

AINO LEPÄNTALO

LT, HM, kliinisen hematologian
erikoislääkäri
HUS Syöpäkeskus,
hyyttymishäiriöyksikkö

Antikoagulaatiohoidon seuranta ja verenvuotokomplikaatiot

- Antikoagulaatiohoitoa saavat potilaat tarvitsevat seurantaa 1–4 kertaa vuodessa.
- Seurannassa tarkastellaan riskitekijöitä ja optimoidaan hoidon turvallisuus.
- Vuototilanteessa kartoitetaan vuodon sijainti sekä riskiä lisäävät lääkitykset ja sairaudet. Vuoto hoidetaan paikallisesti.
- Merkittävässä vuodossa annetaan tukihoidoa (verensiirto, traneksaamihappo). Antikoagulaatiohoito tuotetaan tai kumotaan.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Steffel J, Verhamme P, Potpara TS ym. The 2018 European Heart Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;00:1–64.
- 2 Helin T, Metso T, Holvitie J ym. TTR kuvastaa varfariinihoidon laatua. *Suom Lääkäril* 2013;68:2384–5.
- 3 Keeling D, Baglin T, Tait C ym. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311–24.
- 4 Joutsu-Korhonen L, Lassila R, Savolainen E-R. Varfariinihoidon INR-seuranta vieritestauksena – uusi kansallinen suositus. *Suom Lääkäril* 2010;65:3434–7.

Antikoagulaatiohoitoon liittyy suurentunut verenvuotojen riski erityisesti vanhuksilla ja potilailla, joilla on muita vuodolle altistavia sairauksia tai lääkityksiä. Vaaratekijät tulisi selvittää ja hoitaa mahdollisimman hyvin ennen antikoagulaation aloitusta, ja seurannassa ilmeviin riskeihin tulisi puuttua viiveettä.

Hoidon turvallisuuden takaamiseksi potilaan tilannetta suositellaan arvioitavan mm. perusverikokein vähintään kerran vuodessa. Tehostettua seurantaa (2–4 kertaa vuodessa) tarvitsevat iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on anamneesissa anemiaa, trombosytopeniaa, maksan tai munuaisten vajaatoimintaa tai muita vuotorisiketekijöitä. Tiheämpi seuranta (1–3 kk välein) on tarpeen aloitettaessa hoitoa.

ohjeistuksen mukaisesti. Mahdollisuus omahoitoon parantaa hoitomyöntyvyyttä ja elämänlaatua sekä vähentää komplikaatioita (4). Näin se vähentää kuolleisuutta jopa 30 %.

Anemia

Anemia lisää antikoagulaatiohoitoon liittyvää vuotoriskiä ja kuolleisuutta (5–8). Siksi lievään anemiaan tulisi selvittää ja hoitaa. Yleisin syy on raudanpuute. Se on helppo hoitaa peroraalisilla tai suoneen annettavilla valmisteilla (9,10). Mikäli potilas ei voi ottaa rautalisää suun kautta, suoneen annettava rautakorvausta tulee harkita (10). Nopean vasteen saavuttamiseksi rautakorvaus annetaan aneemiselle potilaalle suoneen myös aloitettaessa antikoagulaatiohoitoa ja kajoavia toimenpiteitä suunniteltaessa (11).

Hemoglobiini- ja rauta-arvojen korjaantumisen on syytä tarkistaa (11). Ilman suunniteltua kontrollia hoidon teho saattaa jäädä vajaaksi joko huonon hoitoon sitoutumisen tai suoneen annettavien lääkkeiden kerta-annoksen riittämättömyyden vuoksi.

Muut vuodoille tai lääkkeen kumuloitumiselle altistavat tilat

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaan liittyy riski niiden kautta metaboloituvien antikoagulanttien kumuloitumiseen. Lisäksi hyyttymistekijäsynteesi heikkenee maksan vajaatoiminnassa, ja munuaisten vajaatoiminnassa uremia heikentää trombosyyttien toimintaa.

Jo lievään munuaisten vajaatoimintaan liittyy huomioida antikoagulantin valinnassa ja hoidon seurannassa. Sekä subkutaanisesti että peroraalisesti annosteltavien antikoagulanttien munuaiseliminaatioissa on eroja. Vajaatoimin-

Anemia lisää antikoagulaatiohoitoon liittyvää vuotoriskiä ja kuolleisuutta.

- 5 Zenati N, Gaboreau Y, Provencher CB, Albaladejo P, Bosson JL, Pernod G. Anemia as an independent key risk factor for major haemorrhage in patients treated with vitamin K antagonists: results of the SCORE prospective cohort. *Thromb Res* 2017;151:83–8.
- 6 Westenbrink BD, Alings M, Conolly SJ ym. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2015;13:699–707.

Potilaiden verenpainetta tulee vuoto- ja tukosriskin vuoksi seurata ja hoitaa huolellisesti. Huomiota tulee kiinnittää myös mahdollisiin muihin sairauksiin (kuten anemiaan ja trombosytopeniaan), vuoto- ja tukosoireisiin, haittavaikeuksiin, hoitomyöntyvyyteen sekä muuhun lääkahoitoon ja luontaistuotteiden käyttöön (1).

Varfariinia käyttävillä potilailla komplikaatioiden vaara kasvaa 2–3-kertaiseksi, jos INR-taso heittelee. Siksi hoitotasapaino arvioidaan säännöllisesti (2). Sitä voidaan parantaa potilasohjauksella, lääkkeen tasaisella päiväännostelulla ja tarvittaessa pienellä K-vitamiinilisällä (100 µg/vrk) (3). Strukturoidussa omahoidossa potilas mittaa INR-arvon itse ja säätää lääkannosta





TAULUKKO 1.

Verenvuotoriskiä lisääviä lääkkeitä ja valmisteita (16)

Verihiutaleiden estäjät	asetyyliisalisyylihapo ADP-reseptorin salpaajat (klopidogreeli, tikagrelori, prasugreeli) dipyridamoli
Antikoagulantit	varfariini (p.o.) suorat oraaliset antikoagulantit: hyyttymistekijä Xa:n estäjät (apiksabaani, edoksabaani, rivaroksabaani) trombiinin estäjät (dabigatraani) pienimolekyyliset hepariinit (s.c.) (daltepariini, enoksapariini, tintsapariini) ja fondaparinuoksi (s.c.)
NSAID-lääkkeet	diklofenaakki, ibuprofeeni, indometasiini, naprokseeni, piroksikaami, sulindaakki, mefenaamihapto, ketoprofeeni, deksketoprofeeni ym.
SSRI-lääkkeet	fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini ym.
Luontaistuotteet	omega-3, kalaöljy ym.
Eräät syöpälääkkeet	

nan yhteydessä turvallisimpia ovat valmisteet, joiden munuaiseliminaatio on vähäisintä (apiksabaani, edoksabaani, tintsapariini, varfariini). Myös apiksabaanin ja edoksabaanin käytössä tulee kuitenkin noudattaa varovaisuutta, mikäli kreatiniinin puhdistuma pienentyy alle tason 30–50 ml/min (1).

Vakavien vuotojen yhteydessä antikoagulaatiovaikutus pyritään kumoamaan.

Ennen antikoagulaation aloitusta maksan hyttymistekijäsynteesi arvioidaan mittaamalla tromboplastiiniaika (P-TT) ja aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika (P-APTT). Jos maksan vajaatoimintaan liittyy hyttymishäiriö ja siten suurentunut vuotoriski tai jos maksan vajaatoiminta on vaikeaa (Child-Pugh -pisteitä yli 9), kaikki oraaliset antikoagulantit ovat vasta-aiheisia. Keskivaikeassa vajaatoiminnassa (Child-Pugh 7–9) dabigatraania, apiksabaania ja edoksabaania voidaan harkita yhteistyössä gastroenterologin ja hematologin kanssa (1). Merkittävässä maksan vajaatoiminnassa vaihtoehtona voi potilaan yksilöllisen vuoto- ja tukosriskin huomioiden olla pieni annos pienimolekyylisiä hepariinia (LMWH).

Syöpäsairauteen liittyy sekä suurentunut tukos- että vuotovaara. Oraalisia antikoagulantteja (varfariini tai suorat oraaliset antikoagulantit) ei suositella käytettäväksi, mikäli syöpä tai sen hoidot aiheuttavat anemiaa, trombosytopeniaa tai suurentuneen vuotoriskin. Niitä ei suositella myöskään, mikäli niillä on yhteisvaikutuksia syöpälääkkeiden kanssa. Näissä tilanteissa antikoagulaatiohoitona käytetään pienimolekyylisiä hepariinia.

Jos edellä mainittuja riskitekijöitä ei ole, eteisvärinästä voidaan käyttää oraalisia antikoagulantteja. Uudet tutkimustulokset osoittavat, että mikäli potilaalla ei ole riskitekijöitä tai suuren vuotoriskin syöpää (gastrointestinaalinen, geniturinaarinen) suorat oraaliset antikoagulantit voivat tulla kyseeseen myös laskimotukosten hoidossa ja estossa pienimolekyylisen hepariinin ohella (12). Tällä hetkellä alustavaa tutkimusnäyttöä on edoksabaanista ja rivaroksabaanista.

Yhteisvaikutukset

Antikoagulaatiohoidon aikana tulee välttää muita lääkkeitä, jotka heikentävät hemostaasia (taulukko 1). Verihiutale-estäjien ja antikoagulanttien yhteiskäyttöä tulisi välttää yksittäisiä poikkeuksia lukuun ottamatta (tuore sydäntahtuma tai vaikea tukostaipumus).

Luontaistuotteiden käyttö tulee niin ikään lopettaa niiden hyttymistä estävän vaikutuksen ja mahdollisten yhteisvaikutusten vuoksi. Myös suorilla oraalilla antikoagulaatioilla on merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden valmisteiden kanssa, vaikkakin vähemmän kuin varfariinilla (1) (www.terveysportti.fi, Lääkeinteraktiot ja -haitat).

Verenvuoto antikoagulaatiohoidon aikana

Seurannassa tulisi aina kartoittaa myös mahdolliset verenvuoto-oireet. Hyttymistekijä Xa:n estäjien, erityisesti rivaroksabaanin, on osoitettu lisäävän hoitoa vaativaa menorrhagiaa enemmän kuin varfariinin tai pienimolekyylisen hepariinin (1). Tästä tulee varoittaa potilasta. Hedelmällisessä iässä olevien naisten kuukautisvuodot on syytä kartoittaa ja harkita tarvittaessa antikoagulantin vaihtamista. Mikäli poikkeavaa vuotoa esiintyy, konsultoidaan gynekologia hormonaalisen hoidon (esim. hormoni-kierukka) mahdollisuudesta.

Vakavien vuotojen yhteydessä antikoagulaatiovaikutus pyritään kumoamaan (taulukko 2).



Antikoagulaatiolääkitystä saavien potilaiden verenvuodon hoito

Aina	Taوتا antikoagulaatiolääkitys (ota huomioon vuodon vaikeusaste) Kartoita vuotokohta, ja hoida vuoto mekaanisesti ja paikallisesti (kompresio, kirurginen hemostaasi ym.) Lopeta muut lääkitykset, jotka voivat lisätä vuotoriskiä (taulukko 1) Arvioi onko potilaalla vuotoriskiä lisääviä sairauksia Kartoita lääkkeen kumuloitumisen riski (munuais- ja maksafunktio, lääkkeiden yhteisvaikutukset) ja varfariinia saavilta potilailta INR-taso Sulje pois anemia ja trombosytopenia – todetun sytopenian syy selvitettävä ja hoidettava Selvitä viimeisin lääkkeenottoajankohta Korjaa hypertensio
Lievä vuoto	Huomioi potilaan tukosriski ja antikoagulaatiohoidon tarve jatkossa Esisijaista vuotoriskitekijöiden optimointi ja vuodon paikallinen hoito – hemostaasin korjaantuessa pyritään jatkamaan antikoagulaatiota Mikäli potilaan aiempi antikoagulaatiolääkitys joudutaan tauottamaan, vaihtoehtoiset hoidot arvioidaan Traneksaamihappoa voidaan käyttää paikallisesti nenä- ja ienverenvuodoissa, mutta p.o. hoitoa ei tukosriskin vuoksi suositella Huomioi toistuvien, lievien vuotojen vaikutus potilaan hoitomyöntyvyyteen Harkitaan antikoagulantin annoksen muuttamista tai valmisteen vaihtamista
Kohtalainen vuoto (Kun vuoto ei ole vaikea eikä potilaalla ole erityisiä vuotoriskitekijöitä)	Lääkevaikutuksen kumoaminen ja hemostaasin tukeminen: Lyhytvaikutteisten antikoagulanttien (LMWH, hyyttymistekijä Xa:n estäjät, dabigatraani) pitoisuuden spontaania pienentymistä voidaan odottaa Dabigatranin vaikutuksen kumoamista idarusitsumabilla harkitaan (ks. vaikea vuoto) Varfariinin vaikutus kumotaan K-vitamiinilla: 2–10 mg p.o. tai i.v. vuodon vakavuudesta riippuen Pieni annos K-vitamiinia (2 mg p.o.) pienentää INR-arvoa hitaasti, mutta mahdollistaa varfariinin aloituksen uudelleen nopeammin (harkitse PCC-valmistetta, ks. vaikea vuoto) LMWH:a saaville potilaille harkitaan protamiinia (ks. vaikea vuoto) Tukihoido (antikoagulantista riippumatta): Traneksaamihappo 15–30 mg/kg i.v. (yksikin annos voi riittää) Tarvittaessa punasolusiirto anemian korjaamiseksi Trombosyyttisiirto, jos trombosyyttien määrä alle $60 \times 10^9/l$ tai jos potilaalla on trombosyyttien toimintaa heikentävä lääkitys tai sairaus Jääplasmaa ei käytetä lääkityksen vaikutuksen kumoamiseen Verikokeet: Mittaa antikoagulantin pitoisuus (ensisijaisesti spesifiset lääkeainepitoisuudet) Mikäli tämä ei ole mahdollista, mitataan AntiFXa (LMWH, hyyttymistekijä Xa:n estäjät), trombiiniaika (dabigatraani) tai INR (varfariini)
Vaikea vuoto	Lääkevaikutuksen kumoaminen ja hemostaasin tukeminen: Dabigatraani: vaikutuksen kumoamiseen idarusitsumabi 2,5 mg x 2 (5–10 min välein) i.v., kumulaatiossa hemodialyysi ja idarusitsumabin toisto 24 h:n kuluttua Hyyttymistekijä Xa:n estäjät: ei vastalääkettä, hemostaasin tukemiseen PCC-valmiste 50 IU/kg i.v. (toissijaisesti erityistilanteissa voidaan harkita aPCC-valmistetta 50 IU/kg, maksimiannos 200 IU/vrk) Varfariini: vaikutuksen kumoamiseen K-vitamiini 5–10 mg i.v. (hidas ja pitkäkestoinen vaikutus) ja PCC-valmiste (nopea ja lyhytkestoinen vaikutus), merkittävässä vuodossa molemmat (PCC:n annos riippuu INR-arvosta, annostelutaulukko Pharmaca Fennicassa) LMWH ja hepariini: protamiini (annos riippuu kumottavan lääkkeen annoksesta, maksimiannos 50 mg i.v.), jos edellisestä annoksesta < 12 h tai jos epäillään kumulaatiota (17) Arvioi lääkkeen vaikutuksen kumoamisen onnistuminen: seuraa vuoto-oireita ja lääkepitoisuuksia/hyttymisarvoja Vaikeassa kumulaatiossa lääkepitoisuudet voivat kasvaa uudelleen Tukihoido ja verikokeet: Kuten muiden vaikeiden verenvuotojen yhteydessä Punasoluja, trombosyyttejä ja plasmaa korvataan suhteessa niiden menetykseen

LMWH = pienimolekylinen hepariini, PCC = protrombiinikompleksikonsentraatti (sisältää hyyttymistekijöitä II, VII, IX ja X), aPCC = aktivoitu protrombiinikompleksikonsentraatti

- 7 Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS ym. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban and warfarin: ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2271–81.
- 8 Westerbrink BD, Alings M, Granger CB ym. Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation: insights from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE trial). *Am Heart J* 2017;185:140–9.
- 9 Sinisalo M, Collin P. Raudanpuuteanemian syyt ja diagnostiikka. *Suom Lääkäril* 2016;37:2251–4.
- 10 Koskela K, Vuorela M. Vanhuksen raudanpuuteanemia. *Suom Lääkäril* 2016; 37:2257–60.
- 11 Munoz M, Gomez-Ramirez S, Besser M ym. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfus* 2017;15:422–37.
- 12 Khorana AA, Noble S, Lee AYY ym. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16:1891–4.
- 13 Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:623–7.
- 14 Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW ym., for the ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131–41.
- 15 Tomaselli GF, Mahaffrey KW and American College of Cardiology Task Force. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 3042–67.
- 16 Scharf RE. Drugs that affect platelet function. *Semin Thromb Haemost* 2012;38:865–83.
- 17 Mythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:165–86.

Dabigatraania käyttäville potilaille annetaan sen vastalääkettä idarusitsumabia (1,13). Idarusitsumabia käytetään, jos dabigatraanin ottamisesta on kulunut alle 15 h tai jos epäillään lääkkeen kumuloituneen esimerkiksi munuaisten vajaatoiminnan seurauksena (glomerulusten suodatusnopeus, GFR alle 50 ml/min). Näin toimitaan myös akuutin maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Muilla suorilla oraalilla antikoagulanteilla ei vielä ole vastavaikutajia. Andeksaneetista odotettiin hyytymistekijä Xa:n estäjien vastalääkettä (13,14), mutta hyväksyntäprosessi on viivästynyt. Toistaiseksi estäjien käytön aikana ilmenneisiin vakaviin vuotoihin annetaan protrombiinikompleksikonsentraattia.

Varfariinihoidon vaikutus voidaan kumota antamalla potilaalle K-vitamiinia, joka normalisoi INR-arvon noin 24–48 tunnin kuluessa. Mikäli tilanne vaatii nopeampaa korjaamista esimerkiksi vuodon vaarallisuuden tai kiireellisen toimenpiteen vuoksi, käytetään protrombiinikompleksikonsentraattia (3,15). Palattaessa varfariinin käyttöön K-vitamiinin annon jälkeen tulee huomioida, että K-vitamiinin (jos annos on ollut yli 1 mg) vaikutus kestää yleensä useita päiviä. Varfariinin kotiannostusta ei pidä ylittää, jotta INR-arvo ei suurene äkillisesti.

Hoidon aloittaminen uudelleen

Antikoagulaatiohoidon tauottamisen jälkeen tulee arvioida, onko aiempaan hoitoon palaaminen turvallista ja koska se voidaan tehdä. Aiempaan hoitoon on helpompi palata, jos vuoto ei ole ollut kriittisessä paikassa, kuten keskushermostossa, hengitysteissä, vatsaontelossa tai -elimissä, retroperitoneaalitilassa tai sydän- tai keuhkopussissa. Näin on myös, jos potilaan yksilöllinen vuotoriski ei ole suuri, vuoto on paikallistettu ja hoidettu eikä suunnitteilla ole leikkausta tai muuta toimenpidettä (1,15).

Käytännössä hoidon turvallisuuden arviointiin kuuluu yleensä useampi päivä. Jos potilaan tukosriski on suuri (mitraalitekoläppä, CHA₂DS₂-VASc -pisteitä yli 3, tuore tukosta-pahtuma tai suuri laskimotukoksen riski), harkitaan läpimenokaudelle hoitoa pienennetyllä annoksella pienimolekyylisiä hepariinia.

Vaikeiden verenvuotojen jälkeen tarvitaan usein pidempää varoaikaa. Antikoagulaation riskit ovat suuret henkeä uhanneen vuodon jälkeen. Tällaisessa tapauksessa eteisvärinän vuoksi antikoagulaatiohoitoa saaneelle potilaalle on syytä harkita eteiskorvakkeen sulkua. ●

SIDONNAISUUDET

Aino Lepäntalo: Luentopalkkiot (Bayer, LeoPharma, MSD).

English summary | www.laakarilehti.fi | in english

Monitoring of anticoagulant therapy, and treatment of bleeding complications

AINO LEPÄNTALO

M.D., M.Sc.A., Specialist in Clinical
Haematology
Coagulation Disorder Unit, HUS
Comprehensive Cancer Center

Monitoring of anticoagulant therapy, and treatment of bleeding complications

Anticoagulation treatment increases the risk of bleeding complications, especially in the elderly, the frail and patients with cancer or either renal or liver dysfunction. To minimize the risk of bleeding all anticoagulated patients should have regular follow-ups at least yearly, but more often (at least 2–4/year) in the case of co-morbidities or recently started anticoagulation. Thrombotic and bleeding complications, adverse effects, co-medications, adherence, blood pressure, renal and liver function, comorbidities and possible anaemia and thrombocytopenia, as well as the appropriateness (dose and product) of the current anticoagulation should be addressed.

Regardless of the severity of bleeding 1) modifiable risk factors should be treated (i.e. anaemia, thrombocytopenia, co-medication), 2) the severity of possible renal or liver dysfunction assessed (impairment of haemostasis and risk of accumulation of the drug), 3) bleeding sites should be localized and mechanically/ surgically treated, whenever possible, and 4) the timing of the last anticoagulation intake should be checked. In addition, antifibrinolytics can be used locally and in single doses systemically. During major bleeds anticoagulation should be either stopped or reversed, depending on the severity and localization of the bleed and the half-life of the anticoagulant. Idarucizumab can be used to reverse dabigatran, vitamin K and prothrombin complex concentrate (PCC) to reverse warfarin, and protamine to reverse LMWH. Antidotes for Xa inhibitors are not yet available and PCC is used in major bleeds. Supportive care includes iv tranexamic acid and replacement of blood products.