

Vuotokomplikaatioiden hoito antikoagulaation aikana

ANNE KUITUNEN

ELINA ARMSTRONG

Tiivistelmä

Antikoagulanttihoidoihin liittyvien verenvuotojen, erityisesti vakavien ja henkeä uhkaavien, hoito on suuri haaste. Pienten ja kohtalaisten verenvuotojen hoito kulkee normaalin hoitoprotokollan mukaisesti; ylläpidetään veritilavuus, tarvittaessa siirretään punasoluja, plasmää ja verihiiutaleita sekä komprimoidaan vuotokohtaa tai tyrehdytetään vuoto joko kirurgisesti tai toimenpideradiologisesti. Henkeä uhkaavien verenvuotojen hoitoon kuuluu antikoagulaation kumoaminen. Mahdollisuuksien mukaan vähennetään myös elimistössä olevaa antikoagulanttipitoisuutta.

Sairaalakohtaisten verenvuodon hoito-ohjeiden laatiminen on suositeltavaa. Selkeiden toimintaohjeiden tulisi olla helposti saatavilla hätätilanteissa. Suomen hematologiyhdistyksen verkkosivuille (www.hematology.fi) on kerätty HUSin suosituksia ja muita aiheeseen liittyviä hyödyllisiä linkkejä.

Johdanto

Antikoagulaatiohoito lisää verenvuodon vaaraa. Käytettäessä varfariinia estämään aivohalvauksia ilmenee kallonsisäisiä verenvuotoja 0,38 %:lla, kaikkia suuriksi luokiteltavia verenvuotoja 3,36 %:lla ja pieniä verenvuotoja 5,4 %:lla vuodessa (1, 2). Varfariinihoitoon liittyvää verenvuodon vaaraa lisäävät korkea ikä, veren hyytymiseen vaikuttavat muut lääkkeet, INR-arvo yli 4 sekä lukuisat potilaan lisäsairaudet ja kliiniset ominaisuudet, kuten anemia, maksan, munuaisten ja sydämen toimintahäiriö (3). Vuotokomplikaatioiden vaaraa voidaan arvioida yksinkertaisten kliinisten tietojen perusteella (esim. HAS-BLED-pisteytys).

Suoravaikuttiset antikoagulantit apiksabaani ja riva-roksabaani ovat hyytymistekijä X:n estäjiä, kun taas dabigatraani on suora trombiinin estäjä. Ne estävät fibriniin muodostumista ja muiden hyytymistekijöiden aktivaatiota. Ne toimivat hyytymän pinnassa ja edistävät myös fibrinolyysia. Näille lääkeaineille ei rutiinisti käytetä INR-mittauksen kaltaista lääkevaikutuksen ilmaisijaa, eikä suorien antikoagulanttien käyttäjien seuranta ole yhtä vakiintunutta kuin varfariinin käyttäjien. Suoriin antikoagulantteihin liittyvät verenvuodot vaihtelevat eri käyttöaiheissa. Aivohalvauksen estossa suoriin antikoagulantteihin liittyy vähemmän suuria verenvuotoja kuin käytettäessä varfariinia (OR 0,87, 95 % CI 0,78–0,97) (4). Erityisesti kallonsisäisiä verenvuotoja raportoitiin dabigatraanilla vähemmän kuin varfariinilla (0,10 %:lla vuotta kohden) (2). Vuotokomplikaatiot ovat myös vähäisemmät käytettäessä suorilla antikoagulantteilla laskimotukosten hoitoon (OR 0,68, 95 % CI 0,47–0,98); erityisesti vuotoja on vähemmän hyytymistekijä Xa:n estäjillä verrattuna varfariiniin (OR 0,57, 95 % CI 0,43–0,76) (5). Vaikeita verenvuotokomplikaatioita esiintyi suorilla antikoagulantteilla vähemmän kuin varfariinilla (6, 7).

Suorien antikoagulanttien vuotovaaraa lisää erityisesti korkea ikä ja munuaisten vajaatoiminta. Samoin verenvuotoja voi olla enemmän akuuteissa tilanteissa, kuten tromboosiprofylaksin aikana lonkkaleikkauksen jälkeen, akuutissa koronaarisyndroomassa tai äkillisesti sairastuneilla sisätautipotilailla (8). Tämän vaaran aiheuttavat mm. äkilliseen sairastumiseen liittyvä munuaisten vajaatoiminta ja infektiot (9). Lisäksi suoriin antikoagulantteihin voi liittyä varfariiniin verrattuna lisääntynyt suolistoverenvuotojen vaara (10).

Hepariinivalmisteiden käyttöön laskimotukosten estossa liittyy myös jonkin verran verenvuotoja. Suurien vuotojen vaara on samaa luokkaa käytettäessä pienimolekyylisiä hepariineja tai fraktioimatonta hepariinia laskimotukosten estoon tehohoitopotilailla (RR 0,99, 95 % CI 0,77–1,28)(11). Kriittisesti sairas potilas voi joutua vuotovaaraan käytettäessä laskimotukosten estoon normaaleja annoksia pienimolekyylisiä hepariineja. Munuaisten toiminnan huonontuessa – esimerkiksi sepsiksen, kuivumisen tai NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä – pienimolekyylisiä hepariineja kumuloituu elimistöön ja siten verenvuodon vaara lisääntyy.

Hoitoa vaativa verenvuoto

Kliinisiä tutkimuksia varten on määritelty kriteerit leikkauksiin liittymättömistä suurista verenvuodoista (12). Vakava verenvuoto voi olla henkeä uhkaava eli kuolemaan johtava, aiheuttaa oireita kriittisellä alueella kuten kallon sisällä, selkäydinkanavassa, silmän sisällä, retroperitoneaalisesti, nivelen sisällä, perikardiumissa tai aiheuttaa aitiopaino-ireita lihaksen sisällä. Myös hemoglobiinipitoisuuden lasku enemmän kuin 20 g/l tai yli kahden punasoluyksikön siirto luokitellaan suureksi veren menetykseksi. Näitä samoja kriteereitä voitaneen käyttää ohjeellisina aiheina myös antikoagulaatiohoidon kumoamiseen verenvuodon yhteydessä. Verenvuodon henkeä uhkaava luonne määrittää hoidon kiireellisyyden ja nopeuden.

Antikoagulanttihoitoon liittyvän verenvuodon yhteydessä on antikoagulaation kumoamisen lisäksi huolehdittava hemostaasin yleisistä edellytyksistä. Veri tarvitsee hyytyäkseen punasoluja. Yleisesti hematokriittitasoa 30 % pidetään veren hyytymisen kannalta riittävänä. Veren hyytymisen kannalta riittävä verihiiutaleiden määrä vaihtelee kliinisen tilanteen mukaan. Septisillä tehohoitopotilailla verenvuotojen yhteydessä verihiiutaleiden määrä pyritään pitämään yli 50 x 10⁹/l. Mainitut hematokriitti- ja verihiiutaleitasot ovat suuntaa antavia ohjeistuksia. Kliiniset vuototilanteet ratkaisevat kulloisetkin tavoitteet (13, 14). Veri hyytyy vain, jos siinä on hyytymiseen tarvittavia kalsium- ja magnesiumioneja fysiologinen määrä (15). Lisäksi hypotermian ja asidoosin korjaaminen edesauttavat veren hyytymistä. Hyytymistekijäkorvauksissa tavoitellaan seuraavia laboratorioarvoja: INR-arvo alle 1,5 (TT yli 50 %), fibrinogeenipitoisuus yli 1,5–2 g/l ja jos määritys on saatavilla, hyytymistekijä XIII-pitoisuus yli 60 % (16). Verenvuoto on mahdollisuuksien mukaan tyrehdytettävä angioradiologisesti, leikkauksen avulla ja käyttämällä paikallishemostaaseja. Vuotaneen verimäärän aiheuttamat paineoireet on tarvittaessa hoidettava, jos mahdollista, poistamalla vuotanut veri kudoksista (esim. kallon sisäisissä verenvuodoissa). Vuodon korvaukseen kuuluu oleellisesti veritilavuudesta ja diureesin ylläpidosta huolehtiminen.

Yhteisvaikutukset

Antikoagulanttihoitoon yhdistetty trombosyyttien toimintaa estävä lääkitys suurentaa verenvuotovaaraa. Näitä lääkkeitä ovat ASA, dipyridamoli, klopidogreeli, prasugreeli ja tikagrelori. Yleensä trombosyyttien toimintaa estäviä lääkkeitä ei käytetä yhdessä antikoagulanttien kanssa, mutta erityistilanteissa joudutaan käyttämään kombinaatioita, kuten suuren tukosriskin potilailla, akuutin koronaarisyndrooman tai neuroangiologisten toimenpiteiden yhteydessä, tai jos syntyy tukostapahtuma lääkityksen aikana. Nämä potilasryhmät vaativat huolellista antikoagulaatiohoidon suunnittelua ja seurantaa. Verenvuotovaaraa lisäävät myös NSAID-ryhmän tulehduskipulääkkeet, serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SSRI, SNRI) ja noradrenaliinin metaboliaan vaikuttavat kipulääkkeet

(esim. tramadoli). Varfariinin kohdalla yhteisvaikutukset entsyymi-inhibiittoreiden ja -induktoreiden sekä antibiootien kanssa tulee tiedostaa SFINX-tietokannassa on kattava luettelo varfariinin tehoon vaikuttavista lääkkeistä.

Suorilla antikoagulanteilla on vähemmän yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa kuin varfariinilla. Merkittävät yhteisvaikutukset tulee kuitenkin huomioida näitä antikoagulantteja käytettäessä, koska näillä lääkkeillä ei ole rutiinisti käytettävissä INR-mittauksen kaltaista lääkevaikutuksen ilmaisijaa. Erityisesti tulee varoa yhteisvaikutuksia P-glykoproteiinin (P-gp) ja CYP3A4:n estäjiä käytettäessä (esim. verapamiili, kinidiini, amiodaroni) (9). Ajankohtaiset yhteisvaikutukset löytyvät SFINX-tietokannasta.

Varfariinihoitoon liittyvän verenvuodon hoito

Varfariini heikentää K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden (II, VII, IX ja X) ja luonnollisten antikoagulanttien proteiini C ja S aktiivisuutta. Varfariinin vaikutusta veren hyytymiseen monitoroidaan INR-määrittäyksillä. Akuutissa verenvuodossa pyritään varfariinin kumoamisella saamaan INR-arvoon alle 1,5 (TT yli 50 %). Vakavan verenvuodon yhteydessä varfariinin antikoagulaatio kumotaan antamalla sekä K-vitamiinista riippuvaisia hyytymistekijöitä protrombiinikompleksikonsentraattina (PCC) että K-vitamiinia. Plasmavalmiste ei riitä kumoamaan akuutisti vuotavan potilaan varfariinihoitoa, koska vuodossa samanaikaisesti menetetään edelleen plasmata ja sen sisältämiä hyytymistekijöitä. Vuotamattomalla potilaalla plasmavalmistetta tarvittaisiin 20–30 ml/kg kumoamaan varfariinin vaikutus (17).

Varfariinihoidon aloitusta arvioidaan uudelleen vasta, kun uusia toimenpiteitä verenvuodon suhteen ei tarvita ja hemostaasi on vakiintunut. Jos varfariinihoidon aihe on selkeä ja potilaalla arvioidaan olevan suuri tromboosiriski, antikoagulanttihoito aloitetaan asteittain, esimerkiksi pienimolekyylisellä hepariinilla annosta asteittain nostoen. Yleensä tällöin riittää profylaktinen tai puolikas hoitoannos. Pienimolekyylistä hepariinihoitoa jatketaan kunnes tilanne on vakiintunut; varfariini aloitetaan vasta stabiilissa vaiheessa hepariinisuojuksessa, jota jatketaan kunnes INR on saavuttanut hoitotason.

Suoriin antikoagulantteihin liittyvän verenvuodon hoito

Vaikka suorat antikoagulantit eivät rutiinisti vaadi laboratorioseurantaa, voi vuototilanteissa olla kuitenkin tarpeellista arvioida lääkkeiden pitoisuuksia. Mittaamisen ja mittaustuloksen arvioinnin kannalta on näytettä otettaessa oleellista tietää edellisestä lääkeannoksesta kulunut aika ja kliininen tilanne. Tällä hetkellä lääkevaikutuksen mittaamisella saadaan suuntaa antavaa tietoa siitä, onko lääkevaikutusta havaittavissa vai ei, tai onko lääke kumuloitunut. Toistaiseksi ei ole riittävästi tietoa, minkälaisiin mitattaviin lääkevaikutuksiin pyrittäisiin hoidettaessa potilaita näil-



lä antikoagulantteilla. Seulontakokeina käytetyt P-APTT ja P-TT ovat epäherkkiä eivätkä välttämättä kuvaa vuoto-riskiä, sillä näiden lääkkeiden antikoagulaatiovaikutus on tehokas myös hyytymän pinnassa ja kudostasolla. Tavanomaisista hyytymisarvoista trombiiniaikaa (P-Trombai) ja aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (P-APTT) voidaan käyttää suuntaa antavasti dabigatraanin vaikutuksen arvioinnissa, ja vastaavasti anti-FXa-aktiivisuutta apiksabaanin ja rivaroksabaanin vaikutuksen arvioimiseksi. Plasman dabigatranipitoisuutta kuvaa trombiiniaikaan perustuva menetelmä (P-Dabi-Ta), kun taas apiksabaanin (P-aFXaApi) ja rivaroksabaanin (P-aFXaRiv) pitoisuusmittaukset perustuvat anti-FXa-menetelmään. On kuitenkin huomioitava, että suorat antikoagulantit häiritsevät useita hyytymistestejä, kuten INR-mittausta (18, <http://huslab.fi/ohjekirja/>).

Vakavan verenvuodon yhteydessä käytetään ensisijaisesti spesifistä antidoottia silloin kun se on saatavilla, ja hemostaasia pyritään tukemaan antamalla potilaalle heti antifibrinolyttinä traneksaamihappoa. Plasmavalmisteesta ei ole hyötyä suorien antikoagulaation vaikutuksen kumoamisessa akuutisti vuotavalla potilaalla, koska potilaan verenkierrossa runsaana olevat suorat antikoagulantit estävät myös plasmavalmisteesta siirrettyjen hyytymistekijöiden aktivoitumisen. Sen sijaan hyytymisen aktivoimiseksi annetaan hyytymistekijöitä konsentraatteina (PCC). Näiden hyöty hemostaasin palauttamisessa suoriin antikoagulantteihin liittyvissä vuotoissa perustuu kuitenkin lähinnä eläimillä ja vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehtyihin tutkimuksiin sekä yksittäisiin raportteihin ja asiantuntijaneumyksiin. Satunnaistettuja tutkimuksia protrombiinikompleksikonsentraattien (PCC) hyödyistä tai haitoista ei ole olemassa. Verenvuodon vakavuus ratkaisee käytetäänkö hemostaasin saavuttamiseksi näitä potentiaalisesti protromboottisia hyytymistekijävalmisteita. Erityisesti haitat ja hyödyt tulee tarkasti puntaroida harkittaessa aktivoidun protrombiinikompleksikonsentraatin (aPCC) tai aktivoidun rekombinantti hyytymistekijä VII:n antamista verenvuodon pysäyttämiseksi.

Rivaroksabaanin ja apiksabaanin lääkevaikutusten vähentämisessä hemodialyysistä ei ole mitään hyötyä. Plasman dabigatraani poistuu tehokkaasti hemodialyysillä, joten sitä voi harkita epäiltäessä korkeita dabigatranipitoisuuksia tai vuotovaaran edelleen jatkuessa jos vasta-ainetta ei ole saatavilla. Dialyysi kuitenkin poistaa dabigatraania hitaasti elimistöstä, koska dabigatraanin jakautumistilavuus on suuri (60–70 l). Akuutissa vuototilanteessa kerta-dialyysin ei täten voi odottaa pienentävän nopeasti plasman dabigatranipitoisuutta ja parantavan hemostaasia dabigatraania säännöllisesti käyttävällä potilaalla (19).

Dabigatraanin vastalääke, idarusitsumabi sai myyntiluvan Suomessa marraskuussa 2015. Se sitoo vapaan ja trombiiniin sitoutuneen dabigatraanin ja kumoo vaikutuksen sekä nopeasti että lähes täydellisesti. Vastalääkkeen turvallisuutta ja tehoa on selvitetty tutkimuksessa, jossa sitä annettiin kahtena annoksena potilaille, joille dabigatraa-

nihoidon aikana tuli vakava verenvuoto tai joille täytyi suorittaa kiireellinen toimenpide, esimerkiksi päivystysleikkaus (20). Hyytymistutkimusten (trombiiniaikaan perustuvat mittarit) perusteella dabigatraanin vaikutus kumoutui jo ensimmäisen vastalääkeinfuusion jälkeen. Mitatut hyytymistutkimukset normaalistuivat 88–98 %:lla potilaista. Tutkimuksessa havaittiin hienoinen rebound-ilmiö osalla potilaista 12 ja 24 tunnin kuluttua idarusitsumabin antamisesta. Näissä tilanteissa voi vasta-aineannoksen tarvittaessa uusia. Seurannassa raportoitiin ainoastaan yksi tromboembolinen komplikaatio 90 potilaalla. Idarusitsumabin käytöstä on laadittu kansallinen suositus (ks. www.hematology.fi). Muissa kuin idarusitsumabin hyväksytyissä käyttöindikaatioissa aika on edelleen paras vastalääke. Dabigatraani tulee tauottaa hyvissä ajoin ennen suuria ja sellaisia toimenpiteitä, joihin liittyy vakavan verenvuodon vaara. Tauon kesto riippuu lääkannoksesta, käyttöaiheesta, suunnitellusta toimenpiteestä huomioiden potilaan munuaisten toiminta (taulukko lääkkeen valmisteyhteenvedossa) ja muut hemostaasiin vaikuttavat tekijät. Sama sääntö koskee suorien hyytymistekijä X:n estäjien, rivaroksabaanin ja apiksabaanin, tauotusta.

Hiljattain julkaistiin tutkimustuloksia terveillä vapaaehtoisilla hyytymistekijä Xa -estäjien vastalääkkeestä, rekombinantti andexanet alfa (ANDEXA-A ja ANNEXA-R) (21). Parhaillaan on menossa vaiheen IIIb-IV tutkimus, jossa FXa-estäjien (apiksabaani, rivaroksabaani, edoksabaani ja enoksapariini) vaikutus kumotaan, jos ne liittyvät vakaan tai suureen verenvuotoon.

Samoin kuin varfariinin kohdalla, suoran antikoagulantin aloitusta arvioidaan uudelleen vasta, kun uusia toimenpiteitä verenvuodon suhteen ei tarvita ja hemostaasi on vakiintunut. Jos potilas arvioidaan olevan suuressa tukosvaarassa, antikoagulanttihoito aloitetaan pienimolekyylisellä hepariinilla annosta asteittain nostaan. Pienimolekyylisellä hepariinihoitoa jatketaan kunnes tilanne on vakiintunut, mutta se voidaan lopettaa samalla kun suorat antikoagulantit on aloitettu uudelleen. Verenvuotokomplikaation jälkeen tulee arvioida antikoagulaatiohoidon indikaatio, lääkevaihtoehdot ja turvallinen toteutus potilaskohteisesti.

Hepariineihin ja fondaparinuuksiin liittyvien verenvuotojen hoito

Hepariinit sitoutuvat antitrombiiniin ja estävät antitrombiinin avulla epäsuorasti hyytymistekijöitä Xa ja IIa (trombiini). Myös pienimolekyylisillä hepariineilla (daltepariini, enoksapariini, tintsapariini) on jonkin verran IIa-estovaiikutusta Xa-eston lisäksi. Fondaparinuuksi estää epäsuorasti vain hyytymistekijää Xa. Fraktioimatonta hepariinihoitoa monitoroidaan APTT- tai ACT-määritysten avulla, kun taas pienimolekyylisiä hepariinien vaikutusta hyytymiseen voidaan monitoroida hyytymistekijä Xa:n estovaiikutuksen (P-antiFXa) mittauksen avulla. Fondaparinuuksin vaikutusta monitoroidaan myös antiFXa-mittausten avulla, mutta

kertomalla saatu mittaustulos laboratorikohtaisella korjauskertoimella. AntiFXa-määriä ei seurata rutiinimaisesti pienimolekyylisiä hepariineja käytettäessä, mutta erityistapauksissa määriä on hyötyä (<http://huslab.fi/ohjekirja/>). Munuaisten vajaatoiminnassa ja vanhuksilla lääkettä voi kumuloitua ja aiheuttaa siten vuotoriskiä. AntiFXa-pitoisuuksien 1,0 yks/ml ylittäminen voi johtaa vuotovaaraan.

Vuototilanteissa fraktioimaton hepariinin vaikutus kumotaan protamiinilla. Kumoaamisen tavoite on normaalista APTT- tai ACT-mittaustulos. Protamiini kumoaa fraktioimattoman hepariinin vaikutuksen täydellisesti. Sitä käytetään myös pienimolekyylisten hepariinien vaikutuksen kumoamiseen vuototilanteissa, mutta protamiini ei poista täydellisesti niiden hyytymistä estävää vaikutusta. Daltepariinin ja enoksapariinin vaikutuksesta protamiini kumoaa noin 50 %, kun taas tintsapariinin vaikutuksesta noin 80 %. Fondaparinuuksin vaikutus ei ole kumottavissa protamiinilla. Pienimolekyylisten hepariinien ja fondaparinuuksin kohdalla vaikeissa ja pitkään jatkuvissa vuototilanteissa voi joutua käyttämään PCC- tai rekombinanttia aktivoitunutta hyytymistekijä VII -valmisteita hemostaasin saavuttamiseksi (22).

Hepariinihoitojen uudelleen aloitus arvioidaan vuodon rauhoituttua ja hemostaasin vakiinnuttua. Potilaan tromboosivaara ratkaisee aloituksen kiireellisyyden. Fraktioimaton hepariini annosteltuna jatkuvana infuusiona ja monitoroituna APTT-määriä on turvallisin aloitusvaihtoehto. Pienimolekyylisiä hepariineja käytettäessä aloitetaan asteittain pienillä annoksilla ja päiväannoksen voi tarvittaessa kliinisen tilanteen mukaan jakaa 2–3 antokertaan korkeiden huippupitoisuuksien välttämiseksi.

Lopuksi

Antikoagulanttihoitoihin liittyvien verenvuotojen, erityisesti vakavien ja henkeä uhkaavien, hoito on aina suuri haaste. Verenvuodon olisi tyrehdyttävä nopeasti ilman, että verenvuodon korvauksella aiheutetaan lisää hyytymishäiriöitä ja että syntynyt hematooma pysyisi pienenä eikä aiheuttaisi laajetessaan lisää paineoireita ja elinvaurioita. Antikoagulanttihoitoihin liittyvien vuoto-ongelmien syyn selvittely on monimutkaista, koska vuoto-ongelman takana voi olla muitakin syitä kuin käytettävä antikoagulanttilääkitys, kuten verihiutale-estäjien samanaikainen käyttö, anemia, trombosytopenia sekä munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Mikäli nämä taustatekijät eivät ole korjattavissa, on antikoagulaatiohoidon kontraindikaatio uskallettava hyväksyä toistuvien henkeä uhkaavien vuotojen välttämiseksi; kuinka kriittistä on, ettei potilaalle tule tukoksia?

Vuotokomplikaatioiden seurannan vuoksi antikoagulaatiohoidon aiheuttama vuotokomplikaatio tulisi rekisteröidä potilaan sairauskertomukseen (ICD-10 D68.3 antikoagulanttihoito aiheuttama vuoto) ja tehdä lääkkeen haittavaikutusilmoitus.

Kirjallisuusviitteet

1. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med* 1994;154:1443–8.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
3. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribo MD, ym. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2010;8:1216–22.
4. Dentali F, Riva N, Crowther M, ym. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381–91.
5. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; Issue 6, Art.Nro CD010956.
6. Hylek EM, Held C, Alexander JH, ym. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin. The ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141–7.
7. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, ym. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013; 128:2325–32.
8. Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ, ym. Risk of bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *Int J Cardiol* 2015;179:279–87.
9. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, ym. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17(10):1467–507.
10. Hoslter IE, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105–112.
11. Beitland S, Sandven I, Kaervik L-K, ym. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2015;41:1209–19.
12. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medical products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692–4.
13. Poikonen E, Armstrong E, Salo J ja Lassila R. hankinnainen vuotoalttius ja toimenpiteisiin valmistautuminen. *Suomen Lääkärilehti* 2007;44:4111–14.



14. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, ym. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580–637.
15. Sekiya, Yoshida M, Yamashita T, Morita T. Magnesium (II) is a crucial constituent of the blood coagulation cascade. *J Biol Chem* 1996;271:8541–44.
16. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, ym. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:270–382.
17. Ilmakunnas M, Kuitunen A. Antitromboottisten lääkkeiden aiheuttamat vuotokomplikaatiot. Tehohoito-opas. *Duodecim* 2014.
18. Lehto M, Mustonen P, Tierala I. Suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinässä. *Duodecim* 2014;130:1709–17.
19. Ilmakunnas M, Louhimo J, Lassila R. Dabigatraani ja vatsakalvotulehduspotilaan päivystysleikkaus. *Duodecim* 2012; 128:753–7.
20. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, ym. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–20.
21. Siegel DM, Curnutte JT, Connolly SJ, ym. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *New Engl J Med* 2015; DOI:10.1056/NEJMoa1510991.
22. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014;370:847–59. ■

Sidonnaisuudet

- Anne Kuitunen: Luentopalkkio (CLS Behring, Boehringer Ingelheim, Braun), konsultointi (Boehringer Ingelheim), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Boehringer Ingelheim, Orion).
- Elina Armstrong: Luentopalkkio (Alexion, Bayer, Boehringer Ingelheim, Leiras, LEO Pharma, Novonordisk, Olympus, Pfizer, Sanofi, SOBI), konsultointi (Alexion, Boehringer Ingelheim, LEO Pharma, Novonordisk, Pfizer, Sanofi, SOBI), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Alexion, Bayer, Baxalta, LEO Pharma, Novonordisk, Pfizer), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Alexion, Bayer, Baxalta, BMS, LEO Pharma, Novonordisk, Pfizer, SOBI, Sanguin).

Anne Kuitunen

LT, dosentti, apulaisylilääkäri

Teho-osasto, Tampereen yliopistollinen keskussairaala

anne.kuitunen@pshp.fi

Elina Armstrong

LT, dosentti, erikoislääkäri

Hyytymishäiriöyksikkö, Hematologian klinikka,

HYKS Syöpäkeskus


Praluent®
alirokumabi

**TEHOA
TARPEEN
MUKAAN**

**PRALUENT
150 mg**

**PRALUENT
75 mg**

**Lähes 80 % potilaista
saavuttaa LDL-
tavoitteensa¹⁻⁴**

**PCSK9-ESTÄJÄ LDL-
KOLESTEROLIN HOITOON**

PRALUENT® 75 mg tai 150 mg injektioneste, liuos, esitötetty kynä

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.

Käyttöaiheet: PRALUENT® on tarkoitettu käytettäväksi ruokavalion lisänä, yksin tai yhdessä statiinien ja/tai muiden rasva-arvoja alentavien hoitojen kanssa, aikuisille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (heterosygoottinen perinnöllinen tai ei-perinnöllinen) tai sekamuotoinen dyslipidemia, ja jotka eivät saavuta LDL-kolesterolitavoitteita suurimmalla siedetyllä statiiniannoksella tai jotka eivät siedä statiineja tai joille statiinien käyttö on vasta-aiheista. PRALUENT®-valmisteen vaikutusta sydän- ja verisuonitautisairastuvuuteen ja -kuolleisuuteen ei ole vielä selvitetty. **Annostus ja antotapa:** PRALUENT®-valmisteen tavallinen aloitusannos on 75 mg ihon alle kahden viikon välein. Potilaat, joiden LDL-kolesterolia pitää vähentää enemmän (> 60 %), voivat aloittaa 150 mg:n annoksella ihon alle kahden viikon välein. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset:** **Allergiset reaktiot:** Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu yleisiä allergisia reaktioita, kuten kutinaa, ja harvinaisia ja joskus vakavia allergisia reaktioita, kuten yliherkkyttä, läiskäekseemaa, nokkosihottumaa ja yliherkkyysvaskuliittia. Jos vakavan allergisen reaktion oireita tai merkkejä ilmaantuu, PRALUENT®-hoito täytyy keskeyttää ja potilaalle on aloitettava sopiva oireenmukainen hoito. **Munuaisten vajaatoiminta:** Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sairastavia potilaita osallistui vähän kliinisiin tutkimuksiin. PRALUENT®-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. **Maksan vajaatoiminta:** Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokitus C), ei ole tutkittu. PRALUENT®-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. **Yhteisvaikutukset:** Alirokumabi on biologinen lääkevalmiste, joten ei ole odotettavissa, että alirokumabilla olisi farmakokineettisiä vaikutuksia muihin lääkevalmisteisiin tai vaikutuksia CYP450-entsyymeihin. **Raskaus ja imetys:** Ei ole olemassa tietoja PRALUENT®-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. PRALUENT®-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa alirokumabilla. Ei tiedetä, erittyykö alirokumabi ihmisen rintamaitoon. Imetyksen alkuvaiheen jälkeen tapahtuvan altistuksen uskotaan olevan vähäinen. Koska alirokumabin vaikutuksia imeväisiin ei tiedetä, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko PRALUENT®-hoito rintaruokinnan ajaksi. **Haittavaikutukset:** Yleisimpiä ovat paikalliset pistoskohdan reaktiot, ylähengitysteiden oireet ja kutina. **Pakkaukset ja hinnat** (vh+alv 03/2016): PRALUENT® 75 mg 2 esitötettyä kynää 628,77 €, PRALUENT® 75 mg 6 esitötettyä kynää 1805,71 €, PRALUENT® 150 mg 2 esitötettyä kynää 628,77 €, PRALUENT® 150 mg 6 esitötettyä kynää 1805,71 € Reseptilääke. **Korvattavuus:** ei korvattavuutta. **Lisätietoja:** valmisteyhteenveto ja Sanofi Oy, Huopalahdentie 24, 00351 Helsinki, puh. 0201 200 300, www.sanofi.com, Perustuu 26.11.2015 hyväksytyyn valmisteyhteenvetoon. Ennen kuin määrätte lääkettä tutustukaa valmisteyhteenvetoon.

SAFI.AL116.03.0135

SANOFI  **REGENERON**

1) Kastelein et al Eur Heart J 2015, 2) Kareikies et al Am Heart J 2015, 3) Cannon et al Eur Heart J 2015, 4) Robinson et al NEJM 2015