



Antifibrinolitik tedavi, rFVIIa ve Protrombin kompleks konsantreleri

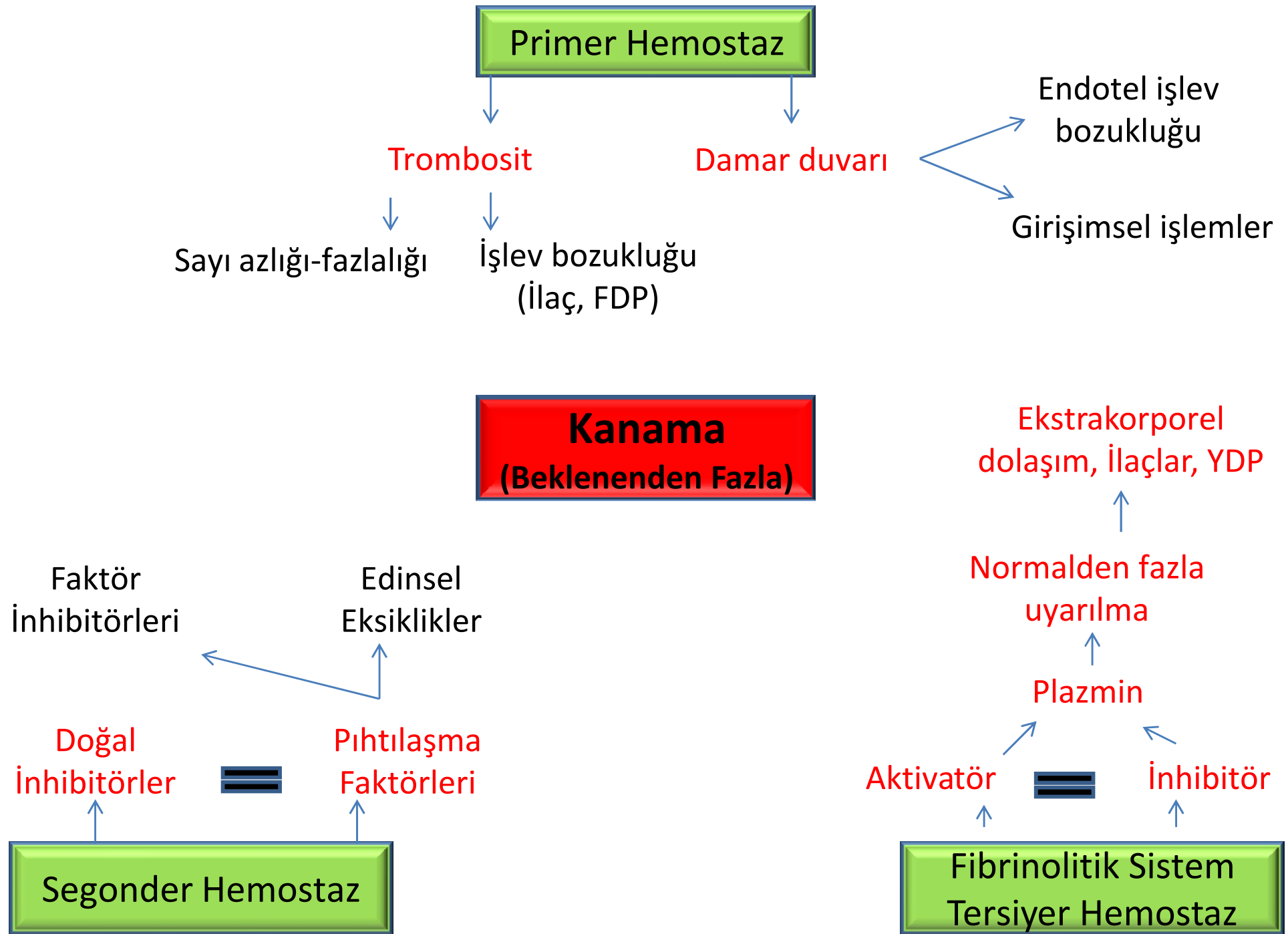
Prof. Dr. Muzaffer Demir

Trakya Üniv. Tıp Fak. Hematoloji BD

mdemir@trakya.edu.tr

Sunum Akışı

- Kanama durdurucularının etki mekanizmaları
- Rekominant FVIIa'nın
 - Farmakolojik özellikleri
 - Kullanım endikasyonları ve sonuçları
- Protrombin kompleks konsantrelerinin
 - Farmakolojik özellikleri
 - Kullanım endikasyonları ve sonuçları
- Antifibrinolitik ajanların
 - Farmakolojik özellikleri
 - Kullanım endikasyonları ve sonuçları



Kanama Tablolarındaki Farklılıklar

	Edinsel Neden	Kalıtsal Neden
Sıklık	Sık	Nadir
Klinik tablo	Genellikle altta yatan nedene bağlı değişkenlik gösterir	Genellikle bilinen klinik bulgular
Ek patoloji varlığı*	Evet	Hayır (veya nadir)
Pıhtılaşma faktör eksikliği	Genellikle birden fazla	Genellikle bir tane
İlaç kullanım öyküsü	Evet	Hayır
Klinik tablo ile laboratuvar testleri arasındaki ilişki	İyi bir ilişki yok	Genellikle iyi bir ilişki var
Yerine koyma tedavisi ile hemostazın sağlanması	Ek patolojiler nedeni ile iyi sonuç vermemekte	İyi sonuç vermekte

Hemostatik Ajan Kullanımında Hedeflenen Amaçlar

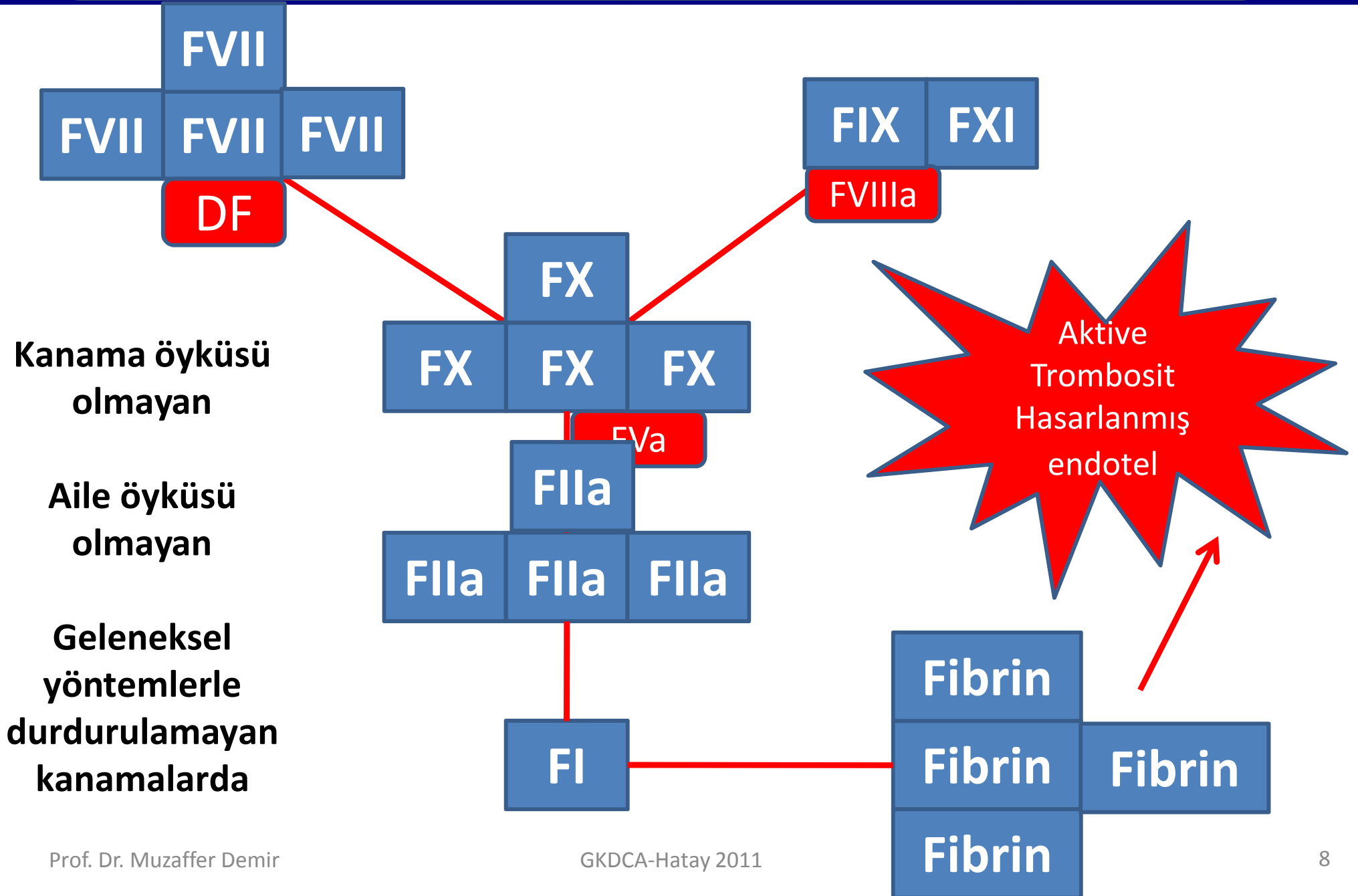
- Kanamanın durması
- Transfüzyon ihtiyacının azalması
- Reoperasyon sıklığının azaltılması
- Yoğun bakımda kalış süresinin ve ventilatör ihtiyacının azalması
- Böbrek yetersizliğinin olmaması
- Trombotik atak olmaması
- Ölüm oranının azalması

Rekombinant Aktive Faktör FVII (rFVIIa)

Rekombinant FVIIa-Eptacog $\alpha^{\text{®}}$

- Doğal FVII ile eş aktiviteye sahip,
- Bebek hamster böbrek hücre kültürlerinden rekombinant teknoloji ile,
- İnhibitörlü hemofilik hastaların kanamalarında
- Glanzman gibi trombosit sayısı yeterli fakat işlevi bozuk olan kalıtsal hastalıklarda
- Suprafizyolojik dozda rFVIIa verilerek ekstrensek yolak uyarılması

Pıhtılaşma Şeması-rFVIIa



rFVIIa- Profilaktik Kullanım

Çalışma	Endikasyon	Doz	Etkinlik	Yorum
Diprose P ve ark. Br J Anes 2005	Kompleks kardiyak cerrahi, n=20	90 µg/kg ⁻¹ Plasebo	Kanamamanın azalması, durması, transfüzyon ihtiyacı	Sonuçlarda bir fark yok
Ekert H ve ark. Blood Coag Fibrin 2005	Konjenital kalp hast. Postop, <1 yaş infant	40 µg/kg ⁻¹ 2.doz 20 dak Plasebo	Kanamamanın azalması, durması, transfüzyon ihtiyacı	Sonuçlarda bir fark yok

rFVIIa- Tedavide Kullanım

McCall ve ark. Can J Anes 2006	Dirençli, Kontrolsüz kanama, geriye dönük, n=55	90 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$	Kanamamanın azalması, durması	Etkili
Walsham J ve ark. Anes Intens Care 2006	Dirençli, Kontrolsüz kanama, geriye dönük, n=10	85 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$	Kanamamanın azalması, durması	Etkili
Romagnoli ve ark. Anes Anelgesia 2006	Dirençli, Kontrolsüz kanama, geriye dönük, n=15	11,1-21,5 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$	Kanamamanın azalması, durması	Etkili
Gelsomino ve ark. Eur J Car Thor Sur 2008	Dirençli, Kontrolsüz kanama, geriye dönük, n=40	18 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$	Kanamamanın azalması, durması	Etkili, YBÜ kısa süreli yatış ve mekanik ventilasyon ihtiyacı
Tritapepe L, Crit Care Med 2007	Aortik diseksiyon, dirençli, Kontrolsüz kanama, geriye dönük, n=23	70 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$	Kanamamanın azalması, durması	Etkili

Etkinlik Farklılıkları

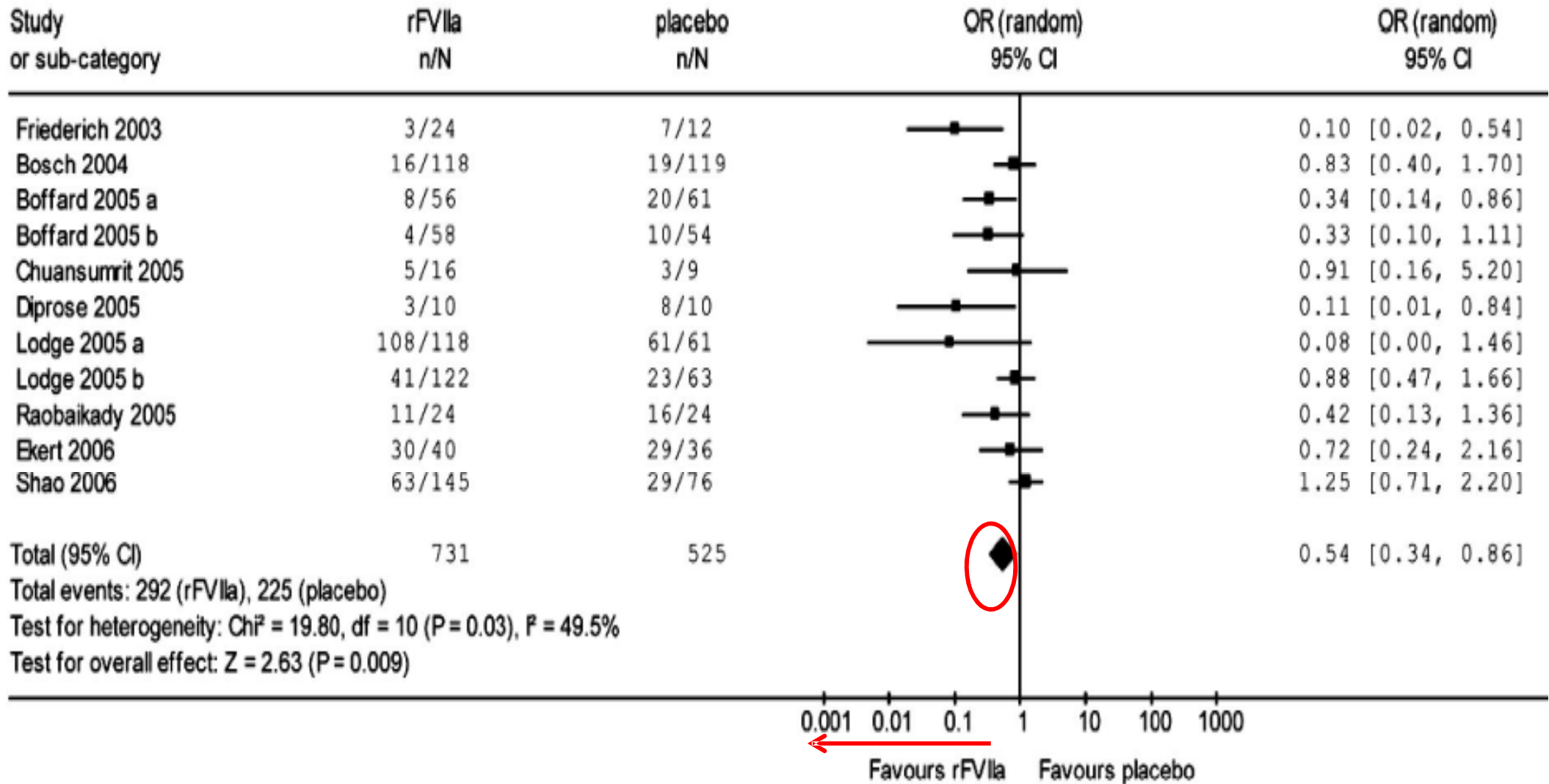
- Doz farklılığı
 - <40 veya 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$
 - 81-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$
 - Kanama durumu
 - Trombotik atak sıklığı
 - 28. gün mortalitesi
- Bir fark gösterilememiştir.
- Metaanalizler 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'dan fazla dozlarda üstünlük yok
- Uygulama zamanı
 - <24 ve >24 saat arasında farklılık,
 - erken uygulama etkili

rFVIIa- Endikasyon Dışı Etkinlik

Review : Recombinant activated factor VII for the control of hemorrhage in patients without hemophilia

Comparison: 01 Recombinant activated factor VII versus placebo

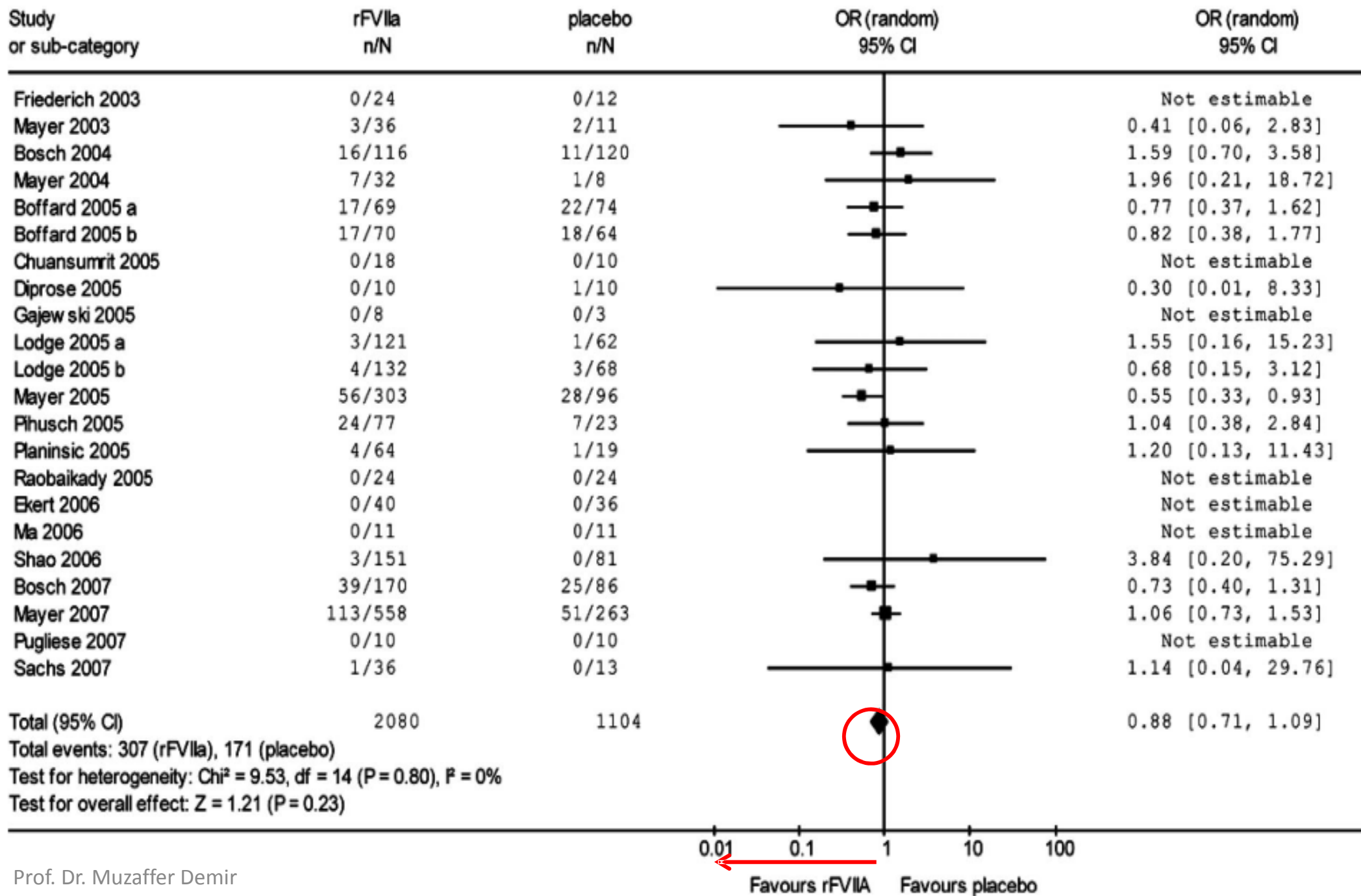
Outcome: 03 Patients receiving additional red cell transfusion



Review: Recombinant activated factor VII for the control of hemorrhage in patients without hemophilia

Comparison: 01 Recombinant activated factor VII versus placebo

Outcome: 01 Mortality



rFVIIa- Mortalite Doz İlişkisi

		No. patients (%)					
		≤40 µg/kg (n = 42)	41-60 µg/kg (n = 107)	61-80 µg/kg (n = 104)	81-100 µg/kg (n = 368)	>100 µg/kg (n = 183)	<i>P</i>
Effect on bleeding	Effect recorded	35 (83)	94 (88)	90 (87)	335 (91)	161 (88)	
	Responded to dose 1	27 (77)	75 (80)	67 (74)	273 (81)	127 (79)	0.664
	Responded to final dose*	29 (81)	85 (91)	76 (85)	283 (86)	134 (83)	0.368
28-Day outcome	Deceased	7 (17)	15 (14)	17 (16)	67 (18)	36 (20)	0.788

* Response to final dose equals response to dose 1 in patients only receiving a single dose.

rFVIIa- Tromboembolik Olay

	rFVIIa	Placebo	Fisher Exact Test (2-Tailed)
Arterial thromboembolism–all events	93 (4.5%)	22 (2.0%)	$P < 0.01$
Stroke or transient ischemic attack	29 (1.4%)	9 (0.8%)	$P = 0.17$
Myocardial infarction or ischemia	58 (2.8%)	11 (1.0%)	$P < 0.01$
Arterial thromboembolism–not specified	6 (0.3%)	2 (0.2%)	$P = 0.72$
Venous thromboembolism–all events	65 (3.1%)	43 (3.9%)	$P = 0.25$
Deep vein thrombosis	5 (0.2%)	5 (0.5%)	$P = 0.33$
Pulmonary embolism	4 (0.2%)	3 (0.3%)	$P = 0.70$
Venous thromboembolism–not specified	56 (2.6%)	35 (3.2%)	$P = 0.43$
Thromboembolic events–arterial or venous not specified	20 (1.0%)	6 (0.5%)	$P = 0.30$

rFVIIa- TEA ve Doz İlişkisi

Event	No. patients (%)					P
	≤40 µg/kg (n = 42)	41-60 µg/kg (n = 107)	61-80 µg/kg (n = 104)	81-100 µg/kg (n = 368)	>100 µg/kg (n = 183)	
CVA	3 (7)	5 (5)	8 (8)	16 (4)	8 (4)	0.643 ^a
TIA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (1)	-
DVT	2 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (1)	-
PE	1 (2)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	-
Arterial thrombosis	0 (0)	2 (2)	0 (0)	5 (1)	1 (1)	-

^aStatistical test: χ^2 , remaining *P*-values not appropriate for calculation.

CVA, cerebrovascular accident; TIA, transient ischemic attack; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism.

2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines*

The Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force:
The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion:
The International Consortium for Evidence Based Perfusion:

Use of recombinant factor VIIa concentrate **may be considered** for the management of intractable nonsurgical bleeding that is unresponsive to routine hemostatic therapy after cardiac procedures using cardiopulmonary bypass (CPB).

IIb (B)

Special Article

The role of recombinant factor VIIa in on-pump cardiac surgery: Proceedings of the Canadian Consensus Conference

[Le rôle du facteur VIIa recombinant dans la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle : Rapport de la Conférence canadienne de consensus]

Keyvan Karkouti MD, W. Scott Beattie MD, Mark A. Crowther MD, Jeannie L. Callum MD, Rosaleen Chun MD, Stephen E. Frenes MD, Jérôme Lemieux MD, Vivian C. McAlister MD, Brian D. Muirhead MD, John M. Murkin MD, Howard J. Nathan MD, Bill I. Wong MD, Terrence M. Yau MD, Erik L. Yeo MD, Richard I. Hall MD

TABLE II Summary of recommendations

<i>Type of use of rFVIIa</i>	<i>Recommendations</i>	<i>Suggested dosing rFVIIa</i>
Prophylactic use	No – grade 1B	Not applicable
Routine use	No – grade 2C	Not applicable
Rescue use	Yes – grade 2C	35-70 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ <i>iv</i> push, repeat once if no response

rFVIIa = recombinant activated factor VII.

Varfarine Bağlı Kanamada Etkinlik

- Yaşanı tehlikeye sokan kanamalarda
- Acil cerrahi girişim uygulanacak hastalarda
- Bilinen tüm yöntemler sonrası kanama durmamışsa
 - K vitamini yapılması, taze dondurulmuş plazma kullanımı, PCC verilmesi gibi
- rFVIIa kullanımı önerilir (Derece 2C)
- Ülkemizde ve dünyada ruhsatlı değil



What Is the Evidence for the Off-label Use of Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) in the Acute Reversal of Warfarin?

ASH Evidence-based Review 2008

Rachel P. Rosovsky¹ and Mark A. Crowther²

¹Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA; ²St. Joseph's Hospital and McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Varfarinin etkisini ortadan kaldırmak için rutin olarak kullanılması önerilmez

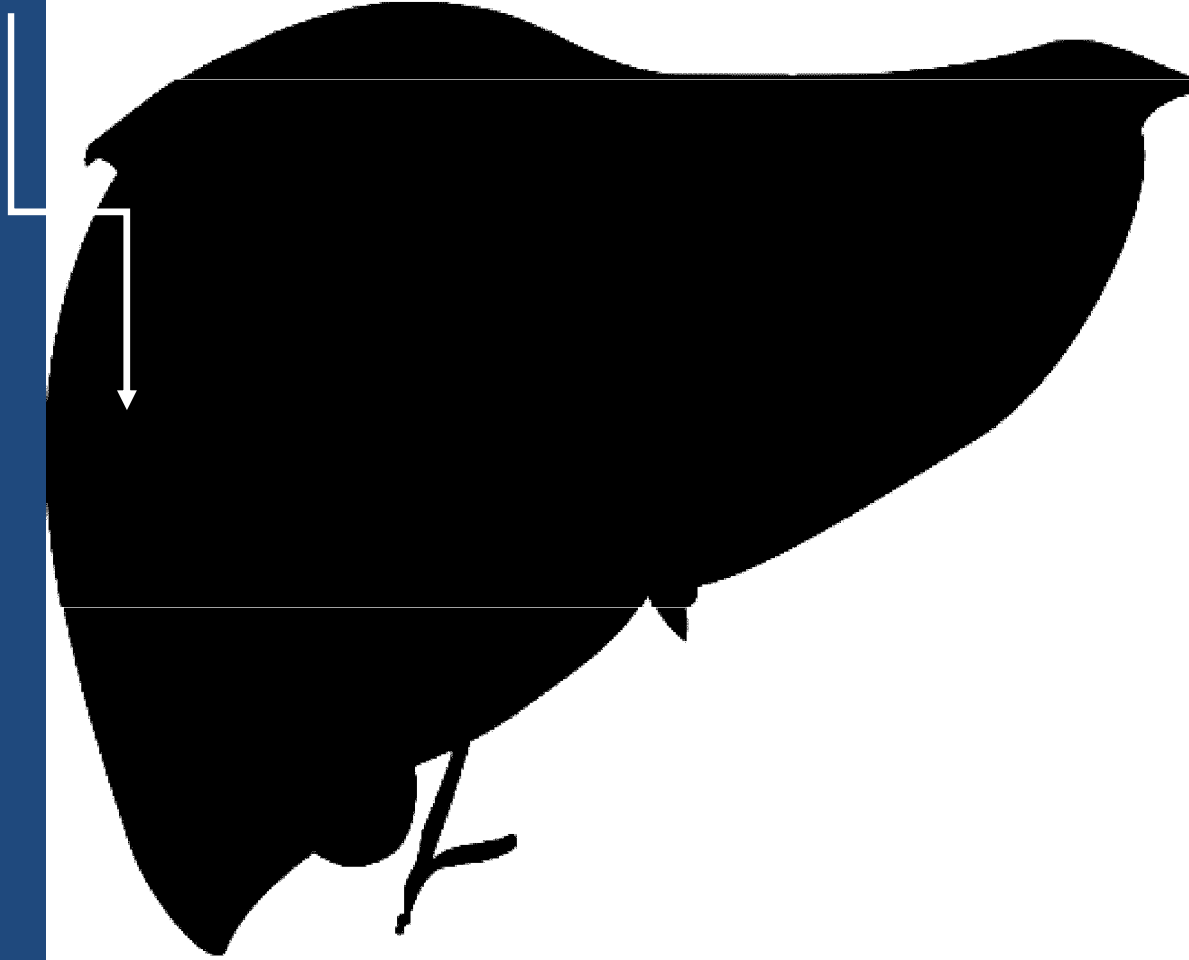
Based on this review, we conclude that rVIIa appears to rapidly correct the INR; however, its clinical impact on bleeding in patients taking warfarin remains unclear. This conclusion is based on the observation that currently available evidence consists mainly of small (1-16 patients), non-randomized, retrospective, case series and case reports without adequate controls. Furthermore, the majority of the studies include the use of standard modalities (FFP and vitamin K), which will also impact bleeding. We thus recommend against routine use of rFVIIa in acute warfarin reversal (Grade 2C).

PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRELERİ (PCC)

Vitamin K'ya Bağlı Pıhtılaşma Faktörleri

VK Epoksit redüktaz (VKOR)OR enzimi

Kofaktör-Vitamin K



VII

IX

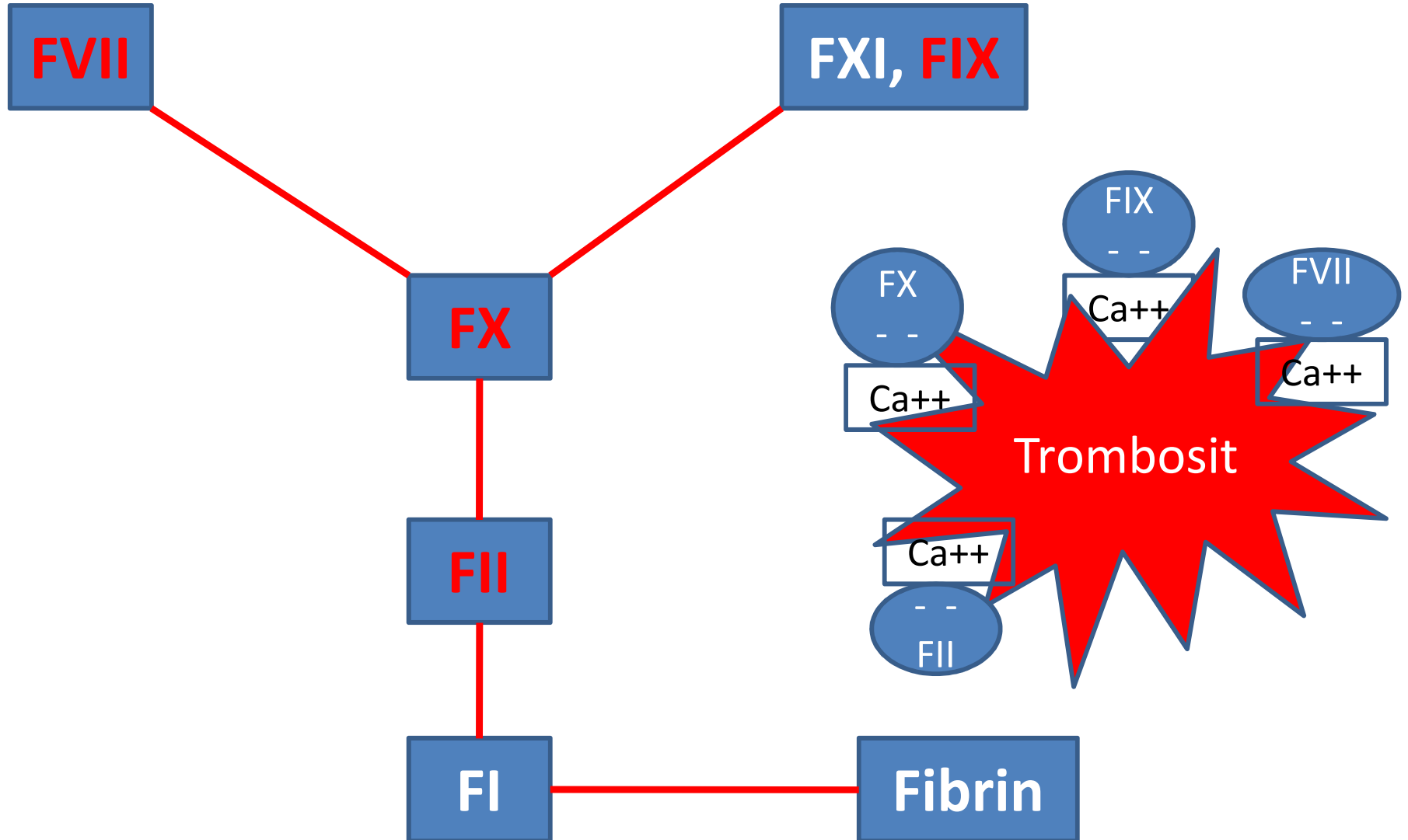
X

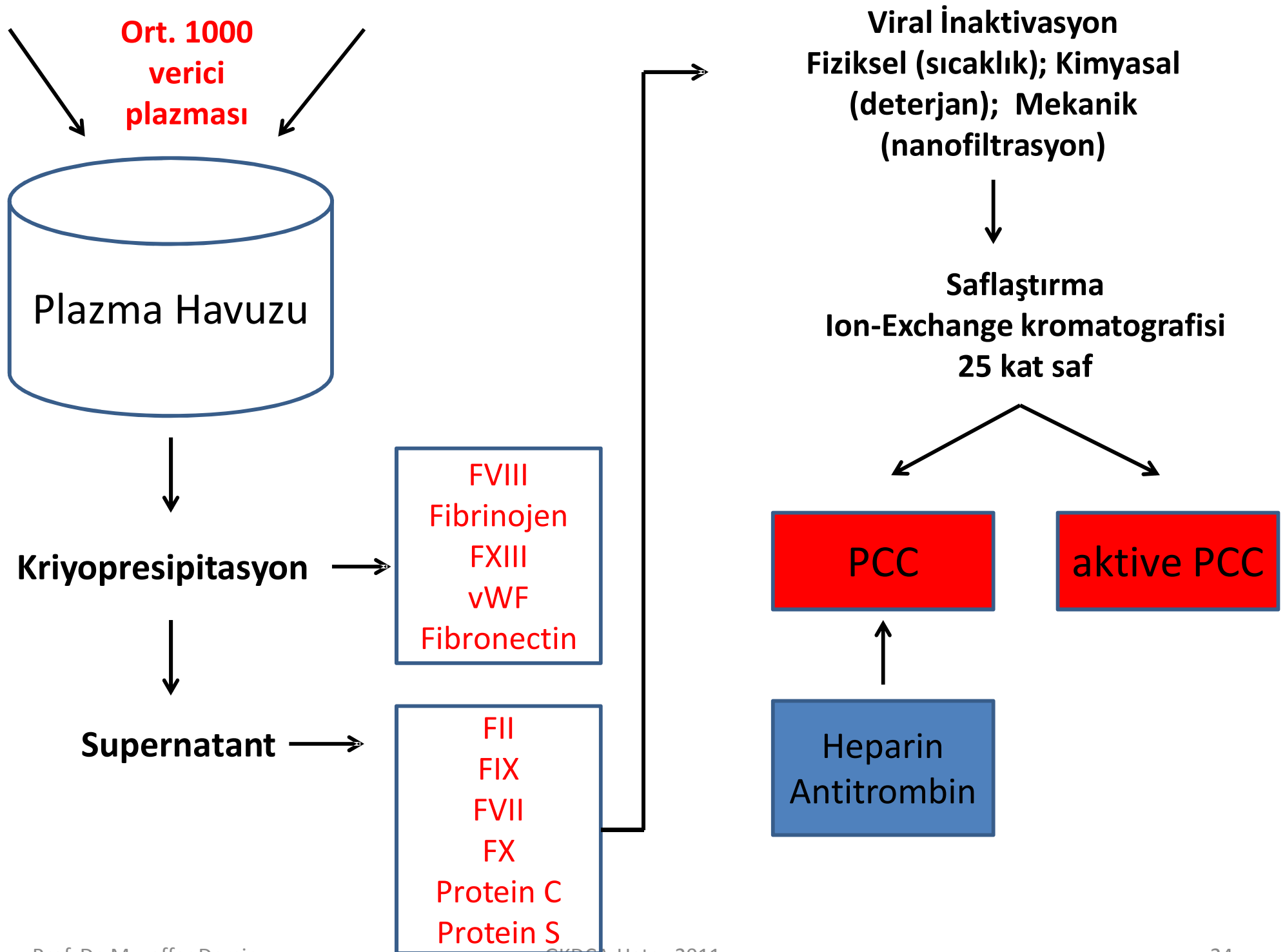
II

Sentezlenmiş
faktörlerin
işlev kazanması

(www.americanheart.org)

K vitaminine bağlı aktifleşen faktörler





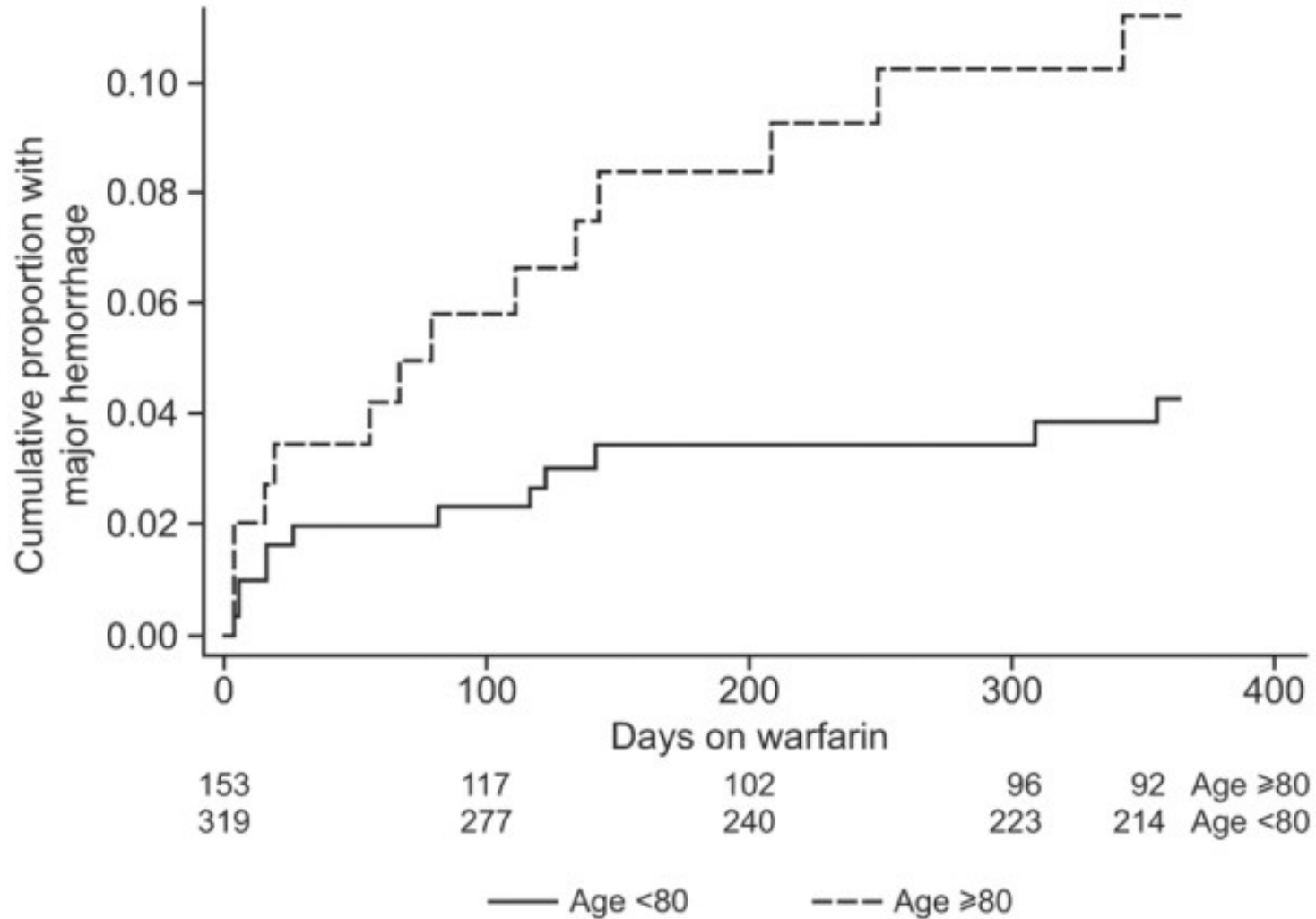
Protrombin kompleks konsantreleri

Ürün	Faktör İçeriği (IU/ml)				Antikoagülan İçerik				
	F II	F X	F VII	F IX	PC	PS	AT	Heparin	Ambalaj
Cofact (Sanquin)	≥15	≥15	≥5	≥20	?	?	Var ama ?	?	250 U (10 ml)
Kaskadil (LFB)	37	40	25	25	?	?	?	<50 IU	250 (10 ml) 500 (20 ml)

PCC Kullanımı

- Kalıtsal FII ve FX eksikliklerinde
 - PCC dozu 20-30 IU/kg, doz aralığı kanamanın şiddetine ve yerine göre
 - Faktör II için hemostatik en alt sınır %20-30
 - FX için ise %10-15
- Tekrarlayan dozlarda bu faktörlerin yarılanma ömürleri dikkate alınmalı ve birikici etkilerinden kaçınılmalı

Varfarine Bağlı Kanama

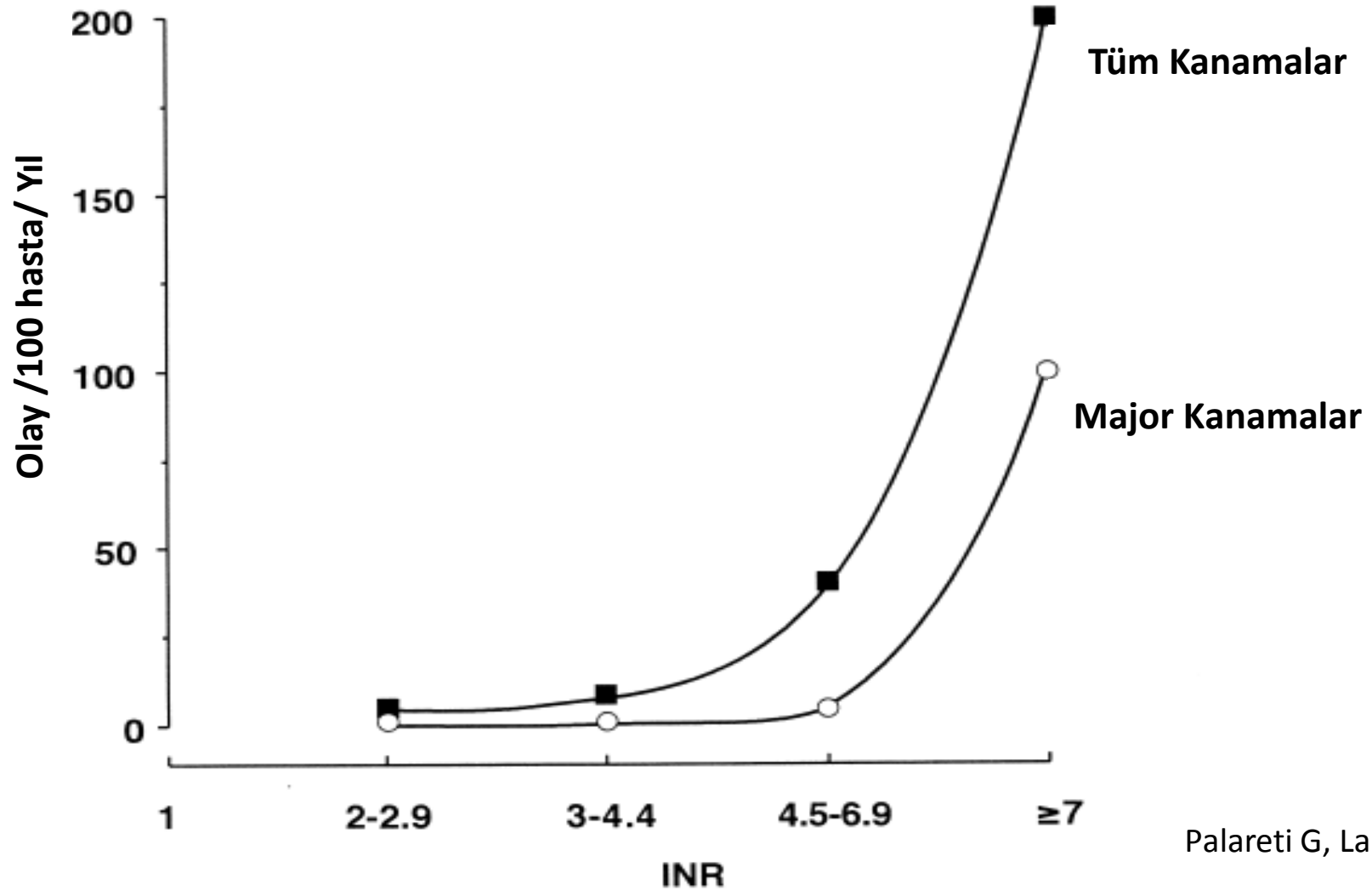


Sıklık
%1-1,5/yıl

Sindirim
sistemi ve
Kafa içi
kanama

Vigué B, Crit Care 2009

İNR Değeri ve Kanama Riski



Palareti G, Lancet 1996

PCC ve Varfarine Bağlı Kanama

- PCC>TDP
- İNR değerini TDP'ya göre daha çabuk düzelme
 - Dört ünite TDP ile İNR değeri 2.3;
 - 25-50 IU/kg PCC verildiğinde İNR 1.3 (Makris M, Thromb Haemost 1997)
- Güvenli İNR değerlerine ulaşmadaki süre
 - TDP ile 115 dakika,
 - PCC ile ise 41 dakika (Cartmill M, Br J Neurosurg 2000)
- TDP dezavantajları
 - verilen hacim
 - viral inaktivasyon işlemlerinin uygulanmamış olması
 - Konsantrasyon azlığı (Vigue B, Crit Care 2009)

Hedef İNR değerinin saptanması

Klinik tablo	Hedef İNR
Orta derecede kanama, yüksek tromboz riski	2.0-2.1
Ciddi kanama, orta derecede tromboz riski	1.5
Yaşamı tehkileye sokan kanama, düşük tromboz riski	1.0

PCC ile İNR düzeltilmesi

	İNR	Plazmadakinin Yaklaşık Faktör Düzeyi
Aşırı antikoagülasyon	>5	5
	4.0-4.9	10
Terapötik Aralık	2.6-3.2	15
	2.2-2.5	20
	1.9-2.1	25
Subterapötik Aralık	1.7-1.8	30
	1.4-1.6	40
Normal (Tam düzelme)	1.0	100

(Hedeflenen %

-

Mevcut %
değer)

X

Kg

=

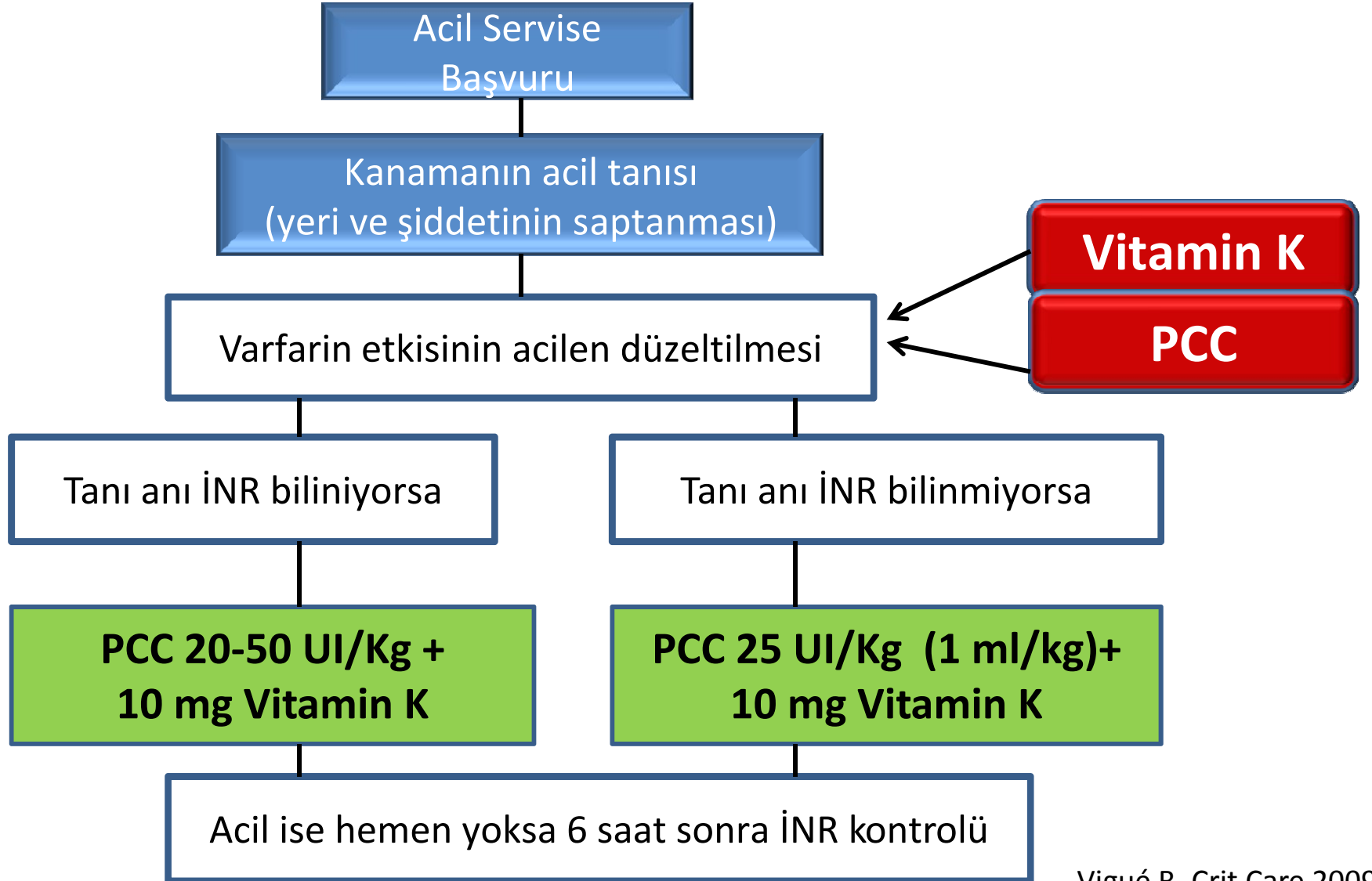
Plazma (ml)

Veya

PCC (UI)

Vigué B, Crit Care 2009

Varfarine Bağlı Kanamada Tedavi



Vigué B, Crit Care 2009

PCC Kullanımında Bireyselleştirilmiş Doz Rejimi

Thrombosis Research (2006) 118, 313–320



THROMBOSIS
RESEARCH

intl.elsevierhealth.com/journals/thre

REGULAR ARTICLE

Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: An open, prospective randomized controlled trial

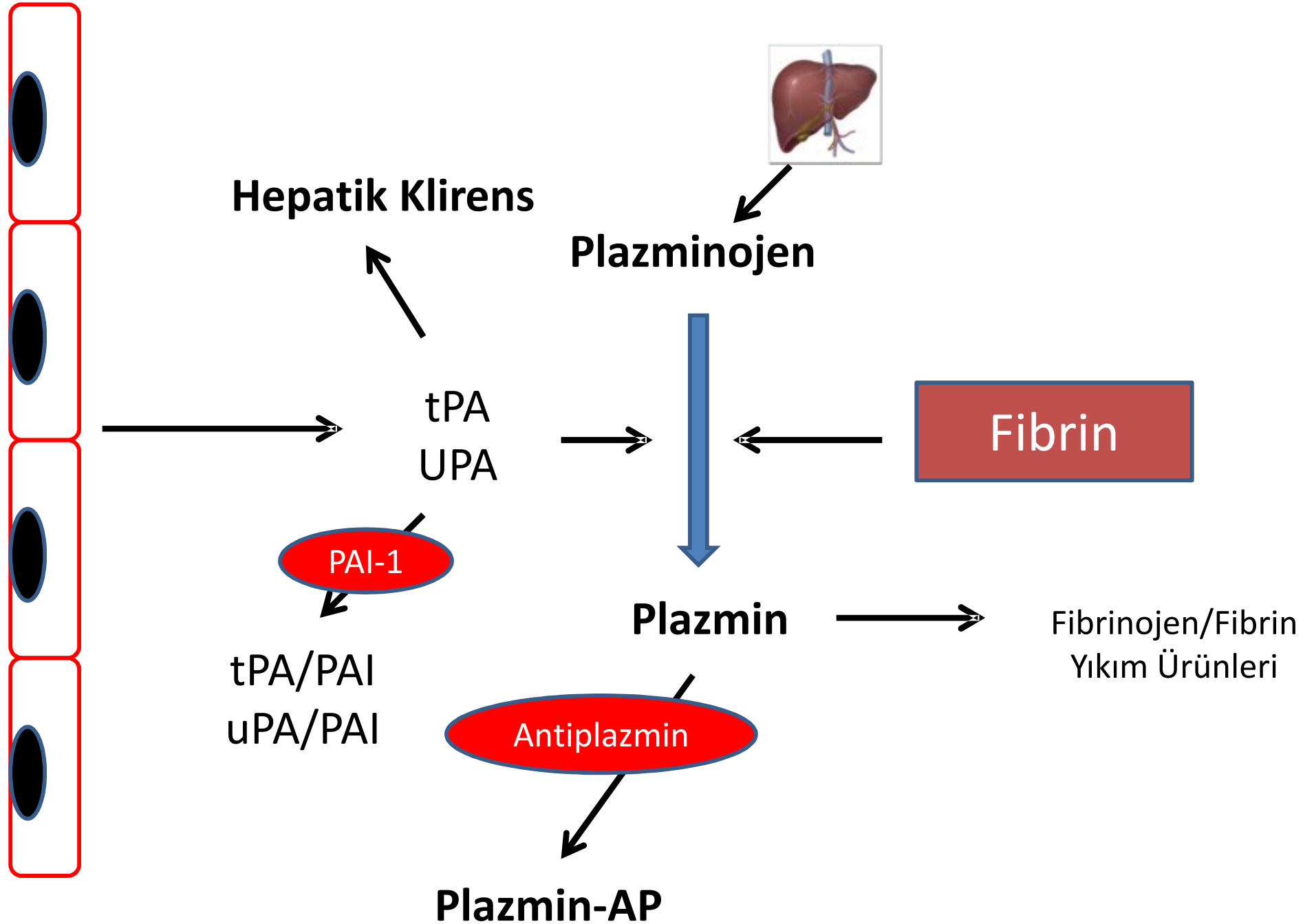
Bireyselleştirilmiş doz rejimi > standart doz rejimi
Başlangıç İNR
Hedef İNR ve
Vücut ağırlığına göre
Daha üstün olduğu bildirilmiş.

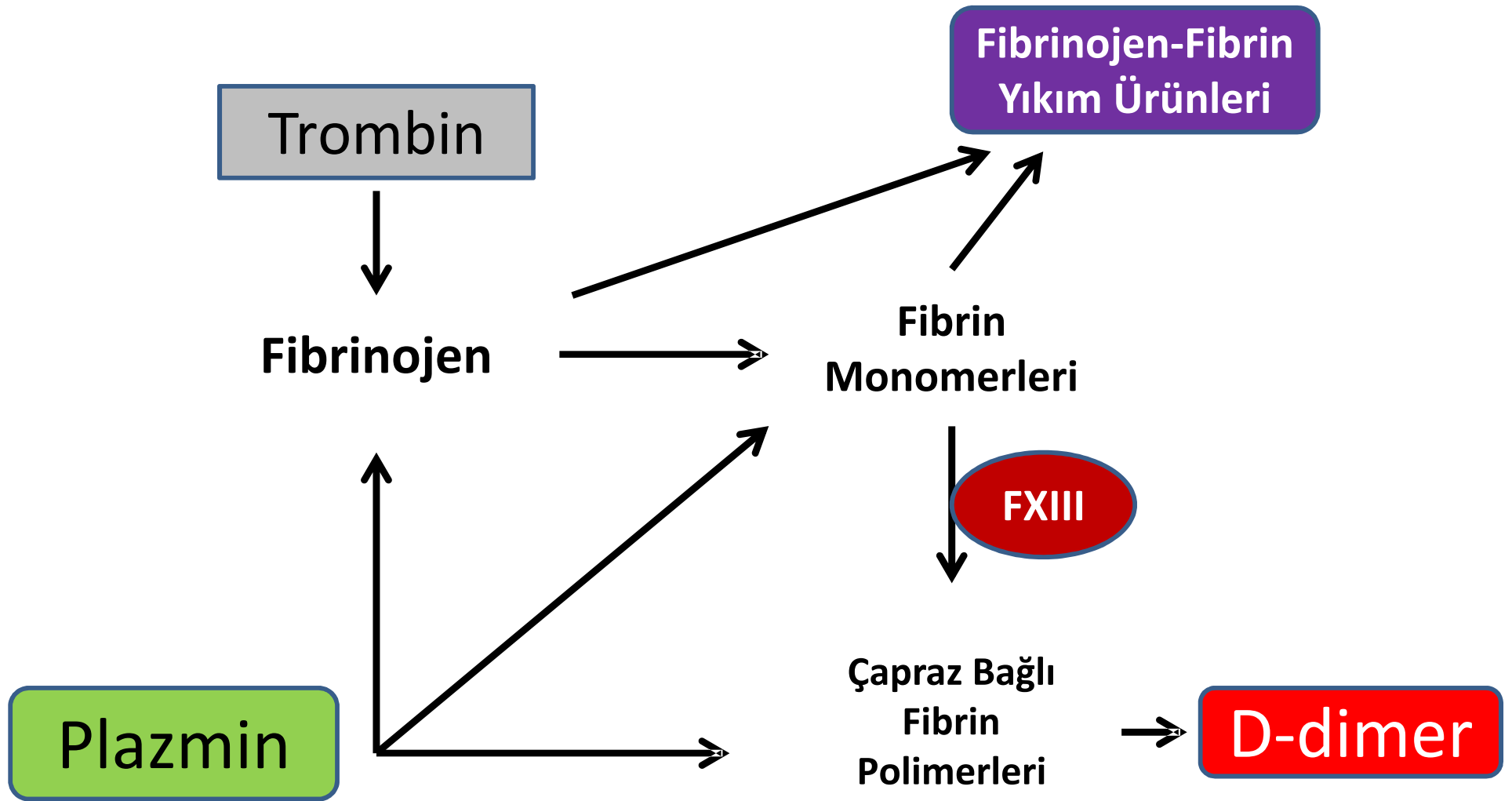
Uygulama
güçlüğü
Doz uygulama
ölçekleri gibi

PCC ve Güvenlik

- Ateş, alerjik-anaflaktik reaksiyonlar
- Yaygın damar içi pıhtılaşması
- Nadiren de inhibitör gelişimi
- Tromboembolik komplikasyonlar
 - Sıklık yaklaşık <math><1\%</math> civarında
 - iskemik inme, derin ven trombozu, non Q miyokard infarktüsü

Antifibrinolitik İlaçlar





Fibrinolitik Sistem İnhibitörleri

- Serin proteaz inhibitörü
 - Aprotonin, nonspesifik enzim inhibisyonu
- Lizin analogları (sentetik moleküller)
 - Traneksamik asit
 - epsilon aminokaproik asit

Aprotonin-1

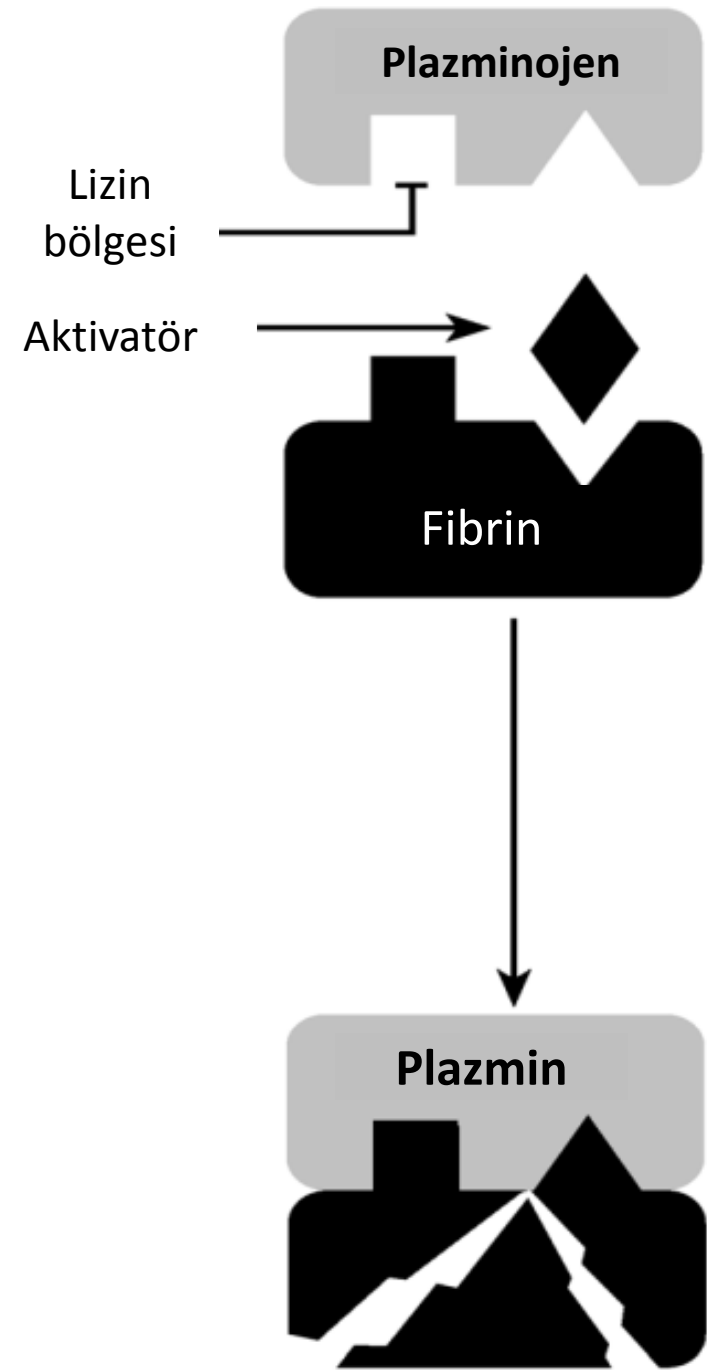
- Sığır akciğerden, 6512 Da ağırlığında, protein
- Güçlü bir plazmin inhibitörü
 - Trombin, tripsin, kimotripsin, kalleikrein ve aPC
- Yüksek dozda kalleikrein üzerinden fibrinoliz inhibisyonu
- Bradikinin oluşumunun engellenmesi
- Trombositler üzerine etki yok
- Hemostatik sistem ve inflamasyon inhibisyonu

Aprotonin-2

- Kalleikreini inhibe etme gücüne göre etkinlik
- Bir kalleikrein inaktivatör ünitesi (KIU),
 - 2 molekül kalleikreinin aktivitesini %50 oranında azaltan aprotonin miktarına
- Kullanımında D-dimer düzeylerinde azalma
- Fibrine bağlı plazmin üzerine etki göstermez.

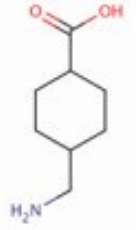
Traneksamik
Asit

Epsilon
Amino
Kaproyk Asit





Traneksamik Asit



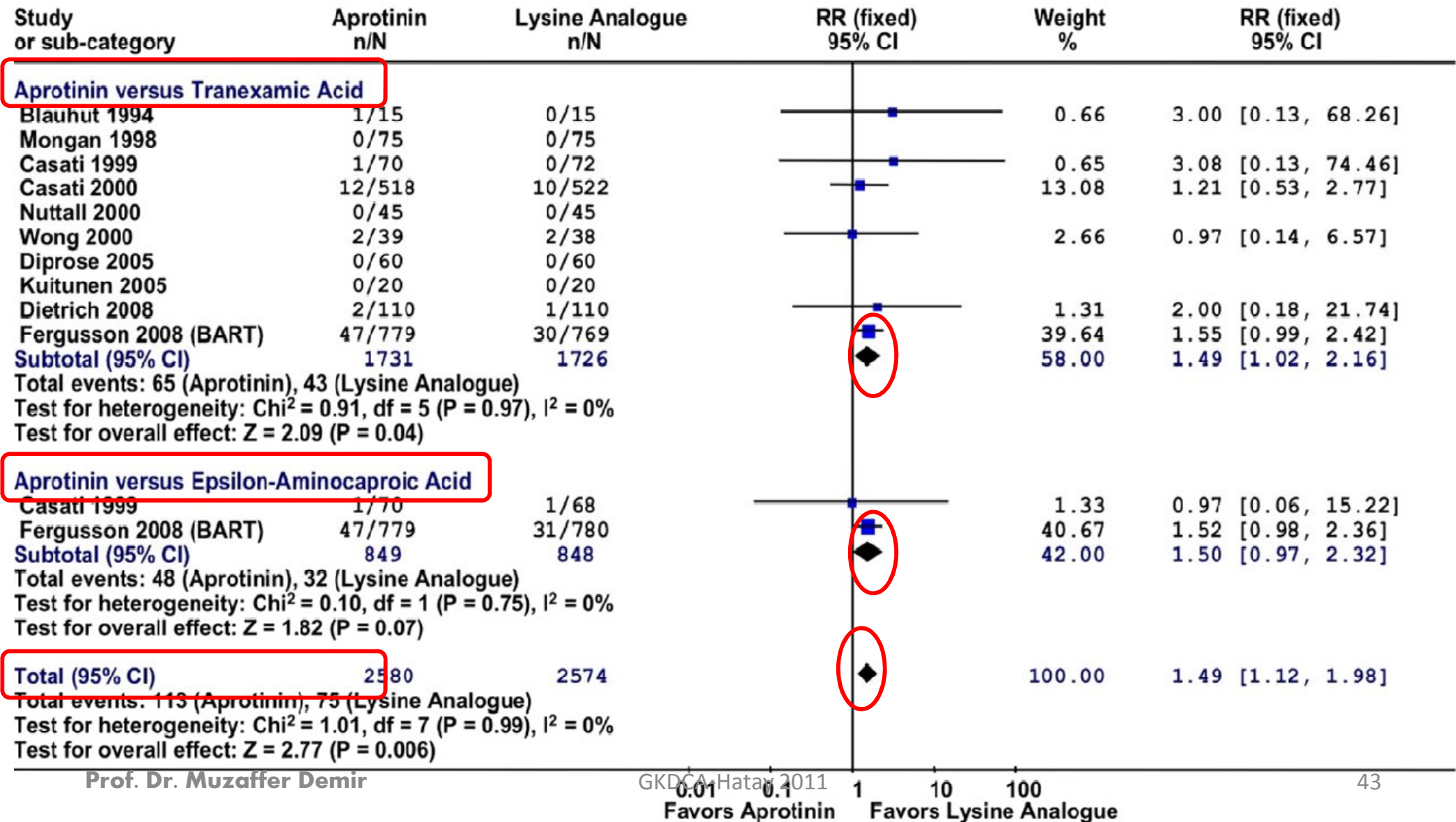
- Trans-4-aminomethyl-cyclohexane carboxylic acid
- Plazminojenin aktivasyonunu engelleyen, sentetik
- İn vitro ortamda EAKA'den 10 kez daha güçlü ve uzun etkili
 - Kardiyak operasyon öncesi 10-15 mg/kg i.v. bolus
 - Daha sonra 1 mg/kg/saat olacak şekilde 5-8 saat boyunca devam
- Çok az bir kısmı metabolize edilme
- Metabolize edilmeden böbrekler yolu ile atılım

Lizin Analogu >, =, < Aprotinin

- Cochrane Database System Rev 2011 Mar 16;3 CD001886
 - Aprotininin antifibrinolitik ilaçlara nispeten daha etkin olduğunu
 - ölüm oranının daha yüksek
 - miyokart infarktüsünün de fazla
 - Traneksamik asitin bu bildiren yan etkiler açısından daha güvenli olduğu sonucuna varılmış
- Mart 2011'de toraks cerrahları ve kardiyovasküler anesteziistlerin yayınlamış olduğu klinik pratik kılavuzunda
 - Lizin analoglarının kardiyak işlemler sırasında endike olduğu
 - toplam kan kaybını
 - transfüzyon ihtiyacını azalttığı
 - kullanılmasının gerekliliği (derece 1A) (Ann Thorac Surg 2011; 91:944-82)

Aprotinin X Lizin Analogları: Mortalite

Review: Meta-analysis
 Comparison: Aprotinin versus Lysine Analogues (Tranexamic Acid and Epsilon-Aminocaproic Acid)
 Outcome: Mortality



Aprotonin Dozu

- Yüksek doz (6 milyon KIU) vs düşük doz (1 milyon KIU)
 - kan kaybını,
 - transfüzyon ihtiyacını
 - reoperasyon oranını azalttığı
 - yüksek ölüm riski nedeniyle rutin olarak önerilmez
- Yüksek dozda 30.günde
 - ölüm oranı %49-53
 - böbrek işlev bozukluğu ise %47 oranında (Derece IIIA).

Pediyatrik Cerrahide

- Bir fikir birliđi yok
- Meta analizde kardiyak ve skolyoz cerrahisinde
 - traneksamik asitin aprotonin kadar etkili
 - Eriřkin grupta görülen yan etkilerin çocukluk döneminde pek görülmediđini
 - dikkati olunması gerektiđi önerilmiř

Sunum Sonu Özeti-1

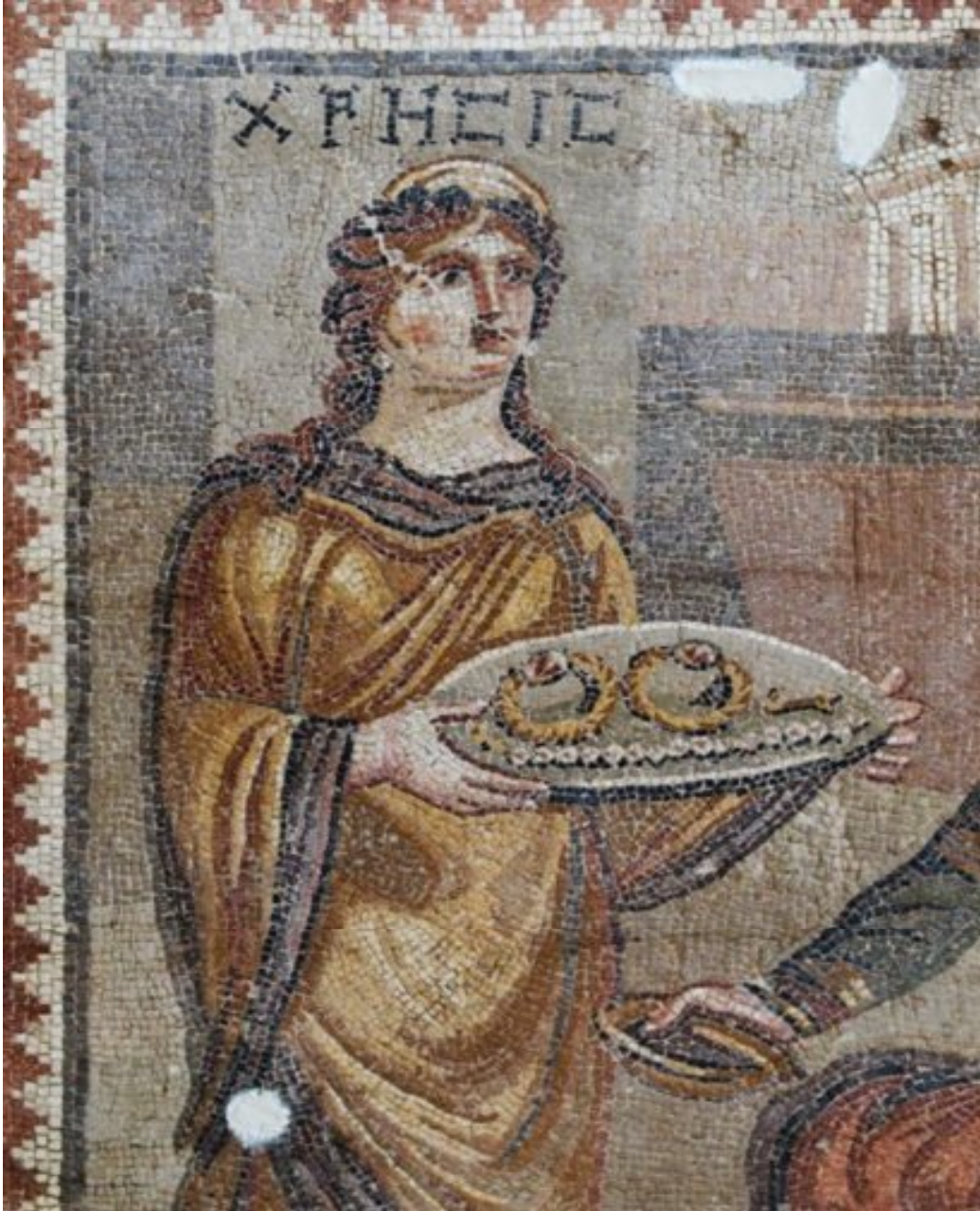
- Hastanın risk değerlendirilmesinin yapılması
 - aşırı kan kaybının önlenmesi
 - transfüzyon desteğinin en aza indirilmesi
 - Reoperasyon sıklığının azaltılması
- Geçerliliği ispatlanmış bir risk değerlendirme modeli yok
 - >70 yaş, işlem öncesi hastanın anemisinin varlığı, işlemin tipi-süresi
- Güvenlik
 - trombotik atak,
 - böbrek işlev bozukluğu ve mortalite riski arttırılmamalı
- Aptoninin aktif satışta değil, traneksamik asit daha güvenli
- TXA işlem başlangıcında, sırasında ve sonrasında destek tedavi olarak
- Pediatrik olgularda ve majör cerrahide de etkinliği var

Sunum Sonu Özeti-2

- pıhtılaşma faktör eksikliklerine veya aşırı dozda oral antikoagülan kullanımına bağlı kanamada
- yerine koyma tedavisi (PCC, TDP) kullanılabilen
- rFVIIa ise pıhtılaşma sisteminde bir baypas edici genel bir hemostatik ajan,
- Cerrahi nedene bağlı olmayan ve geleneksel yöntemlere yanıt vermeyen kanama bulgularında

Sunum Sonu Özeti-3

- Kanamalı hastada
 - Hematokritin (>%24)
 - pH'nın (>7.2)
 - trombosit sayılarının düzeltilmesi (>50 bin/mm³)
 - fibrinojenin yükseltilmesi (>100 mg/dl)
 - Hipoterminin düzeltilmesi
- Bu nedenle kanamalı olgularda öncelikle **hemostazın değil homeostazın** düzeltilmesi akıldan çıkarılmamalıdır.



**Dikkatiniz için
Teşekkür ederim.**

- Plasma transfusion is reasonable in patients with serious bleeding in context of multiple or single coagulation factor deficiencies when safer fractionated products are not available. IIa (B)
- For urgent warfarin reversal, administration of prothrombin complex concentrate (PCC) is preferred but plasma transfusion is reasonable when adequate levels of factor VII are not present in PCC. IIa (B)
- Prophylactic use of plasma in cardiac operations in the absence of coagulopathy is not indicated, does not reduce blood loss and exposes patients to unnecessary risks and complications of allogeneic blood component transfusion. III (A)
- Plasma is not indicated for warfarin reversal in the absence of bleeding. III (A)
- When allogeneic blood transfusion is needed, it is reasonable to use leukoreduced donor blood, if available. Benefits of leukoreduction may be more pronounced in patients undergoing cardiac procedures. IIa (B)
- Lysine analogues—epsilon-aminocaproic acid (Amicar) and tranexamic acid (Cyklokapron)—reduce total blood loss and decrease the number of patients who require blood transfusion during cardiac procedures and are indicated for blood conservation. I (A)
- High-dose (Trasylol, 6 million KIU) and low-dose (Trasylol, 1 million KIU) aprotinin reduce the number of adult patients requiring blood transfusion, total blood loss, and reexploration in patients undergoing cardiac surgery but are not indicated for routine blood conservation because the risks outweigh the benefits. High-dose aprotinin administration is associated with a 49% to 53% increased risk of 30-day death and 47% increased risk of renal dysfunction in adult patients. No similar controlled data are available for younger patient populations including infants and children. III (A)

rFVIIa- Diğer Kullanım Alanları

- *Postpartum kanamada*
 - 118 olguluk, 10-170 $\mu\text{g}/\text{kg}$, ort.1,6 doz %90
- *Genel cerrahide*
 - koruyucu tedavi çalışması yok , tedavi amaçlı 2 meta analiz,
 - yüksek cerrahi kanama riski olanlarda koruyucu olarak etkili yaşam süresine etkili değil,
- *Travmada*
 - Doz aralıkları geniş, koagülopatiyi düzelttiği ve sürvi üzerine etkili
- *Karaciğer cerrahisinde*
 - 20-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, pre veya per-operatif, koruyucu olarak rFVIIa kullanımının bir yararı gösterilememiş

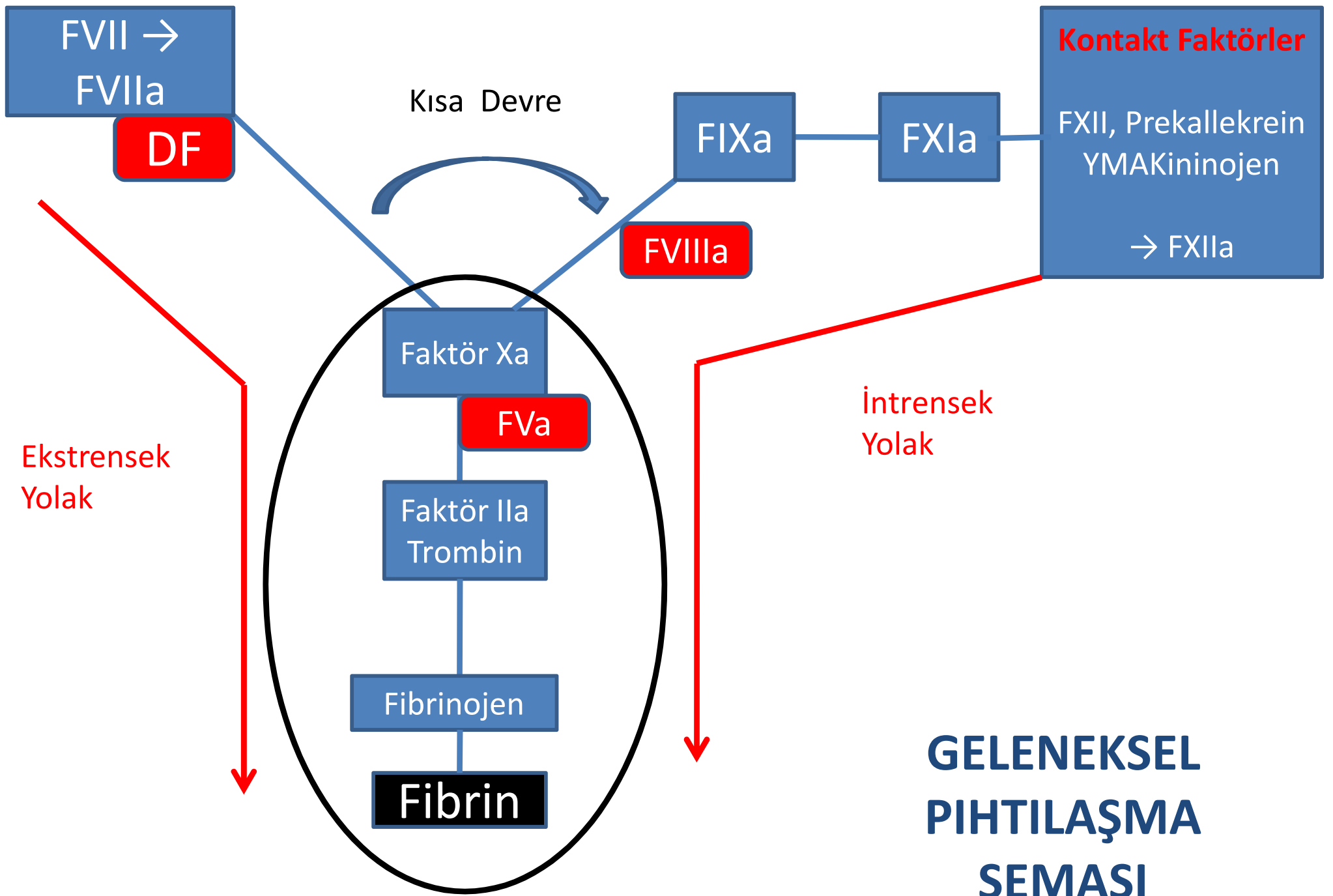
rFVIIa- Laboratuvar izlemi

- Altın standart bir yöntem yok
- PZ kısalma
- Tromboelastografi,
 - pıhtılaşma zamanı (clotting time)
 - pıhtı oluşum zamanını (clot formation time)
- Trombin oluşum testi
 - etkinlik-güvenliği izlemede yararlı

	Pre-rFVIIa Dose	Post-rFVIIa Dose	p Value
PTT, median (range)	42.2 (31.4–150)	41.6 (29–85)	0.026
PT, median (range)	17.8 (11.5–100)	12.1 (10.3–17.2)	<0.0005
INR, median (range)	1.37 (0.81–12.0)	.86 (0.71–1.3)	<0.0005
Fibrinogen, median (range)	256 (139–392)	276 (159–398)	0.348
Platelets, median (range)	105 (39–262)	109 (30–191)	0.317

TDP ve PCC Karşılaştırılması

	TDP	PCC
Hacim	Fazla	Az
Ulaşılabilirlik	Her yerde	Sınırlı
Tam doz verilme hızı	Yavaş	Hızlı
Viral İnaktivasyon	Hayır	Evet
Havuzlanmış ürün	Hayır	Evet
Kan grubu	Gruba özgül	Özgül değil
Trombojenik	Hayır	Nispeten
Maaliyet	2011 SUT; 1 Ü 44.5 TL Eritilme 1.8 TL (46.3 TL)	2011 SGK, 250 Ü 427-473 TL



GELENEKSEL PIHTILAŞMA ŞEMASI

Rekombinant FVIIa-Eptacog $\alpha^{\text{®}}$ -2

- Aile öyküsü olmadan,
- Daha önceden hemostaz olarak normal olan bir bireyde,
- Geleneksel hemostatik yöntemlerin başarısızlığında
 - Tedavi amaçlı veya
 - Koruma amaçlı
- Supra-fizyolojik dozda, endikasyon dışı kullanım

Bireyler Arası Doz-Etkinlik Farklılığı

- Hemofili ve Glanzman hastalığında bireysel trombin oluşumunda belirgin farklılık yok
 - 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv, 2-3 saatte bir
- Diğer endikasyonlarda trombin oluşturulmasının bireysel etkiler çok bariz
 - Farklılık doz değişkenliğine yansımakta
 - 20-400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ arasında
- Metaanalizler 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'dan fazla dozlarda üstünlük yok

Protrombin kompleks konsantreleri

- Yaklaşık 25 kat daha fazla faktör içeren preparatlar
- Faktör II, FX, FVII, FIX, az oranda Protein C, Protein S ve biraz heparin, biraz antitrombin
- Standardı içerdikleri faktör IX miktarı ile kontrol edilmekte
- FX ve FII düzeylerinin yerine konmasında
- Karaciğer yetersizliği veya aşırı dozda varfarin kullanımına bağlı ortaya çıkan kanamalarda

Varfarine Bağlı Kanama veya Cerrahiye Hazırlıkta PCC

- Varfarinin kesilmesi, İNR ölçümü
- 10 mg K vitamini 100 ml serum fizyolojik içinde 30 dakikada verilmesi, İNR kontrolü
- İNR değerine göre 10-15 dakikalık PCC infüzyonu yapılması
 - İNR <2 ise, 20 IU/kg verilmesi
 - İNR 2-4 arasında ise, 30 IU/kg verilmesi
 - İNR <4 ise, 50 IU/kg verilmesi,
- İnfüzyon bitiminden sonra İNR değeri >1,5 ise ikinci doz verilmesi
- PCC'ye ulaşamıyorsa 15-20 ml/kg TDP verilebilir.

PCC Kullanım Önerileri

Kalıtsal eksiklikler	Kanıt Gücü
Faktör II ve FX eksikliklerinde profilaksi ve tedavide; Ulaşılamıyorsa TDP Hemofili B ve FVII eksikliği; Saf faktör preparatı bulunamıyorsa	2C
Edinsel eksiklikler	
Bir veya birden fazla protrombin kompleks proteini eksikliği Ciddi kanaması olan karaciğer hastaları Cerrahi sırasında ciddi kanama beklenen elektif operasyonlar öncesi Yaşamı tehlikeye sokan vitamin K yetersizliklerinde Varfarin doz aşımında görülen ciddi kanamalarda	2C 2C+

ACCP-ABD; Birleşik Krallık; Avustralya; İtalya
Önce PCC sonra TDP; Hepsinde yaşamı tehlikeye sokan veya ciddi kanama sadece Avustralya'da İNR >9 iken