

Antikoagulaatiohoidon laboratorioseuranta

Lotta Joutsu-Korhonen



Uusien antikoagulanttien laboratoriomonitorointia ei tarvita rutiinomaisesti. Hoitava lääkäri tarvitsee verenkva-, munuais- ja maksakokeiden lisäksi hyytymistutkimuksia päivystyksellisesti. Uusien lääkkeiden osalta kvantitatiiviset menetelmät, yliannostuksen tai alihoidon rajat sekä hemostaasille riittävät turvalliset lääkepitoisuudet ovat vakiintumatta.

Antikoagulaatiohoidon käytännöt ovat muuttumassa. Lääkevastearviointia tehdään laboratoriotutkimuksilla tehokkaan ja turvallisen hoidon toteuttamiseksi. Eri lääkkeiden monitorointitarve vaihtelee. Varfariini vaatii jokaisella potilaalla toistuvaa INR-seurantaa, kun taas joidenkin lääkeaineiden vaikutuksen mittaamista tarvitaan vain tietyissä erityistilanteissa. Vastearvioinnista on hyötyä hoitotasapainon saavuttamisessa ja komplikaatiotilanteissa, kuten toimenpiteiden, yliannostuksen, puuttuvan hoitotehon tai verenvuotojen yhteydessä.

Varfariinihoito edellyttää toistuvaa INR-seurantaa

Varfariinin vaikutuksesta K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden (II, VII, IX, X, proteiini C ja S) synteesi muuntuu ja toiminta estyy. Suomalaisissa laboratorioissa INR-määrittäminen (tromboplastiiniaika, TT) on riippuvainen hyytymistekijöiden II-, VII- ja X-aktiivisuuksista.

Hoitotasapainon saavuttaminen ja ylläpito edellyttävät INR-tuloksen seurantaa, aluksi 1–2 kertaa viikossa, myöhemmin noin 3–4 viikon välein. Annoksen muutos näkyy tromboplastiiniajassa 2–5 vuorokauden kuluttua. Suositellut hoitotasot ovat 2,0–3,0 eteisvärinässä sekä laskimotromboosin estossa tai hoidossa ja 2,5–3,5 tekoläppäpotilaalla sekä suuren tromboosiriskin yhteydessä. Stabiilissa hoidossa laboratorionäytteen ajoituksella lääkkeenottoon nähden ei ole merkitystä, sillä vaikutus hyytymistekijäsynteisiin on tasainen.

INR-seurannassa voidaan käyttää vieritestausta, jossa määrittäminen tehdään ihopistonäytteestä potilaan vierellä. Vieritestausta käytetään, kun tulos halutaan selville joustavasti esimerkiksi kotisairaanhoidossa. Toisaalta potilaan itse suorittama INR-seuranta ja lääkkeen annostelu yleistyvät Suomessa. Käytännössä mahdollisimman luotettava vieritestausta edellyttää useiden asioiden huomioimista (Joutsu-Korhonen ym. 2010, Linko ym. 2009).

Pienimolekyylisten hepariinien vaikutusta monitoroidaan erityistilanteissa

Hepariinien vaikutus perustuu antitrombiinin tehostumiseen ja muun muassa hyytymistekijän X:n (FXa) estoon. Pienimolekyylliset hepariinit (LMWH, daltepariini, enoksapariini ja tintsapariini) ovat syrjäyttäneet fraktioimattoman hepariinin monissa indikaatioissa helppokäyttöisyytensä vuoksi.

LMWH-hoito ei yleensä vaadi monitorointia, mutta vuoto-ongelmien välttämiseksi plasman anti-FXa-aktiivisuutta tutkitaan erityistilanteissa. Tällaisia ovat esimerkiksi vuotoriski tai akuutti vuoto, munuaisten vajaatoiminta, liuotushoidon jälkitila, raskaus, lapsipotilaiden hoito tai ylipaino (Hirsh ym. 2008).

Fraktioimattoman hepariinin käyttö vaatii APTT-seurantaa (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika). Hoitotavoitteena on APTT:n piteneminen noin 1,5–2,5-kertaiseksi ennen hoitoa tutkittuun arvoon nähden.

Uusia antikoagulantteja ei rutiinisti monitoroida, ongelmatilanteissa tarvitaan laboratoriotutkimuksia

Uusien lääkkeiden laboratoriomonitorointia ei tarvita rutiininomaisesti, mutta komplikaatioiden ja muiden erityistilanteiden varalle tulee olla keinoja. Erityistilanteita voivat olla esimerkiksi elektiiviset ja kiireelliset leikkaukset, verenvuodot, lääkkeen yliannostus, muut hätätilanteet sekä hoidon aikana ilmaantunut tukos.

Päivystäviä sairaalahoitoyksiköitä tukevien laboratoriodien on tarjottava verenkuvan-, munuais- ja maksakokeiden lisäksi myös hyytymistutkimuksia päivystyksellisesti. Hyytymisjärjestelmän seulontakokeet TT ja APTT auttavat arvioimaan tilannetta. Lääkeaineen vaikutukset hyytymistutkimuksiin tulee tuntee tuloksia tulkittaessa.

Uusien lääkkeiden kohdalla laboratorionäytteen ajoitus on olennaista, toisin kuin varfariinilla. Kvantitatiivista tutkimusta käytettäessä pitäisi olla selvillä tehokkaan ja turvallisen hoitotason tavoitteet sekä mahdollisen yliannostuksen tai alihoidon rajat, mutta tällä hetkellä niihin ei ole olemassa suosituksia.

Trombiiniaika on herkkä dabigatranin lääkevaikutukselle

Suora trombiininestäjä dabigatranin pidentää APTT-aikaa. Trombiiniaikatesti (Trombai) ja niin sanottuun ecarin-aktivaatioon perustuvat menetelmät havaitsevat herkästi trombiininestovaikutuksen (van Ryn ym. 2010).

Ongelmatilanteissa on hyödyllistä seurata TT-, APTT- ja Trombai-tutkimuksia (Armstrong ja Niemi, tässä numerossa). Trombiiniaika on erityisen herkkä lääkevaikutukselle. Normaali trombiiniaika osoittaa, että dabigatranilla ei ole merkittävää vaikutusta. Jos APTT on pidentynyt ja TT% alentunut eli INR noussut, hemostaasin turvallisuus ei ole taattu.

Dabigatranieteksiläätin sisältävän Pradaxa-lääkkeen määrääjän oppaassa ilmoitetaan, että yli 80 sekunnin APTT-arvo viittaa suurentuneeseen verenvuotoriskiin. Yleisesti APTT-tulostaso on laboratoriokohtainen, sillä tulos riippuu reagensseista ja laitteista. Myös muut tekijät, kuten hyytymistekijätasot vaikuttavat tulokseen. On ilmeistä, että verenvuotoriski voi olla lisääntynyt matalammillakin APTT-arvoilla.

Trombiiniaikaan perustuvaa, dabigatranilla vakioitua menetelmää voidaan käyttää pitoisuuden määrittämiseen (P-Dabi), mutta tutkimus on rajoitetusti saatavilla. Mahdollisuuksien ja kliinisen tarpeen mukaan pitoisuusmäärittämiä tarvitaan jatkohoidossa. Dabigatranipitoisuuden määrittämiä voidaan käyttää ongelmatilanteissa, mutta tehokkaan ja turvallisen

hoitotason tavoitteet sekä mahdollisen yliannostuksen tai alihoidon rajat ovat vakiintumatta (taulukko 1). Kliininen tilanne, esimerkiksi anemia, trombosytopenia, maksan vajaatoiminta, leikkauksen jälkitila tai akuutti vuoto, vaikuttaa merkittävästi tulosten tulkintaan.

Uusia laboratorimenetelmiä ja sovelluksia tarvitaan

Suorat hyytymistekijä Xa:n estäjät rivaroksabaani ja apiksabaani vaikuttavat myös hyytymisjärjestelmän seulontatutkimuksiin (TT ja APTT), mutta menetelmät ovat reagenssiriippuvaisia. Anti-FXa-vaikutuksen mittaamista on tutkittu (Barrett ym. 2010). Trombiiniaikaan FXa-estäjillä ei ole vaikutusta.

Laboratorimenetelmiä ja sovelluksia kehitetään hyytymisjärjestelmän ja antikoagulanttihoitojen monitoroinnin työvälineiksi. Toistaiseksi erikoistutkimuksia on hyvin rajoitetusti käytössä. Lisätietoa ja suosituksia tarvitaan parhaiten soveltuvista menetelmistä. Kliiniseen työhön soveltuvat tehokkaan ja turvallisen hoitotason tavoitteet sekä mahdollisen yliannostuksen ja alihoidon rajat ovat toistaiseksi vakiintumatta.

Lotta Joutsen-Korhonen

LT, dosentti, kliinisen kemian erikoislääkäri Hyytymishäiriöyksikkö, HUSLAB