

PCC

PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRESİ

ABSTRACT DERLEME

Cofact®

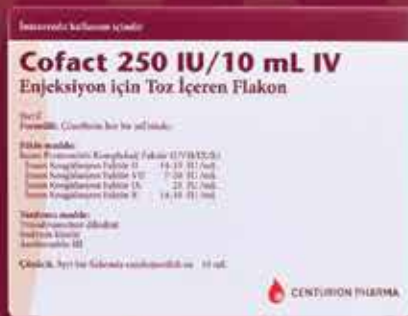
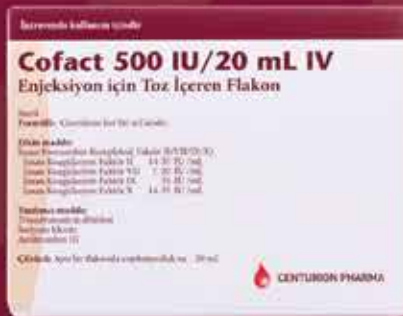
faktör II, VII, IX, X 10 mL ve 20 mL

Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC)

Oral antikoagölan kullanımına bağlı majör kanamalarda;

15
dakikada
hedef
INR

Etkili
Hızlı
Güvenilir
tedavi sağlar.^{1,2}



REFERANSLAR:

1. Imberti D et al. Prothrombin Complex Concentrates for urgent anticoagulation reversal in patients with intracranial haemorrhage. Pathophysiol Haemost Thromb 2007;36:259-265
2. Sarode R et al. Efficacy and safety of a four-factor Prothrombin Complex Concentrate (4F-PCC) in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. Circulation 2013;128:1234-1243

PCC

PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRESİ

ABSTRACT DERLEME



Bu çalışma,
Sağlık İletişimi
tarafından hazırlanmıştır.



"Centurion Pharma'nın koşulsuz desteğiyle"

Yönetim Yeri

Sağlık İletişimi ve Yayıncılık Hizmetleri Ticaret Limited Şirketi
Halaskargazi Cad. No: 112/6 Osmanbey 34363 İstanbul T: 212-231-3400 F: 212-231-8100
www.saglikiletisimi.com.tr

Baskı

Express Basımevi
Deposite İş Mrk. A6 Blok No: 309 İkitelli OSB Küçükçekmece / İstanbul
Tel: +90 212 671 6151 Faks: +90 212 671 6152

Copyright© Bu çalışmanın yayın hakları Sağlık İletişimi ve Yayıncılık Hizmetleri Tic. Ltd. Şti'ye aittir.
Bu çalışmada yayımlanan ilan, fikir ve görüşlerin sorumluluğu yazarlarına veya görüşü bildirene aittir.
İçerik, kaynak gösterilse dahi izin alınmadan aynı şekilde kullanılamaz.
Bu çalışma basın meslek ilkelerine uymayı taahhüt eder.

Procoagulant Therapy for Bleeding Associated with Acquired Bleeding Disorders - Adult - Inpatient Clinical Practice Guideline

4. Prothrombin Complex Concentrate (PCC)

- 4.1. PCC is recommended for the reversal of warfarin due to acute major or life-threatening bleeding or prior to emergency surgery or major invasive procedure. (Class I, Level A)
- 4.2. Dosing of PCC is based on the factor IX component, pre-treatment INR, weight and patient risk factors (Class IIa, Level A)
 - 4.2.1. Administer the PCC dose within 4 hours of reconstitution. (Class I, Level A)
- 4.3. Contraindications include disseminated intravascular coagulation, heparin induced thrombocytopenia, and known hypersensitivity reactions to the components of PCC. (Class I, Level C)
- 4.4. If a patient is diagnosed with heparin-induced thrombocytopenia (HIT), but more than 3 months ago, PCC can be administered regardless of heparin content. If HIT was diagnosed less than three months ago, weigh the benefit of procoagulant therapy with the risk of thrombosis and recurrent HIT. (Class I, Level C)

Edinilmiş Kanama Bozukluklarıyla İlgili Kanamalarda Prokoagülan Tedavi: Yetişkin Hastanesi Klinik Uygulama Rehberi

4. Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC)

- 4.1. PCC, akut majör veya hayatı tehdit edici kanamaya bağlı olarak veya acil cerrahi veya majör invazif işlem öncesi varfarin etkilerinin geri döndürülmesi için önerilir. (Sınıf I, Düzey A)
- 4.2. PCC dozu, faktör IX bileşeni, tedavi öncesi INR, ağırlık ve hasta risk faktörlerine dayanmaktadır. (Sınıf IIa, Düzey A)
 - 4.2.1 PCC'yi, sulandırdıktan sonraki 4 saat içinde uygulayın. (Sınıf I, Düzey A)
- 4.3. Kontrendikasyonlar, yaygın intravasküler pıhtılaşma, heparin ile indüklenen trombositopeni ve PCC bileşenlerine karşı bilinen aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içerir. (Sınıf I, Düzey C)
- 4.4. Bir hastaya 3 aydan daha uzun süre önce heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) tanısı konursa, PCC heparin içeriğine bakılmaksızın uygulanabilir. HIT tanısı üç aydan kısa bir süre önce konmuşsa, prokoagülan tedavinin yararını, tromboz ve tekrarlayan HIT riskini göz önünde bulundurarak değerlendirin. (Sınıf I, Düzey C)

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.

van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattenkerk ME, Schouten TJ, Ploeger B, Strengers PF.

ABSTRACT

Prothrombin Complex Concentrate (PCC) is indicated for the acute reversal of oral anticoagulation therapy. To compare the efficacy of a "standard" dosage of 20 ml PCC equivalent to about 500 IU factor IX (group A), and an "individualized" dosage based on a target-INR of 2.1 or 1.5, the initial-INR and the patient's body weight (group B), we performed an open, prospective, randomized, controlled trial. The in vivo response and in vivo recovery of factor II, VII, IX and X in these patients on oral anticoagulation was determined. Ninety three patients (group A: 47; group B: 46) with major bleedings or admitted for urgent (surgical) interventions were enrolled. PCC and Vitamin K (10 mg) were administered intravenously. We evaluated the effect of treatment by the decrease of INR and the clinical outcome. The number of patients reaching the target-INR 15 min after the dosage of PCC was significantly higher in the group treated with an "individualized" dosage, compared to the group treated with a standard dose, (89% versus 43%; $p < 0.001$). So, we conclude that for the acute reversal of oral anticoagulant therapy, an "individualized" dosage regimen of PCC based on the target-INR, the initial-INR, and body weight of the patient, is significantly more effective in reaching the target-INR than a "standard" dosage. The in vivo response and in vivo recovery found in this study was higher than in patients with isolated factor deficiencies. This suggests that the pharmacokinetics in patients on oral anticoagulants may be different.

Oral antikoagölan tedavisinin geri döndürülmesinde, protrombin kompleks konsantresinin, standart tedaviden daha etkili olan kişiye özel doz uygulaması: Açık etiketli, prospektif, randomize kontrollü çalışma.

van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattenkerk ME, Schouten TJ, Ploeger B, Strengers PF.

ÖZET

Oral antikoagölasyon tedavisinin etkilerini akut olarak geri döndürmede protrombin kompleks konsantreleri (PCC) endikedir. Yaklaşık 500 IU faktör IX'e eşdeğer 20 mL PCC'nin "standart dozu" ile başlangıç INR düzeyi (grup A), hasta vücut ağırlığı ve 2.1 veya 1.5'lik hedef INR düzeyi değerlendirilerek "kişiye özel" belirlenmiş bir dozun (Grup B) etkinliğini karşılaştırmak için, açık etiketli, prospektif, randomize, kontrollü bir çalışma gerçekleştirdik. Faktör II, VII, IX ve X'un bu hastalarda oral antikoagölasyona in vivo yanıtları ve in vivo iyileşmeleri saptandı. Çalışmaya majör kanama veya acil (cerrahi) müdahale nedeniyle hastaneye başvuran 94 hasta dahil edildi (grup A:47, grup B:46). PCC ve K vitamini (10 mg) intravenöz olarak uygulandı. Tedavinin etkililiğini INR'de azalma ve elde edilen klinik sonuca göre değerlendirdik. PCC dozunu aldıktan 15 dakika sonra hedef INR düzeyine ulaşan hasta sayısı, "standart doz" ile tedavi edilen grupla karşılaştırıldığında "kişiye özel" doz ile tedavi edilen grupta anlamlı derecede daha yüksekti (%89'a karşılık %43; $p<0.001$). Dolayısıyla, oral antikoagölan tedavi etkilerinin akut olarak geri döndürülmesinde, hedef INR düzeyine ulaşmak için, hedef INR düzeyi, başlangıç INR düzeyi ve hastanın vücut ağırlığına dayanan "kişiye özel" PCC doz uygulamasının, "standart doz" uygulamasına göre anlamlı olarak daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada elde edilen in vivo yanıt ve in vivo iyileşme oranları, izole faktör eksikliği olan hastalardakinden daha yüksekti. Bu durum bize oral antikoagölan tedavisi almakta olan hastalarda farmakokinetik özelliklerin farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study).

Karim Tazarourte, Bruno Riou, Benjamin Tremey, Charles-Marc Samama, Éric Vicaut, Bernard Vigué and EPAHK study group.

ABSTRACT

INTRODUCTION

In vitamin K antagonist (VKA)-treated patients with severe hemorrhage, guidelines recommend prompt VKA reversal with prothrombin complex concentrate (PCC) and vitamin K. The aim of this observational cohort study was to evaluate the impact of guideline concordant administration of PCC and vitamin K on seven-day mortality.

METHODS

Data from consecutive patients treated with PCC were prospectively collected in 44 emergency departments. Type of hemorrhage, coagulation parameters, type of treatment and seven-day mortality were recorded. Guideline-concordant administration of PCC and vitamin K (GC-PCC-K) were defined by at least 20 IU/kg factor IX equivalent PCC and at least 5 mg of vitamin K performed within a predefined time frame of eight hours after admission. Multivariate analysis was used to assess the effect of appropriate reversal on seven-day mortality in all patients and in those with intracranial hemorrhage (ICH).

RESULTS

Data from 822 VKA-treated patients with severe hemorrhage were collected over 14 months. Bleeding was gastrointestinal (32%), intracranial (32%), muscular (13%), and "other" (23%). In the whole cohort, seven-day mortality was 13% and 33% in patients with ICH. GC-PCC-K was performed in 38% of all patients and 44% of ICH patients. Multivariate analysis showed a two-fold decrease in seven-day mortality in patients with GC-PCC-K (odds ratio (OR)=2.15 (1.20 to 3.88); P=0.011); this mortality reduction was also observed when only ICH was considered (OR=3.23 (1.53 to 6.79); P=0.002).

CONCLUSIONS

Guideline-concordant VKA reversal with PCC and vitamin K within eight hours after admission was associated with a significant decrease in seven-day mortality.

Kılavuzlara göre uygulanan protrombin kompleks konsantresi ve K vitamini, K vitamini antagonisti tedavisi almakta iken şiddetli kanama görülen hastalarda mortalitenin azalması ile ilişkilidir (EPAHK çalışması).

Karim Tazarourte, Bruno Riou, Benjamin Tremey, Charles-Marc Samama, Éric Vicaut, Bernard Vigué and EPAHK study group.

ÖZET

GİRİŞ

Kılavuzlar, K vitamini antagonisti (VKA) almakta iken şiddetli kanaması olan hastalarda protrombin kompleks konsantresi (PCC) ve K vitamini ile VKA etkilerinin hemen geri döndürülmesini önermektedir. Bu gözlemsel kohort çalışmasının amacı, PCC ve K vitaminin kılavuzlara uygun olarak uygulanmasının etkilerini 7 günlük mortalite üzerinden değerlendirmektir.

YÖNTEM

PCC tedavisi alan ardışık hastalardan elde edilen veriler, prospektif olarak 44 acil servis bölümünden toplandı. Kanamanın tipi, pıhtılaşma parametreleri, tedavinin tipi ve yedi günlük ölüm oranları kaydedildi. Kılavuzlara uygun olarak PCC ve K vitamini uygulaması (GC-PCC-K), en az 20 IU/kg faktör IX eşdeğeri PCC ile en az 5 mg K vitamininin hastaneye yatış sonrası, önceden belirlenmiş 8 saatlik süre içinde yapılması olarak tanımlandı. İntrakraniyal kanama (ICH) görülen hastalarda ve tüm hastalarda, uygun geri döndürme tedavisinin yedi günlük ölüm oranı üzerine etkileri değerlendirmek için çok değişkenli analiz kullanıldı.

SONUÇ

VKA tedavisi almakta iken şiddetli kanaması olan 822 hastadan elde edilen veriler 14 ay boyunca toplandı. Kanamalar, gastrointestinal (%32), intrakraniyal (%32), kas kanaması (%13) ve diğer (%23) kanamalardı. 7 günlük ölüm oranı tüm kohortta %13 ve ICH'li hastalarda %33 idi. Tüm hastaların %38'inde ve ICH'li hastaların %44'ünde GC-PCC-K uygulandı. Çok değişkenli analiz GC-PCC-K hastalarının 7 günlük ölüm oranında iki kat azalma gösterdi [odds oranı(OR)=2.15; 1.20'den 3.88'e, p=0.011]; ölüm oranında görülen bu azalma sadece ICH göz önüne alındığında da gözlenmiştir (OR=3.23; 1.53'ten 6.79'a; p=0.002).

YORUM

Hastaneye yatış sonrası 8 saat içinde, kılavuzlara uygun olarak PCC ve K vitamini ile VKA etkilerinin geri döndürülmesi, 7 günlük ölüm oranında anlamlı bir azalma ile ilişki göstermiştir.

Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates vs fresh frozen plasma in gastrointestinal hemorrhage due to warfarin usage in the ED.

Mehmet Ali Karaca, Bulent Erbil, Mehmet Mahir Ozmen

ABSTRACT

OBJECTIVES

High International Normalized Ratio (INR) level resulting from warfarin use increases the risk of gastrointestinal hemorrhages. We aimed to compare the efficacy of prothrombin complex concentrates (PCC) and fresh frozen plasma (FFP) at lowering the INR level, decreasing active hemorrhages visible by endoscopy, and shortening the length of stay at the emergency department (ED).

METHOD

This study is a prospective cohort study of consecutive patients with gastrointestinal hemorrhages that received either PCC or FFP. With strict exclusion criteria, only patients over 18 years of age with a high INR level (>2.1) due to warfarin usage were included.

RESULTS

A total of 40 patients (18 female) were included in the study, 20 each in the PCC and FFP groups. For the PCC group, the mean INR levels at the second and sixth hours were lower than those for the FFP group (second hour INR: 1.53 vs 4.50, $P < .01$, sixth hour INR: 1.52 vs 2.41, $P < .01$). Seven patients experienced active bleeding (Forrest 1) in the FFP group, whereas no patient experienced active bleeding in the PCC group based on the Forrest classification (35% vs 0%, $P < .01$), and only 3 patients in the FFP group underwent invasive/surgical treatment (15% vs 0%, $P < .01$). The ED length of stay was lower for the PCC group (1.62 days vs 3.46 days, $P < .01$).

CONCLUSION

For patients experiencing a gastrointestinal hemorrhage, INR levels were reversed more quickly, there was less active bleeding on endoscopy, and the ED length of stay was lower in the PCC group than in the FFP group.

Acil servislerde varfarin kullanımına bağı gastrointestinal kanamalarda taze donmuş plazma ile karşılaştırılan protrombin kompleks konsantrelerinin kullanımı ve etkililiğı.

Mehmet Ali Karaca, Bulent Erbil, Mehmet Mahir Ozmen

ÖZET

AMAÇ

Varfarin kullanımı sonucu görülen yüksek Uluslararası Normalize Oran (INR) düzeyleri gastrointestinal kanama riskini artırır. INR düzeyini düşürmek, endoskopi ile görülen aktif kanamaları azaltmak ve acil serviste kalış süresini kısaltmak için protrombin kompleks konsantreleri (PCC) ve taze donmuş plazmanın (TDP) etkililiğini karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEM

Bu çalışma, PCC veya TDP alan gastrointestinal kanamalı ardışık hastalardan oluşturulmuş bir grupta yapılan prospektif bir çalışmadır. Çalışmadan hariç tutulma kriterleri sıkı olan bu çalışmaya yalnızca varfarin kullanımı nedeniyle yüksek INR düzeyi (>2.1) olan 18 yaş üzerindeki hastalar dahil edildi.

SONUÇ

Toplam 40 hasta (18'i kadın hasta), 20' si PCC ve 20' si TDP grubunda olmak üzere çalışmaya dahil edildi. PCC grubunda, ikinci ve altıncı saatte ortalama INR düzeyleri, TDP grubundakilerden daha düşüktü (ikinci saat INR: 1.53'e karşı 4.50, $p<0.01$, altıncı saat INR: 1.52'ye karşı 2.41, $p<0.01$). Forrest sınıflamasına göre, PCC grubunda aktif kanama yaşayan hasta bulunmazken, TDP grubunda yedi hasta aktif kanama (Forrest 1) geçirdi (%35'e karşı %0; $p<0.01$), TDP grubundaki bu yedi hastadan sadece üçüne invazif/cerrahi tedavi uygulandı (%15'e karşı %0; $p<0.01$). Acil servislerde kalış süresi, PCC grubunda daha düşüktü (1.62 gün ile 3.46 gün, $p<0.01$).

YORUM

Gastrointestinal kanama geçiren hastalarda INR seviyeleri daha hızlı bir şekilde geri döndü, endoskopi sırasında daha az aktif kanama oldu ve acil serviste kalış süresi TDP grubuyla karşılaştırıldığında PCC grubunda daha kısaydı.

Efficacy of prothrombin complex concentrate treatment in patients with liver coagulopathy who underwent various invasive hepatobiliary and gastrointestinal procedures.

Cosmas Rinaldi A. Lesmana, Lidwina Cahyadinata, Levina S. Pakasi Laurentius A. Lesmana

ABSTRACT

BACKGROUND

Prothrombin complex concentrates (PCCs) containing prothrombin, factors VII, IX, and X, as well as the inhibitors protein C and S have been used as an emergent reversal for oral anticoagulation therapy. The use of PCCs in hepatobiliary disorder patients or patients with liver coagulopathy who need to undergo invasive procedures has not been well studied.

OBJECTIVE

To evaluate the efficacy of PCC treatment in order to control or prevent bleeding complications in patients with liver coagulopathy who undergo various invasive procedures.

METHODS

This was a prospective, open-label, non-randomized, before-and-after study in patients with hepatobiliary disorders who underwent invasive procedures accompanied by liver impairment and received PCC injection (Cofact®, Sanquin, The Netherlands). Patients with coagulopathy from various causes were recruited consecutively. Data collected were the episodes of bleeding, liver function test and the international normalized ratio (INR) before and after PCC therapy. The primary endpoint was INR change after treatment, while secondary endpoints included bleeding control and bleeding event after treatment.

RESULTS

Thirty patients (17 men, 13 women) were enrolled. Patients' mean age was 57.0 ± 15.5 years. Liver cirrhosis was found in 14 patients (46.7%). The procedures consisted of liver biopsy, liver abscess aspiration, abdominal paracentesis, therapeutic upper gastrointestinal endoscopy, abdominal surgery, endoscopic retrograde cholangiopancreatography and percutaneous transhepatic biliary drainage. After treatment, 25 patients (83.3%) showed a decreased median INR (from 1.6 to 1.3) ($p < 0.001$, Wilcoxon's signed-rank test). Five patients failed to show INR reduction. No new bleeding event related to the invasive procedures was observed.

CONCLUSION

PCC treatment is effective to control and prevent bleeding complications in patients with liver coagulopathy who undergo invasive procedures.

Çeşitli invazif hepatobiliyer ve gastrointestinal prosedürlere maruz kalmış karaciğer koagülopatili hastalarda, protrombin kompleks konsantresi ile tedavi etkililiği.

Cosmas Rinaldi A. Lesmana, Lidwina Cahyadinata, Levina S. Pakasi Laurentius A. Lesmana

ÖZET

ÖNBİLGİ

Protrombin, faktör VII, IX ve X'un yanı sıra inhibitör protein C ve S içeren protrombin kompleks konsantreleri (PCC), oral antikoagülasyon tedavisinde etkileri acil geri döndürme amacıyla kullanılmaktadır. İnvazif uygulamalar gereken karaciğer koagülopatili ya da hepatobiliyer hastalığı bulunanlarda PCC kullanımı üzerine yeterli çalışma bulunmamaktadır.

AMAÇ

Farklı invazif uygulamalar gereken karaciğer koagülopatili hastalarda kanama komplikasyonlarını kontrol altına almak veya önlemek için PCC tedavisinin etkililiğini değerlendirmek.

YÖNTEM

Bu, hepatobiliyer hastalığı bulunan, karaciğer yetmezliği eşliğinde invazif uygulamalara giren ve PCC enjeksiyonu (Cofact®, Sanquin, Hollanda) yapılmış hastalarla gerçekleştirilmiş prospektif, açık etiketli, randomize olmayan, müdahale öncesi ve sonrası değerlendirme çalışmasıdır. Çeşitli nedenlere bağlı koagülopatili hastalar, ardışık olarak çalışmaya alındı. Toplanan veriler PCC tedavisi öncesi ve sonrası kanama atakları, karaciğer fonksiyon testi ve Uluslararası Normalize Oran (INR) idi. Birincil sonlanım noktası tedavi sonrası INR değişimi iken ikincil sonlanım noktaları kanama kontrolü ve tedaviden sonraki kanama olayları idi.

SONUÇ

Çalışmaya 30 hasta (17 erkek, 13 kadın) dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 57.0 ± 15.5 idi. 14 hastada (%46.7) karaciğer sirozu saptandı. Yapılan müdahaleler arasında karaciğer biyopsisi, karaciğer apsesi aspirasyonu, abdominal parasetez, terapötik üst gastrointestinal endoskopi, karın ameliyatı, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi ve perkütan transhepatik biliyer drenaj yer alıyordu. Tedaviden sonra, 25 hasta (%83.3) medyan INR değerinde azalma gösterdi (1.6'dan 1.3'e; $p < 0.001$, Wilcoxon'un yönlendirilmiş rank testi). Beş hastada ise INR azalması görülmedi. İnvazif işlemlerle ilgili yeni bir kanama olayına rastlanmadı.

YORUM

PCC tedavisi, invazif işlem yapılacak karaciğer koagülopatili hastalarda kanama komplikasyonlarını kontrol altına almak ve önlemek için etkili bulunmuştur.

Efficacy of prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related major hemorrhage.

Umut Yucel Cavuş, Sinan Yıldırım, Aynur Yurtseven, Ertan Sonmez

ABSTRACT

In patients admitted to accident and emergency departments for anticoagulant use-related major hemorrhage and requiring urgent surgery or life-saving invasive intervention, the international normalized ration (INR) value should be rapidly corrected and bleeding should be controlled. With prothrombin complex concentrate (PCC), when used at optimal dose levels, target INR values are achieved within 15 min. In this study, we aimed to discuss the efficacy of the used four-factor PCC in 10 patients who were admitted to the accident and emergency department because of oral anticoagulant use-related major bleeding. Of all the patients to whom PCC treatment was administered, targeted INR levels could not be attained in 2 patients (20%). For our cases with gastrointestinal bleeding, the average baseline INR value was 7.3, while the average INR value after PCC administration was 1.9. For our subdural hematoma cases, the median baseline INR value was 2.5, while the median INR value after PCC administration was 1.3. We believe that PCCs used in eligible patient groups, as in this case series, may provide the desired results at lower doses and that they may be safer with regard to complications.

Oral antikoagölan tedavilere baēlı majör kanamalarda protrombin kompleks konsantrelerinin etkililiēi.

Umut Yucel Cavuē, Sinan Yıldırım, Aynur Yurtseven, Ertan Sonmez

ÖZET

Kaza klinikleri ve acil servislere antikoagölan kullanımıyla ilgili majör kanama ile başvuran ve acil ameliyat veya hayat kurtarıcı invazif müdahale gerektiren hastalarda, Uluslararası Normalize Oran (INR) değeri hızla düzeltilmeli ve kanama kontrol edilmelidir. Optimal dozda kullanıldığında protrombin kompleks konsantresi (PCC) ile hedef INR değerlerine 15 dakika içinde ulaşılır. Bu çalışmada, oral antikoagölan kullanımı ile ilişkili majör kanama nedeni ile kaza kliniēine ve acil servise başvuran 10 hastada kullanılan 4 faktörlü PCC'nin etkinliēini tartışmayı amaçladık. PCC tedavisi uygulanan tüm hastaların 2'sinde (%20) hedef INR düzeyine ulaşamadı. Gastrointestinal kanama ile başvuran olgularımızda, ortalama başlangıç INR değeri 7.3 iken, PCC uygulamasından sonraki ortalama INR değeri 1.9 idi. Subdural hematoma olgularımızda ise medyan başlangıç INR değeri 2.5 idi; PCC uygulamasından sonraki medyan INR değeri ise 1.3 oldu. Bu olgu serisinde olduēu gibi uygun hasta gruplarında PCC kullanımının düşük dozlarda istenen sonuçları sağlayabileceēini ve komplikasyonlar açısından daha güvenli olabileceēini düşünüyöruz.

The benefit of prothrombin complex concentrate in decreasing neurological deterioration in patients with warfarin-associated intracerebral haemorrhage.

WC Fong, FRCP; WT Lo; YW Ng; YF Cheung; Gordon CK Wong; HF Ho; John HM Chan; Patrick CK Li.

ABSTRACT

OBJECTIVE

To compare the outcomes of patients with warfarin-associated intracerebral haemorrhage given different treatments to reverse the effect of anticoagulation.

DESIGN

Historical cohort study.

SETTING

A regional hospital in Hong Kong.

PATIENTS

Patients on warfarin who developed intracerebral haemorrhage.

INTERVENTIONS

Prothrombin complex concentrate versus fresh frozen plasma treatment.

MAIN OUTCOME MEASURES

The primary outcome measures included the international normalised ratio before and after prothrombin complex concentrate treatment and the neurological deterioration in patients with Glasgow Coma Scale score of more than 8/not intubated/not planned for immediate surgery (target group). Secondary outcome measures were haematoma expansion, 7-day and 30-day mortality rates, and 3-month functional outcome. Safety outcome was the occurrence of a thrombotic event after prothrombin complex concentrate treatment within the index admission.

RESULTS

Among 33 patients with clearly documented time of infusion of prothrombin complex concentrate, and whose international normalised ratio was checked before and after prothrombin complex concentrate treatment, the mean international normalised ratio was reduced from 2.81 to 1.21 within 24 hours. Within the target group of patients, there was a significantly lower rate of neurological deterioration in the prothrombin complex concentrate group (17.4% of 23 patients) versus fresh frozen plasma group (45.5% of 33 patients) [$P=0.027$]. In terms of the 7-day mortality, 30-day mortality, and 3-month functional outcome, prothrombin complex concentrate-treated group showed a favourable trend although the difference did not reach a statistical significance. No patient developed thrombotic complications after prothrombin complex concentrate treatment.

CONCLUSIONS

Prothrombin complex concentrates can reverse the warfarin effect of prolonged international normalised ratio in a timely manner. It might better improve the outcome of warfarin-associated intracerebral haemorrhage compared with fresh frozen plasma treatment by reduction in neurological deterioration.

Varfarin ile ilişkili intraserebral hemorajisi olan hastalarda nörolojik kötüleşmeyi azaltmada protrombin kompleks konsantrelerinin faydası.

WC Fong, FRCP; WT Lo; YW Ng; YF Cheung; Gordon CK Wong; HF Ho; John HM Chan; Patrick CK Li.

ÖZET

AMAÇ

Varfarin ile ilişkili intraserebral hemorajisi olan hastalarda antikoagülasyonun etkisini geri döndürmek için verilen farklı tedavilerin sonuçlarını karşılaştırmak.

TASARIM

Tarihe dayalı grup çalışması.

ÇALIŞMA YERİ

Hong Kong'ta bir bölge hastanesi.

HASTA

Varfarin tedavisi sırasında intraserebral kanama gelişen hastalar.

MÜDAHALE

Protrombin kompleks konsantrelerine karşı taze donmuş plazma tedavisi.

ANA SONUÇ ÖLÇÜTÜ

Birincil sonuç ölçütü, protrombin kompleks konsantresi ile tedaviden önce ve sonraki Uluslararası Normalize Oranı ve Glasgow Koma Ölçeği puanı 8'in üzerinde / entübe edilmemiş / acil ameliyat planı olmayan (hedef grup) hastalarda nörolojik kötüleşmeyi içermektedir. İkincil sonuç ölçütleri hematoma genişlemesi, 7 günlük ve 30 günlük mortalite oranları ve 3 aylık fonksiyonel sonuçlardan oluşmaktadır. Güvenlilik sonucu, endeks sınırları içinde protrombin kompleks konsantresi ile tedavi sonrası ortaya çıkan trombotik olaylardır.

SONUÇ

Protrombin kompleks konsantresi infüzyonunun net bir şekilde kaydedildiği ve protrombin kompleks konsantresi tedavisinden önce ve sonra Uluslararası Normalize Oranı kontrol edilmiş 33 hastada, Uluslararası Normalize Oran 24 saat içinde ortalama 2.81'den 1.21'e düşürülmüştür. Hedef hasta grubunda nörolojik kötüleşme oranı, protrombin kompleks konsantresi grubunda (23 hastanın %17.4'ü), taze donmuş plazma grubuna (33 hastanın %45.5'i) göre önemli derecede düşüktür ($p=0.027$). Protrombin kompleks konsantresi ile tedavi edilen grup, 7 günlük mortalite, 30 günlük mortalite ve 3 aylık fonksiyonel sonuçlar açısından, fark istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, olumlu bir eğilim göstermiştir. Protrombin kompleks konsantresi tedavisi sonrasında hiçbir hastada trombotik komplikasyon gelişmemiştir.

YORUM

Protrombin kompleks konsantreleri, varfarinin uzamış Uluslararası Normalize Oranı etkisini zamanında geri döndürebilir. Varfarin ile ilişkili intraserebral hemorajide nörolojik kötüleşme değerlendirildiğinde, taze donmuş plazma tedavisine göre PCC daha iyi düzelme sağlayabilir.

Anticoagulation reversal with prothrombin complex concentrate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

Beynon C, Nofal M, Rizos T, Laible M, Potzy A, Unterberg AW, Sakowitz OW.

ABSTRACT

BACKGROUND

Intracerebral hemorrhage is a well-recognized complication of anticoagulation therapy. However, there are only a few reports that address the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) in anticoagulated patients.

OBJECTIVE

We report on our experiences with the use of prothrombin complex concentrate (PCC) for rapid anticoagulation reversal in aSAH.

METHODS

We retrospectively analyzed our institutional database of consecutive patients who received PCC between February 2006 and August 2014 ($n > 1000$). Data from all anticoagulated patients referred to our hospital for aSAH and those who received PCC were included in this analysis. Patient characteristics as well as treatment modalities were analyzed, with specific focus on results of laboratory examination, PCC administration and bleeding, and thromboembolic complications during the later course.

RESULTS

In total, only 9 patients ($< 1\%$ of all aSAH patients treated at our institution during the study period) had been anticoagulated at admission. Median international normalized ratio (INR) of patients at admission was 2.31 (interquartile range [IQR] 1.83-2.97) and after median administration of 2500 IU (IQR 2000-3000 IU) PCC, median INR significantly decreased to 1.15 (IQR 1.07-1.19). Surgical and interventional procedures were initiated within a median of 3.9 h (IQR 1.7-9.3 h) after admission. No hemorrhagic or thromboembolic events occurred later in the course. A favorable outcome according to the Glasgow Outcome Scale (scores of 4 and 5) was achieved in 6 patients (67%).

CONCLUSIONS

Aneurysmal SAH in anticoagulated patients is a rare condition. PCC is an effective option to rapidly reverse anticoagulation in aSAH and might facilitate achieving a favorable outcome in these patients.

Anevrizmal subaraknoid kanamada protrombin kompleks konsantresi ile antikoagölasyonun geri döndürülmesi.

Beynon C, Nofal M, Rizos T, Laible M, Potzy A, Unterberg AW, Sakowitz OW

ÖZET

ÖNBİLGİ

İntraserebral hemoraji, antikoagölün tedavinin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Bununla birlikte, antikoagölasyon tedavisi almış hastalarda, anevrizmal subaraknoid kanamanın (aSAH) yönetimi sırasında bildirilmiş birkaç rapor mevcuttur.

AMAÇ

Bir aSAH'da, antikoagölasyonu hızla geri döndürmek için protrombin kompleks konsantresi (PCC) kullanımı ile ilgili deneyimlerimizi bildiriyoruz.

YÖNTEM

Şubat 2006 ile Ağustos 2014 (n>1000) tarihleri arasında PCC alan ardışık hastalar için kurumsal veri tabanımızı retrospektif olarak inceledik. aSAH nedeniyle hastanemize yönlendirilerek antikoagölasyon tedavisi yapılmış ve PCC almış tüm hastaların verileri bu incelemeye dahil edildi. Hasta özellikleri ve tedavi yöntemleri incelendi; laboratuvar tetkikleri, PCC uygulaması ve kanama ile daha sonra ortaya çıkan tromboembolik komplikasyonlar üzerine özellikle odaklanıldı.

SONUÇ

Toplamda, sadece 9 hasta (çalışma süresince kurumumuzda tedavi edilen tüm aSAH hastalarının <%1'i) başvuru sırasında antikoagüle edilmmişti. Hastaların başvuru sırasındaki medyan Uluslararası Normalize Oranı (INR) 2.31 idi (kertililer arası aralık [IQR] 1.83-2.97) ve medyan 2500 IU PCC (IQR 2000-3000 IU) uygulanmasından sonra, ortalama INR anlamlı olarak 1.15'e düştü (IQR 1.07-1.19). Hastaneye girişten sonraki medyan 3.9 saatte (IQR 1.7-9.3 saat) cerrahi ve girişimsel uygulamalar başlatıldı. Tablonun daha sonraki seyri sırasında hemorajik veya tromboembolik olaylarla karşılaşmadı. 6 hastada (%67) Glasgow Sonuç Ölçeğine (4 ve 5 puan) göre olumlu bir sonuç elde edildi.

YORUM

Antikoagölasyonlu hastalarda anevrizmal SAH nadir bir durumdur. PCC, aSAH'da antikoagölasyonu hızla geri döndürmek için etkili bir seçenektir ve bu hastalarda olumlu bir sonuca ulaşmayı kolaylaştırabilir.

Reversal of warfarin associated coagulopathy with 4-factor prothrombin complex concentrate in traumatic brain injury and intracranial hemorrhage.

Yanamadala V, Walcott BP, Fecci PE, Rozman P, Kumar JI, Nahed BV, Swearingen B.

ABSTRACT

Warfarin-associated intracranial hemorrhage is associated with a high mortality rate. Ongoing coagulopathy increases the likelihood of hematoma expansion and can result in catastrophic hemorrhage if surgery is performed without reversal. The current standard of care for emergency reversal of warfarin is with fresh frozen plasma (FFP). In April 2013, the USA Food and Drug Administration approved a new reversal agent, 4-factor prothrombin complex concentrate (PCC), which has the potential to more rapidly correct coagulopathy. We sought to determine the feasibility and outcomes of using PCC for neurosurgical patients. A prospective, observational study of all patients undergoing coagulopathy reversal for intracranial hemorrhage from April 2013 to December 2013 at a single, tertiary care center was undertaken. Thirty three patients underwent emergent reversal of coagulopathy using either FFP or PCC at the discretion of the treating physician. Intracranial hemorrhage included subdural hematoma, intraparenchymal hematoma, and subarachnoid hemorrhage. FFP was used in 28 patients and PCC was used in five patients. International normalized ratio at presentation was similar between groups (FFP 2.9, PCC 3.1, $p=0.89$). The time to reversal was significantly shorter in the PCC group (FFP 256 minutes, PCC 65 minutes, $p<0.05$). When operations were performed, the time delay to perform operations was also significantly shorter in the PCC group (FFP 307 minutes, PCC 159 minutes, $p<0.05$). In this preliminary experience, PCC appears to provide a rapid reversal of coagulopathy. Normalization of coagulation parameters may prevent further intracranial hematoma expansion and facilitate rapid surgical evacuation, thereby improving neurological outcomes.

İntrakraniyal hemoraji ve travmatik beyin hasarlarında 4 faktörlü protrombin kompleks konsantreleri ile varfarine bağlı koagülopatileri geri döndürme.

Yanamadala V, Walcott BP, Fecci PE, Rozman P, Kumar JI, Nahed BV, Swearingen B.

ÖZET

Varfarine bağlı intrakraniyal hemoraji, yüksek oranda mortaliteye neden olur. Devam eden koagülopati, hematoma yayılımını artırır ve eğer ameliyat bu durum geri döndürülmeden yapılırsa felaketle sonuçlanabilen kanamalara neden olabilir. Varfarin etkilerinin acil olarak geri döndürülmesi için mevcut standart bakım taze donmuş plazma (TDP) ile yapılır. Nisan 2013'te ABD Gıda ve İlaç Dairesi, koagülopatiyi daha hızlı düzeltme potansiyeline sahip olan yeni bir tedaviyi, 4 faktörlü protrombin kompleks konsantresini (PCC) onayladı. PCC kullanımının fizibilitesini ve sonuçlarını, nörocerrahi hastalarında belirlemeye çalıştık. Bir üçüncü basamak sağlık merkezinde Nisan 2013 ile Aralık 2013 tarihleri arasında, intrakraniyal kanama nedeniyle koagülopatinin geri döndürülmesi gereken tüm hastalarda, prospektif olarak gözlemsel bir çalışma yapılmıştır. Koagülopatinin acil olarak geri döndürülmesi gereken 33 hastaya, tedavi eden doktorun kararına bağlı olarak TDP veya PCC verilmiştir. İntrakraniyal hemoraji; subdural hematoma, intraparenkimal hematoma ve subaraknoid kanamayı içerir. 28 hastada TDP ve 5 hastada PCC kullanılmıştır. Uluslararası Normalize Oran, gruplar arasında benzer bulunmuştur (TDP için 2.9, PCC için 3.1, $p=0.89$). Geri dönüşe kadar geçen süre, PCC grubunda anlamlı olarak daha kısa idi (TDP grubunda 256 dakika, PCC grubunda 65 dakika, $p<0.05$). Ameliyatlar gerçekleştirildiğinde, operasyona kadar kaybedilen zaman da PCC grubunda anlamlı olarak daha kısaydı (TDP grubunda 307 dakika, PCC grubunda 159 dakika, $p<0.05$). Bu ön çalışmada PCC, koagülopatinin hızlı bir şekilde geri döndürülmesini sağlamıştır. Pıhtılaşma parametrelerinin normale dönmesi, ileride ortaya çıkabilecek intrakraniyal hematoma genişlemesini önleyebilir ve hızlı cerrahi müdahaleye olanak tanıyarak nörolojik sonuçlarda düzelme sağlamıştır.

Prothrombin complex concentrate versus fresh frozen plasma for vitamin K antagonist reversal in acutely bleeding patients: A retrospective study.

Martin H. Ellis, Orly Avnery, Leticia Aizenberg and Muhamad Mahamid

ABSTRACT

INTRODUCTION

Vitamin K antagonist (VKA) drugs require immediate reversal in VKA-treated patients with major bleeding or requiring urgent surgery. 4-factor prothrombin complex concentrates (PCCs) are approved for urgent VKA reversal because they reverse the international normalized ratio (INR) more rapidly than fresh frozen plasma (FFP). Studies comparing the clinical benefits of PCC and FFP have focused on VKA reversal prior to urgent surgery. Few data comparing laboratory and clinical outcomes of patients receiving PCC or FFP for major hemorrhage have been published, and these pertain to intracranial hemorrhage (ICH) only. Given the complexity of performing randomized studies in this setting, observational studies are relevant to inform on this issue.

AIMS

To compare the effects of PCC versus FFP on patient outcomes in VKA-associated major hemorrhage. The primary outcomes were the rate of INR reversal and blood product utilization. The secondary outcome was duration of intensive care and total hospital admission.

METHODS

We performed a retrospective, single-center study of consecutive unselected patients receiving a 4-factor PCC for VKA reversal because of hemorrhage between January 2012 and April 2015 compared to consecutive unselected patients treated with FFP for the same indication from January 2010-December 2011, a period prior to introduction of PCC at the Meir Medical Center. Patients were identified by review of clinical and blood bank electronic medical records. We analyzed patient demographics, indication for VKA, underlying illnesses, aspirin use, site and severity of hemorrhage, INR pre- and post reversal, rate of INR reversal, transfusion requirements and duration of hospitalization, treatment.

RESULTS

56 patients received PCC and were compared to 56 patients treated with FFP. In the PCC group 17 patients had ICH and 25 had gastrointestinal hemorrhage compared to 17 and 31 patients respectively in the FFP group. Patients were adjusted for age, sex, presence of renal failure, active cancer, aspirin use, site of hemorrhage, pre-treatment INR and hemoglobin concentration and hemorrhagic shock at presentation. Outcomes: Median time to INR of ≤ 1.3 was 0.5 (range 0.5-1.5) vs 15.5 (range 5-96) hours for PCC vs FFP respectively, $P < 0.001$). Packed red cell transfusion did not differ between the groups: median = 1 (range 0-13) in the PCC group and median = 2 (range = 2-10) in the FFP group ($P = 0.3$), but more FFP was transfused in the FFP vs PCC group median = 0 (range 0-8) in the PCC group and median = 4 (range = 2-8) in the FFP group ($P < 0.001$). Duration of hospital admission was longer in the FFP (median = 7 days, range 1-93) vs PCC patients (median = 6 days, range = 1-35) ($P = 0.04$).

CONCLUSION

This is the first observational study comparing PCC and FFP for VKA-related hemorrhage to our knowledge and the first study of PCC versus FFP for extracranial VKA-related hemorrhage. PCC was more effective than FFP in for reversal of the INR and was associated with less overall FFP use but not packed red cell transfusion. Similarly hospital admission duration was shorter among the PCC patients. Larger studies are required to determine whether PCC confers other clinical benefits over FFP for VKA reversal in acutely bleeding patients.

Akut kanamalı hastalarda K vitamininin antagonist dönüşümü için protrombin kompleks konsantrelerine karşı taze donmuş plazma: Retrospektif bir çalışma.

Martin H. Ellis, Orly Avnery, Leticia Aizenberg and Muhamad Mahamid

ÖZET

GİRİŞ

Majör kanaması olan veya acil ameliyat gerektiren ve VKA ile tedavi edilmekte olan hastalarda, K vitamini antagonisti (VKA) ilaçların etkileri derhal geri döndürülmeyi gerektirir. 4 faktörlü protrombin kompleks konsantreleri (PCC), Uluslararası Normalize Oranı (INR), taze donmuş plazmadan (TDP) daha hızlı bir şekilde geri döndürdükleri için, VKA etkilerinin acilen geri döndürülmesinde onaylanmıştır. PCC ve TDP'nin klinik yararlarını karşılaştıran çalışmalar, acil cerrahiden önce VKA'nın geri döndürülmesine odaklanmıştır. Majör kanamalarda PCC veya TDP alan hastaların laboratuvar ve klinik sonuçlarını karşılaştıran az sayıda veri yayınlanmış, bunlar da sadece intrakraniyal hemorajiye (ICH) ait çalışmalardan oluşmuştur. Bu alanda randomize çalışmalar yapmanın karmaşıklığı göz önüne alındığında, bu konudaki bilgilerimiz gözlem çalışmalarından kaynaklanmaktadır.

AMAÇ

VKA ile ilişkili majör kanamalarda PCC ile TDP'nin hasta sonuçlarına etkisini karşılaştırmak. Birincil sonuçlar INR geri döndürülmesi ve kan ürünü kullanımı oranı idi. İkincil sonuçlar ise yoğun bakımda ve hastanede toplam yatış süresiydi.

YÖNTEM

Ocak 2012-Nisan 2015 arasında kanama nedeniyle VKA etkilerinin geri döndürülmesi için ardışık olarak seçilmemiş hastalarda retrospektif, tek merkezli bir çalışma yaptık ve elde edilen sonuçları Ocak 2010-Aralık 2011 arasında aynı endikasyonla TDP tedavisi alan ardışık olarak seçilmemiş hastalarla karşılaştırdık ki bu ikinci süreçte Meir Tıp Merkezinde PCC bulunmamaktaydı. Hastalar, klinikteki ve kan bankasındaki elektronik tıbbi kayıtların gözden geçirilmesi ile belirlendi. Hastaların demografik özelliklerini, VKA kullanım endikasyonlarını, altta yatan hastalıklarını, aspirin kullanımlarını, kanama yeri ve şiddetini, dönüş öncesi ve sonrası INR'yi, INR'nin geri dönüş hızını, transfüzyon ihtiyaçlarını ve hastanede yatış sürelerini değerlendirdik.

SONUÇ

56 hasta PCC aldı ve TDP ile tedavi edilen 56 hastayla karşılaştırıldı. PCC grubundaki 17 hastada ICH ve 25 hastada gastrointestinal kanama varken TDP grubunda bu hasta sayıları sırasıyla 17 ve 31 idi. Hastalar yaş, cinsiyet, böbrek yetmezliği varlığı, aktif kanser, aspirin kullanımı, kanama yeri, tedavi öncesi INR, hemogloblin konsantrasyonu ve hemorajik şok durumlarına göre ayarlandı. Sonuçlar: INR'nin ≤ 1.3 düzeye inmesine kadar geçen medyan süre PCC ve TDP için sırasıyla 0.5 (aralık:0.5-1.5) ile 15.5 (aralık:5-96) saat idi ($p < 0.001$). Grupların kan nakli torbalarında farklılık yoktu: PCC grubunda medyan=1 (aralık:0-13) ve TDP grubunda medyan=2 (aralık=2-10) idi ($p=0.3$), ancak PCC grubundaki medyan=0'a (aralık:0-8) karşılık TDP grubunda medyan=4 (aralık:2-8) olmak üzere, TDP grubunda daha fazla TDP verildi ($p < 0.001$). Hastanede yatış süresi TDP'de (medyan=7 gün, 1-93 aralık) PCC hastalarıyla karşılaştırıldığında (medyan=6 gün, aralık:1-35) daha uzundu ($p=0.04$).

YORUM

Bu bildiğimiz kadarıyla, VKA ile ilişkili kanamalarda PCC'yi TDP ile karşılaştıran ilk gözlem çalışması olup, VKA ile ilişkili ekstrakraniyal kanamalarda PCC'ye karşı TDP'yi değerlendiren ilk çalışmadır. PCC, INR'nin geri döndürülmesinde TDP'den daha etkiliydi ve toplamda daha az TDP kullanımı ile ilişkili bulundu, ancak bu durum kan nakil torbaları için geçerli değildi. Benzer şekilde hastanede yatış süresi PCC hastalarında daha kısaydı. Akut kanamalı hastalarda VKA etkilerinin geri döndürülmesinde PCC'nin TDP'den başka klinik faydalar sağlayıp sağlamadığını belirlemek için daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Comparison between prothrombin complex concentrate (PCC) and fresh frozen plasma (FFP) for the urgent reversal of warfarin in patients with mechanical heart valves in a tertiary care cardiac center.

Bahram Fariborz Farsad, Reza Golpira, Hamideh Najafi, Ziae Totonchi, Shirin Salajegheh, Hooman Bakhshandeh, Farshad Hashemian

ABSTRACT

Fresh frozen plasma (FFP) and prothrombin complex concentrate (PCC) reverse oral anticoagulants such as Warfarin. We compared the standard dosage of FFP and PCC in terms of efficacy and safety for patients with mechanical heart valves undergoing interventional procedures while receiving Warfarin. Fifty patients were randomized (25 for each group) with mechanical heart valves [international normalized ratio (INR) >2.5]. FFP dosage was administered based on body weight (10-15 mL/Kg), while PCC dosage was administered based on both body weight and target INR. INR measurements were obtained at different time after PCC and FFP infusion. The mean $\pm$ SD of INR pre treatment was not significantly different between the PCC and FFP groups. However, over a 48-hour period following the administration of PCC and FFP, 76% of the patients in the PCC group and only 20% of the patients in the FFP group reached the INR target. Five (20%) patients in the PCC group received an additional dose of PCC, whereas 17 (68%) patients in the FFP group received a further dose of FFP ($P=0.001$). There was no significant difference between the two groups in Hb and Hct before and during a 48-hour period after PCC and FFP infusion. As regards safety monitoring and adverse drug reaction screening in the FFP group, the INR was high (INR > 2.5) in 86% of the patients. There was no report of hemorrhage in both groups. PCC reverses anticoagulation both effectively and safely while having the advantage of obviating the need to extra doses.

Bir üçüncü basamak kalp merkezinde, mekanik kalp kapakçıklı hastalarda varfarin etkisini acil olarak geri döndürmede protrombin kompleks konsantresi (PCC) ile taze donmuş plazma (TDP) karşılaştırılması.

Bahram Fariborz Farsad, Reza Golpira, Hamideh Najafi, Ziae Totonchi, Shirin Salajegheh, Hooman Bakhshandeh, Farshad Hashemian

ÖZET

Taze donmuş plazma (TDP) ve protrombin kompleks konsantresi (PCC), varfarin gibi oral antikoagülanların etkilerini geri döndürür. Mekanik kalp kapakçığı bulunan ve bir müdahale yapılması gerektiği sırada varfarin kullanmakta olan hastalarda, TDP ve PCC standart dozlarını etkililik ve güvenlik açısından karşılaştırdık. Mekanik kalp kapakçığı bulunan 50 hasta (her grup için 25 hasta olmak üzere) randomize edildi [Uluslararası Normalize Oran (INR) >2.5]. TDP dozu vücut ağırlığına (10-15 mL/kg) göre uygulanırken, PCC dozu hem vücut ağırlığı hem de hedef INR temel alınarak uygulandı. INR ölçümleri, PCC ve TDP infüzyonlarından sonra farklı zamanlarda yapıldı. PCC ve TDP grupları arasında tedavi öncesi ortalama $INR \pm SD$ değerlerinde anlamlı bir fark yoktu. Bununla birlikte, PCC ve TDP uygulamalarını izleyen 48 saatlik süre boyunca, PCC grubundaki hastaların %76'sı ve TDP grubundaki hastaların sadece %20'si INR hedefine ulaştı. PCC grubundaki beş hasta (%20) ek PCC dozu alınırken, TDP grubundaki 17 hasta (%68) ek TDP dozu aldı ($p=0.001$). PCC ve TDP infüzyonlarından önce ve infüzyon sonrası 48 saat boyunca ölçülen Hb ve Hct değerlerinde, iki grup arasında anlamlı fark yoktu. TDP grubunda güvenlik takibi ve advers ilaç reaksiyonu ile ilgili olarak, hastaların %86'sında INR yüksekti ($INR > 2.5$). Her iki grupta da kanama bildirimi yoktu. PCC, antikoagülasyonun etkili ve güvenli bir şekilde geri döndürülmesini sağlarken, ek doz ihtiyacını ortadan kaldırma avantajına da sahiptir.

Prothrombin complex concentrate versus fresh frozen plasma in patients on oral anticoagulant therapy undergoing cardiac surgery: A randomized study.

R Demeyere, J Arnout, and P Strengers.

INTRODUCTION

To reverse oral anticoagulant (OAC) therapy, a number of treatment modalities is available. Fresh frozen plasma (FFP) is effective and is currently used for coagulation factor replacement, carrying a risk of volume overload, transmission of infective agents and being time consuming. Variable and frequently low potency of clotting factors results in minor haemostatic effects compared with prothrombin complex concentrates (PCC), which are considered very effective and safe. PCC PPSB-SD® has constant, highly concentrated levels of factors II, VII, IX and X compared with FFP. We studied the efficacy of the intraoperative administration of PCC and FFP in patients on OAC therapy undergoing heart surgery with cardiopulmonary bypass (CPB).

METHOD

After Ethical Committee approval and informed consent, 40 patients (P group, n = 20; FFP group, n = 20) with a preoperative INR ≥ 2.1 were studied. PCC was supplied as 500 IU factor IX (20 ml) vials. The dose was calculated on the basis of body weight, the initial INR and the target INR aiming at an INR of 1.5 after protamine. One-half of this dose was administered before the start of CPB. After weaning from CPB and protamine, the second half-dose was given in order to reach a postoperative INR ≤ 1.5 . In case the INR value was still too high a further dose of PPSB was given. In the FFP group, each patient received 4 units: one-half of this dose was given before CPB and the other half after CPB. Additional FFP was given until the INR had reached a satisfactory level. In cases of poor response and/or if there was a danger of volume overload, PCC was given. A portable coagulation monitor (CoaguChek) was used for INR measurements. Blood sampling was preoperative (T-1), preincision (T0), preadministration and postadministration before CPB (T1, T2), during CPB at 15 and 45 min (T3, T4), at the end of CPB (T5), after protamine administration (T6), and 15 and 60 min and 3 and 16 hours post-CB (T7-T10).

ANALYSES PERFORMED

Analyses performed were: INR, PT, Hct, ACT, aPTT, and factors II, VII, IX, X and FV. The amount of blood lost in the chest tube drainage and the blood products administered was also registered. Statistical evaluations were performed using the Student t test, repeated-measurements ANOVA and Fisher's exact test.

RESULTS

The P group was more successful in reaching the target INR. In the FFP group 16/20 (80%) patients received an additional dose of PPSB vs 6/20 (30%) in the PCC group. The INR with PCC treatment dropped sooner below 1.5 than that in the FFP group. More patients in this group reached the target INR in the first hour after ending CPB (T7, $P < 0.007$). We found a significant difference between groups in factor II ($P = 0.023$) and factor X ($P = 0.008$) levels over time.

CONCLUSION

The results of our study support the use of PCC in patients on OAC therapy facing semi-urgent or urgent cardiac surgery. Treatment with PCC reverses anticoagulation safely, more rapidly and more effectively than FFP.

Oral antikoagülan tedavi sırasında kalp cerrahisine giren hastalarda taze donmuş plazmaya karşı protrombin kompleks konsantresi: Randomize bir çalışma.

R Demeyere, J Arnout, P Strengers.

GİRİŞ

Oral antikoagülan (OAK) tedavisini geri döndürmek için, çeşitli tedavi yöntemleri mevcuttur. Günümüzde taze donmuş plazma (TDP), pıhtılaşma faktörlerinin yerine konması için kullanılan etkili bir tedavi olup aşırı hacim yükü ve enfektif etkenlerin bulaşma riski bulunan zaman alıcı bir tedavidir. Pıhtılaşma faktörlerinin değişkenliği ve sıklıkla düşük potensi, çok etkili ve güvenli olarak kabul edilen protrombin kompleks konsantreleri (PCC) ile karşılaştırıldığında, minör hemostatik etkilere neden olur. SSP ile karşılaştırıldığında PCC PPSB-SD®, faktör II, VII, IX ve X düzeyleri sabit ve daha yüksek konsantrasyon seviyelerine sahipti. OAK tedavisi alırken kardiyopulmoner bypass (CPB) yapılan hastalarda, ameliyat sırasında PCC ve TDP uygulamasının etkililiğini araştırdık.

YÖNTEM

Etik Kurul onayı ve bilgilendirilmiş hasta formu onaylandıktan sonra, ameliyat öncesi INR ≥ 2.1 olan 40 hasta (P grubu, n=20, TDP grubu, n=20) çalışmaya alındı. PCC, 500 IU faktör IX (20 mL) içeren flakonlar şeklinde temin edildi. Doz, vücut ağırlığı, başlangıç INR değeri ve protamin sonrası 1.5' lik INR'yi amaçlayan hedef INR'ye göre hesaplanmıştır. Bu dozun yarısı CPB başlamadan önce verilmiştir. CPB ve protaminin atılmasından sonra, ameliyat sonrası INR ≤ 1.5 e ulaşmak için dozun diğer yarısı verildi. INR değerinin hâlâ çok yüksek olması halinde, başka bir PPSB dozu daha verildi. TDP grubunda her hastaya 4 ünite uygulandı: Bu dozun yarısı CPB'den önce ve diğer yarısı ise CPB'den sonra verildi. INR tatmin edici bir düzeye ulaşincaya kadar ek TDP verildi. Yetersiz yanıt ve/veya aşırı hacim yükü tehlikesi varsa, PCC verildi. INR ölçümleri için taşınabilir bir koagülasyon monitörü (CoaguChek) kullanıldı. Kan örnekleri, ameliyat öncesi (T-1), insizyon öncesi (T0), CPB öncesinde uygulamadan önce ve sonra olacak şekilde (T1, T2), ameliyat sırasında 15. ve 45. dakikalarda (T3, T4), CPB'nin sonunda (T5), protamin uygulanmasından sonra (T6) ve CB sonrası 15. dakikada, 60. dakikada, 3. ve 16. saatlerde (T7-T10) alındı.

YAPILAN İNCELEMELER

Yapılan incelemeler INR, PT, Hct, ACT, aPTT, faktör II, VII, IX, X ve FV idi. Göğüs tüpü drenajında kaybedilen kan miktarı ve verilen kan ürünleri de kaydedildi. İstatiksel değerlendirmeler, Öğrenci t testi, tekrarlanan ölçümler ANOVA ve Fisher tam testi kullanılarak yapıldı.

SONUÇ

P grubu, hedef INR'ye ulaşmada daha başarılı bulunmuştur. Ek bir PPSB dozu, TDP grubundaki 20 hastadan 16'sına (%80) verilirken, PCC grubunda 20 (%30) hastadan 6'sına verildi. TDP grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında PCC tedavisi alan hastalarda INR düzeyi 1.5' in altına daha kısa sürede indi. CPB'nin bitiminden sonraki ilk saatte hedef INR'ye ulaşan hasta sayısı PCC grubunda daha yüksekti (T7, p<0.007). Gruplar arasında faktör II (p=0.023) ve faktör X (p=0.008) düzeylerinde zamanla anlamlı bir fark bulunmuştur.

YORUM

Çalışmamızın sonuçları, OAK tedavisi alırken yarı acil veya acil kardiyak cerrahi yapılması gereken hastalarda PCC kullanımını desteklemiştir. PCC ile tedavi, antikoagülasyonu TDP' den daha güvenli, daha hızlı ve daha etkili bir şekilde geri döndürür.

Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: A randomized study.

Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PF.

ABSTRACT

BACKGROUND

Fresh frozen plasma (FFP) and prothrombin complex concentrates (PCC) reverse oral anticoagulants. We compared PCC and FFP intraoperative administration in patients undergoing heart surgery with cardiopulmonary bypass (CPB).

METHODS

Forty patients [with international normalized ratio (INR) ≥ 2.1] assigned semi-urgent cardiac surgery were randomized to receive either FFP (n = 20) or PCC (n = 20). Prior to CPB, they received either 2 units of FFP or half of the PCC dose calculated according to body weight, initial INR and target INR (≤ 1.5). After CPB and protamine administration, patients received either another 2 units of FFP or the other half PCC dose. Additional doses were administered if INR was still too high (≥ 1.5).

RESULTS

Fifteen minutes after CPB, more patients reached INR target with PCC (P = 0.007): 7/16 patients vs. 0/15 patients with FFP; there was no difference 1 h after CPB (6/15 patients with PCC vs. 4/15 patients with FFP reached target). Fifteen minutes after CPB, median INR (range) decreased to 1.6 (1.2-2.2) with PCC vs. 2.3 (1.5-3.5) with FFP; 1 h after CPB both groups reached similar values [1.6 (1.3-2.2) with PCC and 1.7 (1.3-2.7) with FFP]. With PCC, less patients needed additional dose (6/20) than with FFP (20/20) (p < 0.001). Both groups differed significantly on the course of factor II (P = 0.0023) and factor X (P = 0.008) over time. Dilution of coagulation factors was maximal at CPB onset. Safety was good for both groups, with only two related oozing cases with FFP.

CONCLUSION

PCC reverses anticoagulation safely, faster and with less bleeding than FFP.

Kardiyopulmoner bypas ameliyatı geçiren hastalarda oral antikoagülan etkilerinin geri döndürülmesi için taze donmuş plazma ve protrombin kompleks konsantresinin karşılaştırılması: Randomize bir çalışma.

Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PF.

GİRİŞ

ÖNBİLGİ

Protrombin kompleks konsantreleri (PCC) ve taze donmuş plazma (TDP) oral antikoagülanların etkilerini geri döndürür. Biz burada, kardiyopulmoner bypass (CPB) nedeniyle kalp ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat sırasında kullanılan PCC ve TDP uygulamalarını karşılaştırdık.

YÖNTEM

Yarı acil kalp ameliyatına alınması gereken 40 hasta [Uluslararası Normalize Oran (INR) ≥ 2.1] TDP (n=20) veya PCC (n=20) almak üzere randomize edildi. CPB öncesinde, hastaların vücut ağırlığı, başlangıç INR ve hedef INR (≤ 1.5) değerlerine göre 2 ünite TDP veya PCC dozunun yarısı verildi. CPB ve protamin uygulaması sonrası, hastalara tekrar 2 ünite TDP veya PCC dozunun diğer yarısı verildi. INR hala yüksekse (≥ 1.5) ek doz uygulandı.

SONUÇ

CPB'den 15 dakika sonra, PCC alan daha çok hasta hedef INR değerine ulaştı (p=0.007): PCC alan 7/16 hastaya karşılık TDP alan 0/15 hasta; CPB'den bir saat sonra ise bir fark yoktu (PCC alan 6/15 hastaya karşılık TDP alan 4/15 hasta hedefe ulaştı). CPB'den 15 dakika sonra, medyan INR (aralık) PCC'de 1.6'ya indi (1.2-2.2), buna karşılık TDP'de 2.3 olarak (1.5-3.5) saptandı; 1 saat sonra ise her iki grupta aynı değerlere ulaştı [PCC'de 1.6 (1.3-2.2) ve TDP'de 1.7 (1.3-2.7)]. TDP ile karşılaştırıldığında (20/20), PCC ile daha az hastaya (6/20) ek doz gerekli oldu (p<0.001). Her iki gruptaki faktör II (p=0.0023) ve faktör X (p=0.008) seyri, zamanla anlamlı farklılıklar gösterdi. CPB başlangıcında koagülasyon faktörlerinin dilüsyonu maksimumdu. Her iki grupta da güvenlik iyiydi, sadece TDP'ye bağlı 2 sızıntı vakası vardı.

YORUM

PCC, antikoagülanların etkilerini, TDP'den daha güvenli, daha hızlı ve daha az kanama ile geri döndürür.

Reduced requirement for prothrombin complex concentrate for the restoration of thrombin generation in plasma from liver transplant recipients.

Abuelkasem E, Hasan S, Mazzeffi MA, Planinsic RM, Sakai T, Tanaka KA

BACKGROUND

Plasma transfusion remains the mainstay hemostatic therapy during liver transplantation (LT) in most countries. However, a large volume is required for plasma to achieve clinically relevant factor increases. Prothrombin complex concentrate (PCC) is a low-volume alternative to plasma in warfarin reversal, but its efficacy has not been well studied in LT.

METHODS

Blood samples were collected from 28 LT patients at baseline (T0) and 30 minutes after graft reperfusion (T1). Factor X and antithrombin levels were measured. Ex vivo effects of PCC (0.2 and 0.4 IU/mL) and 10% volume replacement with normal plasma were compared in LT and warfarin plasma by measuring lag time, thrombin peak, and endogenous thrombin potential (ETP) using thrombin generation (TG) assay.

RESULTS

Coagulation status was worsened at T1 as international normalized ratio increased from 1.7 to 3.0, and factor X was decreased from 49% to 28%. TG measurements showed normal lag time and ETP at T0 and T1, but low-normal peak at T0, and below-normal peak at T1. Both doses of PCC increased peak and ETP, while 10% volume plasma had minimal effects on TG. Thrombin inhibition appears to be very slow after adding 0.4 IU/mL of PCC in LT plasma due to low antithrombin. The same doses of PCC and plasma were insufficient for warfarin reversal.

CONCLUSIONS

Reduced TG in LT can be more effectively restored by using PCC rather than plasma. The required doses of PCC for LT patients seem to be lower than warfarin reversal due to slow thrombin inhibition.

Karaciğer transplant alıcılarından alınan plazmada trombin oluşumunun düzeltilmesi için protrombin kompleks konsantre dozunun azaltılması.

Abuelkasem E, Hasan S, Mazzeffi MA, Planinsic RM, Sakai T, Tanaka KA

GİRİŞ

ÖNBİLGİ

Çoğu ülkede karaciğer transplantasyonu (KT) sırasında plazma transfüzyonu başlıca hemostatik tedavidir. Bununla birlikte, klinik tablo ile ilgili faktör artışlarını sağlamak için, hacmen büyük miktarda plazmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Protrombin kompleks konsantresi (PCC), varfarin etkilerini geri döndürmede düşük hacimli bir plazma alternatifidir, ancak KT'deki etkililiği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

YÖNTEM

KT'li 28 hastadan, başlangıçta (T0) ve greftin tekrar perfüze olmasından 30 dakika sonra (T1) kan örneği alındı. Faktör X ve antitrombin seviyeleri ölçüldü. PCT'nin (0.2 ve 0.4 IU / mL) ex vivo etkileri ve normal plazma ile yapılan %10 hacim replasmanı, KT ve varfarinli plazmada trombin oluşum testi (TG) kullanılarak endojen trombin potansiyeli (ETP), trombin tepe değeri ve gecikme zamanı ölçülerek karşılaştırıldı.

SONUÇ

T1'de, Uluslararası Normalize Oran 1.7'den 3.0'a yükselirken faktör X değeri %49'dan %28'e düşerek koagülasyon durumunda kötüleşme gözlemlendi. TG ölçümleri, T0 ve T1'de normal bir gecikme zamanı ve ETP gösterdi; ancak T0'da tepe değeri normal ve düşük, T1'de ise normalin altında bir zirve gösterildi. Her iki PCC dozu da tepe değerlerini ve ETP'yi artırırken, hacmen %10'luk plazma verilmesi TG üzerinde çok küçük bir etkiye yol açtı. KT plazmaya 0.4 IU/mL PCC eklendikten sonra, düşük antitrombin nedeniyle trombin inhibisyonu çok yavaş gibi gözükmemektedir. PCC ve plazmanın aynı dozları, varfarinin etkilerini geri döndürmede yetersiz kalmıştır.

YORUM

KT'deki azaltılmış TG, plazma yerine PCC kullanılmasıyla daha etkili bir şekilde telafi edilebilir. KT hastaları için gerekli PCC dozları, yavaş trombin inhibisyonu nedeniyle varfarin etkilerinin geri döndürülmesinden daha az gibi görünmektedir.

Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage.

Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, Kiehl M, Schreiter D, Kwasny H, Haertel S, Barthels M.

ABSTRACT

OBJECTIVE:

To evaluate the efficacy and safety of intravenous infusions of an improved prothrombin complex concentrate (PCC) formulation.

PATIENTS AND METHODS

Twenty-two adults with haemostatic defects due to severe liver disease (Quick's test 50%), which required rapid haemostasis because of bleeding or before urgent surgery or invasive intervention. Laboratory follow-up, including the response and in-vivo recovery of the substituted coagulation factors II, VII, IX and X and protein C took place before, then 10 min, 30 min and 60 min after PCC substitution. Clinical efficacy (avoidance or cessation of bleeding) was assessed using a scale ranging from 'very good' to 'none'.

RESULTS

Patients received a median PCC dose of 25.7 IU/kg. The response of factor IX and protein C was 1.2-1.4 (IU/dl)/(IU/kg), the in-vivo recovery was 49.7-57.4%, and the Quick's test increased from 39% to a maximum of 65%. Levels of activation markers of the coagulation system factor VIIa, prothrombin fragment 1 + 2 and thrombin antithrombin complex (TAT) increased, but without evidence of any thromboembolic events. Clinical efficacy was judged as 'very good' in 76% of patients after the first (n = 21) treatment. There were no changes in serological status regarding transmission of HIV, hepatitis A virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus. No PCC-related adverse reactions occurred.

CONCLUSIONS

The infusion of pasteurized, nanometre-filtered PCC is an effective, well-tolerated method of correcting prothrombin complex deficiency in patients with severe liver disease with haemorrhage, or before an urgent surgical or invasive diagnostic intervention.

Ağır karaciğer hasarı bulunan hastalarda iki virüs inaktivasyon basamağında protrombin kompleks konsantresinin etkililiği ve güvenliliği.

Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, Kiehl M, Schreiter D, Kwasny H, Haertel S, Barthels M.

GİRİŞ

AMAÇ

İntravenöz infüzyonla verilen gelişmiş bir protrombin kompleks konsantresinin (PCC) etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek.

HASTALAR VE YÖNTEM

Ağır karaciğer hastalığı (Quick testi %50) nedeniyle hemostatik bozukluğu bulunan hastalarda kanamaya bağlı olarak, ya da acil bir cerrahi girişim veya invazif yöntemin kullanılmasından önce hızlı hemostaz gereken 22 yetişkin hasta. Yerine konmuş koagülasyon faktörleri II, VII, IX ve X ile protein C'nin yanıtları ve in vivo düzeltilmeler de dahil olmak üzere, PCC verilmeden önceki ve verildikten 10 dk, 30 dk ve 60 dk sonraki laboratuvar takibi. Klinik etkinlik (kanamanın önlenmesi veya durdurulması) 'çok iyi'den 'hiçbir'i'ne kadar değişen bir aralık kullanılan ölçek ile değerlendirildi.

SONUÇ

Hastalara medyan 25,7 IU/kg PCC dozu verildi. Faktör IX ve protein C yanıtı 1.2 - 1.4 (IU/dl)/(IU/kg) idi, in vivo düzeltilme %49.7 - %57.4 idi ve Quick testi %39'dan maksimum %65'e yükseldi. Pıhtılaşma sistemi faktörü VIIa, protrombin fragmanı 1 + 2 ve trombin antitrombin kompleksi (TAT) için aktivasyon değerlerinin seviyeleri arttı, ancak tromboembolik bir olaya ait herhangi bir kanıt yoktu. İlk tedavi (n=21) uygulanmasından sonra hastaların %76'sında klinik etkililik 'çok iyi' olarak değerlendirildi. HIV, hepatit A, hepatit B ve hepatit C virüslerinin bulaşı ile ilgili serolojik sonuçlarda bir değişiklik saptanmadı. PCC'ye bağlı advers olay meydana gelmedi.

YORUM

Pastörize, nanometre filtreli daha doğru olur PCC infüzyonu, ağır karaciğer hastalığı bulunan kanamalı hastalarda veya acil bir cerrahi girişim veya invazif tanı yöntemlerinin kullanılmasından önce uygulandığında protrombin kompleks eksikliğinin düzeltilmesinde etkili, iyi tolere edilen bir yöntemdir.

Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis.

Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, Movilla R, Heddle N, Iorio A, Crowther M.

ABSTRACT

Urgent reversal of warfarin is required for patients who experience major bleeding or require urgent surgery. Treatment options include the combination of vitamin K and coagulation factor replacement with either prothrombin complex concentrate (PCC) or fresh frozen plasma (FFP). However, the optimal reversal strategy is unclear based on clinically relevant outcomes. We searched in MEDLINE, EMBASE and Cochrane library to December 2015. Thirteen studies (5 randomised studies and 8 observational studies) were included. PCC use was associated with a significant reduction in all-cause mortality compared to FFP (OR= 0.56, 95 % CI; 0.37-0.84, $p=0.006$). A higher proportion of patients receiving PCC achieved haemostasis compared to those receiving FFP, but this was not statistically significant (OR 2.00, 95 % CI; 0.85-4.68). PCC use was more likely to achieve normalisation of international normalised ratio (INR) (OR 10.80, 95 % CI; 6.12-19.07) and resulted in a shorter time to INR correction (mean difference -6.50 hours, 95 %CI; -9.75 to -3.24). Red blood cell transfusion was not statistically different between the two groups (OR 0.88, 95 % CI; 0.53-1.43). Patients receiving PCC had a lower risk of post-transfusion volume overload compared to FFP (OR 0.27, 95 % CI; 0.13-0.58). There was no statistically significant difference in the risk of thromboembolism following administration of PCC or FFP (OR 0.91, 95 % CI; 0.44-1.89). In conclusion, as compared to FFP, the use of PCC for warfarin reversal was associated with a significant reduction in all-cause mortality, more rapid INR reduction, and less volume overload without an increased risk of thromboembolic events.

Varfarin etkilerini geri döndürmede protrombin kompleks konsantrelerine karşı taze donmuş plazma: Sistematik bir değerlendirme ve meta-analiz.

Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, Movilla R, Heddle N, Iorio A, Crowther M.

ÖZET

Majör kanama geçiren veya acil ameliyat gereken hastalarda varfarin etkilerinin acilen geri döndürülmesi gereklidir. Tedavi seçenekleri, K vitamini ve pıhtılaşma faktörlerinin yerine konması ile birlikte protrombin kompleks konsantresi (PCC) veya taze donmuş plazma (TDP) kombinasyonunu içerir. Bununla birlikte, optimal geri dönüş stratejisi, klinik olarak ilgili sonuçlara dayanarak belirsizliğini korumaktadır. Aralık 2015' e kadar MEDLINE, EMBASE ve Cochrane kütüphanelerinde araştırma yaptık. Araştırmamıza 13 çalışma (5 randomize ve 8 gözlem çalışması) dahil edildi. PCC kullanımı, TDP' ye kıyasla tüm nedenlere bağlı mortalitede belirgin bir azalma ile ilişkiliydi (OR = 0.56, %95 CI; 0.37-0.84, p=0.006). TDP alanlarla karşılaştırıldığında, PCC alan hastaların daha yüksek bir kısmı hemostazı sağlamıştır, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (OR 2.00, %95 CI; 0.85-4.68). PCC kullanımı ile Uluslararası Normalize Oranda (INR) normale ulaşma daha olası görülmüş (OR 10.80, %95 CI; 6.12- 19.07) ve INR düzelme süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir (ortalama fark -6.50 saat, %95 CI; -9.75 ila -3.24). Kan nakli, iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi (OR 0.88, %95 CI; 0.53- 1.43). PCC alan hastalarda TDP alanlarla karşılaştırıldığında kan nakli sonrası aşırı hacim yükü riski daha düşüktü (OR 0.27, %95 CI; 0.13-0.58). PCC veya TDP uygulamasını takiben tromboembolizm riskinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (OR 0.91, %95 CI; 0.44- 1.89). Sonuç olarak, varfarin etkilerini geri döndürmede TDP ile karşılaştırıldığında PCC kullananlarda, tromboembolik olay riskinde bir artış olmadan, tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı bir azalma, INR'de daha hızlı azalma ve aşırı hacim yükünde azalma izlenmiştir.

Prothrombin complex concentrates utility for warfarin-associated hemorrhage.

Secgin Soyuncu, Savas Aslan, Halil Mutlu, Firat Bektas

ABSTRACT

INTRODUCTION

Prothrombin Complex Concentrate (PCC) for reversal of warfarin is the main therapeutic option in cases of life-threatening bleeding. Aim of the study was to investigate for using 4-factor PCC brought to the therapeutic levels of International Normalized Ratio (INR) values in cases of life-threatening bleeding in Emergency Department.

METHODS

This retrospective cohort study was performed in a tertiary care university emergency department. Patients with active bleeding who were taking warfarin with INR levels of ≥ 1.5 , and had received 4-factor prothrombin complex concentrate for treatment were included in to study.

RESULTS

A total of 75 patients were included in the study. The median age of the study participants was 68 (minimum 23 to maximum 87) years and 45.3% (n = 34) of them were male. INR levels was normalized all patients who were received 4-factor PCC. Red blood cell (RBC) was transfused in 16 patients (21%) because of the low hemoglobin levels. Mean unite of the RBC packet was 2,75. The lengths of hospital stay of receiving 4-factor PCC rate were determined 4.9 ± 8.7 days. No thrombotic complications or adverse drug reactions were observed after 4-factor PCC administration in any of the patients.

CONCLUSIONS

In our study 4-factor PCC was found to be effective and safe in rapidly reversing the effects of warfarin.

Varfarin ile ilişkili kanamalarda protrombin kompleks konsantrelerinin kullanımı.

Seggin Soyuncu, Savas Aslan, Halil Mutlu, Firat Bektas

ÖZET

GİRİŞ

Hayatı tehlikeye sokan kanama vakalarında protrombin kompleks konsantreleri (PCC) varfarinin etkilerini geri döndürmek için ana tedavi seçeneğidir. Bu çalışmanın amacı, acil serviste yaşamı tehdit eden kanama vakalarında, Uluslararası Normalize Oran (INR) değerlerinin 4 faktörlü PCC kullanımı ile terapötik düzeylerine getirilmesini araştırmaktır.

YÖNTEM

Bu retrospektif grup çalışması, bir üçüncü basamak üniversite acil servisinde gerçekleştirildi. Varfarin alırken INR düzeyleri ≥ 1.5 olan ve tedavide 4 faktörlü protrombin kompleks konsantresi kullanan aktif kanamalı hastalar çalışmaya dahil edildi.

SONUÇ

Çalışmaya toplam 75 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılanların medyan yaşı 65 (en küçük 23, en büyük 87) idi ve %45.3'ü (n=34) erkekti. 4 faktörlü PCC alan tüm hastalarda INR düzeyleri normale döndü. Hemogloblin düzeyleri düşük olan 16 hastaya kan transfüzyonu (RBC) yapıldı (%21). Kan torbaları ortalama 2.75 ünite idi. 4 faktörlü PCC alanların hastanede kalış süresi 4.9 ± 8.7 gün olarak saptandı. Hastaların hiçbirinde 4 faktörlü PCC uygulamasından sonra herhangi bir trombotik komplikasyon ya da ilaca bağlı advers olay görülmedi.

YORUM

Çalışmamızda 4 faktörlü PCC'ler, varfarin etkilerini hızlı bir şekilde geri döndürmede etkili ve güvenli bulundu.

Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation.

Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, Minematsu K.

ABSTRACT

We investigated optimal dose of prothrombin complex concentrate (PCC) for acute reversal of oral anticoagulation in patients with major hemorrhagic complications or who required invasive procedures. We also checked how rapidly international normalized ratio (INR) was reversed after PCC administration. INR was measured before and 10-60 min after administration of PCC with or without vitamin K in 42 patients (men 28, women 14, median age of 70 years old) who had received warfarin but required rapid reversal of INR because of a hemorrhagic complication or medical procedure. The amount of PCC administered was 200 IU in six patients, 500 IU in 30, 1000 IU in 3, and 1500 IU in the other 3. Additional administration of PCC was performed when the correction of INR was inadequate. In 10 of the 42 cases, INR was measured serially, before, 10 and 60 min and 12-24 h after the administration of PCC and vitamin K. In the six patients who received PCC of 200 IU, INR values of 3.34 median (range 2.06 to 5.08) decreased to 1.85 (range 1.23 to 2.43) significantly (Wilcoxon's rank sum test, $p=0.028$), but in three patients (50%), INR values were still above 2.0 after the administration. In 30 patients treated with PCC of 500 IU, values decreased from 2.49 median (range 1.54 to 10.00) to 1.19 (range 0.87 to 1.55) significantly ($p<0.0001$). The corrected INR values were below 1.5 in 25 of 26 patients (96%) who had initial INR values from 2.0 to 4.9. In four patients with initial INR of 5.0 or more, the reversed INR was below 1.5 in one (25%), between 1.5 and 2.0 in two (50%), and above 2.0 in one (25%) who had additional administration of 500 IU PCC lowering INR from 2.01 to 1.48. Values of INR in the six patients receiving 1000 IU or 1500 IU, INR decreased from 2.33 median (range 1.96 to 4.00) to 0.96 (range 0.87 to 1.24, $p=0.028$). In the 10 patients with serial measurement, INR changed from 2.67 median (range 2.05 to 10.00) to 1.17 (range 0.99 to 1.60) 10 min after the administration. The INR values remained stable 60 min and 12-24 h after the PCC administration. The 500 IU of PCC is likely to be optimal dose of PCC for emergent reversal of INR in patients requiring rapid correction of INR below 5.0, but to be inadequate dose in patients with INR of 5.0 or more. PCC administration with vitamin K may finish reversing INR rapidly within 10 min and keep the reversed INR values for 12-24 h.

Oral antikoagülan etkilerini geri döndürmede optimal protrombin kompleks konsantre dozu.

Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, Minematsu K.

ÖZET

Majör hemorajik komplikasyonlara sahip hastalarda veya invazif bir girişim gerektiren hastalarda, oral antikoagülasyon etkilerinin akut olarak geri döndürülmesi için protrombin kompleks konsantrelerinin (PCC) optimal dozunu araştırdık. PCC uygulaması sonrası Uluslararası Normalize Oranın (INR) hangi hızda geri döndüğünü de araştırdık. Varfarin kullanan, ancak hemorajik bir komplikasyon veya tıbbi bir uygulama nedeniyle INR değerinin hızla geri döndürülmesi gereken 42 hastada (28 erkek, 14 kadın; medyan yaş 70), K vitamini ile birlikte veya K vitamini olmadan uygulanan PCC sonrası 10-60 dakikada ve bu uygulama öncesinde INR değerleri ölçüldü. 6 hastaya 200 IU, 30 hastaya 500 IU, 3 hastaya 1000 IU ve kalan 3 hastaya da 1500 IU PCC verildi. INR' de düzelleme yetersiz kaldığında hastalara ek PCC verildi. 42 vakanın 10' unda INR, PCC ve K vitamini uygulamasından önce ve 10, 60 dakika ve 12-24 saat sonra, seri olarak ölçülmüştür. 200 IU PCC alan altı hastada 3.34' lük (aralık 2.06 ila 5.08) medyan INR değeri anlamlı olarak 1.85'e (aralık 1.23 ila 2.43) düştü (Wilcoxon'un sıra toplam testi, $p=0.028$); ancak üç hastada (%50) uygulama sonrasında INR değeri hala 2.0' ın üzerindeydi. 500 IU PCC ile tedavi edilen 30 hastada, değerler medyan 2.49'dan (aralık 1.54 ila 10.00) anlamlı olarak 1.19' a (aralık 0.87 ila 1.55) düştü ($p<0.0001$). Başlangıçta INR değeri 2.0 ila 4.9 arasında değişen 26 hastanın 25'inde (%96), düzeltilmiş INR değerleri 1.5' in altındaydı. Başlangıçtaki INR değeri 5.0 veya daha fazla olan dört hastanın birinde (%25) INR 1.5' in altına, ikisinde 1.5 ile 2.0 arasında (%50) ve birinde 2.0'ın üzerinde idi (%25) ki bu son hastada INR' yi 2.01'den 1.48'e düşürmek için ek 500 IU PCC uygulandı. 1000 IU veya 1500 IU alan altı hastadaki INR değeri, medyan 2.33' ten (aralık 1.96 ila 4.00) 0.96'ya (aralık 0.87 ila 1.24; $p=0.028$) düştü. Seri ölçümlü 10 hastada, uygulama sonrası 10. dakikada INR değeri medyan 2.67 (aralık 2.05 ila 10.00) ile 1.17 (aralık 0.99 ila 1.60) arasında değişti. INR değerleri, PCC uygulamasından 60 dakika sonra ve 12-24 saat sonra stabil kalmıştır. 500 IU PCC, INR'si 5.0'ın altında olup düzeltme gereken hastalarda, acil olarak INR' nin geri döndürülmesi için optimal PCC dozu olabilir; ancak 5.0 veya daha yüksek INR'li hastalarda yetersiz kalabilir. K vitamini ile PCC uygulaması, 10 dakika içinde INR'yi hızlıca geri döndürebilir ve 12-24 saat boyunca bu yeni INR değerlerini koruyabilir.

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.

Ravi Sarode, Truman J. Milling, Majed A. Refaai, Antoinette Mangione, Astrid Schneider, Billie L. Durn, Joshua N. Goldstein

ABSTRACT

BACKGROUND

Patients experiencing major bleeding while taking vitamin K antagonists require rapid vitamin K antagonist reversal. We performed a prospective clinical trial to compare nonactivated 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) with plasma for urgent vitamin K antagonist reversal.

METHODS AND RESULTS

In this phase IIIb, multicenter, open-label, noninferiority trial, nonsurgical patients were randomized to 4F-PCC (containing coagulation factors II, VII, IX, and X and proteins C and S) or plasma. Primary analyses examined whether 4F-PCC was noninferior to plasma for the coprimary end points of 24-hour hemostatic efficacy from start of infusion and international normalized ratio correction (≤ 1.3) at 0.5 hour after end of infusion. The intention-to-treat efficacy population comprised 202 patients (4F-PCC, $n=98$; plasma, $n=104$). Median (range) baseline international normalized ratio was 3.90 (1.8–20.0) for the 4F-PCC group and 3.60 (1.9–38.9) for the plasma group. Effective hemostasis was achieved in 72.4% of patients receiving 4F-PCC versus 65.4% receiving plasma, demonstrating noninferiority (difference, 7.1% [95% confidence interval, -5.8 to 19.9]). Rapid international normalized ratio reduction was achieved in 62.2% of patients receiving 4F-PCC versus 9.6% receiving plasma, demonstrating 4F-PCC superiority (difference, 52.6% [95% confidence interval, 39.4 to 65.9]). Assessed coagulation factors were higher in the 4F-PCC group than in the plasma group from 0.5 to 3 hours after infusion start ($P<0.02$). The safety profile (adverse events, serious adverse events, thromboembolic events, and deaths) was similar between groups; 66 of 103 (4F-PCC group) and 71 of 109 (plasma group) patients experienced ≥ 1 adverse event.

CONCLUSIONS

4F-PCC is an effective alternative to plasma for urgent reversal of vitamin K antagonist therapy in major bleeding events, as demonstrated by clinical assessments of bleeding and laboratory measurements of international normalized ratio and factor levels.

K vitamini antagonisti alırken majör kanama görülen hastalarda 4-faktörlü protrombin kompleks konsantresinin etkililiği ve güvenliliği: Randomize, plazma kontrollü, Faz IIIb Çalışma.

Ravi Sarode, Truman J. Milling, Majed A. Refaai, Antoinette Mangione, Astrid Schneider, Billie L. Durn, Joshua N. Goldstein

ÖZET

ÖNBİLGİ

K vitamini antagonistleri alırken majör kanama geçiren hastalar, K vitamini antagonistinin etkilerini hızla geri döndürmeye ihtiyaç duyabilirler. K vitamini antagonistinin etkilerini acil olarak geri döndürmek için aktive edilmemiş 4 faktörlü protrombin kompleks konsantresini (4F-PCC) plazma ile karşılaştırmak için prospektif bir klinik araştırma yaptık.

YÖNTEM VE SONUÇ

Bu faz IIIb, çok merkezli, açık etiketli, eşdeğerlik çalışmasında cerrahi dışı hastalar, 4F-PCC (koagülasyon faktörleri II, VII, IX, X ve protein C ve S içeren) veya plazma gruplarına randomize edildi. Birincil incelemede 4F-PCC'nin plazmaya eşdeğer olup olmadığı eş birincil sonlanım noktaları olan infüzyona başlangıcından itibaren 24 saatlik hemostatik etkililik ve Uluslararası Normalize Oranın infüzyon bitiminden 0.5 saat sonraki düzeltmesidir (≤ 1.3). Tedavi yönelimli etkililik grubu 202 hastadan oluşmuştur (4F-PCC, n=98; plazma, n=104). Başlangıçtaki medyan (aralık) Uluslararası Normalize Oran 4F-PCC grubu için 3.90 (1.8-20.0) ve plazma grubu için 3.60 (1.9-38.9) idi. Eşdeğerliği gösteren etkili hemostaz, 4F-PCC alan hastaların %72.4'ünde ve plazma alan hastaların %69.4'ünde görülmüştür (fark %7.1 [%95 güven aralığı, -5.8'den 19.9'a]). 4F-PCC alan hastaların %62.2'sinde hızlı Uluslararası Normalize Oran azalması elde edilirken plazma alanlarda bu oran %9.6 olmuş ve bu da 4F-PCC üstünlüğünü göstermiştir (fark %52.6 [% 95 güven aralığı, 39.4'ten 65.9'a]). Infüzyon başlangıcından 0.5 ila 3 saat sonra değerlendirilen pıhtılaşma faktörleri, plazma grubu ile karşılaştırıldığında 4F-PCC grubunda daha yüksekti ($p < 0.02$). Güvenlilik profili (advers olaylar, ciddi advers olaylar, tromboembolik olaylar ve hayatın sonlanması) gruplar arasında benzer orandaydı; 4F-PCC grubundaki 103 hastanın 66'sında ve plazma grubundaki 109 hastanın 71'inde ≥ 1 advers olay görüldü.

YORUM

Kanamaların klinik değerlendirimi, Uluslararası Normalize Oran ve faktör düzeylerinin laboratuvar ölçümleri ile gösterildiği gibi, 4F-PCC, majör kanama olaylarında K vitamininin antagonistik etkilerini acil olarak geri döndürmede plazmaya etkili bir alternatiftir

Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate.

M. W. Lankiewicz, J. Hays, K. D. Friedman, G. Tinkoff, P. M. Blatt.

ABSTRACT

BACKGROUND

When life-threatening bleeding occurs in patients on warfarin, timely reversal becomes imperative. In the USA, warfarin effect is commonly reversed with fresh frozen plasma (FFP). The use of FFP is complicated by delays in correction, volume overload and often, inadequate correction.

OBJECTIVE

Evaluate the feasibility and efficacy of a protocol for rapid administration of prothrombin complex concentrate (PCC) in the setting of the urgent need for reversal of warfarin.

METHODS/PATIENTS

We instituted a policy for rapid delivery and administration of PCC. Appropriate patients received 25-50 U kg⁻¹ of PCC. The prothrombin time (PT)/International Normalized Ratios (INR) was recorded before and immediately after dosing, and 24 h postdosing. Patients requiring surgical interventions were cleared for the operating room (OR) immediately. Fifty-eight patients were treated, with a median age of 75.5 years (range 26-92).

RESULTS

The median INR on presentation was 3.8 (1.4-52.8). Immediately following PCC administration the median INR was 1.3 (0.9-5.7), only two patients with INRs exceeding 2.0. The benefit was maintained at 24 h with a median INR of 1.5 (1.1-3.4). Four patients experienced thrombotic events during their hospitalization, (two deep vein thrombosis, two non-q-wave myocardial infarction) although none was attributed to PPC therapy.

CONCLUSIONS

PCC administration is an effective treatment modality for the correction of warfarin anticoagulation in the urgent setting. Advantages over FFP include more timely correction, absence of volume overload and potentially more complete correction. Broader use of PCC in this setting appears to be appropriate.

Protrombin kompleks konsantresi ile varfarin etkilerinin acilen geri döndürülmesi.

M. W. Lankiewicz, J. Hays, K. D. Friedman, G. Tinkoff, P. M. Blatt.

ÖZET

ÖNBİLGİ

Varfarin kullanan hastalarda hayati bir tehlike oluşturan kanamalar ortaya çıktığında, zamanında geri dönüşüm zorunludur. ABD’de, varfarin etkileri genellikle taze dondurulmuş plazma (TDP) ile geri döndürülür. TDP kullanımı, durumun düzeltilmesinde gecikme, aşırı hacim yükü ve sıklıkla yetersiz düzelme nedeniyle karmaşık bir hal alır.

AMAÇ

Varfarin etkilerini acilen geri döndürme ihtiyacı duyulduğunda, hızlı bir şekilde protrombin kompleks konsantresi (PCC) uygulanması için bir protokolün fizibilitesini ve etkililiğini değerlendirmek.

YÖNTEM/HASTALAR

PCC’nin hızla bulunması ve hastaya uygulanması için bir izleme yolu oluşturduk. Uygun olan hastalara 25-50 U kg-1 PCC verildi. Protrombin zamanı (PT)/Uluslararası Normalize Oran (INR), doz uygulaması öncesinde ve hemen sonrasında ve de dozdan 24 saat sonra kaydedildi. Cerrahi müdahale gerektiren hastalar ameliyata alınmak (OR) için derhal temizlendi. Medyan yaşı 75.5 (aralık: 26-92) olan 58 hasta tedavi edildi.

SONUÇ

Sunumdaki medyan INR 3.8 (1.4-52.8) idi. PCC uygulamasını hemen sonra medyan INR 1.3 (0.9-5.7) idi ve INR değeri 2.0’yi aşan sadece iki hasta vardı. 24 saatte görülen fayda 1.5’lik (1.1-3.4) medyan INR ile sürmüştür. PCC tedavisi almamış olmalarına rağmen, 4 hastada hastanede yatış süresince trombotik olaylar (iki derin ven trombozu, iki non-q-dalgali miyokard infarktüsü) gözlenmiştir.

YORUM

PCC uygulaması, acil durumlarda varfarinin sağladığı antikoagülasyonunun düzeltilmesi için etkili bir tedavi yöntemidir. TDP’ye göre sağladığı avantajlar arasında, zamanında düzelme, aşırı hacim yükü oluşmaması ve tam düzelme sağlama potansiyelinin bulunması sayılabilir. Bu çalışmada, PCC’nin daha yaygın kullanımı uygun gibi görünmektedir.

Cofact®

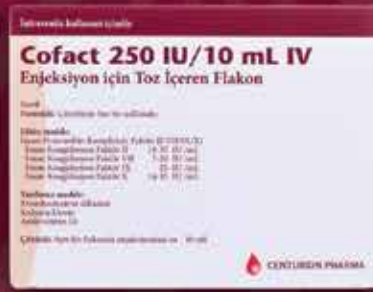
faktör II, VII, IX, X 10 mL ve 20 mL

Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC)

Oral antikoagülan kullanımına bağlı majör kanamalarda;

15
dakikada
hedef
INR

**Etkili
Hızlı
Güvenilir**
tedavi sağlar.^{1,2}



REFERANSLAR:

1. Imberti D et al. Prothrombin Complex Concentrates for urgent anticoagulation reversal in patients with intracranial haemorrhage. Pathophysiol Haemost Thromb 2007;36:259-265
2. Sarode R et al. Efficacy and safety of a four-factor Prothrombin Complex Concentrate (4F-PCC) in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. Circulation 2013;128:1234-1243

COFACT KISA ÜRÜN BİLGİSİ:

Beşeri Tıbbi Ürünün Adı: COFACT 250 IU/10 mL, 500 IU/20 mL IV enjeksiyon için toz içeren flakon, enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü **Etkin maddeler:** COFACT (4 koagülasyon faktör konsantresi), insan protrombin kompleksi içeren enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü şeklinde sunulmaktadır. Bu ürün IU cinsinden nominal olarak aşağıda belirtilen insan koagülasyon faktörlerini içerir: COFACT 250 IU: Koagülasyon faktörü II 140 – 350 IU, koagülasyon faktörü VII 70 – 200 IU, koagülasyon faktörü IX 250IU, koagülasyon faktörü X 140 – 350 IU, diğer bileşenler Protein C 111 – 390 IU, Protein S 10 – 80 IU. COFACT 500 IU: Koagülasyon faktörü II 280 – 700 IU, koagülasyon faktörü VII 140 – 400 IU, koagülasyon faktörü IX 500 IU, koagülasyon faktörü X 280 – 700 IU, diğer bileşenler Protein C 222 – 780 IU, Protein S 20 – 160 IU **Terapötik endikasyonlar:** -Edinsel (Kazanılmış) protrombin kompleksi koagülasyon faktörlerinin eksikliğine bağlı kanamaların tedavisinde ve peroperatif profilaksisinde (Örnek olarak K vitamini antagonistleri ile tedavi veya doz aşımına bağlı oluşan eksikliklerin hızla düzeltilmesi gereken durumlar) -K vitaminiye bağımlı koagülasyon faktörlerinden herhangi birinin konjenital eksikliğine bağlı kanamaların tedavisinde ve peroperatif profilaksisinde (safleştirilmiş spesifik koagülasyon faktör ürünü yokluğunda) **Pozoloji ve uygulama şekli:** Yeriye koyma tedavisinin dozajı ve süresi, hastalığın şiddetine, kanamanın yeri ve büyüklüğüne ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Uygulamanın miktarı ve sıklığı, her hasta bazında bireysel olarak hesaplanmalıdır. K vitamini antagonist tedavisi sırasında oluşan kanama ve kanamanın peroperatif profilaksisi: Doz, tedavi öncesindeki INR, hedeflenen INR ve vücut ağırlığına bağlı olarak ayarlanır. **Uygulama yöntemi:** COFACT intravenöz olarak uygulanmalıdır. Sulandırılarak hazırlanan ürünün dakikada yaklaşık 2 mL hızında uygulanması tavsiye edilmektedir. **Çözündürme:** Kurutulmuş protein fraksiyonu belirtilen hacimde enjeksiyonluk suyla sulandırılmalıdır. Ürün 2-8°C'de saklandı ise, COFACT ve enjeksiyonluk su flakonlarının çözündürülmeden önce oda sıcaklığına (15-25°C) getirilmesi gereklidir. **Kontrendikasyonlar:** Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık. **Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:** İnsan protrombin kompleksi ürünleri, K vitamini antagonist tedavisinin etkisini nötralize eder. **Gebelik ve laktasyon:** Gebelik kategorisi: **C Laktasyon dönemi:** İnsan protrombin kompleksinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. **İstenmeyen Etkiler:** İnsan protrombin kompleksi içeren ürünlerin intravenöz uygulamasında aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir: İmmün sistem bozuklukları: Seyrek: Replasman tedavisi bir ya da daha fazla insan protrombin kompleksi faktörünü inhibe eden antikor oluşumuna neden olabilir. Böyle bir inhibisyon kendini zayıf klinik yanıt şeklinde gösterecektir. Alerjik ya da anafilaktik-tipe reaksiyonlar. Genel bozukluklar ve uygulama yeri bozuklukları: Vücut sıcaklıklarında artış gözlenmemiştir. Vasküler bozukluklar: Trombo-embolik epizot riski bulunmaktadır. Enfeksiyon ve enfestasyonlar. **Doz aşımı ve tedavisi:** İnsan protrombin kompleksi ürünlerinin aşırı dozda kullanımı, miyokard infarktüsü, yaygın damar içi koagülasyon, venöz tromboz ve pulmoner emboli ile ilişkilendirilmiştir. **Geçimsizlikler:** Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır. **Raf ömrü:** 36 ay **Saklamaya yönelik özel uyarılar:** COFACT'ı 2°C - 8°C'de (buzdolabında) saklayınız. Işıktan korumak için flakonun dış kartonunu içinde saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünü çözüp kullanmayınız. Sulandırılarak hazırlanan COFACT, kullanılmadan önce 3 saate kadar oda sıcaklığında (15-25°C) saklanabilir. **Ambalajın niteliği ve içeriği:** 10 ml hacminde: 250 IU bir flakon (cam tip I) toz + bir flakon (cam tip I) 10 ml çözücü ile kapaklar (bromobutyl) + transfer iğnesi + dezenfeksiyon mendili, 20 ml hacminde: 500 IU bir flakon (cam tip II) toz + bir flakon (cam tip I) 20 ml çözücü ile kapaklar (bromobutyl) + transfer iğnesi + dezenfeksiyon mendili **Ruhsat Sahibi:** Centurion Pharma ilaç ve San. Tic. Ltd. Şti. Hoşsohbet sok. No:6 Balmumcu – Beşiktaş İSTANBUL Tel: 212 275 07 08 Faks: 212 27461 49-272 61 28 **Ruhsat Numarası:** 53-54 İlk **Ruhsat Tarihi / Ruhsat Yenileme Tarihi:** İlk ruhsat tarihi: 14.08.2009 **Küb'ün Yenilenme Tarihi:** 03.02.2012 **Perakende satış fiyatı:** COFACT 250 IU/10 mL: 665,82 TL, COFACT 500 IU/20 mL: 1.302,88 TL (26.04.2016 itibarı ile) Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. www.centurion.com.tr. Reçete ile satılır.

centurion



2017-9-COF2

Cofact®

faktör II, VII, IX, X 10 mL ve 20 mL



15
dakikada
hedef
INR

 centurion