

# PERIOPERATÍV THROMBOSIS PROPHYLAXIS

**Pfliegler György**  
Ritka Betegségek Tanszék  
Belgyógyászati Intézet  
DE OEC  
g.pfliegler@gmail.com

## Egy példa arra, hogy az „új szemlélet” talán nem is olyan új...

A műtét helyi érzéstelenítéssel megy végbe, a lágyékban kivágnak egy öt centiméteres vivőeret, s aztán még három érrészletet a bal alsó lábszáron. Fájdalmat nem érzek. Dr. L., aki a sebész mellett áll, kérdi, mit érzek. Egy Tóth Árpád-versre emlékeztetem, a *Jó éjszakátra*, amely így végződik: „Aludjunk. Az álomba merülőnek / Jó dolga van / Megenyhül a robot / Mint ahogy lassan súlya vész a kőnek / Mit egy kegyes kéz mély vízbe dobott.” A morfin, a sok novokain (negyvenhat oltást adnak műtét közben) pontosan ezt a „súlya vész a kőnek”-érzést idézi fel az öntudatban.

Másfél órás vagdosás és varrogatás után visszatol a szép maláj nő a szobába. Ott azonnal talpra állítanak, járnom kell: ez az új módszer, állítólag így akarják elkerülni a trombozist.



A teljes Napló IX. kötet (1954-1956)

*Ekkor mi még 3-4 hétig fektettük a betegeket...*

<b>Risk Factor for DVT or PE</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Confidence Interval</b>
Hospitalization		
With recent surgery	21.72	9.44-49.93
Without recent surgery	7.98	4.49-14.18
Trauma	12.69	4.06-39.66
Malignant neoplasm		
With chemotherapy	6.53	2.11-20.23
Without chemotherapy	4.05	1.93-8.52
Previous central venous catheter or pacemaker	5.55	1.57-19.58
Previous superficial vein thrombosis	4.32	1.76-10.61
Neurologic disease with extremity paresis	3.04	1.25-7.38
Varicose veins		
Age 45 yr	4.19	1.56-11.30
Age 60 yr	1.93	1.03-3.61
Age 75 yr	0.88	0.55-1.43
Congestive heart failure		
Thromboembolism not categorized as a cause of death at postmortem examination	9.64	2.44-38.10
Thromboembolism categorized as a cause of death at postmortem examination	1.36	0.69-2.68

Adapted from Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:809.

# Műtéttől függő kockázat

	<b>DVT (%)</b>	<b>95% CI (%)</b>	<b>Symptomatic PE (%)</b>	<b>95% CI (%)</b>
General surgery	24	23-26	1.6	1-2
Urologic surgery	10	6-15	9	3-19
Gynecologic surgery	16	13-19	1	0-3
Total hip replacement	44	42-47	3	2-5
Total knee replacement	27	22-32	—	
Hip fracture surgery	37	35-40	6	4-7

CI, confidence interval; DVT, deep venous thrombosis; PE, pulmonary embolism.

# Kockázati tényezők sebészi betegekben

Az egyes műtéti beavatkozások VTE kockázatát a beteg kora, a műtét időtartama, a feltárás nagysága, az anesztézia módja határozza meg.

A kockázatot az adott betegre jellemző kockázati tényezők növelik. Ezek lehetnek

1. veleszületett (genetikai, örökletes) zavarok,
2. különféle betegségek,
3. a beteg általános állapotát befolyásoló egyéb tényezők.

Míg az az 1. pont alatti zavar egész életen át fennáll, addig a 2. és 3. pontba tartozók rendszerint átmenetiek.

# VTE pathogenesis: a Virchow – triász a műtétes beavatkozások során

## – *stasis*

- csökkent vénás visszaáramlás (hanyatt fekvés, anaesthesia)

## – *plasma (hypercoagulabilitas)*

- gyulladás: pl. cytokinek → monocyta-TF expresszió; PAI-1↑
- thrombophiliák (új, ill. „határterületi”, pl. hcys, Lpa)

## – *érfal*

- rejtett, csak endothelt érintő sérülések, pl. torziós sebészi beavatkozás során, hydrodinamikai változások (pl. leszorítás)

*A VTE a perioperatív időszakban is multiaetiológiájú kórkép!*

# Műtét előtti thrombophilia szűrés

- Családi és saját kórelőzmény!
  - Korábbi műtétek, terhességek (vetélések)
  - Thromboemboliák
  - Kivizsgálni (genetikát kivéve) csak „egészségest” lehet
  - Recidiv thrombosisra *különösen* hajlamosít:
    - Kombinált FII/FV heterozygota
    - FVhomozygota
    - Perzisztáló aCL
- *Nagy thrombogenitású műtétnél nem szükséges endogen zavar társulása a manifeszt thrombosishoz!*

# Műtét előtti haemorrhagia-hajlam szűrés

- BleedMAP
  - Vérzés a kórelőzményben
  - Mitrális mechanikai műbillentyű
  - Aktiv rákos betegség
  - thrombocytopenia



# Műtét előtti haemostasis vizsgálat (vérzékenység)

- *Laboratóriumi vizsgálatok:* a thrombocyta szám (EDTA, sz.e. citrát) és az alvadási szűrőtesztek (prothrombin idő; PT, aktivált thromboplastin idő; APTT és thrombin idő; TT) minden idegsebészeti beavatkozás előtt, akkor is elvégzendők, ha a kórelőzményben nincs vérzékenységre utaló adat.
- A további – anamnesis és/vagy szűrőtesztek alapján – esetlegesen indokoltá váló aetiologiai vizsgálat már, speciális haemostaseologiai feladat.

## A perioperatív artériás és vénás thromboembolia kockázati csoportjai, antikoaguláns kezelés alatt álló betegekben, az indikációk alapján

	VKA kezelés indoka		
Kockázat	Mechanikai műbillentyű	Pitvari fibrillatio	VTE
Nagy	Bármilyen mitrális műbillentyű; régebbi típusú aorta műbillentyű; 6 hónapon belüli stroke vagy TIA	CHADS2 score: 5 - 6; 3 hónapon belüli stroke vagy TIA; Rheumás billentyűhiba	3 hónapon belüli VTE; Súlyos vagy többszörös thrombophilia;
Közepes	Kettős (bileaflet) aorta műbillentyű + AF, vagy megelőző stroke vagy (TIA) vagy hypertensio vagy diabetes vagy szívelégtelenség vagy > 75 év	CHADS2 score: 3-4	3-12 hónappal korábbi VTE Nem súlyos thrombophilia Recidív VTE Aktív malignus folyamat (6 hónapon belül oki vagy palliatív kezelés)
Kicsi	Kettős (bileaflet) aorta műbillentyű AF vagy egyéb, stroke-ra hajlamosító tényező nélkül	CHADS2 score 0 – 2 (kórelőzményben nincs stroke vagy TIA)	Egyszeri VTE > 12 hó; egyéb kockázati tényező nélkül

CHADS2 (Congestive Heart failure + Hypertension + Age + Diabetes + prior transient ischaemic attack or Stroke)  
 = pangásos szívelégtelenség: 1 pont – magasvérnyomás: 1 pont – kor > 75 év: 1 pont – diabetes: 1 pont – stroke: 2 pont; pitvari fibrilláló betegben, az antithrombotikus kezelésre az alábbi javaslatokat teszi: „0” score = aszpirin ; „1” = aszpirin vagy warfarin; „2” = warfarin. (Pfleger - Perioperatív VTE 2013)

## Fokozott vérzésveszéllyel járó műtétek és beavatkozások

<b>Az átlagosnál nagyobb vérzés várható</b>	
<b>A sebészeti szakág szerint</b>	<b>A beavatkozás/műtét neve szerint</b>
<b>Kardiológia/érsebészet</b>	<b>coronaria bypass, billentyű protézis, aorta aneurysma műtét, perifériás artériás bypass, minden nagyobb érműtét</b>
<b>Idegsebészet</b>	<b>Koonya- és gerincműtétek</b>
<b>Orthopaedia</b>	<b>Csípő és térd protézis</b>
<b>Onkológiai sebészet</b>	<b>Minden nagy műtét</b>
<b>Plasztikai sebészet</b>	<b>Rekonstrukciós műtétek</b>
<b>Urológia</b>	<b>Hólyag és prostata műtétek</b>
<b>Kis vérzés, halálos vagy súlyos következménnyel</b>	
<b>Idegsebészet</b>	<b>Minden, központi idegrendszert érintő műtét</b>
<b>Fül-orr-gégészet</b>	<b>Belső fül műtétei</b>
<b>Szemészet</b>	<b>Bulbus-megnyitó műtétek</b>
<b>A posztoperatív időszakban időszakban fokozott vérzésveszéllyel járó beavatkozások</b>	
<b>Nephrologia, urologia</b>	<b>Vese-, prostata biopszia</b>
<b>Kardiológia</b>	<b>Pacemaker implantatio *Coronaria stent</b>

# Kockázati kategóriákon alapuló antithrombotikus prophylaxis

1. Nem szükséges gyógyszeres, ill. speciális mechanikai prophylaxis, elegendő a korai felkeltés és gyakori járkáltatás.
2. Szükséges és alkalmazható a gyógyszeres prophylaxis, dózisa változhat és esetenként kiegészíthető/endő a mechanikai megelőzés eszközeivel.
3. Szükség lenne a gyógyszeres prophylaxisra, azonban vagy aktívan vérzik a beteg vagy a vérzés veszélye olyan nagy, hogy nem adható antithrombotikus gyógyszer.
  - mechanikai prophylaxis (minőség!):
    - intermittáló pneumatikus kompresszió (IPC),
    - nyomásgrádiens harisnya (GCS),
    - láb véna pumpa (VFP). értjük. Nem: és rugalmas harisnyák!

*Az egyes csoportok közt a falak nem merevek  
Csoportok vs risk assessment (RAM)*

# **Új elem: az „implementation” aktív módszerekkel történő növelésének hangsúlyozása**

**Minden alapellátást nyújtó kórházban hivatalos, hatékony VTE prophylaxis-stratégia kifejlesztése javasolt (1A) – a Nemzeti Irányelv alapján/összhangban (4.Magyar Antithrombotikus Irányelv)**

**Helyi, intézeti VTE prophylaxis stratégia (protokoll) írott formában (1C)**

**Javasolt a tromboprofilaxis betartását növelő stratégiák alkalmazása:**

- számítógépes döntési stratégiák használata (1A)
- előre nyomtatott utasítások (1B)
- időszakos ellenőrzés és feedback (1C)
- a passzív módszer, mint egyedüli stratégia nem ajánlott a tromboprofilaxis hatékonyságának növelésére
  - oktatási anyag terjesztése, összejövetelek szervezése (1B)

# A kategóriák fogalmai

- „*Nagy műtét*”: valamely testüreg megnyitásával vagy jelentős szövetroncsolással járó, esetenként életfontosságú szervek működését befolyásoló, rendszerint általános anesztéziában és műtőhelyiségben végzett beavatkozás, amelyet követően a beteg többnyire legalább 24 óráig az ellátó intézetben marad.
- „*Kis műtét*” során csak bőr, nyálkahártya és kötőszövet átmetszésre kerül sor, helyi érzéstelenítésben, ill. ambulánsan végezhető. „Kis műtét” tehát általában minden olyan beavatkozás, amihez nincs altatásra és anesztézia jelenlétére szükség és nem kerül testüreg megnyitására sor.
- Nem része a meghatározásnak, de iránymutató lehet a beavatkozás időtartama is: „nagy műtétnél” általában 30 percnél hosszabb, „kis műtétnél” 30 percnél rövidebb.

# Intenzív osztályos kockázatbecslés

- minden betegnél, rutinszerűen elvégzendő a lehető legteljesebb VTE kockázatfelmérés
- a közepes vagy nagy kockázati csoportba kerül (az aktív vérző, ill. vérzékeny betegek kivételével a nagy többség) LMWH (esetleg:)UFH thromboprophylaxis.
- az ITO-n tartózkodás teljes ideje alatt, ill. a kockázat további fennállása esetén ilyen értelmű javaslattal kell a beteget általános osztályra kihelyezni.
- Kórházi, intézeti, helyi protokollok

# Súlyos kockázatú betegek

- Pangásos szívelégtelenség, súlyos légzési elégtelenség, aktív daganatos betegség, gyulladásos bélbetegség, akut ideggyógyászati kórkép, szepszis.
- Gyógyszeres prophylaxis: LMWH, UFH, fondaparinux (mindhárom 1A).
- Daganatos betegeknél a rutinszerű gyógyszeres (LMWH) megelőzés akkor (ez azonban az esetek jelentős hányada) ajánlott, ha egyéb kockázati tényező (pl. ágyhoz kötöttség, műtét stb.) is fennáll.
- *Nem ajánlott: dextran, aszpirin etc.*



# Sebészi prophylaxis

<b>1.</b>	<b>Prophylaxis</b>	<b>Korai felkeltés, gyakori járkáltatás</b>
	<i>Betegek, műtétek</i>	Kis thrombosis kockázatú betegek, kis műtétei/beavatkozásai (pl. általános sebészet, érsebészeti kis- és nagyműtétek egyéb kockázat nélkül, nőgyógyászati és egyéb laparoscopia, egyéb kockázati tényező nélkül, hugycsön keresztüli műtétek, kis VTE kockázatú urológiai beavatkozások, térd atrhroplastica, elektív gerincsebészet egyéb kockázati tényezők nélkül, alsó végtag izolált sérülése, kisebb, végtagot nem érintő égés, immobilitással, sepsissel, légzési-keringési elégtelenséggel nem járó belgyógyászati, nem-malignus kórképek).
<b>2.</b>	<b>Prophylaxis</b>	<b>Gyógyszeres (LMWH, UFH, fondaparinux, esetenként VKA, rivaroxaban, dabigatran)</b>
	<i>Betegek, műtétek</i>	Közepes és nagy kockázatú betegek; nagy műtétek, pl. általános sebészet akár benignus, akár malignus kórképről van szó, érsebészet nagy műtétei, ha egyéb kockázati tényező is fennáll, nőgyógyászati nagy és onkológiai műtétek, ill. laparoscopus is, ha egyéb tényező is van, nagy és nyílt urológiai műtétek, bármilyen laparoscopus beavatkozás egyidejű, egyéb kockázat meglétekor, minden gyomorszűkítő műtét (nagyobb dózis!), minden nagy mellkasebészeti beavatkozás, CABG, elektív csípő- és térd-prothesis, combnyaktörés, gerincműtét (egyéb kockázati tényezők esetén), ill. minden, egyéb nagy idegsebészeti műtét, nagyobb sérülések (ellenjavallat hiányában), akut gerincvelő sérülés, az elsődleges haemostasis helyreállta után, alsó végtagot érintő vagy kiterjedt égés, ill., ha egyéb VTE kockázati tényező, mint immobilitás, femoralis kanül, végtag sérülés, kóros túlsúly, idős kor stb. fennáll, légzési és keringési elégtelenségben szenvedő betegek, VTE a kórelőzményben, sepsis, daganat, akut ideggyógyászati kórkép, gyulladásoos bélbetegség, közepes és súlyos kockázatú, intenzív osztályon kezelt betegek.
<b>3.</b>	<b>Prophylaxis</b>	<b>Gyógyszeres (LMWH, UFH, fondaparinux, esetenként VKA) és mechanikai (IPC, GCS)</b>
	<i>Betegek, műtétek</i>	Igen nagy kockázatú betegek és/vagy műtétek, pl. általános sebészeti betegek több kockázat fennálltakor, nagy idegsebészeti beavatkozás, különösen nagy thrombosis kockázattal.
<b>4.</b>	<b>Prophylaxis</b>	<b>Csak mechanikai (IPC, GCS, esetenként VFP)</b>
	<i>Betegek, műtétek</i>	Minden, aktívan vérző beteg vagy nagy vérzéses kockázatú beteg, akiben az antikoagulálás abszolút ellenjavallt; a kategória ezen feltételek fennálltaig érvényes, tehát megszüntével a betegek átsorolhatók az 1 vagy 2-be. Pl. általános sebészet, nőgyógyászat, urológia, mellkasebészet, CABG, elektív csípő-, és térdprothesis, traumát szenvedett beteg, aktív vérzés vagy nagy vérzésveszély esetén, nem teljes gerincvelő sérülés esetén, ha CT-vel vagy MRI-vel spinális haematoma igazolódott, égés, belgyógyászati, onkológiai betegek a fenti feltételek (vérzés, vérzésveszély) esetén.

# Sebészi prophylaxis, újdonságok

- Gyomorszűkítő műtét – rutinszerűen LMWH (szokottnál nagyobb adag, obesitas miatt) (1C)
- Mellkas-sebészet – LMWH (1C)
- Időben kiterjed prophylaxis – csípő-, térdprothesis, daganatsebészet: 4-5 hét
- Kezdés – műtét előtt/után (idegsebészet, trauma: mindig után – a primaer haemostasis helyreálltával)
- Ha műtét előtt
  - Műtét után 4-6 h féladag
  - Műtét estéje: teljes adag
- Kis kockázat – nem kell gyógyszeres védelem (1A)
- Rutinszerű eszközös thrombosis szűrés nem szükséges
- Folyamatos kategória újraértékelés thrombgenitás/vérzékenység szempontjából

## *Neuroaxialis érzéstelenítés és peripheriás idegblokád*

- a thrombocyta szám  $\geq 50$  G/L (és jó a thrombocyta funkció), az INR  $\leq 1,5$ , az APTI  $\leq 45$  s
- Vérzékenység minden formájában ellenjavallt
- LMWH prophyl. + 12 h, therap.: + 24 h
- Thr. gátlók: 7-10 nap (ASA nem?)
- OAC: 3-5 nap
- Fondaparinux: + 6 h
  - Epiduralis kanül eltávolítása: postinj. +36 h – 12 h
- Direkt thrombin gátlók: 10-24 h

# A vénás thromboembolia kezelése

- Antikoaguláns:
  - LMWH : 0,7-1.3 aXa 1x, 1,0-2,0 axA napi 2x. + 4h
  - UFH – (veseelégtelenség): 5000 E iv, majd 30 000 E 1.nap, majd 18 E/kg/h
  - Fondaparinux 5 mg < 50 kg, 7,5 mg 50-100 kg, 10 mg > 100 kg.
- Invazív therapia
  - Lokális lysis (ha minden van feltétel megvan!) fragmentálással
  - Szisztémás lysis
  - Csak: PE std. III-IV, ill. végtag elvesztés, veseleállás, stb.
- Műtét közbeni embolia: u.így (kilégzett CO2 esés)

# Antithrombotikus (antikoaguláns és/vagy antithrombocytá) kezelés alatti műtét

- a beavatkozás halasztható – elhalasztjuk a beavatkozást, közben csökkentjük vagy átmenetileg el is hagyjuk a véralvadásgátló adását.
- a beavatkozás nem halasztható - felfüggesztjük az alvadásgátló hatását (pl. friss fagyasztott plasmával, protaminnal, thrombocytá suspensioval, K-vitaminnal) vagy,
- amennyiben a véralvadásgátló kihagyásának abszolút ellenjavallata van (pl. mechanikai műbillentyű esetén), terápiás vagy csökkentett dózisú, rövidebb hatású antikoagulánsal (heparinok) folytatjuk azt, mivel hatásukat gyorsabban és biztosabban tudjuk módosítani, adott esetben felfüggeszteni.
- Először: thrombosis veszély
- Másodszor: vérzésveszély

# Antikoaguláns- antiplatelet

- VKA:
  - Újrakezdés:
    - Warfarin 5-10 mg, másnap vagy aznap este
    - Acenokumarin: 2-4 mg, másnap esteFigyelembe veendő: vérzésveszély, reoperáció stb.
  - VKA alatti műtét:
    - INR: 1.5-2.0, ha jól látható, uralható vérzés várható csak
    - Nem javasolt: ahol kis vérzés is nagy bajt csinálhat, rejtett vérzés
- Antiplatelet
  - Általában felfüggeszthető, kivéve:
    - stent <6 hó, AMI < 3 hó
  - Újrakezdés: másnaptól
- Kombinált: mint külön-külön

## Az egyes antithrombotikumok hatásának kezdete és a teljes hatás eléréséhez szükséges idő

Hatóanyag	Felezési idő	A hatás kezdete	A teljes hatás elérése	A hatás lecsengése
Warfarin	36 - 42 óra	2-3 nap	3-5 nap	4-6 nap
Acenokumarin	8- 11 óra	1-2 nap	2-4 nap	3-5 nap
Phenprocoumon	140-160 óra	48-72 óra	3-4 nap	3-5 nap
Rivaroxaban	7-11 óra	Kb. 1	2-4 óra	
LMWH	4 – 5 óra	Fél-egy óra	3-5 óra (!)	12-24 óra
UFH	45 perc	Percek	folyamatos	6 óra
Aszpirin	15-20 perc	Percek	1-2 óra	7 nap
Clopidogrel	8 óra	Órák	3-7 nap	2-3 nap
Dipyridamol Dipyridamol + aszpirin	10 óra 15-20 perc	Percek	1-2 óra	7 nap
Dabigatran	8-10 óra	Fél óra	2 óra	1 nap

## Az új orális alvadásgátlók (NOAC) hatásai a thrombophilia szűrővizsgálatokra

Thrombophiliás tényező	Laboratóriumi módszer	Közvetlen IIa gátló	Közvetlen FXa gátlók
Antithrombin	FIIa-meghatározáson alapuló teszt FXa-meghatározáson alapuló teszt	↑ (IIa alapú assay során) ∅	∅ ↑
Protein C aktivitás	Alvadási teszt Chromogen szubsztrát	↑ ∅	↑ ∅
Protein S aktivitás	Alvadási teszt	↑	↑
Lupus anticoaguláns	aPTI	↑	↑



## **D-dimer meghatározás értékelhetőségét korlátozó körülmények**

<b>A D-dimer meghatározás specificitását és pozitív előrejelző értékét csökkentő tényezők</b>	<b>A D-dimer meghatározás szenzitivitását csökkentő tényezők</b>
<b>közelmúltban zajlott trauma, műtét fertőzések (pneumonia stb) stroke kiterjedt égés daganatos alapbetegség terhességben, gyermekágyi időszak nagyon idős kor</b>	<b>Kis, izolált thrombus Tünetek és meghatározás közt túlságosan sok idő telt el egyidejű heparin vagy VKA kezelés esetén.</b>

# ***UFH-LMWH-VKA kezelés és invazív beavatkozás, thrombolysis***

- Amennyiben az invazív beavatkozás nem halasztható az antikoagulálás befejezése utáni időszakra, a VKA adagja úgy csökkentendő, hogy az INR  $\leq 1,7$  legyen
- Ez esetben a műtét vagy a thrombolysis (pl. stroke esetén) is biztonságosan elvégezhető.
- UFH kezelésnél  $\leq 1,2$  aPTI rátánál szűnik meg a gyógyszer okozta vérzésveszély.
- Prophylactikus adagú LMWH nem zárja ki a beavatkozást,
- Terápiás adagú LMWH esetén anti-Xa meghatározással kell meggyőződni a gyógyszer hatásának megszűntéről.
- A gyógyszerek spontán kiürülésének, a veseműködésre is korrelált várható időtartamának kivárása a stroke thrombolysis indikálhatóságának szűk időkorlátja miatt értelemszerűen nem járható út.

# Néhány gyakorlati szempont NOAC kezelésnél

Laboratóriumi ellenőrzés	Anti-IIa gátló	Anti-Xa gátló (rivaroxaban)
Mintavétel ideje: völgykoncentráció (a gyógyszer bevitelétől számítva)	10-16 h	8-16 h (2x15 mg/nap) 18-30 h (1x20 mg/nap)
Tájékoztató tesztek	aPTI, ECT, TI	PI, aPTI
Specifikus teszt	dabigatranra kalibrált hígított TI (Hemoclot®)	rivaroxabanra kalibrált PI (Neoplastin) vagy anti-Xa meghatározás
Fokozott vérzésveszély	aPTI 2x↑ Hemoclot: > 200 ng/ml ECT: 3x↑	Nincs egyértelmű korreláció
Gyógyszerhatás valószínűtlen	Normális aPTI, Hemoclot, ECT	Normális PI, aPTI
<b>Vérzézés szövődmény kezelése</b> <b>Enyhe</b>  <b>Kp. súlyos → életveszélyes</b>	a következő adag késleltetése; alvadásgátlás felfüggesztése; vérkép, veseműködés követése (CrCl); helyi (sebészi) vérzéscsillapítás, mérés a „völgyben” eddigiek + szisztémás kezelés, <i>haemodialysis (4 h alatt kb. 70 % távolítható el),</i> * PCC, vagy APCC 30-50 E/kg iv; rFVIIa (90-120 ug/tskg iv) sz.e. ismételni, kiegészítő: tranexamsav: 10-15 mg/kg iv	A következő adag késleltetése; alvadásgátlás felfüggesztése; helyi (sebészi) vérzéscsillapítás  Mint dabigatrannál, kivéve dialysis
<b>Invazív beavatkozások</b>	Ischaemiás stroke – thrombolysis? aPTI, ECT, Hemoclot TI-érték <i>normalizálódása</i> után	

## Az antithrombotikus készítmények fontosabb mellékhatásai

- **Vérzés**
  - mindegyik: túladagolás/túlérzékenység/locus minoris resistentiae
- **Thrombosis → vérzés → necrosis**
  - **kumarin > heparin >> LMWH (HAT/HIT)**
- **Rezisztencia**
  - **kumarin (CY2C9 polymorphizmus)**
  - **heparin (AT-hiány)**
  - **antithrombocytá**
    - **ASA: non-responderek, - rezisztensek**
- **Allergia**
  - **korai típusú: urticaria, asthma, anaphylaxia (thrombolyticumok, heparin)**
  - **kései típusú: eczema-szerű, infiltrált vagy bullusos plaque-ok**  
**(heparin, LMWH, kumarin, antithrombocyták)**

---

- **Egyéb**
  - **hajhullás, GI tünetek, paraesthesiák, hidegtűrés csökkenése, hörgő/légcső meszesedés, cholesterolin mikroembolisatio: “bíbor ujjak” (kumarin),**
  - **osteoporosis (heparinok),**
  - **leukopenia (ticlopidine >> clopidogrel)**
  - **transaminase emelkedés (heparin, LMWH, dabigtran)**

## Antithrombotikus készítmények mellékhatásai: terápiás lehetőségek

- Kumarin rezisztencia/allergia:
  - warfarin, phenindione, rivaroxaban, dabigatran, LMWH, antiplatelet kiegészítés
  - genotypus meghatározás
  - kumarin okozta hajhullás (Q-vitamin?)
- ASA intolerancia/rezisztencia:
  - clopidogrel (esetleg ticlopidine)
- Heparin rezisztencia
  - AT kiegészítés
- heparin allergia
  - LMWH (ritkán válik be), danaparoid, hirudin
- HIT
  - Danaparoid, direkt thrombin inhibitorok

# ÁRNYOLDALAK, a HELYTELEN antikoaguláns kezelések mellékhatásai: kumarin necrosis

- 76 é nő: hólyag tumor +MVT.
- Th.:
  - 3 mg acenokumarin /másnaponta 2500 E dalteparin
  - 24 h-n belül: kumarin necrosis
- Labor:
  - FVII: 1 % alatt
  - PC: 1 % PS: 4 %
- Therapia:
  - APC (Xigris) + LMWH
- Költség:
  - ≈ 3 M Ft



# ÁRNYOLDALAK, antikoaguláns kezelések mellékhatásai: heparin indukálta thrombocytopenia

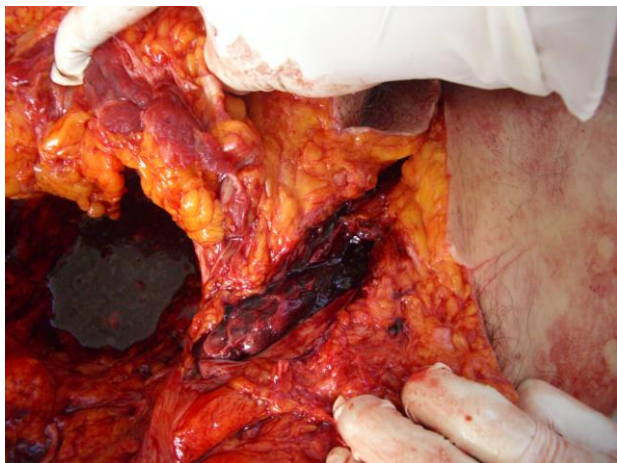
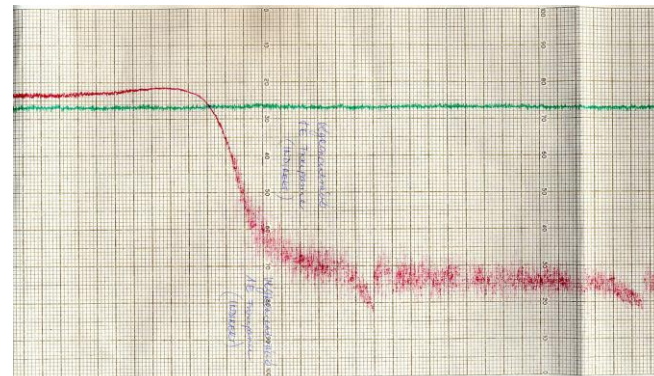


79 é ffi, stroke,  
LMWH (2x0.4 ml),  
Thr.:

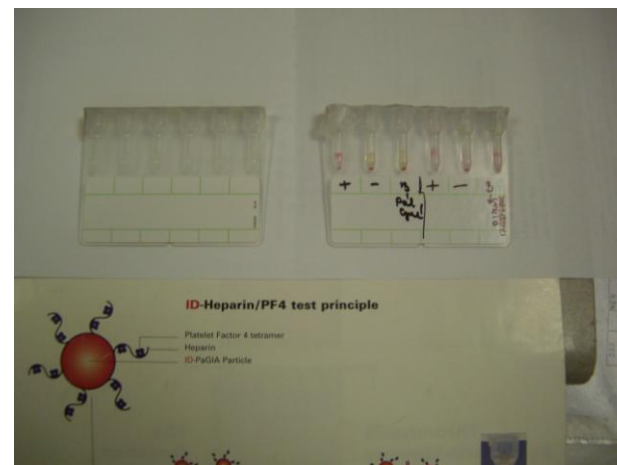
0.nap: 264 G/L,  
5.nap: 48 G/L

Th.: felfüggesztés,  
danaparoid 2x1500 E;  
2x750 E.

72 h múlva livid láb,  
kiterjedt thrombosis,  
majd exitus letalis  
(card.elégtelenség).



HIT-ben:  
Danaparoid,  
Fondaparinux,  
hirudin



## Az antithromboticumok hatásának felfüggesztése

Készítmény	A hatás felfüggesztése	Megjegyzés
Kumarin (warfarin, dikumarin)	PCC, 25-50 IU/tskg vagy 4000 E vagy rFVIIa 1,0 mg, vagy 80-90 µg/tskg <i>mindkét esetben</i> kiegészítve: 5-10 mg K-vitamin iv, sz.e. 12 h múlva ismételve	Ha PCC nem érhető el, FFP 10-15 ml/tskg A K-vitamin lassan 0,5-1,0 mg/min alatt adható csak be A „rebound” hatás felismerésére az első 24 órában 6 óránként INR mérés
LMWH	Protamin sulphat 1 mg minden 1 mg LMWH-ra számítva PCC (FEIBA) rFVIIa	A protamin sulphat csak részlegesen közömbösíti, lassan (< 5 mg/min) adható be bronchoconstrictio és hypotensio veszélye miatt PCC, rVIIa súlyos vérzés, gyors hatás esetén fontolandó meg
UFH	Protamin sulphat 1 mg/100 IU UFH	FFP ellenjavallt Lassan adandó (ld.fent)
Pentasaccharid	rFVIIa 30-90 µg/tskg	
Direkt thrombin gátlók	Nincs specifikus antidotum DDAVP 0,3 µg/tskg, 20-25 perc alatt 100 ml salsolban rFVIIa (30-90 µg/tskg)	Hyponatraemia, intracranialis nyomásnövekedés, görcsök léphetnek fel
Oralis thrombin gátló (dabigatran)	Nincs specifikus antidotum rFVIIa (30-90 µg/tskg)	A hatás néhány óra alatt lecseng, rFVIIa csak azonnali felfüggesztés igényével
Oralis Xa-gátlók (rivaroxaban, apixaban, edoxaban stb)	Nincs specifikus antidotum rFVIIa (30-90 µg/tskg)	A hatás néhány óra alatt lecseng, rFVIIa csak azonnali felfüggesztés igényével
Aspirin	1 E apheretizált (4 E poolozott) thrombocyta suspensio DDAVP 0,3 µg/tskg, 20-25 perc alatt 100 ml salsolban rFVIIa (30-90 µg/tskg)	1 E thrombocyta suspensio = 1 E apheretizált vagy 4 E poolozott thrombocyta DDAVP esetleg rFVIIa megfontolandó
ADP-receptor gátlók (clopidogrel, prasugrel, cangrelor)	2 E apheretizált (8 E poolozott) thrombocyta suspensio DDAVP 0,3 µg/tskg, 20-25 perc alatt 100 ml salsolban rFVIIa (30-90 µg/tskg)	DDAVP esetleg rFVIIa megfontolandó

Lokális haemostypticumok	<p style="text-align: center;"><b>Megjegyzések</b></p> <p style="text-align: center;">4. táblázat. <b>Lokális vérzéscsillapítás lehetőségei idegsebészetben</b></p>
Vatta, géz	Mechanikai (nyomás) +t szöveti thromboplastin forrás, ill. felszabadulás elősegítése. izomeredetű vérzésben lehet hatásos
Gelatin szivacsok	Sertés bőrből származik, mechanikai, tömegének közel 50x-esét absorbeálja és eredeti tömegének 200x-osára duzzadhat. Átjuthat a vérkímélő eszközök szűrőjén! Szárazon vagy fiziológiás sóval átitatva.
Collagen (microfibrillaris szerkezet)	Borjúbőr kivonat, szorosan tapad a felszínhez, kismértékben duzzad. Ideális felszín. Súlyos thrombocytopenia esetén hatástalan. Felszívódási ideje 3 hónap. Szárazon alkalmazandó.
Cellulóz (oxidizált, regenerált)	Polyanhydroglucuron-sav, növényi eredetű. Feloldás után (egyenes vagy csavart) rostokban regenerálódik, amit géz közt fognak fel. Szárazon alkalmazandó, felszívódási ideje: 2-4-8 hét. Vérral találkozáva sötétbarna színű gél. Lokálisan savas: baktericid. Fizikai és kémiai úton is segíti a haemostasist. Rejtett helyekre is bejutnak, szabálytalan felszíni formákhoz is alkalmazkodnak.
Thrombin (bovin, humán poolozott ls rekombinált)	Fibrinogen-fibrin átalakulást katalizálja. Por, szivacs, spray formájában is rendelkezésre áll. Néhány percen belül hatásos. A bovin thrombin antitest képződést válthat ki (néhány fatális kimenetelt is leírtak), prion átvitel veszélye állhat fenn. Lokálisan fokozhatja a fertőzésveszélyt, idegentest reakciót válthat ki. Nagyérbe jutva thrombosit okozhat.
„Csontviasz” (méhviasz + isopropyl palmitinsav)	Csontfelületen hatékony, azonnali vérzéscsillapítást eredményez; gátolja a csontképződést, fokozza a fertőzés veszélyét, idegentest reakció. Továbbfejlesztett formája a vízdékony alkalikus copolymer esetén a fenti mellékhatások nem vagy alig jelennek meg.
Humán plasma thrombin bovin gélben („folyékony” ragasztó)	Egyesíti a mechanikai és a biokémiai haemostasist; krém formájában, nedves szivaccsal kell a felületre juttatni. Jelenleg az egyik legszélesebb körben alkalmazott helyi vérzéscsillapító.
Fibrin-„két komponensű” ragasztók	(a) komponens: fibrinogent, FXIII-at, aprotinint, fibronectint, plasminogent, cryopraecipitatumot (b) komponens: thrombint és kalciumot tartalmaz. Újabb változata aprotinin- mentes. Széleskörű alkalmazás (szövetgyógyulás liquorsorgás megelőzés, csontdarabok rögzítése stb.) Nem szükséges hatásához szervezeten belüli thrombin képződés.
Microporusus hemospherium	100 %-ban növényi alapanyagú polysaccharida (keményítő), biocompatibilis, nem lázkeltő, nincs hőhatás, 24-48 órán belül felszívódnak, elsőgítik a normál alvadási folyamatokat Nincsenek nagyobb tanulmányok; nincs elegendő adat arra, hogy megduzzadása esetén milyen koponyaűri nyomásfokozódást okozhat
LASER	Egyidejű minimális roncsolás és coagulatio miatt lokális vérzéscsillapító technikaként is felfogható. A különböző hullámhossznak megfelelő absorptio, áthatoló képesség, szórás.



# Heparin-indukálta thrombocytopenia (HIT)

- LMWH ritkábban
- Megelőzése, illetve idejekorán felismerés: a kezelés előtt és a 4-6.nap táján történjen vérkép/thrombocytá szám mérés, ha tartósabb adásról van szó a 14. napig legalább még egy, majd havonta.
- Előfordulás: a szívsebészeti és az ortopédiai, nagy műtéten átesett betegek esetén várható leginkább, ezért ezen betegeknél a 14. napig 2-3 naponta vérképet kell ellenőrizni. Ha a beteg korábban már részesült heparin kezelésben, különösen a megelőző 3 hónapban, a thrombocytopenia órákon belül is létrejöhethet.
- CPPT: majd labor. CPPT elemei: thrombocytopenia, annak időbeni jelentkezése a heparin kezelés indításához viszonyítva, thrombosis (beleértve a bőrelhalást is) és az egyéb okból kialakuló thrombocytopenia nagy valószínűséggel történő kizárása
- Ha a HIT gyanú (klinikum, illetve kiindulási thrombocytá szám 30-50 %-kal vagy <100 G/L csökken), az UFH/LMWH-t azonnal el kell hagyni és egyidejűleg alternatív antikoagulánst indítani (hirudin, danaparoid, argatroban, esetleg fondaparinux).
- NOAC? VKA nem!

# NOAC – sürgősségi beavatkozások I

- Tisztázandók:
  - A gyógyszer bevitelének időpontja
  - a veseműködés
  - a beavatkozás vérzéscsökkentő kockázata
  - a vérlemezke szám és az alvadási paraméterek.
- Döntés: személyre szabott:
  - várakozástól a haemostypticummal történő felfüggesztésen át (dabigatran: haemolysis is).

# NOAC – sürgősségi beavatkozások II

- Elektív beavatkozás:
  - ún. „1-2-3-szabály” követendő:
    - CrCl normál: 1 nap
    - CcCl 50-79 ml/min : 2 nap
    - CrCl 30-49 ml/min: 3 nap kihagyás
    - fokozott vérzéses kockázatú beavatkozásnál: x2
    - Heparin „bridging”: egyéni megítélés, ha igen, a NOAC kezelést a heparinhatás megszűntekor indíthatjuk újra.
    - Rövid felezési idők miatt speciális kezelés (pl. faktorkészítmények adása) többnyire nem szükséges.
- Thrombolysis:
  - pl. NOAC (feltételezett) szedése alatt bekövetkező stroke, amennyiben az érzékeny laboratóriumi tesztek nem utalnak gyógyszerhatásra a thrombolysis nem ellenjavallt.
  - Ha csak nyomokban is megvannak a hatás jelei, a thrombolysis ellenjavallt

1 pont	2 pont	3 pont	5 pont
Kor (41-60 év)	61-74 év	≥75 év	Stroke (< 1 hónap)
Kisműtét	Arthroscopos műtét	Kórelőzményben VTE	Elektív alsó végtagi arthroplastica
Elhízás (BMI >25)	Nagy (>45 perc, nyílt) műtét	Családi kórelőzményben VTE	Csípő, medence vagy lábtörés
Lábduzzanat	Laparoscpos műtét (>45 perc)	FVLeiden mutáció	Akut gerincsérülés (<1 hónap)
Visszeresség	Malignus kórkép	FIIG20210A	
Terhesség vagy gyermekágy	Ágyhoz kötöttség (>72 óra)	Lupus antikoaguláns	
Visszatérő vetélés, nem ismert okból	Gipszkötés miatt immobilis beteg	Antikardiolipin antitestek	
Fogamzásgátló, hormon substitutio	Centralis vénás katéter	Magas homocystein szint	
Spesis (< 1 hónap)		Heparin indukálta thrombocytopenia	
Súlyos tüdőbetegség, tüdőgyulladás (<1 hónap)		Egyéb veleszületett vagy szerzett thrombophilia	
Kóros légzési funkció (COPD)			
Akut myocardialis infarctus			
Kongesztív szívelégtelenség (<1 hó)			
Gyulladásos bélbetegség			
Ágyhoz kötött belgyógyászati beteg			

## Caprini féle kockázatfelmérés

# Kiket? ACCP-2012 Általános, hasi-medencei sebészet...

3.6.1. Nagyon kis VTE kockázat (< 0.5%; Rogers score <7; Caprini score, 0), nem szükséges gyógyszeres (G 1B) vagy mechanikus (Grade 2C) megelőzés, csak korai felkeltés.

3.6.2. Kis VTE kockázat (≈ 1.5%; Rogers score, 7-10; Caprini score, 1-2), mechanikai prophylaxis, (IPC), mintsem nem (G 2C) .

3.6.3.kp. Kockázat (≈ 3.0%; Rogers score, >10; Caprini score, 3-4) és nincs vérzésveszély LMWH (G 2B low-dose (LDUH) (G 2B), vagy mechanikai prophylaxis, IPC (G2C) mintsem ne legyen

*Megj.: 7-ből 3 szerző erősebb (1B) javaslatként fogalmazta meg az LMWH/UFH adását!*

Rogers' score

Risk Factor	Risk Score	Points
Operation type other than endocrine		9
Respiratory and hernic		
Thoracoabdominal aneurysm, embolectomy/ thrombectomy, venous reconstruction, and endovascular repair		7
Aneurysm		4
Mouth, palate		4
Stomach, intestines		4
Integument		3
Hernia		2
ASA physical status classification	3, 4, or 5	2
		1
Female sex		1
Work RVU		
> 17		3
10-17		2
Two points for each of these conditions		2
<b>Disseminated cancer</b>		
<b>Chemotherapy for malignancy within 30 d of operation</b>		
Preoperative serum sodium . 145 mmol/L		
Transfusion . 4 units packed RBCs in 72 h before operation		
Ventilator dependant		
One point for each of the conditions		1
Wound class (clean/contaminated)		
Preoperative hematocrit level < 38%		
Preoperative bilirubin level < 1.0 mg/dL		
Dyspnea		
Albumin level < 3.5 mg/dL		
Emergency		
Zero points for each of these conditions		0
ASA physical status class		1
		1
Work RVU , <10		
Male sex		

**Kissé mintha bonyolult lenne, igaz azonban, hogy sebészeknek készült, akiknek szeretnek sokat számolni és írni...**

# A kockázati kérdőívek értékelése sebészi thromboprophylaxis kapcsán

VTE kockázat	Pontérték	Ajánlás
Igen kis kockázat (<0,5 %)	Rogers: <7; Caprini: 0 Dávid: 0	Korai járkálás
Kis kockázat (≈ 1,5 %)	Rogers: 7-10; Caprini: 1-2; Dávid: immobilis vagy csökkent mobilitás +1	Mechanikai védelem
Közepes- (≈ 3%) és nagy (≈ 6) kockázat	Rogers: >10; Caprini: 3-4; Dávid: immobilis vagy csökkent mobilitás +1	Gyógyszeres védelem vagy (ellenjavallat esetén) mechanikai

# VTE megelőzés sebészeti, nem ortopédiai betegekben I

- *VTE kockázat elenyésző* (Caprini = 0), nem szükséges gyógyszeres megelőzés, a korai felkeltésen kívül, ugyanis az antikoaguláns okozta hátrány (4-10 vérzés/1000 beteg mintegy tízszeresen meghaladja az azonos számú betegre vonatkozatható 0-3, nem végzetes VTE-át).
- *VTE kockázat kicsi* (Caprini = 1-2), de a vérzéses kockázat jelentős: mechanikai megelőzés indokolt, mivel az antikoaguláns okozta vérzéses kockázat (19/1000 beteg, szemben a VTE 13/1000 beteg kockázatával).
- *VTE kockázat közepes* (Caprini = 3-4) és nincs fokozott vérzésveszély, gyógyszeres prophylaxis, a kétszer annyi VTE kerül ezáltal megelőzésre, mint vérzéses szövődmény.
- *VTE nagy kockázat* (Caprini >5, Rogers >) esetén, ha nincs fokozott vérzésveszély a gyógyszeresen 1-8 PE halált lehet megelőzni.
- *VTE megelőzés daganatsebészetben*: időben elnyújtott (4 hét) gyógyszeres megelőzés javallt.  
*Az EINSTEIN tanulmányban tumoros betegekben is kedvezőek voltak a tapasztalatok.*

# VTE megelőzés sebészeti, nem ortopédiai betegekben II

- *Szívsebészeti beavatkozások* esetén, szövődménymentes esetekben elegendő az intermittáló pneumatikus kompresszió (IPC), elhúzódó, szövődményes műtét utáni időszakban gyógyszeres (is).
- *Mellkasi sebészet*: gyógyszeres és IPC megelőzés javasolt.
- *Gerinc és idegsebészet*: IPC, amíg a vérzés veszélye jelentős, majd gyógyszeres megelőzés.
- V. cava inf. szűrők nem javasoltak elsődleges megelőzésre.



# A megelőzés eszközei:

- Vérzésveszély nélkül: LMWH (daganatos betegekben \*kizárólagosan), a többi esetben LMWH, esetenként UFH.
- Egyidejű, jelentős vérzésveszély esetén mechanikai prophylaxis, amíg fennáll, csökkenésével gyógyszeres megelőzésre kell áttérni.

# Ortopédiai műtétek thromboprophylaxisa

## I

- Ellenjavallat hiányában, nagyobb műtétek (csípőprotézis, térdprotézis, medencetörés) esetén javasolt a gyógyszeres megelőzés.
- Eszközei: LMWH, fondaparinux, dabigatran, rivaroxaban, apixaban. A megelőzés kezdete legalább 12 órával a műtét előtt kezdődjön, a műtét utáni első injekciót 12 órával azt követően kapja.
  - (Megj.: az ACCP-9 ajánlásban a VKA és az aszpirin is szerepel az ajánlások között).

# Ortopédiai műtétek thromboprophylaxisa

## II

- A kórházi kezelés ideje alatt a gyógyszeres megelőzés lehetőség szerint mechanikaival (megfelelő minőségű IPC) is kiegészítendő, illetve amennyiben a vérzésveszély magas, önmagában alkalmazandó.
- A megelőzés időtartama: 35 nap. V. cava inf. filter nem javasolható, akkor sem, ha ellenjavallt a thromboprophylaxis mindkét formája és nem javasolt tünetmentes betegben a sorozatos KDUH követés sem.
- *Az ACCP-9 nem tartja szükségesnek a thromboprophylaxist izolált alsó végtagi sérülés esetén (még immobilizáláskor sem), illetve térd arthroscopiánál, ha nem volt a betegnek korábbi thrombosisa.*

# Baleseti sebészet

- Súlyos traumát szenvedett betegek thrombosis (gyógyszeres vagy mechanikai; IPC) védelemben részesítendőek.
- Nagy VTE kockázat esetén a gyógyszeres megelőzést mechanikaival is ki kell egészíteni, ha pl. alsó végtag sérülés miatt, nem ellenjavallt.
- Nagy vérzéses kockázatnál mechanikai, a kockázat múltával (haemostasis paraméterek) gyógyszeres prophylaxis adandó.
- Nem javasolható IVC filter és konkrét indikáció nélkül a sorozatos KDUH követés sem.



## Néhány gyakorlati adat NOAC kezelésnél

Laboratóriumi ellenőrzés	Anti-IIa gátló	Anti-Xa gátló (rivaroxaban)
Mintavétel ideje: völgykoncentráció (a gyógyszer bevitelétől számítva)	10-16 h	8-16 h (2x15 mg/nap) 18-30 h (1x20 mg/nap)
Tájékoztató tesztek	aPTI, ECT, TI	PI, aPTI
Specifikus teszt	dabigatranra kalibrált hígított TI (Hemoclot®)	rivaroxabanra kalibrált PI (Neoplastin) vagy anti-Xa meghatározás
Fokozott vérzésveszély	aPTI 2x↑ Hemoclot: > 200 ng/ml ECT: 3x↑	Nincs egyértelmű korreláció
Gyógyszerhatás valószínűtlen	Normális aPTI, Hemoclot, ECT	Normális PI, aPTI
Vérzéses szövődmény kezelése Enyhe  Kp. súlyos → életveszélyes	a következő adag késleltetése; alvadásgátlás felfüggesztése; vérkép, veseműködés követése (CrCl); helyi (sebészi) vérzéscsillapítás, mérés a „völgyben” eddigiek + szisztémás kezelés, <i>haemodialysis (4 h alatt kb. 70 % távolítható el),</i> * PCC, vagy APCC 30-50 E/kg iv; rFVIIa (90-120 ug/tskg iv) sz.e. ismételni, kiegészítő: tranexamsav: 10-15 mg/kg iv	A következő adag késleltetése; alvadásgátlás felfüggesztése; helyi (sebészi) vérzéscsillapítás Mint dabigatrannál, kivéve dialysis
Invazív beavatkozások	Ischaemiás stroke – thrombolysis? aPTI, ECT, Hemoclot TI-érték <i>normalizálódása után</i>	