

TDP & Plazma Kompleks Konsantreleri

Prof. Dr. Mehmet Gül
NEÜ Meram Tıp Fak.
Acil Tıp AD

Taze Donmuş Plazma (TDP)



- Sitrat-fosfat-dextroz (CPD)'li tam kan ünitelerinin bağışlanmasını izleyen birkaç saat içinde tam kandan ayrılıp dondurularak hazırlanır
(-300°C 'nin altında yıllarca saklanabilir)
- İçinde **bütün koagülasyon faktörleri, albumin ve globulin** bulunur.
- Bir ünite TDP yaklaşık **200- 250 ml'dir**.
- 37°C' de eritildikten sonra **24 h** içinde kullanılmalı, tekrar dondurulmamalı

TDP transfüzyonları

- **ABO uyumu** gerektirir.
- Transfüzyon miktarı tahmin edilen plazma volümüne ve arzu edilen etmen artışına göre değişir.
- Ancak genellikle başlama dozu **2- 15 ml/kg** ya da yaklaşık olarak 2 torba TDP infüzyonudur. Sonrasında hasta yeniden değerlendirilir.
- Saatte 200 ml' den hızlı transfüzyon yapılmamalıdır (iyonize kalsiyumu düşürür).

TDP Endikasyonları

- Kanama diyatezi
- Karaciğer yetmezlikleri
- Masif transfüzyon,
- DIC
- Dilüsyonel koagülopati
- İzole faktör eksiklikleri (FV)
- **Warfarin aşırı dozajı**
- İmmün sistem defektleri
- Antitrombin III eksikliği, TTP

Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC)

- **Faktör II, VII, IX ve X'un** kombinasyonudur
(K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri)
- Yeterli miktarda **Protein C, S** ve **antitrombin** içerir.*
- Normal plazmanın yaklaşık **25 katı** faktör içerir.
- Eksik pıhtılaşma faktörlerinin replasmanında ve INR'nin düzeltilmesinde **hızlı ve etkili** bir yöntemdir.*

PCC

- **Orjinalinde Hemofili B'li hastaların tedavisinde geliştirilmiştir**
- **PCC'lerin içerisinde bulunan Protein C ve S, trombin jenerasyonunun aşırı yükselmesini önlemekle birlikte trombotik riski azaltmaktadır.**
- **Antitrombin; koagülasyon faktörlerinin üretim aşamasında ve intravasküler uygulamada, aktivasyonu önlemek veya azaltmak için ilave edilir.**

1-Massimo Franchini et al. Prothrombin Complex Consantrates an update, blood transfusion 2010;8:140-54

2-Sorensen B. Clinical review PCC evolution of safety and thrombogenicity. Cnical care 2011;15.201

3-Jerrold H. Levy MD. Perioperatif Hemostatik Management of patient treated with Vit k antagonist. Anestegiology 2008;109-26

4-Helstein P. et al. PCC's.indications, contraindications and risks. A task force summary. Thrombosis research 1995;95:S3.S6

PCC Endikasyonları



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- K vitamini eksikliği veya oral antikoagülan doz aşımının neden olduğu protrombin kompleks faktör eksikliğine bağlı olarak gelişen kanamaların tedavisi ve perioperatif profilaksisi



- K vitamini antagonistlerine bağlı oluşan akut kanamalarda antikoagülasyonun acil düzeltilmesinde

Clinical Reviews

THE CLINICAL USE OF PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE

Jason Ferreira, PHARM.D, BCPS and Marci DeLosSantos, PHARM.D, BCPS

Pharmacy Department, Shands Jacksonville, Jacksonville, Florida

Reprint Address: Jason Ferreira, PHARM.D, BCPS, Shands Jacksonville, 655 West 8th Street, C-089, Jacksonville, FL 32209

□ Abstract—Background: Prothrombin complex concentrate (PCC) is an inactivated concentrate of factors II, IX, and X, with variable amounts of factor VII. Guidelines recommend the use of PCC in the setting of life-threatening bleeds, but little is known on the most effective dosing strategies and how the presenting international normalized ratio affects response to therapy. **Objectives:** This review aims to highlight available data on monitoring techniques, address shortcomings of currently available data, the reversal of life-threatening and critical bleeds with PCC, and how this product compares to other therapeutic options used in critically ill patients. **Discussion:** PCC has been identified as a potential therapy for critically bleeding patients, but patient-specific factors, product availability, and current data should weigh the decision to use it. Most data exist regarding patients experiencing vitamin K antagonist-induced bleeding, more specifically, those with intracranial hemorrhage. PCC has also been studied in trauma-induced hemorrhage; however, it remains controversial, as its potential benefits have the abilities to become flaws in this setting. **Conclusion:** Health care professionals must remain aware of the differences in products and interpret how three-versus four-factor products may affect patients, and interpret literature accordingly. The clinician must be cognizant of how to progress when treating a bleeding patient, propose a supported dosing scheme, and address the need for appropriate factor VII supplementation. At this point, PCC cannot be recommended for first-line therapy in patients with traumatic hemorrhage and should be reserved for re-

INTRODUCTION

Vitamin K antagonist (VKA) utilization has steadily risen in the past 20 years, increasing by 300% from 1993 to 2008 alone. VKAs are used for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation and mechanical heart valves, prevention of recurrent embolism after venous thromboembolism, and for treatment of genetic coagulation disorders (1). Trials in a variety of clinical settings have demonstrated a significant risk of bleeding with warfarin, which was as high as 1–3% per year of fatal or life-threatening bleeding in high-risk patients (2). International normalized ratios (INR) > 4 are associated with an increased absolute risk of intracranial hemorrhage (ICH), which can be as much as 2% per year. Continuation of elevated INR values for the initial 20 h post-ICH lead to increased risk of hematoma expansion, an independent risk factor of mortality (3).

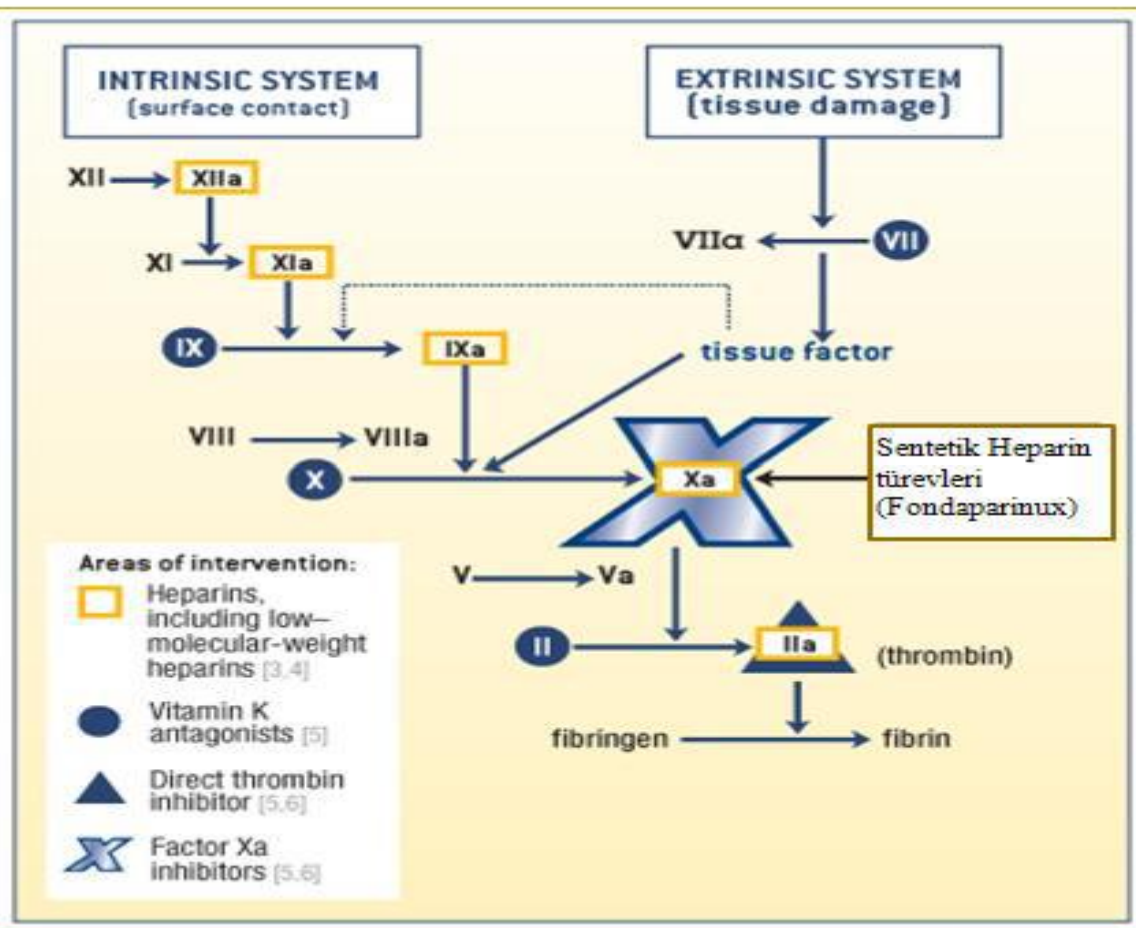
Despite the introduction of newer oral anticoagulants, VKAs are still projected to play an important role in anticoagulation; therefore, it is imperative to maintain therapeutic options for bleeding reversal (4). Historically, the preferred method for VKA reversal has been vitamin K supplementation combined with blood products or recombinant factors. Interest has shifted to the potential benefit of using clotting factor concentrate for rapid, reli-

ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

- Antikoagülan mekanizmaların etkinliğini artırırılar
- Pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini veya sentezini bozarlar.
- Özellikle venöz trombusların oluşumunu engellerler
- Etki mekanizmalarına göre 2 gruba ayrılırlar

1- Heparin

2- Oral antikoagülanlar



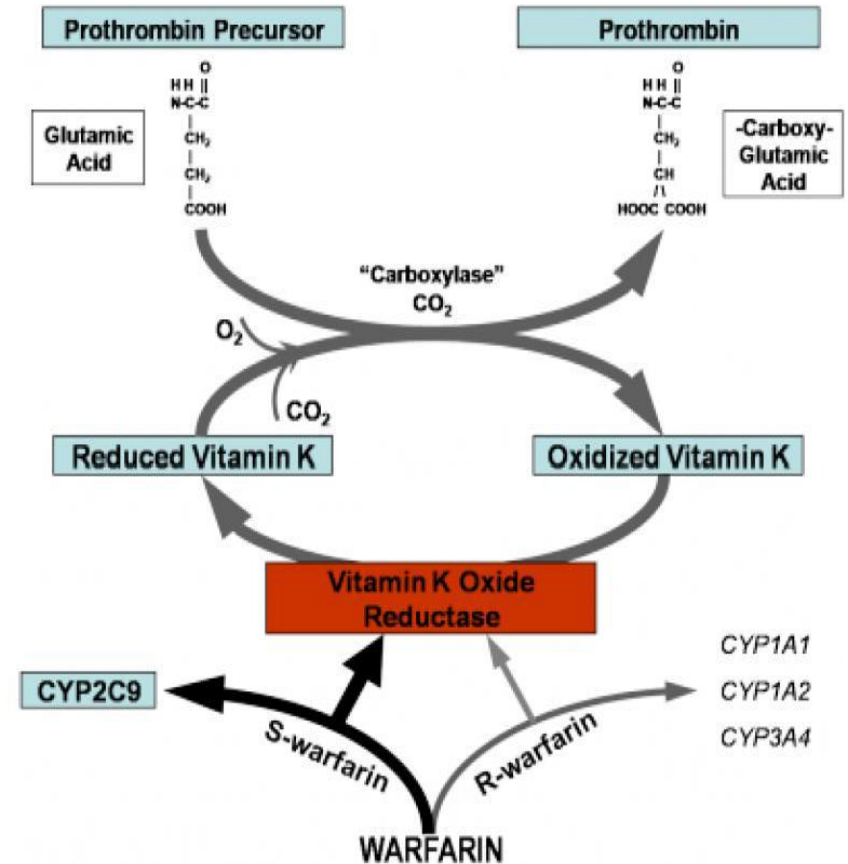
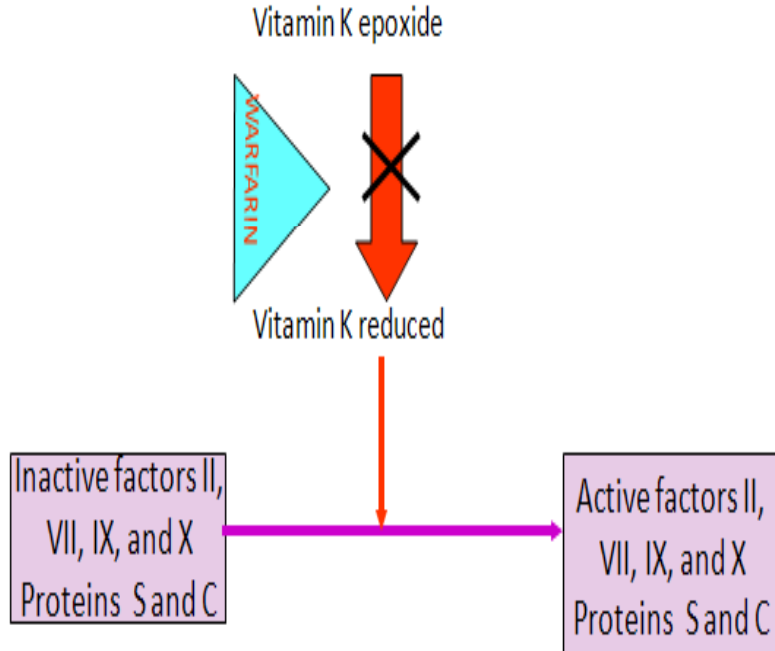
Varfarin

- K vitaminin aktivasyonunu engeller,
- **FII, VII, IX ve X'un** hepatik karboksilasyonuna engel olur,
- Ekstrinsik koagülasyon yolağı bloke olur
- Antitrombotik proteinler olan C ve S sentezini bloke eder.

Varfarin

- Hem **antitrombotik** etkiye (FII,VII,IX ve X inhibisyonu)
- hem de **trombotik** etkiye (Protein C ve S inhibisyonu) sahiptir.
- Ancak idame tedavi sırasında baskın etki antikoagölasyondur.

WARFARIN: MECHANISM OF ACTION



Şekil 4. Varfarin etki mekanizması

Coumadin (Varfarin Sodyum)

- Trombozun ilerlemesini durdurmak

(DVT'de olduğu gibi)

- Trombotik hastalığı olan hastalarda emboli riskini azaltmak

(DVT ve LV mural trombüs)

- Risk faktörleri olan hastalarda trombüs oluşumunu önlemek

(uzamış immobilizasyon, prostetik kalp kapağı veya venöz hastalık)

K Vitamini Antagonistlerinin Temel Karakteristikleri

➤ Oral antikoagölan tedavi;

venöz trombozun uzun dönemli primer ve sekonder profilaksisinde
yaygın kullanılan ve etkili bir yöntemdir.

Etken madde	Ticari adı	Yarı-ömür (saat)	Doz/Tablet (mg)	Pozoloji ortalaması (mg)	OAT Kesildikten sonra koagülasyonun doğal normalizasyonu (gün)
Varfarin	Coumadin	35 - 45	5 mg	5 – 10 mg	2 – 5

* Bağırsaktan çabucak emilir, 90 dk'da pik plazma konsantrasyonu,

* Albümine bağlanır, kc tarafından metabolize edilir ve idrar ile atılır.

Varfarin dozu

- Protrombin zamanının (PT) standardize edilmiş ölçümü olan uluslar arası normalleştirilmiş oran (INR) ölçümleri kılavuzluğunda ayarlanır.
- *INTERNATIONAL NORMALISED RATIO (INR)*

$INR = [PT_{pt}/PT_{Ref}] ISI$

PT_{pt} – prothrombin time of patient

PT_{Ref} – prothrombin time of normal pooled sample

ISI – International Sensitivity Index

TEST ADI	Etkinliđi ölçölen faktörler	Normal süre	Etkinliđi izlenen ilaç
Aktive koagölasyon zamanı (aKZ)	VII dışındaki faktörler	80-130 sn	Heparin
aPTZ	VII dışındaki faktörler	24-36 sn	<i>Heparin</i> ve oral antikoagölanlar
Protrombin zamanı (PZ)	II, V, VII , X	11-12 sn	<i>Oral antikoagölanlar</i>

Endikasyon

INR

Venöz tromboembolizmin profilaksisi	2.0-3.0
Venöz tromboembolizmin tedavisi	2.0-3.0
Atrial fibrillation	2.0-3.0
Mitral kapak stenozu	2.0-3.0
Kalp kapağı replasmanı	2.0-3.0
<i>Mekanik kapak</i>	2.5-3.5
Miyokard infarktüsü	2.0-3.0
	2.5-3.5 (high risk patients)

Oral Antikoagölan Kullanımına Bağlı Kanamaların Lokalizasyonu

- Kanama riskini etkileyen en önemli faktör antikoagölan tedavinin yoğunluğu
- INR 3,0-4,5 olduğunda klinik olarak anlamlı kanama riski artar ve eğer INR > 5,0 ise kanama olaylarında katsal bir artış olur.

- Gastrointestinal sistem (%40-60),
- Yumuşak doku ve
- Üriner sistem

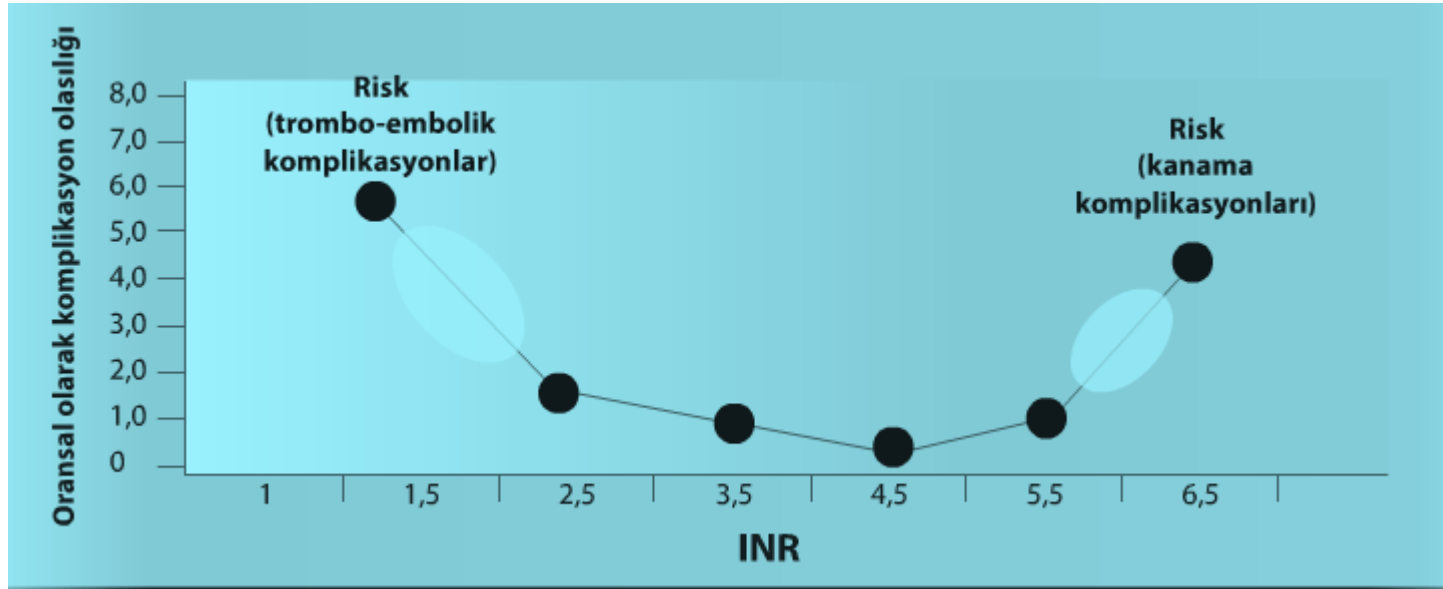
bu tür kanamaların en sık görüldüğü yerlerdir

Varfarine bağlı kanamaların şiddetine göre sınıflandırılması

Sınıflama	zellikler
• lmtl • Majör	• lme neden olan kanamalar • Intrakraniyal • İntraorbital¹ • Retroperitoneal • Kas içi (kompartıman sendromuyla beraber) • İnvaziv girişimle durdurulan kanama • Halen devam eden ve beraberinde; kan basınsı <90 mmHg veya oligüri veya hemoglobinde >2 gr düşme olan kanamalar
• Minör	• Diğer kanamalar

Varfarin'e Bağlı Kanama

- ✓ K vitamini antagonistlerine bağlı **majör kanama riski** yılda **%1.1** ile **%8.1** arasında değişmektedir.¹



INR düzeyi ile kanama riski arasında belirgin bir ilişki söz konusudur. INR değeri 4'e ulaştığında **kanama riski** belirginleşmekte ve **INR değeri 5** ve üzerinde ise keskin bir şekilde artmaktadır. ²

Oral Antikoagölan Kullanımına Bağlı Kanamalar

Oral antikoagölan kullanan hastalarda,
majör kanamalar
yılda **%6.5**'a varan oranlarda gerçekleşmektedir.¹

Tüm kanama epizotlarının yaklaşık
%50'si majör kanamadır. ²

1.Leissinger C. A. et al., Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: A review of the literature, American Journal of Hematology 2008;83(2):137-43

2.Panduranga P. et al., Management dilemmas in patients with mechanical heart valves and warfarin-induced major bleeding, World J Cardiol 2012 26; 4(3): 54-9

Oral Antikoagölan Kullanımına Bağlı İntrakraniyal Kanamalar

Oral antikoagölan kullanılan hastalarla yapılan geniş katılımlı
epidemiyolojik çalışmalarda, majör kanama
komplikasyonlarının

%20-30'unun intrakraniyal kanamalar
olduğu tespit edilmiştir. ¹

Tüm intrakraniyal kanamaların

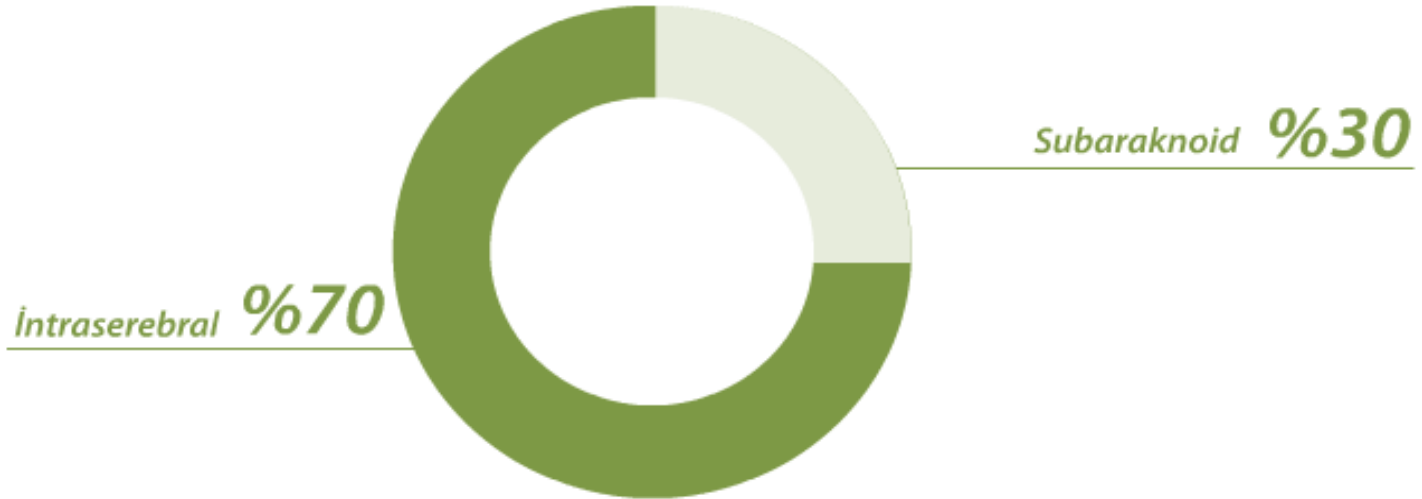
%15'i

oral antikoagölan kullanımına bağlı gelişmektedir.²

1. Imberti D. et al. Prothrombin complex concentrates for urgent anticoagulation reversal in patients with intracranial haemorrhage, Pathophysiol Haemost Thromb 2007;36:259–65

2. Masotti L. et al. The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy, International Journal of Stroke & 2011 World Stroke Organization 2011;6, 228–40

Oral Antikoagölan Kullanımına Bağlı İntrakraniyal Kanamalar



Oral Antikoagölan kullanımına bağli intrakraniyal kanamanın yaklaşık
%70'i intraserebral ve %30'u subaraknoid boşluktadır.*

Oral Antikoagölan Kullanımına Bağlı İntrakraniyal Kanamalar

Oral antikoagölan kullanımına bağlı intrakraniyal kanama,

- Hastaların yarısında ölüme,
- Hayatta kalanların büyük çoğunluğunda kalıcı hasara yol açan yıkıcı bir durumdur. ¹

3197 hasta üzerinde yapılan çalışmada **antikoagölan kullanımına bağlı** gelişen intrakraniyal kanamada, **mortalitenin** diğer nedenlere göre çok daha yüksek olduğu bulunmuştur.²

1-Goldstein J.N. et al, Warfarin reversal in anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage, Neurocrit Care 2008; 9:277-83

2-McGrath ER et al. Which risk factors are more associated with ischemic stroke than intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation? Stroke 2012;43(8):2048-54

Hastalar INR yüksekliği ile birlikte kanadığında 2 prensip önemlidir;

- 1) Kanama sebebini tanımlamaya ve hafifletmeye çalışmak
- 2) Antikoagölan etkinin şiddetini azaltmak

- Klinik belirgin bir kanama olmadan INR'de ılımlı yükselme olan bir hastada, varfarinin kesilmesi, dikkatli izlem ve periyodik ölçüm en güvenli yolu oluşturmaktadır.

- INR belirgin şekilde yükseldiğinde veya klinik olarak anlamlı kanama olduğunda tersine çevirme önemlidir.
- Tersine çevirmenin hızı ve derecesi terapötik antikoagülasyon gerektiren hastalarda tekrarlayan tromboemboli riski açısından dengelenmelidir.

Varfarine bağı koagülopatinin tersine çevrilmesinde 3 yaklaşım kullanılır

- 1) Varfarin tedavisinin kesilmesi
- 2) Vitamin K verilmesi (p.o, sc veya IV)
- 3) TDP, PCC veya rekombinant faktör VIIa verilmesi.

PCC

- Varfarin tedavisi alan kanamalı veya invaziv girişim uygulanacak hastalarda kullanılması endike olduğu gibi,
 - 1) Çok sayıda koagülasyon faktör eksikliği bulunan hastalarda kanama, operasyon öncesi veya masif transfüzyon durumunda
 - 2) TTP'li hastalarda
 - 3) Konjenital veya edinsel koagülasyon faktör eksikliklerinde faktör konsantrelerine ulaşamadığı durumlarda da kullanılır

UpToDate®

- For patients with serious bleeding and INR >2, **we suggest using a PCC rather than Fresh Frozen Plasma (FFP)** for rapid reversal, due to the similar efficacy and lower risk of adverse events with PCC.
- Dosing depends on patient weight and the INR at presentation; a typical dose for INR > 6 is 50 units/kg.
- **Management of warfarin-associated bleeding or supratherapeutic INR. This topic last updated: Apr 20, 2016.**

UpToDate®

- Fresh Frozen Plasma (FFP) may be given **if no PCC is available** (initial dose 15 to 30 mL/kg), or if the patient is receiving massive transfusions for severe ongoing bleeding.
- Doses of FFP required to replace coagulation factors often involve multiple units of FFP, which must be thawed and may take hours to administer, with risks of volume overload and transfusion reactions.

GİS Kanamalı Hastalarda Acil Antikoagölasyonun Düzeltilmesinde PCC Tedavisi

Ciddi kanama olgularında, mümkün olan en hızlı şekilde,
yani **dakikalar içinde,**
INR'nin normale döndürülmesi gerekmektedir.¹

PCC, INR'yi dakikalar içinde düzeltebilir.²

1.Pernod G. et al, French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding), Thrombosis Research 2010;126:e167–e174

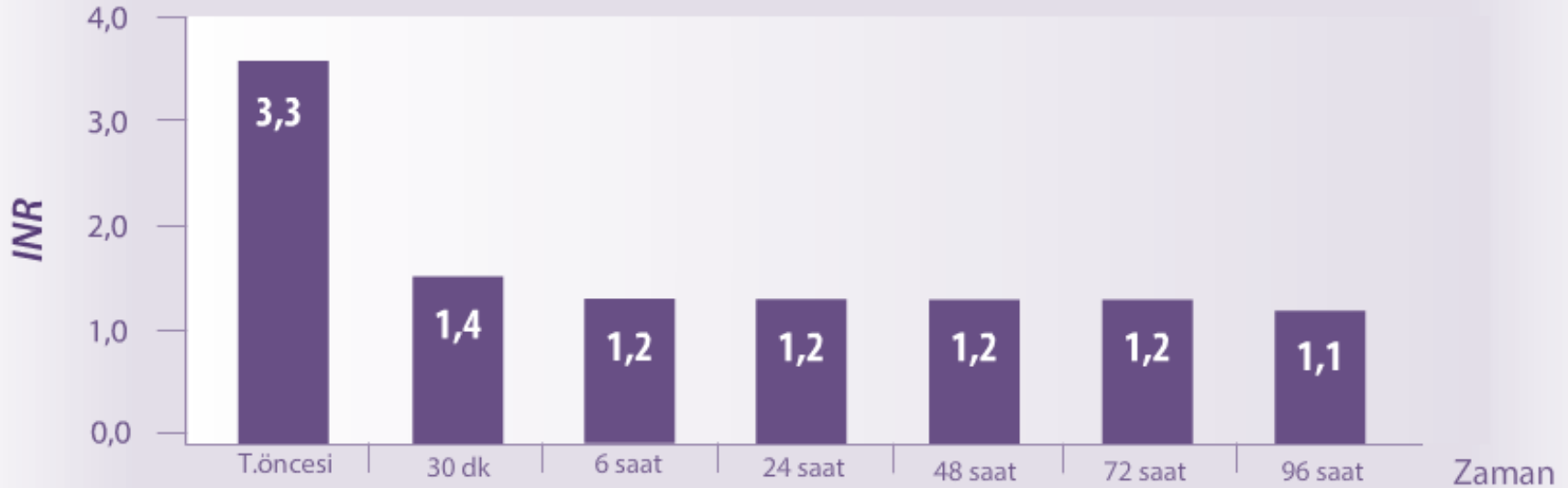
1.Masotti L. et al., The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy, International Journal of Stroke & 2011 World Stroke Organization 2011; 6:228–40

İntrakraniyal Kanamalı Hastalarda Acil Antikoagölasyonun Düzeltilmesinde PCC Tedavisi

**Kanamamanın durdurulması için gerekli medikal tedavinin temel unsuru
koagülopatinin hızla düzeltilmesidir.**

PCC uygulaması; intrakraniyal kanamalı hastalarda acil
antikoagölasyonun düzeltilmesinde
etkili, hızlı ve güvenli
tedavi sağlamaktadır.

İntrakraniyal Kanamalı Hastalarda Acil Antikoagölasyonun Düzeltilmesinde PCC Tedavisi



N: 92

Tüm hastalara IV K vitamini uygulaması yapılmıştır.

PCC uygulamasının avantajı;
INR'nin ortalama 1.5 altında tutulması ve infüzyondan sonra
96. saate kadar INR'nin aynı seviyelerde korunmasıdır.*

Karaciğer Hasarına Bağlı Kanamalarda PCC Uygulaması



Kronik karaciğer hasarına sahip hastalarda, koagülasyon faktörleri ve inhibitörlerinin düşük seviyeleri nedeniyle sıklıkla spontan kanamalar görülebilir.*



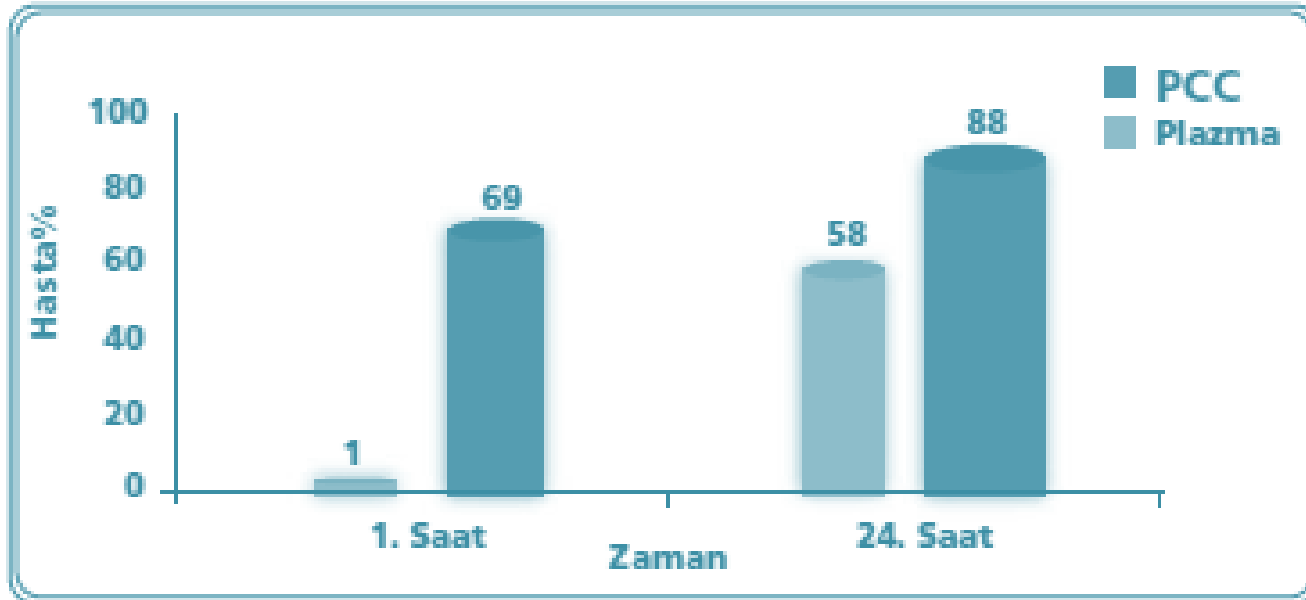
Karaciğer hasarına bağlı kanamalı hastalarda, hemostatik dengenin hızlı sağlanması gerekmektedir.*



PCC, karaciğer hastalığı olan hastalarda eksik olan faktörleri yüksek oranda içermektedir.*

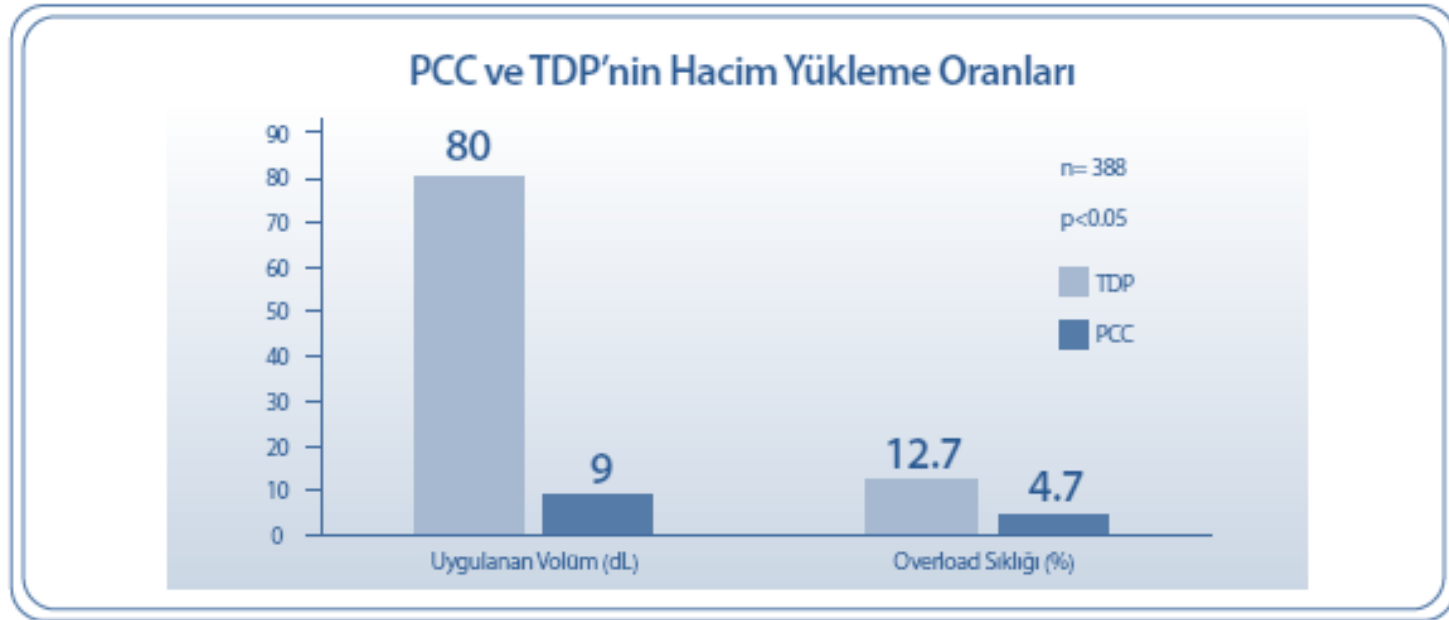
PCC-TDP Tedavisi ve INR Değerleri

- İnfüzyon başladıktan **1 saat sonra**, **PCC** grubundaki hastaların **%69'unun INR'si ≤ 1.3** iken **plazma grubunda hiçbir hasta hedef değere ulaşamamıştır.***
- İnfüzyonun başlamasından **24 saat sonra** ise **PCC** grubundaki hastaların **%88'inin**, plazma grubundaki hastaların ise **%58'inin INR'si ≤ 1.3** olarak korunmuştur.*



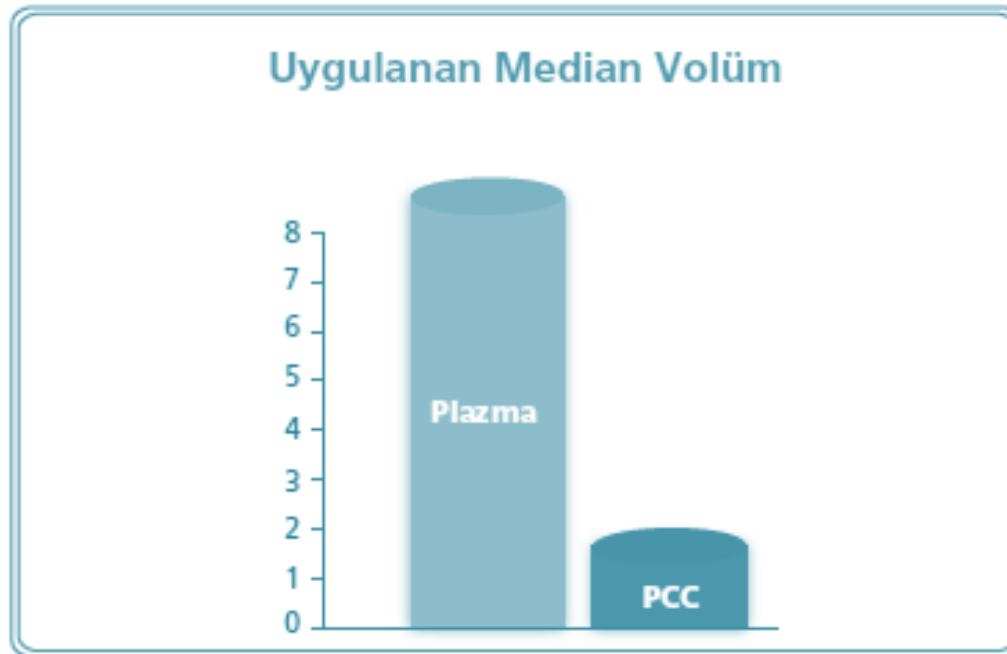
PCC-TDP Tedavisi ve Volüm Yüğü

- Uygulanması gereken hacim miktarının;
TDP grubunda PCC'den yaklaşık 9 kat fazla olduğu,*
- TDP grubundaki hastalarda, **PCC** grubu hastalara oranla,
3 kat daha fazla hacim aşırı yüklenmesi (overload) olduğu saptanmıştır.*



PCC ile Düşük İnfüzyon Volümü

- Uygulanan medyan plazma volümü, PCC volümünün **8 katından daha fazladır.***
- **PCC ile düşük infüzyon volümü** transfüzyon ile ilişkili aşırı dolaşımsal yükü engellemektedir.*



Antikoagölasyonun Etkili ve Hızlı Düzeltilmesi

- INR > 2.0 aktif kanaması olan veya acil cerrahi girişime ihtiyacı olan hastalarda PCC uygulanmış,
- **Tedavi sonrası ortalama 1.2 INR'ye ulaşılmış ve bu değerler 24 saat için de korunmuştur.**

	PCC uygulama öncesi INR	PCC uygulama sonrası INR	PCC uygulamasından 24 saat sonraki INR
PCC uyg. (n:29)	3.3	1.2	1.4

PCC uygulaması, acil durumlarda varfarine bağlı antikoagölasyonun düzeltilmesinde etkili bir tedavi yöntemidir.

PMC full text: [Blood Transfus. 2010 Jul; 8\(3\): 149–154.](#)

doi: [10.2450/2010.0149-09](#)

[Copyright/License ►](#)

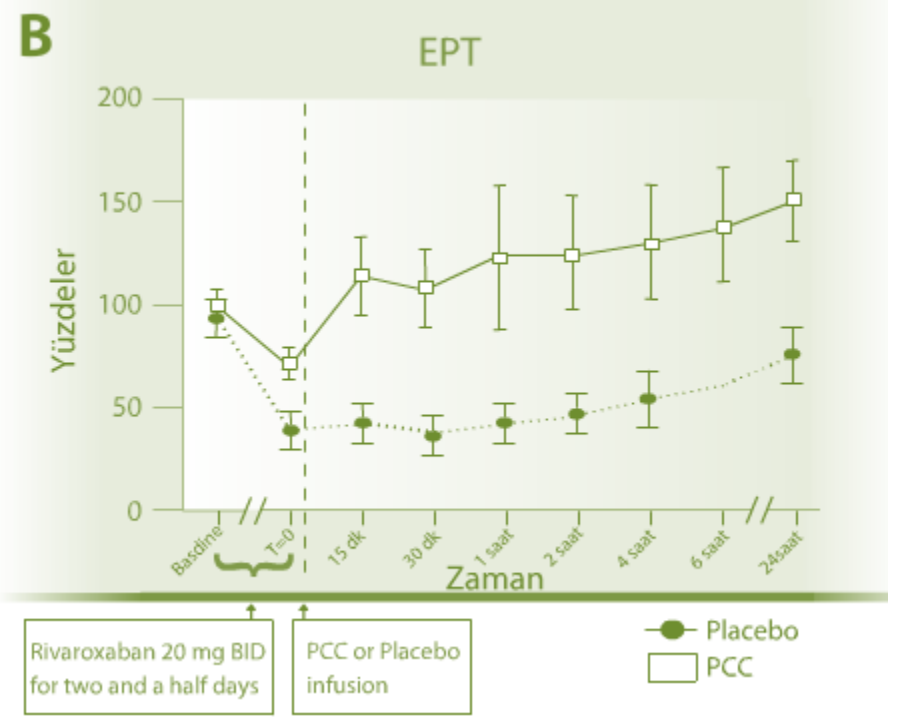
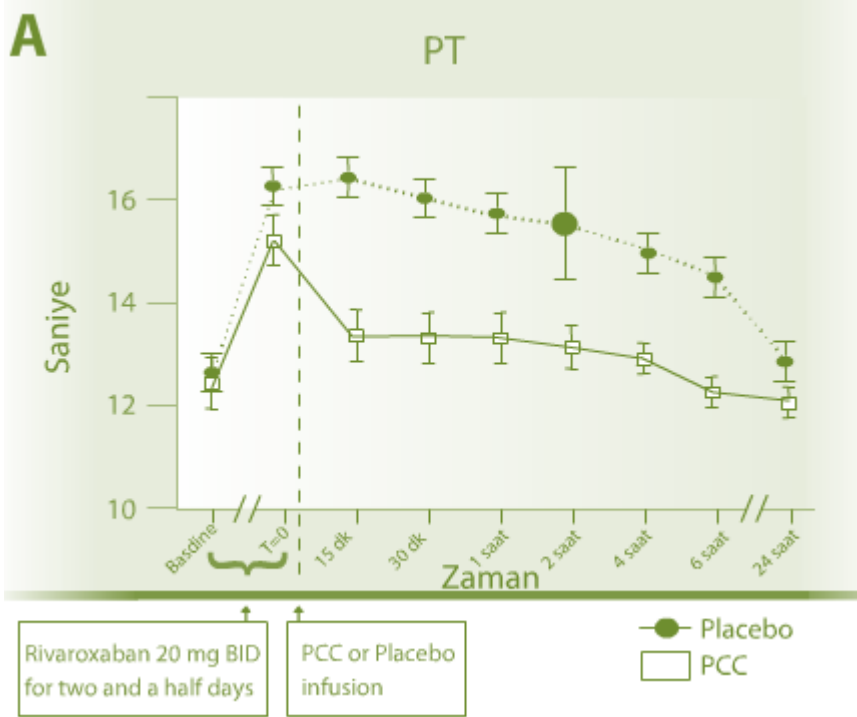
[Request permission to reuse](#)

Table II

Thromboembolic complications with the use of the PCC Confidex

Author, year (reference)	Study design	Inclusion criteria	N. of patients	Thromboembolic events (%)
Evans, 2001 ⁽³⁷⁾	Prospective non-randomised	Major bleeding and INR > 14	10	0/10
Preston, 2002 ⁽³⁸⁾	Prospective non-randomised	Major bleeding or need for urgent reversal of anticoagulation	42	1/42 (2.4)
Lorenz, 2007 ⁽³⁹⁾	Prospective cohort	Need for urgent reversal of anticoagulation	8	0/8
Pabinger, 2008 ⁽⁴⁰⁾	Prospective multicentre	Emergency anticoagulation reversal	43	1/43 (2.3)
Bruce, 2008 ⁽⁴¹⁾	Retrospective analysis	Severe bleeding	24	0/24
Schick, 2008 ⁽⁴²⁾	Retrospective	Major bleeding or urgent anticoagulation reversal	50	0/50
Staudinger, 1999 ⁽⁴³⁾	Prospective	Overt bleeding or planned invasive procedures in critically ill patients	16	0/16
Lorenz, 2003 ⁽⁴⁴⁾	Prospective multicentre	Acute bleeding or surgical/invasive procedures in patients with liver disease	22	0/22
Total			165	2/215 (0.9)

Rivaroksaban Kullanımına Bağlı Antikoagülasyonun Düzeltilmesi



PCC; faktör Xa inhibitörü olan Rivaroksaban'ın antikoagülan etkisini nötralize etmektedir.*

REVIEW

Open Access

The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants

Katrina Babilonia^{1*} and Toby Trujillo²

Abstract

Over the past several years a new era for patients requiring anticoagulation has arrived. The approval of new target specific oral anticoagulants offers practitioners several advantages over traditionally used vitamin K antagonist agents including predictable pharmacokinetics, rapid onset of action, comparable efficacy and safety, all without the need for routine monitoring. Despite these benefits, hemorrhagic complications are inevitable with any anticoagulation treatment. One of the major disadvantages of the new oral anticoagulants is lack of specific antidotes or reversal agents for patients with serious bleeding or need for urgent surgery. As use of the new target specific oral anticoagulants continues to increase, practitioners will need to understand both the pharmacodynamics and pharmacokinetic properties of the agents, as well as, the available literature with use of non-specific therapies to reverse anticoagulation. Four factor prothrombin complex concentrates have been available for several years in Europe, and recently became available in the United States with approval of Kcentra. These products have shown efficacy in reversing anticoagulation from vitamin K antagonists, however their usefulness with the new target specific oral anticoagulants is poorly understood. This article will review the properties of dabigatran, rivaroxaban and apixaban, as well as the limited literature available on the effectiveness of prothrombin complex concentrates in reversal of their anticoagulant effects. Additional studies are needed to more accurately define the role of prothrombin complex concentrates in patients with life threatening bleeding or who require emergent surgery, as current data is both limited and conflicting.

Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial



Joshua N Goldstein, Majed A Refaai, Truman J Milling Jr, Brandon Lewis, Robert Goldberg-Alberts, Bruce A Hug, Ravi Sarode

Summary

Background Rapid reversal of vitamin K antagonist (VKA)-induced anticoagulation is often necessary for patients needing urgent surgical or invasive procedures. The optimum means of VKA reversal has not been established in comparative clinical trials. We compared the efficacy and safety of four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) with that of plasma in VKA-treated patients needing urgent surgical or invasive procedures.

Methods In a multicentre, open-label, phase 3b randomised trial we enrolled patients aged 18 years or older needing rapid VKA reversal before an urgent surgical or invasive procedure. We randomly assigned patients in a 1:1 ratio to receive vitamin K concomitant with a single dose of either 4F-PCC (Beriplex/Kcentra/Confidex; CSL Behring, Marburg, Germany) or plasma, with dosing based on international normalised ratio (INR) and weight. The primary endpoint was effective haemostasis, and the co-primary endpoint was rapid INR reduction (≤ 1.3 at 0.5 h after infusion end). The analyses were intended to evaluate, in a hierarchical fashion, first non-inferiority (lower limit 95% CI greater than -10% for group difference) for both endpoints, then superiority (lower limit 95% CI $> 0\%$) if non-inferiority was achieved. Adverse events and serious adverse events were reported to days 10 and 45, respectively. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT00803101.

Findings 181 patients were randomised (4F-PCC $n=90$; plasma $n=91$). The intention-to-treat efficacy population comprised 168 patients (4F-PCC, $n=87$; plasma, $n=81$). Effective haemostasis was achieved in 78 (90%) patients in the 4F-PCC group compared with 61 (75%) patients in the plasma group, demonstrating both non-inferiority and superiority of 4F-PCC over plasma (difference 14.3% , 95% CI $2.8-25.8$). Rapid INR reduction was achieved in 48 (55%) patients in the 4F-PCC group compared with eight (10%) patients in the plasma group, demonstrating both non-inferiority and superiority of 4F-PCC over plasma (difference 45.3% , 95% CI $31.9-56.4$). The safety profile of 4F-PCC was generally similar to that of plasma; 49 (56%) patients receiving 4F-PCC had adverse events compared with 53 (60%) patients receiving plasma. Adverse events of interest were thromboembolic adverse events (six [7%] patients receiving 4F-PCC vs seven [8%] patients receiving plasma), fluid overload or similar cardiac events (three [3%] patients vs 11 [13%] patients), and late bleeding events (three [3%] patients vs four [5%] patients).

Interpretation 4F-PCC is non-inferior and superior to plasma for rapid INR reversal and effective haemostasis in patients needing VKA reversal for urgent surgical or invasive procedures.

Lancet 2015; 385: 2077–87

Published Online

February 27, 2015

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61685-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61685-8)

S0140-6736(14)61685-8

See [Comment](#) page 2042

Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA (J N Goldstein MD); University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA (M A Refaai MD); Seton/UT Southwestern Clinical Research Institute of Austin, Dell Children's Medical Center, University Medical Center at Brackenridge, Austin, TX, USA (T J Milling Jr MD); St Joseph Regional Health Center, Bryan, Texas A&M Health Science Center, College Station, TX, USA (B Lewis DO); CSL Behring LLC, King of Prussia, PA, USA (R Goldberg-Alberts MA, B A Hug MD); and UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA (Prof R Sarode MD)

Correspondence to:

Dr Joshua N Goldstein, Massachusetts General Hospital, Department of Emergency Medicine, Zero Emerson Place, Suite 3B, Boston, MA 02114.

Tedavi Kılavuzları

American College of Emergency Physicians (ACEP);
Klinik olarak belirgin kanaması olan ve varfarin tedavisi alan hastalarda antikoagülasyonun düzeltilmesinde;

Varfarin tedavisinin kesilmesi

K vitamini

Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC)
veya taze donmuş plazma uygulanması önerilir.

British Committiee for Standards In Haematology (BCSH):



Varfarin tedavisine bağlı majör kanamalarda;

4 Faktörlü PCC (Protrombin Kompleks Konsantresi)
ve 5 mg I.V. K vitamini uygulanması önerilir.



Varfarin tedavisi alan hastaların acil cerrahi girişimlerinde;

Cerrahi operasyon için 6-12 saat bekletilebilen hastalarda K vitamini ile INR seviyesinin düzeltilmesi önerilir.

Acil cerrahi operasyona alınacak ve antikoagölasyonun düzeltilmesi gereken hastalarda INR seviyesinin **PCC** ve K vitamini tedavisi ile düzeltilmesi önerilir.

American College of Chest Physicians (ACCP);

Varfarin tedavisine bağılı hayatı tehdit eden kanamalarda veya intrakraniyal kanamalarda;

Varfarin tedavisinin kesilmesi,

PCC tedavisi ve 10 mg yavaş I.V. infüzyon şeklinde K vitamini verilmesi,

INR seviyesine bağılı olarak gereğinde tedavinin tekrarlanması önerilir.

Varfarin tedavisi alan hastaların çok acil olarak cerrahi veya diğeri invazif işlemlerinde;

Düşük doz (2.5 mg-5 mg) I.V. veya oral K vitaminine ek olarak PCC veya taze donmuş plazma tedavisi önerilir.

French Clinical Practise Guidelines;



Varfarin tedavisi alan ve ciddi kanaması olan hastalarda **en hızlı şekilde, mümkünse birkaç dakikada, INR seviyesinin normale indirilmesi ($INR < 1.5$)** gerekmektedir.



Varfarin tedavisinin kesilmesi,
K vitamini ile birlikte hızlıca
PCC tedavisinin başlanması ve
acil olarak masif kanama yönetiminin uygulanması
önerilir.



European Stroke Organisation (ESO);



Antikoagölasyona bağlı intrakraniyal kanamaların tedavisinde INR seviyesinin normale çekilmesi (INR<1.5) önerilir.



I.V. K vitamini,
PCC veya TDP tedavisinin uygulanması önerilir.



Italian Clinical Practise Guidelines;



K vitamini antagonistlerinin antikoagölan etkilerinin düzeltilmesinde en uygun ürünün PCC olduğu belirtilmektedir.

Australian Society of Thrombosis & Haemostasis;



Varfarin tedavisi alan $INR > 1.5$ ve kanaması olan hastalarda varfarin tedavisi kesilmeli ve;



5-10 mg K_1 vitamini ile beraber PCC uygulanmalı,
Ancak PCC'nin olmadığı durumda TDP tercih edilmelidir.

K Vit. Antagonisti Tedavisine Bağlı Gelişen Koagülopatinin Düzeltilmesi PCC -TDP

	PCC	TDP
	ETKİNLİK	
Faktör II,VII, IX ve X	FIX< 25 IU/mL (yüksek)	Tüm pıhtılaşma faktörleri, fibrinojen FIX< 1 IU/mL (düşük)
Konsantrasyonu/IU	(STABİL)	(DEĞİŞKEN)
Hedef INR erişimi	Hızlı	Yavaş
Protein C - S	Evet	Evet
	UYGULAMA HIZI	
Uygulanacak hacim	Küçük (20-100 mL)	Büyük (10-30 mL/kg)
Form zenginliği	10 – 20 mL	200 mL
Kullanım öncesi hazırlık safhası	Kısa	Uzun (çözme ve ısıtma, yaklaşık 40 dk)
İnfüzyon süresi	Kısa (2mL/dk)	Uzun (1saat)

K Vit. Antagonisti Tedavisine Bağlı Gelişen Koagülopatinin Düzeltilmesi PCC -TDP

	PCC	TDP
	RİSK	
Viral inaktivasyon- Solvent Deterjan - Nanofiltrasyon	Evet	Hayır
Kan grubu uygunluğu	Hayır	Evet
Hacim yükleme riski	Hayır	Evet
Doz aşımı riski	BDR uygulandığı sürece rapor edilmemiş (1973)	?
Heparine bağlı tip II reaksiyon riski	Yok	Yok
İnfüzyona bağlı akut akciğer hasarı	Hayır	%8-25 Evet

PCC uygulaması, acil durumlarda Varfarin'e bağlı antikoagölasyonun düzeltilmesinde **etkili bir tedavi** yöntemidir.

Ancak PCC bulunmuyorsa, TDP düşünölebilir.
Fakat çeşitli nedenlerden dolayı TDP, antikoagölasyonun düzeltilmesinde en uygun tercih değildir.



Teşekkür Ederim