

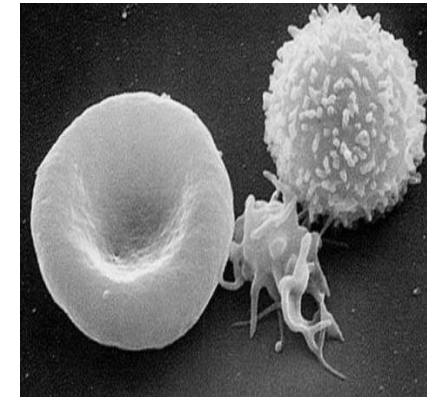
# Verenvuoto- ja tukostaipumus

Riitta Lassila  
osastonylilääkäri  
HUS Hyytymishäiriöt  
Naantali 22.3.2013

# Johdanto I

- Hyytymishäiriöt yleensä vältetään, kun Virchowin triadi toimii eli
  - kudosisvaurio on korjattu
  - reologia eli verenvirtausominaisuudet normalisoituvat
  - veren, verisolujen ja plasman hyytymistekijöiden määrät ja laatu on optimoitu
- Fibrinolyysin ollessa kiihtynyt apuna on antifibrinolyytti, traneksaamihappo

# Virchowin triadi v.1856: Hemostaasi ja Tromboosi



Punasolut  
Trombosyytit

Plasma: hyytymistekijät  
Kriittiset tasot  
FXIII  
Fibrinolyysin säätely

Vasokonstriktio

Varixet, aneurysmat.  
angiodysplasiat

Flimmeri

Virtausolosuhteet

Veri

Suonen seinämä



Tulehdus, maligniteetti  
Verisuonileesio – paikallishoito "FVI"  
skopiat  
embolisaatiot  
kirurgia

# Johdanto II

- Samanaikainen kirurgia ja optimoidut veren ominaisuudet takaavat parhaan tuloksen
- Kirurgi ja anestesioologi = hyytymistekijä VI

# Johdanto III

- älä määrää antitromboottisia tai antikoagulaatiohoitoja vulnerabelissa postoperatiivisessa vaiheessa listalle
- tarkista verenkuvat ennen uutta lääkeannosta, ettei potilas ole päässyt anemisoitumaan
  - PVKT, TT, APTT
  - ongelmatilanteissa tutki hyytymistekijät (DIK-paketti 8665) ja konsultoi
  - Ca-ion ja Mg ovat tärkeitä primaarihemostaasissa

# Työkalut

- **Anamneesi:** tukos- ja vuotoriskit
  - altistetilanteet, aiemmat leikkaukset
  - pysyvä vai ohimennyt riski
- Sairaudet
- Lääkitykset
- Laboratoriokokeet
- **Seuranta:**
  - kliininen – laboratorio - lääkeväste

# Anamneesi -vuototaipumus

- verenvuototaipumus
    - spontaani vai altisteinen?
    - munuaisten toiminta: vajaatoiminnassa heikko primaari hemostaasi jota anemia pahentaa
    - maksan toiminta: portahypertensio, varixet?
    - hypertensio – hoidossa?
    - anemia, trombosytopenia, TT, APTT?
    - verenvuodot spontaanisti, toimenpiteissä, synnytyksissä, traumaissa, aivoverenvuodot, GI-vuodot, hematuria, epistaxis kuukautisvuodot -anemia
    - lääkehoidot
- objektiivisesti todetut ja hoidetut vakavat verenvuodot
- kysy ne tilanteet, joissa patologista verenvuotoa olisi voinut syntyä:  
synnytykset,  
kuukautisanamneesi  
anemiataipumus  
hampaanpoistot  
leikkaukset: peri- ja postoperatiivinen hemostaasi  
sukuanamneesi,  
perinnölliset vuototaudit ja hematologiset sairaudet edellyttävät aina konsultaatiota

# Sairaudet, joihin liittyy hyytymishäiriöitä

- munuaisten vajaatoiminta
  - lääkemetabolia, heikko primaarihemostaasi, anemia
- maksan vajaatoiminta
  - verenvuoto- (trombosytopenia) - ja tukosriski
- syöpätaudit
  - kudostuho, sädetys, sytostaatit
- hypertensio: vuoto- ja tukosvaara
- inflammatoriset sairaudet (IBD, CU, Chron, SLE)
- verenvuototaudit: hemofilia, **von Willebrandin tauti**, muut hyytymistekijäpuutokset



# Perinnöllinen verenvuototaipumus

- Von Willebrandin tauti (n. 2500 potilasta) ja hemofiliat A ja B (n. 300 potilasta), harvinaiset yksittäisten tekijöiden puutokset (FV, VII, XIII)
- Lievä A/B hemofilia, hyytymistekijä VIII/IX 5-30%, kantajat
- Keskivaikea A/B, FVIII/IX 1-5% ja vaikea alle 1%
- Vasta-aine eli inhibiittori mahdollinen n. 25%:lla
- Usko potilasta joka kertoo vuotavansa
- Nopea korvaushoito ensisijaista
- Aina elektiivinen selvitys ennen toimenpiteitä ja seuranta hyytymislääkärin toimesta

# Verenvuotovaaraa lisäävät lääkkeet

- Antikoagulantit eteisvärinä/SLT/KE:
  - varfariini (tekoläppäpotilaan ainoa vaihtoehto)
  - dabigatraani (Pradaxa) –tauotus munuaistoiminnan mukaan 2-5 vrk
  - rivaroksabaani (Xarelto) apiksabaani (Eliquis) – tauotus 24-48 t annoksen ja munuaistoiminnan mukaan
  - postoperatiivisesti suositellaan käytettävän LMWH-hoitoja useita vrk, kunnes tilanne vakaa – uudet antikoagulantit eivät ole sairaalapotilaan lääkkeitä
- Trombosyytin estäjät:
  - asetyylisalisyylihappo
    - vaikutus kestää (5-)-7 vrk
  - dipyridamoli, usein yhdistelmänä ASAn kanssa
    - vaikutus kestää 12 t
  - klopidogreeli, prasugreeli, tikagrelori
    - vaikutus kestää 5-7 vrk

# Verenvuotovaaraa lisäävät muut lääkkeet

- NSAID, koksibit eivät, tilapäiskäyttö, tukosvaara
- SSRI (serotoniinin takaisinoton estäjät, masennuslääkkeet, mirtatsapiini ei)
- SNRI (tramadoli)
- Parasetamoli suuret annokset
- Kalsiumsalpaajien suuret annokset
- Tyrosiinikinaasin estäjät: syöpälääkkeet
  - sutenibi
  - sorafenibi
- Omega -3 ja muut luontaistuotteet...

# Laboratoriokokeet

- PVKT:
  - anemia, Hkr < 30%
  - trombosyytit  $100 \times 10^9/l$
- INR
  - varfariinihoitoisella
  - TT% jos ei varfariinia
  - INR ja TT = turha lab-kustannus
- APTT
  - pitkän APTT:n syy on selvitettävä
- Hyyttek (8665)
- Mg ja Ca-ion
- VWFRCo, VWFAg, FVIII
- vähentynyt punasolumäärä huonontaa primaarihemostaasia
- trombosytopenia altistaa vuotoille, seuraa pop ja LMWH:n käyttäjillä (HIT)
- INR < 1.5 suurissa toimenpiteissä, tarkista päivittäin
- Hyyttek on DIK paketti (TT, APTT, trombiiniaika, fibrinogeeni, AT3, FVIII, FiDD)
- Normalisoi, tarpeellisia hyytymisreaktioille

# Yleistä vuototaipumuksesta

- hoida ennen toimenpidettä
  - hypertensio
  - selvitä anemian ja trombosytopenian (esim. ITP) syyt ja hoida ne
  - tunnista K-vitamiinin vajaus ja hoida
    - malabsorptio, maksan vajaatoiminta, antibiootit, huono dietaarinen status, pitkä iv nutritio
    - spontaanisti TT% alentunut
    - iv K-vitamiini 1(-10) mg
- älä käytä verenvuodolle altistavia lääkkeitä ja vältä im kipulääkkeitä
  - kuten NSAID, SSRI (masennuslääkkeet), SNRI (tramadoli), parasetamoli yli 3g/vrk
  - pohdi ja konsultoi etukäteen antitromboottiset/antikoagulanttihoidot – indikaatiot ja keskeyttämisen riskit – suunnittele siltahoito
- pyri aina paikallishemostaasiin, paikallishemostaatit
- tarkista krea, eGFR ja urea: optimoi
- Tunnista suuren vuotoriskin toimenpiteet ja syyt siihen

# Verenvuodon määritelmät

- Massiivi verenhukka:
  - verivolyymi menetetään muutamassa tunnissa tai yhden vuorokauden aikana
- Suuri verenvuoto kliinisestä tilanteesta ja potilaan lähtöverenkuvasta riippuen
  - verensiirto > 2 yksikköä, Hb:n lasku 20(-50) g/l
- Kliinisesti merkittävä verenvuoto:
  - vuoto alueelle, josta vakavat seuraukset (aivot, selkäydin, silmä, retroperitoneum)
  - kun paikallisen hemostaasin saavuttaminen vaikeaa

# Anamneesi - tukostaipumus

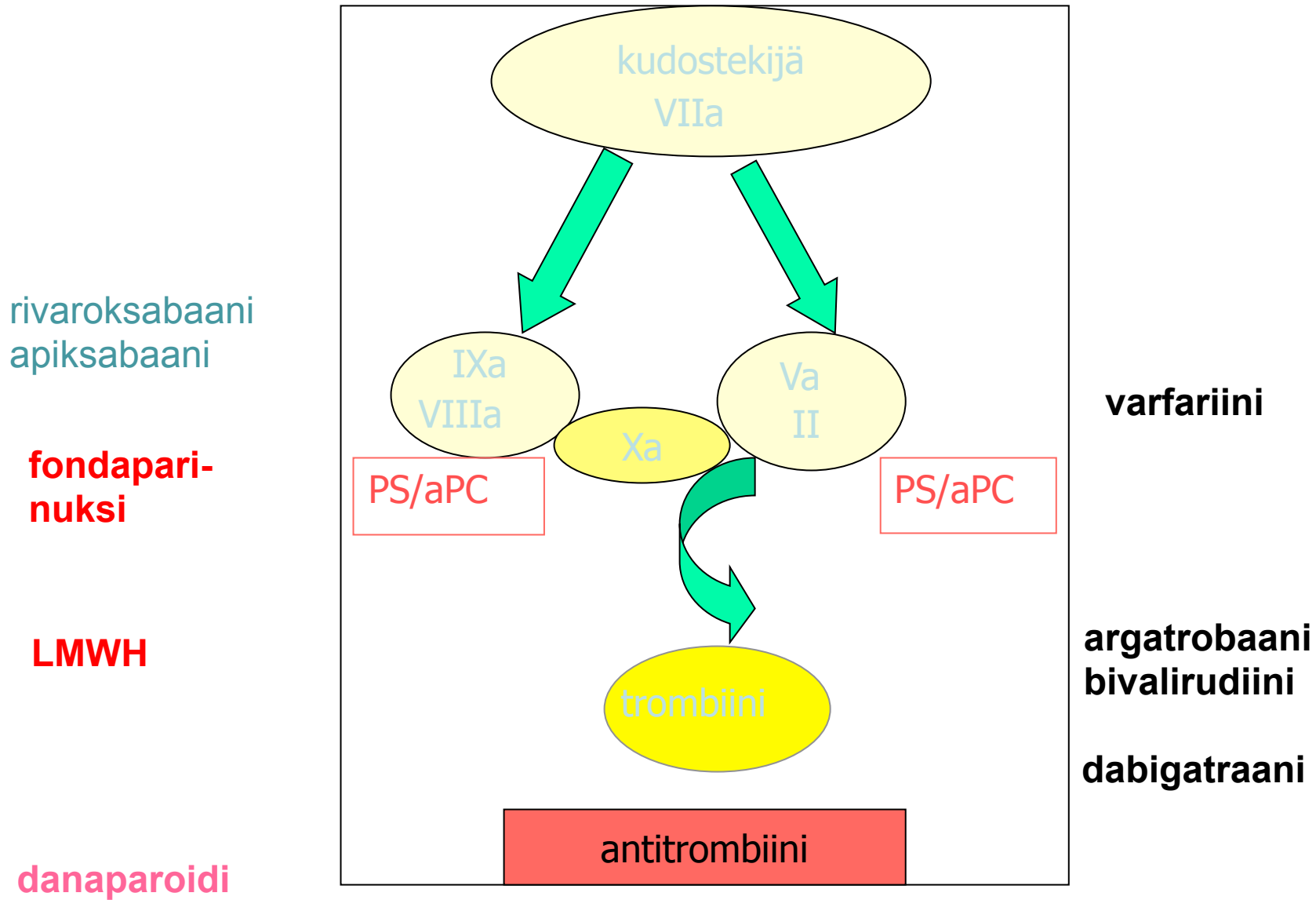
- onko itsellä tai suvussa ollut tukoksia?
- pysyvä vai ohimennyt?
- onko altisteisissa tilanteissa syntynyt tukoksia?
- onko esiintynyt tukoksia sekä laskimoissa että valtimoissa?
  - obesiteetti, trombofiliat, syöpä- tai hematologinen sairaus
  - e-pillerit, raskaus, HRT
  - hyperlipidemia, hyperTG
  - aiemmat leikkaukset ja käytetty profylaksi?
  - tukosriskipisteet
  - [www.hematology.fi](http://www.hematology.fi)

# Yleistä tukostaipumuksesta

- aiemmin tukoksen sairastanut potilas on aina suuremmassa tukosvaarassa kuin potilas, jolla ei ole ollut tukoksia
- lisääntyneeseen tukosalittiuteen viittaavat spontaanisti ja jo varhaisella iällä syntyneet tukokset (< 50 v).
- onko tukos syntynyt ilman lääkepreventiota vai antitromboottisesta/antikoagulaatiohoidosta huolimatta?
- sukuanamneesi
- obesiiteetti
- diabetes, malignit sairaudet, inflammatoriset sairaudet (IBD, LED ym)
- Trombofilia 10-15% FV Leiden, protrombiinimutaatio, Antitrombiini-, proteiini C ja S vaje, fosfolipidi-vasta-aineet, FVIII



# "AKTIVAATTORIT"



# "INHIBIITTORIT"

# Tukostaipumus laskimoissa

- tukostaipumus
  - **spontaani vai altisteinen?**
  - valtimotukokset, altisteet, ajankohta ja hoito
  - laskimotukokset, altisteet, ajankohta ja hoito
  - jos leikkaukseen liittyen syntynyt tukos syntyikö se tromboosiprofylaksista huolimatta
  - **trombofilia**
  - **SLT= syvä laskimotukos**
  - **KE = keuhkoembolia**
  - **sinus-, mesenteriaali- ja portatromboosi**
- onko tukosriskitekijät hoidettu vai onko pysyvä tukosalttius?
  - e-pillarit, raskaus, hormonikorvaushoito, adjuvanttihoidot
  - obesiteetti, trombofilia, maligniteetti
- 3(-6) kk sairastettu sitten tukos uusii helposti
  - idiopaattinen 20%
  - altisteinen 5%
  - tuore SLT/KE 2 viikkoon ei operaatiota ellei tiukka indikaatio
    - tilapäisen filterin pohdinta

# Tukostaipumus valtimoissa

- sepelvaltimotauti
- aivoverenkiertohäiriöt
- systeemiset embolisaatiot
- perifeerinen valtimotauti
- aterotromboosi, yksi vai useita manifestaatioita?
- komplikaation ajankohta suhteessa toimenpiteeseen
  - 3-6 kk subakuutteja
  - onko valtimostenttejä ?– trombosoituvat herkästi ilman antitromboottisia hoitoja – konsultoi erikoislääkärinä
- hyperlipidemia
  - statiinit
  - hypertriglyseridemia
- verenpainetauti
- tupakointi
- diabetes
  - insuliinihoitoon siirtyminen perioperatiivisesti
- obesiteetti
- inflammaatiotilat
- vaikeat trombofiliat

# KHORANA – Surrogate VTE risk markers in cancer

---

Platelet count ( $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$ )	*
Leukocyte count ( $> 11\ 000/\text{mm}^3$ )	*
Hemoglobin ( $< 10\ \text{g/dL}$ )	*
D-dimer	*
TF (antigen expression, circulating microparticles, antigen, or activity)*	
Soluble P-selectin ( $> 53.1\ \text{ng/mL}$ )*	
Factor VIII*	*
Prothrombin fragment F 1 + 2 ( $> 358\ \text{pmol/L}$ )*	

---

# Cancer-associated thrombosis

## Khorana (suuri riski yli 3)

Patient characteristics	Risk score
<b>Site of cancer</b>	
Very high risk: stomach, pancreas	2
High risk: lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular	1
Prechemotherapy platelet count $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$ or more	1
Prechemotherapy hemoglobin level $< 10\ \text{g/dL}$ and/or planned use of erythropoiesis-stimulating agents	1
Prechemotherapy leukocyte count $> 11\ 000/\text{mm}^3$	1
Body mass index $\geq 35\ \text{kg/m}^2$ or more	1

Study	Type/follow-up	N	Low-risk	Intermediate-risk	High-risk
Ay et al, 2010 <sup>27</sup>	Prospective/643 d	819	1.5%	9.6% (score = 2) 3.8% (score = 1)	17.7%
Khorana et al, 2010 <sup>43</sup>	Prospective/3 mo*	30	†		27%
Moore et al, 2011 <sup>1</sup>	Retrospective, cisplatin-based chemotherapy only	932	13%	17.1%	28.2%
Mandala et al, 2011 <sup>3</sup>	Retrospective, phase 1 patients only/2 mo	1415	1.5%	4.8%	12.9%
George et al, 2011 <sup>28</sup>	Subgroup analysis of SAVE-ONCO, <sup>34</sup> /3.5 mo (placebo arm)	1604	1.3%	3.5%	5.4%
Verso et al, 2012 <sup>29</sup>	Subgroup analysis of PROTECHT (placebo arm)	381	3% (scores 0-2)		11.1%

# CHADS2-VASC ja HAS-BLED

## Eteisvärinäpotilaan riskinarvio (kriittinen)

### • TUKOSRISKI (2) CHADS2-VASC

- Sydämen vajaatoiminta 1
- Hypertensio 2
- Ikä 65-75 v 1
- >75 2
- Diabetes 1
- Sairastettu stroke/TIA 2
- Verisuonitauti 1
- Nainen 1

### • VUOTORISKI HAS-BLED (3)

- Hypertensio 1
- syst >160 mmHg 1
- Munuaisten tai maksan toiminnanvajaus 1
- Ikä yli 65 v 1
- Aiempi stroke 1
- Verenvuototaipumus 1
- Epävakaa INR (varfariini) 1
- Muu lääkitys 1
- Alkoholin käyttö 1

# Siltahoito

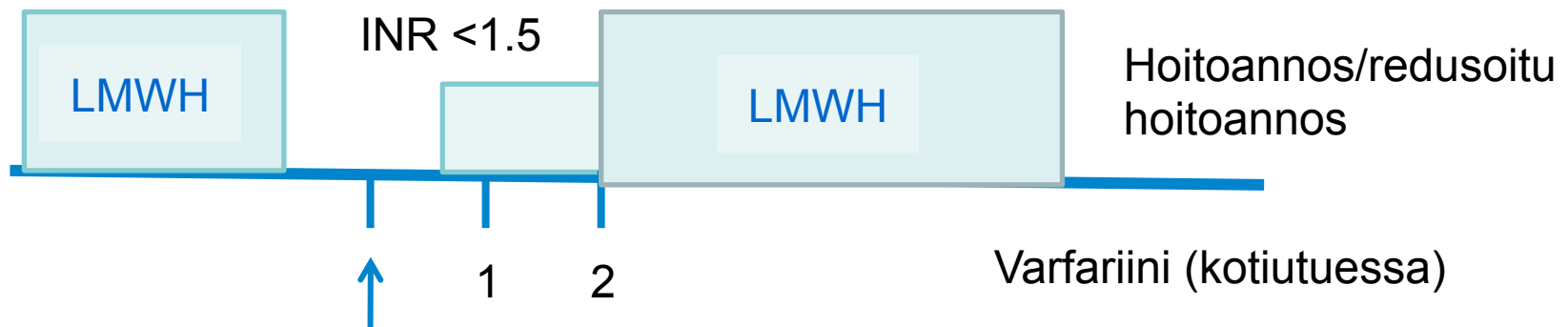
- siltahoito on peroraalisen antikoagulaation sijaan käytettävää perioperatiivista räätälöityä LMWH-hoitoa (enoksapariini, daltepariini, tintsapariini –munuaisten vajaatoiminta)
- arvioi tukos- ja vuotoriskit etukäteen
- pieni tukosriski – profylaksiannokset
- suuri tukosriski – jaetut korotetut MLMWH profylaksiannokset alkuun, tavoite ad 72t kuluessa päästä kohti LMWH hoitoannoksia
- seuraa PVKT, INR tai TT%, ongelmapotilaalla anti-FXa (3828) – munuaisten vajaatoiminta, suuri tukos- tai vuotoriski tai näiden aiheuttama komplikaatio

# Siltahoito – VARFARIINI - LMWH

PIENI/KOHTALAINEN TUKOSRISKI



SUURI TUKOSRISKI





# Uudet antikoagulantit (NOAC)- pääperiaatteita tauotuksessa

- Tauotus, suuren tukosriskin potilas voi tarvita siltahoitoa, tauko pitenee munuaisten vajaatoiminnassa
- **Dabigatraani:** tauko 2-7 vrk
  - leikkauksen laajuus
  - hemostaasin vaatimukset
  - munuaistoiminta
- **Rivaroksabaani ja apiksabaani:** tauko
  - pienessä toimenpiteessä 24 t
  - suuressa 48 t
- Postop LMWH useita vuorokausia suurten leikkausten yhteydessä, siirtyminen vasta stabiilissa vaiheessa, ”kotihoitoa”

# Seuranta

- postoperatiivinen tila voi olla epävakaa ja voi kehittyä komplikaatio
- PVK, TT, APTT- (hyyttek) tendenssit kertovat suhteellisen paljon hyytymisen tasapainosta
- korjaa aktiivisesti K-vitamiinin vajausta siltahoidossa tai jos se on kliiniseen tilaan liittyvää
- veren ja plasman siirtojen kriteerit, erityisvalmisteet
- pohdi yksittäisiä traneksaamihappoannoksia
- tarkista lääkelista, poista tarpeettomat ja vuotovaaraa lisäävät lääkkeet

