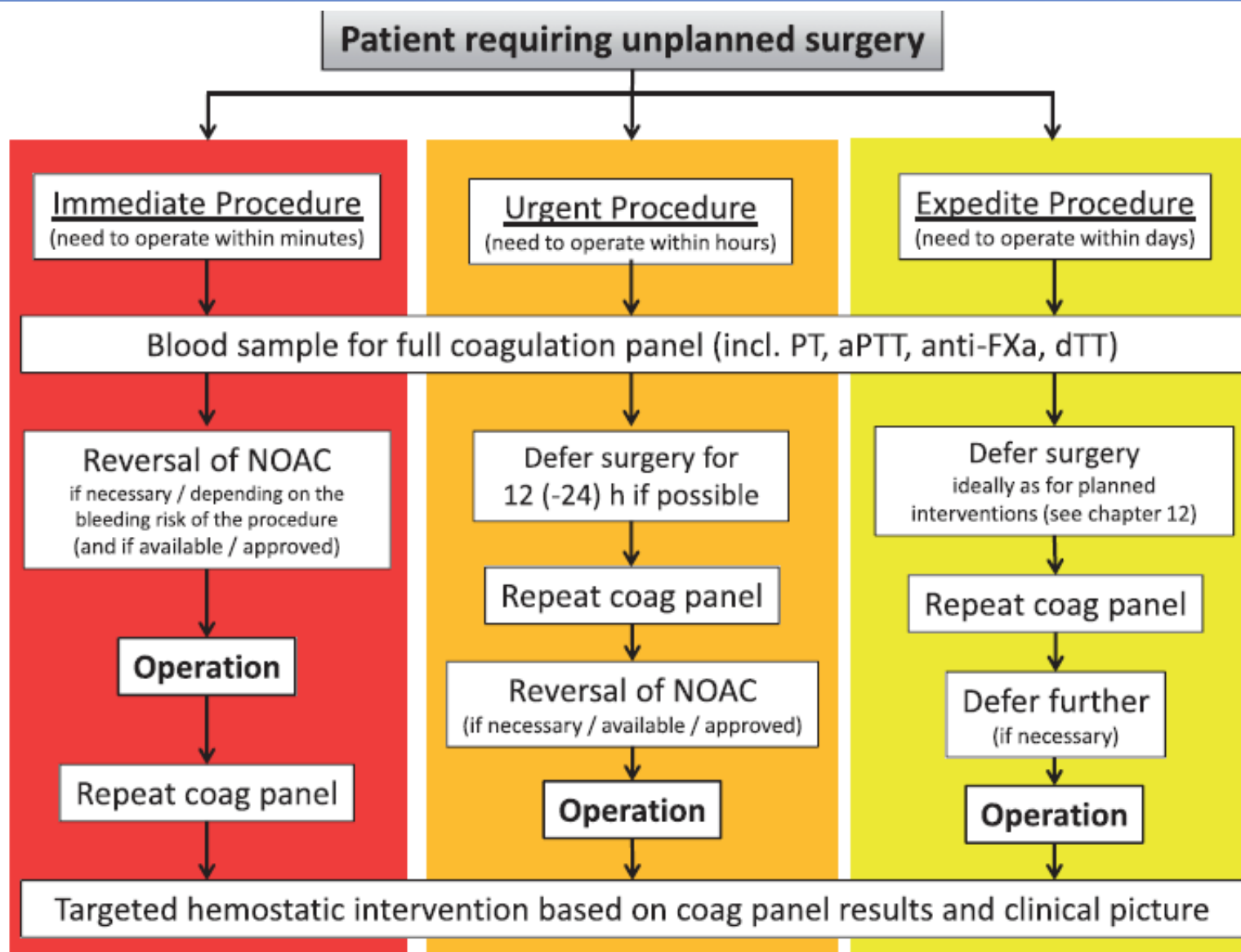
The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

Jan Steffel^{1*}, Peter Verhamme², Tatjana S. Potpara³, Pierre Albaladejo⁴,
Matthias Antz⁵, Lien Desteghe⁶, Karl Georg Haeusler⁷, Jonas Oldgren⁸,
Holger Reinecke⁹, Vanessa Roldan-Schilling¹⁰, Nigel Rowell¹¹, Peter Sinnaeve²,
Ronan Collins¹², A. John Camm¹³, and Hein Heidbüchel^{6,14}

Intervenciók gyakorisága ~ 10%/év

- műtét vérzéses kockázata ?
- vesefunkció ?

Akut műtét





Sebészeti beavatkozások osztályozása a vérzési kockázat szerint

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

A beavatkozás a NOAC „minimum” szintjénél végzendő.)

◆ **Fogászati beavatkozások**

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

◆ **Szemészet**

- Cataracta v. glaucoma műtét

◆ **Endoscopia** biopszia nélkül

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

Megfontolandó az intervenció időzítése: az utolsó gyógyszerbevétel után 12-24 órával, majd újraindítás 6 órával később (azaz 1 dózis kihagyása a napi kétszeri adagolású NOAC esetében)

II. Alacsony kockázat

• **Endoscopia biopsziával**

• **Prostata v. hólyag biopszia**

• **Elektrofiziológiai vizsgálat**

v. radiofrekvenciás katéteres abláció
supraventricularis tachycardia
kezelésére **Angiographia**

• **Pacemaker v. ICD** implantáció

III. 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

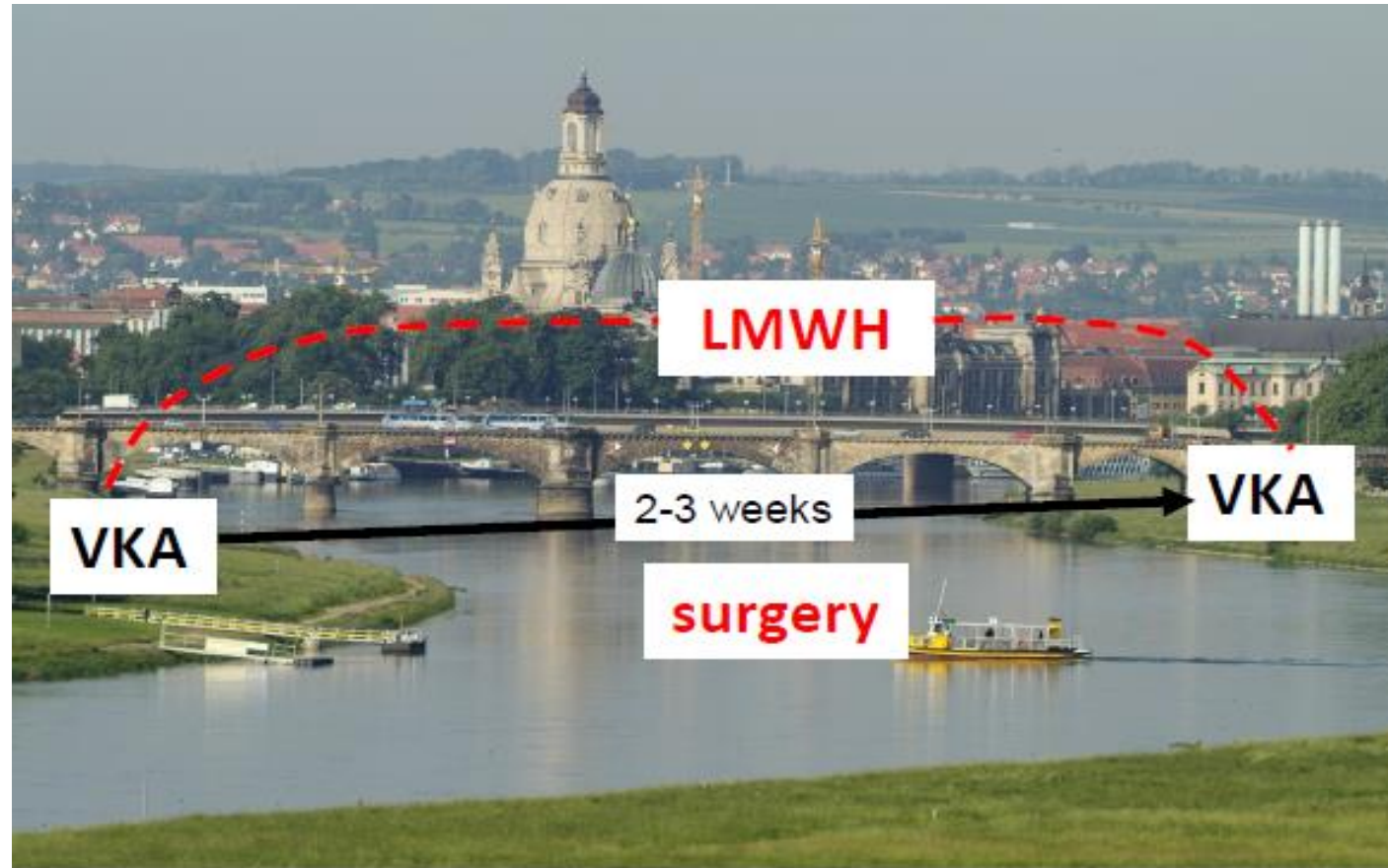


DOAC STOP időzítése elektív műtét előtt

Vérzéses kockázat/
Vesefunkció

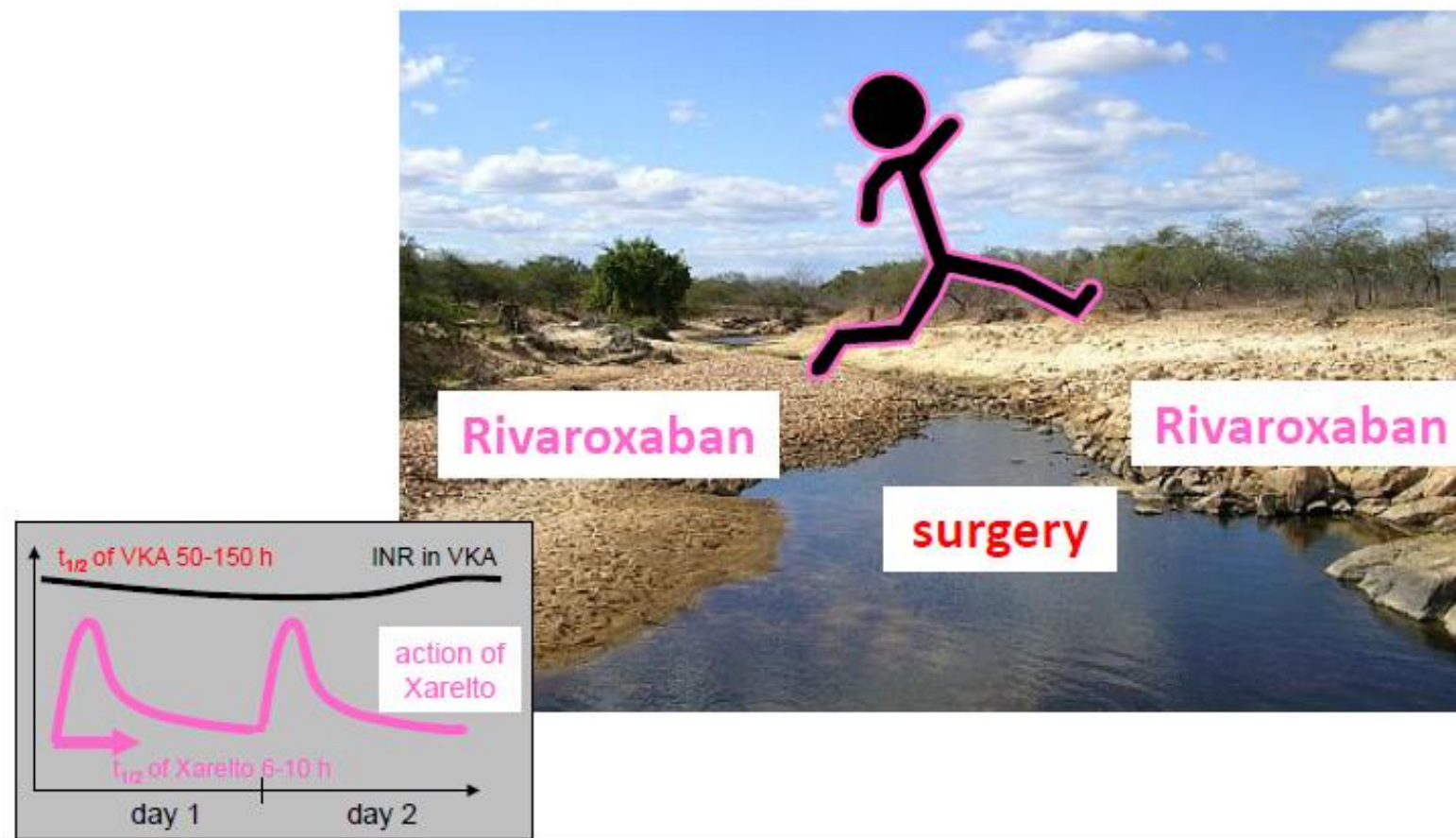
	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban		
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. 12 h or 24 h after last intake)				
ves kockázat/ nkció	Low risk	High risk	Low risk	High risk	
	CrCl ≥80 mL/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
	CrCl 50–79 mL/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
	CrCl 30–49 mL/min	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
	CrCl 15–29 mL/min	Not indicated	Not indicated	≥36 h	≥48 h
	CrCl <15 mL/min	No official indication for use			
No bridging with LMWH/UFH					
Resume full dose of NOAC ≥24 h post-low bleeding risk interventions and 48 (–72) h post-high-bleeding risk interventions (see also Figure 8)					
Patients undergoing a planned intervention should receive a written note indicating the anticipated date and time of their intervention, and the date and time of the last intake of their NOAC (and any other medication)					

Bridging és VKA



Jan-Beyer Westendorf, ábrája Budapest, 2012.november

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





Elektív beavatkozás - STOP és újrakezdés

		Day -4	Day -3	Day -2	Day -1	Day of surgery	Day +1	Day +2
Minor bleeding risk	Dabi					No bridging ★ Restart ≥ 6h post surgery		
	Apix					No bridging ★		
	Edo / Riva (AM intake)					No bridging ★		
	Edo / Riva (PM intake)					No bridging ★		
Low bleeding risk	Dabi		 (if CrCl ≥ 30)	 (if CrCl ≥ 50) (if CrCl ≥ 60)		No bridging ★		
	Apix					No bridging ★		
	Edo / Riva (AM intake)					No bridging ★		
	Edo / Riva (PM intake)					No bridging ★		
High bleeding risk	Dabi	 (if CrCl ≥ 30)	 (if CrCl ≥ 50) (if CrCl ≥ 60)	No bridging (heparin / LMWH)		No bridging ★	Consider postoperative thromboprophylaxis per hospital protocol	
	Apix			Consider plasma level measurements (in special situations *)		No bridging ★	Restart ≥ 48h (~72h) post surgery	
	Edo / Riva (AM intake)					No bridging ★		
	Edo / Riva (PM intake)					No bridging ★		

Az antikoaguláns hatás felfüggesztése

- ❖ Mivel?
- ❖ Milyen helyzetekben?

-kumarinok → (PCC)

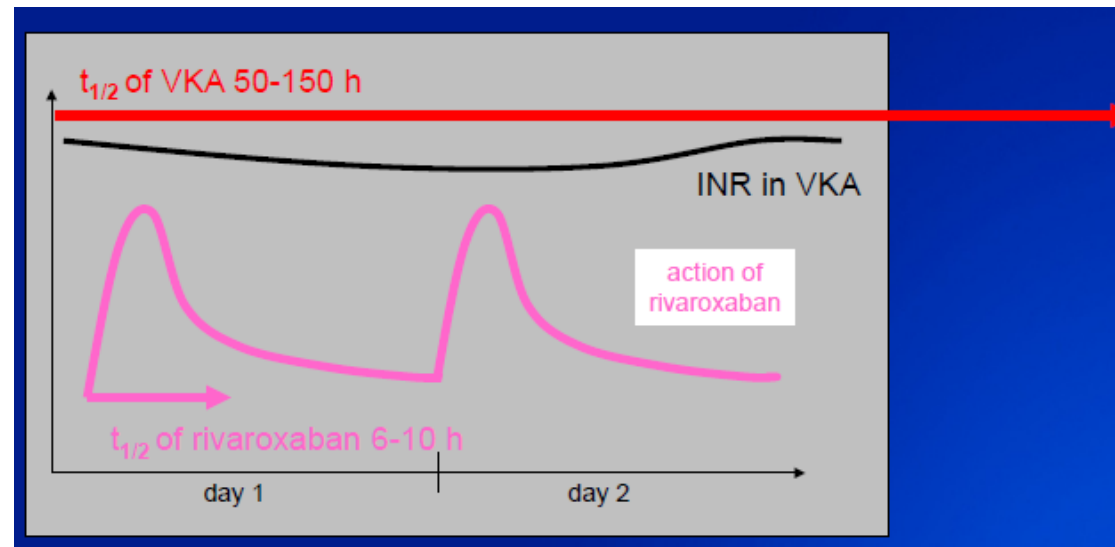
-DOAC esetén

Xa gátlók → (PCC)

dabigatran → (idarucizumab)

Kumarinok és DOAC - eltérő farmakokinetika

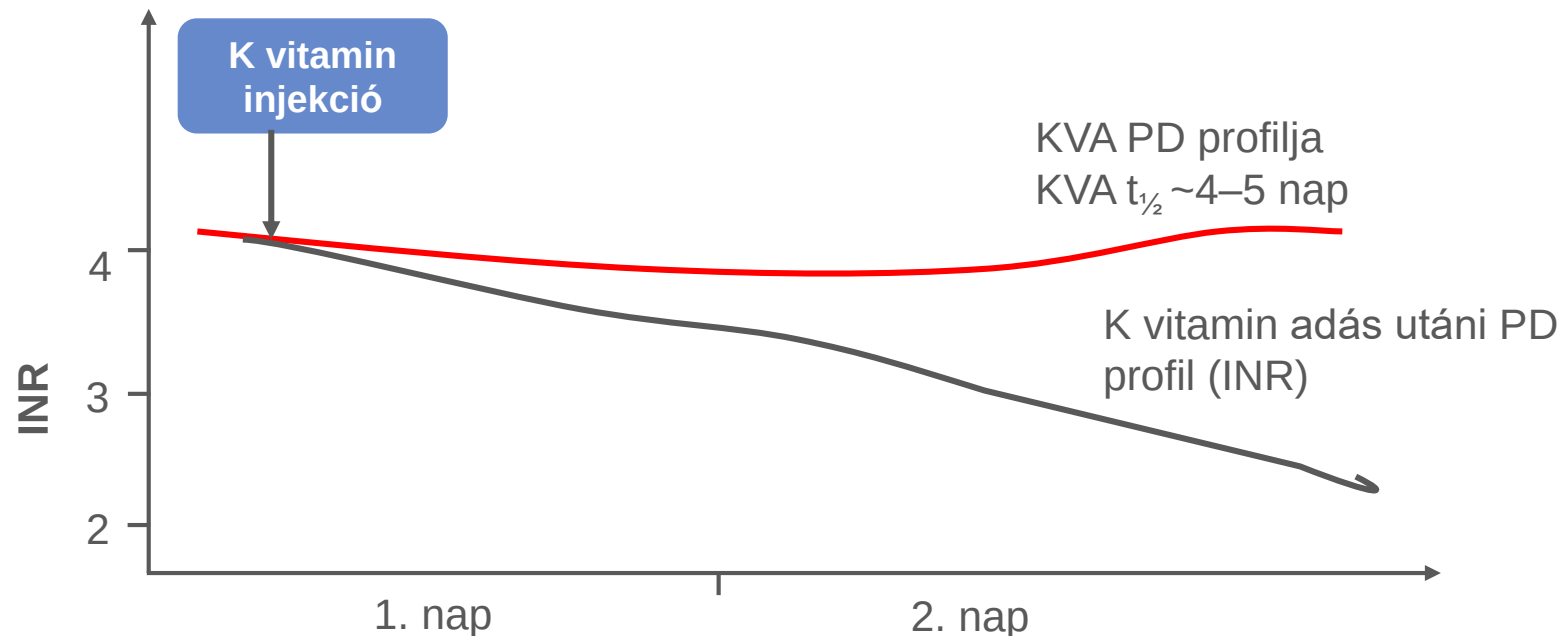
- ◆ Kumarinok: lassú hatáskezdet (3-5 nap), lassú kiürülés (akár egy hét)
- ◆ DOAC: plazma csúcskoncentráció: 2-3 óra, felezési idő: 7-9 -14 (Xa gátlók) ill. 14-17óra (trombin gátló)



Az antikoaguláns hatás felfüggesztése

- K-vitaminnak nincs azonnali hatása az INR értékre

- ◆ 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





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 (VKA esetén) , 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

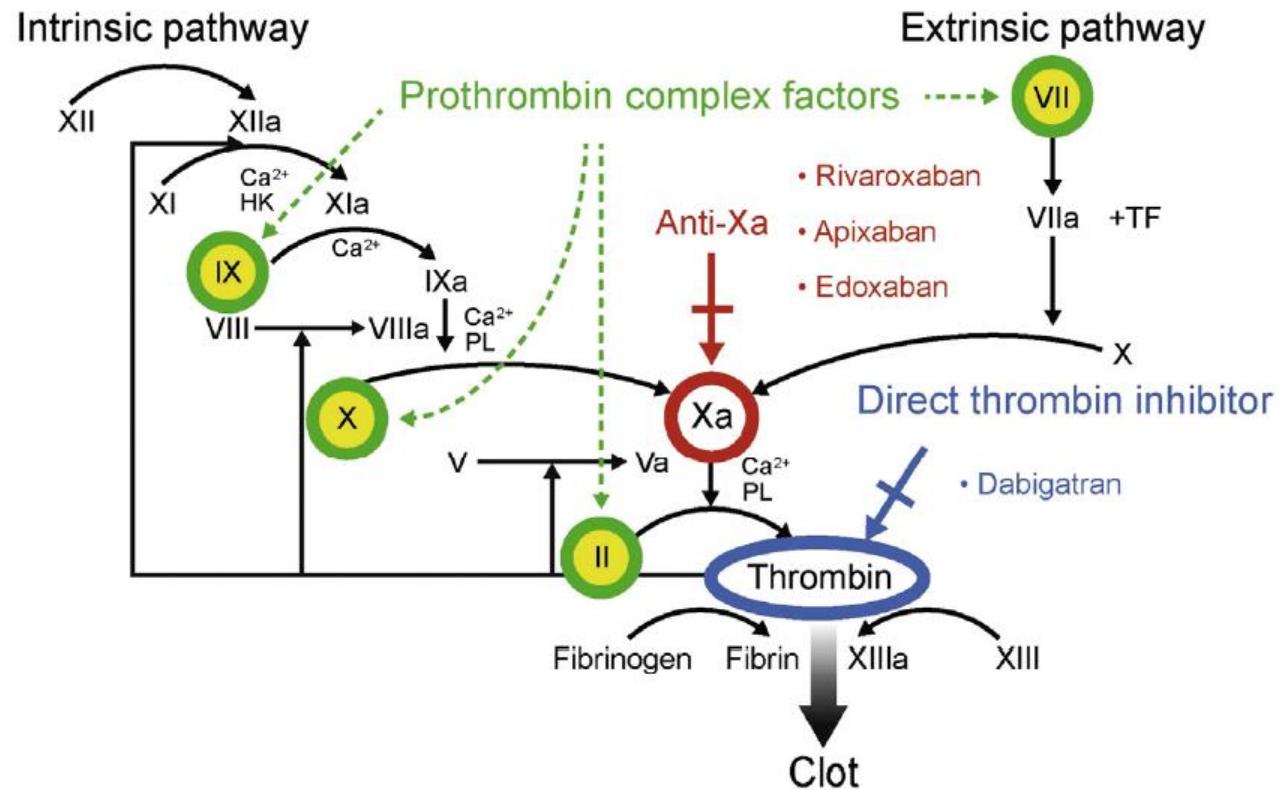


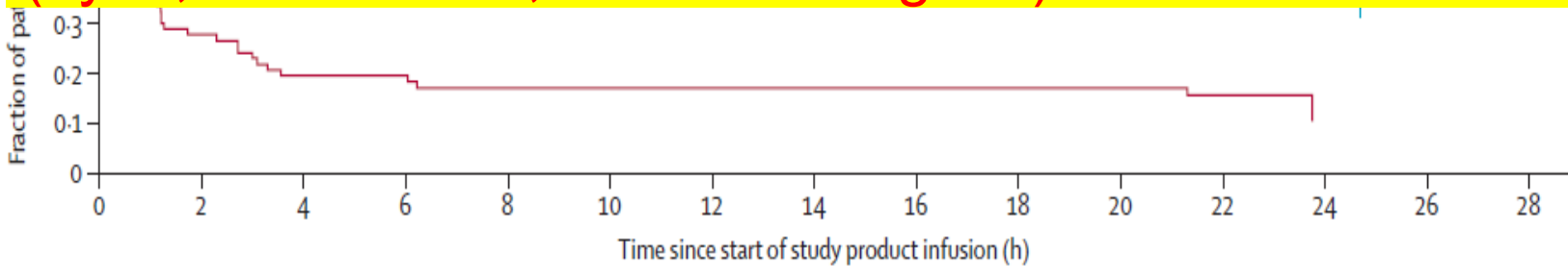
Fig. 1. Coagulation cascade and biological targets for NOACs and PCCs. HK, high molecular weight kininogen; PL, platelet membrane phospholipid; TF, tissue factor.

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)



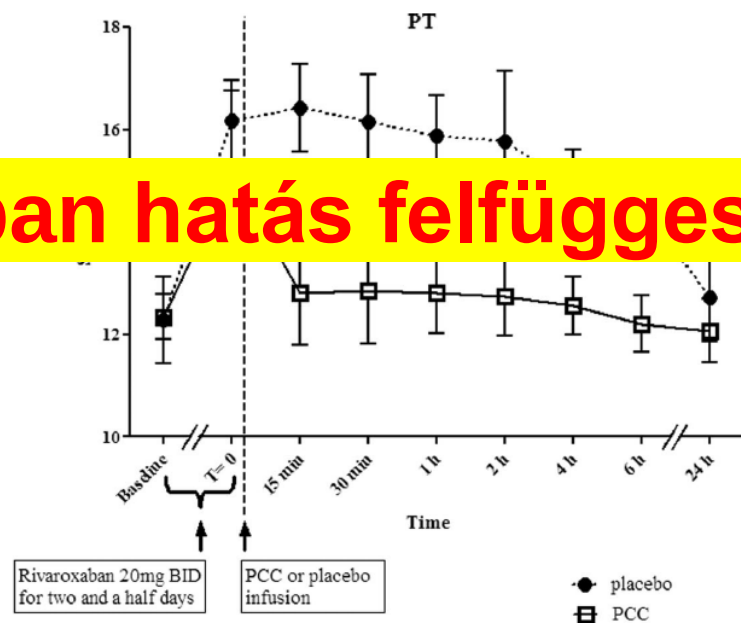
DOAC és PCC ?

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

PCC dózis

◆ Anti Xa hatásfelfüggesztésre: 35-50 IU/kg

Expert opinion 2018. július ISTH - SSC meeting Dublin – Jan-Beyer Westendorf

◆ VKA hatásfelfüggesztés: INR függő , de általában 20-25 IU/kg elegendő

	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

FFP-t adjunk-e?

- ◆ VKA túladagolás és GI vérzés esetén:
 - Opcionalisan adható , de a PCC hatékonyabb és gyorsabb hatást eredményez (off-label)
- ◆ DOAC és GI vérzés :
 - Lehetőleg NE adjuk, mert az antikoaguláns hatás felfüggesztésére nem alkalmas

DOAC: 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**

Fejlesztés alatt álló specifikus antidótumok

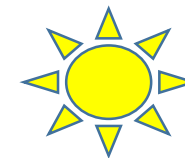
Cég	Hatóanyag	Visszafordítja a :			Status
		Xa faktor inhibitor	Ila faktor inhibitor	LMWH/ fondaparinu x	
Portola Pharmaceuticals	(ANNEXA™, andexanet alfa, PRT064445)	Univerzális	Nem	Igen (antithrombin-mediálta Xa faktor gátlás)	FDA törzskönyv 2018 május, EMA törzskönyvezés 2019-ben
Boehringer Ingelheim	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

Hemostasis vizsgálatok

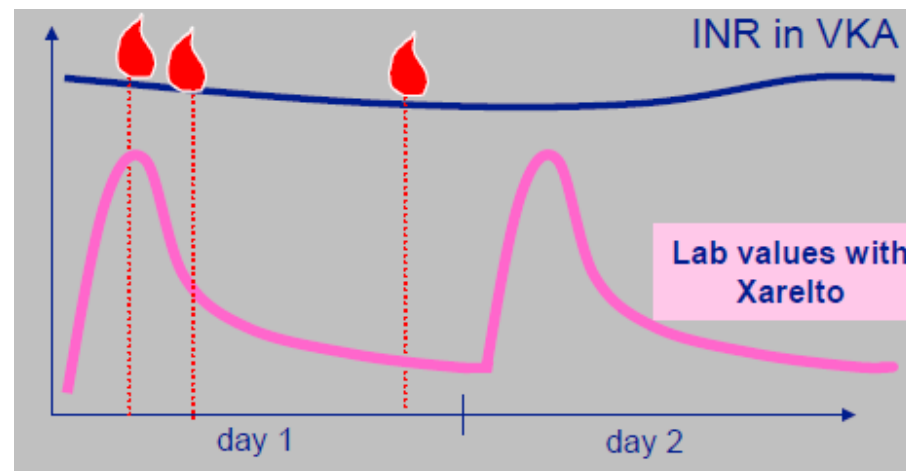
A véralvadásgátló hatás vizsgálata: Új orális antikoagulánsok esetén rutinszerűen NEM szükséges !



- ◆ 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	✗	✗	✗	✗

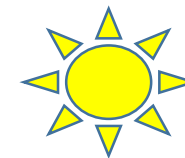
aPTT↑ - dabigatran; PT↑ – rivaroxaban (DE!!! normal APTT és PT nem zárja ki az antikoag.hatást !!!)

TT nagyon szenzitív a dabigatranra, ha norm., kizárható a dabigatran hatás

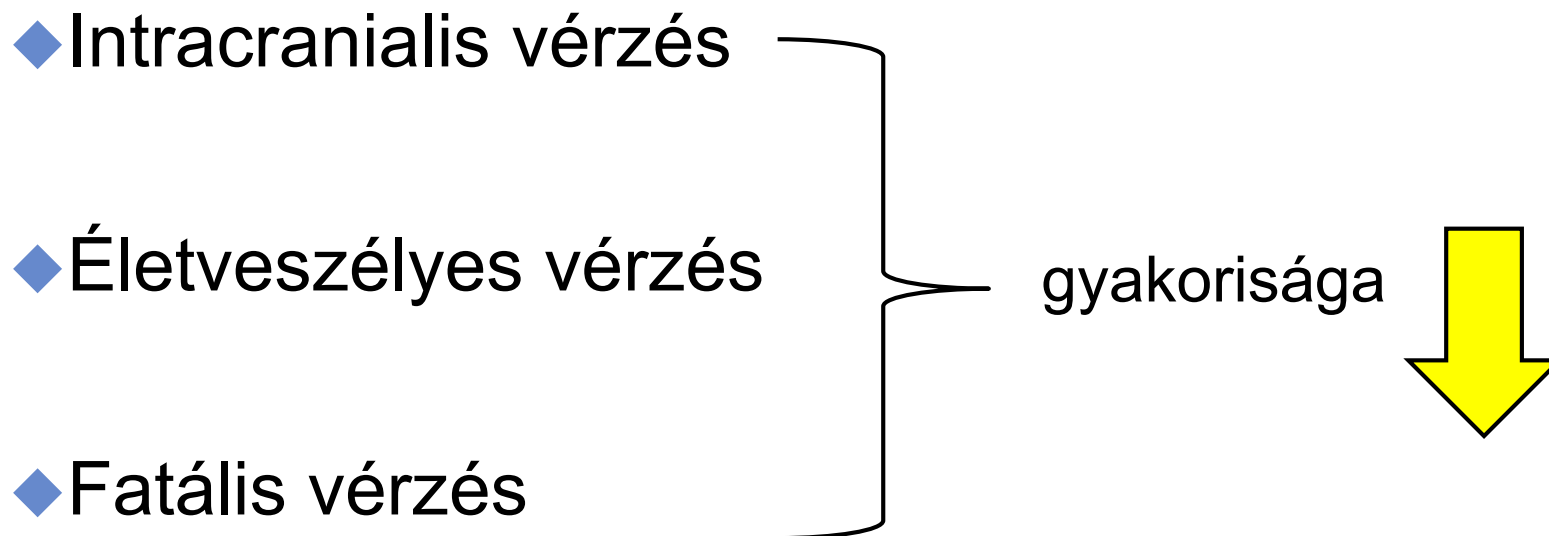
Time of last NOAC dose should always be considered when interpreting test results

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

Vérzések kezelése, hatásfelfüggesztés DOAC szedő betegeknél



Miért DOAC ? - Egyértelmű DOAC előnyök



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

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.

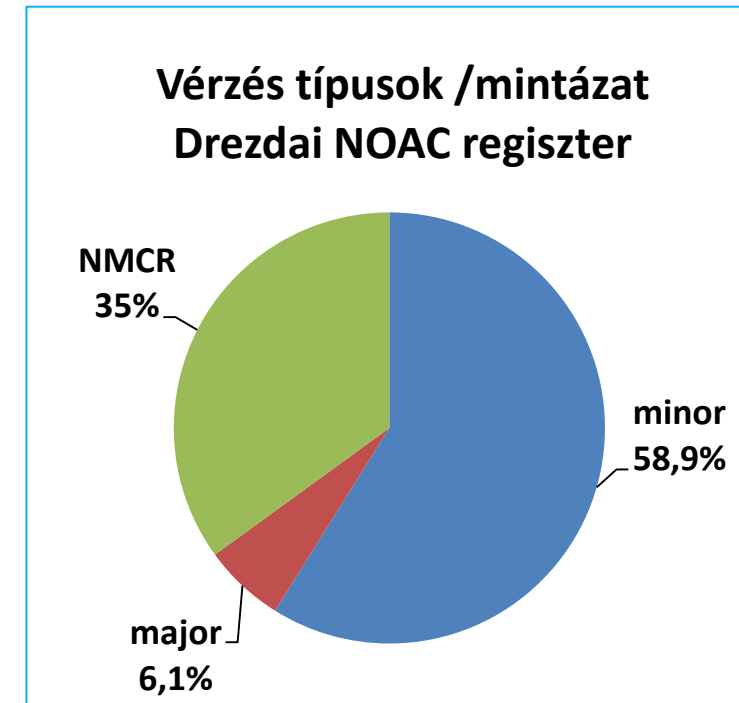
Vérzések típusai, súlyossága-ISTH kritérium szerint

◆ 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
- haemodinamikai megingást okozó nem major vérzés
- Sc., im. Haematoma $> 25\text{ cm}^2$
- Epistaxis > 5 perc, gingiva vérzés
- Makroszkópos alsó GI vérzés, haematuria



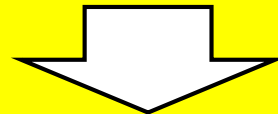
J.B Westendorf et al , Blood, 2014, Vol124



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 haemodinamikai támogatás (megfelelő diurézis !)** és a haemosztázis 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

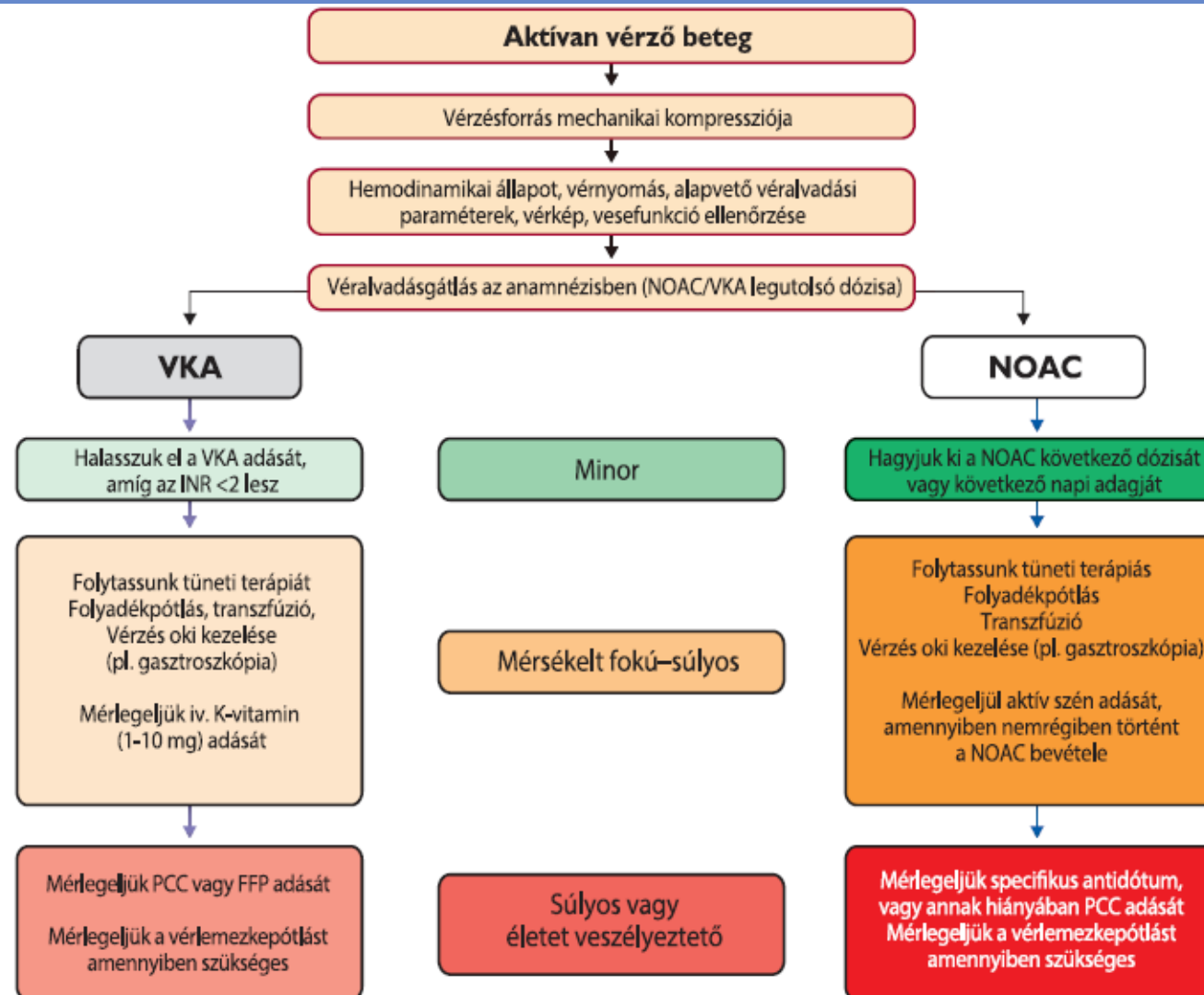
A nem életveszélyes vérzések esetén - a NOAC rövid felezési ideje miatt - az IDŐ !!! a legfontosabb antidotum



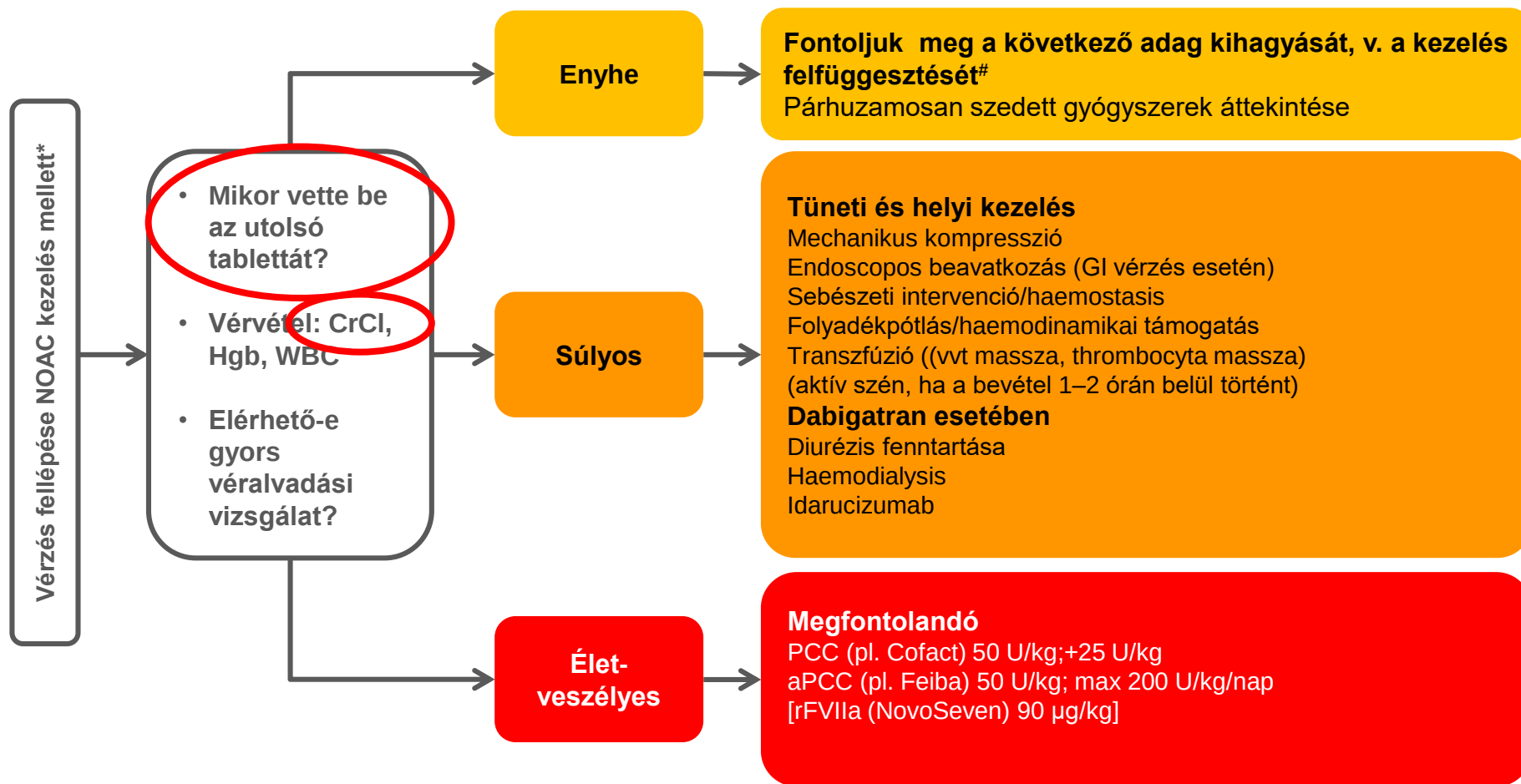
spontán hatáscsökkenés



Vérzés kezelése súlyosság szerint



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



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

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	Andexanet alfa Még nem elérhető	4f PCC (50 IU/kg) rVII Tranexámsav
Apixaban			
Edoxaban			

Összefoglalás

- ◆ DOAC terápia egyre több klinikai területen
- ◆ Megfelelő hatásosság, kedvezőbb mellékhatás profil
- ◆ A vérzés kezelésének fő lépései:

- Haemodinamikai stabilizálás
- Vérzésforrás azonosítása, vérzéscsillapítás

(Nem elsősorban az antikoaguláns kezelés ellen irányulnak - Céljuk sokkal inkább a vérzés súlyosságának mérséklése, *Az antikoaguláns rendszerint nem az egyedüli oka a vérzésnek*, azonban fokozhatja annak intenzitását)

- Xa gátlók hatása 4fPCC-vel felfüggeszthető (sürgős műtét előtt, vagy vérzés esetén)

- ◆ **Jól tervezhető a perioperatív alkalmazás**

- ◆ **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 (DE!!! normal APTT és PT nem zárja ki az antikoag.hatást)
 - TT nagyon szenzitív a dabigatranra, ha norm., kizárható a dabigatran hatás

Teendők major vérzés esetén

	Direct thrombin inhibitors (dabigatran)	FXa inhibitors (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)
Non life-threatening major bleeding	● Inquire about last intake + dosing regimen ● Local haemostatic measures ● Fluid replacement ● RBC substitution, if necessary ● Platelet substitution (in case of thrombocytopenia $\leq 60 \times 10^9/L$ or thrombopathy) ● Fresh frozen plasma not as reversal agent (may be considered as plasma expander) ● Tranexamic acid can be considered as adjuvant (1 g i.v., repeat every 6 h, if necessary) ● Desmopressin can be considered in special cases such as coagulopathy or thrombopathy; 0.3 µg/kg i.v. infusion (max dose 20 µg)	
	● Estimate normalization of plasma levels: ● 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 ● Consider idarucizumab (see below)	● Normalization of plasma levels: 12–24 h

Teendők életet veszélyeztető vérzés esetén

Life-threatening bleeding	● All of the above ● Direct reversal: Idarucizumab 5 g i.v. in two doses a 2.5 g i.v. no more than 15 min apart	● All of the above ● Direct reversal: Andexanet alpha (if available and approved)^a ● Bolus over 15–30 min, followed by 2-h infusion ● Rivaroxaban (last intake >7 h before) or apixaban: 400 mg bolus, 480 mg infusion @ 4 mg/min ● Rivaroxaban (last intake <7 h before or unknown) or enoxaparin or edoxaban: 800 mg bolus, 960 mg infusion @ 8 mg/min
	● Prothrombin complex concentrate (PCC) 50 U/kg (with additional 25 U/kg if clinically needed) ● 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	