

Teendők súlyos vérzés vagy sürgős sebészeti beavatkozás esetén direkt orális antikoaguláns gyógyszerrel kezeltékben

*Az új dabigatran-antidótum:
idarucizumab helye a klinikai gyakorlatban*

Boda Zoltán dr.

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika,
Thrombosis és Haemostasis Központ, Debrecen

Az elmúlt hat évtizedben csak a K-vitamin-antagonista kumarinokat alkalmazhattuk orális antikoagulánsként. A kumarinoknak szűk a terápiás tartományuk, hatásukat számos, gyakran alkalmazott gyógyszer befolyásolja, szedésük rendszeres laboratóriumi ellenőrzést igényel (INR-meghatározás). Az új, faktorspecifikus antikoagulánsok két csoportja ismert: anti-FIIa (dabigatran) és anti-FXa (rivaroxaban, apixaban és edoxaban) hatású molekulák. A szerző összefoglalja az új orális antikoagulánsok legfontosabb klinikai jellemzőit, indikációit, laboratóriumi vizsgálatuk lehetőségeit. Az antikoagulánsok legfontosabb mellékhatása a vérzés. A közlemény részletesen kitér a nem specifikus és specifikus vérzéscsillapító gyógyszerek alkalmazási lehetőségeire, különös tekintettel a súlyos akut vérzésekre, illetve a sürgős sebészeti beavatkozások eseteire. Részletezi az antidótumok alkalmazási módjait, az ajánlott dóziszokat, és ismerteti az új orális antikoagulánsok inhibitoraival elért eddigi legfontosabb klinikai eredményeket. Kiemelten foglalkozik az idarucizumabbal, amely a dabigatran elsőként már törzskönyvezett specifikus antidótuma. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(12), 443–450.

Kulcsszavak: új orális antikoagulánsok, vérzéses szövődmények, nem specifikus és specifikus antidótumok, idarucizumab

Treatment with inhibitors of new oral direct anticoagulants in patients with severe bleedings or urgent surgical procedures

The new dabigatran antidote: the place of idarucizumab in clinical practice

Only vitamin K antagonists could be applied as oral anticoagulants over the past six decades. Coumarols have narrow therapeutic range, and unpredictable anticoagulant effects are resulted by multiple drug interactions. Therefore, regular routine monitoring of the international normalized ratio is necessary. There are two groups of factor-specific anticoagulants: molecules with anti-FIIa (dabigatran) and anti-FXa (rivaroxaban, apixaban and edoxaban) effect. Author summarizes the most important clinical features of the new oral anticoagulants, their indications and the possibilities of laboratory controls. Bleedings are the most important side effects of anticoagulants. This review summarizes the current published evidences for new oral anticoagulants reversal (non-specific and specific) agents, especially in cases with severe acute bleedings or urgent surgery procedures. It reports on how to use inhibitors, the recommended doses and the most important clinical results. The review focuses on idarucizumab – already approved by the U.S. Food and Drug Administration and the European Medicines Agency – which has a key role as the first specific inhibitor of dabigatran.

Keywords: new oral anticoagulants, bleeding complications, non-specific and specific inhibitors, idarucizumab

Boda, Z. [Treatment with inhibitors of new oral direct anticoagulants in patients with severe bleedings or urgent surgical procedures. The new dabigatran antidote: the place of idarucizumab in clinical practice]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(12), 443–450.

(Beérkezett: 2016. január 12.; elfogadva: 2016. február 4.)

Rövidítések

aPCC = aktiváltprotrombin-komplex-koncentrátum; APTI = aktivált parciális tromboplasztinidő; CYT-P = citokróm P450 3A4 izoenzim; DOAC = direkt orális antikoaguláns; dTI = hígított-trombin-idő; ECT = ecarinalvadási idő; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; FFP = friss fagyasztott plazma; INR = international normalized ratio; NOAC = új orális antikoaguláns; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum; P-GP = P-glikoprotein; rFVIIa = rekombinált aktivált faktor VII; TI = trombinidő; VTE = vénás thromboembolia

A mindennapi klinikai gyakorlat már hosszú évek óta igényel olyan új típusú antikoagulánsokat, amelyek alkalmazása biztonságos, klinikailag effektívek, orálisan fix dózisban adhatók, tartós klinikai alkalmazás során nem igényelnek laboratóriumi ellenőrzést, s vénás és artériás thromboemboliák megelőzésére és kezelésére egyaránt alkalmasak [1, 2].

Az új gyógyszer-csoport elnevezésére két rövidítést is alkalmazhatunk: NOAC (nem K-vitamin orális antikoaguláns) vagy DOAC (direkt orális antikoaguláns). Az új antikoagulánsok direkt és specifikus inhibitorai egy-egy aktivált véralvadási faktornak. Két csoportjuk ismert: 1. direkt trombin- (FIIa-) inhibitor a dabigatran; 2. direkt FXa-gátló a rivaroxaban, az apixaban és az edoxaban.

Nagyszámú beteget magukban foglaló klinikai tanulmányok igazolták, hogy az új direkt orális antikoagulánsok hatásos és biztonságos készítmények, amelyek laboratóriumi ellenőrzést nem igényelnek, napi fix dózisban alkalmazhatók. A klinikai tanulmányok azt is bebizonyították, hogy az új antikoagulánsok mind a hatásosság, mind a biztonságosság terén felveszik a versenyt az eddig kizárólagosnak tekinthető antikoagulánsokkal, a kumarinokkal. Mint minden hatásos gyógyszernek, a direkt orális antikoagulánsoknak is lehet mellékhatása, amelyek közül a legfontosabb a vérzés. A fokozott vérzésveszély két fő területe: a sürgős sebészeti beavatkozás, illetve a súlyos akut vérzés esetei. Mindkét esetben az antikoaguláns terápia azonnali felfüggesztése és hatásos vérzéscsillapító készítmények mielőbbi alkalmazása a legfontosabb.

A jelenlegi munka ajánlásokat fogalmaz meg az új antikoagulánsok súlyos vérzéses szövődményeiben alkalmazható antidótumokról.

Új direkt orális antikoagulánsok: farmakológiai jellemzők és a klinikai alkalmazás legfontosabb indikációi

Az elmúlt évtizedben négy új orális direkt antikoagulánsal végeztek nagyszámú beteget magában foglaló klinikai vizsgálatokat. Ezek az új antikoagulánsok a következők:

1. dabigatran (Pradaxa kapszula, Boehringer Ingelheim, anti-FIIa);
2. rivaroxaban (Xarelto tableta, Bayer, anti-FXa);
3. apixaban (Eliquis tableta, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, anti-FXa);
4. edoxaban (Lixiana tableta, Daiichi-Sankyo, anti-FXa).

A NOAC-ok legfontosabb előnyös tulajdonságai (1. táblázat):

- gyors hatás (1–4 órán belül teljes antikoaguláns hatást biztosítanak, szemben a kumarinokkal, amelyek hatásához 4–6 napra van szükség);
- fél életidejük rövid, így a szervezetből 7–17 órán belül ürülnek;
- étellekkel nem lépnek interakcióba;
- gyakran alkalmazott gyógyszerekkel sincs interakciójuk;
- fix dózisban alkalmazhatók, az INR vizsgálata nem informatív, vesefunkciók ellenőrzése szükség esetén indokolt.

A NOAC-ok legfontosabb klinikai indikációi:

- a vénás thromboembolia (VTE) megelőzése ortopéd sebészetben (csípő-, illetve térdprotézisműtét után);
- stroke megelőzése nem valvularis pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél;

1. táblázat | A dabigatran, a rivaroxaban, az apixaban és az edoxaban legfontosabb farmakológiai tulajdonságai [2]

Jellemző	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Gátlás	FIIa (trombin)	FXa	FXa	FXa
Biológiai hasznosulás (%)	7	80	60	62
Csúcshatás (óra)	1–3	2–4	1–2	1–2
Fél életidő (óra)	14–17	7–11	8–14	5–11
Veseclearance (%)	80	33	27	55
Gyógyszer-interakció	P-GP	CYT-P, P-GP	CYT-P, P-GP	P-GP

CYT-P = citokróm P450 3A4 izoenzim; P-GP = P-glikoprotein.

2. táblázat | A klinikai tanulmányokban alkalmazott NOAC-dózisok

Indikáció	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Ortopéd sebészeti nagyműtét után	220 mg napi 1-szer 150 mg napi 1-szer	10 mg napi 1-szer	2,5 mg napi 2-szer	nincs adat
VTE-profilaxis				
Stroke-prevenció pitvarfibrillációban	150 mg napi 2-szer 110 mg napi 2-szer	20 mg napi 1-szer 15 mg napi 1-szer	5 mg napi 2-szer 2,5 mg napi 2-szer	60 mg napi 1-szer 30 mg napi 1-szer
Akut VTE-kezelése	150 mg napi 2-szer 110 mg napi 2-szer	20 mg napi 1-szer 15 mg napi 1-szer	5 mg napi 2-szer 2,5 mg napi 2-szer	60 mg napi 1-szer 30 mg napi 1-szer

3. táblázat | Laboratóriumi vizsgálatok NOAC-ok használatakor

DOAC	PI	APTI	TI	dTI	ECT	Anti-FXa
Dabigatran	Változatlan	Megnyúlt	Megnyúlt	Megnyúlt <i>Ajánlott vizsgálat</i>	Megnyúlt	Változatlan
Rivaroxaban	Enyhén megnyúlt	Enyhén megnyúlt	Változatlan	Változatlan	Változatlan	<i>Ajánlott vizsgálat</i>
Apixaban	Enyhén megnyúlt	Enyhén megnyúlt				<i>Ajánlott vizsgálat</i>
Edoxaban	Enyhén megnyúlt	Enyhén megnyúlt				<i>Ajánlott vizsgálat</i>

anti-FXa = anti-faktorXa-aktivitás; APTI = aktivált parciális tromboplasztinidő; dTI = hígított-trombin-idő; ECT = ecarinalvadási idő; PI = protrombinidő; TI = trombinidő.

- akut VTE (akut mélyvénás thrombosis és/vagy akut nem masszív pulmonalis embolia) kezelése, illetve szekunder megelőzése.

A VTE megelőzése ortopéd sebészeti műtét után

Több mint 34 ezer beteg adatait közölték 11 klinikai tanulmányban. Összehasonlításként enoxaparint alkalmaztak. Az hatékonyság azonos volt dabigatran vagy apixabant alkalmazva és alacsonyabb rivaroxaban használatkor. A biztonságosság (vérzésszám) nagyobb volt rivaroxaban, azonos dabigatran és alacsonyabb apixaban használatkor.

Stroke-prevenció nem valvularis pitvarfibrillációban

Nem valvularis pitvarfibrilláció: nem reumás etiológia, nem műbillentyűs beteg. Négy, nagy betegszámú fázis III vizsgálatban (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48) több mint 71 ezer beteg adatait dolgozták fel. Az új antikoagulánsokat warfarin hatásával vetették egybe. A NOAC-ok szignifikánsan csökkentették a stroke, a szisztémás emboliák és a mortalitás arányát warfarinnal szemben. A dabigatran nagyobb dózisának alkalmazása mellett szignifikánsan alacsonyabb volt az ischaemiás stroke előfordulása a warfarinnal ke-

zelt csoporthoz képest. A nagyobb vérzések száma azonos volt, az intracranialis vérzésszám jelentősen kisebbnek bizonyult, míg a gastrointestinális vérzések aránya nagyobb volt NOAC használatkor.

Akut VTE kezelése

Több mint 27 ezer beteg adatait dolgozták fel hat, fázis III tanulmányban (RECOVER-I, RECOVER-II, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, AMPLIFY, HOKUSAI-VTE). A négy NOAC hatékonysága azonos volt a hagyományos antikoaguláns kezeléssel, ugyanakkor a vérzéses szövődmények száma szignifikánsan csökkent rivaroxaban és apixaban használatkor, míg dabigatran és edoxaban adásakor azonosnak bizonyult.

A különböző indikációkban alkalmazott NOAC-ok dózisait a 2. táblázat mutatja.

Laboratóriumi vizsgálatok új típusú antikoagulánsok használatkor

NOAC-ok használatkor a laboratóriumi vizsgálatok alapvetően különböznek a kumarinok vagy a heparinok laboratóriumi kontrolljától. Az INR mérése teljesen értelmetlen és tilos. Dabigatran használatkor tájékoztató jelleggel érdemes megmérni az APTI-t és a TI-t, de az ajánlott laboratóriumi módszer a hígított TI (dTI = He-

moclot) vizsgálata. Ahol arra lehetőség van, hasznos az ecarinalvadási idő (ECT) mérése is. Rivaroxaban vagy apixaban használata esetén az ajánlott laboratóriumi módszer az anti-FXa mérése, amelyet azonban nem LMWH-ra, hanem az alkalmazott NOAC-ra kell, hogy kalibráljon a laboratórium.

Rendszeres laboratóriumi vizsgálat nem szükséges NOAC alkalmazása esetén, csak akkor, ha sürgős sebészeti beavatkozás vagy klinikailag jelentős vérzés jelentkezik, ami szerencsére extrém ritka. Az alkalmazható laboratóriumi vizsgálatokat a 3. táblázat mutatja.

Az új típusú antikoagulánsok vérzéses szövődményei esetében alkalmazható antidótumok

NOAC indukálta vérzéses szövődmény esetén ma már nem specifikus és specifikus antidótum (haemostypticum) alkalmazására egyaránt lehetőségünk van.

Nem specifikus antidótumok

Friss fagyasztott plazma (FFP)

Az FFP alkalmazásának fő előnye, hogy széles körben és viszonylag gyorsan elérhető. Számos limitáló tényező korlátozza azonban használatát. Miután általában jelentős volumen (800–1000 ml) bevitele szükséges, alkalmazása esetén súlyos szívelégtelenség, akut tüdőelégtelenség, allergiás reakció alakulhat ki. Alkalmazása előtt az FFP felolvasztása szükséges, ami jelentős idővesztést okoz. Mindezek miatt NOAC-ok vérzéses szövődményei esetén FFP adása nem ajánlott.

Protrombinkomplex-koncentrátum (PCC)

Magyarországon forgalomban levő készítmények a Beriplex (Behring), Prothromplex Total (Baxter) és a Prosac. Humán plazmaeredetű, vírusinaktivált faktor-koncentrátumok. Mindhárom úgynevezett négyfaktor (FII, FVII, FIX és FX) tartalmú. Kisebb mennyiségben heparint is tartalmaznak azzal a céllal, hogy a heparin megakadályozza az alvadási faktorok aktiválódását, s ezzel a nemkívánatos thrombusképződést. A PCC faktortartalma körülbelül 25-szöröse az FFP-nek. Gyorsan beadható a betegnek, alkalmazása során nem okoz tüdő- vagy szívelégtelenséget. Használata során a betegek 1,4%-ában észleltek thromboticus szövődményt. Kumin indukálta vérzés vagy sürgős sebészeti beavatkozás esetén PCC alkalmazása szignifikánsan előnyösebb volt az FFP-nél [3, 4]. A PCC-t effektívnek találták súlyos gastrointestinalis vérzőkben, életet veszélyeztető rectalis vérzések eseteiben és sürgős sebészeti beavatkozás előtt is [5, 6].

A kisszámú klinikai tapasztalat miatt a PCC pontos dózisa még nem ismert, de az eddigi adatok alapján 50 NE/kg az ajánlott dózis, szükség esetén 25 NE/kg dózisban adása megismételhető [7].

Aktiváltprotrombin-komplex-koncentrátum (aPCC, FEIBA)

Humán plazmaeredetű, vírusinaktivált faktorkoncentrátum. Két fő komponense az FXa és nagy mennyiségben tartalmaz protrombint (FII) is. Elsősorban gátlótestes haemophiliás vérzőkben alkalmazzák. Dabigatran indukálta életet veszélyeztető vérzésekben is effektívnek találták [8, 9]. Hátránya, hogy a perioperatív orvoslásban a PCC sokkal inkább elterjedt, mint a FEIBA.

Rekombinált aktivált faktor VII (rFVIIa, NovoSeven)

Elsősorban gátlótestes haemophilia A-ban, illetve B-ben alkalmazzák, továbbá szerzett haemophiliás, FVII-deficitben szenvedő és Glanzmann-thrombastheniás betegekben is. Széles körben alkalmazzák úgynevezett „off-label” indikációkkal nagy műtétek vagy súlyos trauma esetén, ha a beteg orális antikoaguláns terápiaiban részesült [10]. Használata során a thromboemboliás szövődmény extrém ritka. Alkalmazása során az endogén trombingeneráció erőteljesen javult, ugyanakkor a vérigény számottevően nem csökkent dabigatran vagy rivaroxabannal kezeltékben. Az rFVIIa-injekció adása elsősorban életet vagy szervet veszélyeztető vérzésekben jön szóba.

Antifibrinolitikumok

A tranexamsav (Exacyl) csökkentette a mortalitást traumát szenvedett akut nagy vérzőkben. NOAC használata esetén nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a tranexamsav hatékonyságáról. Alkalmazása csak adjuváns szerként jöhet szóba (ajánlott dózis: 1 g iv.).

Aktív-szén-terápia

Nagy mennyiségű dabigatran vagy rivaroxaban, apixaban bevitelét követően (suicid kísérletek) 1–3 órán belül kapjanak a betegek 30–50 g aktív szenet. Az aktív szén képes volt a NOAC-ok abszorpciójának jelentős csökkentésére.

Hemodialízis

A dabigatran csak körülbelül egyharmada kötődik plazmafehérjéhez, így bevitelét követően 4–6 órával hemodialízis segítségével szignifikáns vérszintcsökkenés érhető el.

A rivaroxaban, apixaban és az edoxaban jelentős része (70–80%) plazmafehérjéhez kötve kering, így hemodialízissel nem távolíthatók el.

Specifikus antidótumok

A NOAC-ok három specifikus antidótumának fejlesztése jelenleg is folyamatos. Ezek az új antidótumok a következők:

1. Idarucizumab (Praxbind, Boehringer Ingelheim, anti-FIIa közömbösítése).
2. Andexanet alfa (PRT06445, Portola Pharmaceuticals, anti-FXa közömbösítése).

3. Ciraparantag (Perosphere, anti-FIIa és anti-FXa kö-zömbösítése).

A NOAC-ok specifikus antidótumait illetően a legelő-rehaladottabb klinikai vizsgálatok idarucizumabbal tör-téntek, amely gyógyszer Praxbind néven hazánkban is forgalomba kerül a közeli jövőben.

Idarucizumab

Az idarucizumab (Praxbind) egy antitestfragmentum, amely specifikus módon és nagy affinitással kötődik a da-bigatranhoz. Az idarucizumab effektivitását és bizton-ságosságát több klinikai tanulmány igazolta [11, 12]. A RE-VERSE AD tanulmányba [12] 90 beteget vontak be. A 90 betegből 51 beteg súlyos akut vérzés miatt, míg 39 beteg sürgős sebészeti beavatkozás miatt került a vizsgálatba. A betegek átlagéletkora 76,5 év volt. A sú-lyos vérző betegcsoportból 18 betegben intracranialis, 20 betegben gastrointestinalis, 9 betegben traumás eredetű és 11 betegben egyéb vérzést észleltek. Megnyúlt-nak találták a hígított trombinidőt 68 betegben és 81 betegben az ecarinalvadási időt (ECT). Az idarucizumab 5 grammos (2x2,5 g intravénás infúzióban) adását köve-tően percekben belül a vérző betegek 98%-ában, a sürgős műtétre kerülő betegek 93%-ában normalizálódott a hí-gított TI. Az ECT ugyanebben a két csoporthoz tartozó betegek 89, illetve 88%-ában vált normálissá. A súlyos vérző betegekben az idarucizumab adását követően átlag-osan 11,4 órával szűnt meg a vérzés. Abban a 36 beteg-ben, akiknél sürgős műtét szükségessége miatt kellett idarucizumabot adni, 33 betegben normális haemostasis viszonyok között zajlott a műtét, enyhe eltérést észleltek 2 betegben és mérsékelten fokozott vérzékenységet 1 betegben.

Thromboticus szövődményt (MVT és PE) idarucizu-mab adását követően 72 órán belül egy esetben észleltek, 72 órán túl további négy beteg esetében, ebből MVT, PE és bal pitvari thrombus egy betegnél (9 nappal az idarucizumab után), MVT egy betegnél 7 nappal a keze-lés után, non-STEMI egy betegnél 13 nappal a kezelés után és ischaemiás stroke egy betegnél 26 nappal a keze-lés után fordult elő.

Az EMA (European Medicines Agency) 2015. szept-ember 24-ei döntésével ajánlotta az idarucizumab hasz-nálatát felnőtt betegek kezelésére dabigatran etexilat in-dukálta súlyos vérzéses szövődmény és sürgős műtéti beavatkozás eseteiben. 2015. október 16-án hasonló döntést hozott az FDA az Amerikai Egyesült Államok-ban. Az EMA 2015. november 20-án törzskönyvezte a szert, magyarországi forgalomba kerülése 2016 márciu-sában várható.

Andexanet alfa

Humán rekombináns FXa-készítmény, amely hemostati-kusan inaktív. A direkt FXa-inhibitorokat azonban nagy affinitással megköti. Intravénás alkalmazása során komp-

letten közömbösíti a rivaroxaban vagy az apixaban hatá-sát. Miután a fél életideje rövid, tartós hatásához intravé-nás infúzióban történő alkalmazása szükséges. Napi 2x5 mg apixabant vagy napi egyszer 20 mg rivaroxabant sze-dőknek 400 mg iv. bolus (30 mg/perc) dózisban vagy a 400 mg-ot követően 120 percig percenként további 4 mg andexanet alfát alkalmaztak. Az andexanet alfa be-adását követően percekkel az anti-FXa-aktivitás normali-zálódott [13]. A klinikai vizsgálatok eredményei alapján a szer biztonságos és effektív. Fázis III/IV vizsgálatok még folyamatban vannak.

Ciraparantag

Szintetikus, kis molekulatömegű molekula, amely képes a heparin, a kis molekulatömegű heparinok, a fondapari-nux és a NOAC-ok (anti-FIIa és anti-FXa) közömbösíté-sére is. A klinikai vizsgálatok még korai fázisban járnak.

Antikoagulánsok indukálta vérzések: gyakoriság, kezelés

Az antikoaguláns terápia leggyakoribb szövődménye a vérzés. A vérzés lehet:

1. Fatális.
2. Súlyos (intracranialis, intraspinalis, intraocularis, ret-roperitonealis, pericardialis, intraarticularis, intramus-cularis, okozhat compartment szindrómát). Szintén súlyos vérzésnek számít, ha a hemoglobinszint esése eléri a 20 g/L-t, illetve ha 2 egység (vagy több) vvt. transzfúziója válik szükségessé [14].
3. Enyhe.

Tartósan kumarinkezelésben részesülő betegekben a vérzéses szövődmények éves gyakorisága 7,6%, ebből 0,25% fatális, 1,1% súlyos és 6,25% enyhe vérzésnek bi-zonyult. A 4. táblázatban összefoglaltuk a tartósan orális antikoaguláns kezelésben részesülő betegknél jelentke-ző intracranialis vérzés legfontosabb kockázati tényezőit.

4. táblázat | Az intracranialis vérzés legfontosabb rizikótényezői tartósan orális antikoagulánsal kezeltékben

Életkor (>75 év)
Túlkezelés kumarinnal (INR>3,5)
Kombinált antithromboticus kezelés (antikoaguláns + aszpirin/ clopidogrel)
Hypertensio
Diabetes mellitus (retinopathia)
Cerebrovascularis betegség (stroke az anamnézisben)
Veselégtelenség
Fejet ért trauma
Súlyos májbetegség (alkoholizmus)
Gastrointestinalis vérzés az anamnézisben
Súlyos anaemia

Az 5. táblázatban összegeztük a NOAC-okkal és a kumarinokkal észlelt vérzések gyakoriságát pitvarfibrillációban és vénás thromboemboliákban végzett nagyobb tanulmányok adatai alapján.

Akut vérzések kezelése NOAC-okkal kezelt betegekben

Néhány általános teendő:

1. NOAC indukálta vérzés gyanúja esetén azonnal tisztázni kell, hogy milyen típusú NOAC-ot használt a beteg, milyen dózisban alkalmazták a szert, és mennyi ideje vette be az utolsó adagot.
2. A csatlakozó társbetegségek miatt használt-e olyan gyógyszert, amely fokozza a vérzést (ASA, clopidogrel, nem szteroid gyulladásgátlók).
3. Vesefunkciók sürgős laboratóriumi vizsgálata és gondos értékelése.
4. Vértkép (Hgb, Htc, fvs., vérlemezkeszám) sürgős vizsgálata.
5. Koagulációs tesztek sürgős végzése (PI, APTI, TI, hígított TI, anti-FXa).
Dabigatran szedése esetén a vesefunkciótól függően a haemostasis normalizálódása várható:
Normális vesefunkció: 12–24 óra.
CrCl 50–80 ml/min: 24–36 óra.
CrCl 30–50 ml/min: 36–48 óra.
CrCl < 30 ml/min: > 48 óra.

Enyhe vérzések kezelése

Vérzésforrás lokalizálása, következő NOAC dózis kihagyása.

A diuresis fenntartása (diuretikum, szükség esetén kateéter).

Infúziók, ionpótlás.

Transzfúzió adása, amennyiben szükséges.

Thrombocytakonzentrátum adása, ha a vérlemezkeszám 60 G/l alatti vagy thrombocytopenia esetén (gyógyszer indukálta).

Tranexamsav mint adjuváns szer adása (1 g Exacyl).

DDAVP (15–30 µg Octostim injekció infúzióban) coagulopathia vagy thrombocytopenia esetén.

Súlyos, vagy életet veszélyeztető vérzés kezelése

Minden, az előzőekben említett kezelés, továbbá az alábbiak:

Protrombinkomplex-konzentrátum (PCC) adása: 50 NE/kg dózisban, szükség esetén 25 NE/kg dózis ismételt alkalmazása (Magyarországon elérhető készítmények: Prothromplex Total, Beriplex, Cofact).

Aktivált PCC alkalmazása: 50–100 NE/kg dózisban, maximális dózis napi 200 NE/kg.

Rekombinált FVIIa-injekció alkalmazása: 90 µg/kg dózisban.

Dabigatran szedése esetén: idarucizumabinjekció: 2 × 2,5 g 50 ml-es infúzióban.

Sürgős sebészeti beavatkozás NOAC-ot szedő betegekben

A sebészeti beavatkozást, amennyiben lehetőség van rá, 12–24 óráig halasztani érdemes. Sürgős sebészeti beavatkozás eseteiben az általános teendők azonosak az akut vérzések ellátásakor felsoroltakkal.

5. táblázat | A vérzésgyakoriság összehasonlító számadatai (NOAC-ok és kumarin) pitvarfibrillációban és akut vénás thromboemboliában végzett klinikai tanulmányokban

Stroke-prevenció nem valvularis pitvarfibrillációban			
Tanulmány	Gyógyszer neve és dózisa	Követési idő	Vérzésgyakoriság, %/év
RE-LY	Dabigatran 2 × 150 mg vs. warfarin	2 év	3,32 vs. 3,57
	Dabigatran 2 × 110 mg vs. warfarin	2 év	2,87 vs. 3,57
ROCKET AF	Rivaroxaban 20 mg vs. warfarin	1,9 év	5,6 vs. 5,4
ARISTOTLE	Apixaban 2 × 5 mg vs. warfarin	1,8 év	2,13 vs. 3,08
AVERROES	Apixaban 2 × 5 mg vs. warfarin	1,1 év	1,4 vs. 1,2
ENGAGE AF-TIMI 48	Edoxaban 60 mg vs. warfarin	2,8 év	2,75 vs. 3,43
	Edoxaban 30 mg vs. warfarin	2,8 év	1,61 vs. 3,43
Akut vénás thromboembolia kezelése			
RE-COVER	Dabigatran 2 × 150 mg vs. warfarin	6 hónap	1,6 vs. 1,9
RE-COVERII	Dabigatran 2 × 150 mg vs. warfarin	6 hónap	1,2 vs. 1,7
EINSTEIN-DVT	Rivaroxaban 20 mg vs. warfarin	3–12 hónap	0,8 vs. 1,2
EINSTEIN-PE	Rivaroxaban 20 mg vs. warfarin	3–12 hónap	1,1 vs. 2,2
AMPLIFY	Apixaban 2×5 mg vs. warfarin	6 hónap	0,6 vs. 1,8
HOKUSAI-VTE	Edoxaban 60 mg vs. warfarin	3–12 hónap	1,4 vs. 1,6

Fontos a pontos tájékozódás:

Milyen gyógyszert használt a beteg, milyen dózisban, mikor vette be az utolsó NOAC-tablettát.

Társbetegségek figyelembevétele, továbbá a NOAC-on kívül használt-e más, vérzést fokozó gyógyszert a beteg (például: vérlemezkegátlók, nem szteroid gyulladáscsökkentők).

Vesefunkciók és vérkép sürgős vizsgálata, az eredmények gondos értékelése.

Koagulációs tesztek sürgős vizsgálata (PI, APTI, TI, hívtott TI, ECT, anti-FXa).

A sebészi beavatkozásokat osztályozhatjuk a vérzésveszély szempontjából [15].

Az antikoaguláns terápiát nem szükséges megszakítani (de célszerű, hogy az utolsó NOAC-tabletta bevétele után lehetőség szerint 12–24 óra teljen el).

Szájsebészeti beavatkozások:

1–3 fog extractiója:

- paradontológiai beavatkozás,
- tályog megnyitása.

6. táblázat | Elektív sebészeti beavatkozás esetén a vesefunkciók függvényében az utolsó NOAC-tabletta bevétele után az alábbi időintervallumok szükségesek [15]

Vesefunkció	Dabigatran		Rivaroxaban-Apixaban	
	Kis rizikó	Nagy rizikó	Kis rizikó	Nagy rizikó
CrCl>80 ml/min	>24 h	>48 h	>24 h	>48 h
CrCl 50–80 ml/min	>36 h	>72 h	>24 h	>48 h
CrCl 30–50 ml/min	>48 h	>96 h	>24 h	>48 h
CrCl 15–30 ml/min	Kontraindikált		>36 h	>48 h
CrCl<15 ml/min	Kontraindikált		Kontraindikált	

7. táblázat | Sürgős műtéti beavatkozás esetén végzett teendők NOAC-ot szedő betegeknél

Kis vérzésrizikó	Közepes vérzésrizikó	Nagy vérzésrizikó
NOAC azonnali kihagyása mindhárom csoportban		
Excessív vérzés dabigatrannal kezelt betegben: idarucizumab	A műtét halasztása, ha lehetséges Aktív szén 2–4 órán belül Dabigatrin esetén: idarucizumab	A műtét halasztása, ha lehetséges Aktív szén 2–4 órán belül Dabigatran esetén: idarucizumab
PCC, aPCC, rFVIIa, ha idarucizumab nem áll rendelkezésre	PCC, aPCC, rFVIIa, ha idarucizumab nem áll rendelkezésre	PCC, aPCC, rFVIIa, ha idarucizumab nem áll rendelkezésre Hemodialízis is szóba jön
Excessív vérzés rivaroxabannal v. apixabannal kezelt betegben: PCC, aPCC, rFVIIa	FXa-inhibitor kezelése: PCC, aPCC, rFVIIa	FXa-inhibitor kezelése: PCC, aPCC, rFVIIa

Szemészeti beavatkozások: cataracta- vagy glaucoma-műtét.

Endoszkópia (biopszia nélkül).

Bőrszészeti beavatkozások:

- tályog megnyitása,
- kisebb dermatológiai incisiók végzése.

Közepes vérzéskockázattal járó intervenciók

Endoszkópia (biopsziával vagy sebészeti beavatkozással).

Prostata- vagy húgyhólyag-biopszia.

Elektrofiziológiai beavatkozás, katéterablatio.

Pacemaker-implantáció.

Nagy vérzésrizikóval járó beavatkozások

Diagnosztikus lumbalpunkció.

Spinalis vagy epiduralis érzéstelenítés.

Mellkasi műtétek.

Hasi műtétek.

Ortopéd sebészeti műtétek.

Májbiopszia.

Vesebiopszia.

Transurethralis prostataresectio.

Fontos lehet a vesefunkciók sürgős vizsgálata és gondos értékelése. Elektív sebészeti intervenció esetén az utolsó NOAC-tabletta bevitelét követően a szükséges időintervallumokat a *6. táblázat* tartalmazza, amely a szükséges döntést megkönnyítheti [15].

Végül a *7. táblázatban* foglaltuk össze a legfontosabb teendőket NOAC-ot szedő betegek sürgős sebészeti beavatkozása esetén.

Anyagi támogatás: A közlemény elkészítését a Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG támogatta.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerző a Bayer Hungária Kft. és a Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG szakmai tanácsadója.

Köszönetnyilvánítás

A szerző értékes és hasznos tanácsaikért hálás köszönetét fejezi ki az alábbiaknak: *Bereczky Dániel dr., Csanádi Zoltán dr., Habon Tamás dr., Pfliegler György dr., Szapáry László dr.*

Irodalom

- [1] *Boda Z.:* Novel strategies in anticoagulant therapy. In: Boda, Z. (ed.): Venous thromboembolism – Anticoagulant therapy. [Új stratégiák az antikoaguláns terápiában. In: Boda, Z. (szerk.): Vénás tromboembóliák – Antikoaguláns terápia.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2014.

- [2] *Yeh, C. H., Hogg, K., Weitz, J. I.*: Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2015, 35(5), 1056–1065.
- [3] *Sarode, R., Milling, T. J., Refaai, M. A., et al.*: Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*, 2013, 128(11), 1234–1243.
- [4] *Goldstein, J. N., Refaai, M. A., Milling, T. J., et al.*: Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*, 2015, 385(9982), 2077–2087.
- [5] *Dickneite, G., Hoffman, M.*: Reversing the new oral anticoagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence? *Thromb. Haemost.*, 2014, 111(2), 189–198.
- [6] *McGovern, T. R., McNamee, J. J., Malabanan, C., et al.*: Use of 4-factor prothrombin complex concentrate in the treatment of a gastrointestinal hemorrhage complicated by dabigatran. *Int. J. Emerg. Med.*, 2015, 8, 10.
- [7] *Fries, D., Giurea, A., Gutí, M., et al.*: Management of dabigatran-induced bleeding: expert statement. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2013, 125(21–22), 721–729.
- [8] *Dager, W. E., Gosselin, R. C., Roberts, A. J.*: Reversing dabigatran in life-threatening bleeding occurring during cardiac ablation with factor eight inhibitor bypassing activity. *Crit. Care Med.*, 2013(5), 41, e42–e46.
- [9] *Shulman, S., Ritchie, B., Goy, J. K., et al.*: Activated prothrombin complex concentrate for dabigatran-associated bleeding. *Br. J. Haematol.*, 2014, 164(2), 308–310.
- [10] *Karkouti, K., Arellano, R., Aye, T., et al.*: Off-label use of recombinant activated factor VII in surgical and non-surgical patients at 16 Canadian hospitals from 2007 to 2010 (Canadian Registry Report). *Can. J. Anaesth.*, 2014, 61(8), 727–735.
- [11] *Glund, S., Stangier, J., Schmohl, M., et al.*: Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*, 2015, 386(9994), 680–190.
- [12] *Pollack, C. V., Reilly, P. A., Eikelboom, J., et al.*: Idarucizumab for dabigatran reversal. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373(6), 511–520.
- [13] *Siegel, D. M., Curnutte, J. T., Connolly, S. J., et al.*: Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373(25), 2413–2424.
- [14] *Shulman, S., Kearon, C.*: Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, 3(4), 692–694.
- [15] *Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., et al.*: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015, 17(10), 1467–1507.

(Boda Zoltán dr.,
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
 e-mail: zboda@med.unideb.hu)

A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
 Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.