

Tromboemboliset komplikaatiot syöpäpotilaalla

Sisällys

1. Syvän laskimoveritulpan ja keuhkoembolian oireet ja diagnosointi	2
2. Hoito	3
3. Syöpäpotilaan lääkehoito on ensisijaisesti pienimolekyylinen hepariini (LMWH)	4
4. LMWH-hoidon kesto	5
5. Kenelle aloitetaan profylaktinen LMWH?	6
6. Marevan-vaikutuksen kupeeraaminen sairaalapotilaalla	6
7. Eteisvärinän antikoagulaatiohoito syöpäpotilaalla	7
8. Suorat antikoagulantit (DOAC) ja syöpä	7
9. Tukos- ja vuototaipumuksen arviointi	8
10. Viitteet:.....	9
Liite A: Antikoagulantin vaikutuksen kupeeraus vuototilanteessa – konsultoi hyytymisasiantuntijaa p.73841 – alla oleva taulukko on viitteellinen.....	10
Liite B: DOAC ja syöpä/ Yhteisvaikutukset	11

Tromboemboliset komplikaatiot päivystysaikana

Syöpäpotilaan riskiin saada laskimotukos vaikuttavat potilaskohtaiset tekijät – hyytymistaipumus – ja syöpätaudin laji, levinneisyys ja hoito (katso kohta 5. ja 9.).

Syöpäpotilaan tromboemboolian hoidossa ja profylaksiassa käytetään pienimolekyylisiä hepariineja (LWMH) tai fondaparinuuksia. Jos potilas saa tromboosiprofylaksista huolimatta tukoksen, se viittaa erityiseen tromboogeeniseen tilaan.

Aktiivisen syövän yhteydessä tukoksen hoidossa ei käytetä varfariinia. Tähän ohjeeseen on lisätty kappale 8 Suorat antikoagulantit (direct oral anticoagulants, DOAC) ja syöpä, koska tästä aiheesta on käytettävissä ensimmäiset kliiniset tutkimukset. DOAC'ien käyttöä suositellaan rajatusti niiden lääkeinteraktioiden ja vuotovaaran lisääntymisen vuoksi.

1. Syvän laskimoveritulpan ja keuhkoemboolian oireet ja diagnosointi

1.1. Raajalaskimoveritulppa voi olla oireeton, mutta tyypillisiä oireita ovat raajan turvotus, kivuliaisuus, punoitus ja lämpöily. Diagnoosi varmistetaan ultraäänitutkimuksella.

1.2. Keuhkoveritulppaepäilyn herättävät äkillinen hengenahdistus, rintakipu, yskä ja kollapsi. Myös suorituskyvyn lasku tai pitkittynyt antibiootille reagoimaton yskä voivat viitata keuhkoveritulppaan. Mahdollisia löydöksiä keuhkoemboolian yhteydessä ovat takypnea, takykardia, kapea pulssipaine, matala verenpaine, syanoosi ja huono hapetus ja joskus alaraajatrombin merkit. Hitaasti kehittyviä ja vähäoireisia tai oireiltaan epätyypillisiä taudinkuvia tavataan paljon.

Diagnoosi tehdään keuhkoembolia-TT:llä (ei sovi, jos varjoaineallergia tai munuaisten vajaatoiminta). Vaihtoehdot ovat pulmonaaliangiografia (ei sovi, jos varjoaineallergia) ja keuhkokartta. Alaraajan tai lantionpohjan laskimoveritulppa tyypillisten keuhko-oireiden yhteydessä riittää diagnoosiin. Jos oireisto uhkaa hemodynamiikkaa ja harkitaan liuotushoitoa tai angioradiologisia toimenpiteitä, diagnostiikka on syytä tehdä päivystysalueella viiveiden välttämiseksi. Sydämen ultraääni ja EKG osoittavat oikean puolen rasituksen. Katso myös kohta 2.2.

Kliininen epäily riittää indikaatioksi pienimolekyylisen hepariinin aloitukselle, jos diagnostisia tutkimuksia ei voida tehdä joutuisasti.

1.3. Laskimotukos voi esiintyä myös epätavallisessa paikassa (esim. yläraaja, sinus-, porta-, lienalis- ja mesenteriaalilaskimot). Vatsan alueen tromboosin yhteydessä tutkitaan maksafunktio ja vatsan alueen laskimovirtaus doppler-ultraäänitutkimuksella.

1.4. Syöpäpotilaalla keuhkoembolia ja alaraaja- tai lantionpohjan tukos voivat kehittyä tai progredioida hoitotasolla olevan varfariinihoidon, jopa pienimolekyylisen hepariinin aikana. Sulje pois mekaaninen virtauseste, kuten täysinäinen rakko tai tuumori.

1.5. Syöpäpotilaalla tukos/embolia löytyy kohtalaisen usein kuvantamisen yhteydessä sattumalöydöksenä, katso 2.4.

1.6. Verikokeet: PVK, neutrofiilit, P-TT, P-APTT, FiDD, X-koe, Ca-ion / Ca-albk, Mg, Krea, K, Na, CRP, Bil, ALAT, AFOS.

Jos kyseessä on komplisoitunut tilanne (esim. antikoagulaatiohoidon aikana tullut / etenevä tukos tai valtimotukos ja/tai vuoto) P-Hyyttek (8665) ja BNP (4709).

2. Hoito

2.1. Trombipotilasta ei tarvitse makuuttaa, elleivät oireet, kuten kivulias, turvonnut jalka, tätä edellytä.

Aloita lääkinällisen hoitosukan käyttö, vaihtoehtoisesti elastinen sidos, esim. ProGuide®, jos alaraaja on turvoksissa. Hoitosukkaa ei käytetä rutiinisti: on mahdollista, ettei se estä posttrombootista syndroomaa, mutta voi vähentää turvotusta ja kipua. Jos potilas tarvitsee lääkinällisen hoitosukan, varaa aika poliklinikalla talon fysioterapeutille; vuodeosastolta potilas saa sukan mukaansa sairaalasta). Tee samalla MMO-määräys: maksusitoumus: II-puristusluokan polvi/reisi -pituisen hoitosukka.

Hyväkuntoisen raajalaskimotukospotilaan voi kotiuttaa saman tien lääkityksen kera.

Keuhkoemboliapotilasta on hyvä seurata alkuun päivä tai kaksi vuodeosastolla; vuodelepoa ei tarvita, jos potilas jaksaa olla (liikkeellä alla 2.2.).

2.2. Hemodynaamisen ongelman yhteydessä nesteytys tarvittaessa dopamiini- tai adrenaliinituella, lisähappi ja sedaatio morfiinilla. Liutushoidon indikaatioita ovat hemodynaaminen sokki tai raajan menetyksen uhka. Metastasoitunut syöpä on liutushoidon suhteellinen vasta-aihe. Tällaisessa tilanteessa kyseeseen saattaa tulla angioradiologinen trombin poisto.

2.3. Hoida sitkeä pinnallinen tromboflebiitti annostelemalla LMWH tai fondparinuuksilla (Arixtra®) kuten syvän laskimoveritulpan hoidossa, hoitoaika vähintään 4-6 viikkoa. Lihaslaskimoveritulppa hoidetaan kuten syvä laskimoveritulppa (vähintään 3kk).

2.4. Sattumalöydöksenä kuvantamistutkimuksessa todettu laskimotukos hoidetaan kuten oireitten perusteella diagnosoitu tukos. Hoito voidaan aloittaa polikliinisesti, jos potilas on edelleen oireeton.

2.5. Katetritukos (CV, PICC, infuusioportti) hoidetaan LMWH:lla hoitoannoksella.

Tilanne kartoitetaan uä:llä ja thx-kuvalla. Jos tukosta ei näy katetrin ulkopuolella, konsultoidaan anestesialääkärinä. Katetria ei pidä pyrkiä poistamaan päivystyksellisesti (jottei trombi hajoa verenkiertoon), eikä toimivaa ei-infektoitunutta katetria tarvitse poistaa.

3. Syöpäpotilaan lääkehoito on ensisijaisesti pienimolekyylinen hepariini (LMWH)

3.1. LMWH annostellaan pääsääntöisesti Pharmacia Fennican ohjeitten perusteella painon mukaan ilman pitoisuusseuranta 1-2 kertaa päivässä 4 viikon ajan. Kaksi kertaa päivässä annostelua puoltaa vuotoalttius (vältetään korkeita huippupitoisuuksia) ja voimakas tukostaipumus (tasaisempi teho). Sen jälkeen vuorokausiannosta vähennetään noin 25 % ja hoito jatkuu 3-6 kk tai pitkäaikaisesti. Viimeistään 4 viikon kohdalla pyritään 1-pistoshoittoon; huomioi tämä reseptin kirjoittamisessa ja laita suunnitelma lääkelistaan.

Annoksia yksilöidään vuotoriskitekijöiden (anemia Hb <100, trombositopenia < 50–100, maksan ja munuaisten vajaatoiminta [katso alla 3.2.]) mukaan.

Siirryttäessä yksipistoshoittoon vuorokausiannos redusoidaan 25 – 50 % pyöristetynä sopivaan ruiskukokoon esim. enoksapariini (Klexane®) > 80 mg x 2 -> 100 mg x 1 sc. tai 60 mg x 2 -> 80 mg x 1 sc. Vastaavasti daltepariini (Fragmin®) > 7500 ky x 2 -> 10 000 ky x 1 sc tai 5000 ky x 2 -> 7500 Ky x 1 sc.

Tintsapariini annostellaan usein alusta lähtien 1-pistoshoitona. Jos se on aloitettu 2-pistoshoitona, siirrytään siinäkin noin 4 viikon kohdalla 1-pistoshoittoon. Poikketen enoksapariinista ja daltepariinista tintsapariini (Innohep®), jonka annostus jatkuu samana, elleivät vuoto-oireet edellytä annoksen laskua.

3.2. Munuaisten vajaatoiminnassa annostelussa noin 30–50 %:n annosreduktio (ad GFR_e > 30) ja/tai hyytymishäiriöyksikön konsultaatio.

3.3. Lisäksi huolehditaan muista hyytymiseen vaikuttavista tekijöistä (K-vitamiini-korvaus, jos P-TT matala (<70%) tai INR korkea (>1.2), Hb > 90–100, trombositit > 30–50, hypokalsemian ja hypomagnesemian korjaus). Verenpaine normalisoidaan (< 140/90).

HUOM: sulje aneemisella potilaalla pois raudanpuute (XANEMIA-paketti) ja korjaa mahdollinen raudanpuute (Intranet-ohje Syöpäpotilaan anemian hoitosuositus).

3.4. P-antiFXa:ta (3828) on suuntaa antava ja sitä seurataan vain erityistapauksissa: Yleensä LMWH annostus on painonmukainen laskimotukosta hoidettaessa; ja alennettu, (n. 25% annoslasku), laskimotukoksen hoidon jatkuttua kuukauden ajan.

- potilas on vuotovaarassa (välttä korkeaa huippupitoisuutta eli 4 tunnin kohdalla ei > 0.7 – 1.0 IU antiFXa/ml)
- munuaisten vajaatoiminta (lääke kumuloituu; jos 0 (=10 tunnin) eli jäännöspitoisuus ylittää 0.3-0.5IU antiFXa/ml, pienennä annosta tai harvenna pistosväliä)
- kyseessä selvästi ylipainoinen tai alipainoinen tai iäkäs potilas.
- voimakas tukostaipumus tai infektio/inflammaatio ja korkea CRP (>100). Näissä tilanteissa saatetaan joutua hepariiniannosta tilapäisesti nostamaan (enintään 20% suositusannoksien yli muutamaksi vuorokaudeksi).

3.5. Suorien antikoagulanttien (DOAC) käytön suhteen katso kappale 9.

4. LMWH-hoidon kesto

4.1. Syvän laskimotukoksen hoidon kesto on vähintään 3 - 6 kk ja keuhkoembolian vähintään 6 kk. Kuratiivisessa hoidossa jatketaan ad. 3 – 6 kk viimeisestä trombiriskiä lisäävästä onkologisesta hoidosta (solunsalpaajat, sädehoito, leikkaus).

4.2. Ei-kuratiivisessa hoidossa syvän laskimotukoksen hoidon kesto on vähintään 3 - 6 kk ja keuhkoembolian vähintään 6 kk. Tämän hoitajakson jälkeen harkitaan kunkin potilaan kohdalla mahdollista jatkoa profylaksiannoksella aktiivisen syöpätaudin ajan.

Stabiilissa tilanteessa vaihtoehtoja ovat

- LMWH:n jatko
- Marevan® huolellisessa seurannassa (TTR [INR hoitoalueella] > 70-80 %)
- DOAC-ryhmän lääkkeitä kappaleen 8. mukaisesti
- asetyylisalisyylihappo (esim. 50-100 mg) ja statiini (esim. rosuvastatiini 10-20 mg tai simvastatiini 20-40 mg, jos LDL/triglyseriditaso ylittää viitearvot) yhdistelmä

4.3. Tätä ohjetta kirjoitettaessa kaikki LMWH:t ovat korvattavia 6 kk, kun reseptissä on mainittu trombin/embolian toteamisajankohta. B-todistuksella korvataan (Fragmin®) ja tintsapariini (Innohep®) pitkäaikaisena.

5. Kenelle aloitetaan profylaktinen LMWH?

Erityisen suuren riskin syöpäsairauksia ovat haima-, maha-, keuhko-, munuais-, ovario-, testis- ja CNS-tuumorit ja lymfoomat. Verenkuvasta voidaan arvioida tukosriskiä: Hb < 100 tai EPO, trombosytoosi >350, leukosytoosi >11, BMI > 35 (ns. Khorana score); CRP koholla. Laskimotukokselle altistavat aikaisempi tukosanamneesi, leikkaukset, infektiot, pitkittyvä vuodelepo, syvät laskimokattelit, onkologiset hoidot, kasvutekijät (erityisesti EPO) sekä etenevä tauti. Näiden vaaratekijöiden yhdistelmät ohjaavat tukosprofylaksin käyttöä. Katso myös luku 9.

Harkitse profylaksin aloitusta, jos potilas joutuu vuodelepoon esim. infektion, murtuman, kasvaimen aiheuttamana suonien ahtauman tai halvauksen vuoksi. Ainakin aiemmin tukoksen sairastanut potilas tarvitsee tehokkaan profylaksin.

Profylaksi aloitetaan leikkausta edeltävänä iltana tai viimeistään 6-12 tuntia haavan sulusta, ellei vuoto-ongelmia. Profylaksin kesto on vähintään neljä viikkoa leikkauksesta, ellei kontraindikaatioita.

Katso tarkemmin esim. www.hematology.fi -> Hoito-ohjeet -> Hyytymishäiriöt -> HUS:n suosituksia

6. Marevan-vaikutuksen kupeeraaminen sairaalapotilaalla

6.1. Aiemmin Marevan® ia käyttäneellä potilaalla antikoagulaatiohoito toteutetaan LMWH:lla mm. seuraavista syistä:

- varfariinin interaktiot muiden lääkkeiden, mm. antibioottien kanssa -> yli- tai aliannostelu.
- syöpäpotilaalla usein puute K-vitamiinista vajaan ravitsemuksen tai imeytymishäiriön pohjalta ja/tai maksan toiminnan vajavuus -> yliannostuksen ja verenvuodon vaara lisääntyy

6.2. Siirtyminen LMWH-hoitoon esim. solunsalpaajahoitojen keston ajaksi tai toistaiseksi tehdään, kun INR on < 2.0.

Konsultoi erityisen tukosalttiissa ongelmatilanteissa (tekoläppä, valtimotukos, antikoagulaatiohoidon läpi tullut tukos) hoitavaa neurologia, kardiologia tai hyytymiskonsulttia. Hoito toteutetaan yleensä 2-pistoshoitona (tintsapariini yleensä 1-pistoshoitona).

6.3. Jos INR > 3, anna K-vitamiinia 1-5 mg suoneen ja aloita LMWH silloin, kun INR laskenut tasolle <2 (tekoläpissä < 2.5). Seuraa, että INR tai P-TT-taso normalistuu.

K-vitamiinin anto tehoaa vasta useiden tuntien/puolen vuorokauden jälkeen.

K-vitamiinin vaikutus alkaa noin 6-12 tunnin kuluttua suoneen annettuna, per os 24 tunnin kuluessa. Jos tarvitaan nopeaa kupeerausta (vuoto-oireita) anna K-vitamiinin lisäksi Cofact® (20-60 ml) tai Octaplex® (1000-2000 IU). Octapla®:s'ia voidaan käyttää menetetyn verivolyymien täyttöliuoksena (katso Akuuttihoito-opas).

7. Eteisvärinän antikoagulaatiohoito syöpäpotilaalla

Syöpäpotilailla käytetään yleensä LMWH-hoitoa ns. korotetulla profylaktisella 1-pistosannoksella (esim. enoksapariini 0.75-1.0mg/kg x1 tai daltepariini 75–100 IU/kg x1 tai tintsapariini 4500–10000 IU x1).

Suuren tukosriskin potilailla (esim. suuret CHA2DS2VASc pisteet (> 3) (luku 10.), tai muita anti-koagulaation indikaatioita eteisvärinän lisäksi) konsultoi kardiologia. Mikäli suunnitellaan tuoreen eteisvärinän (alle 2 vrk) kardioversiota, annostellaan LMWH hoitoannoksella, 0 (=10 tunnin) anti-FXa-pitoisuustavoite 0.3-0.5 IU/ml. Muutoin kardioversio edellyttää 4 viikon antikoagulaatiota.

Suorien antikoagulanttien (DOAC) käytöstä, kts kohta 8.

8. Suorat antikoagulantit (DOAC) ja syöpä

Tämä ohje suosittaa suorien antikoagulanttien rajattua käyttöä; potilaskohtaisia poikkeuksia voidaan harkinnan mukaan tehdä.

8.1. Hoitoindikaatio

Voidaan käyttää sekä laskimoiden tromboembolioiden, että eteisvärinän systeemisen embolian estoon ja hoitoon.

8.2. Kenelle hoito yhdessä syöpähoitojen kanssa?

DOAC'ien käyttöä ei pääsääntöisesti suositella syöpähoitojen aikana. Lääkkeet on kyettävä ottamaan säännöllisesti suun kautta (potilas ei saa oksentaa) ja imeytymisen tulee tapahtua normaalisti. Vuotoriskin vuoksi potilaalla ei saisi esiintyä seuraavia asioita: anemiaa, trombopeniaa, ruoansulatuskanavan tai virtsateiden syöpiä tai näiden limakalvojen haavaumia, aivometastaaseja eikä pyelostoomaa. Maksa- ja munuaisfunktion tulee olla normaali. DOAC'illa on interaktioita sekä syöpälääkkeiden että niiden tukilääkkeiden (aprepitantti, pitkäaikainen steroidi) ja mikrobilääkkeiden (flukonatosoli) kanssa; katso liite B alla.

Turvallista lienee käyttää suoria antikoagulantteja

- niillä rintasyöpää sairastavilla potilailla, joilla ainoa syöpälääke on aromataasi-inhibiittori tai fulvestrantti ja
- pelkkää kastraatiohoitoa saavilla eturauhassyöpäpotilailla, joilla ei ole muita vasta-aiheita.
- pelkkää rituksimabia saaville potilaille.

8.2. Jatkohoitona syöpähoitojen loppuessa

Useimpien syöpähoitojen haittavaikutukset alkavat väistyä 4-6 viikkoa viimeisestä hoidosta. Hyväkuntoisilla potilailla, joilla ei ole muita vasta-aiheita, voi harkita siirtymistä DOAC'n käyttöön tässä vaiheessa sekä eteisvärinä- että tukospotilailla.

8.3. Suoran antikoagulantin valinta

Apiksabaani mahdollisesti vähäisimmän vuotoriskin vuoksi ja edoksabaani vähäisempien lääkeai-
neinteraktioiden vuoksi

9 Tukos- ja vuototaipumuksen arviointi

Hyytymistekijä-paketti P-Hyyttek (8665) ja sen tulosten muuttuminen auttavat hahmottamaan sitä, onko potilas taipuvainen tukoksen vaiko vuodon suuntaan; samoin toimivat CRP ja sytostaateja saavalla potilaalla ns. Khorana-score:

Tukostaipumus lisääntyy

Hb < 100, leuk > 11, tromb > 350

CRP ↑

BMI > 35

P-TT ↑

lyhyt APTT (s)

trombiiniaika lyhyt

antitrombiini ↓

fibrinogeeni ↑

FVIII ↑ > 200 %

Vuototaipumus lisääntyy

Hb (HKR < 30 %), tromb < 100

P-TT < 60 %

pitkä APTT (konsultoi)

trombiiniaika pitkä (konsultoi)

antitrombiini ↑

fibrinogeeni ↓

FVIII ↓ < 50 %

Eteisvärinäpotilaan muokattu pisteytys:

Muokattu* CHA2DS2-VASc-pisteytys eteisvärinäpotilaan aivohalvausriskin arvioinnissa

- Sydämen systolinen vajaatoiminta (C): 1 piste
- Hypertensio (H): 1 piste
- Ikä 75 vuotta tai yli (A): 2 pistettä
- Diabetes (D): 1 piste
- Aiempi aivohalvaus tai TIA: 2 pistettä
- Valtimosairaus (aiempi sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, aortankaaren plakki tai vaikea perifeerinen valtimosairaus): 1 piste
- Ikä 65-74 vuotta: 1 piste
- Naissukupuoli: 1 piste (vain jos henkilö on 75 vuotta täyttänyt)

CHA2DS2-VASc-pisteet: 0

Pieni riski: < 1 %/vuosi.

Kommentti CHA2DS2-VASc-taulukkoon:

pisteet > 1 kliinisesti merkittävä

naissukupuolta ei lasketa

10. Viitteet:

Meilahden akuuttihoito-opas

www.hematology.fi --> Hyytymishäiriöt

Hyytymishäiriökonsultaatiot: p. 73841

Lepäntalo A.: Antikoagulaatiohoidon seuranta ja verenvuotokomplikaatiot. Suomen Lääkärilehti 2019;74(8):469-472

Frere C et al: Recent Advances in the Management of Cancer-Associated Thrombosis: New Hopes but New Challenges. Cancers 2019, 11, 71

Liite A: Antikoagulantin vaikutuksen kupeeraus vuototilanteessa – konsultoi hyytymisasiantuntijaa p.73841 – alla oleva taulukko on viitteellinen

Lepäntalo A.: Antikoagulaatiohoidon seuranta ja verenvuotokomplikaatiot. Suomen Lääkärilehti 2019;74(8):469-472

<p>Kohtalainen vuoto (Kun vuoto ei ole vaikea eikä potilaalla ole erityisiä vuoto-riskitekijöitä)</p>	<p>Lääkevaikutuksen kumoaminen ja hemostaasin tukeminen:</p> <p>Lyhytvaikutteisten antikoagulanttien (LMWH, hyytymistekijä Xa:n estäjät, dabigatraani) pitoisuuden spontaania pienentymistä voidaan odottaa</p> <p>Dabigatranin vaikutuksen kumoamista idarusitsumabilla harkitaan (ks. vaikea vuoto)</p> <p>Varfariinin vaikutus kumotaan K-vitamiinilla: 2–10 mg p.o. tai i.v. vuodon vakavuudesta riippuen</p> <p>Pieni annos K-vitamiinia (2 mg p.o.) pienentää INR-arvoa hitaasti, mutta mahdollistaa varfariinin aloituksen uudelleen nopeammin (harkitse PCC-valmistetta, ks. vaikea vuoto)</p> <p>LMWH:a saaville potilaille harkitaan protamiinia (ks. vaikea vuoto)</p> <p>Tukihoito (antikoagulantista riippumatta):</p> <p>Traneksaamihappo 15–30 mg/kg i.v. (yksikin annos voi riittää)</p> <p>Tarvittaessa punasolusiirto anemian korjaamiseksi</p> <p>Trombosyyttiirto, jos trombosyyttien määrä alle $60 \times 10^9/l$ tai jos potilaalla on trombosyyttien toimintaa heikentävä lääkitys tai sairaus</p> <p>Jääplasmaa ei käytetä lääkityksen vaikutuksen kumoamiseen</p> <p>Verikokeet:</p> <p>Mittaa antikoagulantin pitoisuus (ensisijaisesti spesifiset lääkeainepitoisuudet)</p> <p>Mikäli tämä ei ole mahdollista, mitataan AntiFXa (LMWH, hyytymistekijä Xa:n estäjät), trombiiniaika (dabigatraani) tai INR (varfariini)</p>
<p>Vaikea vuoto</p>	<p>Lääkevaikutuksen kumoaminen ja hemostaasin tukeminen:</p> <p>Dabigatraani: vaikutuksen kumoamiseen idarusitsumabi 2,5 mg x 2 (5–10 min välein) i.v., kumulaatiossa hemodialyysi ja idarusitsumabin toisto 24 h:n kuluttua</p> <p>Hyytymistekijä Xa:n estäjät: ei vastalääkettä, hemostaasin tukemiseen PCC-valmiste 50 IU/kg i.v. (toissijaisesti erityistilanteissa voidaan harkita aPCC-valmistetta 50 IU/kg, maksimiannos 200 IU/vrk)</p> <p>Varfariini: vaikutuksen kumoamiseen K-vitamiini 5–10 mg i.v. (hidas ja pitkäkestoinen vaikutus) ja PCC-valmiste (nopea ja lyhytkestoinen vaikutus), merkittävässä vuodossa molemmat (PCC:n annos riippuu INR-arvosta, annostelutaulukko Pharmaca Fennicassa)</p> <p>LMWH ja hepariini: protamiini (annos riippuu kumottavan lääkkeen annoksesta, maksimiannos 50 mg i.v.), jos edellisestä annoksesta < 12 h tai jos epäillään kumulaatiota (17)</p> <p>Arvioi lääkkeen vaikutuksen kumoamisen onnistuminen: seuraa vuoto-oireita ja lääkepitoisuuksia/hyytymisarvoja</p> <p>Vaikeassa kumulaatiossa lääkepitoisuudet voivat kasvaa uudelleen</p> <p>Tukihoito ja verikokeet:</p> <p>Kuten muiden vaikeiden verenvuotojen yhteydessä</p> <p>Punasoluja, trombosyyttejä ja plasmaa korvataan suhteessa niiden menetykseen</p>

LMWH = pienimolekyylinen hepariini, PCC = protrombiinikompleksikonsentraatti (sisältää hyytymistekijöitä II, VII, IX ja X), aPCC = aktivoitu protrombiinikompleksikonsentraatti

Lisäys: andeksaneetti on saanut myyntiluvan 3/19.

Liite B: DOAC ja syöpä/ Yhteisvaikutukset

- Anna potilaalle Potilaskortti suoran antikoagulantin käyttäjälle (löytyy mm. Terveysportista).

Farmakodynaamiset interaktiot

Toistaiseksi DOAC-lääkityksen turvallisuudesta sytostaattihoitojen aikana on hyvin vähän julkaistua tietoa. Verenvuotoriskin lisääntymisen vuoksi DOAC-lääkitystä on suositeltavaa välttää sellaisten hoitojen aikana, joihin voi liittyä

- anemiaa, trombosytopeniaa
 - trombosyyttifunktion heikentymistä (esim. ibrutinibi, ruksolitinibi)
 - lisääntynyt verenvuototaipumus (esim. ipilimumabi, ramusirumabi)
 - munuaisten vajaatoimintaa (erityisesti dabigatraani)
 - maksan vajaatoimintaa.
- Vuotokomplikaatioiden riski on ilmeisesti suurempi suolisto- ja virtsateiden maligniteettien yhteydessä.
 - Varsinaisten hoitojen lisäksi on huomioitava mahdolliset tukihoidot ja tavanomaisimpien komplikaatioiden (kuten infektiot) hoidossa tarvittavat lääkkeet.
 - Glukokortikoidit:
 - Pitkäaikainen glukokortikoidihoito lisää GI-vuotoriskiä.
 - Lyhytaikainen (5 vrk) deksametasonihoito ei todennäköisesti vaikuta merkittävästi DOAC-pitoisuuksiin; pitkäaikaisessa hoidossa deksametasoni voi hieman laskea DOAC-pitoisuuksia.
 - Suuriannoksinen metyyliprednisoloni voi nostaa DOAC-pitoisuuksia (apiksabaani, edoksabaani, rivaroksabaani).

Farmakokineettiset interaktiot

- Edoksabaani ei ole yhtä herkkä interaktioille kuin apiksabaani, rivaroksabaani tai dabigatraani, ja sitä voidaan harkita pienemmällä annoksella 30 mg x1 myös CYP3A4- ja P-gp-estäjien kanssa.
- Munuaisten vajaatoiminta voimistaa erityisesti rivaroksabaanin ja dabigatranin herkkyystä yhteisvaikutuksille.

Yhteisvaikutukset

Verenvuototaipumusta lisäävät lääkkeet	
<ul style="list-style-type: none"> • Muut antikoagulantit • Verihiutale-estäjät • Tulehduskipulääkkeet • SSRI:t, SNRI:t • Omega-3- ja melatoniinivalmisteet • Syövän hoitoon käytettävistä lääkkeistä mm. <ul style="list-style-type: none"> ○ ibrutinibi, ipilimumabi, ramusirumabi, ruksolitinibi ○ pitkäaikainen glukokortikoidihoito (GI-vuotoriski) 	
DOAC-pitoisuutta huomattavasti nostavat lääkkeet (pitoisuus ↑ keskimäärin 1.7-2.6x)	
<ul style="list-style-type: none"> • dronedaroni • HIV-proteaaasin estäjät kuten ritonaviiri, sakinaviiri • itrakonatsoli • ketokonatsoli • posakonatsoli 	<ul style="list-style-type: none"> • ribosiklibi • siklosporiini • takrolimuusi (erityisesti dabigatraani) • vemurafenibi (dabigatraani) • vorikonatsoli
DOAC-pitoisuutta kohtalaisesti nostavat lääkkeet (pitoisuus ↑ keskimäärin 1.3-2.0x)	
<ul style="list-style-type: none"> • amiodaroni • aprepitantti • diltiatseemi • erytromysiini • flukonatsoli • fosaprepitantti • imatinibi • isavukonatsoli • kinidiini • klaritromysiini 	<ul style="list-style-type: none"> • kritsotinibi • naprokseeni • netupitantti • nilotinibi • rolapitantti (dabigatraani) • tikagrelori (dabigatraani) • venetoklaksi • verapamiili
DOAC-pitoisuutta voivat myös nostaa	
<ul style="list-style-type: none"> • alektinibi (dabigatraani) • greippimehu (apiksabaani, edoksabaani, rivaroksabaani) • ibrutinibi 	<ul style="list-style-type: none"> • idelalisibi • palbosiklibi • seritinibi
DOAC-pitoisuutta huomattavasti laskevat lääkkeet (pitoisuus ↓ keskimäärin 50%)	
<ul style="list-style-type: none"> • fenobarbitaali • fenytoiini • karbamatsepiini 	<ul style="list-style-type: none"> • mäkikuisma • rifampisiini