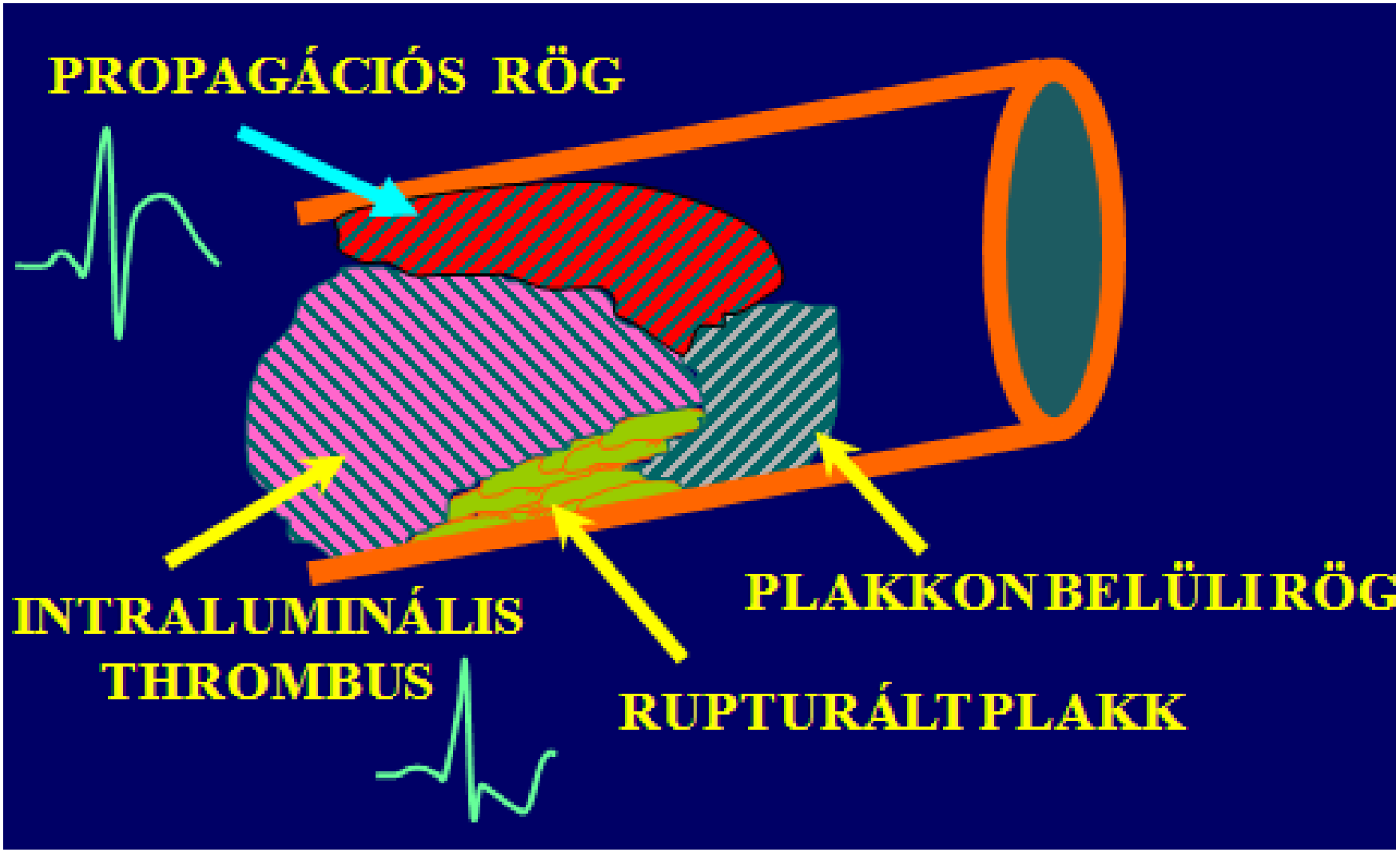
Alvadológiai kezelések perioperatív irányítása

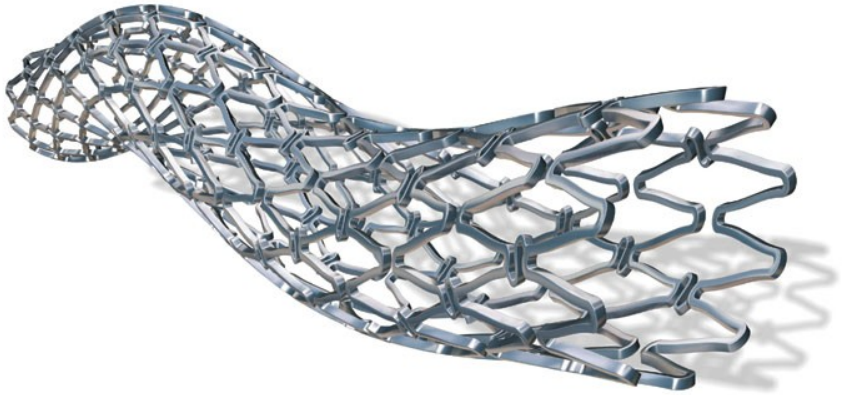
Dr Rudas László, Szeged, 2013 szeptember 20

Vérlemezke Aggregáció Gátlók

(TAG)


PROPAGÁCIÓS RÖG
INTRALUMINÁLIS THROMBUS
RUPTURÁLT PLAKK
PLAKKON BELÜLI RÖG

Pucér fém-stent (BMS)



Jó tulajdonság:

-kivédi az ér visszakonyulását (recoil)

-Kevésbé jó tulajdonság:

-serkenti a visszaszűkülést

Gyószer-kibocsátó stent (DES)



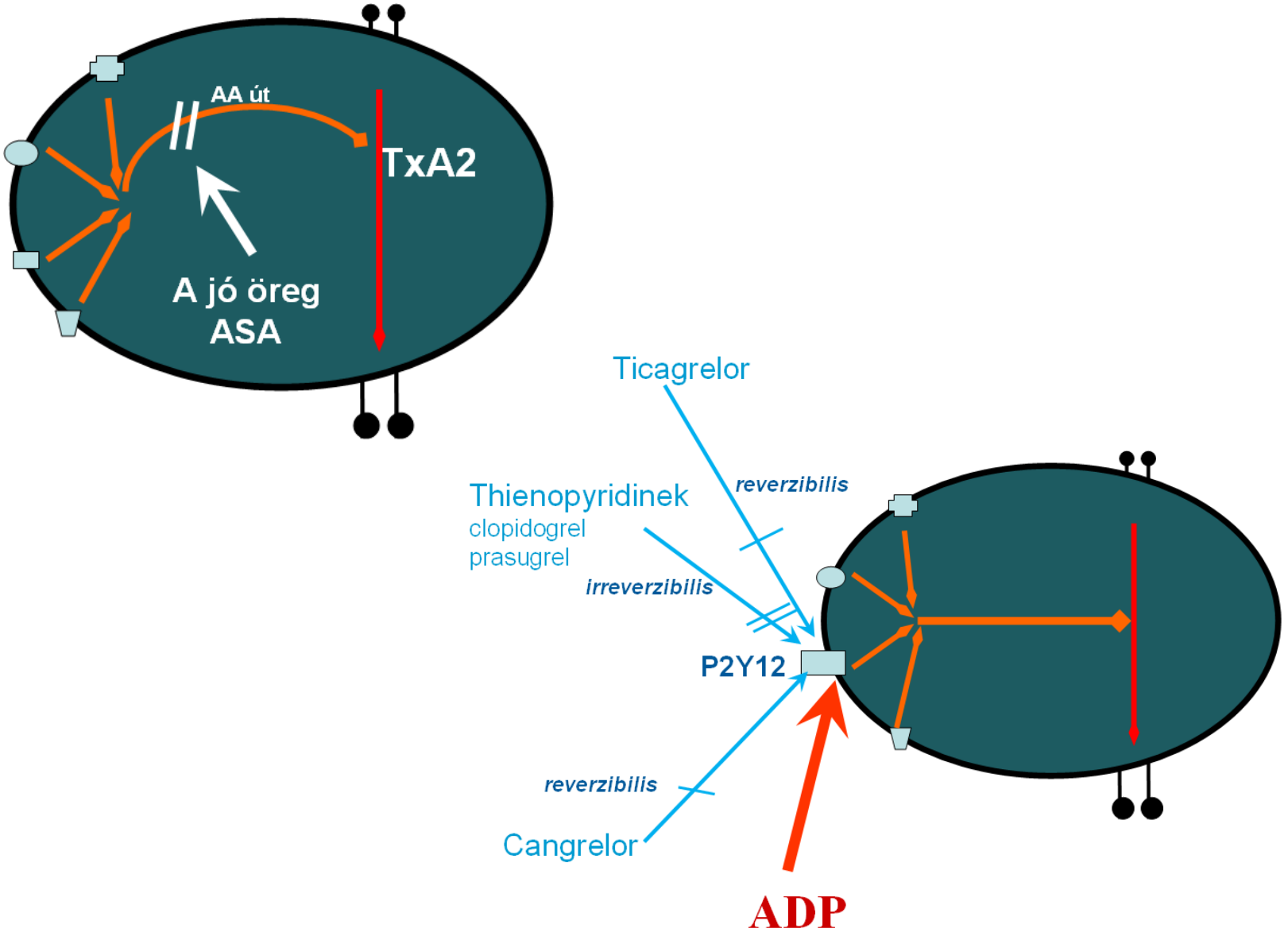
Jó tulajdonság:

-kivédi a visszaszűkülést

-Kevésbé jó tulajdonság:

-kivédi az endotelizációt is!

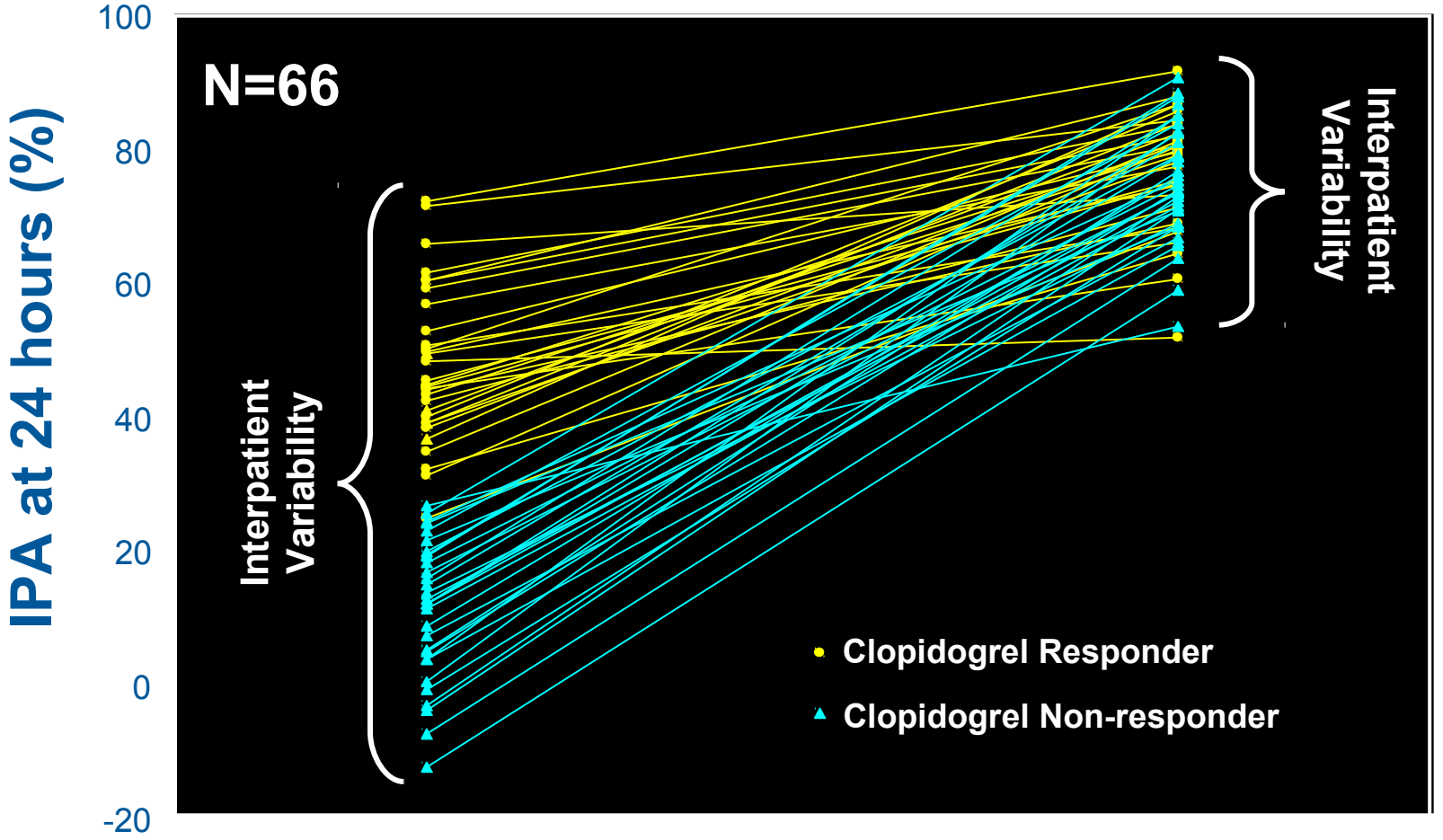
-**Prolongált TAG igény!**


AA út
TxA2
A jó öreg
ASA
Ticagrelor
reverzibilis
Thienopyridinek
clopidogrel
prasugrel
irreverzibilis
P2Y12
reverzibilis
Cangrelor
ADP

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Gyógyszercsalád	thienopyridin	thienopiridin	CPTP
Hatásmechanizmus	irreverzibilis	irreverzibilis	reverzibilis
	$P2Y_{12}$-gátlás	$P2Y_{12}$-gátlás	$P2Y_{12}$-gátlás
Alkalmazás	orális	orális	orális
Felszívódás	gyors	gyors	gyors
Elimináció	vizelet 40%	vizelet 68%	vizelet 30%
	széklet 60%	széklet 27%	széklet 70%
Gyógyszer-kölcsönhatások	extenzív	limitált	limitált *
Maximum IPA (%)	30-50	75-80	80-90
A maximum IPA ideje (óra)	4-8	2-4	2-4
Hatás-lecsengés (napok)	5-7	5-7	3

** rifampicin, ketokonazol, diltiazem*

Egészséges önkéntesek vizsgálat



From Brandt JT AHJ 153: 66e9.2007

ESC ajánlás 2012

Ajánlások	Osztály	Evidencia
Vérlemezke aggregáció gátlók		
ASA orálisan, (nyelésképtelennek i.v.)	I.	B
+ valamelyik **ADP receptor blokkoló**	I.	A
-**Prasugrel** (clopi-„naiv”,<75 éves, >60kg, nincs anamn. stroke/TIA)	I.	B
- Ticagrelor	I.	B
- Clopidogrel (a fentiek híján, vagy ellenjavallatuknál)	I.	C

- GP blokkoló a katéteres laborban (trombus, „no-reflow”)	IIa.	C
- GP blokkoló a katéteres laborban („rutinszerűen”)	IIb.	B
- „Upstream” GP blokkoló (esetleg megfontolható)	IIb.	B

Kettős véralvadásgátló kezelésben részesülő betegeknél az ASA kezelés fenntartását javasoljuk a perioperatív időszakban, **amennyiben a P_2Y_{12} blokkoló felfüggeszthető, úgy a clopidogrel, illetve prasugrel terápia leállítását** javasoljuk a műtét előtt 5 nappal *(Grade 2C)*.

ACCP 2012

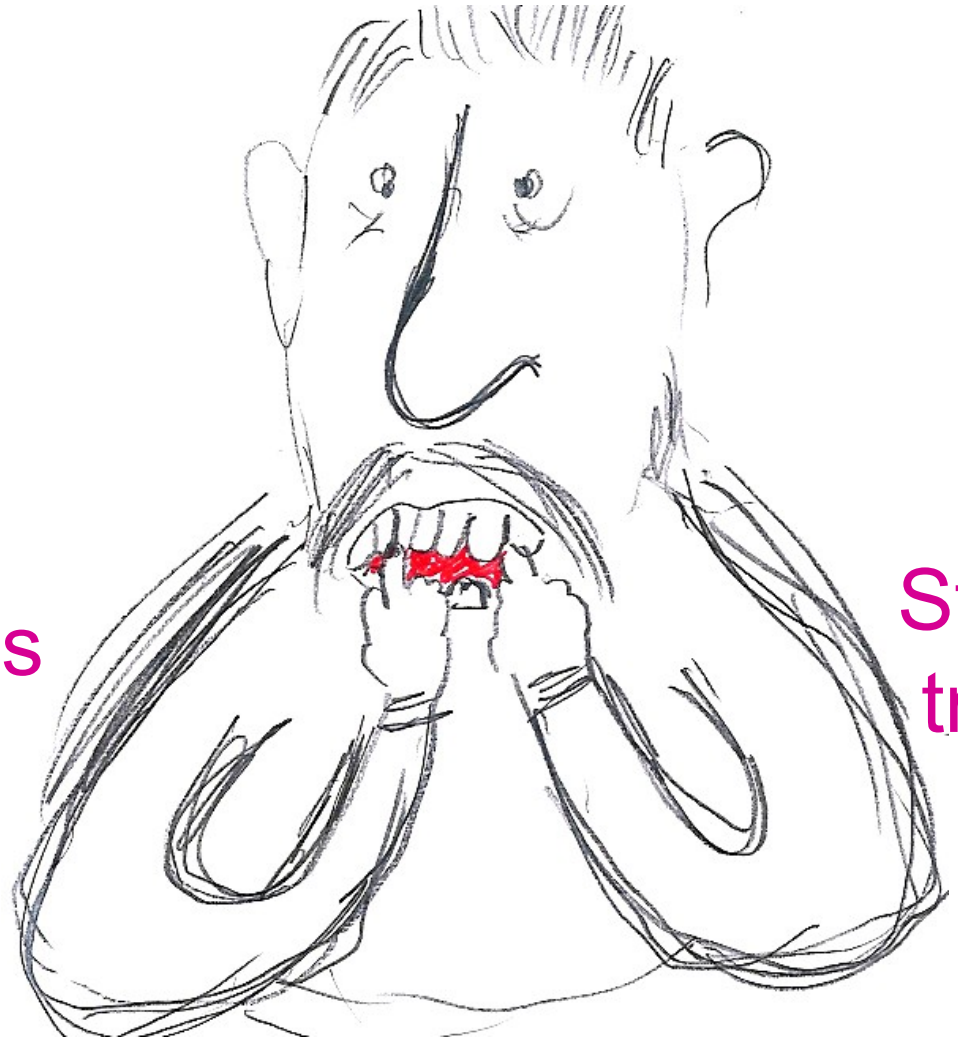
Halasztható nem szív-műtétre váró, **koszorúér stenttel élő**, kettős TAG-kezelésben részesülő betegeknél pucér fém-stent (BMS) esetén a beültetés utáni hat héten túli, gyógyszerkibovcsátó stent (DES) esetén 6 hónapon túli halasztás indokolt *(Grade 1C)*. **A fenti határidőkön belül a kettős TAG perioperatív fenntartása javasolt** *(Grade 2C)*.

ACCP 2012

ESC ajánlás 2012

Ajánlások	Osztály	Evidencia
Hosszú távú vérlemezke aggregáció gátló kezelés (TAG)		
Folyamatos, kis dózisú, (75-100 mg) ASA kezelés javasolt.	I.	A
ASA intoleranciában clopidogrel javasolt.	I.	B
Kettős TAG (ASA+egy ADP receptor blokkoló) kezelés javasolt a PCI-t követő egy évig, az alábbi szigorú minimumokkal:	I.	C
BMS beültetés után 1 hónap	I.	C
DES beültetés után 6 hónap	IIb.	B
A kettős TAG azoknál a betegeknél is egy évig javasolt, akik nem részesültek stent beültetésben.	IIa.	C

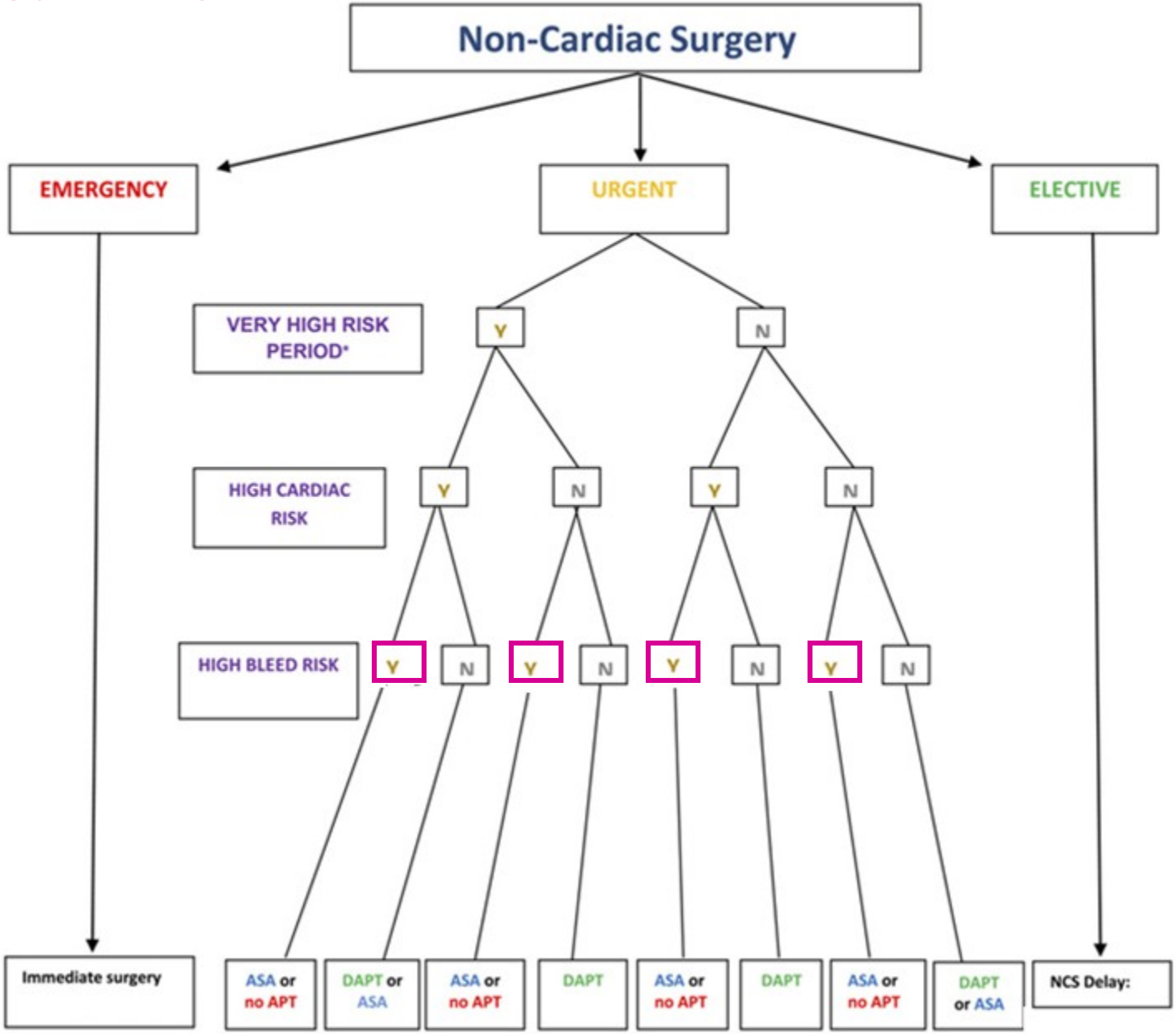
Vérzés



Stent trombózis

Ez is fáj – az is fáj!

Ha nagy a baj …



Singla S. J Am Coll Cardiol 2012;60: 2005–2016

Véralvadásgátlók

Az ideális véralvadásgátló

Szájon át szedhető

Napi egyszeri adagolású

Gyors hatásbeállású

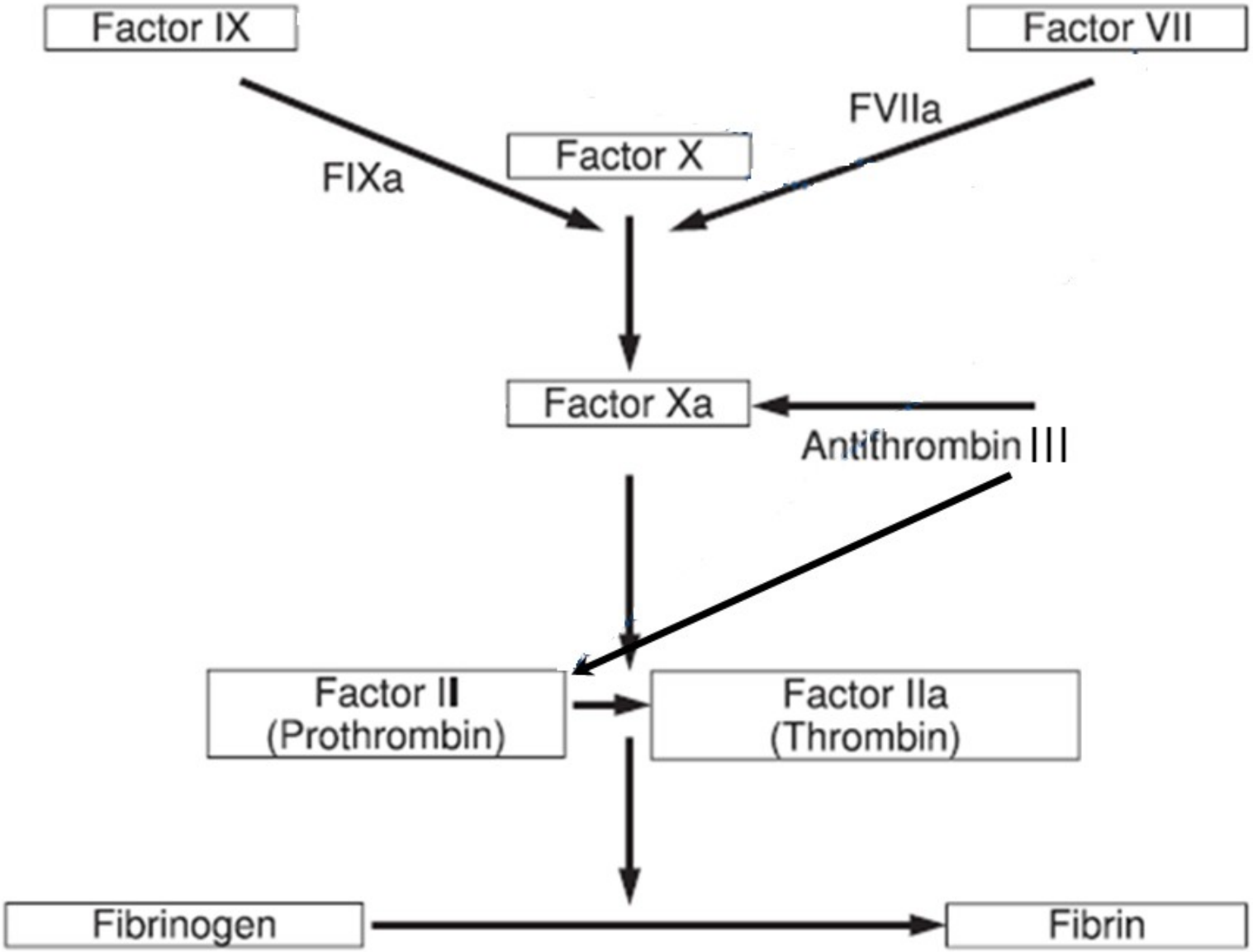
Limitált monitorozási igényű

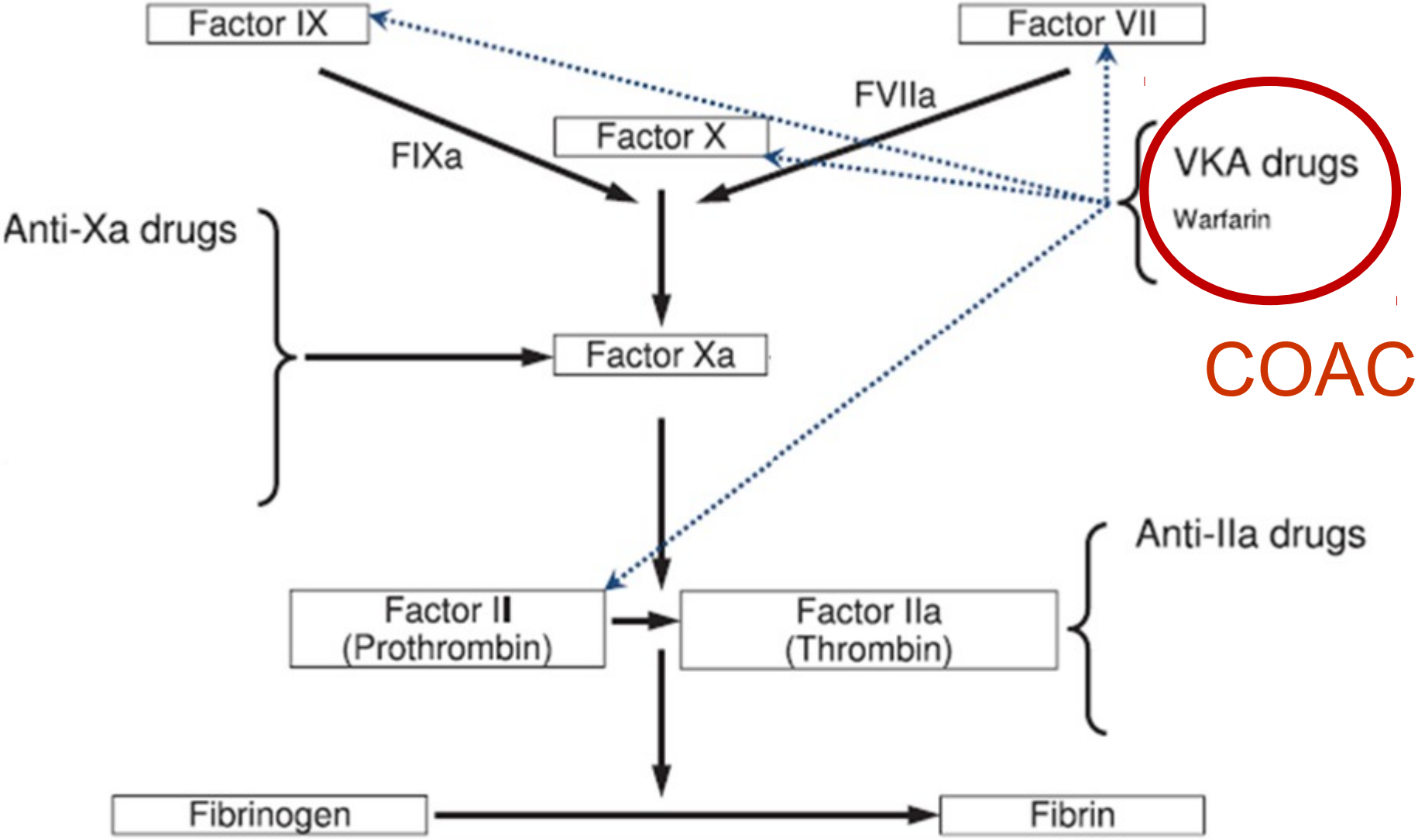
Limitált gyógyszerkölcsönhatásokkal bíró

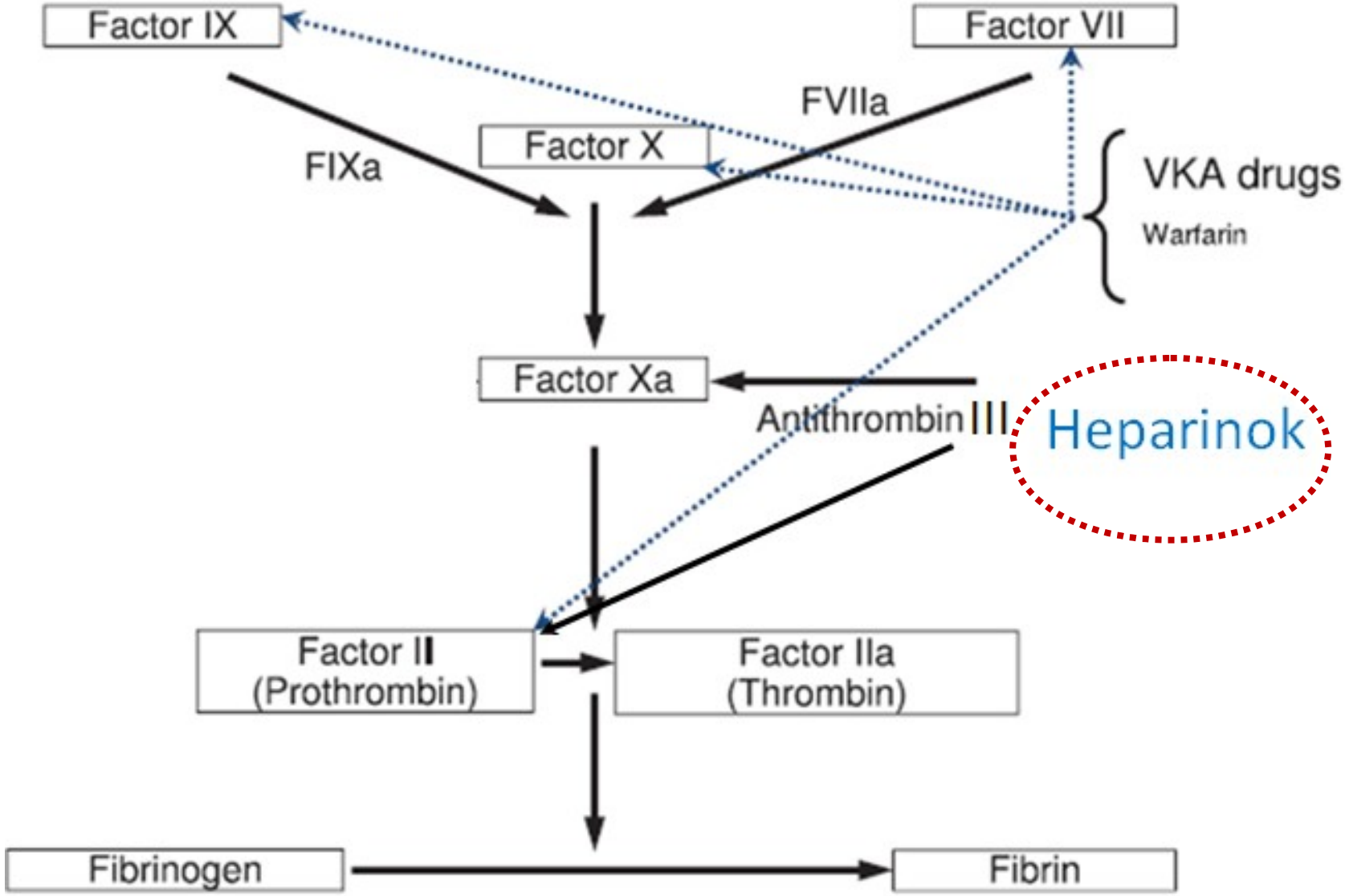
Antidótummal bíró

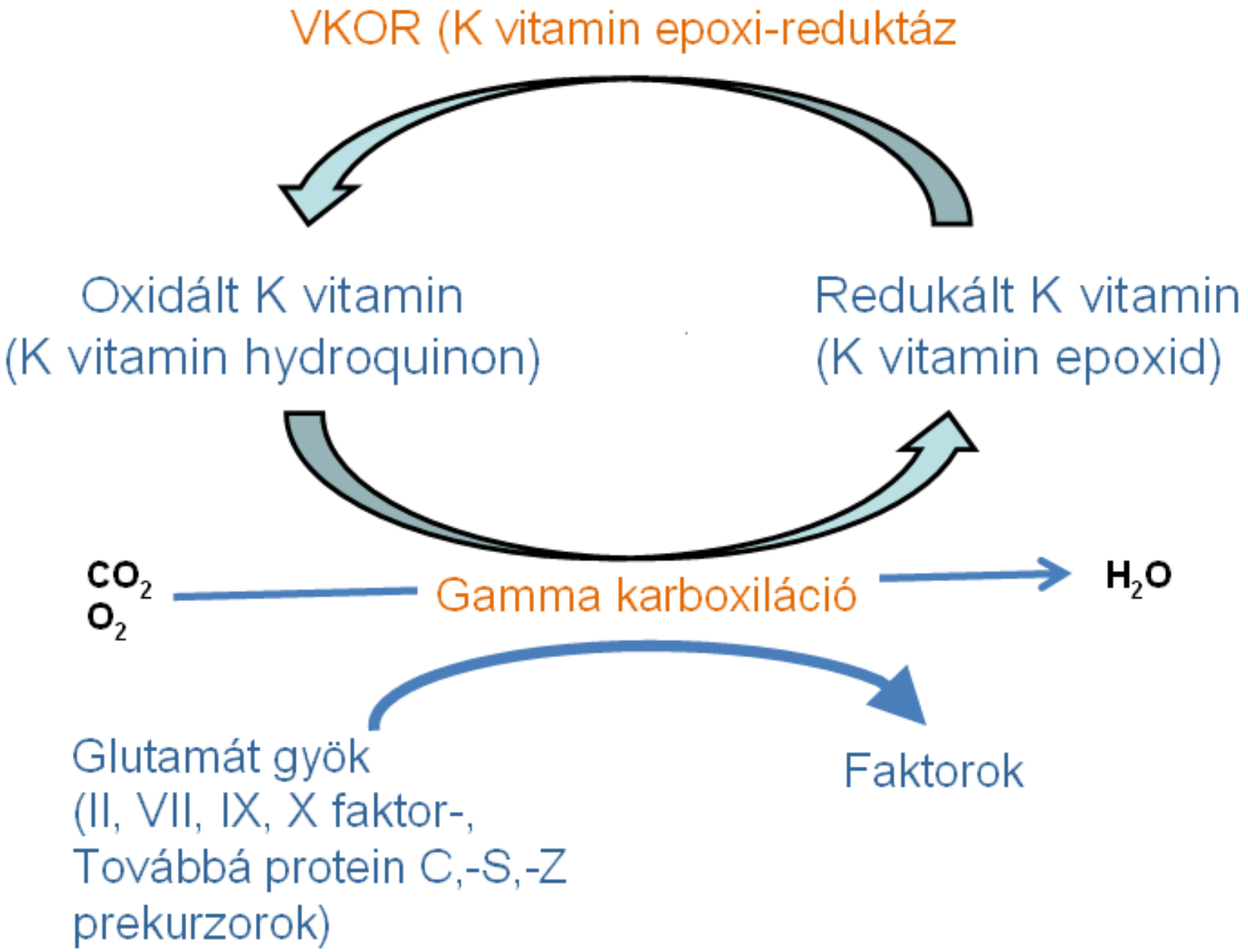
Széles felhasználási területen alkalmazható

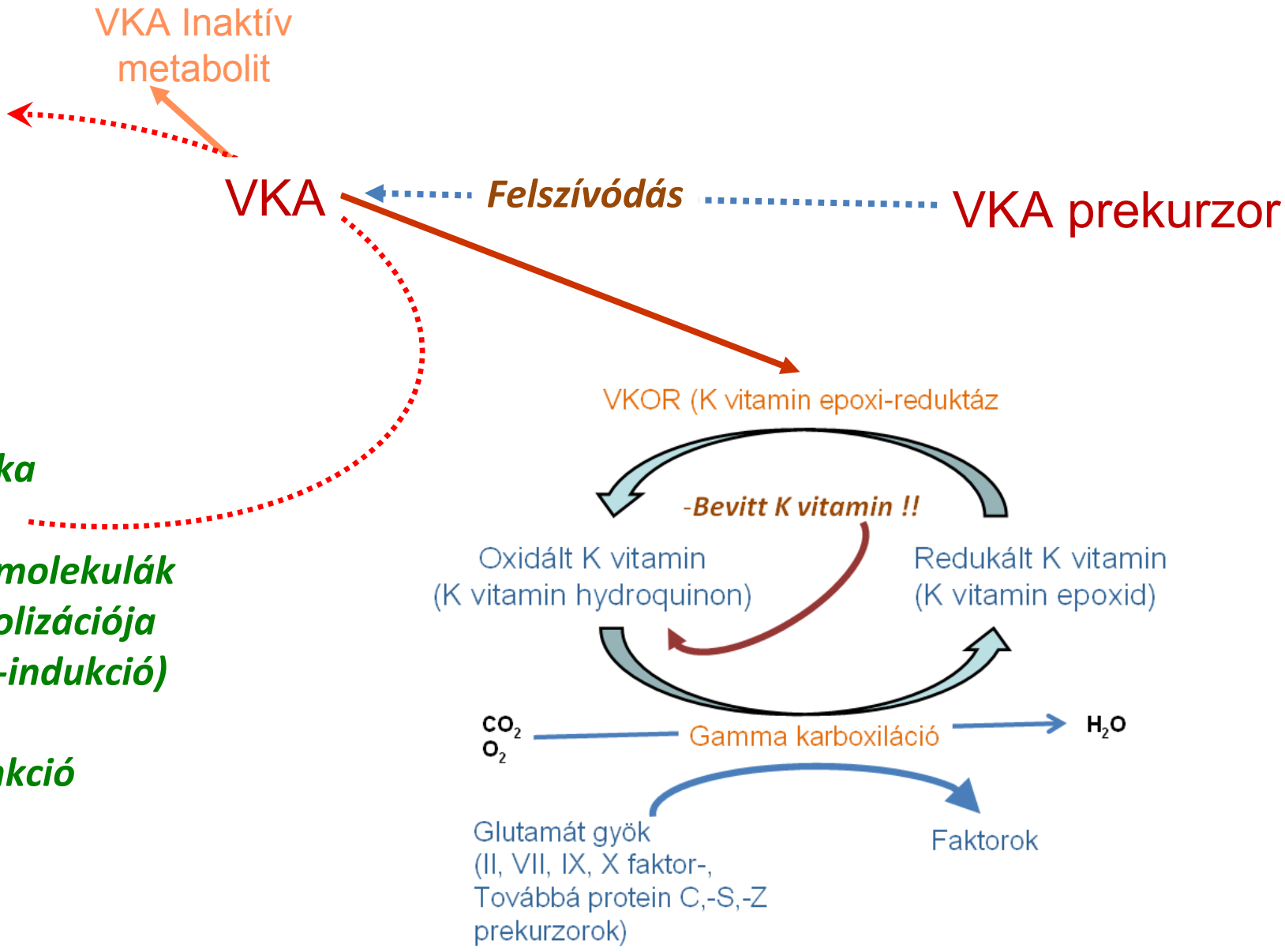
Kis költségű


Factor IX
Factor VII
FVIIa
FIXa
Factor X
Factor Xa
Antithrombin III
Factor II
(Prothrombin)
Factor IIa
(Thrombin)
Fibrinogen
Fibrin


Factor IX
Factor VII
FVIIa
Factor X
FIXa
VKA drugs
Warfarin
Anti-Xa drugs
Factor Xa
COAC
Anti-IIa drugs
Factor II
(Prothrombin)
Factor IIa
(Thrombin)
Fibrinogen
Fibrin


Factor IX
Factor VII
FVIIa
FIXa
Factor X
VKA drugs
Warfarin
Factor Xa
Antithrombin III
Heparinok
Factor II
(Prothrombin)
Factor IIa
(Thrombin)
Fibrinogen
Fibrin


VKOR (K vitamin epoxi-reduktáz
Oxidált K vitamin
(K vitamin hydroquinon)
Redukált K vitamin
(K vitamin epoxid)
CO2
O2
Gamma karboxiláció
H2O
Glutamát gyök
(II, VII, IX, X faktor-,
Továbbá protein C,-S,-Z
prekurzorok)
Faktorok



A **VKA** csoport a 4-hydroxycoumarinokat foglalja magába (acenocoumarol, warfarin).
A coumarin-típusú orális antikoagulánsokat röviden **COAC**-ként is jelölik.

Az alkalmazott gyógyszer kinetikája

- Warfarin (Marfarin) maximális vérszint: 72-96 óra
- Warfarin (Marfarin) felezési idő 36-42 óra

Az INR excesszus faktorai

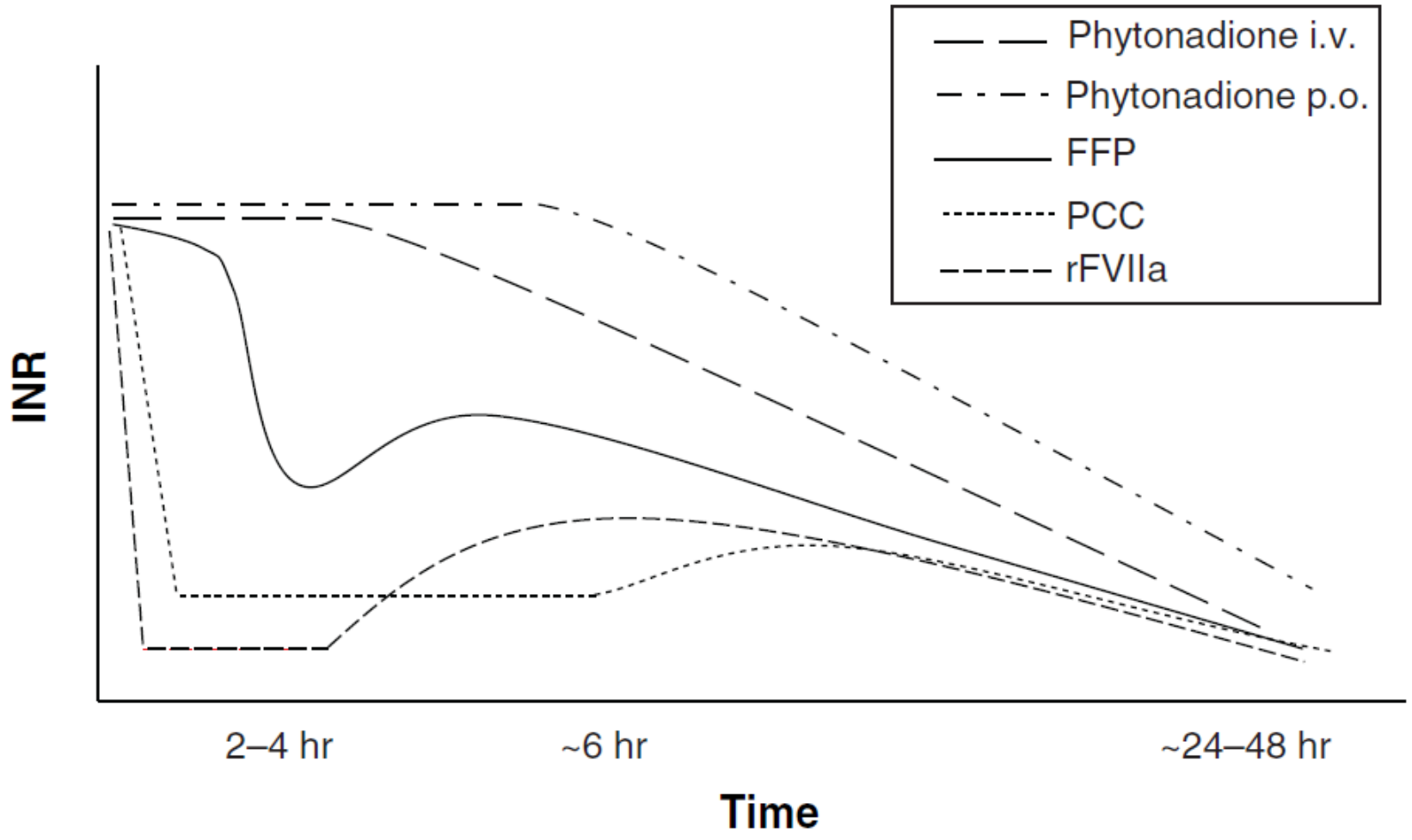
- Magasabb kiindulási INR (billentyű-betegek)
- Életkor
- Dekompenzált szívelégtelenség
- Daganatos betegség

A K vitamin hatása i.v. adát követően 6 órával már észlelhető, de az orálisan adott szer maximális hatása csak a beadást követő 12-24 óra közt alakul ki.

A lassú hatás miatt sürgősségi helyzetben önmagában a K vitamin nem oldja meg a VKA okozta vérzékenységet.

Tekintettel arra, hogy a VKA több faktor képződését zavarja, a sok faktort tartalmazó FFP **nem „overkill”.**

Onset and duration of effect on International Normalized Ratio (INR) of various warfarin reversal therapies. FFP = fresh frozen plasma, PCC = prothrombin complex concentrate, rFVIIa = recombinant factor VIIa. Adapted from reference :



Dager WE Am J Health Syst Pharma 2013;70, suppl 1.

Koncentrált plazma készítmények

(Prothrombin Complex Concentrate = PCC)

3 faktoros készítmények (nem aktivált II, IX és X)

Profilnine® SD	BDI Pharma
Bebulin® VH	Baxter Healthcare Corp.

4 faktoros készítmények (nem aktivált II.VII, IX és X)

Beriplex®	CSL Behring
Octaplex ®	Octapharma

„VIII fator inhibitort megkerülő aktivitású" készítmény (APCC)

(nem aktivált II, IX és X kiegészítve aktivált VII-es faktorral)

FEIBA ®	Baxter Healthcare Corp.

ACCP 2012-es

VKA ajánlások

K vitamin antagonista (VKA) terápiában részesülő betegek perioperatív kezelése

Azon betegek számára, akiknél a műtéti beavatkozáshoz a VKA-kezelés felfüggesztése, illetve az INR normalizálódása szükséges, a tervezett **műtét előtt 5 nappal javasoljuk** a VKA kezelés leállítását. Ez az intervallum tűnik elégségesnek az INR normalizálódásához.

(Grade 1C)

ACCP 2012

K vitamin antagonista (VKA) terápiában részesülő betegek perioperatív kezelése

Azon mechanikus műbillentyűvel élő, pitvarfibrillációban, illetve vénás trombózisban szenvedő betegek számára akik **magas tromboembóliás kockázattal bírnak**, **áthidaló véralvadásgátló kezelés javasolt** *(Grade 2C).*

Azon mechanikus műbillentyűvel élő, pitvarfibrillációban, illetve vénás trombózisban szenvedő betegek számára akik **alacsony tromboembóliás kockázattal bírnak, áthidaló véralvadásgátló kezelés nem javasolt** *(Grade 2C).*

ACCP 2012

$CHADS_2$ Score: a PF betegek stroke kockázatának becslésére

Congestive szívelégtelenség?	Igen	+1
Hipertónia?	Igen	+1
Életkor (**A**ge) ≥ 75 év?	Igen	+1
Diabetes Mellitus?	Igen	+1
Stroke/TIA az anamnézisben?	Igen	+2

Megjegyzés: A stroke/TIA kategóriában 2 pontot osztunk, de a 3 hónapon belüli anamnesticus stroke önmagában magas rizikót jelez.

A $CHADS_2$ Score és a stroke kockázat

Patients (N=1733)	Adjusted Stroke Rate (%/y)* (95% CI)	$CHADS_2$ Score
120	1.9 (1.2 to 3.0)	0
463	2.8 (2.0 to 3.8)	1
523	4.0 (3.1 to 5.1)	2
337	5.9 (4.6 to 7.3)	3
220	8.5 (6.3 to 11.1)	4
65	12.5 (8.2 to 17.5)	5
5	18.2 (10.5 to 27.4)	6

Megközelíti a 20%-ot !!!

K vitamin antagonista (VKA) terápiában részesülő betegek perioperatív kezelése

Azon betegek számára akik **minor fogászati beavatkozásra** várnak, a VKA kezelés folytatását, és orális pro-hemosztatikus szer adását, **illetve a VKA terápiának a beavatkozást megelőző 2-3 nappal indított megszakítását javasoljuk** *(Grade 2C)*.

Azon betegek számára akik **minor dermatologiai beavatkozásra** várnak, a VKA kezelés folytatását, és a lokális hemosztázis optimalizálását javasoljuk *(Grade 2C)*.

Azon betegek számára akik **katarakta műtétre** várnak, a VKA kezelés folytatását javasoljuk *(Grade 2C)*.

ACCP 2012

Terápiás dózisú sc. LMWH áthidaló kezelésnél az utolsó LMWH adás a tervezett műtét előtt **24 órával** javasolt, *(Grade 2C).*

Áthidaló kezelésként alkalmazott, terápiás dózisú, nem-frakcionált heparin infúzió leállítása a tervezett műtét előtt **4-6 órával** javasolt *(Grade 2C).*

ACCP 2012

Terápiás dózisú sc. LMWH áthidaló kezelésnél, amennyiben a műtét vérzés tekintetében nagy kockázatú, úgy **az LMWH újraindítása a műtét utáni 48-72 óráig halasztható** *(Grade 2C).*

ACCP 2012

Nagy vérzési kockázatú beavatkozások ACCP 2012

Urológiai műtétek / beavatkozások

transurethralis prostata rezekció, hólyag rezekció, tumor abláció; nephrectomia; és vesebiopszia

Pacemaker / implantálható kardioverter-defibrillator beültetés

?

Vastagbél polip rezekció (1-2 cm hosszú nyeletlen polipok)

Erősen vaszkularizált szervek műtétei

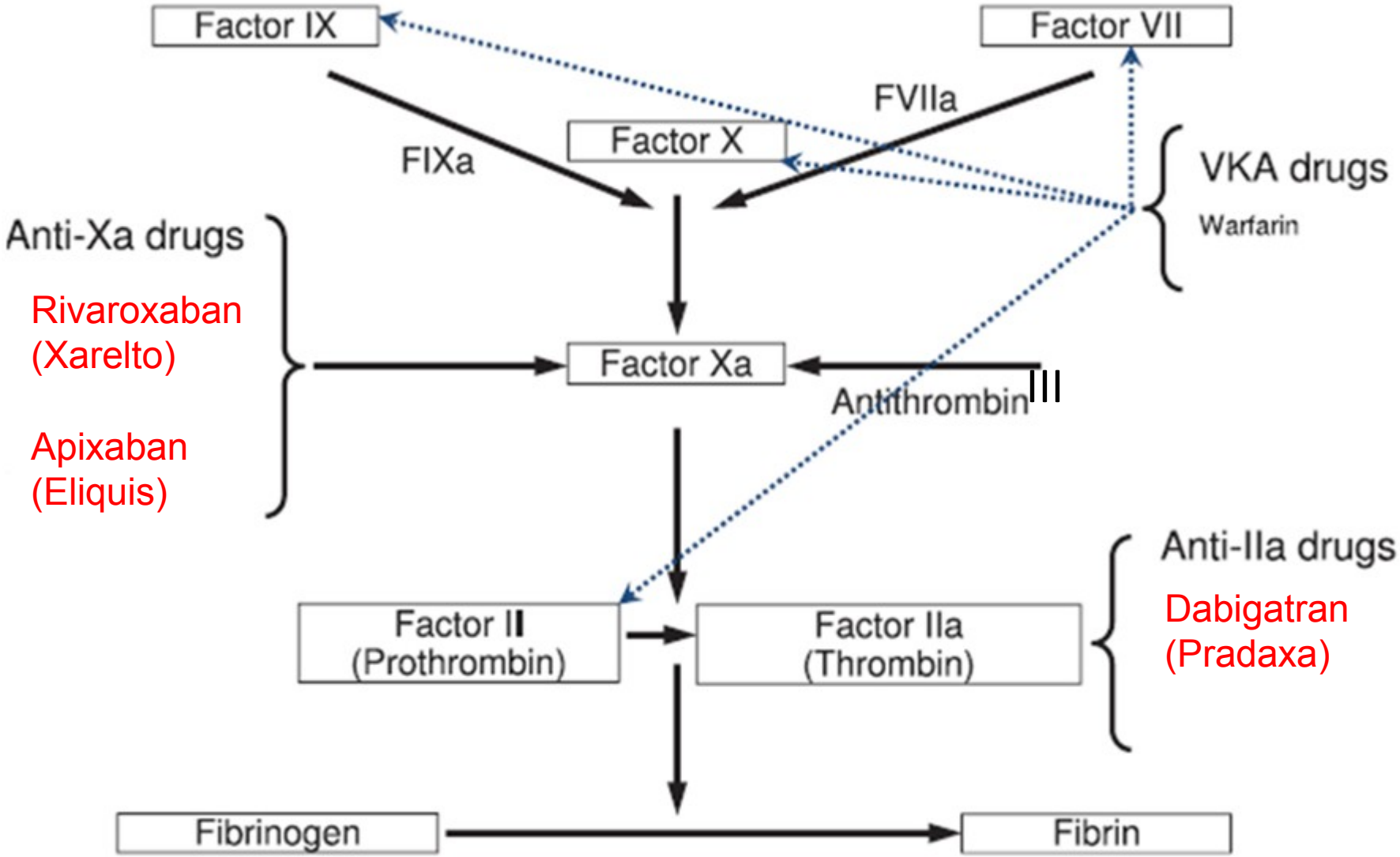
(például máj, lép, vese)

Bél rezekció, (anasztomózis vérzés kockázata)

Kiterjedt szöveti károsodással járó műtétek

(például tumor-sebészet, arthroplasztika, reconstruktív plasztikai műtétek)

Szívműtétek, intrakraniális, vagy spinális műtétek


Factor IX
Factor VII
FVIIa
Factor X
FIXa
VKA drugs
Warfarin
Anti-Xa drugs
Rivaroxaban
(Xarelto)
Apixaban
(Eliquis)
Factor Xa
Antithrombin III
Anti-IIa drugs
Dabigatran
(Pradaxa)
Factor II
(Prothrombin)
Factor IIa
(Thrombin)
Fibrinogen
Fibrin

NOAC

Xa antagonisták

(…xaban)

Direkt thrombin antagonisták

(……tran)

NOAC-csoport

Drug characteristics	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mechanism	Oral direct thrombin inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor
Bioavailability, %	6	60–80	50
Time to peak levels, h	3	3	3
Half-life, h	12–17	5–9	9–14
Excretion	80% renal	2/3 liver, 1/3 renal	25% renal, 75% fecal
Special considerations	Intestinal absorption is pH dependent and is reduced in patients taking proton pump inhibitors.	Higher levels expected in patients with renal or hepatic failure. Activity lower in fasted patients, so should be taken after food.	
Monitoring	aPTT TT („presence”) ecarine clotting time	PT („presence”) anti-factor Xa activity	PT („presence”) anti-factor Xa activity

PF stroke prevenció
VKA vs NOAC

	Dabigatran 110 mg BID	Dabigatran 150 mg BID	Rivaroxaban 20 mg daily	Apixaban 5 mg daily
Reduction in all stroke and systemic embolism (superior or non-inferior)	✓	✓	✓	✓
Reduction in major bleeding	✓			✓
Reduction intracerebral hemorrhage	✓	✓	✓	✓
Reduction in ischemic stroke		✓		
Reduction in fatal bleeding		✓	✓	
Increase in myocardial infarction		±		
Reduction in myocardial infarction				
Reduction in all-cause mortality		✓		✓
Reduction in cardiovascular mortality				

Varughese CJ. J Interv Card Electrophysiol 2012

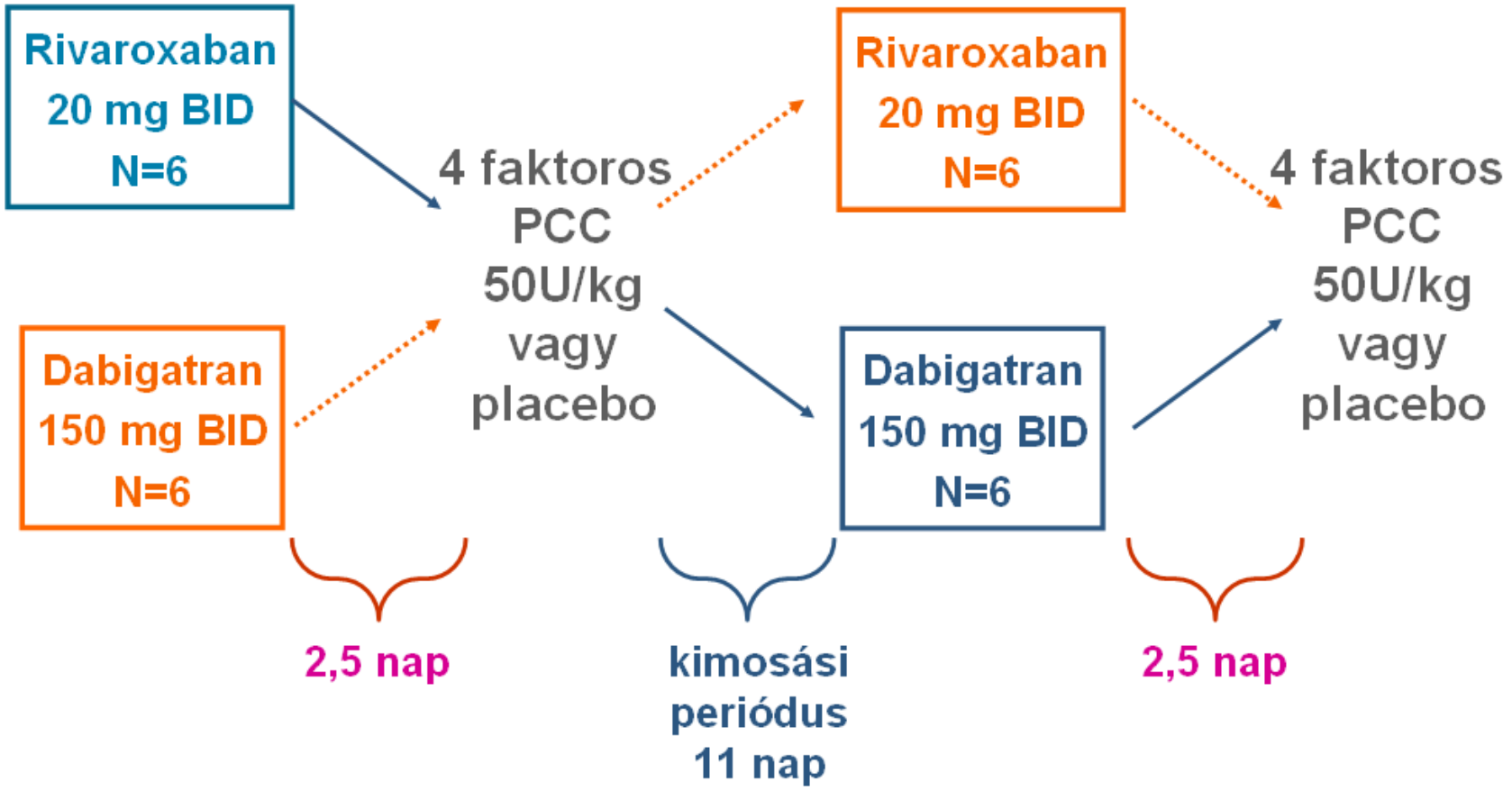
PF stroke prevenció
VKA vs NOAC

	Dabigatran 110 mg BID	Dabigatran 150 mg BID	Rivaroxaban 20 mg daily	Apixaban 5 mg daily
Reduction in all stroke and systemic embolism (superior or non-inferior)	✓	✓	✓	✓
Reduction in major bleeding	✓			✓
Reduction intracerebral hemorrhage	✓	✓	✓	✓
Reduction in ischemic stroke		✓		
Reduction in fatal bleeding		✓	✓	
Increase in myocardial infarction		±		
Reduction in myocardial infarction				
Reduction in all-cause mortality		✓		✓
Reduction in cardiovascular mortality				

Varughese CJ. J Interv Card Electrophysiol 2012

NOAC hatásfordítás

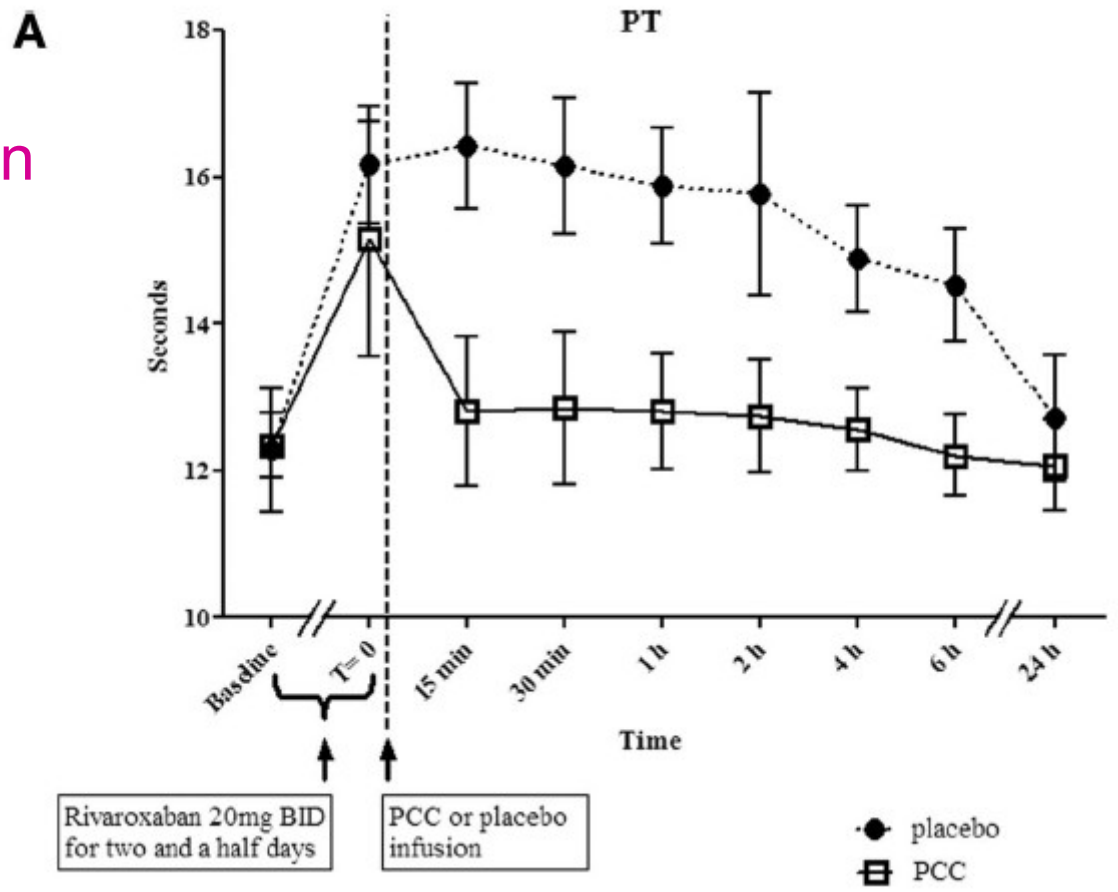
Rivaroxaban és Dabigatran hatás visszafordítása PCC adással



Eerenberg E Circulation 2011;124

Rivaroxaban és Dabigatran hatás visszafordítása PCC adással

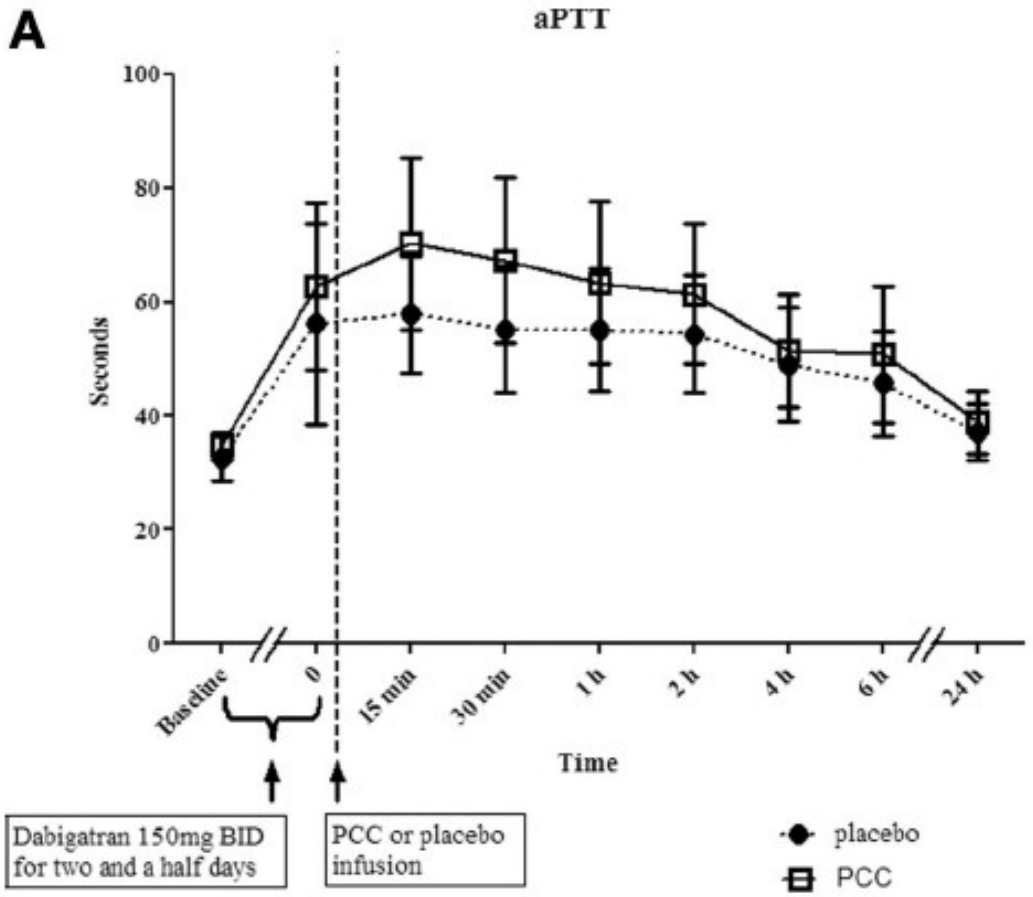
Rivaroxaban



Eerenberg E Circulation 2011;124

Rivaroxaban és Dabigatran hatás visszafordítása PCC adással

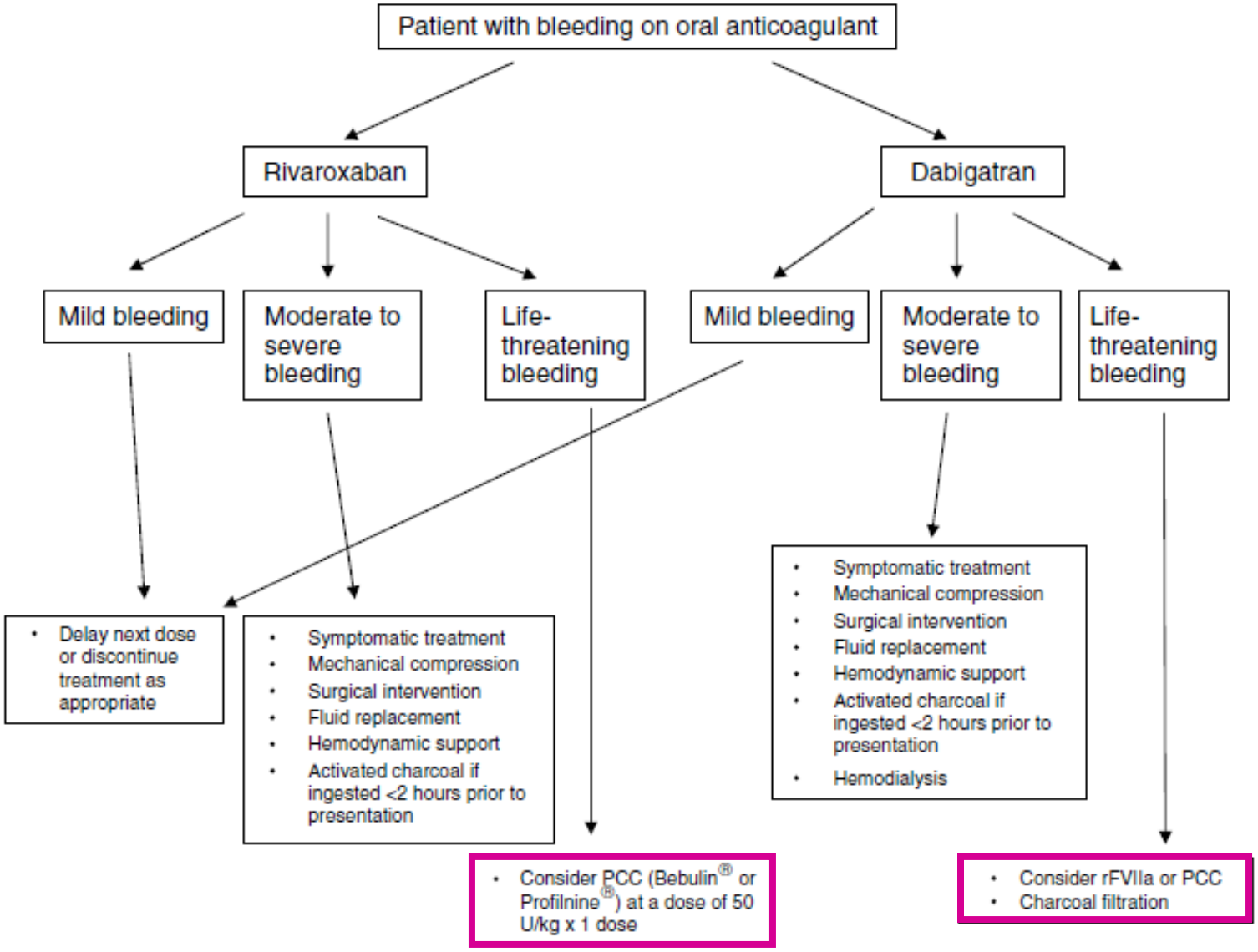
Dabigatran



Eerenberg E Circulation 2011;124

Figyelem ! A laboratóriumi paraméterekben

volt fordulás, (ha volt), nem pedig egy vérzésben !



Peacock WF Clin. Cardiol. 35, 12, 730–737 (2012)

EHRA Practical Guide on the use of NOAC

Direct thrombin inhibitors (dabigatran)

Non-life-threatening bleeding

- Charcoal (2 h)
- Inquire last intake + dosing regimen
- Estimate normalization of haemostasis
  - Normal renal function: 12–24 h
  - CrCl 50–80 mL/min: 24–36 h
  - CrCl 30–50 mL/min: 36–48 h
  - CrCl <30 mL/min: ≥48 h
- Maintain diuresis
- Local haemostatic measures
- Fluid replacement(colloids if needed)
- RBC substitution if necessary
- Platelet substitution (in case of thrombocytopenia $\leq 60 \times 10^9$/L or thrombopathy)
- Fresh frozen plasma as plasma expander (not as reversal agent)
- Tranexamic acid can be considered as adjuvans
- Desmopressin can be considered in special cases (coagulopathy or thrombopathy)
- Consider dialysis (preliminary evidence: −65% after 4h)
- Charcoal haemoperfusion not recommended (no data)

Heidbuchel H Eur Heart J 2013;34:2094-2016

EHRA Practical Guide on the use of NOAC

Direct thrombin inhibitors (dabigatran)

Life-threatening bleeding	All of the above
	Prothrombin complex concentrate (PCC) 25 U/kg (may be repeated once or twice) (but no clinical evidence)
	Activated PCC 50 IE/kg; max 200 IE/kg/day): no strong data about additional benefit over PCC. Can be considered before PCC if available
	Activated factor VII (rFVIIa; 90 μg/kg) no data about additional benefit + expensive (only animal evidence)

Heidbuchel H Eur Heart J 2013;34:2094-2016

EHRA Practical Guide on the use of NOAC

Direct thrombin inhibitors (dabigatran)

Life-threatening bleeding	All of the above
	Prothrombin complex concentrate (PCC) 25 U/kg (may be repeated once or twice) (but no clinical evidence)
	Activated PCC 50 IE/kg; max 200 IE/kg/day): no strong data about additional benefit over PCC. Can be considered before PCC if available
	Activated factor VII (rFVIIa; 90 μg/kg) no data about additional benefit + expensive (only animal evidence)

Heidbuchel H Eur Heart J 2013;34:2094-2016

EHRA Practical Guide on the use of NOAC

FXa inhibitors (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)

Non-life-threatening bleeding

Inquire last intake + dosing regimen
Normalization of haemostasis: 12–24 h
Local haemostatic measures
Fluid replacement (colloids if needed)
RBC substitution if necessary
Platelet substitution (in case of thrombocytopenia $\leq 60 \times 10^9$/L or thrombopathy)
Fresh frozen plasma as plasma expander (not as reversal agent)
Tranexamic acid can be considered as adjuvans
Desmopressin can be considered in special cases (coagulopathy or thrombopathy)

Heidbuchel H Eur Heart J 2013;34:2094-2016

EHRA Practical Guide on the use of NOAC

FXa inhibitors (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)

Life-threatening bleeding

All of the above

Prothrombin complex concentrate (PCC) 25 U/kg (may be repeated once or twice) (but no clinical evidence)

Activated PCC 50 IE/kg; max 200 IE/kg/day): no strong data about additional benefit over PCC. Can be considered before PCC if available.

Activated factor VII (rFVIIa; 90 μg/kg) no data about additional benefit + expensive (only animal evidence)

Heidbuchel H Eur Heart J 2013;34:2094-2016

EHRA Practical Guide on the use of NOAC

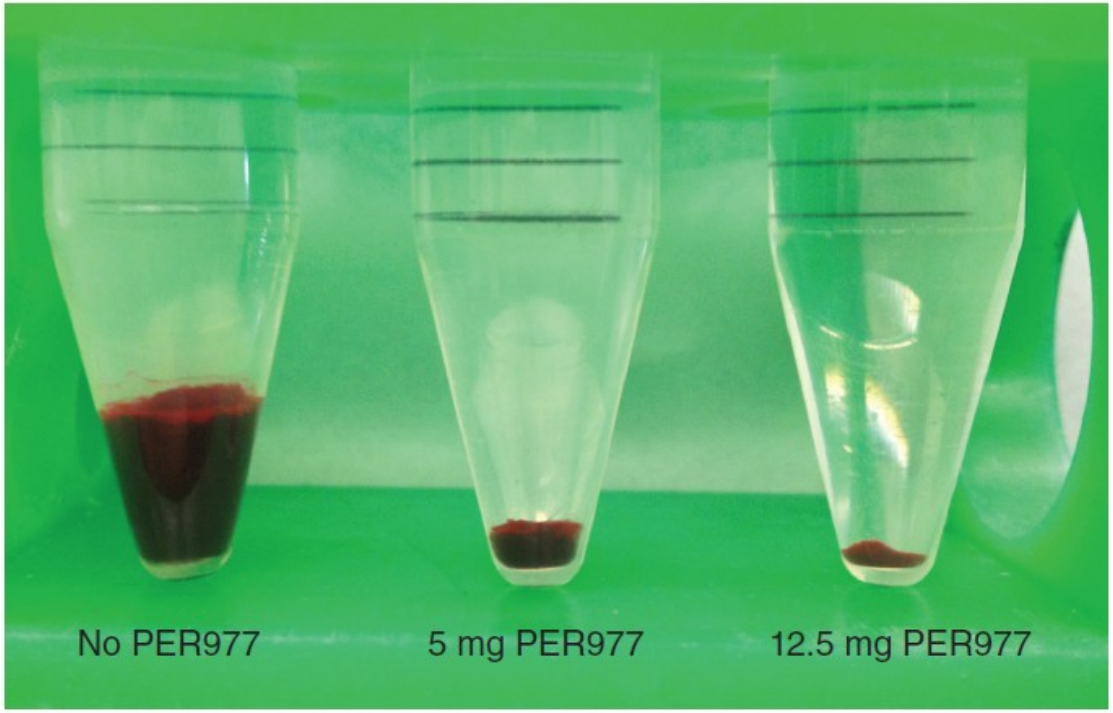
A vesefunkció, a műtéti kockázat és
az utolsó gyógyszer-bevétel ideje

	Dabigatran		Apixaban		Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥12 or 24 h after last intake)					
	Low risk (h)	**High risk**	**Low risk**	**High risk**	**Low risk**	**High risk**
CrCl ≥80 mL/min	≥24	≥48	≥24	≥48	≥24	≥48
CrCl 50–80 mL/min	**≥36**	**≥72**	≥24	≥48	≥24	≥48
CrCl 30–50 mL/min[b]	**≥48**	**≥96**	≥24	≥48	≥24	≥48
CrCl 15–30 mL/min[b]	not indicated	not indicated	**≥36**	**≥48**	**≥36**	**≥48**
CrCl <15 mL/min	no official indication for use					

Heidbuchel H Eur Heart J 2013;34:2094-2016

A jövő ?

Antidotes edge closer to reversing effects of new blood thinners



Staunch support: PER977 lessens blood loss in rats on Eliquis following a common bleeding assay.

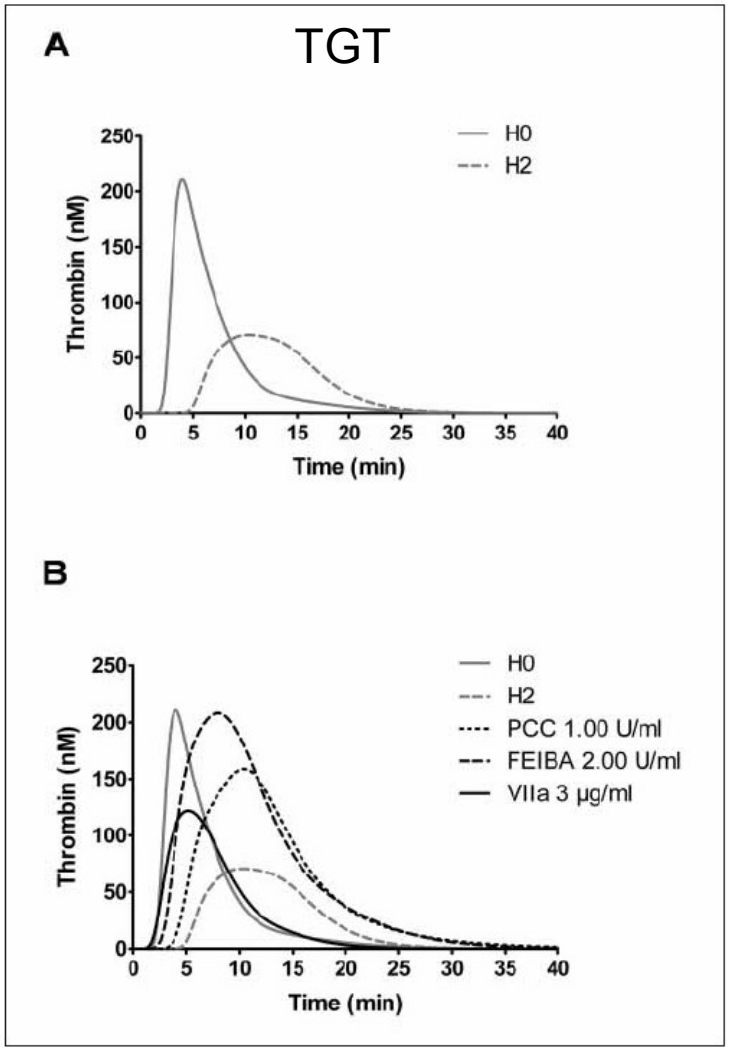
„Decoy receptor” Apixaban, Rivaroxaban, és már Dabigatran számára is !

Modifikált, rekombináns Xa, illetve IIa derivátimok

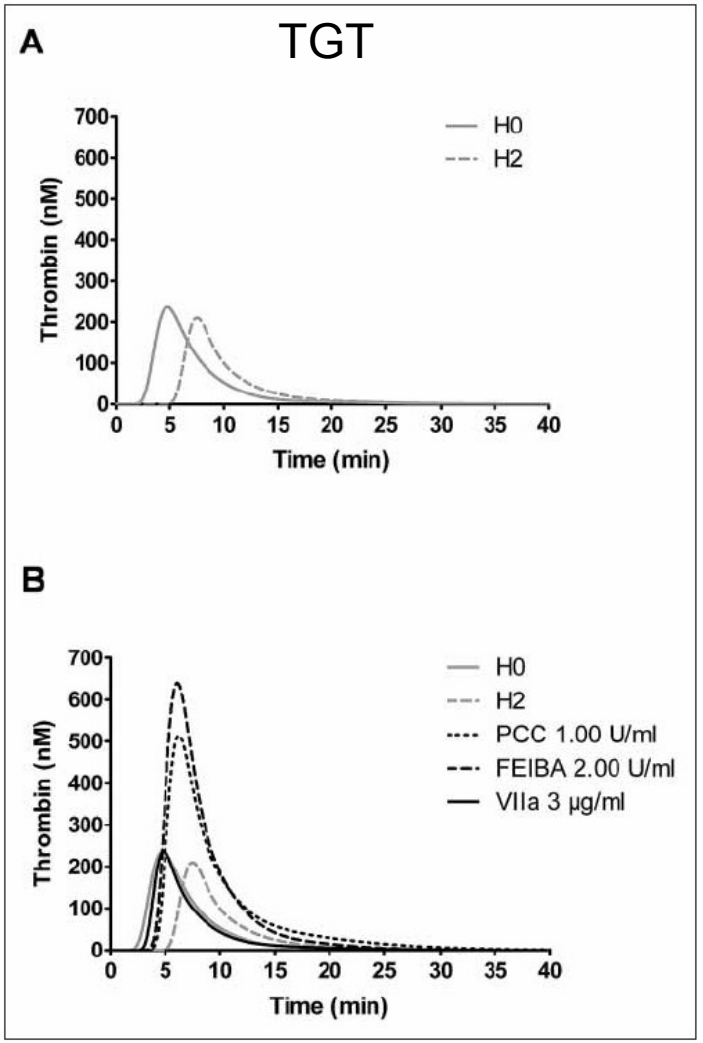
- Kísérleti fázisban !!

nature medicine volume 19 | number 3 | march 2013

Randomizált „crossover” humán vizsgálat Dabigatran és Rivaroxaban laboratóriumi hatásainak megfordítására (10 egészséges önkéntesen)



Rivaroxaban



Dabigatran

Marlu R 2012