

A periprocedurális antikoagulálás gyakorlata – egy helyi konszenzus születése

BENCZÚR BÉLA, RODEK GYULA, SIMON JÁNOS

THE PRACTICE OF PERIPROCEDURAL ANTICOAGULATION – BIRTH OF A LOCAL CONSENSUS

A periprocedurális antikoagulálás problematikája egyre gyakoribb a mindennapi betegellátásban. Alapvető a szakterületek határain átívelő, interdiszciplináris megközelítés, a különböző szakmák bevonásával létrehozott „antikoaguláns-team” kialakítása, melyben helye van a kardiológusnak, az aneszteziológusnak, a beavatkozást végző manuális szakembernek (sebész, traumatológus, szülész, endoszkópos orvos stb.) és még a háziorvosnak is. Egy ilyen párbeszéd sokat segíthet a betegek menedzselésében, és érdemes lenne helyi, adott kórházra vonatkozó protokollok, szakmai konszenzusok megfogalmazása. Összefoglalónk áttekintést nyújt a mérlegelés szempontjairól, az alvadásgátló megszakításának és újakezdésének javasolt gyakorlatáról, valamint a vérzések ellátásáról is.

The problem of periprocedural anticoagulation is emerging more and more frequently in the day-to-day patient care. There is fundamental the interdisciplinary approach spanning the borders of different specialties by establishing the “anticoagulant team” including specialists as cardiologist, anesthesiologist and surgical experts for hands-on interventions (surgeon, traumatologist, obstetrician, endoscopic specialist etc.) and even the GPs as well. Such a communication can help considerably in the patient management and it would be useful to define local protocols and consensus papers adapted for the concerning hospitals. This review provides an overview of the points of considerations, the proposed practice of interruption and re-administration of oral anticoagulants, and the treatment of bleedings.

orális antikoaguláns, periprocedurális, megszakítás, bridging, vérzés, konszenzus

oral anticoagulant, periprocedural, interruption, bridging, bleeding, consensus

dr. BENCZÚR Béla (levelező szerző/correspondent): Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, I. Belgyógyászat (Kardiológia/Nephrológia)/Tolna County, Balassa János Hospital, Department of Internal Medicine (Cardiology, Nephrology); H-7100 Szekszárd, Béri Balogh Ádám u. 5–7.
E-mail: benczurb@gmail.com

dr. RODEK Gyula: Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, Központi Aneszteziológiai és Intenzív Betegellátó Osztály/Tolna County, Balassa János Hospital, Intensive Care Unit, Szekszárd

dr. SIMON János: Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, Sürgősségi Betegellátó Osztály/Tolna County, Balassa János Hospital, Emergency Department, Szekszárd

Érkezett: 2023. június 14. Elfogadva: 2023. szeptember 4.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0405>

A korábban egyeduralkodó K-vitamin-antagonista (VKA-) kezelés egyre jobban kezd kiszorulni a mindennapi gyakorlatból, és helyét a jóval kiszámíthatóbb farmakokinetikájú, rövidebb hatású, biztonságosabb új típusú (NOAC), vagy más néven direkt orális antikoagulánsok (DOAC) veszik át. A VKA-kezelés jóformán csak a fém műbillentyűt viselő, a közepes vagy súlyos mitralis stenosisal rendelkező, illetve a legsúlyosabb veseelégtelenségben szenvedő betegek csoportjában adandó. Egyéb

kontraindikációk: terhesség, antifoszfolipid szindróma, véralvadási zavarok (például von Willebrand-betegség, alvadásifaktor-hiány). Mindenki más kaphat (és kapjon is!) DOAC-ot. A populáció várható élettartama egyre növekszik, és egyre nagyobb azoknak a betegeknek az aránya, akiknek alvadásgátló kezelésre van szükségük korábbi vénás thromboembolia vagy pitvarfibrilláció miatt. Az idős betegek ugyanakkor számos kisérbetegséggel rendelkeznek, melyek gyakran műtéti vagy endoszkópos beavatkozásokat te-

hetnek szükségessé, melyekre egyre idősebb korban is sor kerülhet. A terápiás ajánlások kellő alaposággal és részletességgel tárgyalják az antikoaguláns-kezelés elindításának feltételeit, valamint az alvadásgátló mellett fennálló vérzéses kockázat megítélését. Ugyanakkor olyan gyakorlatias útmutatókra is szükség van, amelyek az alvadásgátlás elektív diagnosztikus vagy terápiás procedúrák előtti/alatti felfüggesztésének a döntési folyamatát segítik. Az Európai Kardiológus Társaság Thrombosis Munkacsoportja 2022-ben közzétett egy állásfoglalást az idős betegek periprocedurális alvadásgátlásának nehézségeiről, menetéről (1). Hasonló elvek mentén 2017 márciusában a Tolna Megyei Balassa János Kórházban az országban az elsők között indult el egy konszenzuserőssítő párbeszéd a Kardiológiai, a Sürgősségi Betegellátó, valamint a Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály között, bevonva a manuális szakterületek képviselőit is. Jelen összefoglaló közlemény az akkori konszenzus felelevenítése céljából készült, áttekintve az azóta megjelent hazai és nemzetközi szakirodalmat is.

Ki vezesse az „antikoaguláns-teamet”?

Sokszor a betegnek „nincs gazdája”, és nem világos, hogy a beavatkozást végző sebész vagy invazív radiológus, az antikoagulálást vezető belgyógyász/kardiológus, esetleg a műtéti előkészítésért felelős aneszteziológus szava a döntő-e a periprocedurális antikoagulálásban. Fontos megemlíteni, hogy nemcsak az elektív beavatkozások előtti antikoagulálás előkészületeiről van szó, mert sürgős esetben más szempontok érvényesülnek, és az életveszélyes állapot, életmentő be-

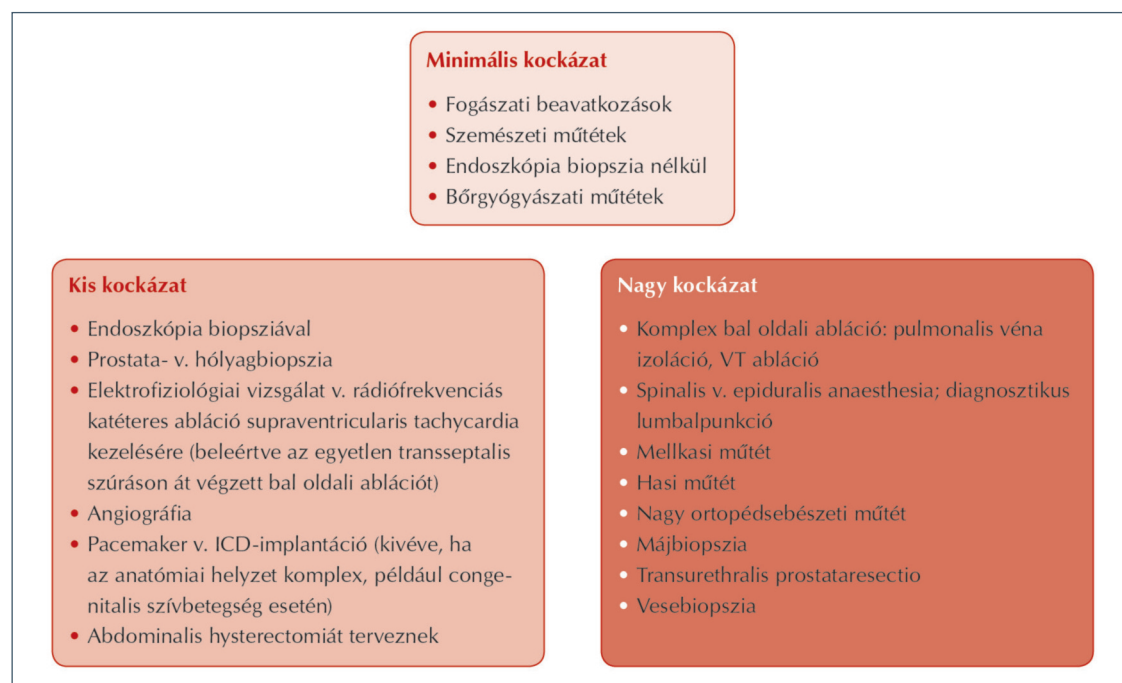
RÖVIDÍTÉSEK

CHA₂DS₂-VASc score: a nonvalvularis pitvarfibrillációból eredő stroke-kockázat felmérését segítő pontszám (elemei: pangásos szívelégtelenség, hypertonia, életkor, diabetes mellitus, korábbi stroke vagy szisztémás embolia, vascularis betegség, női nem)
 DAPT: kettős vérlemezkegátlás (double antiplatelet therapy)
 DOAC: direkt orális alvadásgátló
 FFP: friss fagyasztott plazma
 GFR: glomerulusfiltrációs ráta
 HAS-BLED score: a beteg vérzéses kockázatának felmérésére szolgáló pontszám (elemei: nem kontrollált hypertonia, kóros máj- vagy vesefunkció, korábbi stroke, korábbi vérzés, labilis INR, idős kor, gyógyszerek, például vérlemezkegátlók vagy NSAID-k, drogabúzus)
 ICD: beültethető cardioverter defibrillátor
 ITO: intenzív terápiás osztály
 LMWH: kis molekulású heparin
 MI: myocardialis infarktus
 NCS: nem szívsebészeti műtét (non-cardiac surgery)
 NOAC: új típusú vagy non-K-vitamin-antagonista orális alvadásgátló
 OAC: orális alvadásgátló
 PAD: perifériás artériás betegség
 PF: pitvarfibrilláció
 PM: pacemaker, ritmusszabályozó
 RCT: randomizált, kontrollált tanulmány
 SZE: szisztémás embolia
 TIA: tranzienis ischaemiás attack
 VKA: K-vitamin-antagonista



1. ábra. Az „antikoaguláns-team” összetétele

avatkozás akár az antikoagulálás azonnali felfüggesztését teheti szükségessé. A legtöbb esetben a belgyógyász/kardiológus határozza meg az alvadásgátlás menetét, máskor inkább az aneszteziológus és az operatív szakma képviselője. Ez a team akár 5-6 szakterület orvosaival is kibővíthető, és az igazi az lenne, ha klasszikus értelemben vett konzíliumot tartanának, kiegészítve egymás tudását. Természetesen a beteg részletes tájékoztatása is elengedhetetlen (1. ábra). Persze a mai felgyorsult világban ez jóformán kivitelezhetetlen, emiatt hasznos, ha jól megfogalmazott, világos döntési algoritmusok, helyi konszenzusok léteznek, amelyek alapján az esetek 90%-ában döntés hozható. A beavatkozás előtt három alapvető szempontot kell mérlegelni, amikor az antikoaguláns felfüggesztéséről határo-



2. ábra. Az egyes invazív/műtéti beavatkozások vérzéses kockázata (3)

zunk: mekkora a beavatkozás vérzéses kockázata, mekkora az antikoaguláns felfüggesztéséből adódó thromboticus veszély (stroke vagy szisztémás embolia) valószínűsége, illetve mekkora a beteg vérzéses kockázata az alap- és kísérőbetegségek, valamint a laborértékek (például vesefunkció, vérkép, vérlemezkek száma és aggregációs képesség stb.) alapján.

Az alvadásgátló kezelés felfüggesztése

Elsőként az egyes beavatkozások, műtétek vagy diagnosztikus vizsgálatok (például endoszkópia, biopszia) vérzéses kockázatát kell megítélni, fel kell-e egyáltalán függeszteni az alvadásgátlást. Ehhez az egyes beavatkozásokat négy kategóriába lehet beosztani:

- klinikailag nem jelentős vérzéses kockázat,
- kis vérzéses kockázat,
- bizonytalan vérzéses kockázat,
- közepes vagy nagy vérzéses kockázat (2. ábra).

Bőrgyógyászati, szemészeti, kisebb fogászati beavatkozások, vagy a diagnosztikus koronarográfia/abláció, illetve a pacemaker-beültetés minimális vérzéses kockázattal járnak, így nem igénylik a vér-alvadásgátló felfüggesztését. Ugyanakkor bizonyos beavatkozások, például gerincközelési anesztézia, szívműtét, intraocularis vagy idegsebészeti műtétek esetén a kis vérzésnek is lehet jelentős hatása a morbiditásra/morta-

litásra. Az egyes beavatkozások vérzéses kockázatának megítélése döntően szakértői konszenzusokon alapul. Másfelől egyes beavatkozásoknak, jelen esetben a PM-, illetve ICD-implantációknak a változatlan VKA-adagolás mellett elvégzése (3 alatt tartott INR esetén) kisebb vérzéses kockázattal jár, mintha az orális antikoagulánst felfüggesztve parenteralis bridging-et alkalmaznának, amint az a BRUISE CONTROL (Bridge or Continue Coumadin for Device Surgery Randomized Controlled) vizsgálatból kiderült (2).

A beavatkozás vérzéses kockázatát mindig a beavatkozást végző manuális szakembernek kell meghatározni, ennek részletes felsorolása megtalálható az Amerikai Kardiológus Társaság 2017-es publikációjának online mellékletében (3, 4). A vérzéses kockázattól függ, hogy elegendő-e egy dózist kihagyni, esetleg 24–48 órára maradjon-e ki a DOAC (vagy a vesefunkciótól függően még hosszabb időre). Fontos szempont továbbá a beteg thromboticus és vérzéses kockázata is, melyet a CHA₂DS₂-VASc, illetve a HAS-BLED score segítségével határozzuk meg (3. ábra). A DOAC-kezelés perioperatív menedzselésénél mindig az a kettős cél kell vezérelje a döntéshozatalunkat, hogy egyrészt a lehető legrövidebb ideig tartson a DOAC-kezelés felfüggesztése a pre- és posztoperatív periódusban annak érdekében, hogy a vérzéses és a thromboemboliás kockázat is a lehető legkisebb legyen, másrészt egyszerű és könnyen érthető legyen az OAC

CHA₂DS₂-VASc		HAS-BLED	
Kockázati tényező	Pont	Klinikai jellemző	Pont
Congestív szívelégtelenség/ balkamra-diszfunkció	1	Hypertonia (szisztolés nyomás: > 160 Hgmm)	1
Hypertonia	1	Abnormális vese- vagy májfunkció (mindegyik 1 pont)	1 vagy 2
Időskor (Age, kor>75 év)	2	Stroke	1
Diabetes mellitus	1	Vérzés (Bleeding)	1
Stroke/TIA/SZE az anamnézisben	2	Labilis INR	1
Vascularis betegség (korábbi MI, PAD, aortaplakk)	1	Időskor (Elderly: 65 év feletti életkor)	1
Kor (Age, kor > 65 év)	1	Gyógyszerek vagy alkohol (Drug, mindegyik 1 pont)	1 vagy 2
Női nem (Sex category)	1	Összesen:	9
Összesen:	9	További, a periprocedurális teendőket befolyásoló szempontok • korábbi, 3 hónapon belüli vérzés, 3 feletti INR • thrombocytopenia, thrombocytopathia • korábbi vérzés bridging során • korábbi vérzés hasonló beavatkozás során	

3. ábra. A thromboticus és a vérzéses kockázat felmérése nonvalvularis pitvarfibrillációban

megszakításának és újrakezdésének a menete mind a kezelőorvosok, mind a betegek számára.

Jelenleg négy direkt orális antikoaguláns van forgalomban, a direkt trombininhibitor dabigatran, valamint az aktivált X-es faktor gátlói, az apixaban, rivaroxaban és edoxaban. (Igaz, már kifejlesztés alatt áll az aktivált XI-es faktor direkt gátlója, az asundexian, valamint a milvexian, amely mellett még kisebb vérzéses kockázatot remélnek). Mindegyikükre jellemző, hogy sokkal kiszámíthatóbb a hatásuk, mint a VKA-ké, gyorsabb a hatáskezdet és a hatáselmúlás, ezáltal biztonságosabb antikoagulálást tesznek lehetővé. Alkalmazásuk nem függ az étrendtől, és a hatásuk rutinszerű mérésére nincs szükség. Ugyanakkor számos különbség létezik közöttük a farmakokinetikájukat, az adagolási gyakoriságukat, a vesén át történő kiválasztódásukat és a dóziscsökkentés kritériumait illetően. Az egyszeri, illetve kétszeri adagolási rendet figyelembevéve, ha egy beavatkozást a mélyponti dózissal akarunk elvégezni, egy napi egyszer alkalmazott DOAC (rivaroxaban, edoxaban) esetében másnap reggel, míg egy kétszer alkalmazott DOAC (dabigatran, apixaban) esetében a procedúrát követő este adhatjuk újra az antikoagulánst (4. ábra).

Ha a DOAC-ot fel kell függesztenünk a beavatkozás előtt, alapvető fontosságú a vesefunkció meghatározása. A felfüggesztés optimális időpontjának meghatározásához tudnunk kell az alkalmazott hatóanyagot, a műtét vérzéses kockázatát és a kreatininclearance-t, ez alapján lehet meghatározni, mennyivel előtte hagyjuk el a DOAC-ot (1. táblázat). Ennek szempontjait,

menetét részletesen tárgyalja az ESC 2022-ben megjelent azon ajánlása, mely a nem szívsebészeti műtétek kardiológiai előkészítését, a szív-betegek műtét előtti kivizsgálásának menetét részletezi (5). A gerincközeleti anesztéziára külön figyelmeztetés van érvényben, mivel egy kisméretű spinalis vagy epiduralis haematoma is katasztrofális következményekkel járhat. Emiatt a dabigatrant 4–5 nappal, a Xa-faktor-gátlókat 3–5 nappal ilyen műtét előtt el kell hagyni, és leghamarabb 24 órával később lehet újraindítani. Az epiduralis pozíciójú kanül kihúzása kapcsán is kialakulhat haematoma, ennek az időzítése fontos, különösen, ha a beteg már visszakapta az antikoagulánst, amit a kanül kihúzása előtt a behelyezéshez hasonlóan ki kell hagyni. Az invazív egyéb tervezett beavatkozásoknál, mint például centrális vénás kanül, dializáló kanül, mellkasi szívó drén behelyezése esetében szintén ismerni kell a DOAC-hatás meglétét. Ebben sokat segít a ma már csaknem valamennyi kórházban rendelkezésre álló ágy mellett elvégezhető viszkolasztikus teszt (a ClotPro nevű készüléknél RVV-teszt, ECA-teszt), amely 5–10 perc után eredményt ad. Ne feledjük, hogy a DOAC-ok hatása laboratóriumokban is bemérhető, igaz ez sokkal lassúbb folyamat.

Az igen nagy thromboticus kockázatú beteg perioperatív antikoagulálása valódi, ágy melletti, többszakis konzíliumot és egyedi megítélést igénylő nehéz probléma. Nagy thromboticus kockázatú beteg esetében törekednünk kell arra, hogy minél rövidebb ideig tartson az alvadást gátló kezelés felfüggesztése. Sőt a legnagyobb

		-4. nap	-3. nap	-2. nap	-1. nap		Műtét napja	+1. nap	+2. nap
Minimális vérzéses kockázat	Dabi					Nincs bridging	★ Újrakezdés ≥6h műtét után		
	Apix						★ Újrakezdés ≥6h műtét után		
	Edo/Riva reggel						★ Újrakezdés ≥6h műtét után		
	Edo/Riva este						★ Újrakezdés ≥6h műtét után		
Kis vérzéses kockázat	Dabi					Nincs bridging	★		
	Apix						★		
	Edo/Riva reggel						★		
	Edo/Riva este						★		
Nagy vérzéses kockázat	Dabi			Nincs bridging Heparin/LMWH		Nincs bridging	★	Postop. thrombo-profilaxis mérlegelése a helyi protokoll alapján	
	Apix						★		
	Edo/Riva reggel						★		
	Edo/Riva este						★		

4. ábra. A DOAC leállítása, illetve újrakezdése elektív beavatkozás előtt és után (6)

thromboticus kockázatot jelentő műbillentyűs betegek esetében gyakorlatilag folyamatos alvadásgátlás fenntartása mellett kell a műteti vagy invazív beavatkozásokat elvégezni, igaz, a VKA 3–5 nappal korábbi felfüggesztése, és áthidaló (úgynevezett bridging) LMWH-kezelés fenntartása mellett. Az LMWH-t akkor szabad/kell elkezdeni, amikor a VKA felfüggesztését követően az INR-érték 2,5 alá csökkent.

Az alvadásgátló kezelés újrakezdése a posztoperatív időszakban

Az antikoaguláns műtét utáni újrakezdése fokozhatja a periprocedurális időszakban a vérzéses kockázatot. A műtét utáni vérzéses kockázat függ az alvadásgátló újrakezdésének időpontjától.

1. táblázat. Mikor állítsuk le a DOAC-ot elektív beavatkozás esetén? (5)

Minimális vérzéses kockázatú NCS: A beavatkozást a minimum szintnél kell elvégezni (például ≥ 12 v. 24 órával az utolsó dózis bevétele után napi kétszeri vagy egyszeri adagolás esetén), újraindítás aznap este vagy másnap reggel

	Kis vérzéses kockázatú NCS	Nagy vérzéses kockázatú NCS	Kis vérzéses kockázatú NCS	Nagy vérzéses kockázatú NCS
Vesefunkció (eGFR, ml/min)	Dabigatran		Apixaban, rivaroxaban, edoxaban	
≥ 80	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50–79	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30–49	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15–29	ellenjavallt	ellenjavallt	36 h	≥ 48 h
< 15	ellenjavallt a DOAC-ok alkalmazása			

Tilos a perioperatív áthidaló kezelés (bridging UFH-val vagy LMWH-val)

NCS: nem szívsebészeti műtét

GFR: glomerulusfiltrációs ráta

tól, a beavatkozás típusától, a műtét esetleges szövődményeitől és az alkalmazott alvadásgátlótól. Először alaposan meg kell győződni arról, hogy a műtégi terület nem vérzik. Emellett a beteg előzményeinek, aktuális paramétereinek a felmérésével (különös tekintettel a trombocytaszámra és a koagulációs paraméterekre) tervezhető az antikoaguláns újrakezdése, de legalább ilyen fontos a posztoperatív vesefunkció ismerete.

VKA visszaállítása

A műtétet, invazív beavatkozást követően terápiás LMWH adását kell folytatni mindaddig, amíg a vérzésveszély fennáll, ennek ellenőrzése esetleg anti-Xa-szint-méréssel lehetséges. Amennyiben stabil a beteg haemostasisa és nincs vérzéses műtégi szövődmény, mielőbb vissza kell adni a VKA-kezelést, a beteg által korábban alkalmazott, fenntartó dózis 1,5-szeresével 2 napig, majd ezt

Az orális antikoaguláns visszaadása az operatív szakma feladata és felelőssége.

követően már az INR-hez igazítva (3). A VKA megkezdésének időpontját a beteget gondozó belgyógyász/kardiológus, a beavatkozást végző operátor és/vagy az intenzíves szakorvos közösen határozza meg. A korai, kíméletes dózisban visszaadott VKA nem fogja a vérzéses kockázatot fokozni, mivel a hatásának a kialakulásához 24–72 órára van szükség, de akár 5–7 napot is igénybe vehet a teljes hatás kialakulása, feltételezve, hogy a kiindulási INR normális volt. Az LMWH-t egészen addig átfedésben kell adni (úgynevezett ölelkező kezelés), amíg két egymást követő INR-érték el nem éri a 2–3 közötti (vagy akár 2,5–3,5 közötti) terápiás tartományt. Az orális antikoaguláns visszaadása az operatív szakma feladata és felelőssége, hiszen az alvadásgátlót éppen a műtét zavartalan elvégezhetősége érdekében kellett leállítani, illetve áthidaló kezelést alkalmazni. A VKA-visszaállítás nem indok arra, hogy a beteg műtét után belgyógyászati/kardiológiai osztályra kerüljön át. Az áthidaló kezelésnek (LMWH-bridging) gyakorlatilag ez az egyetlen indikációja: DOAC-kezelés mellett nincs értelme az LMWH-bridging alkalmazásának, mert annak jó eséllyel vérzés lesz a következménye!

DOAC visszaállítása

A VKA-visszaállításhoz hasonlóan meg kell győződni, hogy a normál haemostasis helyreállt, ismernünk kell a beteg aktuális trombocyta-

számát, vesefunkcióját és egyéb vérzéses rizikófaktorait. A DOAC hatására már a bevételt követő 2 óra múlva hatékony alvadásgátlás alakul ki, emiatt fontos megvárni a minimális vérzéses kockázat megszűntét. A DOAC-ok rövid félétideje gyakorlatilag szükségtelenné teszi a felfüggesztésük alkalmával alternatív, parenteralis LMWH alkalmazását, a gyorsan kialakuló hatás miatt parenteralis áthidaló kezelésre nincs szükség, sőt veszélyes lehet a DOAC felfüggesztése után, illetve visszaállítása előtt adott áthidaló kezelés, ezért kijelenthető, hogy gyakorlatilag *tilos* alkalmazni!

Kivételt képez ez alól, ha a DOAC visszaállítása, az orális gyógyszerbevétel még nehézségekbe ütközik, például egy műtét utáni tartós intenzív osztályos kezelés, lélegeztetés, kiterjedt traumás sérülés, égés miatt többszöri sorozat műtét várható, vagy a nyelőcső, gyomor, felső bélszakasz műtete, perforáció veszélye miatt a beteg szájon át nem kaphat semmit. *Kizárólag* ezekben az esetekben indokolt az LMWH adása beavatkozást követően, de ha pitvarfibrilláció miatt volt korábban antikoagulálva, akkor ennek megfelelő terápiás dózisban.

Gondoljunk bele: a DOAC-ok nagy része (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) direkt Xa-antagonista, ha ezek elhagyásakor egy indirekt Xa-antagonistát adunk (ez az LMWH), akkor a kétfajta hatásmechanizmus (a kiürülő DOAC és a felszívódóban lévő LMWH) hatása összeadódhat, vérzést eredményezhet, épp ezt akarjuk elkerülni. Az indirekt azt jelenti, hogy az LMWH hatásának kialakításához még egy további faktornak, az antitrombin III-nak a jelenléte is szükséges, ennek hiányában nem fejti ki a hatását az LMWH, nem tudja megakadályozni az aktivált X-es faktor hatását. Az apixabannak, rivaroxabannak, edoxabannak, mivel direkt Xa-antagonisták, nincs szükségük az antitrombin III hatására, önmagában is képesek a Xa-faktort gátolni. A dabigatran direkt trombingátló, vagyis a II-es faktort gátolja. A kontraindikált áthidaló kezelés esetében a még meglévő vagy éppen gyorsan kialakuló dabigatranhatáshoz hozzáadódó, áthidaló LMWH (mely a Xa-faktort gátolja) veszélyes vérzéshez vezethet.

A DOAC visszaállításának optimális időpontját a beteg és a műtét vérzéses kockázata, a beteg vesefunkciója és a választott DOAC renalis exkreciójának ismérvei szabják meg. A visszaállítás javasolt időpontja kis vérzéses kockázatú beavatkozás esetén másnap, nagyobb vérzéses kockázat esetén 48–72 óra múlva javasolt, azonban beszűkült veseműködés mellett ezek az időpontok 1,5–2-szeresére nőhetnek (6). A DOAC visszaállítása előtti kérdésben és az akut be-

avatkozások előtti döntésekben segítséget nyújthat a viszkoelasztikus ClotPro vizsgálat, hiszen mindkét típusú szerhez van külön kité. Nem beszélve az antidotum beadásának gazdaságossági kérdéséről is, eldönthető a hatás mértéke. Indokolt esetben idarucizumabbal a dabigatran, ennek hiányában, illetőleg apixaban-, rivaroxaban-, edoxabanszedés esetében 4 faktoros protrombin komplex koncentráttummal a DOAC felfüggeszthető.

Hibás az a szemlélet és gyakorlat, miszerint a DOAC-ot a műtét előtt 3–5 nappal leállítják és a betegnek LMWH-t írnak fel a perioperatív időszakban. A DOAC-ok nem modern K-vitamin-antagonisták, inkább orálisan adható „LMWH”-ként kell őket felfogni, melyeknek a kiszámítható farmakokinetikája teszi lehetővé a precízen megtervezett 2–3 napos leállítást, majd a posztoperatív időszakban történő mielőbbi visszaállítását. Még egyszer hangsúlyozzuk: nincs szükség LMWH-val történő áthidaló kezelésre (bridging), még thromboprofilaxis szempontjából sem, hiszen ha a DOAC a szükséges legrövidebb ideig van felfüggesztve, minimális mind a vénás thromboemboliák, mind a pitvarfibrillációból adódó szisztémás emboliák kockázata. Thromboprofilaxisra az LMWH helyett az alszárak fászlizása, a mielőbbi mobilizálás és a gyógytorna a megfelelő és elegendő módszer. A DOAC-ok felfüggesztésére kidolgozott algoritmus és elvek könnyen alkalmazhatóak az esetek 90%-ában, míg a fennmaradó problémás esetek (nagy műtéti vérzéses kockázat, fokozott thromboticus kockázat) kapcsán az aneszteziológus, az operatőr és a kardiológus közötti betegágy melletti konzultáció és az optimális individuális kezelés közös megtalálása jelent megoldást.

Van persze néhány olyan speciális eset, amikor sor kerülhet LMWH adására a posztoperatív időszakban: ha a betegnek a teljes dózisú antikoagulálás visszaállítása esetén a vérzéses kockázat várhatóan meghaladná a thromboemboliás kockázatot, a DOAC visszaadásával érdemes várni 48–72 órát, ebben az esetben megfontolható a posztoperatív thromboprofilaxis alkalmazása (prevenatív dózisú LMWH), amíg a teljes dózisú orális antikoaguláns biztonságosan visszaadható (az ESC korábban említett, 2022-es NCS-ajánlásában IIb, azaz megfontolható kategóriaként van megemlítve) (5). Az ajánlás viszont bizonyítékok hiányában nem javasolja a csökkentett dózisú DOAC adását a posztoperatív vérzés kockázatának csökkentésére. Szintén gyakran előfordul, hogy az operatív osztályon, illetve ITO-n annyira elromlik a beteg vesefunkciója a perioperatív időszakban, hogy átmenetileg alkalmatlan a

DOAC visszaadására, ekkor ismét az LMWH csökkentett dózisa jöhet szóba.

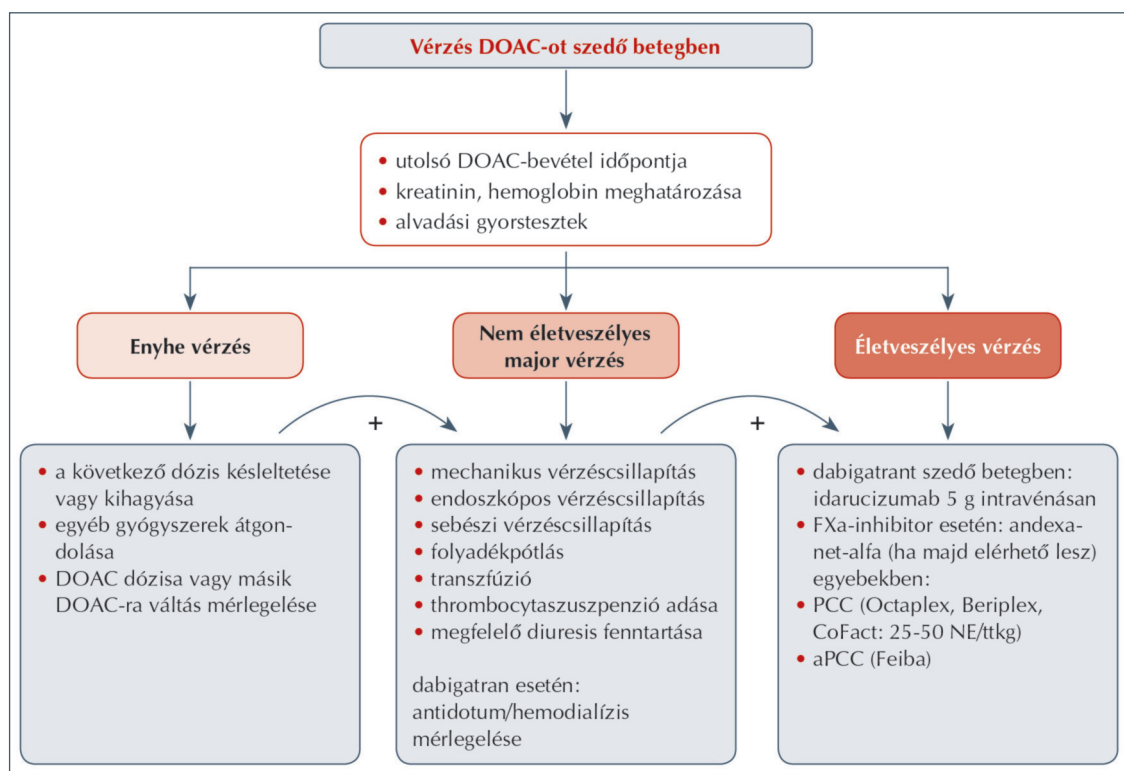
Ha ezekkel mindenki tisztában lenne, nem kerülne sor olyan esetekre, amikor például pattanó ujj műtéte előtt a traumatológus vagy vesebiopszia előtt a radiológus a rivaroxaban 5 nappal korábbi leállítását és LMWH-ra való átállítását kéri, vagy amikor csípőműtét után a pitvarfibrillációban szenvedő beteg 30 napig napi egyszeri LMWH-kezelésre kap javaslatot – kitéve a beteget a stroke vagy a szisztémás embolia veszélyének.

Vérzés kezelése, az antidotum kérdése

Az alvadásgátló kezelésben részesülő betegek esetében a legkomolyabb lehetséges szövődmény a vérzés. Még mindig fennáll az a téves nézet, miszerint a vérzést a kezelés okozza (iatrogén, vagyis az orvos felelős érte), szemben az alvadásgátló kezelés mellőzése okán esetleg bekövetkező stroke-kal vagy emboliás eseménnyel. Emiatt kell az OAC-kezelés bevezetése előtt részletesen tájékoztatni a betegeket a várható haszonról és a felvállalt kockázatokról, azok elhárításának lehetőségeiről. Meg kell győzni a betegeket arról, hogy az alvadásgátló elmaradásából fakadó thromboembolia kockázata és következményei sokkal nagyobbak, mint az antikoaguláns okozta vérzésveszély. Az esetlegesen előforduló kisebb vérzések (például orr- vagy fogínyvérzés), bár látványosak, de nem jelenthetik az alvadásgátló kezelés felfüggesztésének indokát. A vérzés az esetek döntő többségében könnyebben uralható, mint az alvadásgátló kezelés hiányában bekövetkező thromboembolia következménye!

VKA-hoz viszonyítva mind a minor, de különösen a major, sőt az életveszélyes vérzések (beleértve az intracranialis és gastrointestinális vérzést is) kockázata lényegesen kisebb DOAC alkalmazása mellett, mégis előfordulhat. Ekkor az első és legfontosabb kérdés, mikor vette be a beteg az utolsó adag DOAC-ot? Milyen a vesefunkciója, vérképe, mit mutatnak az alvadási laborértékek? Minor vérzés esetén a következő DOAC-dózis késleltetése, kihagyása a teendő. Ezenkívül át kell gondolni a beteg kísérő gyógyszerelését, amelyek a vérzésveszélyt fokozhatják, és amennyiben nem létfontosságúak, mérlegelni kell elhagyásukat (vér-

**Az alvadásgátló
kezelésben részesülő
betegek esetében
a legkomolyabb
lehetséges szövődmény
a vérzés.**



5. ábra. Vérzés ellátása DOAC-ot szedő beteg esetében (6)

lemezkegátlók, NSAID-k). Végig kell gondolni azt is, hogy váltsunk-e egy másik, kisebb vérzésveszéllyel járó DOAC-ra, illetve az esetleges dóziscsökkentést is. Major, de nem életveszélyes vérzés esetén általános szupportív kezelést, például mechanikai kompresszió, endoszkópos vagy sebészi vérzéscsillapítást alkalmazhatunk (5. ábra): Megfelelő folyadékpótlás, transzfúzió, thrombocytaszuspenzió adása, és a diuresis fenntartása a teendő (6). Dabigatran szedése esetén mérlegelhető az antidotum adása, illetve a dialízis (a dabigatran ugyanis dialízissel eltávolítható). Életveszélyes vérzés esetén dabigatrant szedő betegnek haladéktalanul meg kell kapnia az antidotumot, mely egy monoklonális antitest (idarucizumab), a dabigatran 300-szor erősebben kötődik hozzá, mint a trombinhoz és a gyors intravénás bolus beadását követően 2 percen belül felfüggeszti az antikoaguláns hatását. Pontosabban ez az elvárás egy ideális antidotummal szemben (2. táblázat): vonja ki a szervezetből minél előbb az antikoaguláns hatását, hogy a beteget ellátó orvosoknak csak az életveszélyes állapottal kelljen foglalkoznia. Ne legyen prothromboticus hatása és a hatás elmúltával (mely 24 óráig), ha a vérzésveszély elhárult, akár folytatható legyen az antikoaguláns terápia. A Xa-antagonistáknak nincs a szó szoros értelmében antidotuma: az andexanet-alfa másképpen

hat, mint az idarucizumab. Egy rekombináns, módosított Xa-faktor-pótlásról van szó, amely a Xa-antagonista szert elvonja az aktivált X-es faktorról, alkalmazása nem olyan egyszerű, mint a dabigatran antidotumáé, hiszen folyamatos infúzióban kell alkalmazni, és az alvadásgátlást felfüggesztő hatása időleges, csak az infúzió időtartama alatt érvényesül, nem specifikus az apixabanra, rivaroxabanra vagy edoxabanra, ráadásul prokoaguláns aktivitással rendelkezhet (mivel faktorpótlásról van szó). Mind az idarucizumab, mind az andexanet-alfa igen költséges, így alkalmazásukat nagyon meg kell fontolni, kizárólag az életveszélyes vérzések elhárítására szabad felhasználni. (Az idarucizumab indikációja kiterjed a dabigatrant szedő beteg sürgős életmentő műtéte előtt az alvadásgátlás felfüggesztésére, sőt ha dabigatrant szedő beteg stroke-ot szenvedett el, a dabigatran hatása felfüggeszthető vele és a thrombolysis elvégezhetővé válik. Az andexanet-alfa-nak ezekben a szituációkban apixabant/rivaroxabant szedő betegekben nincs indikációja, nem adható, edoxabanra pedig nincs törzskönyvezve). Könnyebben hozzáférhető az aktivált protrombin komplex koncentrátum vagy aPCC (Octaplex vagy Beriplex, mely három vagy négy alvadási faktort tartalmaz, például II., VII., IX. és X. faktor, és gyorsan, bár jelentős költség árán helyre tudja állítani a megfelelő vér-

2. táblázat. Az OAC-kezelés felfüggesztésének lehetőségei

K-vitamin	(a)PCC, rFVIIa (v. FFP)	FXa-inhibitor (antidotum)	Idarucizumab
VKA-ra specifikus	hatásuk a faktorpótláson alapul	FDA: 2018. május EMA: még nem	dabigatranra specifikus MoA (monoklonális antitest)
lassú hatáskezdés	DOAC-ok hatásának felfüggesztésére nincsenek törzskönyvezve!	nem specifikus a DOAC-okra	azonnali és elhúzódó a hatása
klinikai jelentős variabilitás a betegek között	korlátozott klinikai adatok	andaxanet-alfa: rekombináns módosított FXa, a direkt és indirekt FXa-gátlókra is hat	nincs prothromboticus kockázat
nem igazi antidotum!	prothromboticus kockázat	potenciális prothromboticus kockázat	
	FFP-ből nagy mennyiségre lenne szükség az igazi faktorpótláshoz		

alvadást), melyet ezekben az esetekben (illetve VKA-t szedő, súlyos vérzést elszenvedett beteg esetében) adhatunk, DOAC-hatás felfüggesztésére a négyfaktorost válasszuk! A friss fagyaszott plazma (FFP), melynek használata széles körben elterjedt, az általános vélekedéssel szemben önmagában nem alkalmas a vérzés csillapítására, illetve faktorpótlásra, mert nem tartalmaz akkora mennyiségben alvadási faktorokat, inkább szupportív kezelésben lehet jelentősége. VKA-kezelés esetén szintén széles körben alkalmazott „antidotum” a K-vitamin intravénás adása. Ez azonban nem függeszti fel a VKA hatását azonnal, mindössze a VKA által gátolt K-vitamin-dependens alvadási faktorok (vagyis a II., VII, IX. és X., valamint a protein S és C) termelését serkenti, megfelelő májműködés esetén. A K-vitamin lassú hatású, csak több nap után eredményezi a VKA hatásának, egyben az INR értékének a csökkenését. Azonnali vérzéscsillapításra nem alkalmas!

Az alvadásgátlót szedő beteg sürgető vagy sürgős műtete esetén hasonlóak a szempontok, mint a vérzés esetén (az elektív műtételnél elmondottak nem alkalmazhatóak ebben az esetben). Ha a beavatkozás sürgető, de néhány órát várhat, a legjobb „antidotum” az eltelt idő, hiszen a DOAC-ok kiszámítható, lineáris farmakokinetikája alapján az utolsó gyógyszerbevitel óta eltelt idővel csökken az alvadásgátló hatás. Ha a beavatkozás nem várhat, fel kell függeszteni az alvadásgátlást az előbb említett lehetőségek valamelyikével ahhoz, hogy a sürgős, életmentő beavatkozás elvégezhető legyen. Eppen ezekben az esetekben tudnak legtöbbet segíteni a gyors, betegágy melletti viszkoelasztikus tesztek (RVV és ECA-teszt, In-teszt, Ex-teszt, Hi-teszt Clot-Pro készülék esetében) és az egyéb labortechnikával mérhető vizsgálatok (INR, aktuális parciális

lis tromboplasztin idő, trombinidő, fibrinogén, ionizált kalciumszint – mivel ez a IV. alvadási faktor), DOAC-szintek bemérése, thrombocytaaggregáció-gátlót szedők esetében impedanciaaggregometria Multiplate-tel.

Kis dózis vagy csökkentett dózis?

Hogy ne legyen olyan egyszerű az életünk, mind a négy DOAC különböző dózisokkal rendelkezik, eltérő dóziscsökkentési kritériumokkal, és a megfelelő dózis kiválasztása némi gyakorlatot és hosszas mérlegelést igényel. Az aluldozózás legalább akkora probléma (mivel a várt stroke-, és thromboembolia-prevenziós hatást nem biztosítja kellően a szer), mint a túldozózás (ebben az esetben a vérzésszerű kockázat nő meg). Az egyes DOAC-ok dózisait, a dóziscsökkentés kritériumait a 3. táblázat mutatja be nonvalvularis pitvarfibrillációban. A szerek sokszínűségére jellemző, hogy valójában csak a dabigatran (és persze az edoxaban) esetében beszélhetünk normál- és kis dóziszról, mivel az őket vizsgáló RCT-tanulmányokban a normál- és a kis dózist randomizált módon hasonlították össze, ez a dabigatran esetében bizonyította a 150 mg-os mellett a 110 mg-os dózis hatékonyságát is, míg az edoxaban igazolt 60 mg-os dózisa mellett a 30 mg-os kezelési kar nem bizonyult egyenértékűnek a warfarinhoz képest. Más kérdés, hogy a dóziscsökkentés feltételeinek meglete esetén (edoxaban esetében ez mindössze az 50 ml/min alatti GFR-t és a 60 kg alatti testsúlyt jelenti) indokolt a 60 mg-os dózis lecsökkentése. Apixaban és rivaroxaban esetében normál- és csökkentett dóziszról beszélünk, hiszen az RCT-k során a normáldózist hasonlították a warfarinhoz, míg

3. táblázat. A DOAC-ok adagolása és a dóziscsökkentési kritériumok pitvarfibrillációban (6)

	Standard dózis	Dóziscsökkentési kritériumok
apixaban	2 × 5 mg	2 × 2,5 mg, ha legalább két kritérium teljesül: testsúly < 60 kg, életkor > 80 év, szérumkreatinin > 133 mmol/l; ha a GFR 15–29 ml/min között van, 2 × 2,5 mg adandó
dabigatran	2 × 150 mg v. 2 × 110 mg	75 év alatt 2 × 150 mg, 80 év felett vagy verapamil alkalmazása esetén 2 × 110 mg; 30–50 ml/min GFR között, illetve 75–80 éves kor között fokozott vérzéses kockázat esetén a kis dózis javasolt
rivaroxaban	1 × 20 mg	1 × 15 mg, ha a GFR 15–49 ml/min közötti
edoxaban	1 × 60 mg	1 × 30 mg, ha a testsúly < 60 kg, vagy a GFR 15–49 ml/min közötti

előre meghatározott kritériumok teljesülése esetén kezelték kezdetől fogva csökkentett dózissal a megfelelő betegeket, de a két különböző dózis nem volt egymással randomizált módon összehasonlítható.

Kell-e a vérlemezkegátlók esetén áthidaló (heparin-) kezelést alkalmazni?

Egészen érdekes gyakorlat terjedt el egyes operatív szakterületeken: a beavatkozás előtt kihagyott vérlemezkegátlókat is LMWH-bridging formájában pótolják a perioperatív vagy periprocedurális időszakban (például „műtét előtt öt nappal kérjük a clopidogrel elhagyását és napi 1 × LMWH elindítását” vagy „az endoszkópia előtt kérjük a clopidogrelt LMWH-ra átállítani”). Ez a teljesen téves beidegződés azon a feltételezésen alapul, hogy a vérlemezkek aggregációgátlását LMWH-val (amely a Xa és II-es alvadási faktoron hat) lehet pótolni. A trombocytagátlók közül műtét előtt a prasugrelt hét nappal, a clopidogrelt és a ticagrelort öt nappal kell elhagyni, majd a műtét után 24 órával újakezdeni. LMWH nem kell! (7).

A vérlemezkegátló intravénás trombocytagátlóval történő bridge-elése rutinszerűen nem javasolt, azonban ritkán, amikor a DAPT nem függeszthető fel (például stentthrombosis igen nagy kockázata, reinfarktus a beteg előzményeiben vagy közelmúltban végzett PCI miatt), és a NCS semmiképpen nem halasztható, szóba jöhet intravénás trombocytagátló adása GPIIb/IIIa blokkoló (eptifibatid/tirofiban) vagy intravénás cangrelor formájában a P2Y₁₂-inhibitor (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) 5–7. nappal korábbi kihagyása esetén (a kis dózisú ASA folyamatos adása mellett) (5, 7). Acetilszalicilsav mellett bármi egyéb műtét, még gerincközelési anesztézia is elvégezhető. De ne felejtsük el, hogy a cilostazol és a soludexid ugyanúgy aggregációgátlók, amelyek leállítására figyelmet kell

fordítani. Trombocytagátlók periprocedurális menedzselésében, illetve vérzések esetén a Multiplate vizsgálat nyújthat objektív és kvantitatív segítséget. A 4. táblázat jól használható, akár az aneszteziológiai, sebészeti/traumatológiai ambulanciákon kifüggeszthető összefoglalót tartalmaz a legfontosabb elvekről, köztük a K-vitamin-antagonisták felfüggesztéséről és áthidaló kezeléséről, a DOAC-ok periprocedurális menedzseléséről és a vérlemezkegátlók műtét előtti felfüggesztéséről.

Összefoglalás

Mindennapjaink orvoslásának egyre gyakoribb, sok dilemmát, mérlegelést igénylő problémája az alvadásgátló kezelés menedzselése a perioperatív időszakban. A hagyományos alvadásgátlókhoz képest a DOAC-ok sokkal színesebb, sokrétűbb világot hoztak el, azonban ahhoz, hogy bármelyik antikoaguláns szedő beteg esetében megalapozott döntést hozhassunk vagy javaslatot tevhessünk, mindegyikükkel alaposan meg kell ismerkednünk, illetve követnünk kell a DOAC-okkal kapcsolatos újabb és újabb információkat. Létezik egy ManageAnticoag nevű mobilapplikáció is, mely szintén segíti egyrészt a beavatkozás előtti OAC-megszakítással kapcsolatos döntéseket, másrészt a vérzések ellátásával kapcsolatban is hasznos tanácsokat kaphatunk (8). A kórházakban, klinikákon, a mindennapi ellátás során ki kell alakulnia olyan interdiszciplináris teameknek, akik között folyamatos és egyenrangú a kommunikáció, és valódi konzíliumokra kerül sor. Hasznos, ha a perioperatív alvadásgátlás alapelveit és döntési algoritmusait helyi konszenzusokban rögzítik, míg a legproblémásabb esetek kapcsán valóban szoros egyeztetés alakul ki a beteget gondozó orvos, az aneszteziológus és az operatőr között. Ezek segítségével minimalizálható a perioperatív időszak vérzéses és thromboticus kockázata.

A jelen publikáció kereteit meghaladja a be-

4. táblázat. Antithromboticumok (alvadásgátlók és vérlemezkegátlók) le- és visszaállítása a perioperatív időszakban (a táblázatot prof. Mühl Diána készítette és bocsátotta rendelkezésünkre)

Műtét előtt		Neuroaxiális érzéstelenítés előtt		Műtét után
K-vitamin-antagonista acenocumarol warfarin	Műtét előtt 5 nappal 5 nappal	Terápia: LMWH-átállítás ± INR-kontroll	Elhagyás után 5. nap	LMWH-val együtt cél-INR-értékig
DOAC általában	Előírt nappal leállítani műtét előtt 1 nap, 2 nap	<i>nem kell LMWH</i>		Este vagy másnap reggel, ha nincs vérzéses rizikó per os visszaindítandó
dabigatran apixaban edoxaban /rivaroxaban	Vérzéses rizikó kp: nagy: 1 nap 2 nap műtét: 3. nap	<i>nem kell LMWH</i>	3–5. nap (CrCl-függő) 3. nap 3. nap	Nagy vérzéses rizikóban 2 nap szünet után <i>Magas thromboticus rizikó: LMWH</i>
Thrombocytáaggregáció-gátlók: nem alternatíva az LMWH !				
clopidogrel	5 nap	Szükség esetén intervenció kardiológus konzílium	5–7. nap 7–10. nap 10. nap	Vérzéstől, műtéttől függően, általában 2. nap
prasugrel ticlopidin ticagrelor	4–7. nap 7 nap 5 nap	<i>Magas thromboticus rizikó: Aszpírinátállítás</i>	5–7. nap	
cilostazol soludexid	3 nap		4. nap	
aszpirin	<i>nem kell leállítani</i>	<i>Leállítás csak: agy- és gerincvelőműtét</i>	aszpirin mellett végezhető	Idegsebészeti konzultáció

Idős, azotaemiás, veseelégtelen, esendő betegnél DOAC-szint, thrombocytáaggregáció-mérés tervezett nagy vérzéssel járó műtét előtti megfontolandó! Viszkoelasztikus tesztek (ClotPro), valamint thrombocytáaggregáció-mérés (Multiplate)!

tegágy melletti (POCT) viszkoelasztikus tesztek és aggregometriás vizsgálatok minden részletre kiterjedő ismertetése. Javasolt a vérzésmenedzs-

ment új európai, 2023-ban megjelent ajánlásának tanulmányozása (9), jelenleg zajlik a magyar ajánlás elkészítése.

Irodalom

- Andreotti F, Geisler T, Collet JP, et al. Acute, periprocedural and longterm antithrombotic therapy in older adults 2022Update by the ESC Working Group on Thrombosis. *European Heart Journal* 2023;44:262-79. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac515>
- Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013;368:2084-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302946>
- Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(7):871-98. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.024>
- Douketis J, Spyropoulos AC, Hassan Murad H, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest* 2022;162(5):e207-e243. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.07.025>
- Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *Eur Heart J* 2022;43(39):3826-924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>
- Steffel J, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23(10):1612-76. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
- Bonhomme F, et al. How to manage prasugrel and ticagrelor in daily practice. *Eur J Int Med* 2014;25:213-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.01.016>
- Tomaselli GF, Mahafey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulant: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(5):594-622. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053>
- Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol* 2023;40:226-304. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001803>

A LAM szakfolyóirat 2023;(8-9.) számában publikált *Dr. Benczúr Béla, Dr. Rodek Gyula, Dr. Simon János: A periprocedurális antikoagulálás gyakorlata – egy helyi konszenzus* című cikk különnyomatának megjelenését az Organon Hungary Kft. a benne elhelyezett hirdetéssel támogatta, a cikk tartalmára nem volt befolyása.

A nyomtatott verzió terjesztését az Organon Hungary Kft. megvásárolta.

Ha bővebb információt szeretne az Organon Hungary Kft. termékeivel kapcsolatban, vagy mellékhatást vagy termékminőségi panaszt szeretne bejelenteni, kérjük, küldje el kérdését a dpoc.hungary@organon.com e-mail címre vagy hívja a +36-1-766-1963 telefonszámot.

Organon Hungary Kft., 1082 Budapest, Futó utca 37–45. Telefon: +36-1-766-1963
© 2023 Organon group of companies.

All rights reserved. HU-OCP-110045. Lezárás dátuma: 2023.xx.xx.

A kiadvány az Organon Hungary Kft. támogatásával megjelenő, egészségügyi szakembereknek szóló tudományos tartalom, amelyben a termékinformációk eltérhetnek az érvényes alkalmazási előírás(ok)tól. Kérjük, bővebb információért olvassa el a kiadványban szereplő gyógyszerek alkalmazási előírását.

Kiadja és terjeszti:



a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

Felelős kiadó: Cserni Tímea ügyvezető igazgató

A szerkesztőség és a kiadó címe: 1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A

Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603

Telefon: (1) 316-4556, fax: (1) 316-9600

E-mail: lam@lam.hu.

Honlap: www.elitmed.hu

© Lege Artis Medicinæ, 2023

ISSN 0866-4811

A kiadványt nagy gondossággal állítottuk össze, ennek ellenére nem zárható ki teljes mértékben a téves tartalmak előfordulása. A benne szereplő információk a szerző álláspontját tükrözik és eltérhetnek a kiadó álláspontjától. A kiadó nem felelős a megjelenő tartalom (cikkek és hirdetések) teljességéért, valóságnak megfelelő voltáért, aktualitásáért, alkalmazhatóságáért. A megemlíttett termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás alkalmazandó.

Szerkesztő: Tóth Tamás

Tördelő: Boldog Dániel

Korrektor: Kulcsár Gabriella

Címlapkép:

Nyomdai munkák:

Vareg Hungary Kft.

Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató

A különlenyomat megjelenését az Organon Hungary Kft. támogatja.