

<https://helda.helsinki.fi>

Suorien oraalisten antikoagulanttien kumoaminen : Milloin antidoottia?

Laasila, Kirsi

2019

Laasila , K & Ilmakunnas , M 2019 , ' Suorien oraalisten antikoagulanttien kumoaminen :
Milloin antidoottia? ' , Duodecim , Vuosikerta. 135 , Nro 22 , Sivut 2143-2145 . <
<https://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo15179.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/323879>

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.

Kirsi Laasila ja Minna Ilmakunnas

Milloin antidoottia?

Suorien oraalisten antikoagulanttien kumoaminen

Suorien oraalisten antikoagulanttien käyttö eteisvärinä- ja laskimotukospotilailla yleistyy niiden tehon, suotuisan haitta-vaikutusprofiilin ja ennustettavan farmakokinetiikan takia. Tromboembolioiden estossa ne ovat vähintään varfariinin veroisia, mutta niihin liittyy vähemmän vuotokomplikaatioita (1). Vuonna 2018 dabigatraania käytti 18 000 ja suoraa hyytymistä estävää (FXa) estäjää (apiksabaani, edoksabaani, rivaroksabaani) 92 500 potilasta (2).

Antikoagulanttien käyttäjistä 2–4 % saa merkittävän vuodon ja noin 2 % joutuu päivystystoimenpiteeseen (3,4). Nämä tilanteet voidaan useimmiten hoitaa ilman antikoagulaation kumoamista tauottamalla antitromboottiset (antikoagulantit, trombosyyttiestäjät) ja muut hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet sekä tukemalla hemostaasia traneksaamihapolla ja tarvittaessa verivalmisteilla. Paikalliseen hemostaasiin pyritään kompressiolla ja tarvittaessa endoskooppisilla tai angioradiologisilla toimenpiteillä. Antidoottia antikoagulaation kumoamiseen tulisi käyttää henkeä uhkaavan, kriittisen elimen tai maksimaalisiin tukitoimiin reagoimattomassa vuodossa tai niin kiireellisen toimenpiteen yhteydessä, ettei antikoagulaatiovaikutuksen häviämistä voida odottaa. Yhä useammin myös akuutin iskeemisen aivotapahtuman hoito (liuotushoito, mekaaninen trombektomia) vaatii edeltävän antikoagulaation kumoamista. Antidootin käyttöä ei suositella lääkeyliannoksessa eikä traumaissa, kuten murtumissa, ilman merkittävää vuotoa (5,6).

Suoran antikoagulantin kumoamista harkitessa tulee tietää potilaan käyttämän antikoagulantin annos, viimeisen annoksen ottoajankoh- ta ja eliminaation vaikuttava ajankohtainen

munuaisten toiminta. Antikoagulaatiovaikutus- ta tulisi arvioida dabigatraanin ja FXa-estäjien pitoisuusmäärittäyksillä (**TAULUKKO**), jotka ovat päivystystutkimuksia vain yksittäisissä yliopistosairaaloissa. Hyytymisen seulontatutkimukset (P-TT, P-APTT) eivät ole tässä luotettavia. Mikäli laboratorionäytteet on osoitettavissa tai kliinisten esitietojen perusteella potilaalla voidaan perustellusti olettaa olevan merkittävä lääkevaikutus, antidootin käyttö on yleensä perusteltua (6). Antikoagulaation kumoamisen jälkeen potilaalle pitää aloittaa tukoksen estohoito vuodon tai leikkauksen aiheuttaman protromboottisen tilan ja siihen liittyvän tukosriskin takia.

Suorien antikoagulanttien kumoamiseen on kaksi spesifistä antidoottia (**TAULUKKO**). Dabigatraanin antidootti idarusitsumabi on ollut markkinoilla vuodesta 2015. Andeksaneetti alfa sai keväällä 2019 Euroopan komissiolta myyntiluvan, joka on ehdollinen niukan kliinisen tutkimusnäytön ja vakavien tromboembolisten haittavaikutusten vuoksi (7). Vaikka teoreettisesti andeksaneetti alfa kumoaa minkä tahansa FXa-estäjän (myös pienimolekyyliset hepariinit, fondaparinuuksi) vaikutuksen, käyttö on toistaiseksi rajattu vain rivaroksabaanin ja apiksabaanin kumoamiseen hengenvaarallisen tai hallitsemattoman vuodon hoidossa (7,8). Edoksabaanin kumoamiselle ei ole virallista käyttöaihetta (7,8), vaikka asiantuntijasuositus puoltaakin käyttöä (6).

Idarusitsumabia ja andeksaneetti alfaa on tutkittu pienissä kontrolloimattomissa potilas- kohorteissa lähinnä akuutin kallonsisäisen tai maha-suolikanavan vuodon hoidossa (9,10). Vaikka antidootit kumoavat verestä mitattavan lääkeainevaikutuksen nopeasti yli 90-prosenttisesti (9,10), ne eivät takaa kliinistä hemostaasia.

TAULUKKO. Suorien antikoagulanttien spesifit vastalääkkeet (1,5,6,8–10).

Anti-koagulantti	Trombiinin estäjä Dabigatraani	Hyytymistekijä Xa:n estäjät		
		Apiksabaani	Rivaroksabaani	Edoksabaani ¹
Eliminaation puoliintumisaika (T1/2)	12–17 t	8–15 t	9–13 t	9–11 t
Eliminaatio	Munuaiset 80 %	Munuaiset 25 %	Munuaiset 66 %	Munuaiset 35 %
Pitoisuusmittaus	P-Dabi-Ta	P-aFXaApi	P-aFXaRiv	P-aFXaEdo
P-APTT, P-TT, P-INR	Normaali arvo ei poissulje lääkevaikutusta!			
P-Trombai	Normaali arvo poissulkee merkittävän lääkevaikutuksen	Ei vaikutusta		
P-AntiFXa	Ei vaikutusta	Arvo < 0,1 U/ml poissulkee merkittävän lääkevaikutuksen		
Spesifinen vastalääke	Idarusitsumabi (Praxbind)	Andeksaneetti alfa (Ondexxya)		
Virallinen käyttöaihe ²	Aikuispotilaille dabigatraanin kumoamiseen 1) hätäleikkauksia tai kiireellisiä toimenpiteitä varten; 2) henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä.	Aikuispotilaille apiksabaanin tai rivaroksabaanin kumoamiseen hengenvaarallisen tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä. Ei virallista käyttöaihetta edoksabaanin kumoamiseen!		
Vaikutusmekanismi	Dabigatraaniin sitoutuva humanisoitu monoklonaalinen vasta-ainefragmentti (Fab)	FXa-estäjiä sitova rekombinantti FXa-proteiini, jolta puuttuu FXa-entsyymiaktiivisuus		
Annos	5,0 g (2,5 g x 2) bolus	Käytetty FXa-estäjä, sen annos ja lääkkeenoton ajankohta vaikuttavat annokseen Pieni annos: 400 mg bolus 30 minuutissa, jatkoinfuusio 4 mg/min 120 minuutissa (480 mg). Kokonaisannos 880 mg Suuri annos: 800 mg bolus 30 minuutissa, jatkoinfuusio 8 mg/min 120 minuutissa (960 mg). Kokonaisannos 1 760 mg		
Hinta ²	3 065,32 €	Pieni annos 19 410,40 € Suuri annos 34 938,72 €		
Kliininen teho ³	68 %	83 %		
Tromboemboliat ⁴	5 %	11 %		

¹ Andeksaneetti alfalla ei ole virallista käyttöaihetta edoksabaanin kumoamiseen.

² Duodecim Lääketietokanta 9/2019.

³ Prosenttiosuus antidoottia saaneista potilaista, joilla kliinisesti arvioiden hyvä hemostaattinen vaste.

⁴ Prosenttiosuus antidoottia saaneista potilaista, joille kehittyi tromboembolinen komplikaatio (esim. sydän- tai aivoinfarkti, laskimotromboembolia).

FXa = hyytymistekijä Xa; P = plasma; P-aFXaApi = apiksabaani, estovaikutus hyytymistekijä Xa:han; P-aFXaEdo = edoksabaani, estovaikutus hyytymistekijä Xa:han; P-aFXaRiv = rivaroksabaani, estovaikutus hyytymistekijä Xa:han; P-APTT = aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika; P-DabiTa = dabigatraani, funktionaalinen konsentraatio (estovaikutus trombiiniaikaan); P-INR = tromboplastiiniaika, INR-tulostus; P-Trombai = trombiiniaika; P-TT = tromboplastiiniaika

RE-VERSE AD -tutkimuksessa idarusitsumabin antamisesta kliinisesti arvioituun vuodon loppumiseen kului noin 2,5 tuntia (9). Rekisteritutkimusten perusteella idarusitsumabilla saavutetaan käytännössä hyvä hemostaasi vain kahdella potilaalla kolmesta (11,12) ja uusintavuoto tulee noin 5 %:lle (11). Munuaisten vajaatoiminnassa kudoksiin kumuloitunut da-

bigatraani voi vapautua uudelleenjakautumisen myötä verenkiertoon 12–24 tunnin kuluessa sekä aiheuttaa antikoagulaation palautumisen (12), ja idarusitsumabia voidaankin joutua antamaan toistetusti (13).

ANNEXA-4-tutkimuksessa hemostaasi arvioitiin hyväksi tai erinomaiseksi 82 %:lla, mutta mahtuakseen tähän määritelmään kallon-

sisäinen vuoto sai kuvantamisen perusteella arvioituna laajentua enintään 35 % andeksaneetti alfan annon jälkeenkin (10). Odotettavissa oleva leikkaus 12 tunnin kuluessa oli tutkimuksessa vasta-aihe andeksaneetti alfan käytölle (10), eikä valmistaja suosittele käyttöä ennen päivystysleikkausta (8). Andeksaneetti alfan vaikutus kestää vain infuusion ajan, rivaroksabaanin ja apiksabaanin mediaanipitoisuudet palaavat noin 60–70 %:iin lähtötasosta tämän jälkeen (10).

Suoran antikoagulantin vaikutuksen kumoamiseen voidaan käyttää epäspesifisesti vaikuttavaa protrombiinikompleksikonsentraattia (PCC) (14) tai aktiivista PCC (aPCC) -valmistetta (15), jos spesifistä antidootia ei ole saatavilla. Tämä käyttöaihe ei ole virallinen. PCC-valmisteita ei ole verrattu andeksaneetti alfaan satunnaistetussa tutkimuksessa. PCC-valmisteita antikoagulaation kumoamisessa arvioineen meta-analyysin (14) perusteella niiden teho on samankaltainen kuin andeksaneetti alfan teho ANNEXA-4-tutkimuksessa (10).

PCC-valmisteet ovat yhtä tehokkaita varfariinin ja FXa-estäjien aiheuttamissa vuotoissa (16). PCC-valmisteet, kuten andeksaneetti alfa, toimivat hieman huonommin kallonsisäisten kuin muiden vuotojen hoidossa (10,14).

Dabigatraanin kumoamiseen idarusitsumabilla on kansallinen suositus (17). Myös FXa-estäjien vaikutuksen kumoamiseen vuodon ja hätätilanteiden yhteydessä antidootilla ja PCC-valmisteilla tulisi laatia kansalliset ohjeet. Andeksaneetti alfan erittäin kallis hinta, toistaiseksi huono saatavuus, PCC-valmisteisiin vertautuva teho ja tukosriskin lisääntyminen puoltavat valmisteen käytön rajaamista erityistilanteisiin (henkeä uhkaava vuoto), joissa mitattu tai kliinisten esitietojen perusteella oletettu lääkevaikutus on merkittävä, eivätkä yleiset hemostaasia tukevat keinot riitä vuodon hoitoon (6).

Antikoagulaatiokomplikaatioiden hoitokisteri voisi auttaa kansallisten ohjeiden luomisessa, hyvien hoitokäytäntöjen levittämisessä ja kustannusten hillitsemisessä. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood* 2019;133:425–35.
2. Lääkekorvausten saajat ja reseptitiedot. Kelan raportit. http://raportit.kela.fi/ibi_apps/WFServlet?IBIF_ex=NIT137AL.
3. Hellenbart EL, Faulkenberg KL, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:325–42.
4. Tornkvist M, Smith JG, Labaf A. Current evidence of oral anticoagulant reversal: a systematic review. *Thromb Res* 2018;162:22–31.
5. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, ym. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330–93.
6. Cuker A, Burnett A, Triller D, ym. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol* 2019;94:697–709.
7. CHMP assessment report. Ondexxya.

- International non-proprietary name: andexanet alfa. Procedure No. EMEA/H/C/004108/0000. www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ondexxya-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. Ondexxya. Valmisteyhteenveto. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190426144471/anx_144471_fi.pdf.
 9. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, ym. Idarucizumab for dabigatran reversal – Full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431–41.
 10. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, ym. ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326–35.
 11. van der Wall SJ, van Rein N, van den Bemt B, ym. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *Europace* 2019;21:414–20.
 12. Brennan Y, Favaloro EJ, Pasalic L, ym. Lessons learnt from local real-life experience with idarucizumab for the reversal of dabigatran. *Intern Med J* 2019;49:59–65.

13. Hegemann I, Ganter C, Widmer CC, ym. Ongoing redistribution of dabigatran necessitates repetitive application of idarucizumab. *Br J Anaesth* 2018;121:505–8.
14. Piran S, Khatib R, Schulman S, ym. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv* 2019;3:158–67.
15. Schulman S, Ritchie B, Nahiriak S, ym. Reversal of dabigatran-associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: a prospective cohort study. *Thromb Res* 2017;152:44–8.
16. Arachchillage DRJ, Alavian S, Griffin J, ym. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2019;184:808–16.
17. Idarusitsumabi (Praxbind®): antidootti dabigatraanin (Pradaxa®) antikoagulaatiovaikutuksen kumoamiseen. Kansallinen suositus 12/2015. www.hematology.fi/sites/default/files/uploads/idarusitsumabi_praxbind_suositus_12-2015.pdf



KIRSI LAASILA, LL, sisätautien, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri

Hyks, hytymishäiriöyksikkö, hematologian linja, Syöpäkeskus

SIDONNAISUODET

Kirsi Laasila: Korvaukset koulutus- ja kongressikuiluista (CSL Behring, Leo Pharma)



MINNA ILMAKUNNAS, LT, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, verensiirtolääketieteen lisäkoulutus

Hyks, Leikkaussalit, teho- ja kivunhoito (ATEK)

SIDONNAISUODET

Minna Ilmakunnas: Asiantuntijapalkkio (Clinius Oy)