

# Uudet oraaliset antikoagulantit – miten toimitaan hätätilanteissa?

Elina Armstrong, Tomi Niemi



Suun kautta otettaville antikoagulantteille ei ole antidoottia, joten niiden varo- ja vasta-aiheet on syytä tuntea. Näihin lääkkeisiin liittyvät hyytymishäiriöt, joita ovat verenvuodot ja tukokset, tulevat kuormittamaan ensi sijassa päivystysaluetta ja toimenpidealoja. Yhtenäisille käytännön toimintaohjeille on akuutti tarve.

Uudet suun kautta otettavat antikoagulantit ovat tekemässä aluevaltauksen laskimo- ja valtimotukosten hoidossa ja ennaltaehkäisyssä. Lääkkeiden vaikutus kohdentuu täsmällisemmin joko trombiinin tai hyytymistekijä Xa:n (FXa) estoon, toisin kuin vanhalla tutulla varfariinilla. Dabigatranietekсилаatti (Pradaxa), suora trombiinin estäjä, on saanut ensimmäisenä laajan käyttöaiheen eteisvärinäpotilaiden aivoinfarktin estoon tänä syksynä.

Uusien lääkkeiden vaikutuksia ei tarvitse seurata laboratoriomenetelmin, mitä pidetään etuna. Huolestuttavaa on antidootin puuttuminen ja lääkkeiden suhteellisen pitkät puoliintumisajat, kun vaikutus pitää kumota hätätilanteissa. Tällöin tarvitaan lääkevasteen päivystyksellistä seurantaa laboratoriokokein.

Tämän kirjoituksen tarkoituksena on lisätä tietoisuutta uusien antikoagulanttien ominaisuuksista ja antaa valmiuksia niitä käyttävien potilaiden hoidossa päivystystilanteissa. On huomattava, että näkemyksemme komplisoitujen tilanteiden hoidosta perustuvat lähinnä kansainvälisten asiantuntijoiden esittämiin näkemyksiin ja omiin kokemuksiimme.

## Verenvuodon vaaratekijät

Kaiken antikoagulaatiohoidon yleisin haittavaikutus on verenvuoto. Päivystyksessä verenvuodon vuoksi hoidetuista varfariinia käyttävistä potilaista jopa 40 %:lla on antikoagulaatiohoidon vasta-aihe (Levi ym. 2008).

Antikoagulaatiohoidon haasteena on yhtäaikainen tukos- ja vuotoriski potilaalla joka on iäkäs, hypertensiivinen, sairastaa diabetesta ja jolla on munuaisten vajaatoiminta (CHADS<sub>2</sub>/CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc vs. HAS-BLED pisteet). Tässä arvioissa verenvuodon riskiin viittaavat potilaan anemia, aikaisempi vakava verenvuoto ja munuaisten vaikea vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min). Jos edellä mainitut vuotoriskitekijät yhdistyvät munuaisten vajaatoimintaan, riski kasvaa merkittävästi.

Turvallisen antikoagulaatiohoidon takaamiseksi on tärkeää tunnistaa antikoagulaatiohoidon vasta-aiheet, julkaistujen tutkimusten poissulkukriteerit ja verenvuodon riskitekijät. Uusilla antikoagulanteilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole selkeästi määritelty poissulkukriteerinä käytettyä verenvuotoalttiutta, vaan se jää klinikon arvion varaan.

Tärkeimpiä antikoagulaation vasta-aiheita ovat aktiivinen verenvuoto tai sen suuri vaara, aikaisempi vakava verenvuoto, anemia, trombosytopenia ja hyytymistekijävajeet, kontrolloimaton hypertensio, munuaisten ja maksan vaikea vajaatoiminta sekä vaikeat kudokset. Potilaille tulisi kertoa uutta lääkettä aloitettaessa hoidon epävarmuustekijöistä esimerkiksi äkillisen leikkauksen, vamman tai vaikean verenvuodon tapauksessa.

Toimenpiteiden yhteydessä komplikaatioiden voi olettaa lisääntyvän, kun uusien antikoagulanttien käyttö laajenee. Potilasvalinta ja antikoagulaatiohoidon seuranta eivät myöskään toteudu samoin kriteerein kuin tutkimuksissa. Dabigatraanin laajemman käyttöönoton myötä on hiljattain raportoitu vakavia verenvuotohaittatapahtumia muun muassa Japanista ja Uudesta Seelannista.

### **Hätätilanteiden hoitosuosituksista on vain vähän julkaistua tietoa**

Antikoaguloitun potilaan spontaani tai trauman aiheuttama äkillinen verenvuoto ja hätätoimenpiteen tarve ovat pulmallisia, koska uusien oraalistien trombiinin tai FXa-estäjien antikoagulaatiovaikutuksia ei ainakaan toistaiseksi voi kumota nopeasti.

Eteisvärinä tutkimuksissa sattuneiden haittatapahtumien (äkillinen toimenpide tai vakava verenvuoto) hoitokokemuksia ei valitettavasti ole julkaistu. Yksittäisiin potilastapauksiin ja laboratoriovainantoihin eläimillä ja terveillä koehenkilöillä perustuvia raportteja on julkaistu (Douketis 2010, Eerenberg ym. 2011, van Ryn ym. 2011), mutta näyttö suosituksia varten on niukkaa.

Komplikaatioiden varalta tarvitaan yhtenäiset toimintaohjeet päivystyspoliklinikoille ja operatiivisiin yksiköihin, joissa toimivat lääkärit kohtaavat nämä potilaat etulinjassa. Ohessa (tietoruudut 1–4) esitetään käytännön toimintasuositukset tärkeimpiin oletettuihin dabigatraanihoitoon liittyviin hätätilanteisiin.

Verenvuotokomplikaatioiden hoidossa noudatetaan tunnettuja yleisperiaatteita tromboosiriski huomioiden. Jos antikoagulaatiohoidon aikana tulee uusi tukos tai tukos progredioi, selvitetään edellisen lääkeannoksen ottoajankohta ja hoidon komplianssi sekä varmistetaan tehokas jatkohoito (tietoruutu 1). Yliannos tai lääkkeen kumuloituminen aiheuttaa verenvuotovaaran (tietoruutu 2).

### **Vakavan verenvuodon hoito ja suuren vuotoriskin toimenpiteeseen valmistautuminen**

Suuren tai vakavan verenvuodon hoidossa sekä ennen suuren vuotoriskin kirurgista toimenpidettä joudutaan turvautumaan kalliisiin hyytymistekijävalmisteisiin, joita ovat protrombiinikompleksikonsentraatti (PCC) tai aktivoitu rekombinantti FVIIa (rFVIIa). Rivaroksabaanin aiheuttamat muutokset terveiden vapaaehtoisten hyytymistutkimuksissa kumoutuivat PCC- ja rFVIIa-valmisteilla, mutta dabigatraanin eivät (Eerenberg ym. 2011).

Aktiivihiihi voi estää dabigatraanin imeytymistä, jos lääkkeen otosta on alle kaksi tuntia. Dialyysin on arvioitu poistavan dabigatraanista noin 65 %, mutta lääkevaikutus saattaa palautua ekstravaskulaaritalasta.

Ainoa selkeä mahdollisuus on tauottaa lääkitys ja odottaa vaikutuksen häviämistä puoliintumisajan perusteella (dabigatraani 1–5 vrk, rivaroksabaani 1–2 vrk munuaisten toiminnasta riippuen). Maksan vajaatoimintapotilailla lääkkeen aineenvaihdunnan ja hyytymistekijäsynteesin häiriöiden yhteisvaikutukset voivat olla arvaamattomia.

Toimenpiteiden tarve ja kiireellisyys on arvioitava kriittisesti. Vakavassa verenvuodossa ja kiireellisissä toimenpiteissä on pyrittävä antikoagulaatiovaikutuksen kumoamiseen (tietoruudut 3–4). Lääke tauotetaan ja hemostaasi korjataan korvaamalla verituotteita ja hyytymistekijöitä, mahdollista K-vitamiinin vajetta, hypokalsemiaa ja -magnesiumia, välttämällä hypotermiaa, asidoosia ja pyrkimällä normotensioon. Toimenpiteissä hemostaasia tuetaan paikallisin keinoin (esimerkiksi kudossiima) ja toimenpiteet suoritetaan huolellisella kirurgisella tekniikalla.

## Laboratoriokokeiden tulkinta akuuttitilanteessa vaatii kokemusta

Laboratoriossa eri lääkeaineiden vastetta ja hemostaasin tilaa voidaan arvioida, mutta se edellyttää useita menetelmiä (Joutsu-Korhonen, tässä numerossa). Kliininen tilanne, esimerkiksi maksan vajaatoiminta, K-vitamiinin vaje, leikkauksen jälkitila, akuutti vuoto ja annettu hyytymistekijäkorvaushoito, vaikuttaa merkittävästi tulosten tulkintaan.

Dabigatraania saavalla potilaalla lääkevaikutuksen poistumisen herkin mittari on trombiiniaika (Trombai). Jos se on normaali, lääkevaikutusta ei ole. Sen sijaan tromboplastiiniaika (TT/INR) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT) ovat epäherkkiä, eli lääkevaikutusta voi olla, vaikka tulokset olisivat normaalit.

Esimerkiksi Pradaxa-lääkkeen määrääjän oppaassa esiintyvä APTT < 80 sekuntia ei ole riittävä turvallisen toimenpiteen mittari. Pidentyneet Trombai ja APTT sekä kohonnut INR yhdessä kuvaavat merkittävää lääkevaikutusta ja verenvuotovaaraa. Akuutissa tilanteessa lääkkeen eliminoitumisen ja jatkohoidon kliininen ja laboratorioseuranta on aiheen 12–24 tunnin välein. Laboratoriokokeiden kliinisestä tulkinnasta tarvitaan huomattavaa lisätutkimusta ja kokemusta.

## Monialaisia kansallisia suosituksia kaivataan

Hätätilanteisiin tulee valmistautua päivystyspoliklinikoilla ja toimenpideyksiköissä kirjallisin suosituksin. Nämä tulee laatia monialaisesti ja niiden tulee olla kansallisesti yhtenäisiä. Kansainvälisiltä alan organisaatioilta (esimerkiksi American Collage of Chest Physicians ja International Society of Thrombosis and Hemostasis) odotetaan pian kannanottoa ja toimintaohjeita hätätilanteiden varalle uusien antikoagulanttien käytön yleistyessä.

Erityisesti uusiin antikoagulantteihin liittyvistä verenvuotokomplikaatioista ja niiden hoidosta on kertynyt vasta vähän tietoa. Antikoagulaatiohoidon aikana syntyvä vaikea verenvuotokomplikaatio tulee kirjata sairauskertomukseen ICD-10 luokituksen mukaisesti (D68.32). Komplikaatiosta laaditaan myös haittavaikutusilmoitus Fimealle.

### Tietoruutu 1. Tukos dabigatraanihoidon aikana.

<b>Kysy lääkkeen oton ajankohta, komplianssi ja tarkista laboratoriovaste:</b> 1. jos lääke on jäänyt ottamatta ja trombiiniaika (Trombai) on normaali, aloita viipymättä antitromboottinen tai fibrinolyttinen hoito indikaation mukaan. 2. jos lääke on otettu ohjeen mukaan, keskeytä lääkitys ja aloita antitromboottinen hoito indikaation mukaan. – tee haittavaikutusilmoitus Fimeaan.
<b>Laboratoriokokeet lääkevasteen tutkimiseksi:</b> – PVKT, XKoe, TT/INR, APTT, Trombai, eGFR Na, K, Ca-ion ja Mg. – lisäksi suosittelemme P-Dabi, Fibr tai Hyyttek. – konsultoi hyytymishäiriölääkäreitä tulosten tulkinnasta.
<b>Seuraa laboratoriokokeita alkuun 12 t välein arvioidaksesi niiden tulosten ja kliinisen tilanteen mukaan:</b> – lääkkeen eliminoitumista. – antitromboottisen hoidon jatkoa.
<b>Antikoagulaatiohoidon vaihtoehdot:</b> Pienimolekyylinen hepariini (LMWH, enoksapariini, daltepariini tai tintsapariini) – tintsapariini valitaan kupeerattavuutensa vuoksi (vaikutus pystytään kumoamaan protamiinilla), erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa. Fraktioimaton hepariini (UFH) – kliinisen tilanteen mukaan, erityisesti jos kyseessä on vakava tukos, fibrinolyttinen hoito tai verenvuotovaara.

HUS-työryhmä, mukailtu: Annual Queenstown Update in Anesthesia, 2011, Auckland City Hospital, NZ.

#### Tietoruutu 2. Dabigatraanin yliannos tai kumuloituminen ilman verenvuodon merkkejä.

<b>Keskeytä lääkitys</b> – dabigatraanin T½ on 11–21 t, mutta pidempi (3–5-kertainen), jos kyseessä on yliannos tai maksan tai munuaisten vajaatoiminta.
<b>Selvitä edellisen lääkeannoksen ajankohta</b> – anna aktiivihiltä, jos edellisestä dabigatraaniannoksesta on alle 2 t.
<b>Ota laboratoriotestit:</b> – PVKT, XKoe, TT/INR, APTT, Trombai, eGFR, Na, K, Ca-ion ja Mg. – lisäksi suosittelemme P-Dabi, Fibr tai Hyyttek.
<b>Harkitse K-vitamiinin antoa 1–5 mg iv</b> – K-vitamiinin vaje on yleistä vanhuksilla, alkoholisteilla ja suoliston toimintahäiriöistä kärsivillä.
<b>Varmista nesteytys ja riittävä diureesi</b>
<b>Seuraa laboratoriotestejä arvioidaksesi</b> – lääkkeen eliminoitumista. – lääkityksen jatkoa, seuraavan annoksen suuruutta ja ajankohtaa.
Jos eGFR > 30 ml/min, odota lääkkeen eliminoitumista (jopa 2–7 vrk). Jos eGFR < 30 ml/min tai dabigatraani on kumuloitunut merkittävästi, harkitse hemodialyysia.

HUS-työryhmä, mukailtu: Annual Queenstown Update in Anesthesia, 2011, Auckland City Hospital, NZ.

#### Tietoruutu 3. Kliinisesti merkittävä anemisoiva vuoto tai puolikiireellinen toimenpide dabigatraanihoidon aikana. Kliinisesti merkittäväällä anemisoivalla vuodolla tarkoitetaan tilannetta, jossa hemoglobiini (Hb) laskee > 30 g/l, tarvitaan verensiirtoa, kyseessä on maha-suolikanavan verenvuoto tai vuoto aiheuttaa vakavan komplikaation vaaraan.

<b>Arvioi toimenpiteen tarve ja kiireellisyys</b> – siirrä toimenpidettä, jos mahdollista, kunnes lääkeväste väistyy (vähintään 6–12 t). – jos eGFR > 30–50 ml/min, varaudu dabigatraanin pitkään eliminaatioaikaan (jopa 2–7 vrk; ks. Pradaxan valmisteyhteenvetdon taulukko 2 Pharmaca Fennicasta). – jos eGFR < 30 ml/min tai dabigatraani on kumuloitunut merkittävästi, harkitse hemodialyysia.
<b>Keskeytä lääkitys</b> – dabigatraanin T½ on 11–21 t, mutta pidempi (3–5-kertainen), jos kyseessä on yliannos tai maksan tai munuaisten vajaatoiminta. – anna aktiivihiltä, jos edellisestä dabigatraaniannoksesta on alle 2 t.
<b>Ota laboratoriotestit:</b> – PVKT, XKoe, TT/INR, APTT, Trombai tai Hyyttek, eGFR, Na, K, Ca-ion, Mg. – P-Dabi.
Huolehdi nesteytyksestä ja riittävästä diureesista ja ota paikalliset hemostaatit käyttöön. Punasolusiirto, tavoitteena Hkr > 30 %. Trombosyyttisiirto, tavoitteena trombosyytit > 100 E9/l. Trombosyyttisiirto annetaan trombosyyttitasosta huolimatta, jos potilaalla on antitromboottinen lääkitys (ASA, dipyridamoli, klopidogreeli, prasugreeli tai tikagrelori). Octaplas täyttöliuoksena kliinisen tilanteen mukaan. K-vitamiini 1–5 mg iv, koska K-vitamiinin vaje on yleinen vanhuksilla, alkoholisteilla ja suoliston toimintahäiriöistä kärsivillä. Traneksaamihappo 0,5–1 g iv tai po. Harkitse PCC:n antoa (Cofact tai Octaplex) 500–1500 ky.
<b>Seuraa laboratoriotestejä arvioidaksesi</b> – lääkkeen eliminoitumista ja hoitotoimien vaikutusta. – hoidon jatkoa ja trombosiprofylaksin tarvetta, kun tilanne on vakaa.

HUS-työryhmä, mukailtu: Annual Queenstown Update in Anesthesia, 2011, Auckland City Hospital, NZ.

#### Tietoruutu 4. Dabigatraania käyttävän potilaan vakava tai henkeä uhkaava verenvuoto tai valmistautuminen hätäleikkaukseen.

<b>Keskeytä lääkitys</b> – Dabigatraanin T½ on 11–21 t, mutta pidempi (3–5-kertainen), jos kyseessä on yliannos tai maksan tai munuaisten vajaatoiminta. – Anna aktiivihiltä jos edellisestä dabigatraaniannoksesta on alle 2 t.
<b>Ota laboratoriotestit, seuraa tuloksia tiheään arvioidaksesi lääkkeen eliminoitumista ja hoitotoimien vaikutusta:</b> – PVKT, XKoe, TT/INR, APTT, Trombai tai Hyyttek, eGFR, Na, K, Ca-ion, Mg. – P-Dabi.
<b>Huolehdi nesteytyksestä ja riittävästä diureesista sekä ota paikalliset hemostaatit käyttöön</b>
<b>Aloita massiivin verenhukan korvaushoito:</b> – Punasolusiirto, tavoitteena Hkr > 30 %. – Trombosyyttisiirto, tavoite trombosyytit > 100 x E9/l. Trombosyyttisiirto annetaan trombosyyttitasosta huolimatta, jos potilaalla on antitromboottinen lääkitys (ASA, dipyridamoli, klopidogreeli, prasugreeli tai tikagrelori). – Täyttöliuoksena Octaplas kliinisen tilanteen mukaan. – Fibrinogeeni.
K-vitamiini 1–5mg iv, K-vitamiinin vaje on yleinen vanhuksilla, alkoholisteilla ja suoliston toimintahäiriöistä kärsivillä. Traneksaamihappo 0,5–1g iv tai po. PCC (Cofact tai Octaplex) 1500–3000 ky. Riittävän trombosyytti- ja fibrinogeenikorvauksen jälkeen rFVIIa 4–6 mg. rFVIIa uusitaan 2 t kuluttua, jos ei vastetta.
Jos eGFR > 30–50 ml/min, varaudu dabigatraanin pitkään eliminaatioaikaan (jopa 2–7 vrk; ks. Pradaxan valmisteyhteenvetdon taulukko 2 Pharmaca Fennicasta). Jos eGFR < 30 ml/min tai dabigatraani on kumuloitunut merkittävästi, harkitse hemodialyysia.

HUS-työryhmä, mukailtu: Annual Queenstown Update in Anesthesia, 2011, Auckland City Hospital, NZ.

#### Elina Armstrong

Dosentti, hematologian erikoislääkäri

HUS Hyytymishäiriöyksikkö, Hematologian klinikka, HYKS Syöpäkeskus

**Tomi Niemi**

Dosentti, anesthesiologian erikoislääkäri Osastonylilääkäri, HUS Töölön sairaala, Neurokirurgian klinikka, anesthesiologian yksikkö