

Trombiprofylaksia - alustus

Hannu Miettinen

KYS - Kuopio

Tromboosiprofylaksia

- **Vähentää laskimotukoksen aiheuttamia komplikaatioita**
- **Ei saa aiheuttaa komplikaatioita**

Laskimotukokset

- **N. 2 / 1000 / vuosi**
- **Tukosalteilla henkilöillä enemmän**
- **Uusiutuu 5-30 %:lla**
- **Jos tukokselle ei ole syytä (esim. kir.tp.), niin taustalla voi olla tukostaipumus, mikä tulee selvittää laboratorionkokein.**

Trombiprofylaksia

- **Kansainvälisesti ja myös Suomessa antikoagulaatiohoitoa käyttää vajaat 2 % väestöstä = n. 110 000**
- **Yleisin syy pitkäaikaiselle tai pysyväälle hoidolle on eteisvärinä.**
- **Muita antikoagulaatiohoidon aiheita ovat toistuvat**
 - **tromboemboliset sairaudet ja tukosalttius**
 - **vakava tukos (aivoverenkiertohäiriö, raajaembolia, syvä laskimotukos tai keuhkoveritulppa, portti-, mesenteriaali- tai sinuslaskimotukos)**
 - **sydämen mekaaninen tekoläppä**

Trombiprofylaksia

- Suorien oraalisten antikoagulanttien (direct oral anticoagulants, DOAC) käyttö on selvässä kasvussa
- Siltahoidolla tarkoitetaan sitä, että varfariinin tilalla käytetään perioperatiivisesti pienimolekyylisiä hepariinia
- Profylaksia pienimolekyylisellä hepariinilla on suositeltavaa hemostaattisesti herkissä operaatioissa ja ensivuorokausina suurten, verkkäiden operaatioiden jälkeen, kunnes hemostaasi on varmistunut

Trombiprofylaksia – vuotoaara

- **Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkkeet / luonnontuotteet, maksan ja munuaisten vajaatoiminta, anemia, trombosytopenia ja korkea ikä lisäävät antikoagulaatiohoitoa saavan potilaan vuotoaaraa**

Trombiprofylaksia – vuotoaara

- **Pienimolekyylisiä hepariinia tai suoria oraalisia antikoagulantteja käyttäviltä potilailta kontrolloidaan etenkin munuaisten toimintakoe, koska kyseiset lääkkeet kumuloituvat munuaisten vajaatoiminnassa, mikä lisää vuotoaaraa.**
- **Varfariinia (Marevan) käyttäviltä potilailta tarkistetaan INR-arvo.**
- **Muut vuotoriskiä lisäävät lääkkeet ja luontaistuotteet tauotetaan hyvissä ajoin.**

Trombiprofylaksia - Varfarin

- **Varfariini heikentää K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden (II, VII, IX ja X) ja luonnollisten antikoagulanttien proteiini C:n ja proteiini S:n aktiivisuutta.**
- **Varfariiniin liittyvän verenvuodon vaara on lisääntynyt, jos INR-arvo on yli 4**
- **Pienet toimenpiteet voidaan pääsääntöisesti tehdä lääkityksen ollessa hoitotasolla (INR 2,0–3,0).**
- **Varfariinilla ei käytännössä ole antikoagulaatiovaikutusta, kun INR-arvo on pienempi kuin 1,5**

Trombiprofylaksia - Varfarin

- **Jos varfariinilääkitys täytyy tauottaa, potilaat ohjeistetaan lopettamaan sen käyttö 2–5 vuorokautta ennen suunniteltua toimenpidettä.**
- **Kansainväliset hoitosuositukset korostavat yksilöllistä tauotusta potilaan INR-arvon perusteella:**
 - jos INR on välillä 2,0–3,5, tauon kesto on 4–5 vrk
 - jos INR < 1,9, tauon kesto on 2–3 vrk
 - Suomessa yleinen käytäntö on tauottaa varfariini 2–(3) vrk ennen toimenpidettä.

Trombiprofylaksia - Varfarin

- **Varfariinilääkitys suositellaan aloitettavan uudelleen 12–24 tuntia toimenpiteen jälkeen, edellyttäen että hemostaasi on vakaa eikä uusintaoperaation tarpeesta ole viitteitä.**
- **Kun vuotoriski arvioidaan pieneksi ja ruokailu suun kautta tulee mahdolliseksi, varfariini aloitetaan potilaan aiemmalla ylläpitoannoksella.**

Trombiprofylaksia

- Suoravaikutteiset oraaliset antikoagulantit ovat joko hyyttymistekijä Xa:n estäjiä:
 - Rivaroksabaani = Xarelto
 - Apiksabaani = Eliquis
 - Edoksabaani = Lixiana
- Trombiinin estäjiä (Dabigatraani = Pradaxa)
- Näiden lääkeaineiden vaikutuksen arviointiin ei ole rutiininomaisessa käytössä INR-mittauksen kaltaista menetelmää
- Puoliintumisajat ovat melko lyhyitä (n. 9–15 tuntia), mutta pitenevät munuaisten vajaatoiminnassa.
- Myös heikentynyt maksan hyyttymistekijäsynteesi tulee huomioida: lääkevaikutus tehostuu, kun INR-arvo on yli 1,5 tai P-TT % pienentynyt (< 60 %).
- Lääkkeet voivat myös kumuloitua munuaisten, maksan tai sydämen vajaatoiminnassa

Trombiprofylaksia

- **Poikkeustilanteissa (vuoto tai kiireellinen leikkaus) saatetaan tarvita lääkevaikutuksen mittaamista?**
- **Tuloksen arvioinnin kannalta on oleellista tietää edellisen lääkkeenoton ajankohta.**
- **Mittauksella saadaan toistaiseksi lähinnä laadullista tietoa: onko lääkevaikutusta nähtävissä vai ei.**

Trombiprofylaksia

- Dabigatraanin vaikutuksen osoittaa erittäin herkästi trombiiniajan (P-Trombai) pidentyminen, normaali tulos taas sulkee vaikutuksen pois.
- Oraaliset hyytymistekijä *Xa:n estäjät* (*rivaroksabaani, apiksabaani, edoksabaani*) puolestaan lisäävät antifaktori X:n aktiivisuutta, joten *anti-FXa-tason ollessa mittaamattomissa lääkevaikutusta ei ole*

Trombiprofylaksia - tauotus

- **Pienen vuotoriskin leikkauksissa ja toimenpiteissä pidetään kahdesti päivässä annosteltavista valmisteista (dabigatraani, apiksabaani) yhden vuorokauden tauko, jolloin 3 tablettia jää väliin.**
- **Kerran päivässä annosteltavista valmisteista (rivaroksabaani, edoksabaani) jää väliin 2 tablettia**

Trombiprofylaksia - tauotus

- **Jos vaaditaan, että antikoagulaatiovaikutusta ei ole toimenpiteen aikana lainkaan (vrt. INR-arvo varfariinia käyttävillä $< 1,5$), suorista antikoagulanteista tarvitaan vähintään 48 tunnin tauko.**
- **Jos munuaisten toiminta on heikentynyt, tarvitaan pidempää taukoa, sillä lääkkeet saattavat kumuloitua**

Trombiprofylaksia – lääkkeen aloitus tp:n jälkeen

- Useimpien toimenpiteiden yhteydessä lääkitys voidaan aloittaa joko seuraavana aamuna tai 24 tunnin kuluttua toimenpiteestä
- Suuren vuotoriskin toimenpiteiden jälkeen suositellaan 48–72 tunnin taukoa
- Suoraa oraalista antikoagulanttia ja pienimolekyylisiä hepariinia ei käytetä samanaikaisesti.

Trombiprofylaksia - Siltahoito

- **Siltahoidossa pitkävaikutteinen varfariinihoito keskeytetään 3–5 päivää ennen toimenpidettä, ja tilalle aloitetaan lyhytvaikutteinen, ihon alle pistettävä pienimolekyylinen hepariinilääkitys**
- **Siltahoito lisää vuotoriskiä erityisesti silloin, kun pienimolekyylistä hepariinia käytetään hoitoannoksella**
 - **Enoksapariini = Klexane 1 mg/kg x 2/vrk**
 - **Daltepariini = Fragmin 100 yks./kg x 2/vrk)**

Trombiprofylaksia - Siltahoito

- **Toimenpiteen jälkeen hoitoannos annetaan aikaisintaan 24 tunnin kuluttua ja suuren vuotoriskin toimenpiteissä vasta noin 48–72 tunnin kuluttua operaatiosta**
- **Pienen tukosriskin potilaille ei tarvita siltahoitoa.**

Trombiprofylaksia - Siltahoito

- **Yksilöidystä siltahoidosta on hyötyä kohtalaisen tukosriskin potilaille, joilla ei todeta suurentunutta vuotoriskiä, mutta joilla on ollut aiemmin ohimenevä aivoverenkierron häiriö (TIA) tai aivohalvaus.**
- **Siltahoitoa suositellaan vahvasti suuren tukosriskin potilaille, joilla ei ole ollut hiljattain (alle 3 kk) TIA-kohtausta tai aivohalvausta ja joilla ei ole suurentunutta vuotoriskiä**

Trombiprofylaksia - Siltahoito

- Siltahoitoa pienimolekyylisellä hepariinilla ***ei suositella perioperatiivisesti suorien antikoagulanttien*** tauotuksen yhteydessä kohonneen vuotoriskin takia

Päivystystoimenpiteet ja antikoagulaatiohoito

- **Varfariinin vaikutus on helposti määritettävissä INR-mittauksella ja kumottavissa Protrombiinikompleksikonsentraateilla = Cofact (PCC-valmiste), jääplasmalla tai K-vitamiinilla tai näiden yhdistelmällä**

Päivystystoimenpiteet ja antikoagulaatiohoito

- **Dabigatranin = Pradaxa vastalääke, Idarusitsumabi = Praxbind (iv-lääke) sai myyntiluvan Suomessa vuonna 2015.**
- **Se sitoo vapaan ja trombiiniin sitoutuneen dabigatranin ja kumoaa vaikutuksen nopeasti ja lähes täydellisesti**

Päivystystoimenpiteet ja antikoagulaatiohoito

- Suorille hyytymistekijä Xa:n estäjille ei vielä ole kliinisessä käytössä spesifistä antidoottia.
- Andeksaneetti alfa on rekombinanttitekniikalla valmistettu hyytymistekijä X:ää imitoiva entsyymaattisesti inaktiivinen molekyyli.

Päivystystoimenpiteet ja antikoagulaatiohoito

- Antidoottivaikutus on lyhytkestoinen, joten alkuannoksen (bolus) jälkeen tarvitaan jatkuvaa annostelua vaikutuksen ylläpitämiseksi (2 h infuusio).
- FDA on myöntänyt tälle valmisteelle myyntiluvan keväällä 2018 *rivaroksabaanin ja apiksabaanin* vaikutuksen kumoamiseen henkeäuhkaavissa vuototilanteissa

Päivystystoimenpiteet ja antikoagulaatiohoito

- ***Protamiinia*** käytetään hepariinien vaikutuksen kumoamiseen.
- ***Daltepariinin ja enoksapariinin*** vaikutuksesta ***protamiini*** kumoaa noin 50 % ja ***tintsapariinin*** vaikutuksesta noin 80 %.
- ***Fondaparinuuksin*** vaikutus ei ole kumottavissa protamiinilla
- ***Fraktioimaton hepariini*** sen sijaan on täysin kumottavissa protamiinilla.

Predictors of Wound Infection in Hip and Knee Joint Replacement: Results From a 20 Year Surveillance Program

- **1181 TKA, 1124 THA 1977-1995**
- **33 infections compared to controls**
- **Of the 9 pre-operative, 5 intra-operative, and 5 post-operative factors examined, → only hematoma formation and wound drainage were significant predictors**
- **Salehet al, J OrthopRes, 2002.**

Conclusions Literature Review / AAOS

- PE rate ~1/300 with treatment
- PE death rate ~1/1700 # no difference among treatments
- Bleeding death rate ~1/3000
- Major bleeding complications more common with systemic vs. mechanical / aspirin ~1.8% vs 0.14%
- Very wide confidence intervals