

Leikkaus ja pitkäaikainen antikoagulaatiohoito

SEPPO HIIPPALA

MARKO VESANEN

Tiivistelmä

Pitkäaikainen antikoagulaatiohoito on varsin yleistä leikkaukseen ohjautuvien potilaiden joukossa. On arvioitu, että vuosittain joka kuudes antikoaguloitu potilas joutuu joko leikkaukseen tai kajoavaan toimenpiteeseen (1, 2). Tämä selittyy antikoaguloitujen populaation ikärakenteella ja antikoagulaatiohoidon aiheilla. Suunniteltujen leikkausten ja toimenpiteiden yhteydessä antikoagulaatio aiheuttaa lisätyötä, mutta harvoin merkittäviä ongelmia. Sen sijaan pävyystyskirurgian tai kiireellisten toimenpiteiden yhteydessä korostuvat antikoagulaatiohoitoon liittyvät vuotoriskit, joiden hallinta ja hoito kuluttaa merkittävästi enemmän terveydenhuollon voimavaroja.

Pitkäaikaisen antikoagulaatiohoidon aiheet ja käyttö

Tarkkaa tietoa antikoaguloitujen potilaiden määrästä tai käyttöaiheiden jakaumasta ei ole saatavilla. Yksittäisen varsin tuoreen väestötutkimuksen mukaan voidaan arvioida, että varfariinilla hoidetuista potilaista 60–70 prosentilla käyttöaihe on krooninen tai paroksysmaalinen eteisvärinä, noin 10 prosentilla mekaaninen tekoläppä ja 20–30 prosentilla tromboemboliset tapahtumat (3). Viime vuosien aikana osa aikaisemmin varfariinilla hoidetuista potilaista on hoidettu suorilla oraalisilla antikoagulanteilla. On epäselvää, kuinka paljon suoria antikoagulantteja käytetään lyhytaikaisesti tromboosin estoon esimerkiksi ortopedisten leikkausten yhteydessä.

Fimean ja Kansaneläkelaitoksen lääkekulutus- ja reseptirekisteritietojen perusteella voidaan arvioida, että vuonna 2014 Suomessa oli noin 90 000 potilasta, joita hoidettiin varfariinilla. Yllättäen näyttää siltä, että vuosien 2011–2014 aikana varfariinilla hoidettujen potilaiden määrä on noussut noin 4000 potilaalla vuosittain. Samalla myös uusien oraalis-

ten antikoagulanttien, erityisesti rivaroksabaanin, käyttö on lisääntynyt jopa kymmenkertaisesti. Vuonna 2014 arviolta noin 7000 potilasta käytti päivittäin rivaroksabaania, ja noin 900 apiksabaania. Lisäksi noin 5300 potilasta hoidettiin dabigatraanilla. Fimean lääkekulutusluvut normitetaan määritettyjen päiväannosten mukaan. Tämän takia hoidettujen potilaiden määrä saattaa olla jonkin verran tätäkin suurempi. Fimean lääkekulutustilastojen perusteella voidaan arvioida, että päivittäin antikoaguloituja potilaita oli vuonna 2014 noin 103 000 eli noin 1,9 % väestöstä. Tämä luku vastaa kansainvälisiä käyttömääriä.

Antikoagulaatiohoidon hallinta leikkausten yhteydessä

Suunniteltujen leikkausten yhteydessä antikoagulaatiohoidon hallinta on yleensä ongelmaton, mutta edellyttää järjestelmällistä ja riittävän ennakoivaa potilasohjausta. Oman ongelmansa aiheuttavat poikkeustilanteet, jolloin leikkaus joudutaan peruuttamaan viime hetkellä joko potilaasta tai leikkaussalitoiminnasta johtuvasta syystä. Usein suunniteltu tauotus ja mahdollinen siltahoito joudutaan keskeyttämään ja aloittamaan uudestaan toisena ajankohtana. Näistä poikkeamista koituu luonnollisesti haittaa potilaalle ja ne kuluttavat resursseja ilman tavoiteltua hyötyä. Näiden valitettavan usein ja vääjäämättä toistuvien poikkeustilanteiden takia olisi edullista, jos käytössä olisi riittävän lyhytvaikutteinen antikoagulantti, joka sallisi hoidon jatkumisen leikkaukseen saakka ilman tauotusta ja normaalin hyytymisen vaarantumatta leikkauksen aikana. Varfariinin ja suorien oraalisien antikoagulanttien ominaisuudet eivät täytä näitä ehtoja.

Suunniteltaessa pitkäaikaisen antikoagulaatiohoidon säätöä ennen leikkausta tulee luonnollisesti arvioida potilaan riskit tromboosin ja leikkauksen mahdollisesti aiheuttaman vuodon suhteen. Valtaosalla potilaista antikoagulaation käyttöaihe on eteisvärinä ja hoitona käytetään edelleen pääasiassa varfariinia. Tässä potilasryhmässä hoidon keskeytyksen aiheuttama tromboosin riski voidaan arvioida esimerkiksi CHADS₂-tai uudemman CHA₂DS₂-VASc-riskiluokittelun avulla, jotka kehitettiin mittaamaan läppäviattomien eteisvärinäpotilaiden vuotuista tromboembolisten tapahtumien riskiä (4, 5, 6).

Varsin tuoreiden suositusten mukaan siltaterapia pienimolekyylisellä hepariinilla (LMWH) on aiheellinen potilailla, joiden CHADS₂-pistekertymä on 4 tai suurempi, jolloin

vuotuisen tromboembolisen tapahtuman riski on yli 8,5 % (7). Näyttää ilmeiseltä, että näitä suosituksia joudutaan arvioimaan uudestaan hyvinkin pian. Vasta ilmestyneessä BRIDGE-tutkimuksessa, johon oli otettu myös läppävikaisia potilaita, varfariinitauon aikana siltahoidetuilla ja hoitamattomilla ei ollut eroa tromboembolisten tapahtumien suhteen, mutta siltahoidetuilla oli huomattavasti enemmän merkittäviä (3,2% vs. 1,3 %) ja pienempiä vuotoja (20,9 % vs. 12,0 %) (8). Tutkimuksessa potilaiden CHADS₂-pistekertymä oli valtaosalla (86 %) 3 tai pienempi, ja leikkaus tai toimenpide aiheutti vain pienen vuotoriskin valtaosalle potilaista (89 %). Tutkimuksen rajoituksetkin huomioiden tulokset vahvistavat entisestään aikaisemmin julkaistujen rekisteritutkimusten näkemystä, jonka mukaan siltahoito ei tarjoa mitään etuja tässä potilasryhmässä vaan näyttää olevan jopa haitallista (9). Näin ollen eteisvärinän takia antikoaguloitujen potilaiden hoito voidaan keskeyttää ilman siltahoittoa 2–5 vuorokautta ennen leikkausta.

Siltahoito on edelleen tarpeen potilailla, joilla on mekaaninen tekoläppä mitraalipositiolla, useampia mekaanisia tekoläppiä, vanhemman mallin aorttatekoläppä (muu kuin kaksidiskinen), tromboembolinen tapahtuma kolmea kuukautta aikaisemmin tai hankala tromboositaipumus. Nykyaikaiset kaksidiskiset aorttatekoläpät sallivat antikoagulaation tauotuksen ilman siltahoittoa, jos potilaalla ei ole muita tromboosiriskejä (4).

Useimmissa tutkimuksissa siltahoito on toteutettu täysillä hoitoannoksilla (esim. enoksapariini 1 mg/kg x 2/vrk, daltepariini 100 yks/kg x 2/vrk), jolloin vuotoriski todennäköisesti lisääntyy toimenpiteen yhteydessä. Siltahoito voitaneen toteuttaa myös annostuksella, potilaan yksilölliset riskit huomioiden, joka on lähempänä profylaktista LMWH-hoitoa. Näin etenkin silloin, kun potilaan lääkitykseen kuuluu myös trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavia valmisteita, kuten aspiriini tai klopidoogreeli, tai trombosyyttien lukumäärä on alhainen. Mikäli munuaisten toiminta on normaalia ja viimeinen LMWH-annos annetaan noin 24 tuntia ennen leikkausta, merkittävää tai mitattavaa jäännösvaikutusta ei pitäisi esiintyä leikkauksen aikana.

Varfariini

Useimmissa ohjeistuksissa potilaita kehoitetaan lopettamaan varfariinin käyttö 2–5 vuorokautta ennen leikkausta. K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden synteesi vaihtelee yksilöstä toiseen. Karkeasti arvioiden viiden vuorokauden tauko normalisoi hyytymistekijät lähes kaikilla potilailla ja kahden–kolmen vuorokauden tauolla saavutetaan useimmissa tapauksissa likimain INR 1,5, jota pidetään leikkauksen kannalta turvallisena tasona (10). Tällöin tulee kuitenkin huomioida, että tämä vastaa tilaa, jossa noin 40 % K-vitamiinista riippuvista hyytymistekijöistä toimii normaalisti. Mikäli leikkaus aiheuttaa vuotoa, hyytymistekijöiden korvaustarve jääplasman muodossa ilmenee matalasta lähtötasosta johtuen huomattavasti aikaisemmin kuin potilaalla, jonka lähtötaso on normaali.

Usein suurten ja verenhukkaa aiheuttavien leikkauksien yhteydessä potilaalle on syytä antaa myös K-vitamiinia, varsinkin jos varfariinin tauotus ei ole ollut riittävän pitkä. Tällä turvataan hyytymistekijöiden tehokas synteesi leikkaustilanteessa ja sen jälkeen. Jo hyvin pienillä 1–2 mg oraalilla K-vitamiiniannoksilla saavutetaan normaali hyytymistilanne 18–24 tunnin kuluessa. Oraalinen annostelu toimii yhtä nopeasti kuin suonensisäinen. Pienempiä annoksia suositellaan tilanteissa, joissa on tarve palata varfariinihoitoon mahdollisimman pian (11). Käytännössä tämä pienen annoksen etu häviää esimerkiksi suurten mahasuolikanavaan kohdistuvien leikkausten yhteydessä. Tällöin varfariinihoitoa ei voida aloittaa ennen kuin mahasuolikanava toimii normaalisti. Lisäksi hoitotasapainon saavuttaminen voi viedä aikaa, jos K-vitamiinin saatavuuteen leikkauksen jälkeen vaikuttavat myös huono ravitsemus sekä suoliston bakteerikantaan vaikuttava mahdollisen antibiootit hoito. Näissä tilanteissa antikoagulaatiohoidon saattaminen uudelleen tasapainoon on yhtä hankalaa tai helppoa riippumatta siitä, saako potilas K-vitamiinia 10 mg tai 2 mg ennen leikkausta.

Kaikkein hankalimmin hallittavan ryhmän muodostavat potilaat, joilla varfariinihoidon keskeytys on aikaisemmin aiheuttanut välittömän tromboembolisen komplikaation tai riski sellaiselle on erittäin suuri. Tässä potilasryhmässä tulisi harkita poikkeavaa lähestymistapaa ilman siltahoittoa, jotta toisaalta tromboosille altistava aikaikkuna jäisi mahdollisimman lyhyeksi ja toisaalta leikkauksen ajaksi varmistettaisiin veren mahdollisimman normaali hyytyminen. Nämä tromboosialttiit potilaat hyötyvät, jos leikkauksen yhteydessä kyetään välttämään riittämättömästä hyytymisestä johtuvat vuodot, jotka yleensä edellyttävät runsasta verituotteiden ja hyytymisvalmisteiden käyttöä sekä yleensä lykkäävät antikoagulaatiohoidon uudelleen aloittamista. Potilaat tulevat leikkaukseen ilman varfariinin tauotusta ja saavat leikkauksen edeltävänä päivänä 2–3 mg K-vitamiinia (12). Leikkauksen päivän aamuna mitataan protrombiiniaika (TT) tai INR ja edetään leikkaukseen. Leikkauksen tai toimenpiteen aikana arvioidaan kliinisin perustein ja mitatut arvot huomioiden, onko edelleen tarvetta korvata hyytymistekijöitä. Tähän voidaan tilanteen mukaan käyttää joko jääplasmaa, protrombiinikompleksikonsentraatteja (PCC) tai näiden yhdistelmää. Leikkauksen jälkeen aloitetaan tromboosin ehkäisy LMWH-valmisteilla mahdollisimman pian, kun vuototilanne sallii. Näin toimien voidaan tromboosille altistava aikaikkuna supistaa parhaimmillaan jopa alle 12 tuntiin.

Suorat oraaliset antikoagulantit

Suorien oraalisten antikoagulanttien rivaroksabaanin, apiksabaanin ja dabigatranin pitkäaikaiskäyttö suhteessa varfariiniin on edelleen verraten vähäistä ja kliinistä kokemusta niiden hallinnasta eri tilanteissa on kertynyt vähän. Tämän takia, ja mahdollisesti akuutissa tilanteessa koettujen vuoto-ongelmien seurauksena, uusiin oraalisiin antikoagulantteihin on suhtauduttu suurella varovaisuudella leik-



kausten yhteydessä, varsinkin kun tarvittaessa vaikutuksen kumoaminen on ollut mahdotonta tai parhaimmillaankin epätäydellistä. Lisäksi näiden antikoagulanttien, erityisesti dabigatranin, vaikutuksen mittaaminen on ollut hankalaa. Vain harvat laboratoriot tarjoavat puolikvantitatiivista trombiiniaikaan perustuvaa dabigatranimääritystä ja yleensä vain virka-aikaan. Suorien trombiini-inhibiittorien vaikutuksen mittaamiseen suositettua ECT-määritystä (Ecarin Clotting Time) ei tiettävästi ole tarjolla missään suomalaisessa sairaalalaboratoriossa. Tavallinen anti-FXa-määritysmenetelmä on validoitu LMWH-hoitovasteiden mittaamiseen ja tällä menetelmällä apiksabaanille ja rivaroksabaanille mitatut anti-FXa-tasot ovat huomattavan korkeita LMWH-vasteisiin verrattuna. Suorien hyytymistekijä X -estäjien rivaroksabaanin ja apiksabaanin vaikutusta voidaan tarvittaessa mitata valmisteille spesifisillä anti-FXa-määrityksillä, joiden saatavuus on kuitenkin rajattu virka-aikaan esimerkiksi HUSLABin toiminta-alueella (13).

Leikkausten ja vuodolle altistavien toimenpiteiden yhteydessä suositellaan, annostuksesta riippuen, tauottamaan dabigatranin 1–2 vuorokautta ennen toimenpidettä, jos munuaisten toiminta on normaalia tai vain lievästi alentunut. Mikäli kreatiniinipuhdistuma (Krea-Cl) on alle 50 ml/min, tauon tulisi olla 3–5 päivää (4). Mikäli munuaisten vajaatoiminta on edennyt leikkausta odottaessa eikä annostelua ole muutettu, dabigatranin on saattanut kumuloitua ja tällöin 5 vuorokauden varoaika ei riitä turvallisen hyytymistason saavuttamiseen. Näissä tilanteissa lääkkeen riittävä poistuma voidaan varmistaa määrittämällä trombiiniaika. Jos se on normaali tai lievästi pidentynyt, leikkaus tai toimenpide voidaan yleensä suorittaa turvallisesti.

Suosituksen mukaan rivaroksabaani voidaan tauottaa jopa vain vuorokautta tai kahta ennen leikkausta, jos munuaisten toiminta on normaali. Tällöin tulee kuitenkin muistaa, että vanhemmilla ihmisillä rivaroksabaanin eliminaation puoliintumisaika on kaksinkertainen nuorempiin verrattuna. Kaksi kolmannesta rivaroksabaanista erittyy munuaisten kautta, puolet sellaisenaan ja puolet inaktiivina metaboliitteina. Jos munuaisten toiminta on lievästi alentunut (Krea-Cl 60–90 ml/min), tauon tulee olla vähintään 2 vuorokautta. Selvästi alentunut munuaisten toiminta (Krea-Cl alle 60 ml/min) edellyttää vähintään 3 vuorokauden tauotusta (4).

Apiksabaani eliminoituu useiden reittien kautta ja munuaiset vastaavat vain noin neljännestä kokonaispoistumasta. Apiksabaani metaboloituu pääasiassa CYP 3A4 -väylää myöten ja on altis tämän metaboliareitin lääkeinteraktioille. Vaikka munuaiset eivät ole pääeliminaatioreitti, niiden toiminta vaikuttaa apiksabaanin hoidon varoaikoihin. Suositusten mukaan normaali tai lievästi alentunut munuaisten toiminta edellyttää 1–2 vuorokauden taukoa (Krea-Cl yli 60 ml/min), kohtuullisesti alentunut 3 vuorokauden (Krea-Cl 50–59 ml/min) ja tätä huonompi 5 vuorokauden taukoa ennen leikkausta.

Yleensä potilasohjeissa noudatetaan ehkä ylimitoitettuaakin varovaisuutta ja varoajat vuotoriskin minimoimiseksi asetetaan usein huonoimman tilanteen mukaisesti. Potilaita kehoitetaan keskeyttämään dabigatranin, rivaroksabaanin

ja apiksabaanin vähintään 5 vuorokautta ennen leikkausta. Kuten todettiin, suorien oraalistien antikoagulanttien käyttö leikkaukseen tulevien potilaiden joukossa on vielä vähäistä ja lähes kaikilla käyttöaihe on eteisvärinä, jolloin ylimitoitettukaan tauko ei aiheuta potilaalle kohtuutonta tromboemبولisen tapahtuman riskiä.

Suorien oraalistien antikoagulanttien jatkaminen leikkauksen jälkeen ei ole aivan mutkatonta. Ennen kuin hoitoa jatketaan, tulee varmistaa, että leikkaustulos on onnistunut ilman komplikaatioita ja välitöntä uusintaleikkausta ei tarvita. Mahasuolikanavaan kohdistuvien leikkausten yhteydessä tämä on yleensä varsin selkeää; kun mahasuolikanava toimii normaalisti, lääkitys voidaan aloittaa uudestaan. Muissa leikkaustyypeissä tilanne voi olla mutkikkaampi. Esimerkkeinä sydänleikkauksen jälkeen kehittyvä medias-tiniitti tai myöhäistamponaatio, jotka yleensä ilmaantuvat vasta pari viikkoa leikkauksesta potilaan jo kotiututtua tai siirryttyä kotisairaalaansa. Molemmat komplikaatiot vaativat uusintaleikkauksen, joka joudutaan suorittamaan hyytymisen kannalta varsin riskialttiissa tilanteessa, jos näitä lääkkeitä on jatkettu pian primaarileikkauksen jälkeen.

Päivystysleikkaukset

Pitkäaikaista antikoagulaatiohoitoa saavan potilaan joutuminen ennalta suunnittelemtomaan päivystysleikkaukseen ei ole harvinaista. Yleensä päivystyskirurgian aiheet ovat samoja kuin muillakin potilailla, mutta varsin usein myös itse antikoagulaatiohoitoon liittyviä vuotokomplikaatioita tai hoidosta huolimatta ilmenneitä tromboemبولisia tapahtumia. Toistaiseksi suurimmalla osalla on edelleen hoitona varfariini, jonka vaikutukset ovat täysin hallittavissa joko PCC-valmisteilla, jääplasmalla tai tarvittaessa näiden yhdistelmällä myös päivystysleikkauksen yhteydessä (14, 15). Näissä tilanteissa potilaille on yleensä syytä antaa myös K-vitamiinia, jotta riittävä hyytyminen turvataan myös leikkauksen jälkeiseen vaiheeseen. Joissakin tilanteissa voi olla aiheellista jättää K-vitamiini antamatta ja käyttää pelkästään PCC-valmistetta leikkauksen yhteydessä turvaamaan riittävät hyytymistekijäpitoisuudet. Tällöin potilas palaa leikkausta edeltävälle hyytymistekijätasolle noin vuorokauden kuluessa ja INR-arvot jo tätäkin aikaisemmin johtuen hyytymistekijä VII:n lyhyestä puoliintumisajasta.

Suoria oraalisia antikoagulantteja käyttävät potilaat ovat edelleen harvinaisia päivystyskirurgisten potilaiden joukossa. On todennäköistä, että tilanne tulee lähivuosina muuttamaan. Päivystystilanteessa korostuu näiden valmisteiden keskeinen kielteinen ominaisuus eli vaikutuksen kumoamisen hankaluus. Dabigatranin osalta tämä ongelma on äskettäin poistunut, kun vaikutuksen kumoamiseen kehitetty vasta-ainepohjainen valmiste idarusitsumabi sai myyntiluvan myös Euroopassa. Valmistella kyetään nopeasti ja täydellisesti kumoamaan dabigatranin vaikutus (16).

Rivaroksabaanin vaikutus kyetään ainakin osittain eliminoimaan antamalla potilaalle suuria määriä PCC-valmistetta, joka sisältää muiden K-vitamiinista riippuvien hyy-

tymistekijöiden osana hyytymistekijää X. Kyseessä lienee molaarisesta kilpailutilanteesta; antamalla riittävästi hyytymistekijää X rivaroksabaania ei riitä kattavaan estoon. Vaikutuksen saamiseksi PCC-valmistetta on annettava kerralla 3000–4000 yksikköä (17). Samalla potilas luonnollisesti saa suuren annoksen muita K-vitamiinista riippuvia hyytymistekijöitä, kuten protrombiinia ja myös luonnollisia antikoagulantteja proteiineja C ja S. Suuren protrombiinimäärän on pelätty lisäävän tromboosiriskiä, mutta toisaalta samalla annettujen luonnollisten antikoagulanttien voisi olettaa lieventävän tätä riskiä.

Myös apiksabaanin ja rivaroksabaanin vaikutuksen nopea kumoaminen on pian mahdollista spesifisellä vasta-aineella. Andexanet alfa on rekombinanttitekniikalla valmistettu hyytymistekijää X imitoiva entsyymaattisesti inaktiivi molekyyli, joka sitoo apiksabaania ja rivaroksabaania eliminoiden nämä plasmasta. Andexanet alfa on verrattain lyhytvaikutteinen, joten alkuannoksen jälkeen tarvitaan jatkuvaa annostelua vaikutuksen ylläpitämiseksi (18). On todennäköistä, että valmiste saa myyntiluvan piakkoin.

Osa päivystyskirurgisista potilaista, kuten kiireelliseen sydän- tai verisuonileikkaukseen tulevia, hoidetaan trombosyytti-inhibiittorien lisäksi LMWH-valmisteilla ja yleensä täysillä hoitoannoksilla. Mikäli potilailla on leikkaustilanteessa edelleen LMWH-vaikutus päällä, vaihteleva osa tästä vaikutuksesta kumoutuu tarvittaessa protamiinilla. Sydänleikkauksissa käytetty fraktioimaton hepariini kumotaan säännön mukaisesti leikkauksen lopussa protamiinilla. Tällöin myös suuri osa käytetyn LMWH-valmisteen vaikutuksesta kumoutuu. Kumoutumisen aste riippuu valmisteen sulfonointiasteesta; mitä enemmän sulfaattiryhmiä sitä paremmin valmiste sitoo protamiinia ja eliminoiduu. Tässä suhteessa edullisin LMWH-valmiste on tintsapariini, joka kumoutuu 86 prosenttisesti, daltepariinin kumoutumisaste on 74 % ja eniten käytetyn enoksapariinin vain 54 % (19).

Huolimatta mahdollisesti päällä olevasta antikoagulanttihoidosta, jonka vaikutusta pyritään eliminoimaan leikkausta varten, useat päivystyspotilaat ovat muiden hyytymistekijöiden osalta vahvasti siirtyneet tromboosia suosivaan tilaan tulehdukseen liittyvän akuutin vaiheen reaktion takia. Potilaiden fibrinogeeni- ja hyytymistekijä VIII-pitoisuudet voivat olla erittäin korkeat, mikä on tietysti edullista tulevan kirurgian kannalta, mutta tulee huomioida leikkauksen jälkeen antitromboottista hoitoa suunniteltaessa (20, 21).

Viitteet

1. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, Themeles E, Heidbuchel H, Avezum A, Reilly P, Connolly S, Yusuf S, Ezekowitz M. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin. Results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012; 12: 343–348.
2. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M, Al-Khatib SM, Dorian P, Ansell J, Commerford P, Flaker G, Lanan F, Vinereanu D, Xavier D, Hylek EM, Held C, Verheugt FWA, Granger CB, Lopes RD. Management and outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood* 2014; 124: 3692–3698.
3. Virjo I, Mäkelä K, Aho J, Kalliola P, Kurunmäki H, Uusitalo L, Valli M, Ylinen S. Who receives anticoagulant treatment with warfarin and why? A population based study in Finland. *Scand J Prim Health Care* 2010; 28: 237–241.
4. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management on antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med* 2013; 368: 2113–24.
5. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification scheme for predicting stroke. Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–2870.
6. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pister R, Lain DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 201; 137: 263–272.
7. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical Practice guidelines. *CHEST* 2010; 141 (2) (Suppl): e326s–e350S.
8. Douketis DJ, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AGG, Hasselblad V, Ortel TL. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823–833.
9. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, Kowey PR, Mahaffey KW, Sherwood MW, Chang P, Piccini JP, Ansell J. Use and outcome associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: Findings from the outcome registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015; 131:488–494.
10. Schulman S, Elbazi R, Zondag M, o'Donnell M. Clinical factors influencing normalization of prothrombin time after stopping warfarin: a retrospective cohort study. *Thromb J* 2008; 16: 15.
11. Woods K, Douketis JD, Kathirgamanathan K, Qilong Yi, Crowther MA. Low-dose oral vitamin K to normalize international normalized ratio prior to surgery in patients who require temporary interruption of warfarin. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24: 93–97.
12. Steib A, Barre J, Mertes M, Morel MH, Nathan N, Ozier Y, Treger M, Samama CM. Can oral vitamin K before elective surgery substitute for preoperative heparin bridging in patients on vitamin K antagonist? *J Thromb Haemost* 2010; 8: 499–503.
13. www.huslab.fi/ohjekirja/



14. Desmettre T, Dubart A-L, Capellier G, Fanara B, Puyraveau M, Kepka S, Coquart J, Sheppard F, Tazarourte K. Emergency reversal of anticoagulation: The real use of prothrombin complex concentrates. A prospective multicenter two year French study from 2006 to 2008. *Thromb Res* 2012; 130: 178–183.
15. Varga C, Al-Touri S, Papadoukakis S, Caplan S, Kahn S, Blostein M. The effectiveness and safety of fixed low-dose prothrombin complex concentrates in patients requiring urgent reversal of warfarin. *Transfusion* 2013; 53: 1451–1458.
16. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam C-W, Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–520.
17. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. A randomized, placebo-controlled, cross-over study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573–1579.
18. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Casyillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413–24.
19. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AKC. Mechanism responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematology* 2002;116: 178–186.
20. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340: 448–454.
21. Weinberg L, Scurrah N, Parker FC, Dauer R, Marshall J, McCall P, Story D, Smith C, McNicol L. Markers of coagulation activation after hepatic resection for cancer: Evidence of sustained upregulation of coagulation. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39: 847–853. ■

Sidonnaisuudet

- Seppo Hiippala: Palkattu luennoitsija Octapharma Nordic AB ja Sanquin Oy.
- Marko Vesanen: Luennoitsija, asiantuntija: Boehringer Ingelheim, Pfizer, Baxalta. Matka-apuraha Roche, Sanguin. Tutkimusapuraha Boehringer Ingelheim.

Seppo Hiippala

LT, Anestesiologian erikoislääkäri

ATEK, Meilahden sairaalan leikkausosasto, HYKS

Marko Vesanen

LL, Sisätautien ja hematologian erikoislääkäri

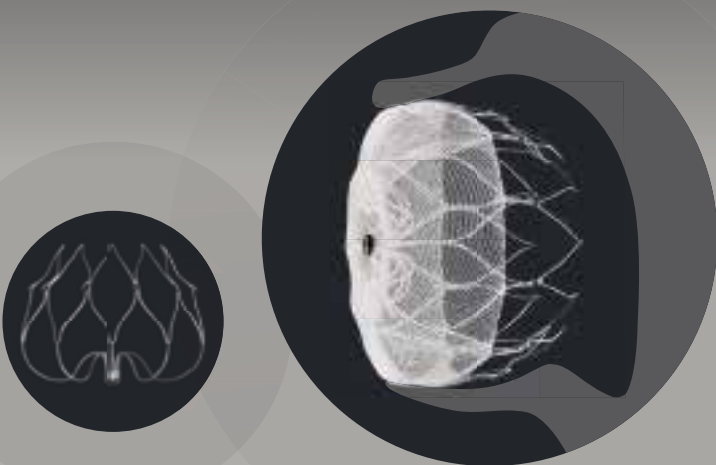
Medisiininen toimialue, TYKS

**Boston
Scientific**
Advancing science for life™

WATCHMAN™

Left Atrial Appendage Closure Device

PROOF OF LEADERSHIP



All cited trademarks are the property of their respective owners. CAUTION: The law restricts these devices to sale by or on the order of a physician. Indications, contraindications, warnings and instructions for use can be found in the product labelling supplied with each device. Information for the use only in countries with applicable health authority product registrations. Information contained herein for use or distribution outside the U.S., France and Japan only.

SH-344604-AA OCT2015 © 2016 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.

Local customer service | Phone: 020-762882

www.bostonscientific.com/watchman-eu