



Suorat oraaliset antikoagulantit ei-läppäperäisessä eteisvärinässä – EHRA:n Käytännön hoito-opas

Erityiskiitokset

Bayer HealthCare Pharmaceuticals
Boehringer Ingelheim
Bristol-Myers Squibb / Pfizer - allianssi
Daiichi Sankyo Europe GmbH

Kokotekstiversion ja siihen liittyvän koulutusmateriaalin on tuottanut
EHRA, joka myös vastaa aineiston sisällöstä.

Aineisto on laadittu EHRA:n kirjoitustyöryhmän ja eri yhtiöiden
lääketieteellisten asiantuntijoiden yhteistyönä aineiston oikeellisuuden
ja riittävän laajuuden varmistamiseksi.

Suorat oraaliset antikoagulantit ei-läppäperäisessä eteisvärinässä – EHRA:n Käytännön hoito-opas

Sisältö

Johdanto	Sivu 2
1. Hoidon aloitus ja potilaiden seuranta	Sivu 3
2. Suorien oraalistien antikoagulanttien vaikutuksen mittaaminen	Sivu 9
3. Yhteisvaikutukset ja farmakokinetiikka	Sivu 13
4. Antikoagulantin vaihtaminen toiseen	Sivu 19
5. Hoitomyöntyvyyden varmistaminen	Sivu 20
6. Toiminta annosteluvirheiden yhteydessä	Sivu 21
7. Krooninen munuaissairaus	Sivu 22
8. Yliannostuksen epäily tai poikkeavat hyytymistutkimukset ilman vuoto-oireita	Sivu 25
9. Vuotokomplikaatioiden hoito	Sivu 26
10. Elektiivinen kirurgia ja eteisvärinän katetriablaatiohoito	Sivu 31
11. Kiireellinen kirurginen toimenpide	Sivu 36
12. Eteisvärinä ja sepelvaltimotauti	Sivu 37
13. Rytminsiirto	Sivu 43
14. Akuutti aivohaveri suorien oraalistien antikoagulanttien aikana	Sivu 44
15. Pahanlaatuinen sairaus ja antikoagulaatio	Sivu 46
Rahoitus ja mahdolliset sidonnaisuudet	Sivu 47

Johdanto

Suorat oraaliset antikoagulantit (direct oral anticoagulants, DOAC; new oral anticoagulants, NOAC) ovat vaihtoehto varfariinille aivohalvauksen ehkäisyssä ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla. Tämän hoito-oppaan tarkoitus on auttaa käyttämään näitä uusia lääkkeitä tehokkaasti ja turvallisesti. Oppaassa esitetään 15 kliinistä tilannetta, joissa tulee arvioida annostelua, hoidon tilapäistä keskeyttämistä jne.

Käy tutustumassa ajantasaiseen englanninkieliseen EHRA:n verkkosivuun osoitteessa www.NOACforAF.eu, jossa voit myös antaa kirjoittajille palautetta.

I. Hoidon aloitus ja potilaiden seuranta

Taulukossa I on lueteltu myyntiluvan saaneet tai arvioitavana olevat suorat oraaliset antikoagulantit, jotka on tarkoitettu aivohalvauksen ehkäisyyn ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla. Potilaan kliiniset tekijät ja muu samanaikainen lääkehoito vaikuttavat antikoagulantin valintaan (ks. luku 3). Antikoagulaatiohoidon aloittaneen lääkärin tehtävät ja hoidon seurantasuositus on esitetty **kuvassa 1**. **Taulukko 2** sisältää tarkistuslistan seurantakäynnillä arvioitavista asioista. Potilaskortti on tärkeä sekä potilaalle (tiedot lääkkeen oikeasta käytöstä; yhteystiedot kysymysten varalta) että terveydenhuollon henkilökunnalle (muut hoitotahot; munuaisten toiminta; seuranta-aikataulu; samanaikainen muu lääkitys). **Kuvassa 2** on ehdotus potilaskortiksi (ladattavissa EHRA:n verkkosivulta), joka helpottaa potilaiden seurantaa. Potilaskorttiin on tarkoitus kirjata suunnitellut käynnit ja olennaiset havainnot, tutkimukset ja lääkitysmuutokset siten, että jokainen hoitava henkilö saa potilaan tilanteesta kokonaisvaltaisen kuvan. Hoitajien kanssa koordinoitujen antikoagulaatioklinikat (AK-klinikat) voivat olla erittäin hyödyllisiä.

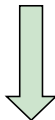
Taulukko 1. Ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavan potilaan systeemisen tukoksen ja aivohalvauksen ehkäisyyn hyväksytyt tai arvioitavana olevat suorat oraaliset antikoagulantit				
	Dabigatraani	Apiksabaani	Edoksabaani*	Rivaroksabaani
Vaikutus	Suora trombiinin estäjä (DTI)	Aktivoidun hyyttymistekijä Xa:n (FXa) estäjä	Aktivoidun hyyttymistekijä Xa:n (FXa) estäjä	Aktivoidun hyyttymistekijä Xa:n (FXa) estäjä
Annos	150 mg x 2 110 mg x 2	5 mg x 2 2.5 mg x 2	60 mg x 1 30 mg x 1 15 mg x 1	20 mg x 1 15 mg x 1
Vaiheen 3 kliininen tutkimus	RE-LY	ARISTOTLE AVERROES	ENGAGE-AF	ROCKET-AF

*: ei vielä EMA:n hyväksyntää. Tiedot päivitettävä
Ks. annostukseen liittyvät muut taulukot ja tekstit.
Viivoitettu alue: ei vielä EMA:n hyväksyntää.

Kuva 1. Suoria oraalisia antikoagulantteja käyttävien potilaiden seuranta

Antikoagulaatiohoidon aloittanut lääkäri:

- Määrittelee antikoagulaatiohoidon käyttöaiheen
- Valitsee käytettävän antikoagulantin
- Päättää protonipumpun estäjän tarpeen
- Kontrolloi hemoglobiini-, trombosyytti-, munuais- ja maksa-arvot hoidon alussa
- Antaa potilasohjauksen
- Antaa potilaskortin
- Järjestää seurannan (milloin, kenen toimesta, mitä?);
- On vastuussa seurannan koordinoimisesta



Ensimmäinen seurantakäynti:
1 kk:n kuluttua



Seuranta: yleislääkäri; hoidon aloittanut lääkäri; erikoislääkäri; AK-klinikka

- Tarkistaa:

1. Hoitomyöntyvyys (potilaan tulisi ottaa käyttämättömät lääkkeet vastaanotolle);
2. Tromboemboliset tapahtumat;
3. Verenvuototapahtumat;
4. Muut haittavaikutukset;
5. Samanaikaiset muut lääkkeet ja käsikauppalääkkeet;
6. Verinäytteiden tarpeen?

1kk?

3kk

6kk

Ongelmatapauksissa yhteys hoidon aloittaneeseen lääkäriin/yksikköön.

Täyttää potilaskortin ja määrittää seuraavan seurantakäynnin ajan ja paikan.

Taulukko 2. Tarkistuslista antikoagulanttia käyttävien eteisvärinäpotilaiden seurantakäynneille.

	Väli	Kommentit
1. Hoitomyöntyvyys	Joka käynnillä	- Pyydä potilasta ottamaan käyttämättömät lääkkeet mukaan vastaanotolle: arvioi keskimääräinen hoitomyöntyvyys. - Muistuta lääkkeiden oikean käytön tärkeydestä. - Kerro hoitomyöntyvyyden apuvälineistä (dositit; älypuhelinsovellukset ...).
2. Tromboemboliset tapahtumat	Joka käynnillä	- Verenkierto (TIA, aivohalvaus, ääreisverenkierto, sydänoireet). - Keuhkoverenkierto. - Verenpaineen seuranta.
3. Verenvuoto tapahtumat	Joka käynnillä	- Lievät vuodot: arvioi mahdolliset ehkäisykeinot? (PPI; peräpukamaleikkaus ...). - Motivoi potilasta jatkamaan antikoagulaatiohoitoa. - Merkittävät vuodot (Elämänlaatuun vaikuttavat ja riskialttiit vuodot): keinot vuodon ehkäisyyn? Antikoagulaatiohoidon käyttöaiheen tai annostuksen uudelleen arviointi?
4. Muut haittavaikutukset	Joka käynnillä	- Arvioi huolellisesti lääkityksen hyötyjen ja haittojen välinen suhde: 1) päättää jatkosta (ja motivoi), 2) tilapäinen hoidon keskeyttäminen (siirtymävaiheen kautta) tai 3) vaihtaa antikoagulanttia.
5. Samanaikaiset muut lääkkeet	Joka käynnillä	- Reseptilääkkeet; käsikauppalääkkeet (ks. luku 3). - Arvioi myös käyntien välillä käytössä oleva lääkitys: myös tilapäinen käyttö voi olla riski!
6. Verinäytteet	Vuosittain 6 kk välein 3 kk välein Aina tarvittaessa	- Hemoglobiini, trombosyytit, munuais- ja maksa-arvot. - Munuaisten toiminta jos CrCl 30-60 ml/min tai mikäli käytössä on dabigatraani tai jos potilas on yli 75-vuotias tai hauras tai jos potilas käyttää lääkkeitä, joilla interaktioita suorien antikoagulanttien kanssa. - Jos CrCl 15-30 ml/min - Jos potilaalle on ilmaantunut trauma tai akuutti sairaus (esimerkiksi munuaisten tai maksan toimintaan vaikuttava tila).

CrCl = kreatiniinipuhdistuma (suositellaan mitattavaksi Cockcroft-Gaultin kaavalla); PPI = protonipumpun estäjä; TIA = ohimenevä aivoverenkiertohäiriö

Kuva 2. Ehdotus suorita antikoagulantteja käyttävien eteisvärinäpotilaiden potilaskortiksi.

Tärkeitä ohjeita potilaalle

Ota lääkkeesi kuten lääkäri on määrännyt.
Käyttämätön lääke ei suojaa!

Älä keskeytä lääkkeesi käyttöä keskustelematta lääkärisi kanssa.

Älä aloita mitään muuta, edes lyhytaikaista lääkitystä keskustelematta lääkärisi kanssa.

Kerro käyttämästäsi veren hyytymisen estolääkkeestä hammaslääkärille, kirurgille tai muulle lääkärille ennen toimenpiteitä.

Samanaikainen muu lääkitys

Nimi:	Annos:

Hätätapauksessa

Tavalliset hyytymistutkimukset (INR, APTT, TT%) eivät osoita antikoagulaation astetta!

Ota hätätapauksessa yhteys potilaan lähiomaiseen:
Nimi ja puhelin:

Potilaan veriryhmä (* lääkärin allekirjoitus):

Potilaskortti: Eteisvärinä ja suorat antikoagulantit

Potilaan nimi:

Syntymäaika:

Potilaan osoite:

Suun kautta otettava antikoagulantti, annostus, ajoitus, ruoan yhteydessä tai ilman:

Käyttöaihe:

Hoito alkoi:

Antikoagulaatiohoidosta vastaavan sairaanhoidon yksikön nimi ja osoite:

Vastaavan lääkärin tai sairaanhoidon yksikön puhelinnumero:



Lisätiedot:
www.NOACforAF.eu

Kuva 2. Ehdotus potilaskortiksi suoria oraalisia antikoagulantteja käyttäville eteisvärinäpotilaille (jatkuu).

Suunnitellut ja suunnittelemattomat käynnit

[illegible]

Seurantasuositus

(ks. lisätiedot ja käytännön ohjeet: www.NOACforAF.eu)

Tarkista joka käynnillä: I. Hoitomyyntyyvyys (käyttämättömät lääkkeet mukaan vastaanotolle)?

2. Tromboemboliset tapahtumat?
3. Vuototapahtumat?
4. Muut haittavaikutukset?
5. Samanaikainen muu lääkitys ja käsikauppalääkkeet

Verinäytteet:

- antikoagulaation tason seurantaa ei vaadita!
- vuositaito:
 - Hb, trombosyytit, munuais- ja maksa-arvot
- jos CrCl 30-60 ml/min, yli 75-vuotias tai hauras potilas:
 - munaisten toiminta 6kk välein
- jos CrCl 15-30 ml/min:
 - munaisten toiminta 3kk välein
- jos ilmantuu akuutti sairaus:
 - munaisten ja/tai maksan toiminta

[illegible]

2. Suorien oraalistien antikoagulanttien vaikutuksen mittaaminen

Suorat oraaliset antikoagulantit eivät edellytä rutiininomaista veren hyytymistutkimusten seurantaa. Lääkkeelle altistumisen ja antikoagulaatiovaikutuksen mittaaminen saattaa kuitenkin olla tarpeen hätä- tai erityistilanteissa. Hyytymistutkimusten tulkinta uutta oraalista antikoagulanttia käyttävällä potilaalla: lääkkeen maksimaalinen vaikutus saavutetaan noin 3 tunnin kuluttua lääkkeen otosta ja eliminaation puoliintumisaika on noin 12-24 tuntia normaalitilanteessa (esim. munuaisten toiminnan ollessa normaali). Hyytymistutkimusten tulkintaa on esitetty **taulukossa 3**. Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT) saattaa antaa kvalitatiivisen arvion dabigatraanin määrästä elimistössä (joskin suhde ei ole lineaarinen, ks. **kuva 3**). Tromboplastiiniaika (TT%) saattaa antaa kvalitatiivisen arvion hyytymistekijä Xa:n estäjien määrästä (tosin eri TT-reagenssien herkkyys vaihtelee suuresti, ks. **kuva 4**). Nämä testit eivät ole herkkiä suorien oraalistien antikoagulanttien vaikutuksen kvantitatiiviseen analyysiin. Suorien trombiinin estäjien ja hyytymistekijä Xa:n estäjien kvantitatiivisia määryksiä on olemassa, mutta ne eivät vielä ole rutiininomaisesti käytössä useimmissa laboratorioissa. Tutkimustietoa ei ole siitä, minkä kvantitatiivisen testin antaman arvon alapuolella elektiivinen tai kiireellinen kirurgia on "turvallista". Näin ollen testien käyttöä toimenpiteiden turvallisuuden arviointiin ei voida tällä hetkellä suositella (ks. myös luvut 10 ja 11).

Taulukko 3. Hyytymistutkimusten tulkinta suoria oraalisia antikoagulantteja käyttävillä potilailla.				
	Dabigatraani	Apiksabaani	Edoksabaani*	Rivaroksabaani
Huippupitoisuus plasmassa; aika lääkkeen otosta	2 t	1-4 t	1-2 t	2-4 t
Jäännöspitoisuus plasmassa; aika lääkkeen otosta	12-24 t lääkkeen otosta	12-24 t lääkkeen otosta	12-24 t lääkkeen otosta	16-24 t lääkkeen otosta
TT (%)	Ei voi käyttää	Ei voi käyttää	Alentunut, mutta ei tunnettua suhdetta vuotoriskiin	Saattaa olla alentunut viitaten suurentuneeseen vuotoriskiin

Taulukko 3. Hyytymistutkimusten tulkinta suoria oraalisia antikoagulantteja käyttävillä potilailla (jatkuu).

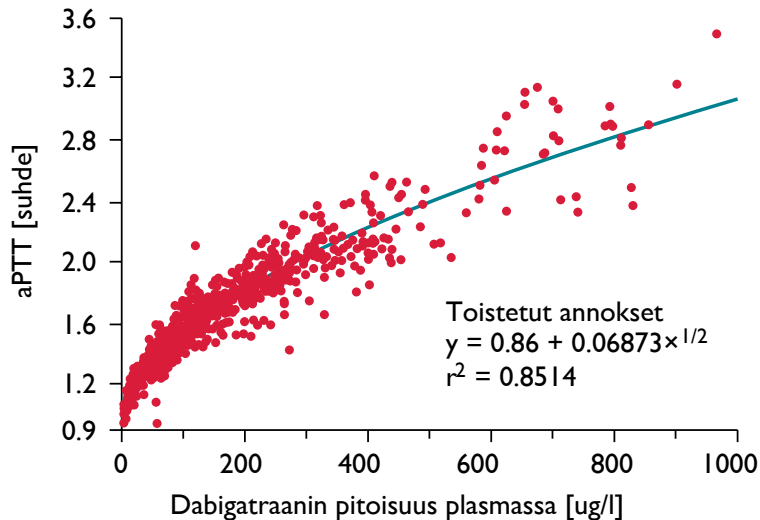
	Dabigatraani	Apiksabaani	Edoksabaani*	Rivaroksabaani
INR	Ei voi käyttää	Ei voi käyttää	Ei voi käyttää	Ei voi käyttää
APTT	Jäännöspitoisuus: >2 x viitealueen yläraja viittaa suurentuneeseen vuotoriskiin	Ei voi käyttää	Pidentynyt, mutta ei tunnettua suhdetta vuotoriskiin	Ei voi käyttää
Trombiiniajan laimennossarja (dTT)	Kun jäännöspitoisuus on >200 ug/l = >65 s (vain Hemoclot-testillä): suurentunut vuotoriski	Ei voi käyttää	Ei voi käyttää	Ei voi käyttää
Kromogeeniset määritykset (anti-FXa)	Ei voi käyttää	Ei toistaiseksi tutkimustietoa	Kvantitatiivinen; ei tutkimustietoa verenvuodon tai tromboosin riskin kynnysarvoista	Kvantitatiivinen; ei tutkimustietoa verenvuodon tai tromboosin riskin kynnysarvoista
Ekariini-aktivoitu hyytymisaika (ECT)	Kun jäännöspitoisuus on ≥ 3 x viitealueen yläraja : suurentunut vuotoriski	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta

*: ei vielä EMA:n hyväksyntää. Tiedot päivitettävä.

Rutiinoinomaista seurantaa ei vaadita. Kliinisessä käytössä analyysien tulkinassa tulee noudattaa varovaisuutta.

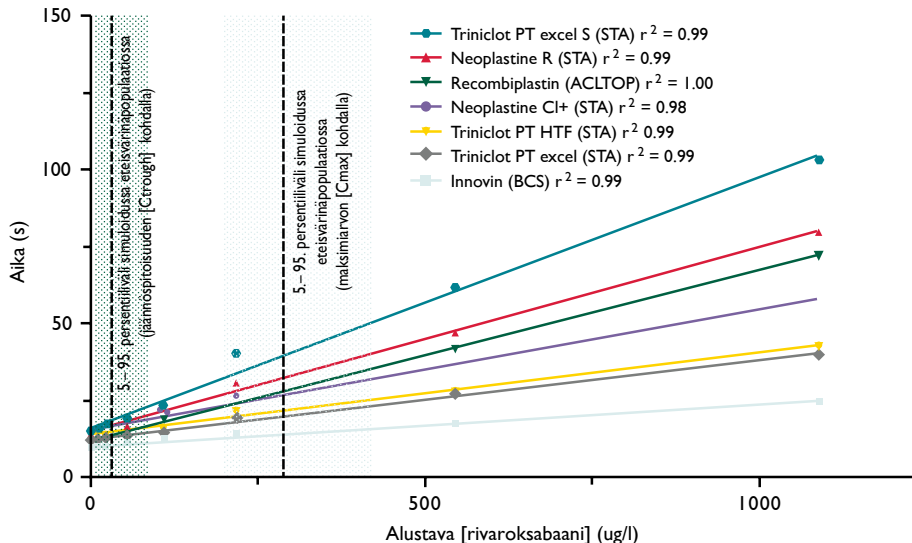
Jäännöspitoisuus = Pitoisuus juuri ennen seuraavaa lääkeannosta; APTT = aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika; INR = international normalised ratio; TT = tromboplastiiniaika; viitealueen yläraja = ULN (upper limit of normal); dTT = diluted thrombin time

Kuva 3. APTT:n ja plasman dabigatraanipitoisuuksien suhde.



Kuva 4. Hyytymistekijä Xa:n estäjän pitoisuuksien (rivaroksabaani) ja tromboplastiiniajan välinen suhde. Tutkimuksessa käytettävät reagenssit vaikuttavat tulokseen.

Suom. huom. Suomessa tromboplastiiniaika (TT), englanninkielisessä kirjallisuudessa protrombiiniaika (PT) ilmoitetaan ajan (sekunneissa) sijaan prosentteina (TT%), ja Suomessa käytetty menetelmä on epäherkkä hyytymistekijä Xa-estäjille. Näin ollen tämä kuva ei ole sovellettavissa käytäntöön Suomessa.



3. Yhteisvaikutukset ja farmakokinetiikka

Suorilla oraalisilla antikoagulantteilla on joitakin lääkeinteraktioita, jotka saattavat vaikuttaa niiden plasmapitoisuuksiin sekä tehoon. Lääkevalintoihin ja annosteluun vaikuttavat interaktiot sekä potilaan yksilölliset ominaisuudet tulee huomioida. Suoran oraalisien antikoagulanttien annostusta voidaan joutua pienentämään tai sen käyttö voi olla jopa vasta-aiheista. Suorien oraalisien antikoagulanttien imeytyminen, metabolia ja eliminaatio on esitetty **kuvassa 5** sekä **taulukossa 4**.

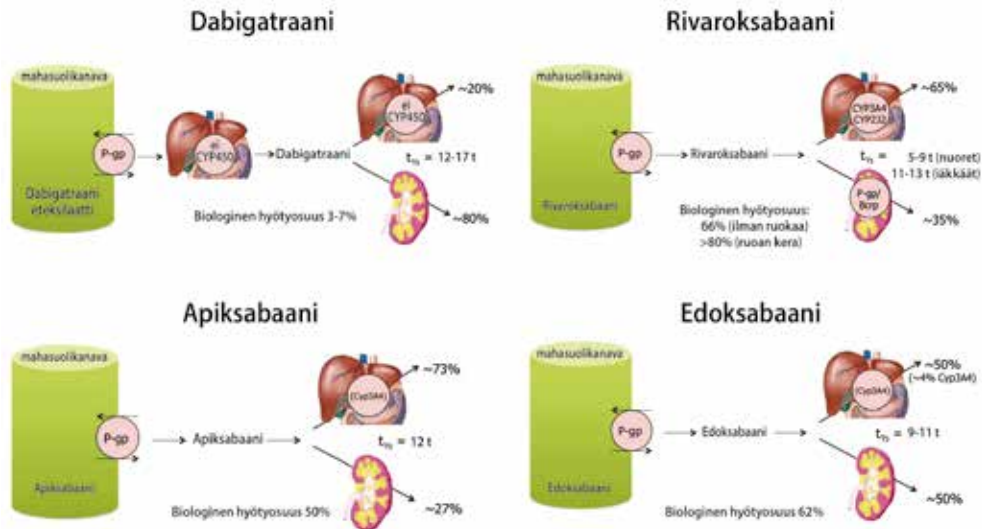
Interaktiot on ilmoitettu kolmiportaisesti merkittävyyden mukaan taulukossa 5:

- 1) "punaiset" interaktiot (yhteiskäyttö "vasta-aiheista" tai "ei-suositeltavaa")
- 2) "oranssit" interaktiot (annoksen muuttaminen) ja
- 3) "keltaiset" interaktiot, jotka vaativat yksilöllistä arviota: yhdessä muiden "keltaisten" tekijöiden kanssa ne saattavat johtaa annosmuutosten tarpeeseen tai olla vasta-aiheita hoidolle

Ainoastaan rivaroksabaanilla on virallinen suositus siitä, että se tulee ottaa aterian yhteydessä.

Samanaikainen protonipumpun estäjien tai H₂-salpaajien käyttö ei ole este suorien oraalisien antikoagulanttien käytölle. Suorien oraalisien antikoagulanttien yhdistäminen verihiutale-estäjiin edellyttää aktiivisia toimia ns. kaksois- ja kolmoishoidon keston lyhentämiseksi: ks. luku 12.

Kuva 5. Suorien oraalisten antikoagulanttien imeytyminen, metabolia ja eliminaatio.



Taulukko 4. Suorien oraalisten antikoagulanttien imeytyminen ja metabolia.

	Dabigatraani	Apiksabaani	Edoksabaani*	Rivaroksabaani
Biologinen hyötyosuus	3-7 %	50 %	62 %	66 % ilman ruokaa, lähes 100 % ruoan kera
Aihiolääke	Kyllä	Ei	Ei	Ei
Eliminaatio: Muu / munuaisten kautta (jos normaali munuaispuhdistuma, ks. myös luku 7)	20 % / 80 %	73 % / 27 %	50 % / 50 %	65 % / 35 %
Maksametabolia: CYP3A4:ään liittyvä	Ei	Kyllä (eliminaatio; vähäinen CYP3A4:n osuus)	Vähäinen (<4 % eliminaatiosta)	Kyllä (eliminaatio)
Imeytyminen ruoan kera	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta	6-22 % enemmän	+ 39 % enemmän
Käyttö suositeltavaa ruoan kera?	Ei	Ei	Ei vielä virallista suositusta	Kyllä
Imeytyminen yhdessä H2-salpaajan/PPI:n kanssa	-12 % to -30 %	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Aasialaisväestö	+25 %	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta	Ei
Vatsaystävällisyys	Dyspepsia 5-10 %	Ei ongelma	Ei ongelma	Ei ongelma
Eliminaation puoliintumisaika	12-17 t	12 t	9-11 t	5-9 t (nuoret) 11-13 t (iäkkäät)

*: ei vielä EMA:n hyväksyntää. Tiedot päivitettävä.

PPI = protonipumpun estäjä

Taulukko 5. Lääkeinteraktioiden vaikutukset suorien oraalistien antikoagulanttien plasmapitoisuuksiin (AUC) – suositukset lääkannoksista

	Mekanismi	Dabigatraani	Apiksabaani	Edoksabaani*	Rivaroksabaani
Atorvastatiini	P-gp-kilpailu ja CYP3A4:n esto	+18 %	Ei vielä tutkimustietoa	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Digoksiini	P-gp-kilpailu	Ei vaikutusta	Ei vielä tutkimustietoa	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Verapamiili	P-gp-kilpailu (ja heikko CYP3A4:n esto)	+12-180 % (pienennä annosta ja ota lääkkeit samanaikaisesti)	Ei vielä tutkimustietoa	+53 % (Puolita annos)*	Vähäinen vaikutus (noudata käytössä varovaisuutta, jos CrCl 15-50 ml/min)
Diltiatseemi	P-gp-kilpailu ja heikko CYP3A4:n esto	Ei vaikutusta	+40 %	Ei vielä tutkimustietoa	Vähäinen vaikutus (noudata käytössä varovaisuutta, jos CrCl 15-50 ml/min)
Kinidiini	P-gp-kilpailu	+50 %	Ei vielä tutkimustietoa	+80 % (Puolita annos)	+50 %
Amiodaroni	P-gp-kilpailu	+12-60 %	Ei vielä tutkimustietoa	Ei vaikutusta	Vähäinen vaikutus (noudata käytössä varovaisuutta, jos CrCl 15-50 ml/min)
Dronedaroni	P-gp:n ja CYP3A4:n esto	+70-100 % (USA: 2x75 mg)	Ei vielä tutkimustietoa	+85 % (Puolita annos)*	Ei vielä tutkimustietoa
Ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli	P-gp- ja BCRP-kilpailu; CYP3A4:n esto	+140-150 % (USA: 2x75 mg)	+100 %	Ei vielä tutkimustietoa	Korkeintaan +160 %

Taulukko 5. Lääkeinteraktioiden vaikutukset suorien oraalistien antikoagulanttien plasmapitoisuuksiin (AUC) – suositukset lääkannoksista (jatkuu)

	Mekanismi	Dabigatraani	Apiksabaani	Edoksabaani*	Rivaroksabaani
Flukonatsoli	Kohtalainen CYP3A4:n esto	Ei vielä tutkimustietoa	Ei vielä tutkimustietoa	Ei vielä tutkimustietoa	+42 % (jos systeeminen annostelu)
Syklosporiini, takrolimuusi	P-gp-kilpailu	Ei vielä tutkimustietoa	Ei vielä tutkimustietoa	Ei vielä tutkimustietoa	+50 %
Klaritromysiini, erytromysiini	P-gp-kilpailu ja CYP3A4:n esto	+15-20 %	Ei vielä tutkimustietoa	Ei vielä tutkimustietoa	+30-54 %
HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri)	P-gp- ja BCRP-kilpailu tai indusointi; CYP3A4:n esto	Ei vielä tutkimustietoa	Voimakas suurentuminen	Ei vielä tutkimustietoa	Korkeintaan +153 %
Rifampisiini, mäkikuisma, karbamatsepsiini, fenytoiini, fenobarbitaali	P-gp/BCRP ja CYP3A4/CYP2J2: indusointi	-66 %	-54 %	-35 %	Korkeintaan -50 %
Antasidit (H2-salpaajat, PPI-lääkkeet, Al-Mg-hydroksidi)	Imeytyminen maha-suolikanavasta	-12 % -30 %	Ei vielä tutkimustietoa	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta

Taulukko 5. Lääkeinteraktioiden vaikutukset suorien oraalistien antikoagulanttien plasmapitoisuuksiin (AUC) – suositukset lääkannoksista (jatkuu)

	Mekanismi	Dabigatraani	Apiksabaani	Edoksabaani*	Rivaroksabaani
Muut tekijät:					
Ikä ≥80 v.	Plasmapitoisuuden suureneminen			Ei vielä tutkimustietoa	
Ikä ≥75 v.	Plasmapitoisuuden suureneminen			Ei vielä tutkimustietoa	
Paino ≤60 kg	Plasmapitoisuuden suureneminen				
Munuaisten toiminta	Plasmapitoisuuden suureneminen	Ks. taulukko 7			
Muu suurentunut vuotoriski		Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset (verihuti-estäjät; NSAID-lääkkeet; systeeminen steroidihoito; muut antikoagulantit); aiempi tai aktiivinen maha-suolikanavan verenvuoto; kriittisen elimen äskettäinen leikkaus (aivot; silmä); trombositopenia (esim. solunsalpaajahoito); HAS-BLED-vuotoriski ≥3			

Punainen = vasta-aiheinen/ei suositella

Oranssi = pienennä annosta (dabigatraani: 150 mg:sta 110 mg:aan kahdesti päivässä; rivaroksabaani: 20 mg:sta 15 mg:aan kerran päivässä; apiksabaani: 5 mg:sta 2,5 mg:aan kahdesti päivässä)

Keltainen = harkitse annoksen pienentämistä, jos potilaalla on myös jokin toinen "keltainen" tekijä

Viivoitettu alue = ei tutkimustietoja saatavilla; suositus perustuu farmakokinetiikkaan

*ei vielä EMA:n hyväksyntää. Päivitettävä valmisteyhteenvetön viimeistelyn jälkeen.

BCRP = breast cancer resistance protein, rintasyövän resistenssiproteiini; PPI = protonipumpun estäjä; P-gp = P-glykoproteiini;

AUC= area under the curve. Pitoisuusaiakäyrän alle jäävä alue, joka kuvastaa lääkevaikutusta/pitoisuutta

4. Antikoagulantin vaihtaminen toiseen

Vaihto suorasta oraalisesta antikoagulantista varfariiniin vaatii tarkkaavaisuutta, alihoitamisen suuren todennäköisyyden ja siihen liittyvän verisuonitukoksen riskin vuoksi. Koska varfariinin vaikutus alkaa hitaasti, terapeuttisen INR-arvon saavuttaminen saattaa kestää 5 – 10 päivää. Yksilölliset vaihtelut ovat suuria. Tämän vuoksi suoraa oraalista antikoagulanttia ja varfariinihoitoa tulisi antaa samanaikaisesti, kunnes INR-arvo on hyväksyttävällä tasolla. Koska suorat oraaliset antikoagulantit (erityisesti hyytymistekijä Xa:n estäjät) saattavat vaikuttaa INR-arvoon, yhdistelmähoidon ja siirtymävaiheen aikana on tärkeää, että 1) INR-mittaus ajoitetaan juuri ennen seuraavaa suoran oraalisen antikoagulantin annosta ja 2) mitataan uusi INR-arvo 24 tunnin kuluttua suoran antikoagulantin viimeisestä annoksesta riittävän antikoagulaation varmistamiseksi. INR-arvoa tulisi seurata tarkasti ensimmäisen kuukauden aikana, kunnes stabiilit arvot on saavutettu (ts. kolmen peräkkäisen mittauksen arvojen tulee olla 2,0 ja 3,0 välillä).

Siirryttäessä varfariinin käytöstä suoraan oraalseen antikoagulanttiin, hoito voidaan aloittaa kun INR on alle 2,0. Jos INR on 2,0 – 2,5, suoran oraalisen antikoagulantin käyttö voidaan aloittaa välittömästi tai seuraavana päivänä. Jos INR on yli 2,5 arvioidaan aika, jolloin INR-arvo todennäköisesti putoaa ko. kynnyksarvon alle. Uusi INR-näyte voidaan ottaa tuloksen vahvistamiseksi.

Parenteraalisen antikoagulantin (fraktioimaton hepariini, pienimolekyylinen hepariini) käyttö voidaan aloittaa, kun olisi aika ottaa suoran oraalisen antikoagulantin seuraava annos, tai päinvastoin. Samoin toimitaan siirryttäessä suorasta oraalisesta antikoagulantista toiseen.

5. Hoitomyöntyvyyden varmistaminen

Suorien oraalisten antikoagulanttien antikoagulaatiovaikutuksen seuranta on tarpeen vain poikkeuksellisissa kliinisissä tilanteissa, koska niiden vaikutus on hyvin ennakoitavissa. Antikoagulaatiovaikutus kuitenkin hiipuu nopeasti 12 – 24 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta. Sen vuoksi sitoutuminen lääkkeen käyttöön on erittäin tärkeää. Vaikka sydänpotilailla kerran päivässä annostukseen liittyy yleensä parempi hoitomyöntyvyys kuin kahdesti päivässä annosteluun, käytännön tietoa erilaisten annostelutiheyksien mahdollisista eduista toisiinsa nähden ei ole. Esimerkiksi kahdesti päivässä otettavan lääkkeen yksittäisen annoksen unohtaminen saattaa aiheuttaa lyhyemmän "suojattoman" ajan kuin kerran päivässä otettavan lääkkeen yhteydessä. Kaikkia hoitomyöntyvyyttä optimoivia keinoja tulisi kuitenkin harkita, mukaan lukien:

1. Potilasohjaus (potilasoppaat ja potilaskortit, ryhmätapaamiset ja mahdolliset uudet sähköiset viestintäkeinot, kuten internet-potilasryhmät).
2. Perheenjäsenten osallistuminen hoitoon.
3. Selkeä seuranta-aikataulu (yleislääkäri, kardiologi/rytmikardiologi ja/tai (hoitajien koordinoimat) eteisvärinäkeskukset).
4. Muut tekniset apuvälineet: läpipainopakkausten merkinnät; dosetit (perinteiset tai lääkkeen ottoa sähköisesti mittaavat); älypuhelinsovellukset ja/tai tekstiviestit, jotka muistuttavat potilasta lääkkeen otosta. Sama apuväline ei välttämättä sovi kaikille potilaille ja välineet tulee valita yksilöllisesti.
5. Jotkut potilaat saattavat pitää INR-seurantaa parempana kuin seuraamatta jättämistä. Potilaan toiveilla on merkitystä.
6. Apteekkien tietokannat; E-resepti.
7. Siirtyminen varfariiniin, jos potilaan hoitomyöntyvyys on heikko.

6. Toiminta annosteluvirheiden yhteydessä

Potilaita hoitavissa pisteissä on oltava selkeät toimintaohjeet virheannostelun varalle. Virheannosteluja koskevat yhteydenotot ovat tavallisia. Virheannostelua voidaan ehkäistä dosettien käytöllä ja selkeästi merkittyjen viikkopakkausten avulla..

Annoksen unohtaminen

Kaksinkertaista annosta ei tule ottaa unohtuneen annoksen korvaamiseksi. Potilaan tulisi kuitenkin ottaa unohtunut annos, jos on kulunut korkeintaan puolet annosvälistä (esim. 6 tuntia kahdesti päivässä annostuksella tai 12 tuntia kerran päivässä annostuksella). Jos tämä ei ole enää mahdollista, unohtunut annos tulisi jättää ottamatta ja ottaa seuraava annos ajallaan.

Yliannostus – Kaksinkertainen annos

Jos potilas on ottanut kaksinkertaisen annoksen, tulisi kahdesti päivässä annosteltavia suoria oraalisia antikoagulantteja käytettäessä jättää väliin seuraava annos (ts. 12 tunnin kuluttua) ja aloittaa kahdesti päivässä annostus uudelleen 24 tunnin kuluttua. Kerran päivässä annosteltavaa lääkettä käytettäessä potilaan tulee jatkaa normaalia annostusta, toisin sanoen seuraavaa vuorokausiannosta ei jätetä väliin.

Epävarmuus otetusta lääkkeestä

Toisinaan potilas ei ole varma, onko hän ottanut annoksen vai ei. Kahdesti päivässä otettavien suorien oraalistien antikoagulanttien yhteydessä potilas jatkaa suunniteltua annostusta, eli ottaa seuraavan annoksen 12 tunnin kuluttua. Kerran päivässä annosteltavaa lääkettä käytettäessä potilasta tulee neuvoa ottamaan uusi tabletti ja jatkamaan sitten suunnitellusti.

Yliannostus

Epäillyn yliannostuksen vaikeusasteesta riippuen kehoitetaan potilasta sairaalaan seurantaan ja tarvittaessa yliannostuksen hoitoon. Ks. lisätiedot aiheesta luvusta 8.

7. Krooninen munuaissairaus

Munuaisten toiminta tulisi arvioida Cockroft-Gaultin kaavalla mitatulla kreatiniinipuhdistumalla, jota käytettiin useimmissa suoria oraalisia antikoagulantteja koskeneissa tutkimuksissa. Kaikki suorat oraaliset antikoagulantit eliminoituvat jossain määrin munuaisten kautta (**taulukot 4 ja 7**). **Taulukossa 6** on esitetty lääkkeiden puoliintumisaikat kroonisen munuaistaudin eri vaiheissa. Rivaroksabaani ja apiksabaani on hyväksytty pienemmällä annoksella käytettäväksi myös potilailla, joilla on vaiheen IV krooninen munuaissairaus (GFR 15-30 ml/min). Suorien oraalisten antikoagulanttien tehosta ei kuitenkaan ole näyttöä tällä potilasryhmällä ja nykyiset ESC:n hoitosuosituksukset eivät tue niiden käyttöä näillä potilailla. Kaikkien suorien oraalisten antikoagulanttien hyväksytyt eurooppalaiset valmisteyhteenvetotekstit ja annostukset kroonisessa munuaistaudissa on esitetty taulukossa 7. Yhtään suoraa oraalista antikoagulanttia ei ole hyväksytty käytettäväksi dialyysipotilailla.

Kroonisen munuaissairauden aiheuttaman riskin mahdollisista eroista eri oraalisten antikoagulanttien välillä ei ole vertailevia tutkimuksia. Mahdolliset munuaisten toiminnan muutokset huomioiden dabigatraani, joka ensisijaisesti poistuu munuaisten kautta, ei ole ensilinjan suora oraallinen antikoagulantti potilailla, joilla on krooninen munuaissairaus (erityisesti vaiheen III tai vaikeampi krooninen munuaissairaus). Toisaalta munuaisfunktio ei tutkimuksissa liittynyt erilaiseen riski/hyöty-profiiliin dabigatranin ja varfariinin käyttäjillä. Näin ollen huolellinen kliinisten hyötyjen ja riskien punnitseminen saattaa oikeuttaa dabigatranin valinnan stabiileilla potilailla.

Kaikkia suoria oraalisia antikoagulantteja käyttävien potilaiden munuaistoimintaa tulee seurata huolellisesti, vähintään kerran vuodessa, jotta havaitaan muutokset munuaisten toiminnassa ja lääkeannosta voidaan tarvittaessa muuttaa. Taulukossa 2 on esitetty ehdotus suoraa oraalista antikoagulanttia käyttävän potilaan seurannasta.

Taulukko 6. Suorien oraalisten antikoagulanttien arvioidut puoliintumisajat kroonisen munuaissairauden eri vaiheissa

	Dabigatraani	Apiksabaani	Edoksabaani*	Rivaroksabaani
CrCl ≥ 60 ml/min CKD-vaihe I ja II	~14 t	Ei tutkimustietoa	~8.6 t	~8.5 t
CrCl 30-60 ml/min CKD-vaihe III	~18 t	Ei tutkimustietoa	~9.4 t	~9 t
CrCl 15-30 ml/min CKD-vaihe IV	~28 t	Ei tutkimustietoa	~16.9 t	~9.5 t
CrCl ≤ 15 ml/min CKD-vaihe V	Ei tutkimustietoa	Ei tutkimustietoa	Ei tutkimustietoa	Ei tutkimustietoa

*: ei vielä EMA:n hyväksyntää. Tiedot päivitettävä.

CKD = krooninen munuaissairaus; CrCl = kreatiniinipuhdistuma

Taulukko 7. Suorat oraaliset antikoagulantit munuaisten vajaatoiminnassa. Hyväksytyt eurooppalaiset valmisteyhteenvetotekstit ja annostus kroonisessa munuaissairauksessa.

	Dabigatraani	Apiksabaani	Edoksabaani*	Rivaroksabaani
Munuaisten kautta poistuvan lääkkeen osuus (imeytyneestä annoksesta)	80 %	27 %	50 %	35 %
Biologinen hyötyosuus	3-7 %	50 %	62 %	66 % ilman ruokaa ja lähes 100% ruoan kera
Munuaisten kautta poistuvan lääkkeen osuus (otetusta annoksesta)	4 %	14 %	37 %	33 %
Hyväksytty CrCl ≥	≥30 ml/min	≥15 ml/min	Ei saatavilla	≥15 ml/min
Annossuositus	CrCl ≥50 ml/min: ei annosmuutosta (ts. 150 mg x2)	S-krea >133 umol/l: ei annosmuutosta (ts. 5 mg x 2)	Ei saatavilla	CrCl ≥50 ml/min: ei annosmuutosta
Annostus kroonisessa munuaissairauksessa	Kun CrCl on 30-49 ml/min, 150 mg x 2 on mahdollinen [#] , mutta 110 mg x 2 suositellaan. Huom. 75 mg x 2 hyväksytty vain USA:ssa [*] : - jos CrCl 15-30 ml/min - jos CrCl 30-49 ml/min ja muu Taulukon 5 oranssi tekijä (esim. verapamiili)	CrCl 15-29 ml/min: 2,5 mg x 2. Vähintään kaksi seuraavista ominaisuuksista: Seerumin kreatiniini >133 umol/l, ikä ≥80 v tai paino ≤60 kg tai muu "keltainen" tekijä (Taulukko 5): 2,5 mg x2	Ei saatavilla	15 mg kerran päivässä, kun CrCl 15-49 ml/min
Ei suositella, jos	CrCl <30 ml/min	CrCl <15 ml/min	Ei saatavilla	CrCl <15 ml/min

*: ei vielä EMA:n hyväksyntää. Tiedot päivitettävä - [#]: ei EMA:n hyväksymää käyttöaihetta; suositus perustuu farmakokinetiikkaan. Huolellinen riskien ja hyötyjen arviointi. Huom: 75 mg kapselit eivät ole käytössä Euroopassa eteisvärinä-käyttöaiheessa. - [#] Valmisteyhteenvedon mukaan CrCl = kreatiniinipuhdistuma

8. Yliannostuksen epäily tai poikkeavat hyyttymistutkimukset ilman vuoto-oireita

Hoidon suhteen on olennaista erottaa, liittyykö yliannostukseen verenvuotokomplikaatio vai ei. Verenvuotokomplikaatioissa ks. luku 9.

Jos potilaalla ei ole verenvuotoa, ja jos lääke on otettu tai yliannostus tapahtunut äskettäin, kaikilla suorilla oraalilla antikoagulanteilla hoidoksi voidaan harkita aktivoitua lääkehiiltä imeytymisen vähentämiseksi (vakiintunut annostus aikuisilla on 30-50 g). Tällä hetkellä suorille oraalille antikoagulanteille ei ole spesifistä vastalääkettä, mutta kehitystyö on meneillään. Ottaen huomioon suorien oraalisten antikoagulanttien suhteellisen lyhyt puoliintumisaika potilaan seuranta riittää useimmissa tapauksissa.

Yliannostusta epäiltäessä, hyyttymistutkimukset voivat auttaa määrittelemään sen asteen ja mahdollisen vuotoriskin (ks. luku 2 hyyttymistutkimusten tulkinnasta). Jos nopea plasmatasojen normalisointi katsotaan tarpeelliseksi tai pikaista normalisoitumista ei ole odotettavissa (esim. vaikeassa munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa), voidaan ryhtyä kohdassa 9 mainittuihin toimenpiteisiin.

9. Vuotokomplikaatioiden hoito

Suorien oraalisten antikoagulanttien vuotoprofiili (erityisesti koskien kallonsisäistä tai muuta hengenvaarallista vuotoa), on tutkimuksissa osoittautunut suotuisammaksi kuin varfariinilla, huolimatta vastalääkkeen ja antikoagulanttivaikutusten (rutiininomaisten) kvantitatiivisten mittausten puuttumisesta. Tutkimustiedon puuttuessa nykyiset verenvuodon hoitosuosituksot perustuvat pikemminkin asiantuntijoiden mielipiteisiin ja laboratoriotutkimuksiin kuin kliiniseen tutkimustietoon.

Ei henkeä uhkaava verenvuoto

Taulukossa 8 on esitetty yksityiskohtaiset ja vaiheittaiset ohjeet, jotka eroavat hieman dabigatraanin ja hyytymistekijä Xa:n estäjien osalta. **Kuvassa 6** on esitetty vuokaavio vuotokomplikaatioiden hoidosta. Hoidon keskeyttämisen jälkeen hemostaasin palautuminen on odotettavissa 12 – 24 tunnin kuluessa viimeisestä annoksesta (puoliintumisaika noin 12 tuntia). Tämä korostaa käytetyn annostuksen, viimeisen annoksen tarkan ottamisajankohdan, plasmapitoisuuksiin vaikuttavien tekijöiden (kuten P-gp:iin vaikuttavat interaktiot, krooninen munuaissairaus jne., ks. myös **taulukot 4, 5 ja 6**) sekä muiden hemostaasiin vaikuttavien tekijöiden selvittämisen tärkeyttä (verihäutale-estäjien samanaikainen käyttö, anemia ja trombosytopenia).

Vaikka dabigatraania voidaan dialysoida (pienessä tutkimuksessa dialyysillä oli 2 tunnin kuluttua poistettu 62 % ja 4 tunnin kuluttua 68 %), tulisi huomioida, että dialyysin käytöstä on vain rajallista kliinistä kokemusta (huomioi dialyysin edellyttämän pistoskohdan vuotoriski verrattuna odottamisen aiheuttamaan riskiin). Dabigatraanin poistamista hemoperfuusiolla ja hiilisuodattimella tutkitaan. Tällä hetkellä sitä ei voida suositella potilaille. Dialyysi ei ole vaihtoehto hyytymistekijä Xa:n estäjällä hoidetuille potilaille.

Henkeä uhkaava vuoto

Niukkaan kokeelliseen – ei kliiniseen – tutkimustietoon perustuen PCC-valmisteiden (protrombiinikompleksikonsentraatti, PCC; tuotemerkkeinä mm. Cofact®, Confidex®, Octaplex®, Beriplex®) tai aPCC-valmisteen (Feiba®) antoa voidaan harkita potilaille, joilla on hengenvaarallinen verenvuoto. Valintaan vaikuttavat kyseisten tuotteiden saatavuus ja lääkärin kokemukset tuotteesta. Rekombinantin hyytymistekijä VIIa:n (NovoSeven®, 90 µg/kg) asema hoidossa vaatii jatkoarviointia.

Tuore jääplasma ei auta kumoamaan suorien oraalisten antikoagulanttien vaikutusta, mutta sen käyttö plasmavolyymin korvaajana voi olla aiheellista potilailla, jotka tarvitsevat massiivisen verensiirron.

Suosittelemme sairaalakohtaisten verenvuodon hoito-ohjeiden laatimista kardiologeilta, hyytymishäiriöasiantuntijoilta ja päivystyslääkäreiltä saadun palautteen pohjalta. Selkeiden toimintaohjeiden tulisi olla helposti saatavilla hätätilanteessa. Tarvittaessa hematology.fi sivustolta löytyy HUS:n toimintasuositukset (<http://www.hematology.fi/node/777>).

Taulukko 8. Toimenpiteet vuototapauksessa.

	Suorat trombiinin estäjät (dabigatraani)	Hyytymistekijä Xa:n estäjät (apiksabaani, edoksabaani, rivaroksabaani)
Ei henkeä uhkaava verenvuoto	Selvitä viimeisen annoksen ajankohta ja annos. Arvioi hemostaasin normalisoituminen: Normaali munuaisten toiminta: 12-24 t CrCl 50-80 ml/min: 24-36 t CrCl 30-50 ml/min: 36-48 t CrCl <30 ml/min: ≥48 t Ylläpidä diureesi. Paikalliset hemostaattiset toimenpiteet. Riittävä nesteytys Tarvittaessa punasolusiirto Verihiutaleiden korvaaminen (jos trombosytopenia $\leq 60 \times 10^9/l$ tai trombosyyttien toimintahäiriö). Jääplasma menetetyn plasman korvaajana (ei kumoavana lääkkeenä). Traneksaamihappoa voidaan harkita liitännäishoitona. Desmopressiinia voidaan harkita erikoistapauksissa (koagulopatia tai trombosyyttien toimintahäiriö). Harkitse dialyysia (alustava näyttö: -65 % 4 tunnin kuluttua). Hiilihemoperfuusiota ei suositella (ei tutkimustietoa).	Selvitä viimeisen annoksen ajankohta ja annos. Hemostaasin normalisoituminen: 12-14 t. Paikalliset hemostaattiset toimenpiteet. Riittävä nesteytys Tarvittaessa punasolusiirto Verihiutaleiden korvaaminen (jos trombosytopenia $\leq 60 \times 10^9/l$ tai trombosyyttien toimintahäiriö). Jääplasma menetetyn plasman korvaajana (ei kumoavana lääkkeenä). Traneksaamihappoa voidaan harkita liitännäishoitona. Desmopressiinia voidaan harkita erikoistapauksissa (koagulopatia tai trombosyyttien toimintahäiriö).

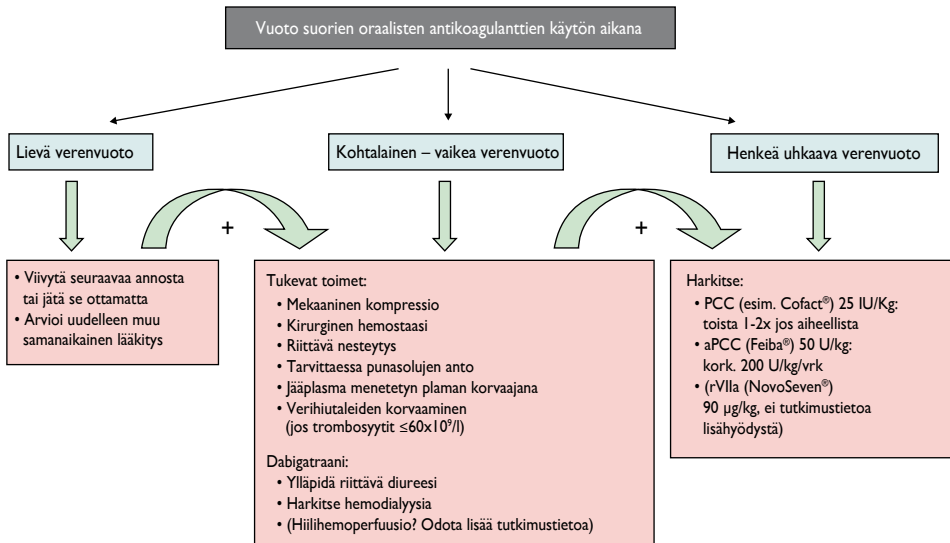
Taulukko 8. Toimenpiteet vuototapauksessa (jatkuu).

	Suorat trombiinin estäjät (dabigatraani)	Hyytymistekijä Xa:n estäjät (apiksabaani, edoksabaani, rivaroksabaani)
Henkeä uhkaava verenvuoto	Kaikki edellä mainitut. PCC 25 IU/kg (voidaan toistaa kerran tai kahdesti) (ei kliinistä näyttöä). aPCC 50 U/kg: kork. 200 U/kg/vrk): ei selvää tutkimustietoa PCC:tä paremmasta hyödystä. Voidaan harkita ennen PCC:tä, jos saatavilla. Hyytymistekijä VIIa (rFVIIa; 90 µg/kg): ei tutkimustietoa lisähyödystä + kallis (näyttö vain koe-eläimillä).	Kaikki edellä mainitut. PCC 25 IU/kg (voidaan toistaa kerran tai kahdesti) (ei kliinistä näyttöä). aPCC 50 U/kg: kork. 200 U/kg/vrk): ei selvää tutkimustietoa PCC:tä paremmasta hyödystä. Voidaan harkita ennen PCC:tä, jos saatavilla. Hyytymistekijä VIIa (rFVIIa; 90 µg/kg): ei tutkimustietoa lisähyödystä + kallis (näyttö vain koe-eläimillä).

CrCl = kreatiniinipuhdistuma; PCC = protrombiinikompleksikonsentraatti (Cofact®, Octaplex®);

aPCC = aktivoitu protrombiinikompleksikonsentraatti (Feiba®)

Kuva 6. Suoria oraalisia antikoagulantteja käyttävien vuotopotilaiden hoito.



10. Elektiivinen kirurgia ja eteisvärinän katetriablaatio-hoito

Tauotus ennen toimenpidettä

Toimenpiteen aikainen siltahoito ei ole tarpeen suorita oraalisia antikoagulantteja käyttävillä potilailla ennakoitavan antikoagulaatiovaikutuksen keston mahdollistaessa hoidon lyhytaikaisen keskeytyksen ja uudelleen aloittamisen. Hoidon tauotus ja uudelleen aloitus tulee kuitenkin ajoittaa tarkasti (**taulukko 9**). Sairaalakohdaisen ohjeiston laatimista suositellaan. **Taulukossa 10** on luokiteltu elektiivisiä toimenpiteitä niihin liittyvän verenvuotoriskin mukaisesti.

Toimenpiteet, **joihin ei liity kliinisesti merkittävää vuotoriskiä** voidaan tehdä suoran oraalisen antikoagulantin pienimmällä pitoisuudella (= ”jäännöspitoisuus”, 12 t kahdesti päivässä annosteltavan tai 24 t kerran päivässä annosteltavan lääkkeen viimeisestä annoksesta). Käytännössä kannattaa usein ajoittaa toimenpide 18 – 24 tunnin päähän viimeisen annoksen ottamisesta. Lääkitys voidaan aloittaa uudelleen 6 t toimenpiteen jälkeen, toisin sanoen jättää väliin yksi annos kahdesti päivässä annosteltavasta suorasta antikoagulantista.

Vähäisen ja merkittävän verenvuotoriskin toimenpiteissä suora oraalinen antikoagulanttilääkitys on suositeltavaa tauotta 24 – 48 tuntia ennen elektiivistä toimenpidettä potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta. Näitä aikavälejä tulee pidentää, jos munuaisten toimintakyky on alentunut, erityisesti käytettäessä dabigatraania (**taulukko 9**).

Vaikka APTT ja TT saattavat dabigatranin ja hyytymistekijä Xa:n estäjien osalta antaa semikvantitatiivisen arvion vaikutuksesta (ks. luku 2), ei niiden normalisoitumiseen (ennen toimenpidettä) perustuvaa hoitostrategiaa ole tutkittu.

Hoidon uudelleen aloitus

Jos toimenpiteessä saavutetaan välitön ja täydellinen hemostaasi, voidaan suorat oraaliset antikoagulantit aloittaa uudestaan 6 – 8 tunnin kuluttua. Kuitenkin moniin kirurgisiin toimenpiteisiin saattaa liittyä vuotoriski, jos täyteen antikoagulaatiovaikutukseen palataan 48-72 tunnin kuluttua toimenpiteestä. Tämä voi olla merkittävämpi kuin kardioembolisen tapahtuman riski. Jos toimenpiteeseen liittyy immobilisaatio, potilaalle voidaan aloittaa hepariinihoito (LMWH) 6 – 8 tunnin kuluttua kirurgiasta, jolloin suoran oraalisien antikoagulanttien aloittaminen voidaan siirtää 48 – 72 tunnin päähän invasiivisesta toimenpiteestä. Tutkimustietoa suorien antikoagulanttien pienennetyn annoksen postoperatiivisen käytön turvallisuudesta ja tehosta ei eteisvärinäpotilailla ole (toisin kuin laskimotukoksen ehkäisyssä lonkan ja polven keinonivelleikkauksen jälkeen).

Erityisesti huomioitava eteisvärinän katetriablaatiotoimenpiteissä

Vaiuttaa siltä, että verenvuotojen ja kardioembolisten tapahtumien ilmaantuvuus ablaatiotoimenpiteessä on samanlainen keskeytymättömällä varfariinihoidolla ja suorilla oraalisilla antikoagulanteilla, jos suora antikoagulantti tauotetaan sopivasti (**taulukko 9**) ja aloitetaan uudelleen 6 – 22 tunnin kuluttua ablaatiosta, ja fraktioimatonta / pienimolekyylistä hepariinia annetaan ennen ablaatiota ja välittömästi sen jälkeen. Sen sijaan suoran antikoagulantin tauotuksen lyhentäminen edellä mainitusta ja LMWH-siltahoidon poisjättäminen voi olla vähemmän turvallista.

Taulukko 9. Lääkkeiden tauotus ennen elektiivistä kirurgiaa.

	Dabigatraani		Apiksabaani		Edoksabaani*		Rivaroksabaani	
	Jos toimenpiteeseen ei liity merkittävää vuotoriskiä ja/tai riittävä paikallinen hemostaasi on mahdollinen: Toimenpide tehdään minimipitoisuudella (vähintään 12 tai 24 tunnin kuluttua viimeisestä lääkannoksesta)							
Toimenpiteeseen liittyvä vuotoriski:	Pieni vuotoriski	Suuri vuotoriski	Pieni vuotoriski	Suuri vuotoriski	Pieni vuotoriski	Suuri vuotoriski	Pieni vuotoriski	Suuri vuotoriski
CrCl ≥80 ml/min	≥24 t	≥48 t	≥24 t	≥48 t	Ei tutk. tietoa	Ei tutk. tietoa	≥24 t	≥48 t
CrCl 50-80 ml/min	≥36 t	≥72 t	≥24 t	≥48 t	Ei tutk. tietoa	Ei tutk. tietoa	≥24 t	≥48 t
CrCl 30-50 ml/min[§]	≥48 t	≥96 t	≥24 t	≥48 t	Ei tutk. tietoa	Ei tutk. tietoa	≥24 t	≥48 t
CrCl 15-30 ml/min[§]	Ei käyttö-aihetta	Ei käyttö-aihetta	≥36 t	≥48 t	Ei tutk. tietoa	Ei tutk. tietoa	≥36 t	≥48 t
CrCl <15 ml/min	Ei virallista käyttöaihetta.							

*: ei vielä EMA:n hyväksyntää. Tiedot päivitettävä.

Pieni riski = kirurgia, jossa pieni vuotoriski; Suuri riski = kirurgia, jossa suuri vuotoriski. Ks. myös taulukko 10.

CrCl = kreatiniinipuhdistuma

§: monet näistä potilaista saattavat käyttää pienempää dabigatraani- (110 mg x2), apiksabaani- (2,5 mg x2) tai rivaroksabaaniannosta (15 mg x1).

Taulukko 10. Elektiivisen kirurgian verenvuotoriskiluokitus.

Toimenpiteet, joissa antikoagulaatiota ei välttämättä tarvitse tauottaa

Hammastoimenpiteet

I-3 hampaan poisto

Parodontaalinen kirurgia

Paiseen avaaminen

Implantin asettaminen

Silmätaudit

Kaihin tai glaukooman hoito

Endoskopia ilman kirurgiaa

Pinnallinen kirurgia (esim. paiseen avaaminen; pienet ihon pinnalliset poistoleikkaukset jne.)

Pienen vuotoriskin toimenpiteet

Endoskopia ja biopsia

Eturauhasen tai rakon biopsia

Supraventrikulaarisen takykardian vuoksi tehty elektrofysiologinen tutkimus tai radiotaajuuskatetriablaatio (mukaan lukien vas. puolen ablaatio transseptalisella punktiolla)

Angiografia

Tahdistimen tai ICD-implantin asentaminen (ellei vaikeuttavaa anatomista poikkeavuutta, esim. synnynnäinen sydänsairaus)

Taulukko 10. Elektiivisen kirurgian verenvuotoriskiluokitus (jatkuu).

Suuren vuotoriskin toimenpiteet

Monimutkainen vas. puolen ablaatio (keuhkolaskimon eristäminen;VT-ablaatio)
Spinaali- tai epiduraalipuudutus; diagnostinen lannepisto
Rintakehän leikkaus
Vatsan alueen leikkaus
Merkittävä ortopedinen leikkaus
Maksabiopsia
Eturauhasen höyläys (TURP)
Munuaisbiopsia

Kunkin potilaan verenvuoto- ja tukosriskiin liittyvät yksilölliset tekijät tulee ottaa huomioon ja niistä tulee keskustella hoitavan lääkärin kanssa.

II. Kiireellinen kirurginen toimenpide

Jos mahdollista, niin suorat oraaliset antikoagulantit tulisi tauottaa ja leikkausta lykätä, kunnes viimeisestä lääkeannoksesta on kulunut vähintään 12 tai mieluummin 24 tuntia. Yleisesti käytettäviä hyytymistutkimuksia (APTT/suorat trombiinin estäjät; herkkä TT*/hyytymistekijä Xa:n estäjät) tai spesifisiä hyytymistutkimuksia (trombiiniajan laimennussarja/suorat trombiinin estäjät; kromogeeninen määrittely/hyytymistekijät Xa:n estäjät) voidaan harkita, jos epäillään, ettei antikoagulaatiovaikutus häviä odotetusti (esim. munuaisten vajaatoiminnassa, tai jos potilaalla on muita hyytymiseen vaikuttavia tekijöitä, kts. **taulukko 4** ja luku 2). Hyytymistutkimusten käyttöä tähän tarkoitukseen suoria antikoagulantteja käyttävillä potilailla ei kuitenkaan ole tutkittu, joten tätä ei voida suositella käytettäväksi rutiininomaisesti.

*Suom. huom. Herkkä TT ei ole käytössä Suomessa (Suomessa käytettävä TT% (Owrenin menetelmä) on epäherkkä hyytymistekijä Xa estäjille).

12. Eteisvärinä ja sepelvaltimotauti

Eteisvärinän ja sepelvaltimotaudin yhtäaikaisten esiintymien on tavallista, ja siihen liittyy haasteellinen antikoagulaatiohoidon ja verihutale-estäjien yhteiskäytön tarve sekä merkitsevästi suurentunut kuolleisuus. Valitettavasti tutkimustietoa ei ole riittävästi kliinisten hoito-ohjeiden optimoimiseksi. Markkinoille on lisäksi tullut uusia akuutin sepelvaltimotapahtuman hoidossa käytettäviä verihutale-estäjiä, mikä lisää epävarmuutta lääkkeiden yhteiskäytön suhteen. Ohessa esitetään kolme kliinistä tilannetta. Oheisten ohjeiden perusteena käytetyn taustatiedon ja tieteellisten tutkimusten osalta viittaamme EHRA-suosituksen kokotekstiversioon.

Tilanne 1: Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän (ACS) hoito suoraan oraalista antikoagulanttia käyttävällä eteisvärinäpotilaalla (ks. myös **taulukko II**)

Verihutale-estäjien yhdistäminen antikoagulaatiohoitoon suurentaa merkitsevästi vakavan verenvuodon riskiä. Antikoagulantin valinta, antikoagulaation taso, hoidon kesto sekä valinta kaksois- ja kolmoishoidon välillä perustuu yksilölliseen arvioon toisaalta aterotromboottisen ja embolisen tapahtuman riskistä sekä toisaalta verenvuodon riskistä. Riskit tulee arvioida validoituja pisteytyksiä käyttäen.

Koska suorien oraalisten antikoagulanttien puoliintumisaika on suhteellisen lyhyt, näiden lääkkeiden viimeisen annoksen ajankohta vaikuttaa antikoagulaation valintaan ja ajoitukseen akuutissa sepelvaltimotapahtumassa (ACS) ja sen invasiivisessa hoidossa.

Suorien oraalisten antikoagulanttien käytön tilapäistä tauottamista suositellaan akuutin sepelvaltimotapahtuman yhteydessä.

Jollei vasta-aiheita ole, kaikkien ACS-potilaiden tulisi saada pieni annos asetyylisalisyylihappoa (ASA) ja ADP-estäjää heti sairaalaan tulon yhteydessä. Potilailla, joilla on suuri vuotoriski, pelkkä ASA saattaa olla turvallisempi aloitushoito invasiivista hoitoa odoteltaessa. Klopidoogreeli-monoterapiaa suositellaan akuutissa tilanteessa vain, jos potilas on yliherkkä ASA:lle.

PCI-toimenpiteen yhteydessä:

1. Radiaalista reittiä suositellaan ensisijaisesti.
2. Primaarissa PCI-toimenpiteessä suositellaan käytettäväksi myös parenteraalista antikoagulaatiota riippumatta suoran oraalisen antikoagulantin viimeisen annoksen ajankohdasta. Bivalirudiini voi olla parempi vaihtoehto kuin fraktioimaton hepariini tai enoksapariini lyhyemmän vaikutuksensa ja pienemmän vuotoriskinsä vuoksi.
3. Jos koronaariangiografia ei ole kiireellinen, hoito suorilla antikoagulanteilla tulisi tauottaa ennen toimenpidettä (≥ 24 t). Toimenpiteen aikaista antikoagulaatiota tulee käyttää paikallisen käytännön mukaisesti.
4. Jos mahdollista, metalliverkkostenttien (BMS) käyttö on suositeltavampaa kuin lääkeainestenttien (DES), jotta lyhennetään kaksois- tai kolmoishoidon kestoa.

Kun potilaan tilanne on stabilisoitunut ja parenteraalinen antikoagulaatio on turvallisesti lopetettu, voidaan peroraalinen antikoagulaatio aloittaa uudelleen.

1. Hoitoa tulisi jatkaa sillä suoralla antikoagulantilla, jota potilas aiemmin on käyttänyt niillä potilailla, joilla suorat antikoagulantit ovat varfariinin sijasta suositeltavia.
2. Kun suora oraallinen antikoagulanttilääkitys aloitetaan uudelleen, tulee harkita annoksen pienentämistä huomioiden potilaan verenvuoto- ja tukosriski.

Verihiutale-estäjähoitoa kannattanee jatkaa mahdollisimman lyhyen aikaa.

1. Yksi kuukausi metallistentillä ja 3-6 kuukautta lääkeainestentillä hoidetuilla potilailla.
2. Yhdistelmähoidon jälkeen monoterapiaa (varfariini tai suora oraallinen antikoagulantti) voidaan harkita potilailla, joilla on pieni tai kohtalainen aterotromboottinen riski ja kohtalainen tai suuri vuotoriski.

Tikagreloria ja prasugreelia tarvitsevilla potilailla tulee varfariinia käytettäessä noudattaa varovaisuutta ja suoria oraalisia antikoagulantteja lienee järkevää välttää.

Taulukko 11. Hoitosuosituksot suorin oraalisiin antikoagulantteja käyttäville eteisvärinäpotilaille, jotka saavat akuutin sepelvaltimotautikohtauksen.

1. Tauota suorat antikoagulantit tilapäisesti sepelvaltimotautikohtauksen ilmaantuessa.
2. Aloita heti kaksoishoito verihiiutale-estäjillä (ASA + ADP-estäjä) ellei kyse ole hauraista potilaista, joilla on suuri vuotoriski (vain ASA; viivytä ADP-estäjän aloittamista kunnes suoran oraalisen antikoagulantin antikoagulaatiovaikutus on poistunut). Klopidooreeli-monoterapiaa suositellaan akuutissa tilanteessa vain, jos potilas on yliherkkä ASA:lle.
3. Pieni ASA-annos (250 mg aloitusannos; 75-150 mg/vrk myöhemmin), mieluiten yhdistettynä ADP-reseptorin salpaajaan (tikagrelori tai prasugreeli ovat suositeltavampia kuin klopidooreeli).
4. Kun suoran oraalisen antikoagulantin antikoagulaatiovaikutus on poistunut, tulee aloittaa parenteraalinen antikoagulaatio. Pienemmän vuotoriskin vuoksi fondaparinuukuksi on suositeltava akuutissa sepelvaltimotautikohtauksessa, johon ei liity ST-nousuja.
5. Jos potilaalla on ST-nousuinfarkti (STEMI), primaari PCI-toimenpide on selkeästi suositeltavampi kuin fibrinolyysi.
 - a) Jos fibrinolyysi on ainoa saatavilla oleva reperfuusiohoito: fraktioimatonta hepariinia (UFH) tai enoksapariinia tulee välttää kunnes suorien antikoagulanttien vaikutus on poistunut.
6. Jos potilaalla on akuutti sepelvaltimotautikohtaus ilman ST-nousuja:
 - a) Ellei tila ole kiireellinen, viivytä koronaariangiografiaa kunnes suoran oraalisen antikoagulantin vaikutus on täydellisesti eliminoitunut.
 - b) Toimenpiteen aikaisessa antikoagulaatiossa tulee noudattaa paikallista käytäntöä (mieluiten UFH tai bivalirudiini).
7. PCI-toimenpide:
 - a) Radiaalinen reitti on suositeltava, koska se pienentää toimenpidekohdan verenvuodon riskiä.
 - b) Mikäli mahdollista ja aiheellista, pallolaajennus ilman stenttausta vähentää merkittävästi (pitkittyneen) kolmoishoidon tarvetta.
 - c) Metalliverkkostentit minimoivat kaksois- tai kolmoishoidon kestoa ja niitä tulee yleensä suosia.
 - d) Käytä lisäksi parenteraalista antikoagulaatiota viimeisen suoran oraalisen antikoagulanttiannoksen ajankohdasta riippumatta.

Taulukko I I. Hoitosuositukset suoria oraalisia antikoagulantteja käyttäville eteisvärinäpotilaille, jotka saavat akuutin sepelvaltimotautikohtauksen (jatkuu).

- | |
|--|
| e) Lyhyen puoliintumisajan ja pienentyneen vuotoriskin vuoksi bivalirudiini on suositeltava toimenpiteen aikana. Lopeta anto välittömästi PCI-toimenpiteen jälkeen. |
| f) Vältä glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjiä, ellei kyse ole hankalasta leesio tromboositumisalttiudesta |
| 8. Potilailla, jotka vaativat (laajaa) revaskularisaatiota, ohitusleikkaus saattaa olla suositeltava pitkittyvän kolmoishoidon välttämiseksi. |
| 9. Kun suoran oraalisen antikoagulantin käyttö aloitetaan uudelleen, tulee harkita annoksen pienentämistä vuoto- ja aterotromboottisen riskin mukaan, ja tavoitella lyhytkestoista tarvittavaa kaksois- tai kolmoishoitoa. |
| 10. Uudempia verihutale-estäjiä, prasugreelia ja tikagreloria, ei ole tutkittu samanaikaisessa käytössä oraalisten antikoagulanttien (varfariini/suorat antikoagulantit) kanssa. Suosittelemme odottamaan lisätietoa ennen näiden valmisteiden ja suorien oraalisten antikoagulanttien yhdistämistä. |

PCI = sepelvaltimotoimenpide (percutaneous coronary intervention)

Tilanne 2. Potilas, jolla on hiljattain (< 1 vuosi) ollut akuutti sepelvaltimotautikohtaus, ja jolle ilmaantuu uusi eteisvärinä (ks. myös **taulukko 12**)

Monoterapiaa varfariinilla tai suoralla oraalisella antikoagulantilla voidaan harkita 1 – 3 kuukauden kuluttua sepelvaltimotautikohtauksesta (tai 6 kuukauden kuluttua, jos potilaalle on asennettu lääkeainestentti) potilailla, joilla on pieni aterotromboottinen riski, erityisesti jos vuotoriski on kohonnut (HAS-BLED ≥ 3).

Väliaikainen kaksoishoito verihitule-estäjillä ilman antikoagulaatiota voi olla turvallinen ja tehokas vaihtoehto potilailla, joilla on pieni tukosriski (CHA₂DS₂-VASC ≤ 1), erityisesti jos potilaalla on suuri akuutin sepelvaltimotautikohtauksen uusimisen riski.

Taulukko 12. Uuden eteisvärinän hoito hiljattain (<1 vuosi) akuutin sepelvaltimotautikohtauksen sairastaneilla potilailla.

1. Potilailla, joilla on pieni tai kohtalainen aterotromboottinen riski (GRACE-riskipisteet <118), varfariini-monoterapiaa voidaan harkita 1 – 3 kuukauden kuluttua (tai 6 kuukauden kuluttua, jos asennettu lääkeainestentti), erityisesti jos vuotoriski on kohonnut (HAS-BLED ≥ 3).
2. Potilailla, joilla on suuri aterotromboottinen riski (GRACE-riskipisteet >118) verihitule-estäjä (mieluiten klopidooreeli) saattaa olla tarpeen antikoagulaatiohoidon lisänä, erityisesti jos vuotoriski on hyväksyttävä (HAS-BLED <3).
3. Kaksoishoito verihitule-estäjillä ilman antikoagulanttia saattaa olla vaihtoehto potilailla, joilla on pieni tukosriski (CHA₂DS₂-VASC ≤ 1) mutta edelleen suuri aterotromboottinen riski (GRACE-riskipisteet >118).
4. Jos käyttöön valitaan suora oraallinen antikoagulantti, hyytymistekijä Xa:n estäjä saattaa olla suositeltava ottaen huomioon dabigatraanilla todettu pieni ja tilastollisesti ei-merkittävä sydäninfarktin riskin suureneminen. Kliininen kokonaishyöty on arvioitava dabigatraanihoitoa pohdittaessa (tutkimuksissa kokonaishyöty ei ollut kielteinen).
5. Jos käyttöön valitaan dabigatraani, pienempi annos (110 mg x 2) saattaa olla suositeltava yhdessä pienen ASA- tai klopidooreeli-annoksen kanssa.
6. Erittäin pientä rivaroksabaaniannosta (2,5 mg x 2 tai 5 mg x 2) yhdessä verihitule-estäjäkaksoishoidon kanssa ei ole arvioitu eteisvärinässä, eikä sitä tällä hetkellä voida suositella.

Tilanne 3: Stabiili sepelvaltimotautipotilas (akuutti sepelvaltimotautikohtaus > 1 vuosi sitten; elektiivinen metallistentti > 1 kk; lääkeainestentti >6 kk), jolle ilmaantuu uusi eteisvärinä (ks. myös **taulukko 13)**

On todennäköistä, että suorien oraalisten antikoagulanttien (monoterapiana) hyödyt varfariiniin verrattuna säilyvät sepelvaltimotautipotilailla, joilla on eteisvärinä. Dabigatraania käyttävillä potilailla, joilla on pieni vuotoriski ja suuri aterotromboottinen riski, voi harkita pienen ASA-annoksen lisäämistä hoitoon tiedostaen, että tämä lisää vuotoriskiä noin 60 %.

Taulukko 13. Uuden eteisvärinän hoito yli vuosi aiemmin akuutin sepelvaltimotautikohtauksen sairastaneilla potilailla.

1. Koska varfariini-monoterapia on ASA:a tehokkaampi akuutin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeisessä hoidossa, antikoagulaatiota ilman verihuti-ale-estäjää pidetään riittävänä useimmilla eteisvärinäpotilailla, joilla on stabiili sepelvaltimotauti.
2. Koska suorien oraalisten antikoagulanttien hyödyt varfariiniin verrattuna todennäköisesti säilyvät eteisvärinäpotilailla, joilla on stabiili sepelvaltimotauti, ne saattavat olla turvallisia ja tehokkaita vaihtoehtoja K-vitamiiniantagonisteille.
3. Suoria oraalisia antikoagulantteja ei voida laittaa paremmuusjärjestykseen.
4. Jos valitaan dabigatraani, pienempi annos (110 mg x 2) sekä pieni ASA-annos saattaa olla järkevä vaihtoehto (tai klopidooreli, mikäli potilas on yliherkkä aspiriiniille).

13. Rytminsiirto

Vaikka tutkimustiedot ovat rajallisia, näyttää siltä, että sähköinen rytminsiirto suorien oraalisten antikoagulanttien aikana on yhtä turvallista kuin varfariinia käytettäessä. Edeltävää TEE-tutkimusta (transesofagiaalista kaikukuvausta) tulisi kuitenkin harkita, jos suorien antikoagulanttien käyttäjällä epäillään huonoa komplianssia. Prospektiivisia rekisteri- ja satunnaistettuja tutkimuksia on käynnissä. Ks. päivitetty tieto osoitteesta www.NOACforAF.eu.

14. Akuutti aivohaveri suorien oraalisten antikoagulanttien aikana

Akuutti vaihe

Aivoverenvuoto

Suorien oraalisten antikoagulanttien käytön aikaisen aivoverenvuodon hoitoa koskevaa tutkimustietoa ei vielä ole. Luvussa 9 mainittuja hoitostrategioita tulee käyttää, mutta niiden teho ja turvallisuus tulee jatkossa arvioida kliinisissä tutkimuksissa.

Akuutti iskeeminen aivohalvaus

Nykyisten hoitosuosistusten mukaan antikoaguloiduille potilaille ei suositella aivoinfarktin liuotushoitoa rekombinantti kudostyyppin plasminogeeniaktivaattorilla (rtPA), joka normaalisti voidaan antaa 4,5 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta. Näin ollen liuotushoitoa ei voida antaa, jos edellisestä suoran oraalisen antikoagulantin annoksesta on alle 48 tuntia (vastaa 4 puoliintumisaikaa plasmassa). Liuotushoidon käyttöä ei suositella tilanteissa, joissa antikoagulaation tasoa ei tiedetä. Ainoastaan yksittäisissä erikoistapauksissa voidaan harkita fibrinolyyttisten aineiden käyttöä luotettavien hyytymistutkimusten ollessa viitealueella (spesifisillä testeillä, ks. luku 2).

Hoitovaihtoehtona voidaan harkita tukkeutuneiden suonien mekaanista avaamista, mutta tätä lähestymistapaa ei ole tutkittu prospektiivisesti.

Akuutin vaiheen jälkeinen hoito

Aivoverenvuoto

Suoran oraalisen antikoagulantin käyttö voidaan aloittaa uudelleen 10 - 14 päivän kuluttua aivoverenvuodosta, jos kardioembolian riski on suuri ja uuden aivoverenvuodon riskin arvioidaan olevan pieni. Käytännössä kuitenkin samat tekijät, jotka ennustavat aivoveritulppaa (ikä, hypertensio, aiempi aivohalvaus jne.), ovat myös vuotojen ennustekijöitä. Edelleen, varfariinin ja suorien oraalistien antikoagulanttien valmisteyhteenvetotekstien mukaan aiempi spontaani aivoverenvuoto on antikoagulaation vasta-aihe, ellei vuodon syy ole poistunut. Vasta-aihe koskee kaikkia sekä spontaaneja, että trauman aiheuttamia kallonsisäisiä vuotoja (myös subduraali- ja epiduraalivuodot). Lääkkeettömiä kardioembolian ehkäisystrategioita, kuten ablaatio tai eteis-korvakkeensulku, tulisi harkita mahdollisina korvaavina hoitoina.

Iskeeminen aivohalvaus

Nyrkkisäännöksi ehdotetaan "1-3-6-12" siten, että TIA-potilailla antikoagulaatio aloitettaisiin uudelleen 1 päivän kuluttua, pienessä, ei-invalidisoivassa aivoinfarktissa 3 päivän kuluttua, kohtalaisessa aivoinfarktissa 6 päivän kuluttua, mutta suurissa aivoinfarkteissa vasta aikaisintaan 2 (tai jopa 3) viikon kuluttua.

Iskeemisen aivohalvauksen vaihtoehtoiset syyt tulee selvittää erityisesti eteisvärinäpotilailla, jotka ovat olleet sitoutuneita antikoagulaatiohoitoonsa.

Kardiombolisaatiosta johtuva ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)

Hoito suorilla oraalisilla antikoagulantteilla voidaan aloittaa heti kun se on mahdollista. Siirtymävaihetta pienimolekyylisillä hepariineilla (LMWH) ei tarvita. ASA ei ole hoitovaihtoehto.

Karotisvaltimon ahtauma eteisvärinäpotilaalla.

Karotisvaltimon endarterektomiaa ilman stenttausta suositellaan näille potilaille kolmoishoidon välttämiseksi, sillä kolmoishoitoon liittyy huomattavasti suurentunut verenvuotoriski (ks. luku 12).

15. Syöpäsairaus ja antikoagulaatio

Tutkimustietoa suorien oraalisten antikoagulanttien käytöstä syöpää sairastavilla eteisvärinäpotilailla on erittäin vähän. Näiden potilaiden antitromboottinen hoito vaatii kardiologin ja syöpälääkärin yhteistyötä, sillä pahanlaatuisiin sairauksiin liittyy sekä suurentunut tukosriski että suurentunut vuotoriski. Kaikkiin syöpähoitoihin, sekä kirurgiaan, sädehoitoon että solunsalpaajahoitoon, liittyy vuotoriski. Syöpälääkärit osaavat parhaiten arvioida veren hyytymiseen liittyvät vaikutukset kunkin suunnitellun syöpähoidon osalta.

Antikoagulaatiohoidon tarpeen ilmaantuessa syöpäpotilaan antikoagulanteiksi suositellaan aloitettavaksi suorien antikoagulanttien sijaan ensisijaisesti hepariiniinvalmistetta tai varfariinia niistä saadun kliinisen kokemuksen, tarkan monitorointimahdollisuuden ja vaikutuksen kumoamismahdollisuuksien vuoksi.

Eteisvärinäpotilaan pahanlaatuinen sairaus suurentaa aivohalvauksen riskiä. Aloitettua antikoagulaatiohoitoa tulisi sen vuoksi mahdollisuuksien mukaan jatkaa. Suoria antikoagulantteja voidaan harkita jatkettavaksi potilailla, joiden syöpähoito ei aiheuta merkittävää luuydinlataa. Suoran oraalisen antikoagulantin annos saattaa vaatia sovittamista, kun pyritään ennakoimaan syöpähoidon aiheuttamat muutokset elintoiminnoissa (erityisesti maksan ja munuaisten toiminta). Vatsansuojäläkettä (PPI tai H2-salpaaja), tulisi harkita kaikille antikoagulantteja käyttäville potilaille.

Myelosuppressiivista solunsalpaaja- tai sädehoitoa suunniteltaessa monialaisen ryhmän tulisi yhdessä harkita suoran oraalisen antikoagulanttiannoksen pienentämistä tai hoidon vaihtamista hepariiniin (LMWH), samoin kuin spesifisiä seurantamuotoja (toistuva verenkuvan seuranta, huolellinen kliininen lääkärintutkimus verenvuodon merkkien havaitsemiseksi sekä maksan ja munuaisten toiminnan säännöllinen seuranta).

Rahoitus ja mahdolliset sidonnaisuudet

Täydellinen artikkeli ja siihen liittyvä koulutusmateriaali (kalvosarja, verkkosivu, tämä opasvihkonen keskeisistä asioista jne.) on tuotettu EHRA:n (European Heart Rhythm Association) yksinomaisella vastuulla ja rahoitus on saatu koulutusrapurahoina seuraavilta tahoilta ilman erityisehtoja tai rajoituksia: Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim ja Daiichi Sankyo Europe GmbH.

EHRA:n kirjoittajatoimikunta on toiminut yhteistyössä eri yhtiöiden lääketieteellisten asiantuntijoiden kanssa varmistaakseen tietojen oikeellisuuden ja täydellisyyden. Kaikkien kirjoittajien ja asiakirjan tarkastajien mahdolliset sidonnaisuudet on ilmoitettu lyhentämättömässä julkaisussa (EP Europace).

Oppaan suomennos on tehty Suomen Kardiologisen Seuran toimesta ja rahoitus on saatu koulutusrapurahoina seuraavilta tahoilta ilman erityisehtoja tai –rajoituksia: Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Bayer HealthCare Pharmaceuticals ja Boehringer Ingelheim.

Kirjoittajat

Hein Heidbuchel¹, M.D., Ph.D. - Peter Verhamme¹, M.D., Ph.D. - Marco Alings², M.D., Ph.D. - Matthias Antz³, M.D. - Werner Hacke⁴, M.D. - Jonas Oldgren⁵, M.D., Ph.D. - Peter Sinnaeve¹, M.D., Ph.D. - A. John Camm⁶, M.D. - Paulus Kirchhof⁷, M.D., Ph.D.

1. Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Gasthuisberg, University of Leuven, Leuven, Belgium
2. Department of Cardiology, Amphia Ziekenhuis, Breda, Netherlands
3. Department of Cardiology, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany
4. Department of Neurology, Ruprecht Karls Universität, Heidelberg, Germany
5. Uppsala Clinical Research Center and Dept of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden
6. Clinical Cardiology, St George's University, London, United Kingdom
7. University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, Birmingham, UK, and Department of Cardiology and Angiology, University of Münster, Germany

Lääketieteelliset asiantuntijat

Azhar Ahmad^a, M.D. - Susanne Hess^a, M.D. - Felix Münzel^d, Ph.D. - Markus Schwertfeger^d, M.D. - Martin van Eickels^a, M.D. - Jean-Philippe Verbist^a, M.D.

- a. Bayer Healthcare Pharmaceuticals
- b. Boehringer Ingelheim Pharma
- c. Bristol Myers Squibb / Pfizer
- d. Daiichi Sankyo Europe

Vertaisarvioijat

Antonio Ravele, Coordinador¹ - Leandro Zimmerman² - Chern-En Chiang³ - Hans Diener⁴ - Giuseppe Di Pasquale⁵ - Stephan Hohnloser⁶ - Jean-Yves Le Heuzey⁷ - José Lopez-Sendon⁸ - Jonas Bjerring Olesen⁹ - Frans H. Rutten¹⁰ - Marco Valgimigli¹¹ - Freek W.A. Verheugt¹² - Michael Brainin¹³ - Kennedy Lees¹⁴

1. Alliance to Fight Atrial Fibrillation (ALFA), Venice-Mestre, Italy
2. Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brasil
3. Taipei Veterans General Hospital, Taiwan
4. University of Essen, Germany
5. Ospedale Maggiore, Bologna, Italy
6. Klinikum der J.-W.-Goethe-Universität, Frankfurt, Germany
7. Hopital Europeen Georges Pompidou, Paris, France
8. Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain
9. Copenhagen University Hospital Gentofte, Denmark
10. Julius Center UMC Utrecht, The Netherlands
11. University Hospital Of Ferrara, Italy
12. Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, The Netherlands
13. Klinische Medizin Und Praeventionsmedizin, Danube University Krems, Austria
14. University of Glasgow, UK

Aihepiirit

-  Eteisvärinä
-  Synkopee

-  Perinöll. sydänsairaudet/Äkkikuolema/Kammiohyrtmihäiriöt
-  Laitehoidot

Suorat oraaliset antikoagulantit ei-läppäperäisessä eteisvärinässä – EHRA:n Käytännön hoito-opas

Päivitetyt tiedot, ladattavat potilaskortit ja mahdollisuus palautteen
antamiseen verkko-osoitteessa:
www.NOACforAF.eu

Tämä opasvihko perustuu **artikkeliin**:

European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. H. Heidbuchel; P. Verhamme; M. Alings; M. Antz; W. Hacke; J. Oldgren; P. Sinnaeve; A.J. Camm; P. Kirchhof. EP Europace 15: 625-651 (2013)

Julkaisija: Oxford University Press, 15.5.2013. doi: 10.1093/europace/eut083
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23625942>

Keskeisten ohjeiden **tiivistelmä**:

European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Executive Summary.

H. Heidbuchel; P. Verhamme; M. Alings; M. Antz; W. Hacke; J. Oldgren; P. Sinnaeve; A.J. Camm; P. Kirchhof. Eur Heart J Julkaistu verkossa 26.4.2013: doi 10.1093/eurheartj/ehi134 (2013)

Julkaisija: Oxford University Press, 26.4.2013
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23625209>

Koulutuskurssit

Jäsenyys

EP Europace-lehti

Verkkokoulutukset

**Opi lisää EHRA:n
toiminnasta**

Pätevöitymistutkinnot

EHRA EUROPACE Kongressit

Fellowship-koulutus



The European Heart House, Specialty Centre (EHRA)
Les Templiers - 2035 route des colles
CS 80179 Biot
06903 Sophia Antipolis Cedex, France
Tel: +33 (0)4 92 94 76 00 - Fax: +33 (0)4 92 94 86 46
Email: EHRA@escardio.org
www.escardio.org/EHRA

