

EHRA

KESKEISET OHJEET



EHRA
European Heart
Rhythm Association

Eteisvärinä-julkaisusarja

PÄIVITYS

Suorien oraalisten antikoagulanttien käyttö eteisvärinäpotilailla - EHRA:n käytännön hoito-opas 2021

www.escardio.org/EHRA



ESC
European Society
of Cardiology

Suorien oraalisten antikoagulanttien käyttö eteisvärinäpotilailla - EHRA:n käytännön hoito-opas 2021

Sisällysluettelo

1. Suorien oraalisten antikoagulanttien soveltuvuus ja annostelu.....	Sivu 2
2. Käytännön ohjeita hoidon aloitukseen ja potilaiden seurantaan.....	Sivu 6
3. Farmakokinetiikka ja yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa.....	Sivu 13
4. Pitkäaikainen munuaissairaus tai edennyt maksasairaus.....	Sivu 33
5. Plasmapitoisuuksien mittaaminen: indikaatiot ja sudenkuopat.....	Sivu 36
6. Vuotokomplikaatioiden hoito.....	Sivu 38
7. Kiireellinen kirurginen toimenpide.....	Sivu 41
8. Elektiivinen invasiivinen toimenpide, leikkaus tai katetriablaatio.....	Sivu 42
9. Eteisvärinä ja sepelvaltimotauti.....	Sivu 49
10. Rytminsiirto.....	Sivu 51
11. Akuutti aivohalvaus.....	Sivu 52
12. Ikääntyneet ja hauraat potilaat.....	Sivu 55
13. Ali- ja ylipainoiset potilaat.....	Sivu 57
14. Muut erityistilanteet.....	Sivu 58
15. Syöpä ja antikoagulaatio eteisvärinäpotilailla.....	Sivu 59
16. Varfariinihoidon annostelun optimointi.....	Sivu 60

1. Suorien oraalistien antikoagulanttien soveltuvuus ja annostelu

Käyttöaiheita ja vasta-aiheita eteisvärinän hoidossa

Mahdollinen käyttöaihe	Suorien antikoagulanttien soveltuvuus	Kommentti
Mekaaninen tekoläppä	Vasta-aiheinen	Suljettu pois keskeisistä RCT:sta Tutkimuksissa huonompi lopputulos
Kohtalainen tai vaikea hiippaläpän ahtauma (yleensä reumaattinen läppävikä)	Vasta-aiheinen	Suljettu pois keskeisistä RCT:sta Näyttää huonommasta tehosta ja turvallisuudesta verrattuna varfariiniin
Aorttaläpän pallolaajennus (PTAV)	Varoen	Ei etenevää tutkimustietoa Tarvittaessa yhdistetään verihuti-estäjään
Vaikea aorttaläpän ahtauma	Rajallista tietoa (suljettu pois RE-LY-tutkimuksesta)	Ei näyttää huonommasta tehosta tai turvallisuudesta. Suurelle osalle läppätoimenpide.
Muu lievä tai kohtalainen läppävikä (degeneratiivinen AS, MI jne.)	Mukana oraalisia antikoagulantteja koskeissa tutkimuksissa	Tutkimustieto tehosta ja turvallisuudesta verrattavissa ei-läppäpotilaisiin
Biologinen tekoläppä tai läpän korjaus (> 3 kuukautta leikkauksen jälkeen)	Voidaan käyttää	Rajallinen tutkimustieto. Yksi RCT viittaa non-inferioriteettiin varfariiniin verrattuna. Ilman eteisvärinää yleensä 3-6 kuukautta leikkauksesta pelkkä ASA, ja jos eteisvärinä, suoraa antikoagulanttia voidaan käyttää
Aorttatekoläpän perkutaaninen asennus (TAVI)	Voidaan käyttää	Yksittäinen RCT ja havainnoivia tutkimuksia. Tarvittaessa yhdistetään verihuti-estäjään
Hypertrofinen kardiomyopatia	Voidaan käyttää	Ei näyttää huonommasta tehosta tai turvallisuudesta varfariiniin verrattuna. Havainnoivia tutkimuksia suorien antikoagulanttien puolesta

Viivoitettu alue - tietoa rajoitettiin; AS - aorttaläpän ahtauma; MI - mitraaliläpän vuoto; RCT - satunnaistettu kontrolloitu tutkimus

Suorien antikoagulanttien indikaatiot ja annostelu eteisvärinäpotilailla

Aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla		
	Normaali annos	Kommentit / annoksen pienentäminen
Apiksabaani	5 mg x 2	2,5 mg x 2, jos vähintään 2/3 kriteeriä täyttyy: - paino ≤ 60 kg - ikä ≥ 80 vuotta - S-krea ≥ 133 µmol/l tai yksittäisenä kriteerinä: CrCl 15-29 ml/min
Dabigatraani	150 mg x 2 / 110 mg x 2*	110 mg x 2, jos* - ikä ≥ 80 v - käytössä verapamiili - suurentunut GI-kanavan vuodon riski
Edoksabaani	60 mg x 1	30 mg x 1 jos: - paino ≤ 60 kg - CrCl 15-49 ml/min - samanaikainen hoito voimakkaalla P-gp estäjällä
Rivaroksabaani	20 mg x 1	15 mg x 1, jos CrCl 15-49 ml/min

* Annoksen pienentämisen kriteereitä ei määritely etukäteen faasi III -tutkimuksessa

Aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla sepelvaltimotautikohtauksen / PCI:n jälkeen *		
	Normaali annos	Kommentit / annoksen pienentäminen
Apiksabaani	5 mg x 2	Annospienennys kuten eteisvärinässä
Dabigatraani	150 mg x 2 tai 110 mg x 2	Annospienennys kuten eteisvärinässä
Edoksabaani	60 mg x 1	Annospienennys kuten eteisvärinässä
Rivaroksabaani	15 mg x 1	10 mg x 1, jos CrCl 30-49 ml/min

* Käytössä olevien yhden tai kahden verihutale-estäjän lisäksi. Ks. tarkemmin sivu 49.

Suorien antikoagulanttien indikaatiot ja annostelu syvä laskimotukos- ja keuhkoemboliapotilailla

Syvän laskimotukoksen / keuhkoembolian hoito		
	Hoidon aloitus	Kommentit / Jatkoannos
Apiksabaani	10 mg x 2, 7 vrk	5 mg x 2, ei annospienennystä
Dabigatraani	Hepariini / LMWH	150 mg x 2, ei annospienennystä [#]
Edoksabaani	Hepariini / LMWH	60 mg x 1, annospienennys kuten eteisvärinässä
Rivaroksabaani	15 mg x 2, 21 vrk	20 mg x 1, ei annospienennystä ^{**}

[#]Valmisteyhteenveto: 110 mg x 2, jos ikä $\geq$ 80 v, käytössä verapamiili, suurentunut GI-kanavan vuodon riski (perustuu farmakokineettisiin/-dynaamisiin analyysihin; ei tutkittu tässä asetelmassa).

^{**}Valmisteyhteenveto: 15 mg x 1, jos vuotoriski suurempi kuin syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian uusiutumisen riski (perustuu farmakokineettisiin/-dynaamisiin analyysihin; ei tutkittu tässä asetelmassa).

Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen pitkäkestoinen ehkäisy		
	Normaali annos	Kommentit / annoksen pienentäminen
Apiksabaani	2,5 mg x 2	
Dabigatraani	150 mg x 2	Ei etukäteen määriteltyjä annoksen pienentämisen kriteereitä kliinisessä tutkimuksessa [*]
Edoksabaani	60 mg x 1 [*]	
Rivaroksabaani	10 mg x 1	^{**}

[#]Valmisteyhteenveto: 110 mg x 2 jos ikä $\geq$ 80 v tai samanaikainen verapamiilihoito (perustuu farmakokineettisiin/-dynaamisiin analyysihin; ei tutkittu tässä asetelmassa).

^{*}Ei tutkittu spesifisesti, seurantatietoa käytettävissä 12 kuukauden ajalta faasi III -tutkimuksessa

^{**}Valmisteyhteenveto: 20 mg x 1 potilailla, joilla uusiutumisen riski on suuri.

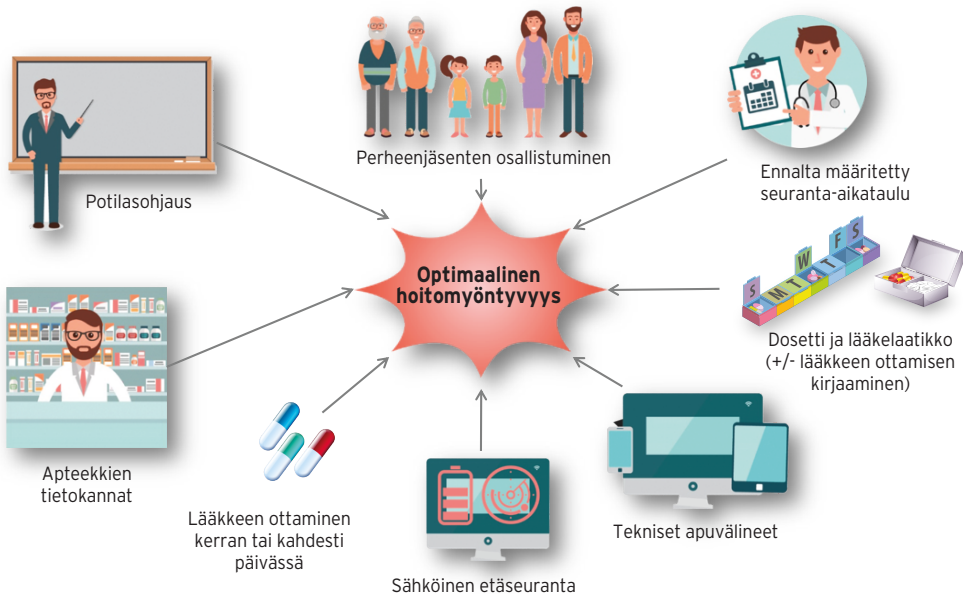
Suorien antikoagulanttien indikaatiot ja annostelu potilailla, joilla ei ole indikaatiota antikoagulaatiohoidolle (kuten eteisvärinää, syvää laskimotukosta tai keuhkoemboliaa)

Aterotromboottisten tapahtumien sekundaaripreventio ACS:n jälkeen		
	Normaali annos	Kommentit / annoksen pienentäminen
Rivaroksabaani	2,5 mg x 2	Aspiriinin +/- P2Y ₁₂ -estäjän lisäksi

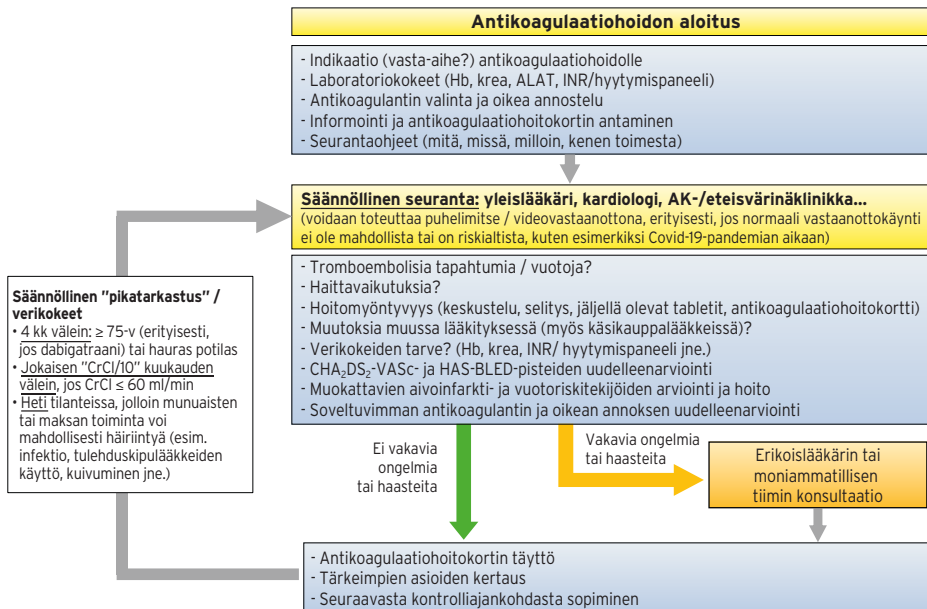
Aterotromboottisten tapahtumien sekundaaripreventio potilailla, joilla on vakaa sepelvaltimotauti tai oireinen perifeerinen valtimotauti		
	Normaali annos	Kommentit / annoksen pienentäminen
Rivaroksabaani	2,5 mg x 2	Aspiriinin lisäksi

2. Käytännön ohjeita hoidon aloitukseen ja potilaiden seurantaan

Keinoja parantaa sitoutumista suorien oraalistien antikoagulanttien käyttöön



Antikoagulantteja käyttävien potilaiden seuranta



Tarkistuslista antikoagulanttia käyttävien eteisvärinäpotilaiden seurantakäynneille

	Väli	Kommentit
1. Hoitomyöntyvyys	Joka käynnillä	• Pyydä potilasta ottamaan mukaan antikoagulaatiohoitokortti ja lääkelista: kirjaa ja arvioi hoitomyöntyvyys. • Muistuta annosaikataulun noudattamisen tärkeydestä. • Kerro hoitomyöntyvyyttä lisäävistä apuvälineistä (dositit, älypuhelinsovellukset...). • Harkitse erityisiä hoitomyöntyvyyden mittaustoimia (Kts. sivu 6). • Kerro pienten verenvuotojen mahdollisuudesta (ikenet, nenäverenvuodot, pienet mustelmat) ja ohjeista, ettei niiden vuoksi jätetä annoksia ottamatta. • Arvioi kognitiivinen tila.
2. Tromboemboliset tapahtumat	Joka käynnillä	• Systeeminen verenkierto (TIA, aivohalvaus, ääreisverenkierto) • Syvä laskimotukos, keuhkoembolia
3. Verenvuoto	Joka käynnillä	• Etsi syytä vuototapahtuman taustalta (myös lievien, mutta häiritsevien vuotojen): Syöpä? Haavauma? Muut syyt, vammat? • Onko hoito tai ehkäisy mahdollista? • Arvioi vuototapahtuman vaikutus potilaan elämänlaatuun.
4. Muut sivuvaikutukset	Joka käynnillä	• Arvioi huolellisesti yhteys antikoagulanttiin: päättää jatkamisesta (ja motivoi) tai vaihda antikoagulanttia.
5. Muu lääkitys	Joka käynnillä	• Reseptilääkkeet, käsikauppalääkkeet. • Arvioi lääkityshistoria: myös tilapäinen NSAID käyttö voi olla riski!
6. Verikokeet (mm. hemoglobiini, munuais- ja maksa-arvot)	Vuosittain	Kaikille paitsi alla mainituille potilaille
	4 kk:n välein	≥ 75 -vuotiaat (erityisesti dabigatraania käyttävät) tai hauraat potilaat
	x kk:n välein	Jos CrCl on ≤ 60 ml/min: tutkimusväli = CrCl / 10 (esim. 4 kuukauden välein, jos CrCl = 40)
	Tarvittaessa	Jos tilapäinen syy, joka voi vaikuttaa munuaisten tai maksan toimintaan (esimerkiksi infektio, NSAID käyttö, kuivuma etc.)

Tarkistuslista antikoagulanttia käyttävien eteisvärinäpotilaiden seurantakäynneille (jatkuu)

	Väli	Kommentit
7. Arvioi aivohalvausriski uudelleen	Joka käynnillä	CHA ₂ DS ₂ -VASC-pisteet nykyisten hoitosuositusten mukaisesti
8. Muokattavien vuotoriskitekijöiden arviointi ja hoito	Joka käynnillä	Nykyisten hoitosuositusten mukaisesti
		Erityisesti: • Huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti (systolinen paine > 160 mmHg) • Verenvuodoille altistava lääkitys (esim. aspiriini, NSAID) • INR-arvojen vaihtelu (jos käytössä varfariini) • Liiallinen alkoholinkäyttö • Kaatumiset
9. Antikoagulantin ja annoksen valinnan optimointi	Joka käynnillä	Uudelleen arvioi erityisesti edellisen kohdan perusteella a) onko valittu antikoagulantti potilaalle paras mahdollinen b) onko valittu annos oikea

Unohtunut annos, kaksinkertainen annos tai epävarmuus annoksen ottamisesta

Unohtunut annos

- Potilas voi ottaa unohtuneen annoksen, jos alle 50 % annosvälistä on kulunut.
- Annostus kaksi kertaa vuorokaudessa (lääkkeen ottaminen 12 t välein): annos voidaan ottaa enintään 6 t kuluttua suunnitellusta ajankohdasta.
- Annostus kerran vuorokaudessa: annos voidaan ottaa enintään 12 t kuluttua suunnitellusta ajankohdasta.
- Jos aikaa on kulunut enemmän, unohtunut annos on jätettävä ottamatta, ja seuraava annos otettava ajallaan.

Kaksinkertainen annos

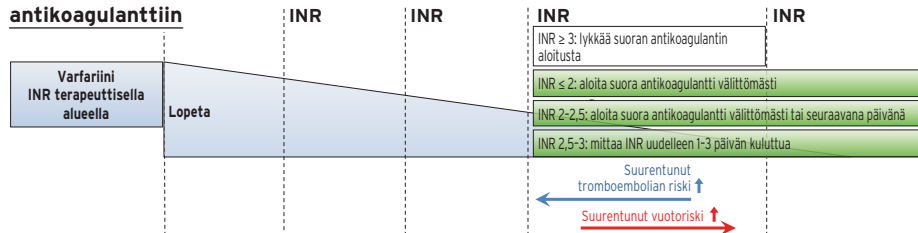
- Annostus kaksi kertaa vuorokaudessa: Seuraava annos (12 t kuluttua otettava) voidaan jättää ottamatta, ja tavanomaiseen annostukseen voidaan palata 24 t kuluttua kaksinkertaisen annoksen ottamisesta.
- Annostus kerran vuorokaudessa: Jatketaan normaalia annostusta, ts. seuraavaa annosta ei jätetä väliin.

Epävarmuus annoksen ottamisesta

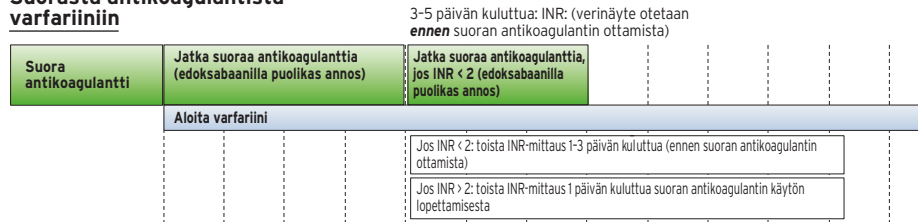
- Annostus kaksi kertaa vuorokaudessa: Yleensä toista tablettia tai kapselia ei pidä ottaa, vaan potilaan pitää jatkaa suunniteltua annostusohjelmaa eli ottaa seuraava annos 12 t kuluttua.
- Annostus kerran vuorokaudessa:
 - Suuri tromboemolian riski (esim. $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$): otetaan toinen tabletti 6-8 tuntia tavanomaisen (epävarman) annoksen ajankohdasta ja jatketaan sitten normaalia annostusohjelmaa.
 - Pieni tromboemolian riski (esim. $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 2$): odotetaan seuraavan suunniteltuun annokseen.

Antikoagulantin vaihtaminen toiseen

Varfariinista suoraan antikoagulanttiin

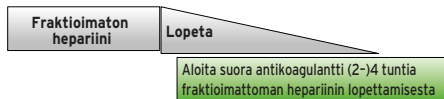


Suorasta antikoagulantista varfariiniin



Antikoagulantin vaihtaminen toiseen: jatkoa

Fraktioimattomasta hepariinista suoraan antikoagulanttiin



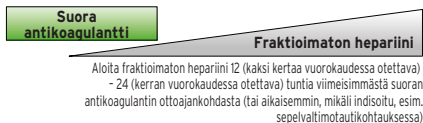
Kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltavasta suorasta antikoagulantista kerran vuorokaudessa annosteltavaan suoraan antikoagulanttiin



Kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltavasta suorasta antikoagulantista pienimolekyyliseen hepariiniin



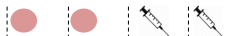
Suorasta antikoagulantista fraktioimattomaan hepariiniin



Kerran vuorokaudessa annosteltavasta suorasta antikoagulantista kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltavaan suoraan antikoagulanttiin



Kerran vuorokaudessa annosteltavasta suorasta antikoagulantista pienimolekyyliseen hepariiniin



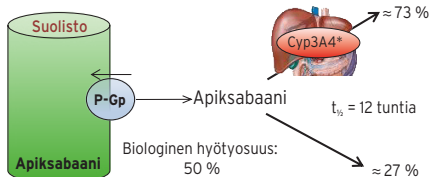
3. Farmakokinetiikka ja yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Suorien antikoagulanttien imeytyminen ja metabolia

	Dabigatraani	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Biologinen hyötyosuus	3-7 %	50 %	62 %	15 mg / 20 mg: 66 % ilman ruokaa, 100 % ruoan kanssa
Aihiolääke	Kyllä	Ei	Ei	Ei
Eliminaatio: muu / munuaisten kautta	20 % / 80 %	73 % / 27 %	50 % / 50 %	65 % / 35 %
Sitoutuminen plasmaproteiineihin	35 %	87 %	55 %	95 %
Dialysoituminen	50-60 % (osittain)	14 % (ei dialysoidu)	(ei dialysoidu)	(ei dialysoidu)
Metabolia	Glukuronihappo-konjugaatio	CYP3A4 (25 %), CYP1A2, CYP2J2, CYP2C8, CYP2C9 CYP2C19	CYP3A4 (< 4 % eliminaatiosta)	CYP2A4 (18 %), CYP2J2
Imeytyminen ruokailun yhteydessä	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta	6-22 % enemmän; vähäinen vaikutus altistukseen	39 % enemmän (otettava ruoan kanssa)
Imeytyminen happosalpaajien / protonipumpun inhibiittoreiden kanssa	-12-30 % (ei kliinistä merkitystä)	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Huippuvaikutus (tuntia)	3	3	2-4	2-4
Eliminaation puoliintumisaika	12-17 tuntia	12 tuntia	10-14 tuntia	5-9 tuntia (nuoret) 11-13 tuntia (iäkkäät)

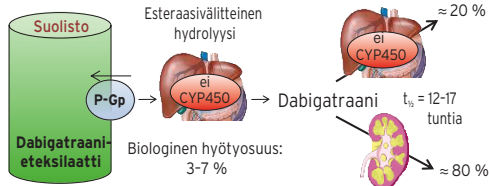
Suorien antikoagulanttien metabolia

Apiksabaani

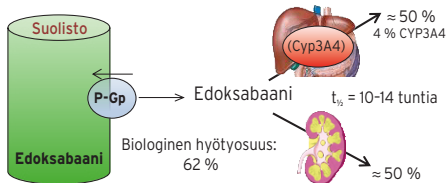


*myös CYP1A2, CYP2J2, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19

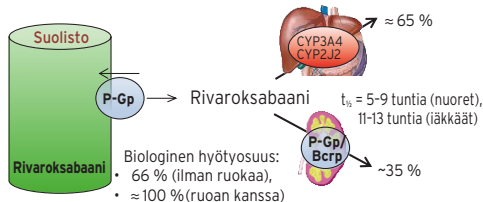
Dabigatraani



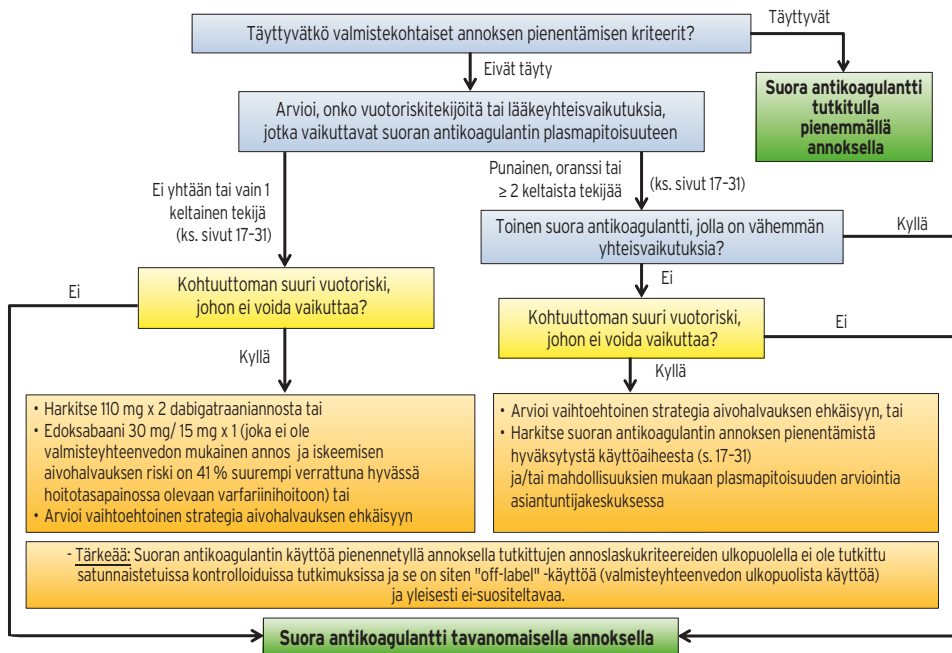
Edoksabaani



Rivaroksabaani



Suoran antikoagulantin valinta lääkkeiden yhteisvaikutusten ja/tai vuotoriskin perusteella



Tärkeitä näkökohtia:

- Tunnista parhaiten soveltuva suora antikoagulantti ja sen oikea annos, jotta potilas saa yksilöllistä hoitoa
- **Annoksen pienentämisessä suositellaan ensisijaisesti noudattamaan valmisteyhteenvedoissa mainittuja annoksen pienentämisen kriteereitä**
- **Suorien antikoagulanttien tutkittua vakioannosta on noudatettava aina, kun se on mahdollista**
- Huomioi potilaan ikä, paino, munuaistoiminta, muu samanaikainen lääkitys ja muut liitännäissairaudet
- Huomioi yhteisvaikutukset
- **Suorien antikoagulanttien plasmapitoisuuden seuranta annoksen muuttamisen yhteydessä ei suositella**, koska hoitotuloksia koskevaa tutkimustietoa ei ole. Mittausta on käytettävä vain poikkeustapauksissa (ks. sivu 5) ja keskuksissa, joissa tulosten arvioinnista on runsaasti kokemusta
- Hoitoa ei pidä suoraviivaisesti jättää antamatta pelkästään suuren HAS-BLED-pistemäärän perusteella
- Minimoi muokattavissa olevat verenvuodon riskitekijät

Lääkeinteraktioiden ja kliinisten tekijöiden vaikutukset suorien oraalisten antikoagulanttien plasmapitoisuuksiin

Värikoodit perustuvat suorien antikoagulanttien valmisteyhteenvetoihin, lääketietokantoihin tai asiantuntija-arvioihin. Osaa värikoodeista on todennäköisesti muokattava tutkimustiedon lisääntyessä.

Valkoinen	Merkittäviä lääkeinteraktioita ei ole odotettavissa.
Keltainen	Varovaisuutta on noudatettava, erityisesti jos potilaalla on polyfarmasiaa tai "keltaisia" tekijöitä ≥ 2 tai vuotoriskitekijöitä. (ks. kuva s. 15).
Oranssi	Annoksen pienennys (dabigatraani, edoksabaani) suositeltavaa valmisteyhteenvedon mukaisesti. Muiden suorien antikoagulanttien kohdalla harkitse voisiko toisen lääkkeen samanaikaista käyttöä välttää, yhteiskäytössä huolellinen seuranta on välttämätöntä. (ks. kuva s. 15).
Punainen	Vasta-aiheinen / ei suositella suoran antikoagulantin plasmapitoisuuden lisääntymisen vuoksi.
Vaaleansininen	Käytä varoen tai vältä käyttöä, erityisesti jos käytössä polyfarmasiaa tai ≥ 2 "vaaleansinistä" yhteisvaikutusta suoran antikoagulantin plasmapitoisuuden pienenemisen vuoksi.
Tummansininen	Kontraindisoitu suoran antikoagulantin plasmapitoisuuden laskun vuoksi.
Pinkki	Tietoa ei ole käytettävissä (vain s. 32, COVID-19-lääke).
Viiyoitettu alue	Kliinisiä tai farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla.

Yleisesti käytettyjen lääkkeiden interaktiot suorien antikoagulanttien kanssa (1)

	Mekanismi	Dabigatraani- eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
P-gp substraatti		Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä
CYP3A4 substraatti		Ei	Kyllä (≈ 25 %)	Ei (< 4 %)	Kyllä (≈ 18 %)
Rytmihäiriölääkkeet					
Amiodaroni	Keskivahva P-gp kilpailu	+12-60 %	Ei farmakoki- neettistä tietoa	+40 %	Vähäinen vaikutus
Digoksiini	P-gp kilpailu	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Diltiatseemi	Heikko P-gp ja CYP3A4 esto	Ei vaikutusta	+40 %	Ei vielä tutkimustietoa	Ei vaikutusta
Dronedaroni	P-gp ja CYP3A4 esto	+70-100 %	Käytä varoen	+85 % (annospienennys 30 mg x 1)	Kohtalainen vaikutus; vältettävä
Kinidiini	P-gp esto	+53 %	Ei vielä tutkimustietoa	+77 % (annoksen pienennystä ei edellytetä)	Pitoisuuden kasvun määrä ei tiedossa
Verapamiili	P-gp esto ja heikko CYP3A4 esto	+12-180 % (samanaikaisesti otettuna) (110 mg x 2)	Ei farmakoki- neettistä tietoa	+53 % (annoksen pienennystä ei edellytetä)	+40 % (todennäköi- sesti ei merkitystä)

Yleisesti käytettyjen lääkkeiden interaktiot suorien antikoagulanttien kanssa (2)

	Mekanismi	Dabigatraani- eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Muut sydän- ja verenkiertoelimistön lääkkeet					
Atorvastatiini	P-gp esto ja CYP3A4 kilpailu	Ei merkittävää yhteisvaikutusta	Ei vielä tutkimustietoa	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Tikagrelori (ks. myös s. 49)	P-gp esto	+24-65 % (anna latausannos 2 t dabigatraanin jälkeen)	Ei tietoja - seuraa tarkasti	Ei tietoja - seuraa tarkasti	Ei tietoja - seuraa tarkasti
Antibiootit					
Klaritromysiini, erytromysiini	P-gp esto ja vahva CYP3A4 esto	Klaritromysiini : +19 % AUC, +15 % Cmax	Klaritromysiini : +60 % AUC, +30 % Cmax	Erytromysiini: +85 % AUC, +68 % Cmax (annospienennys 30 mg x 1)	Klaritromysiini: +50 % AUC, +40 % Cmax Erytromysiini: +30 % AUC, +30 % Cmax
Rifampisiini	P-gp/BCRP ja CYP3A4 indusointi	-66 % AUC, -67 % Cmax	-54 % AUC, -42 % Cmax	-35 % AUC (Kompensatorista aktiivisten metaboliittien lisääntymistä)	-50 % AUC, -22 % Cmax

Yleisesti käytettyjen lääkkeiden interaktiot suorien antikoagulanttien kanssa (3)

	Mekanismi	Dabigatraani- eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Viruslääkkeet					
HIV-proteasiin estäjät (esim. ritonaviiri)	P-gp ja BCRP kilpailu tai indusointi, CYP3A4 esto	Vaihtelevasti suurenee / vähenee	Voimakas suuren- tuminen	Ei vielä tutkimustietoa	+153 % AUC, +55 % Cmax (ritonaviiri 600 mg x 2)
Fungistaattiset lääkkeet					
Flukonatsoli	Keskivahva CYP3A4 esto	Ei vielä tutkimustietoa	Ei vielä tutkimustietoa	Ei vielä tutkimustietoa	+42 % AUC, +30 % Cmax (systeemisesti annettuna)
Itrakonatsoli, ketokonatsoli	Vahva P-gp - ja BCRP kilpailu, vahva CYP3A4 esto	+140-150 % (ketokonatsoli) (USA: 2 x 75 mg jos CrCl 30-50 ml/ min)	+100 % AUC, +64 % Cmax (ketokonatsoli)	+87 % AUC, +89 % Cmax (annospienennys 30 mg x 1) (ketokonatsoli)	+160% AUC, +72% Cmax (ketokonatsoli)
Vorikonatsoli	Vahva CYP3A4 esto	Ei vielä tutkimustietoa		Ei vielä tutkimustietoa	
Posakonatsoli	Heikko tai keskivahva P-gp esto, vahva CYP3A4 esto				

Yleisesti käytettyjen lääkkeiden interaktiot suorien antikoagulanttien kanssa (4)

	Mekanismi	Dabigatraani- eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Muut					
H2-salpaajat, PPI, Al-Mg-hydroksidi	Imeytyminen GI-kanavasta	Vähäinen vaikutus, ei kliinisesti merkittävä	Ei vaikutusta	Vähäinen vaikutus, ei kliinisesti merkittävä	Ei vaikutusta
SSRI:t, SNRI:t	Farmakodynaaminen vaikutus verihiutaleisiin				
Mäkikuisma	P-gp/BCRP ja CYP3A4 indusointi	Vältä käyttöä	Käytä varoen	Käytä varoen	Vältä käyttöä
Naprokseeni	P-gp kilpailu, farmakodynaamisesti (vuotoajan pidentyminen)	Ei vielä tutkimustietoa	+55 % AUC, +61 % Cmax	Ei vaikutusta AUC:hen	Ei merkittävää AUC:n suurenemista

Taulukon selite:

PPI: protonipumpun estäjä; P-gp: P-glykoproteiini

AUC: pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala; BCRP: breast cancer resistance protein, rintasyövän resistenssiproteiini

Muut tekijät, jotka saattavat vaikuttaa suorien antikoagulanttien plasmapitoisuuteen / antikoagulaatiovaikutukseen

	Mekanismi	Dabigatraani- eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Muut tekijät:					
Ikä $\geq$ 80 v	Plasmapitoisuuden <u>suureneminen</u> mahdollista	110 mg x 2			
Ikä $\geq$ 75 v	Plasmapitoisuuden <u>suureneminen</u> mahdollista				
Paino $\leq$ 60 kg (ks. s. 57)	Plasmapitoisuuden <u>suureneminen</u> mahdollista			Annospienennys valmisteyhteenvedon mukaisesti	
Paino $\geq$ 120 kg (ks. s. 57)	Plasmapitoisuuden <u>pieneneminen</u> mahdollista				
Pitkäaikainen munuaissairaus	Plasmapitoisuuden <u>suureneminen</u> mahdollista				
Muu suurentunut vuotoriski		• Verihiutale-estäjien samanaikainen käyttö, tulehduskipulääkkeet, systeeminen steroidihoito, muut antikoagulantit • Merkittävä hauraus tai kaatumisriski • Aiempi verenvuoto tai vuotoalttius (mm. anemia, trombosytopenia)			

Syöpälääkkeiden vaikutuksia suorien antikoagulanttien plasmapitoisuuksiin (1)

	Mekanismi	Dabigatraani- eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Mitoosin estäjät					
Paklitakseli	Keskivahva CYP3A4 indusointi, CYP3A4/P-gp kilpailu				
Vinblastiini	Vahva P-gp indusointi, CYP3A4/P-gp kilpailu				
Doketakseli, vinkristiini	Heikko CYP3A4 indusointi, CYP3A4/P-gp kilpailu				
Vinorelbiini	CYP3A4/P-gp kilpailu				
Antimetaboliitit					
Metotreksaatti	P-gp kilpailu, ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				
Pemetreksedi, puriiniinalogit, pyrimidiiniinalogit	Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				

Syöpälääkkeiden vaikutuksia suorien antikoagulanttien plasmapitoisuuksiin (2)

	Mekanismi	Dabigatraani- eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Topoisomeraasin estäjät					
Topotekaani	Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				
Irinotekaani	CYP3A4/P-gp kilpailu, ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				
Etoposidi	Heikko CYP3A4 esto, CYP3A4/P-gp kilpailu				
Alkylöivät aineet					
Ifosfamidi	Heikko CYP3A4 esto, CYP3A4 kilpailu				
Syklofosfamidi	Heikko CYP3A4 esto, CYP3A4 kilpailu				
Lomustiini	Heikko CYP3A4 esto				
Busulfaani	CYP3A4 kilpailu, ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				
Bendamustiini	P-gp kilpailu, ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				

Syöpälääkkeiden vaikutuksia suorien antikoagulanttien plasmapitoisuuksiin (3)

	Mekanismi	Dabigatraani- eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Alkyloivat aineet					
Klorambusiili, melfalaani, karmustiini, prokarbatsiini, dakarbatsiini, temotsolomidi	Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				
Platinapohjaiset lääkeaineet					
Sisplatiini, karboplatiini, oksaliplatiini	Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				
Monoklonaaliset vasta-aineet					
Brentuksimabi	CYP3A4 kilpailu, ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				
Rituksimabi, alemtutsumabi, setuksimabi, trastutsumabi, bevasitsumabi	Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				

Syöpälääkkeiden vaikutuksia suorien antikoagulanttien plasmapitoisuuksiin (4)

	Mekanismi	Dabigatraani- eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Antrasykliinit / antrakinonit					
Doksorubisiini	Vahva P-gp indusointi, heikko CYP3A4 esto, CYP3A4/P-gp kilpailu				
Idarubisiini	Heikko CYP3A4 esto, P-gp kilpailu				
Daunorubisiini	P-gp kilpailu, ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				
Mitoksantroni	Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				
Interkalatoivat aineet					
Bleomysiini, daktinomysiini	Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				
Mitomysiini C	P-gp kilpailu, ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				

Syöpälääkkeiden vaikutuksia suorien antikoagulanttien plasmapitoisuuksiin (5)

	Mekanismi	Dabigatraani- eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Tyrosiinikinaasin estäjät					
Imatinibi, kritisotinibi	Vahva P-gp esto, keskivahva CYP3A4 esto, CYP3A4/P-gp kilpailu				
Nilotinibi, lapatinibi	Keskivahva tai vahva P-gp esto, heikko CYP3A4 esto, CYP3A4/P-gp kilpailu				
Vemurafenibi	Keskivahva CYP3A4 indusointi, CYP3A4/P-gp kilpailu				
Dasatinibi	Heikko CYP3A4 esto, CYP3A4/P-gp kilpailu				
Vandetanibi, sunitinibi	Vahva P-gp:n esto, CYP3A4 kilpailu				
Erlotinibi, gefitinibi	CYP3A4 kilpailu, ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				

Syöplälääkkeiden vaikutuksia suorien antikoagulanttien plasmapitoisuuksiin (6)

	Mekanismi	Dabigatraani- eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Hormonivalmisteet					
Abirateroni	Keskivahva CYP3A4 esto, vahva P-gp esto, CYP3A4/P-gp kilpailu				
Entsalutamidi	Vahva CYP3A4 indusointi, vahva P-gp esto, CYP3A4-/P-gp kilpailu				
Bikalutamidi	Keskivahva CYP3A4 esto				
Tamoksifeeni	Vahva P-gp esto, heikko CYP3A4 esto, CYP3A4 kilpailu				
Anastrotsoli	Heikko CYP3A4 esto				
Flutamidi	CYP3A4 kilpailu, ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				
Letrotsoli, fulvestrantti	CYP3A4 kilpailu, ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				
Raloksifeeni, leuproreliini, mitotaani	Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				

Syöpälääkkeiden vaikutuksia suorien antikoagulanttien plasmapitoisuuksiin (7)

	Mekanismi	Dabigatraani- eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet					
Siklosporiini	Vahva tai keskivahva P-gp esto, keskivahva CYP3A4 esto, CYP3A4/P-gp kilpailu	SmPC	SmPC	+73 % AUC (annos- pienennys 30 mg x 1)	
Deksametasoni	Keskivahva CYP3A4 indusointi, CYP3A4 kilpailu				
Takrolimuusi	Vahva tai keskivahva P-gp esto, heikko CYP3A4 esto, CYP3A4/P-gp kilpailu	SmPC	Vältä mahdolli- suuksien mukaan	Vältä mahdolli- suuksien mukaan	Vältä mahdolli- suuksien mukaan
Prednisoni	Keskivahva CYP3A4 indusointi, CYP3A4 kilpailu				
Temsirolimuusi, sirolimuusi	Heikko CYP3A4 esto, CYP3A4/P-gp kilpailu				
Everolimuusi	CYP3A4 kilpailu, ei merkittäviä yhteisvaikutuksia odotettavissa				

Epilepsialääkkeiden vaikutuksia suorien antikoagulanttien plasmapitoisuuksiin

	Mekanismi	Dabigatraani- eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Brivarasetaami	--	Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei tiedossa/odotettavissa			
Karbamatsepiini	Vahva CYP3A4/P-gp indusointi; CYP3A4 kilpailu	-29 %	-50 %		
Etosuksimidi	CYP3A4 kilpailu	Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei tiedossa/odotettavissa			
Gabapentiini	--	Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei tiedossa/odotettavissa			
Lakosamidi	--	Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei tiedossa/odotettavissa			
Lamotrigiini	P-gp kilpailu	Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei tiedossa/odotettavissa			
Levetirasetaami	P-gp indusointi; P-gp kilpailu				
Okskarbatsepiini	CYP3A4 indusointi; P-gp kilpailu				
Fenobarbitaali	Vahva CYP3A4/mahdollinen P-gp indusointi				
Fenytoiini	Vahva CYP3A4/P-gp indusointi; P-gp kilpailu				
Pregabaliini		Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei tiedossa/odotettavissa			
Topiramaatti	CYP3A4 indusointi; CYP3A4 kilpailu				
Valproiinihappo	CYP3A4/P-gp indusointi/esto				
Tsonisamidi	CYP3A4 kilpailu; heikko P-gp esto	Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei tiedossa/odotettavissa			

Luontaistuotteiden vaikutuksia suorien antikoagulanttien plasmapitoisuuksiin

	Mekanismi	Dabigatraani- eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
P-gp substraatti		Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä
CYP3A4 substraatti		Ei	Kyllä (≈ 25 %)	Ei (< 4 %)	Kyllä (≈ 18 %)
Kurkumiini	P-gp esto				
Punahattu	Heikko CYP3A4 esto				
Valkosipuli	Heikko CYP3A4 esto; vaikuttaa antikoagulaatioon / verihiutaleisiin				
Inkivääri	Vaikuttaa antikoagulaatioon / verihiutaleisiin				
Neidonhiuspuu	P-gp esto; vaikuttaa antikoagulaatioon / verihiutaleisiin				
Ginseng	Vaikuttaa antikoagulaatioon / verihiutaleisiin				
Vihreä tee	P-gp esto; vaikuttaa antikoagulaatioon / verihiutaleisiin				
Hevoskastanja	Vaikuttaa antikoagulaatioon / verihiutaleisiin				
Mäkikuisma	P-gp / BCRP ja CYP3A4 indusointi	Vältä käyttöä (valmiste- yhteenvedon mukaan)	Käytä varoen (valmiste- yhteenvedon mukaan)	Käytä varoen (valmiste- yhteenvedon mukaan)	Vältä käyttöä (valmiste- yhteenvedon mukaan)
Rohtovirmajuuri (valeriaana)	Heikko CYP3A4 esto				

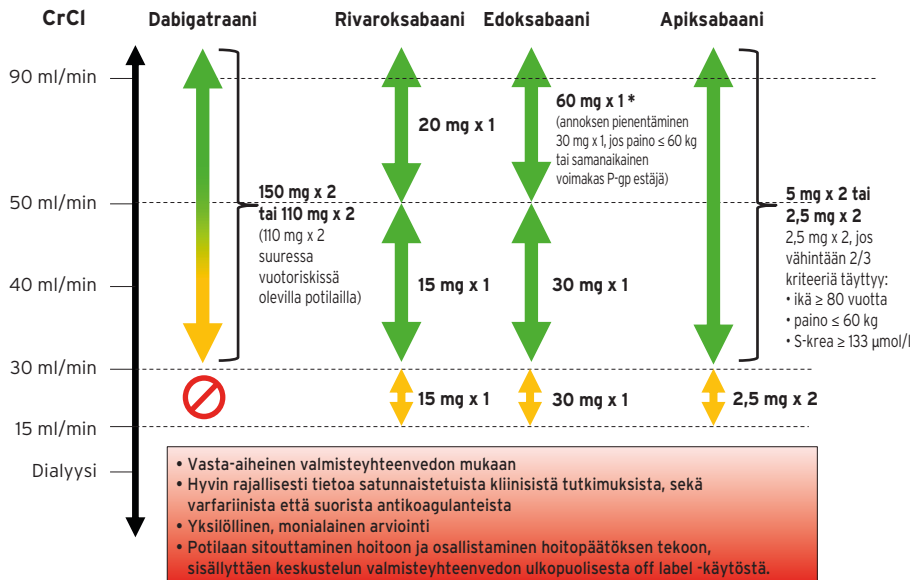
Tärkeää: Useita hypoteettisia farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia reittejä, monia interaktioita ei vielä tunneta, valmisteiden luonnollinen koostumus vaihtelee.

COVID-19 lääkkeiden vaikutuksia suorien antikoagulanttien plasmapitoisuuksiin

	Mekanismi	Dabigatraani-eteksilaatti	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Atsitromysiini	P-gp esto	Ei farmako-kineettistä tietoa	Ei farmako-kineettistä tietoa	Ei farmako-kineettistä tietoa (ei annosvähennystä)	Ei farmako-kineettistä tietoa
Atatsanaviiri	CYP3A4 esto	Ei farmako-kineettistä tietoa	Ei farmako-kineettistä tietoa, välttä käyttöä	Ei farmako-kineettistä tietoa	Ei farmako-kineettistä tietoa, välttä käyttöä
Lopinaviiri/ Ritonaviiri	P-gp ja BCRP esto tai induointi; CYP3A4 esto	Ei farmako-kineettistä tietoa, välttä käyttöä	Ei farmako-kineettistä tietoa	Ei farmako-kineettistä tietoa, välttä käyttöä	+153 % (ritonaviiri)
Darunaviiri/ Kobisistaatti	CYP3A4 esto; P-gp ja BCRP esto				
Ribaviriini		Ei tietoa saatavissa			
Remdesiviiri		Ei tietoa saatavissa			
Favipiraviiri		Ei tietoa saatavissa			
Bevasitsumabi					
Ekulitsumabi					
Tosilitsumabi		Ei tietoa saatavissa			
Fingolimodi					
Interferoni					
Pirfenidoni					
Metyyli-prednisoloni					
Nitatsoksanidi		Ei tietoa saatavissa			

4. Pitkäaikainen munuaissairaus tai edennyt maksasairaus

Suorien antikoagulanttien käyttö pitkäaikaisessa munuaissairaudessa



Pitkäaikaisen munuaissairauden diagnosointi, munuaisten toiminnan arvioiminen ja munuaisten toimintahäiriön luokat

Alentunut GFR*	• GFR < 60 ml / min / 1,73 m ²		
Munuaisvaurion merkit (≥ 1)	• Runsas albuminuria (albumiinin erityisnopeus ≥ 30 mg/24 h; albumiinin ja kreatiniinin suhde ≥ 30 mg/g tai ≥ 3 mg/mmol) • Virtsan sedimentin poikkeavuudet • Elektrolyyttihäiriö tai muu munuaistiehyeen häiriöstä johtuva poikkeavuus • Poikkeava histologia • Munuaisten kuvantamistutkimuksessa havaitut rakenteelliset poikkeavuudet • Aiemmin tehty munuaisensiirto		
GFR-luokka	Kroonisen munuaissairauden vaihe	GFR *	Kuvaus
G1	1	≥ 90	Normaali tai suurentunut
G2	2	60-89	Lievästi alentunut
G3a	3	45-59	Lievästi tai kohtalaisesti alentunut
G3b		30-44	Kohtalaisesti tai vaikeasti alentunut
G4	4	15-29	Vaikeasti alentunut
G5	5	< 15	Loppuvaiheen munuaissairaus (vaatii munuiskorvaushoitoa)

* Glomerulusten suodatusnopeus [ml/min/1,73 m²]

Munuaisten toiminnan arvioiminen kreatiniinipuhdistuman perusteella (Cockroft-Gault):

$$\text{CrCl} [\mu\text{mol/l}] = \frac{(140 - \text{ikä}) \times \text{paino (kg)}}{(a \times \text{P-Krea} (\mu\text{mol/l}), \text{ jossa } a = \text{miehillä } 0,8 \text{ ja naisilla } 0,95)}$$

Suorien antikoagulanttien käyttö edenneessä maksasairaudessa

Potilaan arviointi ennen suoran antikoagulantin aloittamista:

- Aikaisempia tukos- tai vuototapahtumia?
- Muiden käytössä olevien lääkkeiden ja käsikauppavalmisteiden vaikutus?
- PVK, ALAT, TT/INR, APTT, kreatiniini
- Suuri vuotoriski (aiempi vaikea vuototapahtuma (esim. varikset), alkoholin liiallista käyttöä jne)?

Suurimman
riskin
potilaat

Harkitse antikoagulaatiosta
pidättäytymistä/arvioi muut
aivohalvusriskiä pienentävät
hoitokeinot

Kaikki muut potilaat

Parametri	1 piste	2 pistettä	3 pistettä
Enkefalopatia	Ei	Vaikeusaste 1-2	Vaikeusaste 3-4
Askites	Ei	Lievä	Vähintään kohtalainen
Bilirubiini	< 2 mg/dl < 34 µmol/l	2-3 mg/dl 34-50 µmol/l	> 3 mg/dl > 50 µmol/l
Albumiini	> 3,5 g/dl > 35 g/l	2,8-3,5 g/dl 28-35 g/l	< 2,8 g/dl < 28 g/l
INR	< 1,7	1,71-2,30	> 2,30

Käyttö maksasairauden yhteydessä			
	A (5-6 pistettä)	B (7-9 pistettä)	C (10-15 pistettä)
Dabigatraani	Normaali annos	Noudata käytössä varovaisuutta	ÄLÄ KÄYTÄ
Apiksabaani			
Edoksabaani			
Rivaroksabaani			
		ÄLÄ KÄYTÄ	

- ✓ Laske Child-Pugh pisteet
- ✓ Tarkista suoran antikoagulantin valmisteyhteenveto maksan vajaatoiminnassa
- ✓ Arvioi mahdolliset lääkeyhteisvaikutukset
- ✓ Monialainen yhteistyö tarvittaessa

Ohjelmoi tarkka seuranta (ks. myös s. 7)

- Näkyvän tai piilevän vuodon merkkejä?
- Hoitomyyntövyvyys? Sivuvaikutuksia?
- Uusia lääkityksiä kuten tulehduskipulääkkeitä, ASA, käsikauppavalmisteita?
- PVK, ALAT, TT/INR, APTT, kreatiniini
- Muista minimoida vuotoriski
- Muistuta lääkevalmisteen oikeasta käytöstä ja alkoholin välttämisestä

5. Plasmapitoisuuksien mittaaminen

Suorien antikoagulanttien oletetut huippu- ja jäännöspitoisuudet

	Dabigatraani	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
Suorien antikoagulanttien oletettavissa olevat pitoisuudet plasmassa eteisvärinäpotilailla				
Huippupitoisuuksien vaihteluväli	52 - 383	69 - 321	101 - 288	178 - 343
Jäännöspitoisuuksien vaihteluväli	28 - 215	34 - 230	12 - 43	12 - 137

(5-95 % -persentiilejä (ng/ml) FXa-estäjille ja 10-90 % -persentiilejä (ng/ml) dabigatraanille).

Harkitse plasmapitoisuuden mittaamista seuraavissa tilanteissa:

- Vaikea tai hengenvaarallinen verenvuoto (s. 37, 44/45)
- Päivystysleikkaus (tai suuren vuotoriskin elektiivinen leikkaus - s. 41)
- Iskeeminen aivohalvaus suoraa antikoagulanttia käyttävällä potilaalla (s. 52)
- Erityistilanteet, kuten:
 - ▶ useita lääkkeiden yhteisvaikutuksia (s. 15-32)
 - ▶ hyvin ylipainoinen tai alipainoinen potilas (s. 57)
 - ▶ pitkäaikaisen munuaissairauden vaihe 4 tai 5 (s. 33)

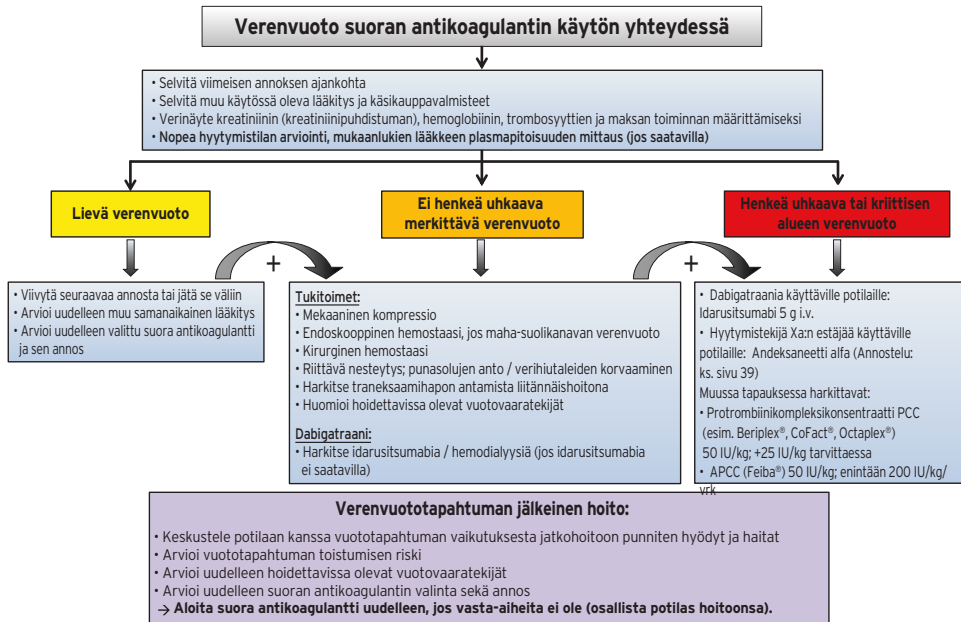
Tutkimuksia tulee tehdä vain hyytymisasiantuntijan ohjauksessa ja tietoisena siitä, että luotettavia tietoja tällaisen strategian vaikutuksista kliinisiin hoitotuloksiin ei ole.

Suurimmalla osalla potilaista: suorat antikoagulantit EIVÄT vaadi hyytymistä mittaavien verikokeiden seuranta.

Suorien oraalisten antikoagulanttien oletettu vaikutus tavanomaisiin hyytymistutkimuksiin

	Dabigatraani	Apiksabaani	Edoksabaani	Rivaroksabaani
TT	(t) huippuvaikutus (t) liiallinen vaikutus	(t) huippuvaikutus	↑ hoitoannoksella (jos herkkä testi) Normaaliarvo ei sulje pois vaikutusta	↑ hoitoannoksella (jos herkkä testi) Normaaliarvo ei sulje pois vaikutusta
APTT	↑↑(t) Normaaliarvo sulkee pois liiallisen vaikutuksen, mutta ei sulje pois vaikutusta	(t) huippuvaikutus	(t) huippuvaikutus	(t) huippuvaikutus
ACT	↑(t) vrt. APTT	(t)	(t)	(t)
Trombiiniaika	↑↑↑↑ Normaaliarvo sulkee pois dabigatraani-vaikutuksen	-	-	-

6. Vuotokomplikaatioiden hoito

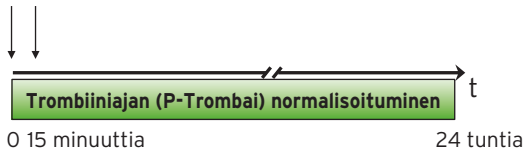


Idarusitsumabin ja andeksaneetti alfan annostelu ja vaikutus

Idarusitsumabin annostelu



Dabigatraanin vaikutuksen kumoaminen: 5 g i.v. kahtena 2,5 g:n i.v.-annoksena 5-10 min infuusiona enintään 15 minuutin välein



Andeksaneetti alfan annostelu

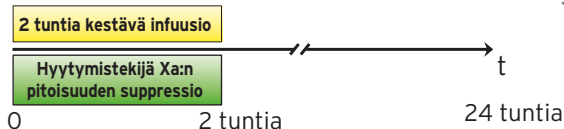


Viimeisin annos	
<8 tuntia*	≥ 8 tuntia
Apiksabaani ≤ 5 mg / Rivaroksabaani ≤ 10 mg / Edoksabaani ≤ 30 mg	Pieni annos
Apiksabaani > 5 mg / Rivaroksabaani > 10 mg / Edoksabaani > 30 mg	Suuri annos

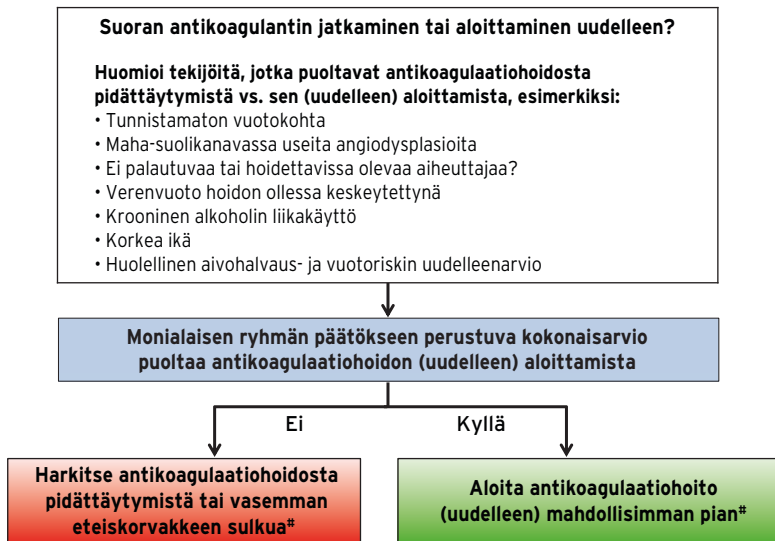
Pieni annos:
- 400 mg:n bolus
(nopeudella 30 mg/min)
+ 480 mg:n infuusio
nopeudella 4 mg/min

Suuri annos:
- 800 mg:n bolus
(nopeudella 30 mg/min)
+ 960 mg:n infuusio
nopeudella 8 mg/min

* tai epävarma

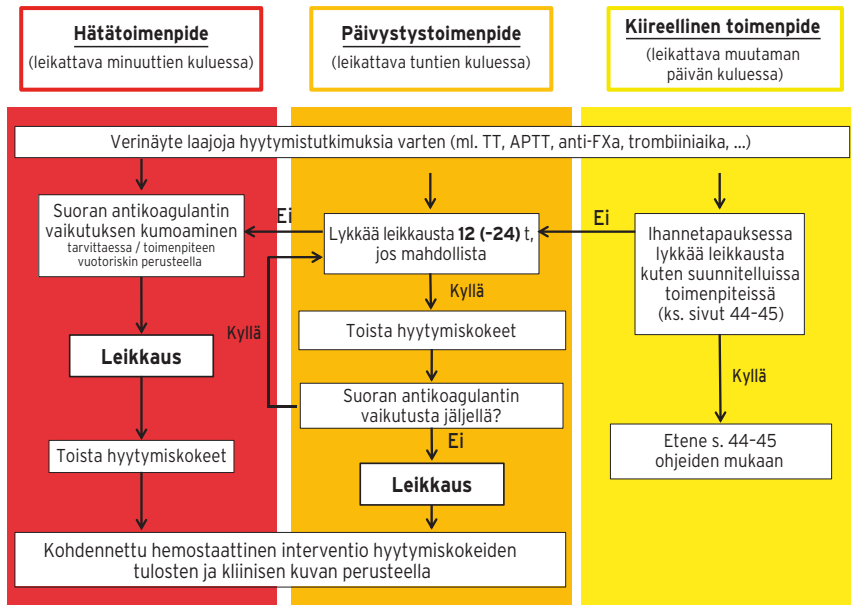


Aivohalvauksen ehkäisy GI-vuodon jälkeen



[#] Ei näyttöä; ihannetapauksessa ota potilas mukaan meneillään olevaan tutkimukseen

7. Kiireellinen kirurginen toimenpide



8. Elektiivinen invasiivinen toimenpide, leikkaus tai katetriablaatio

Suoran antikoagulantin käyttö perioperatiivisesti

1. Potilaasta johtuvat tekijät, ml.

- Ikä
- Aivohalvausriski
- Vuotoriski (onko aiempia postoperatiivisia vuotokomplikaatioita?)
- Tuore (≤ 3 kk) kardiovaskulaaritapahtuma
- Komorbiditeetit, erityisesti pitkäaikainen munuaissairaus
- Muut lääkitykset (esim. verihiutale-estäjät, tulehduskipulääkkeet)

2. Toimenpiteestä johtuvat tekijät, ml.

- Toimenpiteen vuotoriski
- Vuotokomplikaation seuraukset, erityisesti neurokirurgiassa, sydänkirurgiassa, suurissa vatsa- tai rintaontelon sisäisissä leikkauksissa
- Suunniteltu anestesiaamuoto (yleisanestesia, spinaali-/epiduraalipuudutus, paikallinen jne.)
- Oletettu antikoagulaation uudelleen aloittamisen ajankohta

Määritä suoran antikoagulantin viimeisen annoksen ottoajankohta ennen leikkausta

Kirjallinen toimintasuunnitelma
(toimenpiteen tekijän, perusterveydenhuollon lääkärin, anestesia­lääkärin ja potilaan)

Kirjaa, että siltahoidon tarvetta ei ole

Elektiivisten kirurgisten toimenpiteiden luokittelu vuotoriskin mukaan (1)

Hyvin pienen vuotoriskin toimenpiteet (vuodot ovat harvinaisia tai niiden kliininen vaikutus on vähäinen)
Hammastoimenpiteet (1-3 hampaan poisto), parodontaalinen kirurgia, implantin asennus, ienpuhdistus
Kaihin tai glaukooman hoito
Endoskopia ilman biopsiaa tai resektiota
Pinnallinen kirurgia (esim. paiseen avaaminen; pienet ihon pinnalliset poistoleikkaukset, ihobiopsia)
Tahdistimen tai ICD:n asentaminen (paitsi haastavat toimenpiteet)
Elektrofysiologinen tutkimus tai katetriablaatio (paitsi haastavat toimenpiteet), ks. myös sivu 48
Elektiiviset sepelvaltimoiden / perifeerisen valtimoiden toimenpiteet (paitsi haastavat toimenpiteet), ks. myös sivu 49
Lihaksensisäiset injektiot (kuten rokotus)
Pienen vuotoriskin toimenpiteet (vuodot ovat harvinaisia tai niiden kliininen vaikutus ei ole vakava)
Haastavat hammastoimenpiteet
Endoskopia ja yksinkertainen biopsia
Pienet ortopediset toimenpiteet (jalka, käsi, artroskopia...)

Elektiivisten kirurgisten toimenpiteiden luokittelu vuotoriskin mukaan (2)

Suuren vuotoriskin toimenpiteet (vuodot ovat yleisiä ja/tai niiden kliininen vaikutus on merkittävä)

Sydänkirurgia

Perifeerisen valtimotaudin revaskularisaatiotoimenpide (esim. aortta-aneurysman korjausleikkaus, verisuonihite)

Haastava invasiivinen kardiologinen toimenpide, kuten tahdistinjohdon poisto, (epikardiaalinen) kammiotakykardian ablaatiohoito, kroonisen totaaliokklusion PCI jne.

Neurokirurgia

Spinaali- tai epiduraalipuudutus, diagnostinen lannepisto

Haastava endoskopia (esim. useamman / ison polyyppin poisto, ERCP, johon liittyy sfinkterotomia, jne.)

Vatsan alueen leikkaus (ml. maksabiopsia)

Rintakehän leikkaus

Merkittävä urologinen leikkaus / koepalan otto (ml. munuaisbiopsia)

Kehonulkoinen virtsatie- tai sappikivien murskaus

Merkittävä ortopedinen leikkaus

Suoran antikoagulantin annoksen ajoitus ennen elektiivistä toimenpidettä

	Dabigatraani		Apiksabaani - Edoksabaani Rivaroksabaani	
Ei perioperatiivista siltahoitoa LMWH- tai hepariinivalmisteilla				
Hyvin pienen vuotoriskin toimenpide: • Toimenpide tehdään 12 tai 24 tunnin kuluttua viimeisestä lääkeannoksesta (jäännöspitoisuudella) • Suoraa antikoagulanttia jatketaan joko samana tai seuraavana päivänä				
	Pieni riski	Suuri riski	Pieni riski	Suuri riski
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 t	≥ 48 t	≥ 24 t	≥ 48 t
CrCl 50-79 ml/min	≥ 36 t	≥ 72 t		
CrCl 30-49 ml/min	≥ 48 t	≥ 96 t		
CrCl 15-29 ml/min	Ei käyttöaihetta	Ei käyttöaihetta	≥ 36 t	
CrCl < 15 ml/min	Ei virallista käyttöaihetta			

Tärkeää:

- Keskeytyksen ajoittaminen saattaa vaatia yksilöllistä arviota (s. 42)
- Potilailla/tilanteissa, joissa on suoran antikoagulantin kumuloitumisen riski (pitkäaikainen munuaissairaus, korkea ikä, muu samanaikainen lääkitys), voi harkita suoran antikoagulantin tauottamista 12-24 tuntia aikaisemminkin
- Suora antikoagulantti aloitetaan uudelleen aiemmalla/suosittelulla annoksella 24 tuntia pienen vuotoriskin ja 48(-72) tuntia suuren vuotoriskin toimenpiteen jälkeen

Suoran antikoagulantin tautus ja uudelleenaloitus elektiivisen kirurgian yhteydessä

		Päivä -4	Päivä -3	Päivä -2	Päivä -1	Leikkauspäivä	Päivä +1	Päivä +2
Hyvin pieni vuotoriski	Dabi					Ei siltahoitoa		
	Api							
	Edo / Riva (aamupäivä)							
	Edo / Riva (iltapäivä)							
Pieni vuotoriski	Dabi		 (Jos CrCl $\geq 30^*$)	 (Jos CrCl $\geq 50^*$) (Jos CrCl $\geq 80^*$)		Ei siltahoitoa		
	Api							
	Edo / Riva (aamupäivä)							
	Edo / Riva (iltapäivä)							
Suuri vuotoriski	Dabi	 (Jos CrCl $\geq 30^*$)	 (Jos CrCl $\geq 50^*$) (Jos CrCl $\geq 80^*$)	Ei siltahoitoa (hepariini/ LMWH)	Harkitse plasmapitoisuuden mittaamista (erityistilanteissa**)	Ei siltahoitoa	Harkitse sairaalan hoito-ohjeiden mukaista leikkauksen jälkeistä tromboosi- profylaksiaa	
	Api							
	Edo / Riva (aamupäivä)							
	Edo / Riva (iltapäivä)							

Tärkeää: Keskeytyksen ajoittaminen saattaa vaatia yksilöllistä arviota (ks. s. 42). Ks. selite seuraavalla sivulla.

Suoran antikoagulantin tauotus ja uudelleenaloitus elektiivisen kirurgian yhteydessä (selite)

Keltainen tähti = toimenpiteen/leikkauksen ajankohta

Sulkeissa on ilmoitettu vaihtoehtoinen pre- ja postoperatiivinen ottoajankohta, erityisesti potilailla, joilla ei ole suuri suoran antikoagulantin kumuloitumis- tai vuotoriski.

Harkitse yli 24 tunnin taukoa tilanteissa, joissa plasmapitoisuuden suureneminen on todennäköistä (esim. paino < 50 kg, merkittäviä yhteisvaikutuksia, ks. s. 15).

*Dabigatraani otetaan näin, jos CrCl on kyseisellä alueella, muussa tapauksessa ko. annos jätetään ottamatta.

**Harkitse plasmapitoisuuden mittaamista erityistilanteissa, esim. suuren riskin neurokirurgisissa leikkauksissa tai sydänleikkauksissa, vaikea-asteisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä sekä tilanteissa, joissa on useita suurentuneille suoran antikoagulantin plasmapitoisuuksille altistavia tekijöitä (ks. s. 36).

Rivaroksabaani on otettava ruoan kera eteisvärinäpotilaiden aivohalvauksen ehkäisyssä, mikä on huomioitava (myös) leikkauksen jälkeen.

Suoraa antikoagulanttia käyttävä potilas ja eteisvärinän ablaatiohoito

Viimeisin annos:

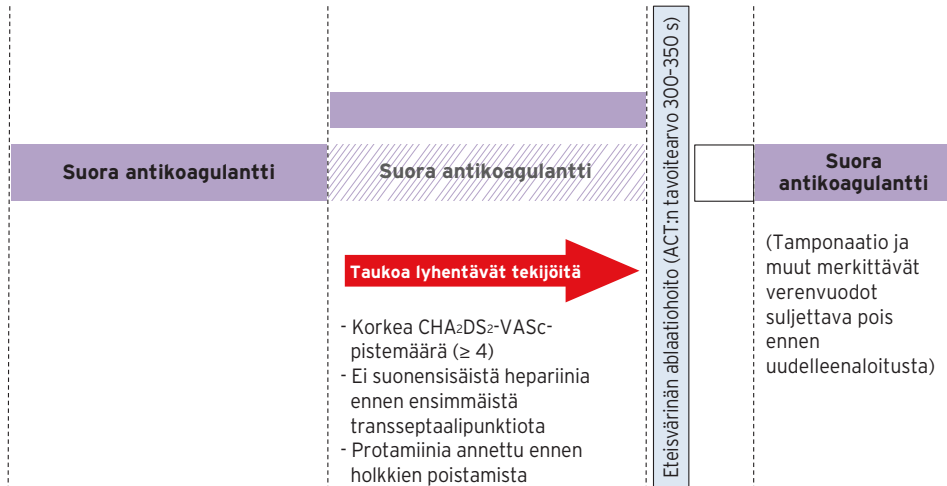
- 24 tuntia

- 12 tuntia

(oletus)

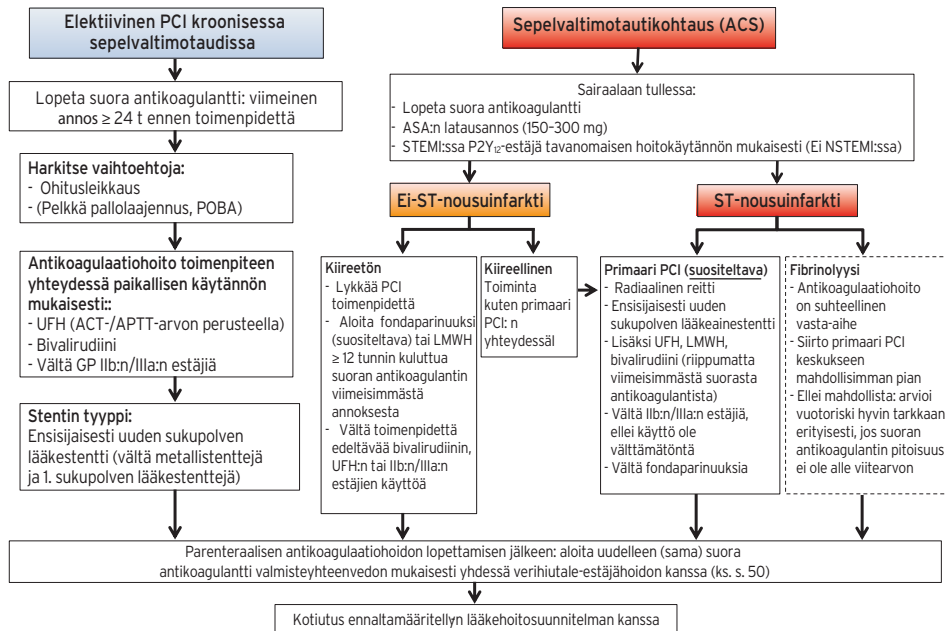
Jatkaminen

3-5 tuntia holkkien
poistamisesta

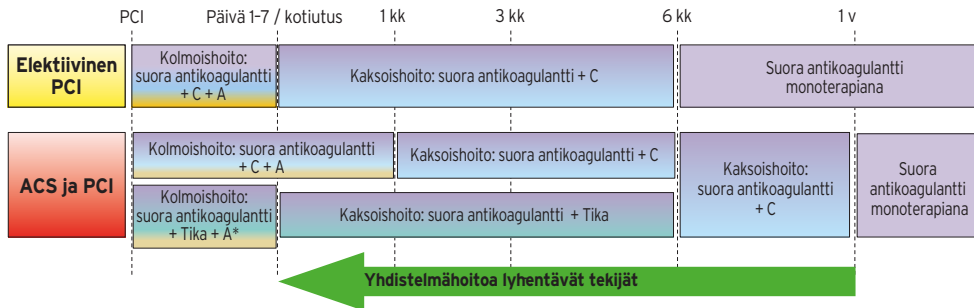


9. Eteisvärinä ja sepelvaltimotauti

Eteisvärinäpotilas, jolla ACS / elektiivinen stenttaus



Antikoagulaatiohoito PCI:n tai sepelvaltimotautikohtauksen (ACS:n) jälkeen



A = aspiriini 100 mg kerran vuorokaudessa;
 C = klopidogreeli 75 mg kerran vuorokaudessa;
 Tika = tikagrelori 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa

- Suuri vuotoriski (jota ei voi pienentää)
- Pieni aterotromboosin riski (elektiivinen: REACH- tai SYNTAX-pisteytys ja ACS: GRACE-pisteytys < 140)

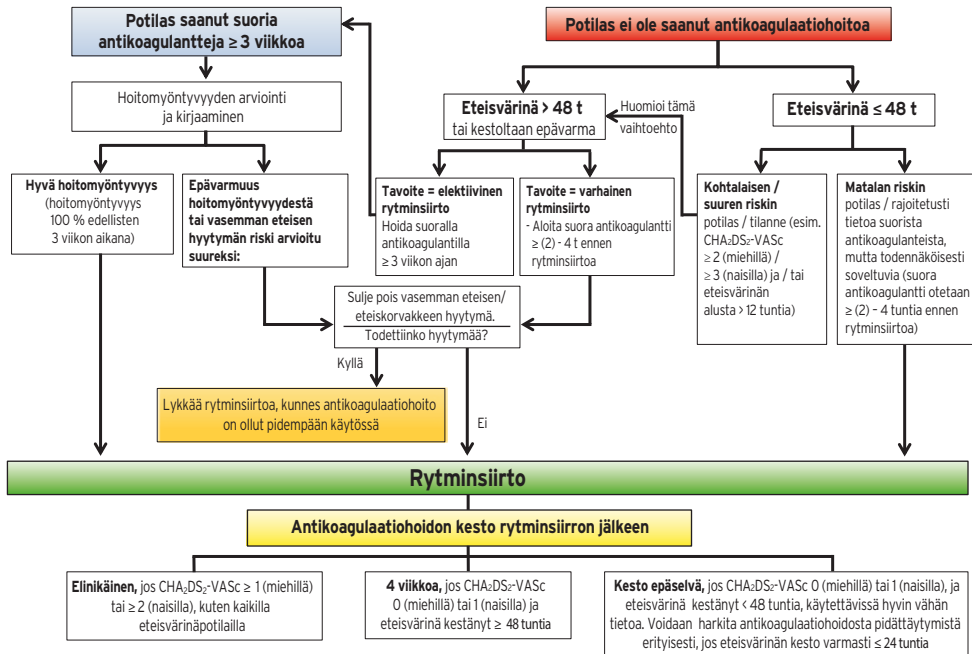
Yhdistelmähoitoa pidentävät tekijät

- Suuri aterotromboosin riski (pisteytys kuten yllä; stentti vasemmassa päärungossa, LAD:n tyvessä, proksimaalisessa haarautumiskohdassa; toistuvat sydäninfarktit; stenttitromboosi, jne.) ja pieni vuotoriski

Kaikilla potilailla:

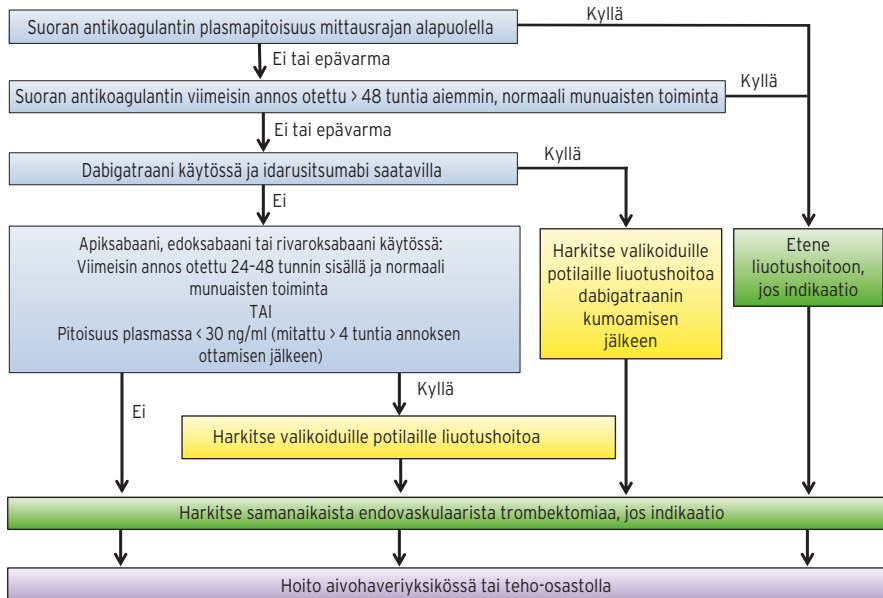
- Vältä metallistenttien / ensimmäisen sukupolven lääkeainestenttien käyttöä
- Käytä PPI, jos kolmois- (tai kaksois-) hoito
- Minimoi vuotoriski arvioimalla ja hoitamalla hoidettavissa olevat vuotoriskitekijät (esim. korkea verenpaine jne.)
- Seuraa tarkasti: etsi merkkejä mahdollisesta (piilevästä) verenvuodosta

10. Rytminsiirto

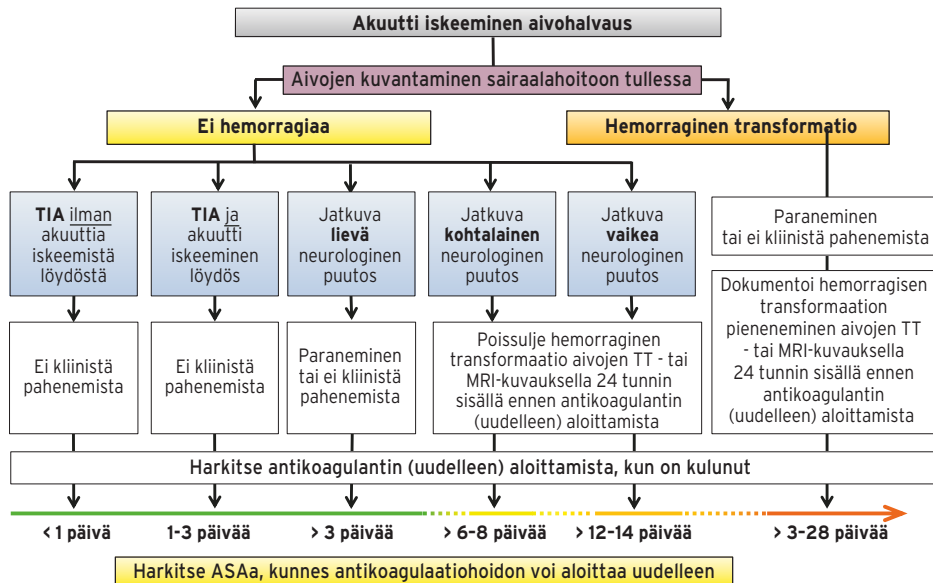


11. Akuutti aivohalvaus

Akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoito suoria oraalisia antikoagulantteja käyttävällä potilaalla



Antikoagulaatiohoidon (uudelleen) aloittaminen akuutin iskeemisen aivohalvauksen jälkeen



Perustuu asiantuntija-arvioon! Ei vielä satunnaistettuja kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia.

Antikoagulaatiohoidon (uudelleen) aloittaminen kallonsisäisen verenvuodon jälkeen

Huomioi tekijät, jotka puoltavat oraalisesta antikoagulaatiohoidosta pidättäytymistä (x) vs. toisaalta sen (uudelleen) aloittamista:

- x Ei tilapäistä tai hoidettavissa olevaa syytä verenvuodolle
- x Useita aivojen mikroverenvuotoja
- x Vaikea kallonsisäinen verenvuoto
- x Korkea ikä
- x Verenvuoto antikoagulaatiohoidon tauon aikana
- x Huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio
- x Verenvuoto oikean tai liian pienen suoran antikoagulantin annostuksen aikana
- x Pitkäkestoinen alkoholin liikakäyttö
- x Kahden verihiutale-estäjän (DAPT) tarve PCI:n jälkeen

Monialaisen ryhmän päätökseen perustuva kokonaisarvio puoltaa antikoagulaatiohoidon (uudelleen) aloittamista

Ei

Kyllä

Harkitse antikoagulaatiohoidosta pidättäytymistä tai eteiskorvakkeen sulkua[#]

Aloita (suora) antikoagulanttihoito (uudelleen) 4-8 viikon kuluttua^{*} monialaisen ryhmän päätökseen perustuen[#]

[#]Ei näyttöä satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista; ihannetapauksessa ota potilas mukaan meneillään olevaan tutkimukseen.

^{*}Aivojen kuvantamistutkimus ehdoton ennen (suoran) antikoagulanttihoitoa (uudelleen) aloittamista.

12. Ikääntyneet ja hauraat potilaat

Canadian Study of Health and Aging -tutkimuksen (CHSA) asteikko potilaan haurauden arviointiin

Erittäin hyväkuntoiset	Henkilöitä, joilla on vankka terveys ja ovat aktiivisia, energisiä ja motivoituneita. He harrastavat yleensä säännöllisesti liikuntaa, ja ovat ikäryhmässään hyväkuntoisimpien joukossa.
Hyvinvoivat	Henkilöitä, joilla ei ole aktiivisia sairauden oireita, mutta eivät ole yhtä hyväkuntoisia kuin ensimmäinen ryhmä. Harrastavat liikuntaa tai ovat aktiivisia ajoittain, esim. kausiluontoisesti.
Hyvin pärjäävät	Henkilöitä, joiden terveysongelmat ovat hyvässä hoitotasapainossa, mutta jotka eivät liiku säännöllisesti lukuun ottamatta rutiineihinsa kuuluvaa kävelyä.
Hauraudelle alttiit	Henkilöitä, jotka eivät ole riippuvaisia muiden avusta arkielämässään, mutta joilla oireet usein rajoittavat aktiivisuutta. He valittavat usein hidastumista ja/tai päiväväsymystä.
Lievästi hauraat	Näillä henkilöillä ilmenee usein näkyvää hidastumista, ja he tarvitsevat apua vaativissa päivittäistoiminnoissa (talouden hallinta, matkustaminen, raskaat kotityöt, lääkitys). Tyypillisesti tämä haittaa ostoksilla ja ulkona käymistä yksin sekä ruoanvalmistusta ja kotitöitä.
Kohtalaisen hauraat	Henkilöitä, jotka tarvitsevat apua kaikissa ulkoiluun sekä kodinhoitoon liittyvissä toiminnoissa. Sisätiloissa portaat tuottavat usein vaikeuksia, ja he tarvitsevat apua peseytymisessä sekä mahdollisesti vähäistä apua (muistuttamista, toisen läsnäoloa) pukeutumisessa.
Vaikeasti hauraat	Täysin riippuvaisia muista, mistä tahansa syystä (fyysisestä tai kognitiivisesta). Tila vaikuttaa silti vakaalta, eikä kuoleman riski (~ 6 kuukauden kuluessa) vaikuta suurelta.
Hyvin vaikeasti hauraat	Täysin riippuvaisia muista, lähestyvät elämänsä loppua. Eivät tyypillisesti pysty toipumaan edes lievästä sairaudesta.
Parantumattomasti sairaat	Lähestyvät elämänsä loppua. Tähän ryhmään kuuluvat henkilöt, joiden elinajan odote on < 6 kuukautta, mutta jotka eivät muutoin ole selvästi hauraita.

Kaatumisriskin arviointityökaluja

A) Suuri kaatumisriski

Yksi tai useampi seuraavista

- Aiemmat kaatumiset
- Alaraajojen heikkous
- Heikko tasapaino
- Kognition heikentyminen
- Ortostaattinen hypotensio
- Psyykenlääkkeiden käyttö
- Vaikea niveltulehdus
- Huimaus

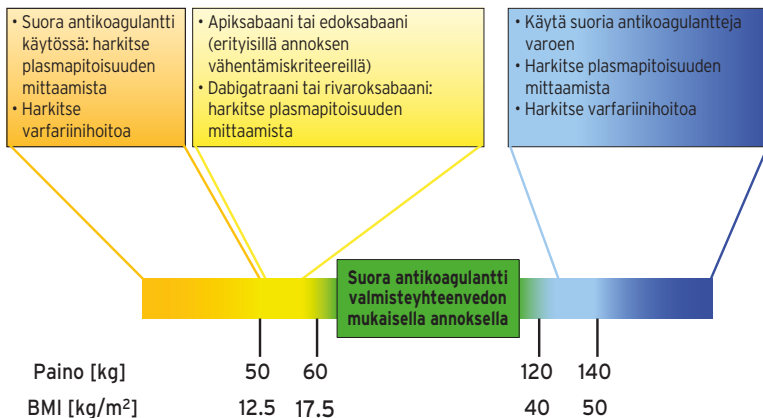
B) Kaatumisen todennäköisyyden arviointi

1 piste jokaisesta kyllä-vastauksesta

- | | |
|---|----------|
| • Aiemmat kaatumiset | Kyllä/ei |
| • Käytössä olevat lääkkeet
≥ 4 kpl | Kyllä/ei |
| • Psyykenlääkkeet | Kyllä/ei |
| • Heikko näöntarkkuus | Kyllä/ei |
| • Heikentynyt tuntoaisti | Kyllä/ei |
| • Heikentynyt tasapaino | Kyllä/ei |
| (puolitandem-seisonta) < 10 s | |
| • Vuorottainen jalan nosto portaalle > 10 s | Kyllä/ei |
| • Ylösnousu tuolista > 12 s | Kyllä/ei |

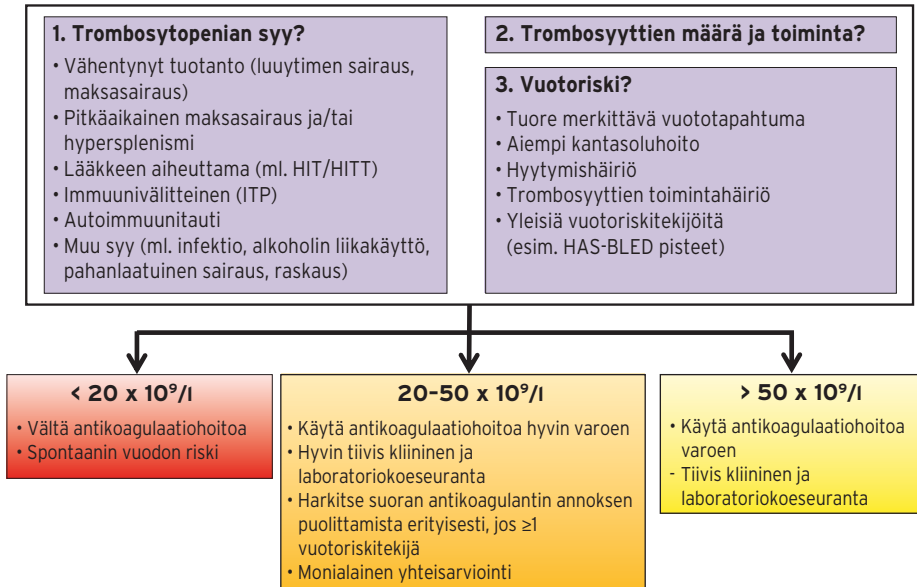
Pistemäärä:	0-1	2-3	4-5	6+
Kaatumisen todennäköisyys vuoden aikana	7 %	13 %	27 %	49 %

13. Ali- ja ylipainoiset potilaat



14. Muut erityistilanteet

Suorien antikoagulanttien käyttö potilailla, joilla trombosytopenia



15. Syöpä ja antikoagulaatio eteisvärinäpotilailla

Turvallisuusarvio

- **Eteisvärinään liittyvät** vuotoriskitekijät (esim. HAS-BLED tai muu riskipistelaskuri)
- **Syöpään liittyvät** tekijät (aktiivinen vuoto/suuren riskin syöpätyyppi, aivo-/maksametastasointi)
- **Hoitoon liittyvät** tekijät (leikkaus, sädehoito, keskuslaskimokatetri, vaikea trombosytopenia jne.)



Antikoagulantin valinta

1. **Suora antikoagulantti** (ellei monialainen yhteisarvio suosittele käytön välttämistä, esim. aktiivisessa suolistosyövässä)
2. LMWH
3. Varfariini



Potilaan suojele

- **Tarkka kliininen seuranta**
- **Käytännön toimet** (säännöllinen ruokailu? oikea annos? jne.)
- **Voimakkaat lääkeyhteisvaikutukset** (ks. s. 23-29)
- **Mahan suojaaminen** (PPI-lääkkeet/ H₂-salpaajat)
- **Arvioi hoidon keskeytyksen tarve** (esim. jos verihiutalemäärä < 20 x 10⁹/l, vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, aktiivinen verenvuoto jne.)

Monialainen arviointi

Kardiologi • Onkologi • Hematologi • Radiologi • Muut erikoissalat

16. Varfariinihoidon annostelun optimointi

INR	Viikoittainen annosmuutos
≤ 1.5	↑ 15 % / viikko
1.6-1.9	↑ 10 % / viikko
2-2.9	Ei muutosta
3-3.9	↓ 10 % / viikko
4-4.9	Jätä 1 annos väliin ja aloita sitten uudelleen niin, että viikkoannos ↓ 10 % / viikko
≥ 5	Keskeytä hoito, kunnes INR on 2-3 ja aloita uudelleen siten, että viikkoannos ↓ 15 % / viikko

Kirjoittajat

Jan Steffel¹, Ronan Collins², Matthias Antz³, Pieter Cornu⁴, Lien Desteghe^{5,6}, Karl Georg Haeusler⁷, Jonas Oldgren⁸, Holger Reinecke⁹, Vanessa Roldan-Schilling¹⁰, Nigel Rowell¹¹, Peter Sinnaeve¹², Thomas Vanassche¹³, Tatjana Potpara¹³, A. John Camm¹⁴, Hein Heidbüchel^{5,6}

- (1) Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich, Sveitsi
- (2) Age-Related Health Care & Stroke-Service, Tallaght Hospital, Dublin, Irlanti
- (3) City Hospital Braunschweig, Braunschweig, Saksa
- (4) Faculty of Medicine and Pharmacy, Research Group Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Vrije Universiteit Brussel, Belgia
- (5) Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Hasselt, Belgia
- (6) Antwerp University and University Hospital, Antwerpen, Belgia
- (7) Department of Neurology, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Saksa
- (8) Uppsala Clinical Research Center and Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Ruotsi
- (9) Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Münster, Münster, Saksa
- (10) University of Murcia, Murcia, Espanja
- (11) Middlesbrough, Iso-Britannia
- (12) Department of Cardiovascular Sciences, University of Leuven, Belgia
- (13) School of Medicine, Belgrade University, Belgrad, Serbia
- (14) Cardiology Clinical Academic Group, Molecular & Clinical Sciences Institute, St George's University, Lontoo, Iso-Britannia, and Imperial College

Vertaisarvioijat (ESC:n tieteellisten dokumenttien arviointiryhmä)

Gregory Y.H. Lip¹ (review coordinator), Thomas Deneke², Nikolaos Dagres³, Giuseppe Boriani⁴, Tze-Fan Chao⁵, Eue-Keun Choi⁶, Mellanie True Hills⁷, Itamar de Souza Santos⁸, Deirdre A. Lane⁹, Dan Atar¹⁰, Boyoung Joung¹¹, Oana Maria Cole¹², Mark Field¹²

- (1) Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool; Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, Iso-Britannia; Aalborg Thrombosis Research Unit, Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Tanska
- (2) Clinic for Interventional Electrophysiology, Heart Center RHÖN-KLINIKUM Campus Bad Neustadt, Saksa
- (3) Department of Electrophysiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Leipzig, Saksa
- (4) Cardiology Division, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Modena, Italia
- (5) Division of Cardiology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan & Institute of Clinical Medicine and Cardiovascular Research Center, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan
- (6) Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korean tasavalta
- (7) StopAfib.org, PO Box 541, TX 76246-0541 Greenwood, Texas, Yhdysvallat
- (8) Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica, Hospital Universitário, Universidade de São Paulo & Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasília
- (9) Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool; Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, Iso-Britannia; Aalborg Thrombosis Research Unit, Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Tanska
- (10) Dept. of Cardiology, Oslo University Hospital, Ullevål, Oslo, Norja, and Institute of Clinical Sciences, University of Oslo, Norja
- (11) Yonsei University College of Medicine, Cardiology Department, Seoul, Korean tasavalta
- (12) Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, UK & Liverpool Centre for Cardiovascular Sciences, Liverpool, Iso-Britannia

EHRA:n tieteellinen komitea

Dr. Nikolaos Dagres, Prof. Thomas Deneke, Prof. Arthur Wilde, Prof. Frank R. Heinzel, Prof. Christian Meyer, Prof. Lucas Boersma, Prof. Radosław Lenarczyk, Prof. Luigi Di Biase, Dr. Elena Arbelo, Dr. Avi Sabbag, Prof. Pierre Jais, Prof. Milos Taborsky, Asso. Prof. Markus Stühlinger

Rahoitus

Tämä keskeisten ohjeiden opasvihkonen ja koulutusmateriaali (diasarja, internetsivu, opasvihkonen ja antikoagulaatiohoitokortti) on toteutettu EHRA:n (European Heart Rhythm Association) toimesta ja yksinomaisella vastuulla, ja rahoitus on saatu koulutusapurahoina seuraavilta tahoilta: Bayer Pharma AG, Bristol-Myers Squibb / Pfizer -allianssi ja Daiichi-Sankyo Europe GmbH.

Oppaan suomennos on toteutettu Suomen Kardiologisen Seuran tromboosijaoksen toimesta ja rahoitus on saatu koulutusrapurahoina seuraavilta tahoilta ilman erityisehtoja tai rajoituksia: Bayer Oy, Boehringer Ingelheim Finland Ky, Bristol-Myers Squibb ja Pfizer -allianssi sekä Organon Finland Oy.

Muistiinpanoja

This image shows a full page of white paper with horizontal dashed lines, typical of primary-ruled notebook paper. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings present.



EHRA

European Heart
Rhythm Association



European Society of Cardiology

European Society of Cardiology
European Heart Rhythm Association (EHRA)
2035, route des Colles - Les Templiers
CS 80179 Biot
06903 Sophia Antipolis - RANSKA

Puh: +33 (0)4 92 94 76 00
Faksi: +33 (0)4 92 94 86 46
S-posti: ehra@escardio.org



www.escardio.org/EHRA