

Komplisoitunut Antikoagulaatiohoito



Riitta Lassila

Hyytymissairauksien professori

Hyytymishäiriöyksikkö

Yleislääketieteen päivät

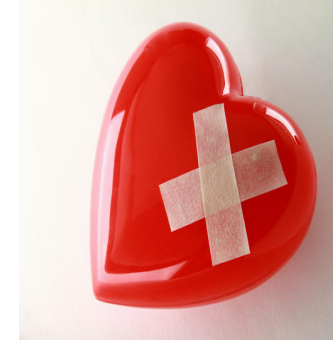
Helsinki, 28.11.2019



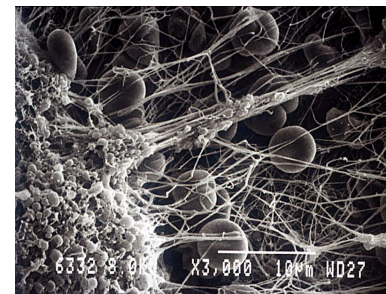
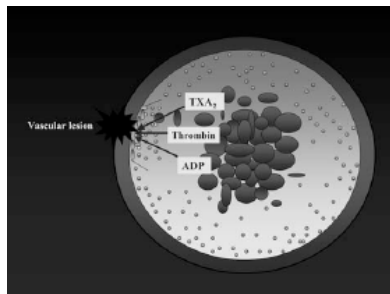
Sidonnaisuudet

- Boehringer Ingelheim: Lasten dabigatraanitutkimuksen kansallinen koordinaattori
 - Tieteellinen neuvonta: Idarusitsumabi
- Bayer: Tieteellinen neuvonta ja luentopalkkioita – rivaroksabaani
- Pfizer: Tieteellinen neuvonta ja luentopalkkioita – apiksabaani
- Portola: European advisory board – andexanet alpha

Veren hyytyminen ja hemostaasi

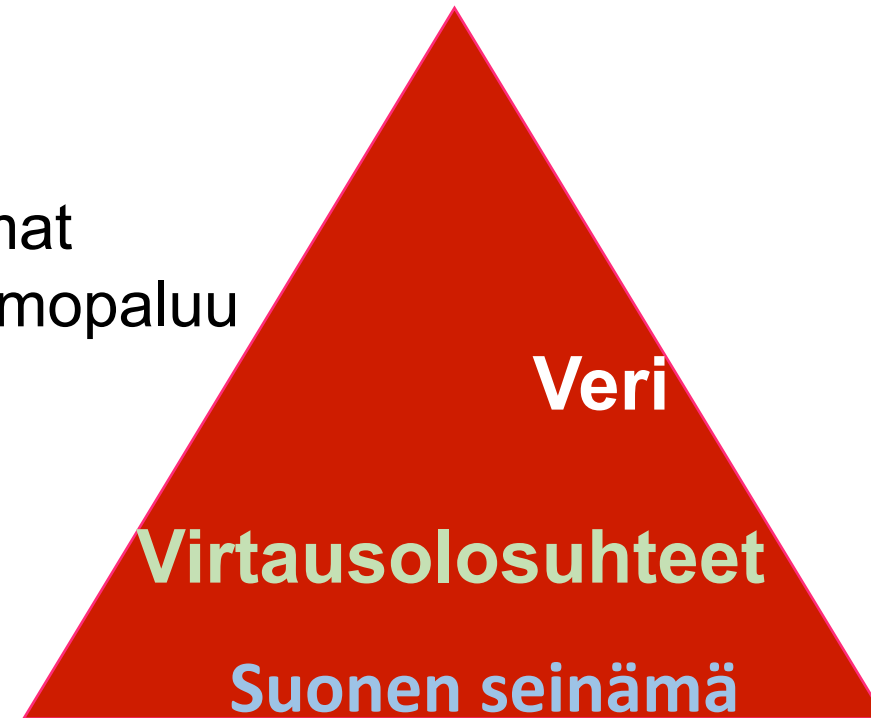


- Puolustusreaktio suonivauriossa verenvuodon pysäyttämiseksi
- Hyytymisen säätelymekanismit johtavat hyytymistapahtumaan
 - oikeaan aikaan oikeassa paikassa
- Haavan paraneminen käynnistyy
- Tarpeeton hyytymä liukenee fibrinolyttisen järjestelmän toimesta
- Veren solujen (trombosyytit, punasolut, leukosyytit) ja hyytymistekijöiden (esim. VWF, FVIII) ja suonen seinämän interaktio virtaavassa veressä = Virchowin triadi

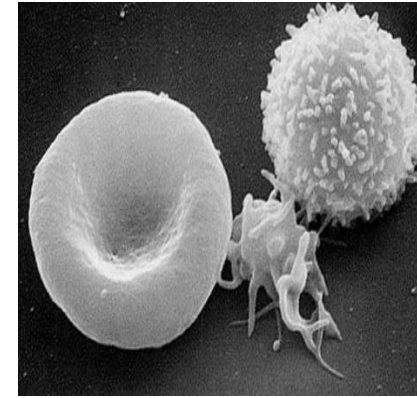


Virchowin triadi

Vasokonstriktio
Verisuoniahtaumat
Hidastunut laskimopaluu
Staasi



Tulehdus, maligniteetti
Verisuonileesio – verta hyydyttävä ”haava”
kollageeni ja kudostekijä
Suonen ulkoiset painaumat

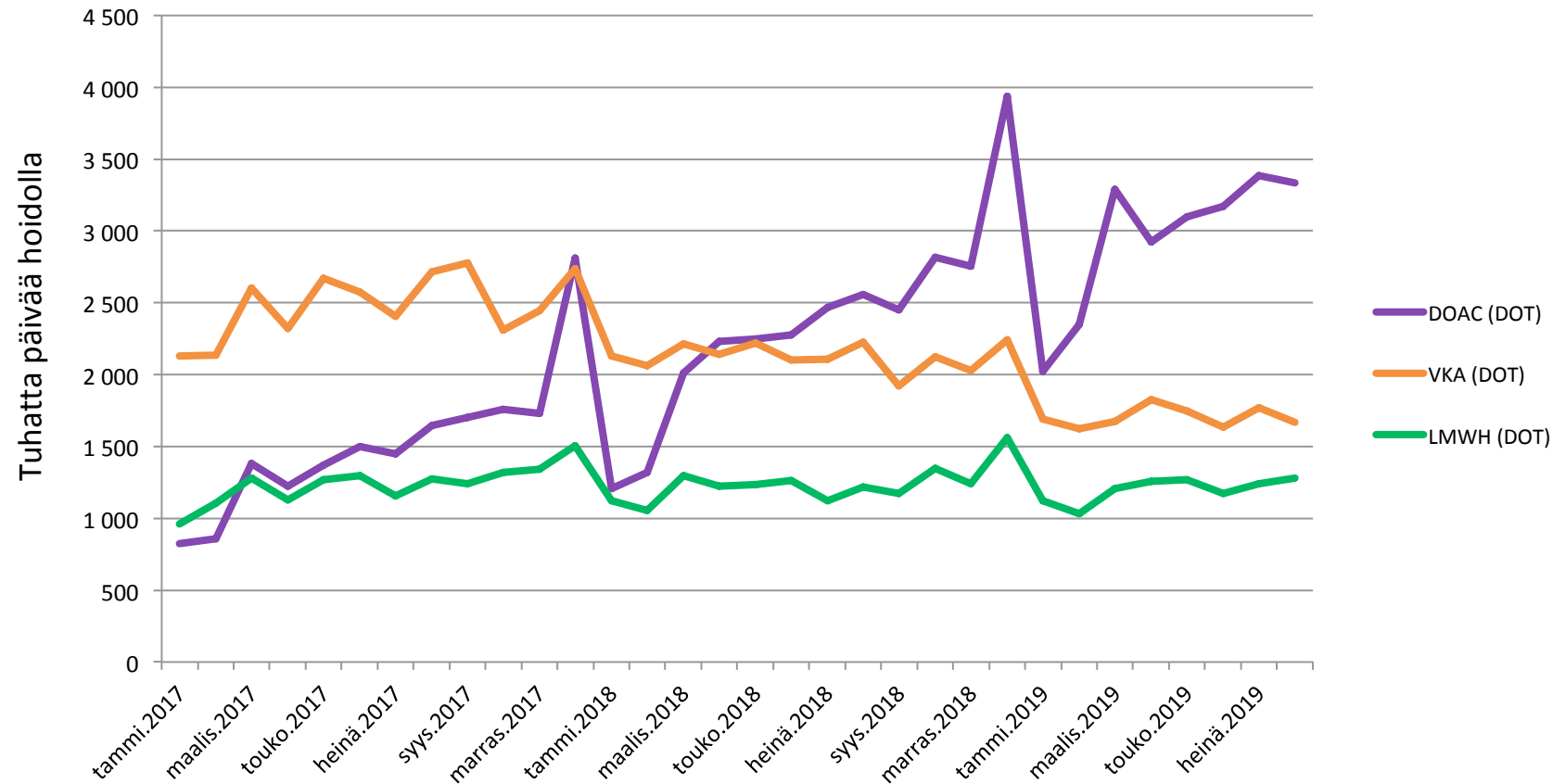


Punasolut
Trombosyytit

Plasma: hyytymistekijätasot
Lipidiprofiili

Fibrinolyysin säätely

Antikoagulaation käyttö Suomessa 1/2017-8/2019



DOT (days on therapy, tuhatta päivää hoidolla)

Lähde: IQVIA 8/2019 sisältää lääkkeiden sairaala- ja avokäytön.

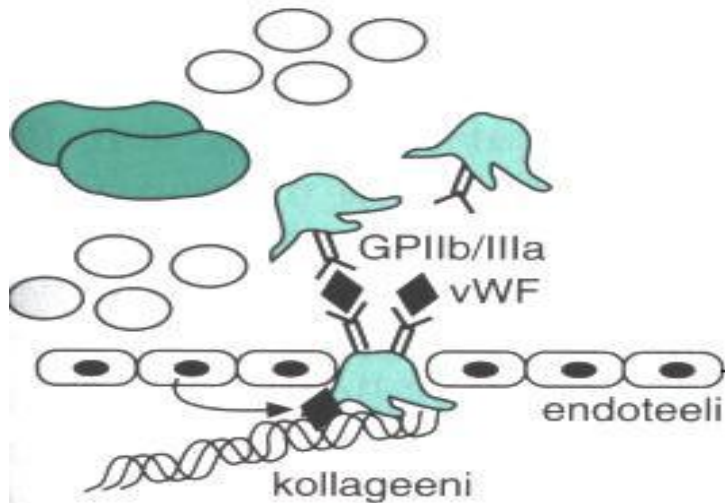
Antitromboottiset lääkkeet

Verihiutaleiden estäjät ja Antikoagulantit

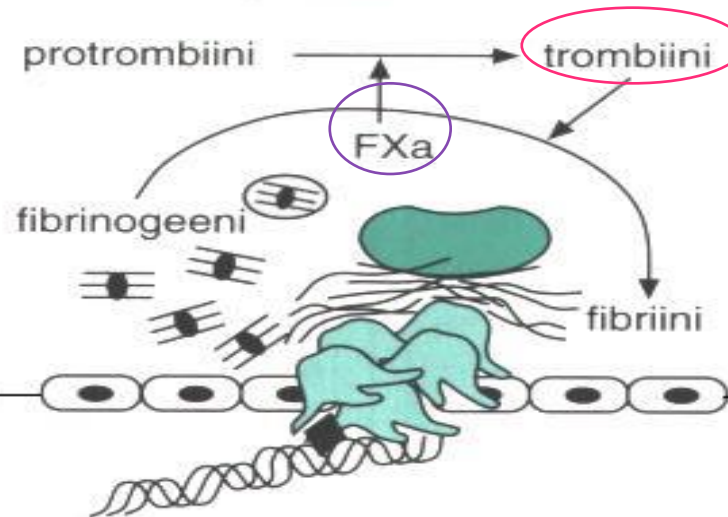
Asetyylisalisyylihappo
Dipyridamoli (Persantin^R)
Klopidogreeli (Plavix^R)
Prasugreeli (Efient^R)
Tikagrelori (Brilique^R)
GPIIb/IIIa estäjät

Varfariini (Marevan^R)
UFH ja LMWH (Fragmin^R, Innohep^R, Klexane^R)
Bivalirudiini (Angiox^R), Argatrobaani (Novastan^R)
Fondaparinuxi (Arixtra^R)
Dabigatraani (Pradaxa^R)
Rivaroksabaani (Xarelto^R), Apiksabaani (Eliquis^R)
Edoksabaani (Lixiana^R)

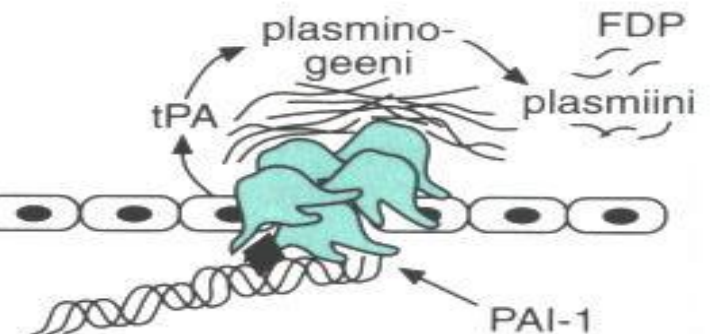
verihiutaleet ja suonenseinämä
adheesio ja aggregaatio



veren hyytyminen
fibrinogeenistä fibriiniksi



fibrinolyysi
tPA vastaan PAI-1



	Apiksabaani	Dabigatraani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Hyötyosuus	50%	3-7%	62%	66%, ruuan kera 100%
Munuaiseritys	27%	80%	50%	36%
eGFR	>15 ml/min	>30 ml/min	>15 ml/min	>15 ml/min
Annos munuaisten vajaatoiminnassa	15-30 ml/min 2.5 mg 1x2 Paino < 60 kg Ikä >80 v	30-50 ml/min 110 mg(150 mg) 1x2	15-40 ml/min 30 mg 1x1	15-50 ml(min 15 mg 1x1

Suorien antikoagulanttien indikaatiot ja uudet mahdollisuudet/varoiheet

- Eteisvärinä ja komplisoitumaton SLT/ KE¹
- Suuren valtimotukosriskin potilasryhmissä
 - ei trombofilioissa, esim. antifosfolipidisyndrooma (APS) - annosepävarmuus
 - ASA + rivaroksabaani (2.5 mg x 2) (COMPASS tutkimus)¹
- Dabigatraani soveltuu sinustromboosin hoitoon varfariinin veroisesti³
- Syöpäpotilaiden hoitoon ollaan suosittamassa DOAC-hoitoja
 - Ei GI- tai haimasyöpä
 - haaste: lääkeaineinteraktiot ja hatara hemostaasi syöpähoitojen jälkeen², stabiilin vaiheen harkinta

1. Eliquis, Lixiana, Pradaxa ja Xarelto valmisteyhteenvedot 2. Key et al. ASCO Clinical practise guideline update. J Clin Oncol 2019.,3. Reno et al. JAMA Neurology, 2019

Hyytyminen ja lääkehoito

Fysiologia

- Maksa tuottaa hyytymistekijät
- Munuaisten ja maksan vajaatoiminta altistavat itsenäisesti vuotokomplikaatioille
- Trombosyyttiestäjät vaikuttavat trombosyyttien eliniän (7 vrk)
- **Anemia** (raudanpuute) – vuoto-ongelmat ja anoksia vaikeutuvat
- Ravitsemus ja voimakas ali- ja ylipaino

Lääkevaikutus

- Hyytymistekijöiden funktio heikkenee
- Hyytymiseen vaikuttavat lääkkeet eliminoituvat munuaisten tai maksan kautta – > lääkevaikutukset ja -interaktiot voimistuvat
- Farmakodynaamiset vaikutukset ja trombosytopenia altistavat vaikealle verenvuodolle
- Vuoto-ongelmat ja verensiirrot lisäävät morbiditeettia ja mortaliteettia
- Imeytymishäiriö -> IV rauta
- Ennustamattomat lääkevasteet

Lääkevalinta

Antikoagulantti

- Dabigatraani
- Apiksabaani
- Rivaroksabaani
- Edoksabaani
- Varfariini
- LMWH

Etuja

- Antidootti, diabeetikot
- Tasainen farmakokinetiikka, munuaiseliminaatio vähäisin
- Useita indikaatioita, annosvariaatioita
- 1x1 vaihtoehto
- Seuranta, TTR – komplianssi-omahoito
- Raskaus, syöpä aktiivihoidossa

POTILASKORTTI SUORAN ANTIKOAGULANTIN KÄYTTÄJÄLLE

Pida tämä kortti aina mukana tapaturman tai äkillisen sairastumisen varalta ja näytä se hoitavalle lääkärille.

Sinulle on määrätty veren hyytymistä vähentävä eli veritulpan muodostumista ehkäisevä lääke lääkeriippymästä, jota kutsutaan suoriksi antikoagulantteiksi. Samoihin käyttötapoihin voidaan käyttää myös varfariinia (Marevan®). Tärkein käytännön ero varfariinin ja suorien antikoagulanttien välillä on, ettei

jälkimmäisten tehoa tarkisteta toistuvilla verikokeilla (INR-mittaus). Lääkärisi valitsee sinulle sopivan lääkkeen ja annostuksen, jota noudatetaan, elleivät muutokset terveydentilassasi anna aiheita muuhun. Ruokavalio ei vaikuta lääkkeen tehoon. Voit siis syödä sinulle sopivaa terveellistä monipuolista ruokaa.

TURVALLISEN HOIDON ONNISTUMISEKSI:

- **Pida** tämä kortti aina mukana tapaturman tai äkillisen sairastumisen varalta ja näytä se hoitavalle lääkärille.
- **Ota** lääke määrättyjen annosten mukaan aluksi lopettaa käyttäoä omatoimisesti.
- **Ilmoita** käyttämäsi lääke aina lääkärille tai hammaslääkärille.
- **Käytä** tulehduskipulääkkeitä tai asetyylisalisyylihappoa (ASA, "aspiriini") vain lääkärin määräyksestä. Tilapäisiin kipuihin voi käyttää parasetamolia.
- **Vältä** luontaistuotteita (rohdosvalmisteita ja ns. luonnonlääkkeitä), myös kalaöljyvalmisteita ("omega-

kapsleita"), koska niillä voi olla arvaamattomia yhteisvaikutuksia käyttämäsi lääkkeen kanssa.

- **Ota** yhteys hoitavaan lääkäriin tai ensiapuun ripuli- ja oksennustauoissa (lääkkeen imeytyminen häiriintyy) sekä odottamattomissa verenvuotoissa ja vammoissa.
- **Soita** hätänumeroon 112, jos saat runsaan verenvuodon, erityisesti jos siihen liittyy heikotusta.
- **Huolehdi** säännöllisesti lääkärintarkastuksista ja siitä, että sinulta määrätään 1-4 kertaa vuodessa veren hemoglobiini, trombosyytit sekä munuaisten ja maksan toimintakoe.

Nimi: _____

Henkilötunnus: _____

Hoitopaikka: _____

Hoitopaikan yhteystiedot: _____

Hoidon aihe

- ☐ Eteisvärinä
- ☐ Syvä laskimotukos
- ☐ Keuhkoembolia

Muu: _____

Määrätty antikoagulantti

- ☐ Apiksabaani (Eliquis®)
- ☐ Dabigatraani (Pradaxa®)
- ☐ Rivaroksabaani (Xarelto®)

Muu: _____

Lääkevahvuus: ____ mg. Annos ____ tablettia ____ kertaa vrk:ssa

Hoidon aloituspäivä: _____

Hoidon suunniteltu kesto

- ☐ Pysyvä
- ☐ 6 kk
- ☐ 3 kk
- ☐ 1 kk
- ☐ Rytminsiirtoon asti ja sen jälkeen 1 kk

Muu: _____

Laboratorioarvot hoitoa aloitettaessa

B-Hb ____ g/l P-ALAT ____ U/l

B-tromb ____ x 10⁹/l P-TT ____ %

P-krea ____ µmol/l P-APT ____ s

GFR ____ ml/min/1,73 m² P-INR ____



TÄRKEÄÄ TIETOA LÄÄKÄRILLE

Suoran antikoagulantin aloitusta harkitessasi

- annosta määrittäessäsi ota huomioon
- potilaan ikä
- tunnettu vuototapumus
- muut vuototoksia lisäävät seikat
- munuaisten ja maksan toiminta.

Järjestä kontrollikäynnit vähintään vuosittain.

Käyntien yhteydessä tarkista

- hoidon toteutuminen ja säännöllisyys
- mahdolliset tromboemboliset tapahtumat
- mahdolliset vuototapahtumat
- muut sairaudet ja lääkemutokset interaktioineen
- verenpaineen hyvä hoito
- perusverenkuvan ja trombosyytit
- P-krea, GFR, ALAT.

Tiheimpien kontrollien aiheita ovat

- GFR 30-60 ml/min/1,73 m²: yli 75-vuotias tai hauras potilas: munuaisten toiminnan ja muiden peruskokoiden tarkistus vähintään 6 kk välein
- GFR 15-30 ml/min/1,73 m²: munuaisten toiminnan ja muiden peruskokoiden tarkistus 3 kk välein
- tapauskohtaisesti muu sairaus, joka on saattanut vaikuttaa munuaisten tai maksan toimintaan
- anemia. Selvitä anemian syy ja korjaa raudanpuute
- antitromboottisten lääkkeiden yhteiskäyttö.

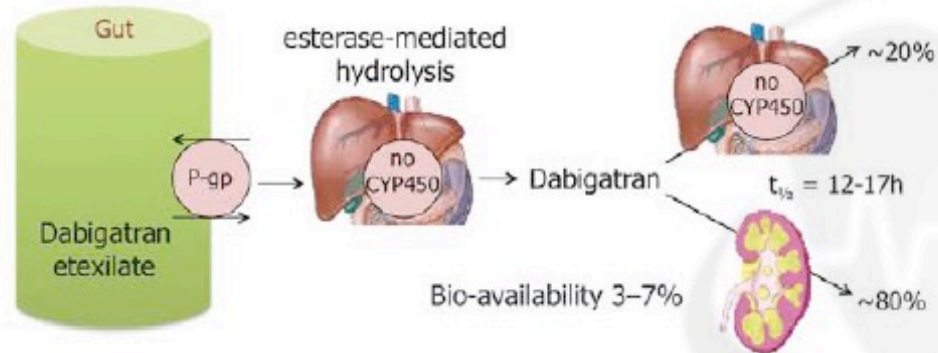
Menettely kirurgisten tai invasiivisten toimenpiteiden yhteydessä

perustuu potilaan yksilölliseen vuoto- ja tukosriskin arvioon. Osa pientoimenpiteistä ei edellytä antikoagulaation keskeyttämistä. Tarkista yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeen valmisteyhteenvedosta. Ongelmatilanteissa ota yhteys asiantuntijaan.

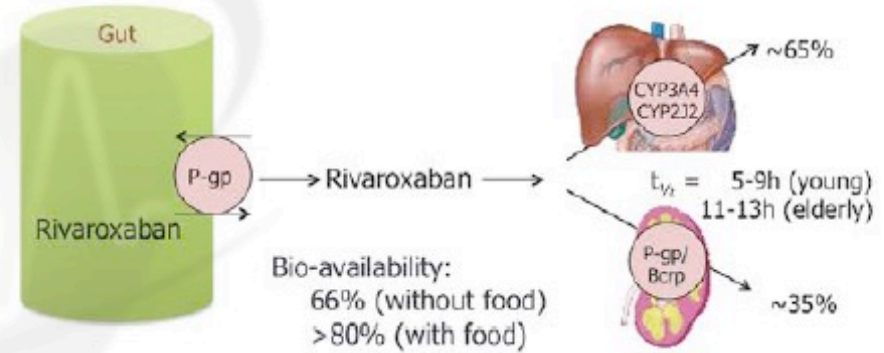
LISÄTIETOA: www.fincardio.fi (Suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinässä, EHRA:n keskeiset ohjeet)

Absorption and metabolism of NOACs

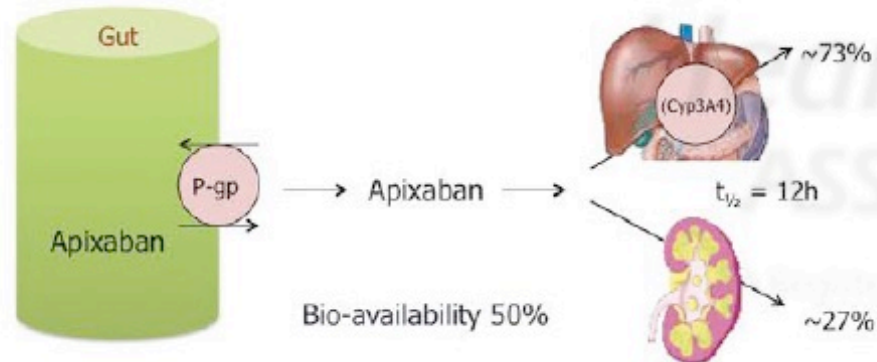
Dabigatran



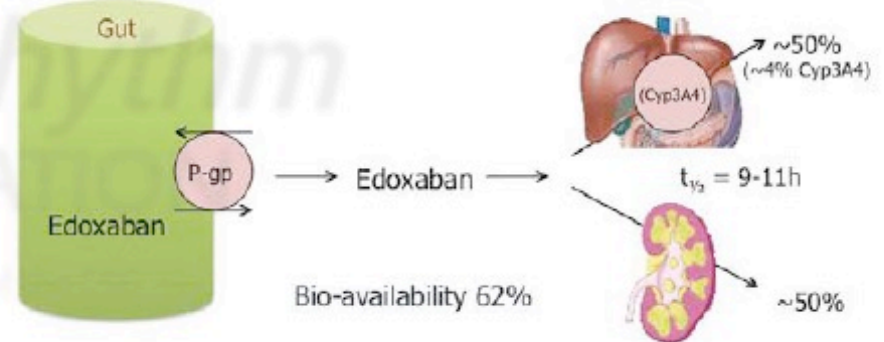
Rivaroxaban



Apixaban



Edoxaban



DOAC epävarmuustekijät

- Yksilökohtainen perusvaste –
sairauden ja muun lääkityksen
vaikutukset (PK/PD interaktiot)
- Komplikaation aikainen vaste:
 - Teho ja turvallisuus
 - Terveystalous (koska antidoottia todella tarvitaan?)
- Menettelytavat trauman, vuodon, hätäleikkauksen tai muiden invasiivisten interventioiden yhteydessä
- Syöpäpotilailla rajallinen kokemus

PK:n vaihtelu: huippu- (3 t) /
jäännöspitoisuus

- Dabigatraani 150 mg x2
 - 175 (117-235) µg/l **2.4 x**
 - 91 (61-143) 12 t **2.3 x**
- Rivaroxabaani 20 mg x 1
 - 215 (22–535) µg/l **24 x**
 - 32 (6-239) 24 t **40 x**
- Apiksabaani 5 mg x 2
 - 171 (91-321) µg/l **3.5 x**
 - 103 (41-230) 12 t **5.6 x**
- Edoksabaani 60 mg x1
 - 3,82 (!) (0,36-73,9) antiFXa IU/ml **20.5 x**
 - 0.60 (0,14–3,57) 24 t **25.5 x**

Tunnista komplikaatioille altistavat tilanteet

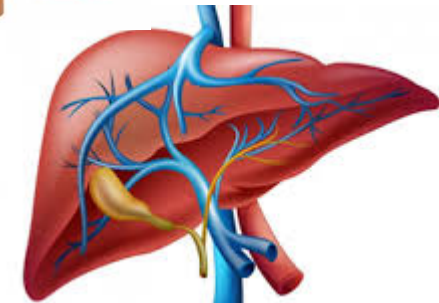
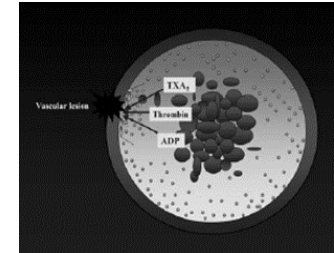
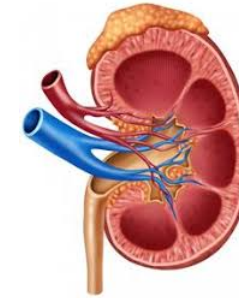
- Akutologia:
 - Suolistosairaudet
 - Vaikeat infektiot
 - Munuaisten vajaatoiminnan vaikeutuminen
 - Maksan vajaatoiminta, spontaaniTT% alentunut (INR>1.2)
 - Anemia, trombosytopenia
 - Hätäleikkaus
 - Vamma
- Verenpainetauti
- Monet perussairaudet
- Toipilasvaihe

Ohjeita annosteluvirheisiin

Unohtunut annos	1x2: ota annos 6t kuluttua suunnitellusta Jos ei onnistu jätä tuo annos väliin 1x1: ota annos 12 t kuluttua suunnitellusta Jos ei onnistu jätä tuo annos väliin
Kaksinkertainen annos	1x2: jätä seuraava annos väliin ja aloita 24 t kuluttua 1x2 1x1: jatka normaalisti
Epävarmuus lääkkeen otosta	1x2: jatka normaalia annostelua 1x1: ota annos ja jataka normaalisti
Yliannostus	Päivystysarvio

Miten ennakoin komplikaatioriskit?

1. Verenpaine
2. Lab - Verenkuva: anemia ja trombosytopenia
3. Ravitsemus, suoliston imeytymiskyky, obesiteetti
4. Maksa: spontaanisti matala TT%
5. Munuaiset
6. Komorbiditeetit
7. Farmakodynamiikka ja lääkeaineinteraktiot
8. Trauma
9. Valmistautuminen operaatioon
10. Jos kuitenkin tukos tai vuoto AK-hoidon aikana



1. VERENPAINE

Hypertensio altistaa vakaville verenvuotokomplikaatioille

- kallonsisäiset vuodot
- retroperitoneaaliset vuodot

Hypertensio altistaa munuaisvaurioille

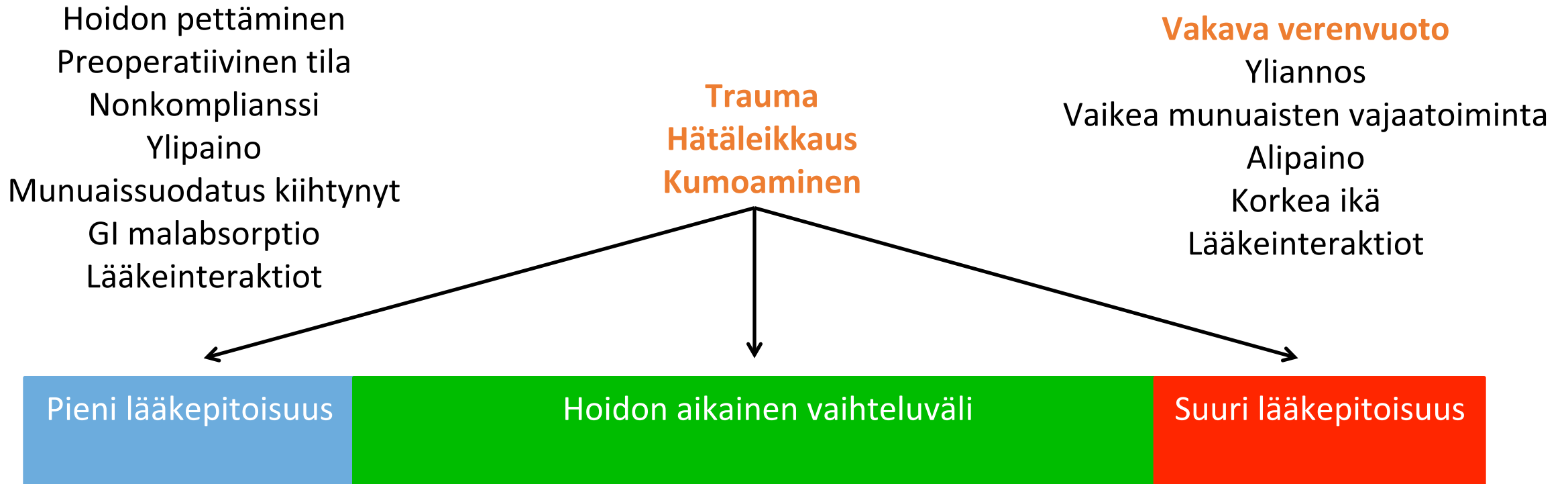


Hypertensio altistaa verisuonivaurioille ja tukoksille

- endoteelivauriot
- suonenseinämän sileälihasproliferaatio

Suolan saannin rajoitus
Terveellinen ruokavalio
Ylipainon välttäminen
Liikunta
Sovelias lääkitys

2. LABORATORIO: Miksi mittaisin lääkevaikutusta?



Lääkepitoisuus

LMWH – pienimolekyylinen hepariini, P-antiFXa

Dabigatraani – P- Dabi-Ta

Rivaroksabaani, Apiksabaani, Edoksabaani – aFXaRiv/Api/Edo

Laboratoriokokeet

- PVKT:
 - anemia, Hkr < 30%
 - trombosyytit (60-)100 x 10⁹/l
- INR
 - varfariinihoitoisella
 - TT% jos ei varfariinia
 - INR ja TT = turha lab-kustannus
- APTT
 - pitkän APTT:n syy on selvitettävä
- Hyyttek (8665)
- Mg ja Ca-ion
- VWFRCo, VWFAg, FVIII, FXIII...
- vähentynyt punasolumäärä (raudanpuute) huonontaa primaarihemostaasia
- trombosytopenia altistaa vuodoille, seuraa pop ja LMWH:n käyttäjillä (HIT)
- INR <1.5 suurissa toimenpiteissä, tarkista päivittäin alun toiplasvaiheessa
- Hyyttek on DIK paketti (TT,APTT, trombiiniaika, fibrinogeeni,AT3,FVIII,FiDD)
- Normalisoi, tarpeellisia hyytymisreaktioille
- Nopea hyytymistekijäanalyysi
- Hyytymisessä tärkeitä kationeja
- Erityistutkimuksia

Laboratoriokokeet ja DOAC 24/7

- TT, APTT, seulontatestit hyytymiselle
- Trombiiniaika
- Anti-FXa (LMWH)
- aFXaRiv/Api/Edo
- Voivat olla normaalit vaikka merkittävä DOAC vaikutus
- Jos normaali, ei dabigatraania verenkierrassa
- Jos pidentynyt -> P-Dabi-Ta, dabigatranipitoisuus
- Suuntaa-antava
- Spesifi

Eliquis, Lixiana, Pradaxa ja Xarelto valmisteyhteenvedot

3. K- eli Koagulaatiovitamiini ja protrombiinikompleksikonsentaatti (PCC)

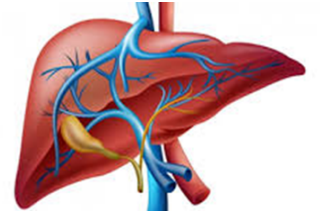
Saanti:

- Dieetti
- Imeytyminen
- Parenteraalinen nutritio
- Sappistaasi

Vrk tarve 0.15 mg



**Maksan
Hyytymistekijät
FII, FVII, FX (TT%),
FIX**



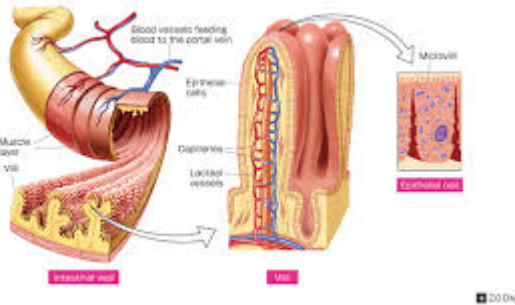
Verenvuodossa:

- **IV Konakion 1-5 mg**
- (PO samat annokset)
- **PCC valmiste**

Menetys:

- Alkoholismi
- Verenvuoto
- Laajakirjoiset antibiootit

- K-vitamiini edistää luun mineralisaatiota
- Vähentää dialyysipotilaan kolesterolia



4. MAKSA

Tuottaa hyytymistekijöitä

Tuottaa trombopoietiniä -> trombosyytit ($>60 \times 10^9/\text{ml}$)

Eliminoi hyytymistekijöitä (LRP-reseptori: esim. FVIII, FiDD)

Hyödyntää K-vitamiinia



Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

Säätää aineenvaihduntaa,
Aminohappoja,
Sokeritasapainoa,
Hormonituotantoa,
Rasva-aineenvaihduntaa
Varastoi rautaa
Fagosytoi haitallisia aineita

Huolehtii lääkeaineiden metaboliasta

Farmakogenetiikka, CYP-entsyymijärjestelmä

K = KOAGULAATIOVITAMIINI

- K-vitamiinin annosta on hyötyä
 - Maksapotilaalla yleensä, dg testi iv K-vitamiini
 - Dietaariset ongelmat, alkoholismi, laajakirjoiset antibiootit
 - Verenvuodon yhteydessä AK-potilaalla, operaatiosta toivuttaessa, sappistaasi, imeytymishäiriö
 - Gastric bypass
 - Vuotoherkässä tilanteessa on syytä normalisoida maksan K-vitamiiniriippuvaliset hyytymistekijät **ProtrombiiniKompleksiKonsentraatilla, PCC** (Octaplex/Cofact) – soveltuvat myös FXa-estäjien kumoamiseen
- Annos yleensä Konakion 1-5 mg (10mg) iv / po
- K-vitamiinin vrk-tarve on 0.1-0.2 mg

5. MUNUAISET

Verenpaineen ja kudometabolian
ja neste-, pH-, suolatasapainon säätely

Urean ja muiden toksiinien
poisto elimistöstä



Erytropoietinin tuotanto
anemian korjaus

Lääkkeiden eliminaatio

Käyttö vasta-aiheista / ei suositella (DOAC:n pitoisuus nousee keskimäärin luokkaa 1.7-2.6x)

- ☐ dronedaroni
- ☐ HIV-proteaasin estäjät kuten ritonaviiri, sakinaviiri
- ☐ itrakonatsoli
- ☐ ketokonatsoli
- ☐ posakonatsoli

- ☐ ribosiklibi
- ☐ siklosporiini
- ☐ takrolimuusi (erityisesti dabigatraani)
- ☐ vorikonatsoli

Käyttöä vältettävä / varottava (DOAC:n pitoisuus nousee keskimäärin luokkaa 1.3-2.0x)

- ☐ amiodaroni
- ☐ aprepitantti
- ☐ diltiatseemi
- ☐ erytromysiini
- ☐ flukonatsoli
- ☐ fosaprepitantti
- ☐ imatinibi
- ☐ isavukonatsoli
- ☐ kinidiini
- ☐ klaritromysiini

- ☐ kritsotinibi
- ☐ naprokseeni (myös farmakodynaaminen yhteisvaikutus)
- ☐ netupitantti
- ☐ nilotinibi
- ☐ rolapitantti (dabigatraani)
- ☐ tikagrelori (dabigatraani; kaikkien kanssa farmakodynaaminen yhteisvaikutus)
- ☐ venetoklaksi
- ☐ verapamiili

8. TRAUMA

Pään, kaulan, niskan ja
abdomenin vammat ovat aina
hätätiloja antikoaguloidulla potilaalla

Hoito on tiimityötä
Anestesiologi
Verensiirrot
Kirurgi
Toimenpideradiologi
Hyytymishäiriöiden asiantuntija



Vamma aiheuttaa
hyytymisaktivaation
Hyytyminen käynnistää
paranemisreaktion

Antikoagulaation tauotus suurissa tai vaikeissa
vuodoissa, pään ja GI-alueen vuodot

9. VALMISTAUTUMINEN OPERAATIOON

Suorat antikoagulantit (DOAC)- pääperiaatteita tauotuksessa

- Tauotus riippuu toimenpiteen laajuudesta, hemostaasin vaatimuksista,
- Tauko pitenee munuaisten vajaatoiminnassa
- **Dabigatraani:** tauko 2-7 vrk (**P-Dabi-Ta**)
 - munuaistoiminta
- **Rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani:** tauko (**P-aFXaRiv/Api/Edo**)
 - pienessä toimenpiteessä 24 t
 - suuressa 48 t
- Postop LMWH (**P-antiFXa**) useita vuorokausia suurten leikkausten yhteydessä, siirtyminen vasta stabiilissa vaiheessa, DOAC ei ole sairaalaprofylaksia

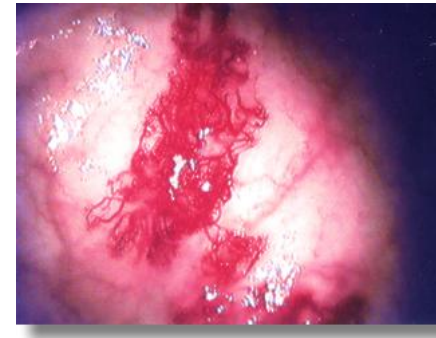
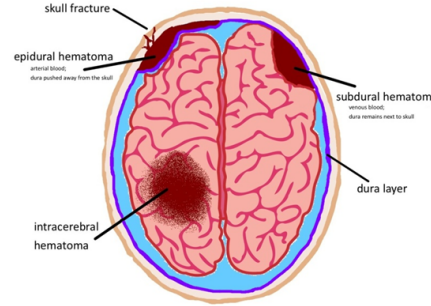
www.hematology.fi/hyytymishäiriöt

Vuotoriski vaakakupissa

- Anemia ja trombosytopenia
- TT% <60, K-vitamiinin vaje
- Hypertensio
- Antitrombootit
- Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet, NSAID, SSRI, melatoniini...
- Lääkeainenteraktiot
- Hemostaasin häiriöt ja koagulopatiat
- Maksan ja munuaisten vajaatoiminta
- Selvitä ja korjaa preop (iv rauta), ITP hoidot
- K-vitamiinitarve 0.15mg/vrk, absorption/IV
- Normotensio
- Tauota käyttöaiheen mukaisesti (2-5 pv), siltaterapia suuren tukosriskin potilaalle
- Preop klinikalla tauotus/lopetus
- Elektiivinen konsultaatio ja hoito-ohjeet, esim. hemofilia ja VWD
- Trombosyytit, TT%, APTT, Ca, Mg, uremia, dialyysitarve



Verenvuoto



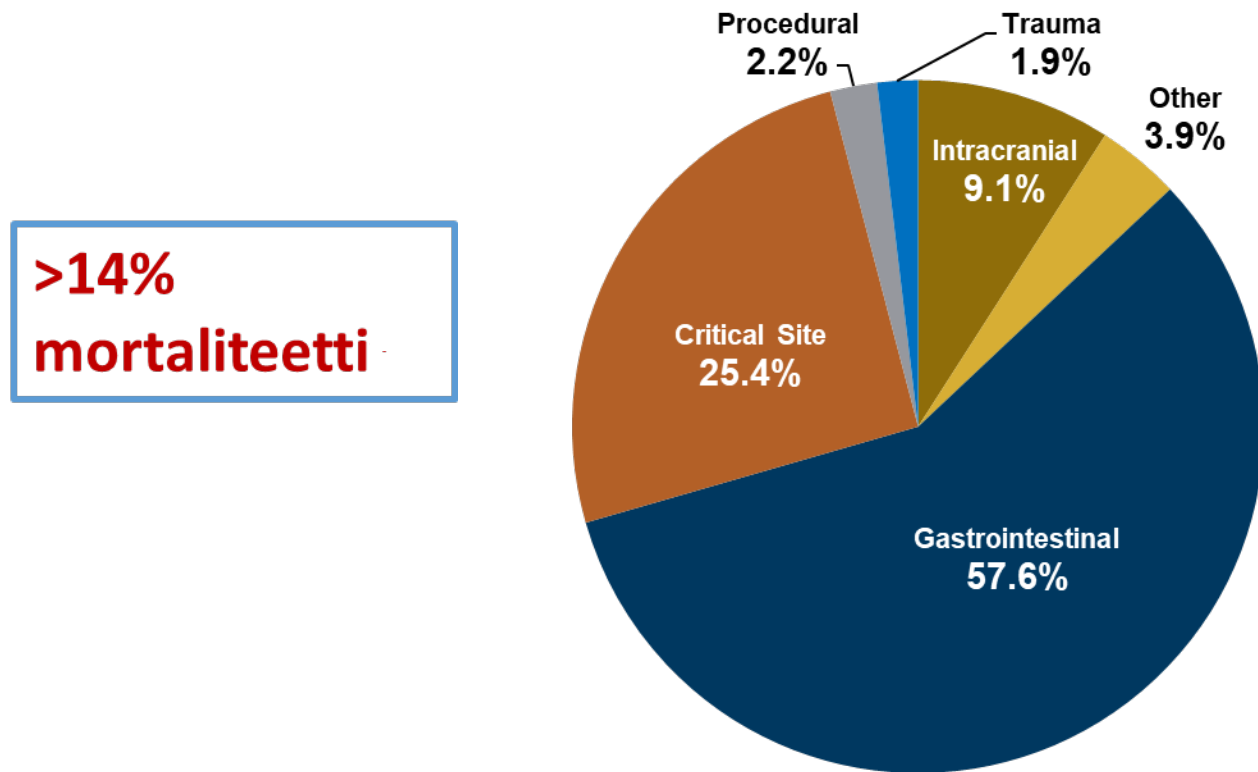
- Yleisimpiä aiheuttajia
 - Perussairaudet: **verenpainetauti**, munuaisten ja maksan vajaatoiminta, anemia ja verihiutaleiden toimintaviat, syöpä, hematologiset sairaudet
 - Lääkkeet: veren hyytymisen estäjät, tulehduskipulääkkeet, masennuslääkkeet...
 - Kirurgiset/invasiiviset toimenpiteet
 - Massiivit verensiirrot...
- Harvinaisia perinnöllisiä hyytymistekijävajeita (esim. hemofilia ja von Willebrandin tauti)
 - Keskitetty hoito ja aina hematologin konsultaatio



© Can Stock Photo - csp8324922

FXa estäjiin liittyvien sairaalahoitoisten verenvuotojen kohde (ennen v. 2017)

Vakavien verenvuotojen esiintyvyys = 3.3%

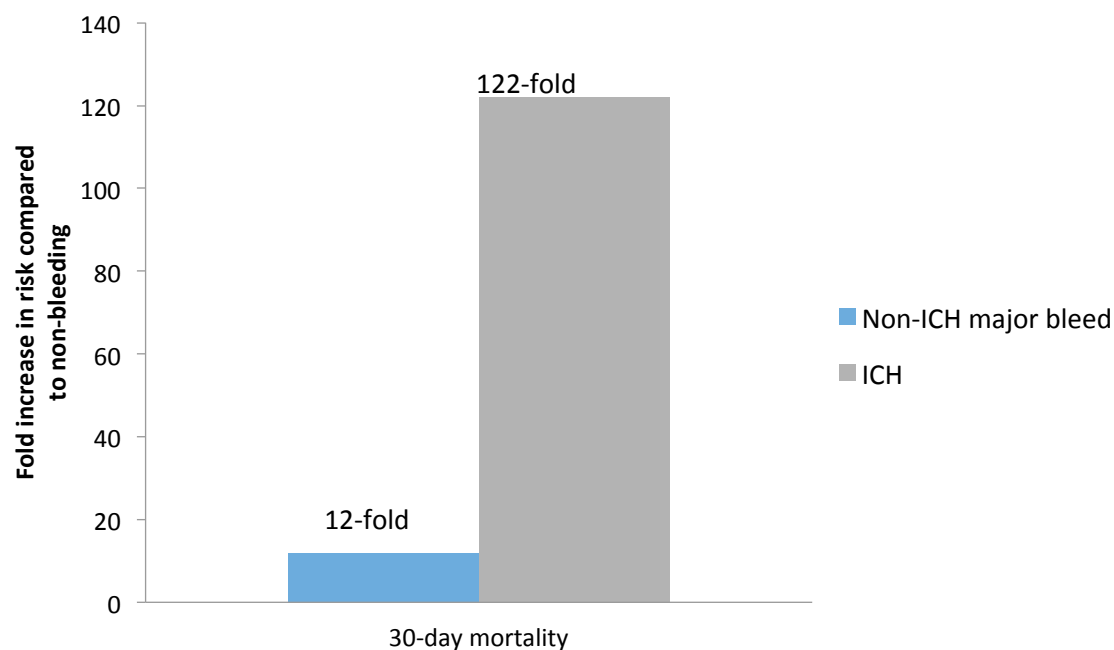


Syöpäpotilailla vuotoja on 2-3 x
myös LMWH:lla, vrt ei syöpää
Erityisesti GI-syövät
haimasyöpä
urogenitaali-syövät
metastasoituneet syövät

Observational database analysis of major bleeding in AF patients on FXa inhibitors,
based on MarketScan Commercial and Medicare Databases (N=92,949)

Deitelzweig S et al. *J Med Econ.* 2017;20:1217
Held C et al. *Eur Heart J.* 2015;36:1264

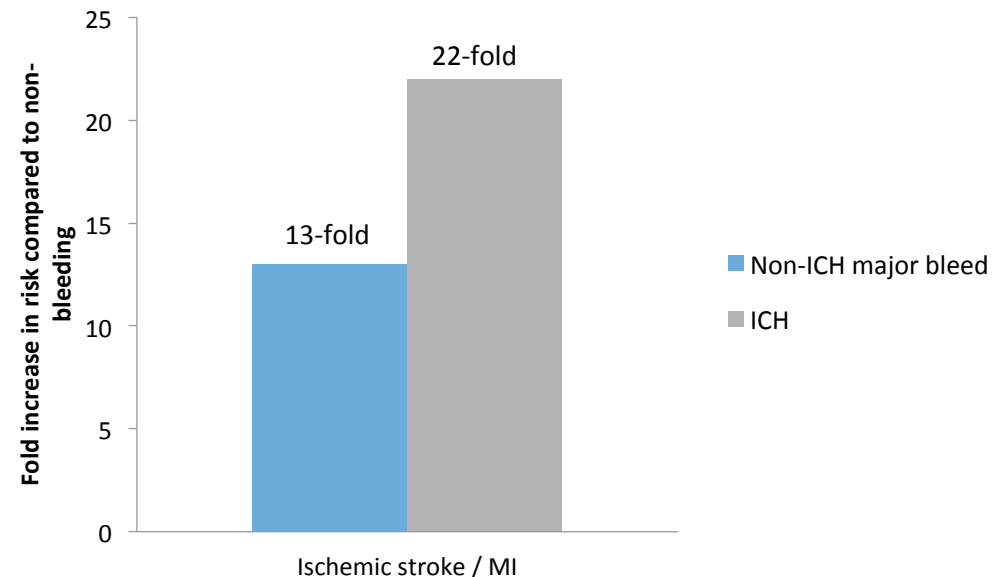
Vakavan verenvuodon mortaliteetti 30 pv:ssä verrattuna jos vuotoa ei ilmene^{1,a}



^aARISTOTLE tutkimus eteisvärinäessä, apiksabaani
Kokonaiskuolleisuus = 7 % (1272/18201)²

Vakavan verenvuodon jälkeinen iskeeminen aivohalvaus ¹⁻³

ARISTOTLE^{1,a}



^aIskeemisen aivohalvauksen ilmaantuvuus = 1.85% (337/18201)
ja syäninfarktin = 1.05% (192/18201)⁴

1. Held C et al. *Eur Heart J*. 2015;36(20):1264-1272. 2. Nielsen PB et al. *Circulation* 2015;132(6):517-525. 3. Sengupta N et al. *Am J Gastroenterol* 2015;110(2):328-335. 4. Granger CB et al. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992.

Kumoamisen mahdollisuudet

Vakava verenvuoto: maksimaalinen tukihoito (DOAC tauotus/lopetus, lokaalinen hemostaasi, volyymiresuskitaatio, transfuusio)

Strategia

Poisto

Esimerkki

Aktiivihiiili

Hemodialyysi (dabigatraani)

Ohittaminen

Protrombiinikompleksi konsentraatti (**PCC**) (Octaplex, Cofact)

aPCC

(rFVIIa, Novoseven)

Antidootti

Idarusitsumabi (dabigatraani)

Andeksaneetti (FXa estäjät)

Myyntilupa 4.5.2018 FDA ja 26.4.2019 EMA

HUS Apteekin v. 2018 käyttömääriä – PCC ja idarusitsumabi

- PCC; Octaplex+Cofact
(460 € / 500 IU)
- 9790 annosta
(250 + 500 + 1000 IU)
- Praxbind (2500 €/5 g)
- 120 annosta
(5 g x 1-2)

Idarusitsumabi (Praxbind®): antidootti dabigatraanin (Pradaxa®) antikoagulaatiovaikutuksen kumoamiseen

Kansallinen suositus 12/2015

Annostus: 5 g (2 x 2,5 g/50 ml) i.v. 5-10 minuutin välein, annoksen voi tarvittaessa uusia 24 tunnin (t) kuluttua, jos dabigatraania palautuu verenkiertoon vakavassa kumulaatiossa.

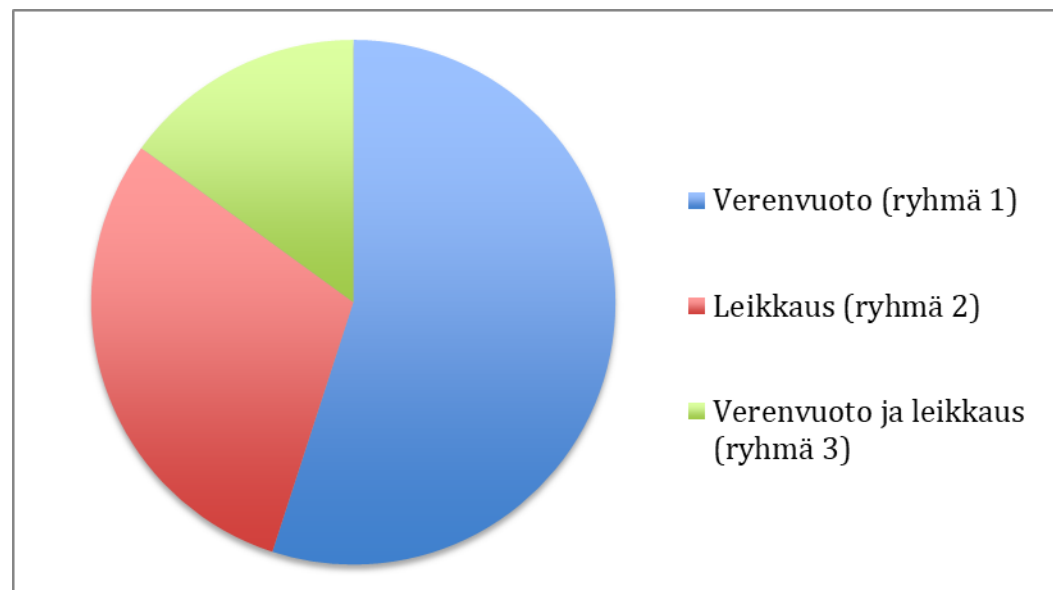
Indikaatiot:

- Jos dabigatraanin lääkevaikutus on todennäköinen ja se on kumottava nopeasti:
 - henkeä uhkaava tai hallitsematon vakava, invalidisoiva verenvuoto (esim. kallonsisäinen vuoto, retroperitoneaalivuoto, silmän sisäinen vuoto)
 - hätäleikkaus tai kiireellinen invasiivinen toimenpide
- Idarusitsumabi on aiheen ainakin, jos dabigatraanin otosta alle 15 t, munuaisten vajaatoiminta on merkittävä (eGFR < 50 ml/min) tai on kehittynyt akuutti munuaisten tai maksan vajaatoiminta.
- Jos aika lääkkeen otosta on yli 24 t, dabigatraanin antidootista ei liene hyötyä, ellei lääkkeen epäillä kumuloituneen esim. munuaisten vajaatoiminnassa (eGFR < 50 ml/min).

Työryhmä:

Elina Armstrong (HYKS), Veli-Pekka Harjola (HYKS), Lara Harrison (TAYS), Juha Huhtakangas (PPSHP), Harri Hyppölä (KYS), Anne Kuitunen (TAYS), Päivi Kärjä-Koskenkari (OYS), Riitta Lassila (HYKS), Timo Lauri (OYS), Panu Mentula (HYKS), Pirjo Mustonen (KSSHP), Jukka Putaala (HYKS), Marko Vesanen (TYKS)

Idarusitsumabin käyttö: Satunnainen potilasotos (n=20) v. 2016-2017, HUS



Kokonaiskuolleisuus
25%
Leikkausryhmässä 0%

Ryhmä 1 (n=11), spontaanien tapahtumien osuus 91% (n=10)

Ryhmä 2 (n=6), spontaanien tapahtumien osuus 50% (n=3)

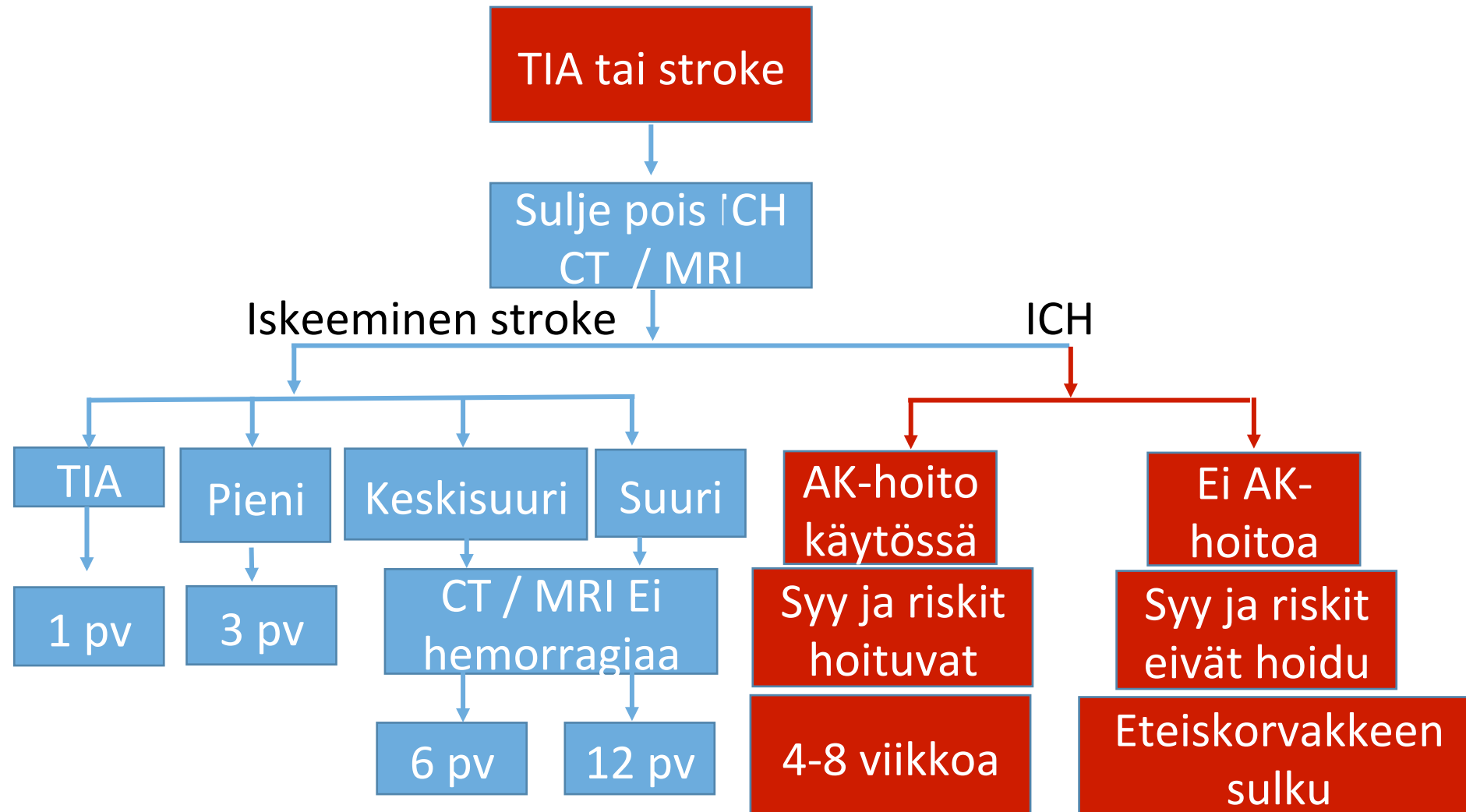
Ryhmä 3 (n=3), spontaanien tapahtumien osuus 33% (n=1)

HUS Apteekin lähtöaineisto n = 60
Haatainen H-K ym. SLL arviossa

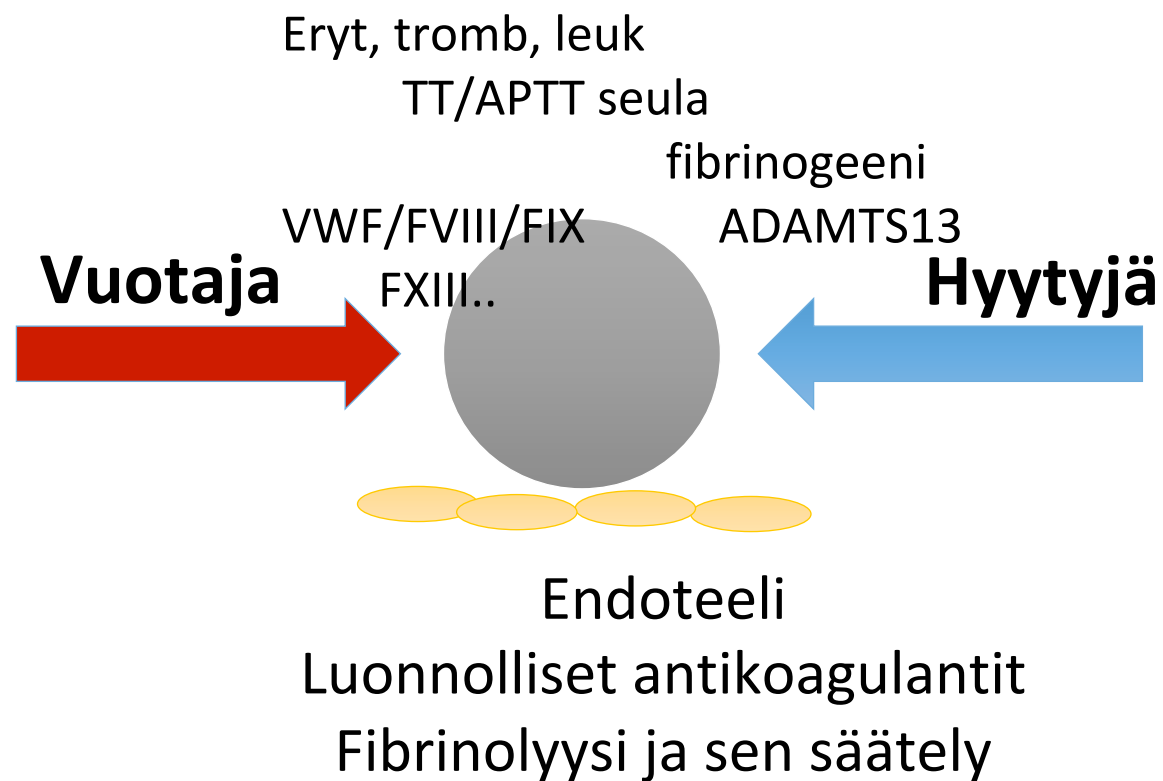
Ydinasiat dabigatraanin kumoamisessa

- Spontaani verenvuoto dabigatraani-hoidon aikana on vakava tila, johon liittyy merkittävää kuolleisuutta annetusta idarusitsumabi-hoidosta huolimatta
- Alkoholismi ja hoitamaton anemia ovat merkittäviä kuolleisuuden riskitekijöitä vakavassa verenvuodossa, jota yritetään hoitaa dabigatraain antidootilla idarusitsumabilla
- 30 % ei otettu hyytymisen laboratoriotutkimuksia
- Kansallisen idarusitsumabihoidon suosituksen tunnettavuutta ja tärkeiden laboratoriotutkimusten ottoa on syytä parantaa
- Päivystyskirurgisten toimenpiteiden turvallinen suorittaminen idarusitsumabin yhteydessä on merkittävä ja erinomainen tulos

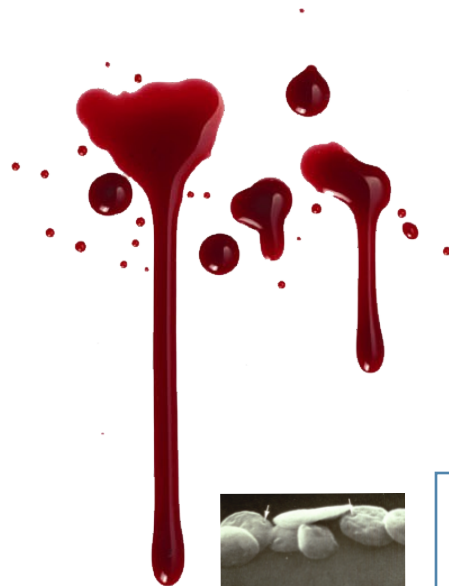
AK-hoidon aloittaminen TIA/iskeemisen aivohalvauksen (stroke) tai kallonsisäisen verenvuodon (ICH) jälkeen



Hyytymisen tasapainoilu



HEMOSTAASIN TASAPAINO



punasolut
trombosyytit

Terve kudokse
Puhtaat haavapinnat
Kirurginen hemostaasi

Hyytymistekijät
P-TT ja APTT

pH, lämpötila
 Ca^{2+} , Mg^{2+}

Fibrinolyysin
kontrolli

Hb 100 g/l, tromb $100 \times 10^9/l$

