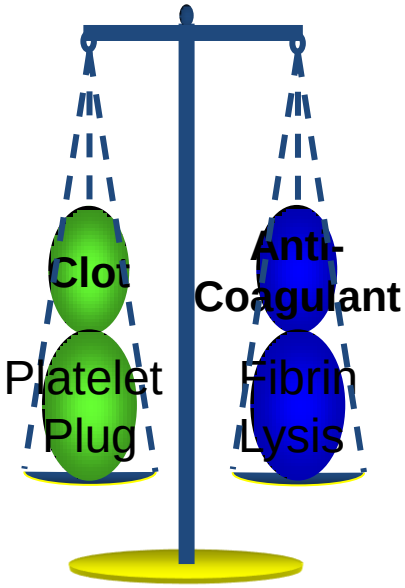
Mitä gynekologin tulee tietää hemostaasista

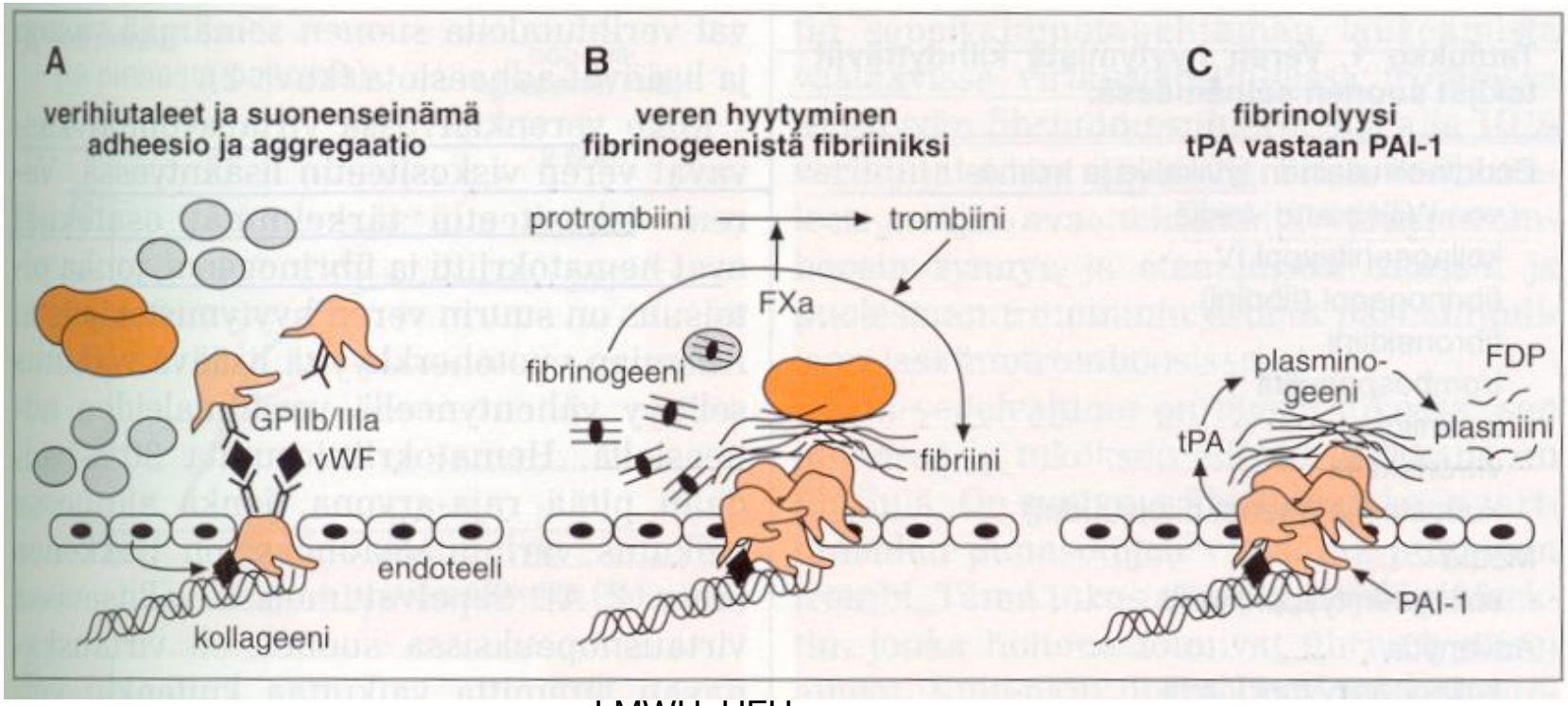
17.5.2013, EGO-päivät



Taru Kuittinen, LT
Sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
KYS, Medisiininen keskus

HEMOSTAASI

Primaarihemostaasi **Sekundaarihemostaasi** Fibrinolyysi



verihiutale-estäjät
vW-tauti
pvk
B-TromTo

LMWH, UFH
fondaparinuuksi
Ak-lääkkeet
P-TT, Aptt, P-trombai
P-antiFXa, P–aFXaRiv

trombolyytit
d-dimeeri (FIDD)

HEMOSTAASI JA TOIMENPIDE

1. **toimenpiteiden** vuoto- ja tukosvaara
2. **potilaan ”oma”** vuoto- ja tukosvaara
   - aiempi tukos -ja vuotohistoria, perussairaudet hyytymisjärjestelmän sen hetkinen tila = laboratorioparametrit
3. **käytössä olevat lääkkeet** (mm. NSAID, Omega-3, SSRI)

   - etenkin antitromboottiset lääkkeet
   - tauotuksen hyödyt ja riskit
   - kumoaminen
   - korvaavat strategiat: onko sellaista?
   - vuotovaarat

VERENVUOTORISKI

- Hypertensio
- **Iäkäs nainen, alipaino**
- Aiempi verenvuotohistoria – yleistynyt vuototaipumus – sukuanamneesi
- VW-tauti, hemofilia A ja B

- Munuaisten vajaatoiminta
- Diabetes (II)
- Maksan vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta
- hematologiset sairaudet

TUKOSRISKI

VERENVUODON ”YLEISIMMÄT” RISKITEKIJÄT

- **munuaisten ja maksan** vajaatoiminta
- anemia
- trombosytopenia
- antitromboottisten lääkkeiden **yhdistelmät**
- NSAID-lääkkeet , ACE-estäjät, trimetopriimi + krea!!!

MUNUAISTEN TOIMINTA

1. Glomerulusfiltraation laskennallinen arviointi, Cockroft-Gault
Pt-GFRe-CG

– normaali > 90 ml/min

Lievä munuaisten vajaatoiminta 60 – 89 ml/min, kohtalainen 30 – 59, vaikea munuaisten vajaatoiminta 15 - 29

2. Pt-Glomerulusten suodatusnopeus, estimoitu, MDRD-kaava
Pt-GFRe-MD

- normaali > 60 ml/min/1.73 m2 (**painoa** ei tarvita)

Bleeding risk index Aspinall et al for Wells. Bleeding risk index in an anticoagulation clinic –assessment by indication and implications for care, J Gen Intern Med 2005;20:1008

1. Ikä >65 v
2. Aikaisempi aivohalvaus
3. Aikaisempi GI- vuoto
4. Hiljattainen (<1-3 kk) AMI ja sydämen vajaatoiminta
5. Hematokriitti < 30%
6. Huonontunut munuaisfunktio (GFR < 30 ml/min)
7. Diabetes mellitus

1 piste kustakin

- 0 VÄHÄINEN RISKI
- 1-2 KOHTALAINEN
- 3-4 SUURI

HEMOSTAASIN OSATEKIJÄT

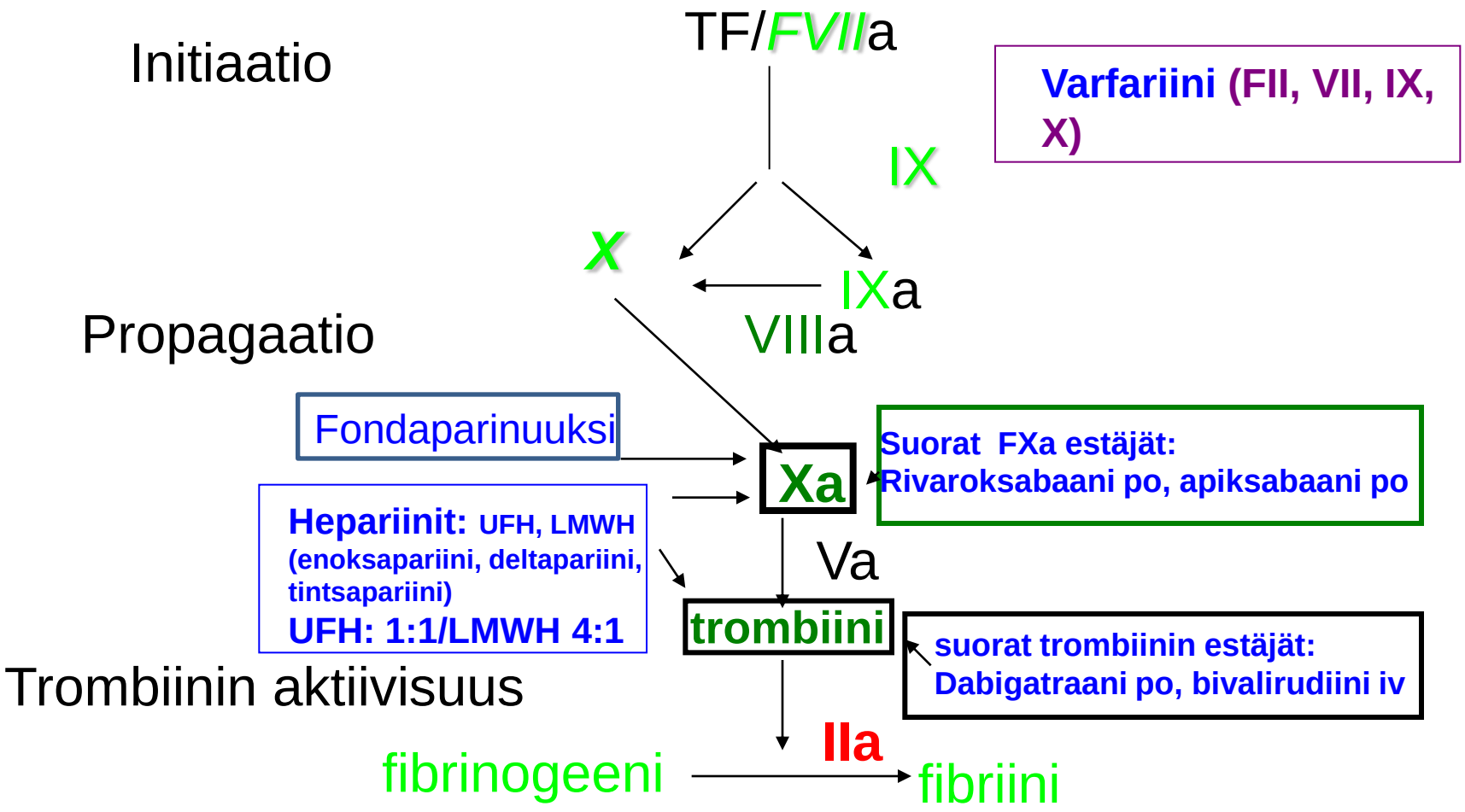
TEKIJÄ	TAVOITE
• Anemia	• Hematokriitti yli 30%
• Trombosytopenia	• yli 100 x 10^9/l (> 50)
• TT% / INR	• yli 50% /alle 1.5
• APTT	• Alle 33s
• Fibrinogeeni	• yli 1 g/l
• Spesifiset hyytymistekijät erityistutkimuksin	• anamneesi ohjaa (P-Trombot/P-Vuotot SPR:lle)

-trombiiniaika (P-Trombai)
-P –aFXaRiv

-dabigatraanin käyttäjillä
-rivaroksabaanin käyttäjille

Antikoagulantit

Koagulaation vaiheet **Hyytymistekijät**



Hepariinivalmisteet

- Dalteparii**ni** (**Fragmin**)
  - Profylaksi 5000 yks x1 sc
  - AK-annos 100 yks/kg x2 tai 200 yks/kg x1
- Enoksapariini (**Klexane**)
  - Profylaksi 40 mg x1 sc
  - AK-annos 1 mg/kg x2 tai 1.5mg/kg x1

kumuloituvat lievässäkin mun. vajaatoiminnassa

- Tinzapariini (**Innohep**)
  - Profylaksi 3500-4500 IU x1 sc
  - AK-annos 175 IU/kg x1 sc

ei kumuloidu mun. vajaa toiminnassa

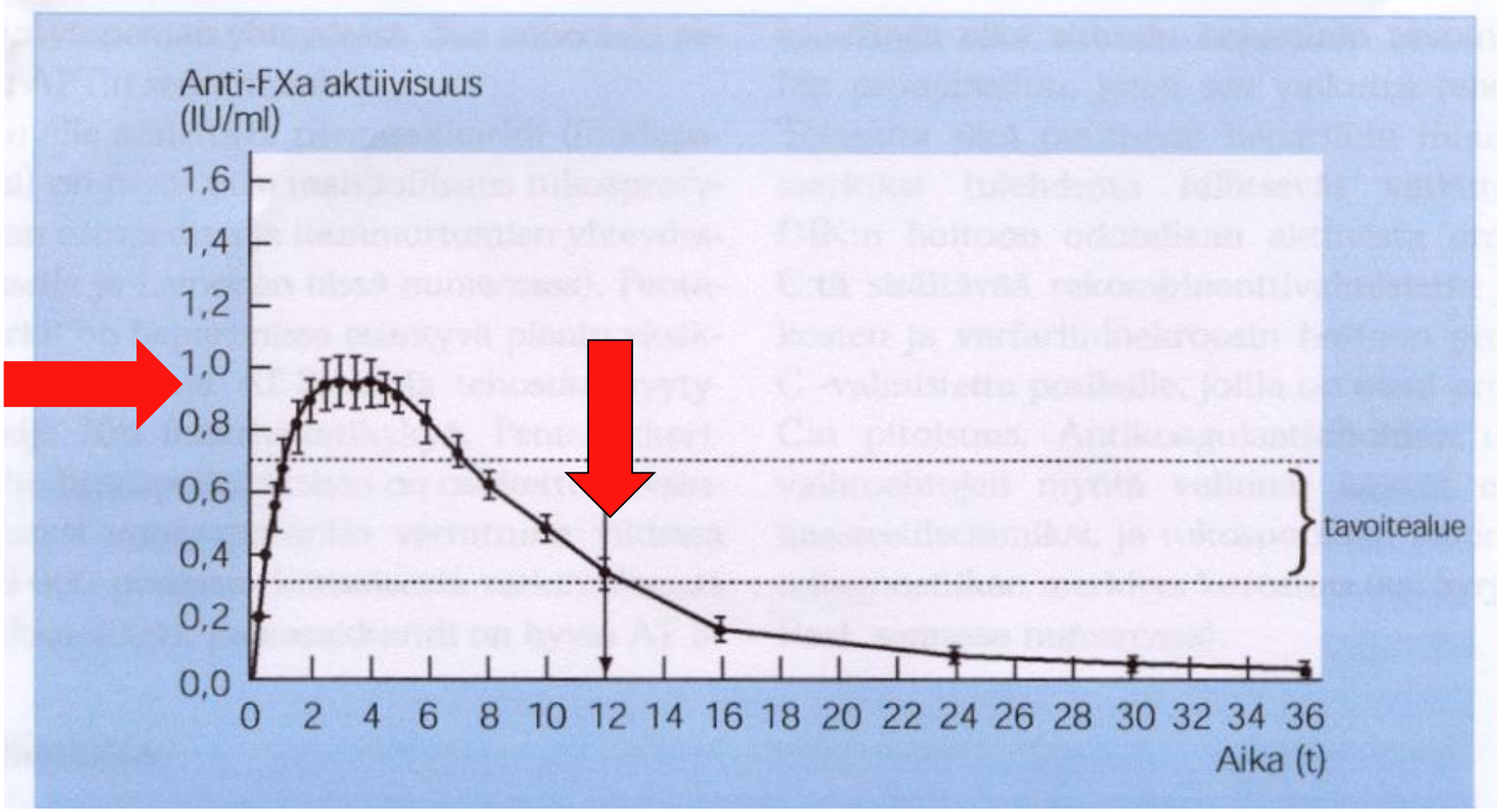
- Fondaparunuuksi **(Arixtra**)
  - profylaksi 2.5 mg x1/vrk sc
  - AK-annos 2.5-10 mg x1/vrk sc

ei saa käyttää, jos GFR < 30 ml/min

- Fraktioimaton hepariini (**Heparin-Leo**)
  - AK-annos: jatkuva infuusio, **APTT** –seuranta

ei kumuloidu mun. vajaa-toiminnassa

P-antiFXa: mitataan vain erikoistilanteissa
(obesiteetti, raskaus tai munuaisten vajaatoiminta)



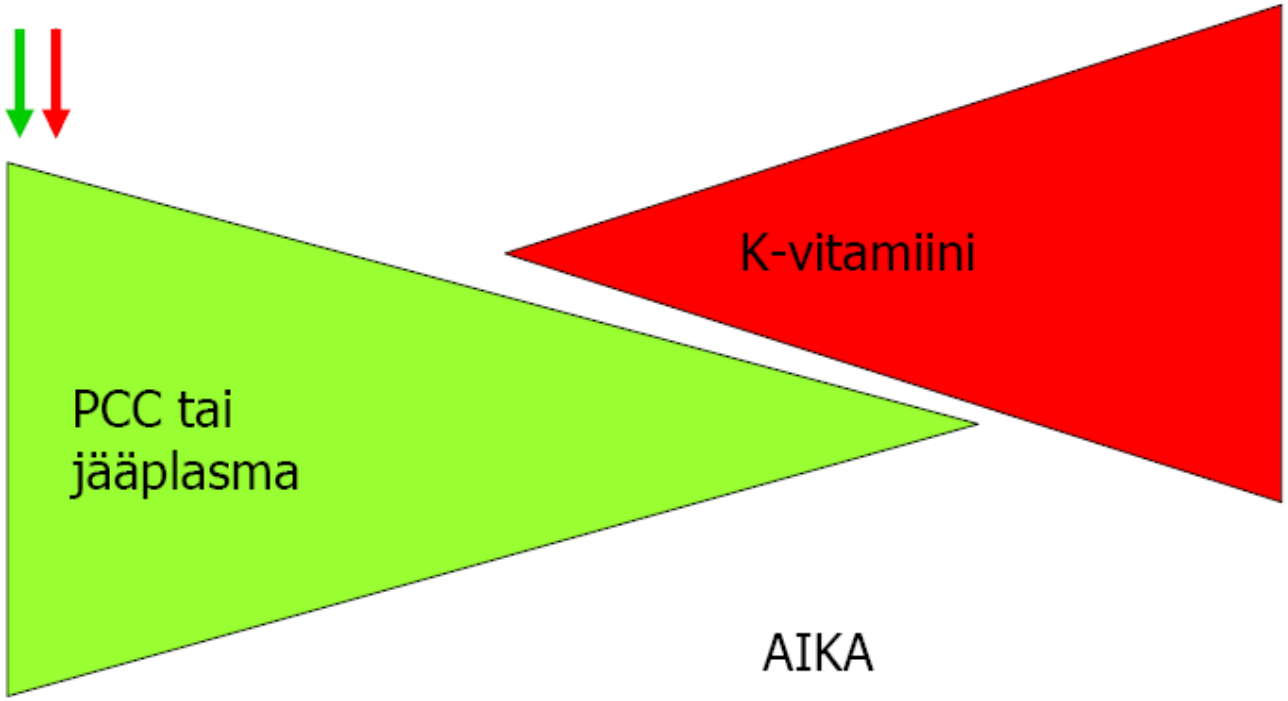
deltapariini (Fragmin) ja enoksapariini (Klexane): hoitoannoksella huippupitoisuus (= 3-4 h pistoksesta) > 1.5 IU johtaa vuotovaaraan
ak-hoidon tavoitetaso 0.3-0.5 (= 0-taso eli n 10-12 tuntia ed. pistoksesta)

LMWH ja vakava vuoto

- protamiini
  - ei kumoa tehokkaasti LMWH:ta (anti IIa>>antiXa)
    - tintsapariinilla (Innohep) paras hyötyosuus, ad 80%
  - annetaan hitaasti iv
  - kumoaa hyvin UFH:ta
- jos < 8 h LMWH-annoksesta
  - protamiini 1mg/100 IU LMWH:ta (1mg enoksapariini=100 IU)
  - voi tarvittaessa toistaa: 0.5 mg/100 IU

AK-vaikutuksen kumoaminen/ varfariini

PCC + K-vitamiini silloin, kun tarvitaan nopeasti alkavaa ja pitkäkestoista vaikutusta



Varfariinin kumoamis-tapa	Varfariini-vaikutuksen kumoutumiseen kuluva aika	Huomioitavaa
lääketauko	5–14 päivää	
K-vitamiini	6–24 tuntia	iv-annostelussa anafylaksian riski
jääplasma (Octaplas®)	3–6 tuntia	suuri nestemäärä, 2–4 litraa, muodostuu usein ongelmaksi
protrombiini-kompleksi-konsentraatti (PCC)	15 min infuusion päättymisestä (infuusio noin 10 min)	hinta, mahdollisesti trombogeeninen etenkin yliannostelussa
aktivoitu hyytymis-tekijä VII (Novoseven®)	15 min infuusion päättymisestä	hinta, mahdollisesti trombogeeninen

Taulukko 3. Varfariinin kumoaminen erilaisilla menetelmillä. Mayo Clin Proc. 2007;82(1):82–92.

200 ml Octaplas: 130 E

500IU Octaplex= 474E

1 mg= 900E

4 luov tromb =
1 pussi= 400 E

TROMBOSYYTTIESTÄJIÄ

- ASA
- dipyridamoli (Persantin): 75 mg, 200 mg
- ASA+dipyridamoli (Asasantin retard depot): 200 mg/25 mg
- klopidogreeli (Plavix): 75 mg, 300 mg
- **prasugreeli (Efient):** 10 mg, 5 mg
- **tikagrelori (Brilique):** 90 mg (annos 1x2; suora ADP-reseptori P2Y12 estäjä)

- GpIIb/IIIa-salpaajat: absiksimabi (ReoPro), tirofibaani (Aggrastat), etifibatidi (Integrilin) iv

- indikaatio: ACS, STEMI, PCI, ASO-tauti, AVH

ASA

- vaikutus trombosyytteihin irreversiibeli
- tauko **vain suuren** vuotoriskin tilanteissa

  a. invasiivinen toimenpide/sokkobiopsia **ja** potilaalla selvä vuotoriskiä lisäävä tekijä (B-tromb < 100 x 10^9 /l tai uremia)

  b. suuren vuotoriskin leikkaus

  - kallonsisäinen neurokirurgia, maksakirurgia, tietty silmäkirurgia
- tauko 5-7 vrk:tta, 3vrk:tta voi jo riittää???
- hätätilanteessa vaikutuksen voi kumota trombosyyttisiirrolla (8-12 yks)

KLOPIDOGREELI

- verihiutalevaikutus on irreversiibeli
- yhteiskäyttö ASA:n kanssa altistaa suuremmille vuotokomplikaatioille tp:een yhteydessä
- jos lääketauko on perusteltu, lääke tauotetaan vähintään 5-7 vrk:tta ennen toimenpidettä
  - koronaaristentti indikaationa: konsultoi **AINA kardiologia**
- aktiivisen metaboliitin T1/2 plasmassa on 4 h → **12-24h** kuluttua viimeisestä klopidogreeliannoksesta siirretyt trombosyytit eivät altistu lääkkeelle
- vaikutuksen voi kumota trombosyyttisiirrolla: 8-12 yks

PRASUGREELI (Efient)

- vaikutus verihiutaleisiin irreversiibeli
- verihiutaleaggregaation riittävä esto saavutetaan jo 15-30 min:ssa
  - maksimaalinen antitromboottinen teho saavutetaan 60 mg:n annoksella 1h:ssa
  - tehokkaampi ja nopeavaikutteisempi kuin klopidogreeli
- pitkävaikutteinen: trombosyyttien teho palautuu vasta 7-9 vrk:n kuluttua jos lääkeannos on 60 mg (latausannos)
- lääke tauotetaan 7 vrk:tta ennen toimenpidettä
- vaikutuksen voi kumota trombosyyttisiirrolla: 8-12 yks

TIKAGRELORI (Brilique)

- sitoutuu $P2Y_{12}$-reseptoriin kumoutuvasti
- annostellaan 1x2
- aktiivinen lääkeaine, vaikutus alkaa 1 h kuluessa
- vaikutus häviää nopeammin kuin klopidogreeli/prasugreeli –hoidossa
  - toimenpiteisiin liittyy klopidogreelia suurempi vuotovaara
- valmistaja suosittaa 7 vrk:n taukoa ennen elektiivisiä toimenpiteitä
- vaikutuksen kumoaminen: trombosyyttisiirto??

TROMBOSYYTTI

- trombosyytin elinikä 7-10 vrk:tta
- 4 yks. trombosyyttisiirre (volyymi n. 200-250 ml) nostaa B-tromb -tasoa 30-60 x 10^9/l
    - vastehuippu 1 tunnin kuluttua siirron päättymisestä

NOAC

	XARELTO	ELIQUIS	PRADAXA
	Rivaroksabaani	Apiksabaani	Dabigatraan
Kohde	Xa	Xa	IIa
Molekyylikoko (Da)	436	460	628
Aihiolääke	Ei	Ei	Kyllä
Hyötyosuus (%)	80	50	6
Huippupitoisuus (t)	3	3	2
T 1/2 (t)	9	9-14	12-17
Eliminaatio, munuaiset (%)	65 /33%	25	80

metaboloituu inaktiiviseksi, 33% mun.
kautta muuttumattomana

ELEKTIIVINEN toimenpide ja NOAC

- rivaroksabaani (Xarelto) tauotetaan vähintään **24h** ennen toimenpidettä, kun munuaisten toiminta normaali (uudelleenaloitus 24h-48h, mieti siltahoito)

- Dabigatraani (Pradaxa) tauotetaan hyvissä ajoin ennen tp:tta, vähintään **48h** eteisvärinäannoksella (110mg x 2 tai 150 mg x 2), kun munuaisten toiminta normaali (uudelleenaloitus 24 h-48h, mieti siltahoito)

  - jos krea-cl 50-80 ml/min, lääketauko 2 vrktta
  - jos krea-cl 30-50 ml/min, lääketauko 4 vrk:tta
  - jos krea-cl < 30 ml/min, lääketauko 5 vrk:tta

- apiksabaani (Eliquis) tauotetaan vähintään 24 h ennen pienen ja vähintään 48 h ennen suuren vuotoriskin tp:ttä (uudelleenaloitus 24-48h, mieti siltahoito)

LÄÄKEVAIKUTUKSEN OSOITTAMINEN (tarvitaan päivystysleikkauksissa tai vuodon yhteydessä)

- **Dabigatraanin** vaikutuksen osoittaminen (1x2 po)
  - APTT pitenee > 32s
  - trombiiniaika pitenee (P-Trombai) > 25s
  - HUS-lab tarjoaa P-Dabi-tutkimuksen

- **Rivaraoksabaanin** vaikutuksen osoittaminen (1x1 po)
  - P –aFXaRiv > 10µg/l

- **Abiksabaani** (1x2)

  - tulossa P-aFXa-testaus; kalibrointi menossa

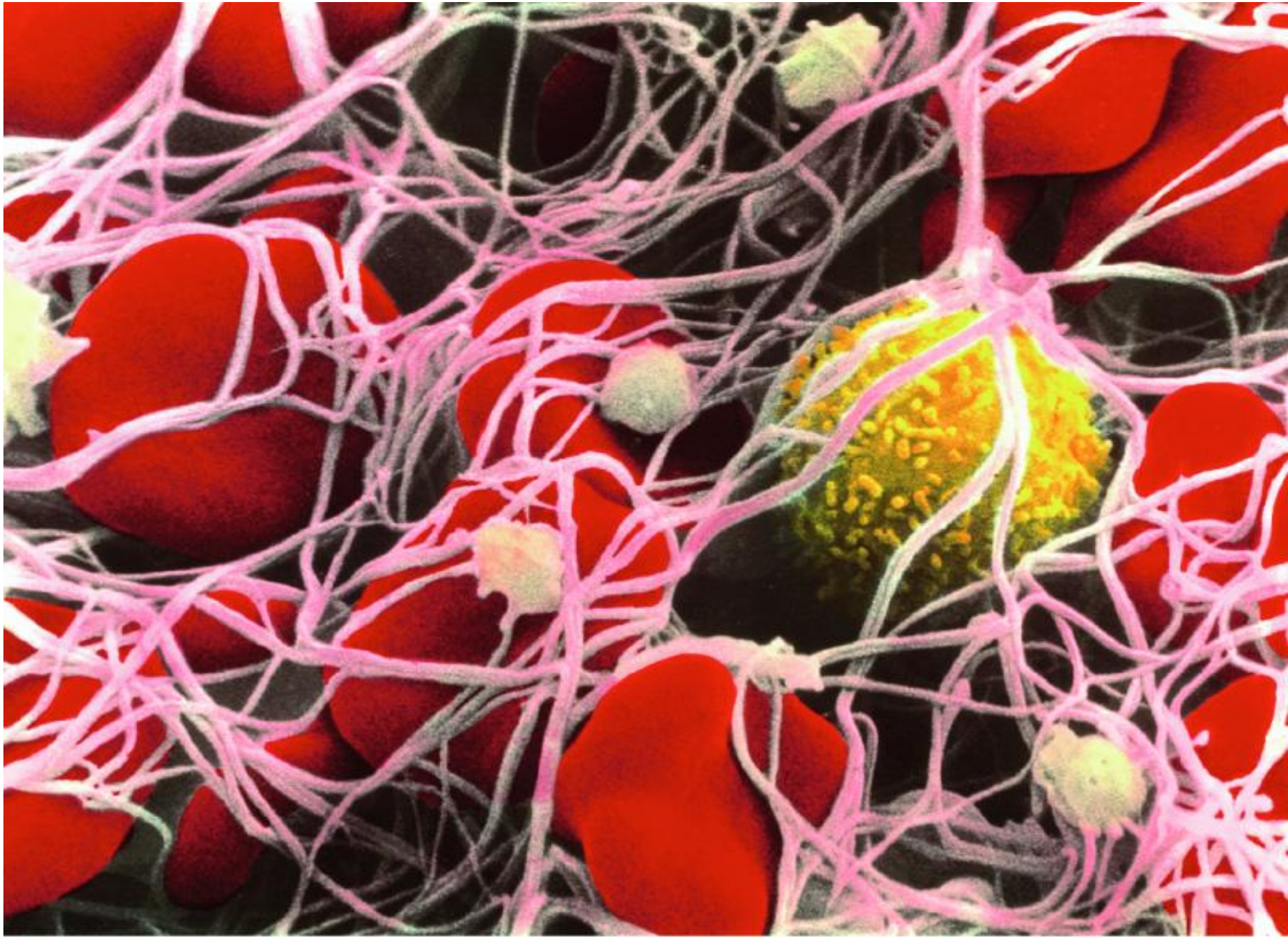
HUOMIO LÄÄKKEENOTTO SUHTEESSA NÄYTTEENOTTOON!!!

UUDET AK-LÄÄKKEET JA VAIKUTUKSEN KUMOAMINEN

- **EI OLE OLEMASSA SPESIFIÄ ANTIDOOTTIA!**
- hyvä varautuminen tp:siin on ”antidootti”
- **AIKA** paras antidootti
- aktiivihiiltä voi kokeilla dabigatraanin kohdalla (lääkkeen ottamisesta $\leq$ 2h)
- dialyysi, CVVHDF (dabigatraani)
- vuoto hoidetaan yleisten vuodon hoidon ohjeiden mukaisesti (=massiivi vuoto)

NOAC JA VAKAVA VUOTO

- selvitä, milloin viimeinen lääkeannos on otettu!!
- ota APTT, P-trombai, P-aFXA (riv) ja jatkossa P-aFXA (api), pvk, x-koe, krea/GFR, P-TT, P-fibr
- harkitse aktiivihiili/dialyysi
- korjaa hemostaasi
  - anemia, trombopenia, k-vitamiinia iv.
- hyytymistekijävalmisteet:
  - PCC (Octaplex 25-50 KY/kg)
  - fibrinogeeni (Haemocomplettan) 2-3 g iv
  - rFVII (Novoseven) 4-6 mg iv, tarv. toistetaan
  - traneksaamihappo (Caprilon) 1-2g iv



(Courtesy of the Science Photo Gallery.)