

Verenvuodot ovat oraalisten antikoagulanttien ilmoitetuimpia haittoja

Annikka Kalliokoski



Fimean haittavaikutusrekisterin 141:stä varfariinia koskevasta ilmoituksesta 80 % liittyy joko verenvuotoon ja/tai INR:n nousuun. Yhteisvaikutusepäilyt ovat tavallisia. Rekisterissä on 48 rivaroksabaania ja 11 dabigatraania koskevaa ilmoitusta. Verenvuodot ovat myös niiden tavallisimpia haittoja.

Varfariinia sisältävä Marevan-valmiste sai myyntiluvan Suomessa vuonna 1967. Pitkän seurannan aikana sen haitoista ja yhteisvaikutuksista on saatu paljon tietoa. Uudet oraaliset antikoagulantit, dabigatraani ja rivaroksabaani, saivat myyntiluvan vuonna 2008. Niiden käyttö on tähän mennessä rajoittunut ortopedisten leikkausten jälkeiseen lyhytaikaiseen tukosprofylaksiin. Uudet käyttöaiheet, kuten dabigatraanin ja rivaroksabaanin käyttö eteisvärinää potevilla, kohdistuu laajempaan ja sairaampaan potilasaineistoon. Pitkäaikaiseen käyttöön voi liittyä uudenlaisia haittoja. Tämän vuoksi haittavaikutusten seuraaminen ja ilmoittaminen ovat tärkeitä.

Varfariini (Marevan)

Varfariinista on saatu vuodesta 1974 lähtien yhteensä 141 ilmoitusta Fimean haittavaikutusrekisteriin. Ilmoituksia, joissa on mainittu jokin verenvuoto, oli yhteensä 89 (taulukko 1). Tavallisimmin ilmoitettiin kallonsisäinen verenvuoto (31 ilmoitusta), hematooma (14) tai mahalaukun tai suoliston verenvuoto (12). INR:n noususta oli 47 ilmoitusta, joissa 23:ssa mainittiin myös jokin verenvuoto. Siten varfariinin ilmoituksista yhteensä 113 koski joko verenvuotoa ja/tai INR:n nousua.

Taulukko 1. Varfariinin verenvuotoihin liittyvät haittavaikutukset vuosina 1974–2011. Yksi ilmoitus voi sisältää useamman tyyppisiä vuotoja.

Vuodon tyyppi	Lukumäärä
Kallonsisäinen verenvuoto	31
Hematooma	14
Maha-suolikanavan verenvuoto	12
Meleena	6
Verioksennus	2
Anemia tai hemoglobiinin lasku	10
Nenäverenvuoto	7
Verivirtsaisuus	6
Retroperitoneaalivuoto	3
Silmän verenvuoto	3
Purpura	3
Lihasperenvuoto	2
Nivelensisäinen vuoto	2
Määrittelemätön vuotopaikka	4
Yksittäiset vuotopaikat	5
Verenvuotoon liittyvät ilmoitukset (Kaikki ilmoitukset)	89 (141)

Lähde: Fimean haittavaikutusrekisteri 22.9.2011.

Verenvuotojen tai INR:n nousun syyksi epäiltiin lääkeyhteisvaikutusta 56 kertaa. Ylivoimaisesti useimmiten ilmoitettiin mikonatsolin ja varfariinin yhteiskäytöstä (14 ilmoitusta, taulukko 2). Yksi ilmoituksista koski emätinpuikkoja, loput oraaligeeliä. Yhteisvaikutusepäilyyn liittyvä INR:n lasku kuvattiin kolmessa ilmoituksessa, epäillyt lääkkeet olivat norfloksasiini, rofekoksibi ja sertraliini.

Runsas kolmannes ilmoitetuista yhteisvaikutuksista on mainittu Marevanin valmisteyhteenvedossa ja noin puolesta varoitettiin Sfinx-yhteisvaikutustietokannassa (taulukko 2). Valmisteyhteenvedossa ei esimerkiksi ole kattavaa mainintaa serotoniinin takaisinoton estäjistä (SSRI-lääkkeet), vaikka ne lisäävät verenvuotoriskiä yhteiskäytössä varfariinin kanssa. Sekä valmisteyhteenvedosta että Sfinxistä puuttui maininta varfariinin yhteisvaikutuksesta pienimolekyylisten hepariinien (daltepariini ja enoksapariini) kanssa. Näin ollen aivan ilman omaa farmakologista ajattelua ei varfariinin yhteisvaikutusviidakossa selviä.

Muista varfariinin haitoista ilmoitetuimpia olivat erilaiset iho-oireet (13 ilmoitusta). Loput ilmoituksista koskivat sekalaisia haittoja. Erikoisin oli kolesterolikide-embolisaation aiheuttama harvinainen sinisten varpaiden oireyhtymä 84-vuotiaalla miehellä (Varis ym. 2011).

Dabigatraani (Pradaxa)

Dabigatraanista on saatu yhteensä 11 ilmoitusta. Näistä kahdeksan koski verenvuotoja, jotka kohdistuivat useimmiten suolistoon. Eräässä ilmoituksessa kuvattiin 49-vuotias mies, joka sai massiivisen suolistoverenvuodon, kun dabigatraanin tilalle aloitettiin samana päivänä enoksapariini. Dabigatraanin tehon puutetta epäiltiin kahdessa ilmoituksessa, kun potilas oli lääkityksestä huolimatta saanut laskimotukoksen. Yhdessä ilmoituksista mainittiin erektiohäiriö haittavaikutuksena.

Rivaroksabaani (Xarelto)

Rivaroksabaanista on saatu yhteensä 48 ilmoitusta. Verenvuotoja kuvattiin 13 ilmoituksessa. Tavallisimmin kyseessä oli joko leikkauksenjälkeinen tai mahalaukun tai suoliston verenvuoto. Kahdessa ilmoituksessa oli epäilty farmakodynaamista yhteisvaikutusta asetyylisalisyylihapon ja etorikoksibin sekä ibuprofeenin kanssa.

Laskimotukos tai keuhkoveritulppa kuvattiin 11 ilmoituksessa. Muut ilmoitukset koskivat sekalaisia haittoja tai lähinnä itse leikkaukseen liittyviä komplikaatioita, kuten proteesien irtoamisia tai leikkaushaavan infektioita.

Erityisesti uusista lääkkeistä ja odottamattomista haitoista kannattaa ilmoittaa!

Varfariinista on saatu haittavaikutusilmoituksia vuoden 2000 alusta yhteensä 60 kappaletta. On selvää, että haitoista vain murto-osa ilmoitetaan Fimealle. Lääkärit ovat tottuneet säätämään varfariinin annosta INR:n perusteella ja pohtimaan lääkitysmuutosten seurauksia. Esimerkiksi verenvuotoja ei välttämättä mielletä ilmoitettaviksi haitoiksi.

Myös varfariinin kaltaisen, pitkään käytössä olleen, lääkkeen kohdalla saattaa eteen tulla uutta lääketurvallisuuteen liittyvää tietoa. Uusia haittoja voi ilmaantua myös silloin, kun lääkkeen käyttöaihe laajenee suureen potilasmäärään, kuten nyt on tapahtumassa dabigatranin ja rivaroksabaanin kohdalla. Vähiten tietoa on vasta myyntiluvan saaneista lääkkeistä.

Haittavaikutusrekisterin tarkoituksena on tunnistaa uusia haittavaikutuksia. Harvinaisten haittojen ja uusien yhteisvaikutusten yhdistäminen lääkkeeseen on pitkälti lääkettä määräävien ja toimittavien henkilöiden tarkkaavaisuuden varassa. Erityisesti niistä haitoista, joista ei ole kyseisen lääkkeen valmisteyhteenvedossa mainintaa, kannattaa tehdä haittavaikutusilmoitus.

Taulukko 2. Varfariinin verenvuotoihin liittyvät yhteisvaikutusepäilyt. Yksi ilmoitus voi sisältää varfariinin lisäksi useampia epäiltyjä lääkkeitä.

Varfariinin kanssa interaktioiva lääke	Ilmoitusten lukumäärä	Mainittu Marevanin valmisteyhteenvedossa	Varoittaako Sfinx? (luokitus)
Abakaviiri/lamivudiini	1	Ei	Ei
Amfoterisiini B	2	Ei	Ei
Asetyyლისალიihappo (ASA)	3	Kyllä	Kyllä (D4)
Atenololi	1	Ei	Ei
Atsitromysiini	1	Kyllä	Kyllä (B4)
Beetakaroteeni	1	Ei	Ei ¹
Buprenorfiini	1	Ei	Ei
Daltepariini	1	Ei	Ei
Diklofenaakki	1	Kyllä	Kyllä (D4)
Donepetsiili	1	Ei	Ei
Duloksetiini	1	Ei	Kyllä (C2)
Efavirensi	1	Ei	Kyllä (C2)
Ekonatsoli	1	Ei	Kyllä (D0 tai D1) ²
Eksenatidi	1	Ei	Kyllä (B2)
Enoksapariini	2	Ei	Ei
Esomepratsoli	1	Ei	Kyllä (A4)
Essitalopraami	1	Ei	Kyllä (C0)
Flukonatsoli	4	Kyllä	Kyllä (D3)
Hepariini	1	Ei	Kyllä (C0)
Kefaleksiini	1	Kyllä	Ei
Kefuroksiimi	1	Kyllä	Ei
Klooritsoksatsoni/ dekstropropoksifeeni/ASA	1	Kyllä (dekstropropoksifeeni ja ASA)	Kyllä (dekstropropoksifeeni B2, ASA D4)
Klopidogreeli	3	Kyllä	Kyllä (C3)
Kodeiini/ parasetamoli	1	Kyllä	Kyllä (parasetamoli C4)
Lamotrigiini	1	Ei	Ei
Lynestrenoli	1	Ei	Ei
Melatoniini	1	Ei	Ei
Metotreksaatti	1	Ei	Ei
Mianseriini	1	Ei	Kyllä (B2)
Mikonatsoli	14	Kyllä	Kyllä (C2 tai D2) ²
Moklobemidi	1	Ei	Ei
Moksifloksasiini	1	Kyllä	Kyllä (C2)
Montelukasti	1	Ei	Ei
Omepratsoli	1	Kyllä	Kyllä (A4)
Pentoksifylliini	1	Ei	Ei ¹
Rofekoksibi	4	Kyllä	Kyllä (D3)
Roksitromysiini	1	Kyllä	Ei
Rosiglitatsoni	1	Ei	Kyllä (A1)
Streptokinaasi	1	Ei	Ei
Tetrasykliini	1	Kyllä	Kyllä (B2)
Valdekoksibi	1	Ei	Kyllä (D0)
Ilmoituksia epäilyistä yhteisvai- kutuksista Kaikki ilmoitukset)	56 (141)		

Lähde: Fimean haittavaikutusrekisteri 22.9.2011.

¹ Valmistetta ei löydy Sfinx-tietokannasta, ² Antoreitistä riippuen.

Annikka Kalliokoski

LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri

Ylilääkäri, Fimea

KIRJALLISUUTTA

Varis J, ym. Sinisten varpaiden oireyhtymä – antikoagulanttihoidon harvinainen komplikaatio. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2011; 127(11): 1154–7.