

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Antikoagulaatiohoidon vastearvio - mitä uutta?

Helin, Tuukka

2019

---

Helin , T & Joutsu-Korhonen , L 2019 , ' Antikoagulaatiohoidon vastearvio - mitä uutta? ' ,  
Kliin lab : kliinisen laboratorioalan julkaisu : SKKY:n jäsenlehti. , Vuosikerta. 36 , Nro 6 ,  
Sivut 145-149 . <

<https://www.skky.fi/sites/skky.fi/files/media/6.2019%20Kliinlab%20nettiversio.pdf> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/311982>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

# Antikoagulaatiohoidon vastearvio – mitä uutta?

Tuukka Helin ja Lotta Joutsen-Korhonen



Tuukka Helin



Lotta Joutsen-Korhonen

Antikoagulaatiohoidon käytännöt ovat muuttuneet voimakkaasti viimeisen 10 vuoden aikana. Markkinoille on tullut uusia suun kautta annosteltavia, hyytymistekijöihin suoraan vaikuttavia lääkkeitä (dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani, edoksabaani) ja varfariinin käyttö on odotetusti vähentynyt (1) (Kuva 1). Suorien antikoagulanttien käyttö on aiempaa helpompaa sekä potilaan että hoitavan lääkärin kannalta; useimmilla potilailla voidaan käyttää samaa lääkannosta ilman säännöllistä laboratorioseurainta. Antikoagulaatiohoitoihin liittyy aina vuoto- tai tukoskomplikaation riski, mikä pitää huomioida hoitokäytäntöjen muuttuessa. Suomessa suorien antikoagulanttien hallittuun käyttöönnottoon kannustettiin, spesifiset laboratoriotutkimukset pystytettiin etulinjassa kliinikoiden käyttöön ja ohjeistuksia julkaistaan kansallisella nettisivustolla (2, 3). Muuttuvat hoitokäytännöt ovat vaikuttaneet myös laboratoriotutkimusten käyttöön. INR-tutkimusten määrä on laskenut vuosittain noin 10-20 % vuodesta 2015 lähtien. Suorien antikoagulanttien pitoisuusmittauksia käytetään edelleen vähän, huomioiden nykyisin jo suuret lääkkeiden käyttömäärät (Kuvat 1-2).

## Suorat oraaliset antikoagulantit

Suora trombiinin estäjä dabigatraani on ollut kliinisessä käytössä vuodesta 2008 alkaen. Muut markkinoilla olevat suorat antikoagulantit (*direct oral anticoagulant, DOAC*) ovat hyytymistekijä Xa:n estäjiä: rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani. Suomessa suorien antikoagulanttien käyttö ohitti varfariinin käytön viime vuonna, rivaroksabaanin ollessa käytetyin (Kuva 1).

Antikoagulaatiota käytetään verisuonitukoksen estossa polven ja lonkan tekonivelleikkauksen yhteydessä, aivohalvauksen estossa, ei-läppäperäisessä eteisvärinässä sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoidossa. Käyttöaiheet vaihtelevat hieman lääkeainekohtaisesti (Taulukko 1). Uusilla lääkeaineilla ei ole indikaatiota tekoläppäpotilaiden antikoagulaatiossa.

Tukoksille voimakkaasti altistavissa tilanteissa, trombofilioissa, suorat antikoagulantit eivät ole ensisijainen vaihtoehto (4). Rivaroksabaani osoittautui varfariinia huonommaksi vaikeassa fosfolipidivasta-ainereaktiossa (5), tosin tutkimustietoa on vielä niukasti; varfariini ja hepariinit ovat toistaiseksi suositeltuja. Uusimmat tutkimukset ovat kohdistuneet syöpäpotilaiden tukoksen estoon ja hoitoon (6). Lapsipotilaiden hoidossa suoria antikoagulantteja ei toistaiseksi käytetä.

Suorien antikoagulanttien turvalliseen käyttöön liittyy haasteita useissa potilasryhmissä. Munuaisten vajaatoiminnassa (yleistä etenkin yli 70-vuotiailla) suositellaan annostelua pienennetyllä annoksella (dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (GFR < 30 ml/min) dabigatraani on vasta-aiheinen, sillä se eliminoituu pääasiassa (80 %) munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoiminnassa apiksabaani on turvallisin matalimman munuaiserityksen (27 %) vuoksi, annosta tulee myös pienentää korkean riskin potilailla (em. lisäksi vanhukset, pienipainoiset) (4).

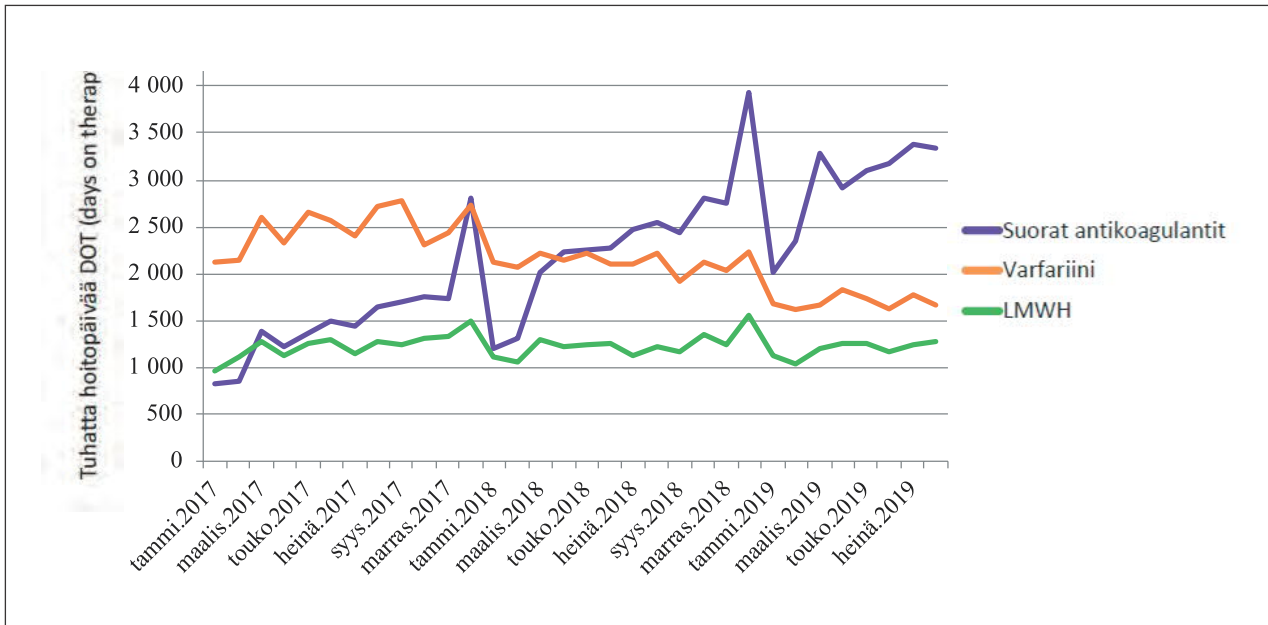
Akuutit tilanteet, kuten verenvuoto, trauma tai leikkaus, haastavat aina hoitavan lääkärin. Akuutin vuodon yhteydessä antikoagulaatiohoito tulisi keskeyttää tai kumota vastalääkkeellä. Varfariinipotilaan vuotoa hoidetaan K-vitamiinilla, jääplasmalla ja/tai hyytymistekijävalmisteella (protrombiinikompleksi-konsentraatti, PCC). Suora antikoagulantti voidaan kumota nykyisin tehokkaasti spesifisellä antidootilla. Dabigatraaniin sitoutuva monoklonaalinen vasta-aine idarusitsumabi on ollut saatavilla vuodesta 2015 alkaen (7), ja tänä vuonna markkinoilla on hyytymistekijä Xa-estäjien yhteinen vastalääke andexaneetti alfa (8). Käytännön työssä haasteena on kuitenkin em. vastalääkkeiden saatavuus ja korkea hinta. Tarvittaessa hyytymistekijä Xa:n estäjien vaikutusta voidaan hoitaa myös PCC-valmisteilla. Vuodon arvioinnissa on aina tärkeää huomioida potilaan kliininen kokonaistilanne ja turvata hemostaasia myös muilla keinoilla (mm. mahdollisen anemian ja trombosytopenian korjaaminen) (3).

## Varfariini

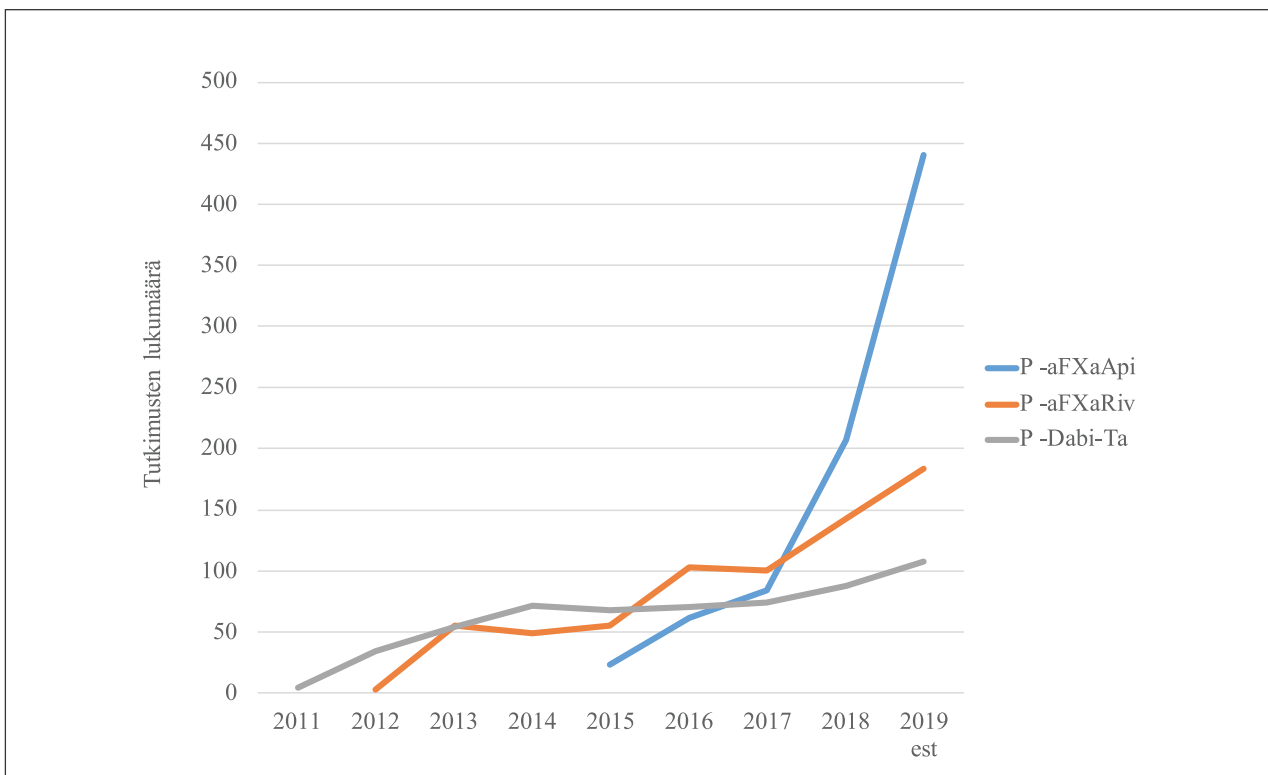
Varfariini on pisimpään käytetty suun kautta annosteltava antikoagulantti, kymmenien vuosien käyttökokemuksella. Hoitoa monitoroidaan kaikilla potilailla säännöllisesti. INR-hoitotaso on useimmiten 2,0-3,0, korkeampaa hoitotasoa (2,5-3,5) käytetään etenkin tekoläppäpotilailla. Varfariinia edelleen käyttävistä potilaista osa hyötyisi omahoidosta, jossa potilas seu-

raa itse INR-tasoa vierilaitteella ja huolehtii lääkkeen annostelusta. Onnistunut potilasvalinta ja asiantunteva koulutus ovat välttämättömiä omahoito-ohjelman onnistumiselle. Potilaan tulee pystyä sitoutumaan hoitonsa mittaamiseen ja arviointiin. Varfariinihoitotulokset ovat parhaita potilailla, jotka toteuttavat varfariinin omahoitoa (9). Näiden potilaiden hoitotasapaino on hyvää; ns. TTR-arvolla (*time in therapeutic range*) mitattuna (10) potilaiden INR-arvot ovat suurimman osan

ajasta hoitoalueella. Korkealaatuinen omahoito lisää myös potilastyytyvää, vähentää varfariinihoidon komplikaatioita ja jopa kuolleisuutta (9). HUSin Hyytymishäiriöyksikössä (klinikka ja HUSLAB) on ollut käytössä omahoito-ohjelma ensin pilottihankkeena ja vuodesta 2015 alkaen osana rutiinitoimintaa. Ohjelman pohjalta myös osassa HUS-alueen kunnista on omahoitopotilaita, jotka asioivat oman terveysaseman ns. INR- tai antikoagulaatiohoitajalla.



**Kuva 1: Suorien antikoagulanttien käyttö Suomessa sisältäen lääkkeiden sairaala- ja avokäytön (datalähde IQVIA 8/2019).** Varfariinin käyttö vähenee ja suorien antikoagulanttien lisääntyy. Suorien antikoagulanttien oston huiput johtuvat apteekkien varaston täydennyksistä. (IQVIA Finland, The Human Data Science Company™). LMWH, pienimolekyyliset hepariinit (low molecular weight heparins)



**Kuva 2: Suorien antikoagulanttien laboratoriokokeiden saatavuus ja käyttö HUS-alueella vuosina 2011-2019 (+ 2019 estimoitu) (HUSLAB-tilasto).** aFXaApi, apiksabaani; aFXaRiv, rivaroksabaani; Dabi-Ta, dabigatraani.

## Antikoagulaatiohoidon vastearvio laboratoriossa

Laboratorion tehtävänä on tarjota hoitaville lääkäreille tarpeellisia tutkimuksia ja kouluttaa niiden oikeaan käyttöön. Antikoagulaatiota on perinteisesti totuttu seuraamaan INR-tutkimuksella, mutta INR ei sovelu suorien antikoagulanttien vastearvioon ja tulos voi johtaa väärään tulkintaan. Valitettavasti laboratorion seulontahyytymiskokeet TT ja APTT eivät ole luotettavia suorien antikoagulanttien vaikutuksen arvioinnissa, vaan niiden herkkyys on laboratorio- ja reagenssiriippuvaista (11, 12). Ennen hoidon aloitusta potilaalta suositellaan tutkittavaksi TT, APTT, perusverenkuva ja kreatiniini, jotta saadaan käsitys hemostaasin, maksan ja munuaisten toiminnasta. Jatkossa tulisi vähintään vuosittain tarkistaa ainakin perusverenkuva, ALAT,

AFOS, Krea ja GFR. Näytteenoton ajoitus on tärkeää tulosten tulkinnan kannalta. Siinä missä klinikko on tottunut tulkitsemaan TT-, APTT-, INR- ja anti-FXa -tutkimuksia, suorien antikoagulanttien vähäiset tai puuttuvat vaikutukset näihin tutkimuksiin lisäävät tarvetta konsultaatiopalveluille suorien antikoagulanttien tutkimusten tulkinnassa.

Suorien antikoagulanttien vaikutuksen arviointiin on menetelmiä rutiinikäytössä (Taulukko 1). Trombiiniaika on erittäin herkkä dabigatraanin vaikutukselle ja mitaus voidaan kalibroida tunnetuilla lääkepitoisuuksilla (P-Dabi-Ta). Kromogeeninen anti-FXa-mittaus voidaan kalibroida tunnetuilla hyytymistekijä Xa:n estäjien pitoisuuksilla (rivaroksabaanille P-aFXaRiv, apiksabaanille P-aFXaApi ja edoksabaanille P-aFXaEdo). Tulosten tulkinnassa on muistettava, että kaikki hyytymistekijä X estävät lääkkeet, kuten hepariinit ja muutkin

Taulukko 1: Suun kautta annosteltavien antikoagulanttien vaihtoehdot.

Lääkeaine (kaupp nimi)	Indikaatiot	Etuja	Haittoja	Vaikutuksen mittaus
<b>Varfariini (Marevan®)</b>	Melkein kaikki indikaatiot, jolloin antikoagulaatio on tarpeen, mukaan lukien tekoläppäpotilaat, trombofiliat ja syöpä	Pitkäaikainen kokemus kliinisestä käytöstä, helppo monitoroida INR-tutkimuksella, K-vitamiini antidoottina hyvin saatavilla	Säännölliset laboratorioskäynnit INR-kontrolleissa	INR
<b>Dabigatraani (Pradaxa®)</b>	Ei-läppäperäinen eteisvärinä, syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito	Vakioannos, lääke-monitorointia laboratorioskokein ei tarvita	Antidootti idarusitsumabi on kallis eikä aina saatavilla, ei voida käyttää munuaisten vajaatoiminnassa	Dabigatraanikalibroitu trombiiniaika (P-DabiTa)
<b>Rivaroksabaani (Xarelto®)</b>	Ei-läppäperäinen eteisvärinä, syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito, aterotromboosin esto	Vakioannos, lääke-monitorointia laboratorioskokein ei tarvita, annos vain kerran päivässä	Antidootti andeksaaneetti alfa on kallis eikä aina saatavilla	Anti-FXa kalibroitu rivaroksabaanille (P-aFXaRiv)
<b>Apiksabaani (Eliquis®)</b>	Ei-läppäperäinen eteisvärinä, syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito	Vakioannos, lääke-monitorointia laboratorioskokein ei tarvita	Antidootti andeksaaneetti alfa on kallis eikä aina saatavilla	Anti-FXa kalibroitu apiksabaanille (P-aFXaApi)
<b>Edoksabaani (Lixiana®)</b>	Ei-läppäperäinen eteisvärinä, syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito	Vakioannos, lääke-monitorointia laboratorioskokein ei tarvita, annos vain kerran päivässä	Antidootti andeksaaneetti alfa on kallis eikä aina saatavilla	Anti-FXa kalibroitu edoksabaanille (P-aFXaEdo)

FXa-estäjät, vaikuttavat tulokseen. Suorien antikoagulanttien herkkyksissä anti-FXa:lle on eroja, edoksaabanilla on voimakkain vaikutus LMWH-kalibroituun anti-FXa-menetelmään. Suorien FXa-estäjien vaikutus voidaan poissulkea yleisesti käytössä olevalla (LMWH-kalibroidulla) anti-FXa-menetelmällä (jolloin tulos on <0,1 IU/ml) (4).

Suorien antikoagulanttien tyypilliset annosvasteet tiedetään farmakologisista tutkimuksista, mutta todel-

iset pitoisuudet hoidetuilla potilailla vaihtelevat voimakkaasti, 10- tai jopa 100-kertaisiin eroihin lääkkeiden huippu- ja jäännöspitoisuuksilla. Suorien antikoagulanttien pitoisuuksia ns. real-life -tutkimuksissa on esitetty Taulukoissa 2-4.

Pitoisuusmittauksia voitaisiin hyödyntää laajemmin erityisesti akuuteissa tilanteissa, munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa, imeytymishäiriöissä, komplianssin arvioinnissa, tukoksen tai vuodon yhteydessä, iäkkäillä

**Taulukko 2: Dabigatranitasot potilasnäytetutkimuksissa vaihtelivat suuresti potilaiden välillä.**

Tutkimus	Indikaatio	Annos	Potilaita (n)	Huippupitoisuus (µg/ml)			Jäännöspitoisuus (µg/ml)			Mittausperiaate
				ka	med.	vaiht.	ka	med.	vaiht.	
Antovic ym. Eur J Clin Pharm 2013	Eteisvärinä	ei kerrottu	70						< 0.5-586	LC-MS/MS
Reilly ym. J Am Coll Cardiol 2014	Eteisvärinä	110 mg x2	4583	126	133	1-745	65	66	1-608	LC-MS/MS
Reilly ym. J Am Coll Cardiol 2014	Eteisvärinä	150 mg x2	4600	175	184	2-1000	91	93	1-809	LC-MS/MS
Chan ym. JTH 2015	Eteisvärinä	110-150 mg x2	100		155				< 30-722	Dabi-Ta
Shimomura ym. J Arrhythm 2015	Eteisvärinä	110 mg x2	259		79					Dabi-Ta
Shimomura ym. J Arrhythm 2015	Eteisvärinä	150 mg x2	57		128					Dabi-Ta
Freyburger ym. Throm Res 2011	Lonkka- tai polvi- tekonivelleikkaus	150-220 mg x1	40	105						Dabi-Ta
Herrmann ym. Throm Haem 2013	Lonkka- tai polvi- tekonivelleikkaus	150 mg x2	17	129			68			Dabi-Ta
Samama ym. JTT 2013	Lonkka- tai polvi- tekonivelleikkaus	150-220 mg x1	65	51		0-324				Dabi-Ta
Schellings ym. Throm Res 2016	Lonkka- tai polvi- tekonivelleikkaus	220 mg x1	40		81			12		LC-MS/MS
Testa ym. Throm Res 2016	Useita	110 mg x2	90	170		30-650	120		10-400	Dabi-Ta
Testa ym. Throm Res 2016	Useita	150 mg x2	70	180		30-550	120		10-500	Dabi-Ta

Dabi-Ta, dabigatran-kalibroitu trombiiniaika; ka, keskiarvo; med., mediaani; LC-MS/MS, nestekromatografia-tandem massaspektrometria; vaiht., vaihteluväli

**Taulukko 3: Rivaroksabaanitasot potilasnäytetutkimuksissa.**

Tutkimus	Indikaatio	Annos	Potilaita (n)	Huippupitoisuus (µg/ml)			Jäännöspitoisuus (µg/ml)			Mittausperiaate
				ka	med.	vaiht.	ka	med.	vaiht.	
Freyburger ym. Throm Res 2011	Lonkka- tai polvi- tekonivelleikkaus	10 mg x1	40	117						anti-FXa
Herrmann ym. Throm Haem 2013	Lonkka- tai polvi- tekonivelleikkaus	10 mg x1	15	133			5			anti-FXa
Freyburger ym. BI Coag Fibr 2015	Lonkka- tai polvi- tekonivelleikkaus	10 mg x1	51		113			7		LC-MS/MS
Samama ym. JTT 2013	Lonkka- tai polvi- tekonivelleikkaus	10 mg x1	41	142		0-412				anti-FXa
Schellings ym. Throm Res 2016	Lonkka- tai polvi- tekonivelleikkaus	10 mg x1	40		125			17		LC-MS/MS
Arachillage ym. JTH 2016	Tromboembolia	20 mg x1	105	280						anti-FXa
Testa ym. Throm Res 2016	Useita	20 mg x1	37	210		50-450	30		5-140	anti-FXa
Testa ym. Throm Res 2016	Useita	15 mg x1	34	180		60-410	20		5-120	anti-FXa
Suwa ym. Circ J 2019	Eteisvärinä	15 mg x1	90		348	150-610		28	0-100	anti-FXa
Suwa ym. Circ J 2019	Eteisvärinä	10 mg x1	46		270	120-480		26	0-120	anti-FXa

ka, keskiarvo; med., mediaani; LC-MS/MS, nestekromatografia-tandem massaspektrometria; vaiht., vaihteluväli



**Taulukko 4: Apiksabaanitasoissa potilasnäytetutkimuksissa on pienemmät huippu- ja korkeammat jäännöspitoisuudet kuin rivaroksabaanilla, sopien lääkkeen kahdesti päivässä annosteluun.**

Tutkimus	Indikaatio	Annos	Potilaita (n)	Huippupitoisuus (µg/ml)			Jäännöspitoisuus (µg/ml)			Mittausperiaate
				ka	med.	vaiht.	ka	med.	vaiht.	
Freyburger ym. BI Coag Fibr 2015	Lonkka- tai polvi- tekonivelleikkaus	2.5 mg x2	51		76			45		LC-MS/MS
Testa ym. Throm Res 2016	Useita	5 mg x2	73	200		110-440	140		30-400	anti-FXa
Testa ym. Throm Res 2016	Useita	2.5 mg x2	26	160		50-300	100		20-280	anti-FXa
Suwa ym. Circ J 2019	Eteisvärinä	5 mg x2	58		237	100-550		108	30-190	anti-FXa
Suwa ym. Circ J 2019	Eteisvärinä	2.5 mg x2	61		157	60-480		68	10-170	anti-FXa

ka, keskiarvo; med., mediaani; LC-MS/MS, nestekromatografia-tandem massaspektrometria; vaiht., vaihteluväli

sekä voimakkaan ali- tai ylipainoisilla (13). Spesifisten erityismittauksien saatavuudessa on alueellisia eroja, sillä näitä tutkimuksia ei pystytä tarjoamaan samalla kattavuudella kuin INR-tutkimuksia, joissa myös vierilaitteita on hyvin tarjolla.

## Lopuksi

Siirtyminen varfariinista suoriin antikoagulantteihin on käynnissä ja uudet hoidot aloitetaan pääasiassa suorilla antikoagulantteilla. Muutoksella on suuri vaikutus potilaille, hoitaville lääkäreille ja hoitoyksiköille sekä kliinisille laboratorioille. INR-tutkimusten lukumäärä lähti laskuun vuonna 2015. Hyytymistutkimusten kokonaismäärä vähenee, mutta erityistutkimusten suhteellinen osuus lisääntyy. Myös verinäytteenottojen määriin muutoksella on merkittävä vaikutus. Laboratorion aktiivinen rooli on keskeinen, jotta hoitavalla lääkärillä on riittävät työkalut käytössään. Puutteelliset tiedot tai väärät pyynnöt voivat johtaa potilasturvallisuutta uhkaaviin tulkintoihin, joten yhteistyötä klinikan ja laboratorion välillä tarvitaan.

## Kirjallisuus

1. Fimea, Lääkekulutustilastot v. 2018 [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)
2. Lassila R, Armstrong E, Halinen M, Albäck A, Asmundela H, Backman J, et al. Uusien antikoagulanttien hallittu käyttöönotto. *Suom Lääkäril.* 2011;38:2753-62.
3. [www.hematology.fi](http://www.hematology.fi)
4. European Medicines Agency, lääkeyhteenvedot: dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
5. Pengo V, Denas G, Zoppelarò G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132:1365-71
6. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36:2017-23
7. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *NEJM.* 2015;373:511-20.
8. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *NEJM.* 2015;373:2413-24.
9. Heneghan C, Ward A, Perera R, Bankhead C, Fuller A, Stevens R et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2012;379:322-34.
10. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulation therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236-9.
11. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4).
12. Helin TA, Pakkanen A, Lassila R, Joutsu-Korhonen L. Laboratory assessment of novel oral anticoagulants: method suitability and variability between coagulation laboratories. *Clin Chem.* 2013;59:807-14.
13. Samuelsson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): A Systematic Review. *Chest.* 2017;151:127-38.

### Tuukka Helin

LT, klinisen kemian erikoislääkäri  
erikoislääkäri, Hyytymishäiriöyksikkö, HUSLAB  
kliininen opettaja, HY  
[tuukka.helin@hus.fi](mailto:tuukka.helin@hus.fi)

### Lotta Joutsu-Korhonen

LT, dos, klinisen kemian erikoislääkäri  
ylilääkäri, Kliininen kemia ja näytteenottopalvelut,  
HUSLAB  
[lotta.joutsu-korhonen@hus.fi](mailto:lotta.joutsu-korhonen@hus.fi)