

Aino Lepäntalo ja Mirka Sivula

Suorat oraaliset antikoagulantit syöpäpotilaiden tromboembolisten tapahtumien hoidossa ja estossa

Suorat oraaliset antikoagulantit ovat nousseet pienimolekyylisten hepariinien (LMWH) rinnalle syöpäpotilaiden akuuttien laskimotukosten hoidossa, uusintatukosten ehkäisyssä ja eteisvärinän aiheuttamien tukoskomplikaatioiden estossa. Ne soveltuvat usein syöpäpotilaiden hoitoon, mutta tietyt poikkeustilanteet on hyvä tunnistaa. Tavanomaisten verenvuotoriskitekijöiden lisäksi syöpäpotilaiden sairauteen ja sen hoitoihin liittyy erityisiä riskitekijöitä, jotka tulee huomioida antikoagulaatiohoidon aloituksen ja seurannan yhteydessä. Syöpähoitoihin liittyvät yhteisvaikutukset, sytopeniat ja lääkkeiden imeytymistä heikentävä oksentelu voivat estää suorien antikoagulanttien käytön. Limakalvoalueilla esiintyviin syöpiin, aivojen kasvaimiin ja hematologisiin syöpiin voi liittyä suurentunut vuotoriski, minkä vuoksi niiden hoidossa suositetaan edelleen LMWH:ta. Koska syöpään liittyy suurentunut vuoto- ja tukosriski, tulee antikoaguloituja potilaita seurata säännöllisesti.

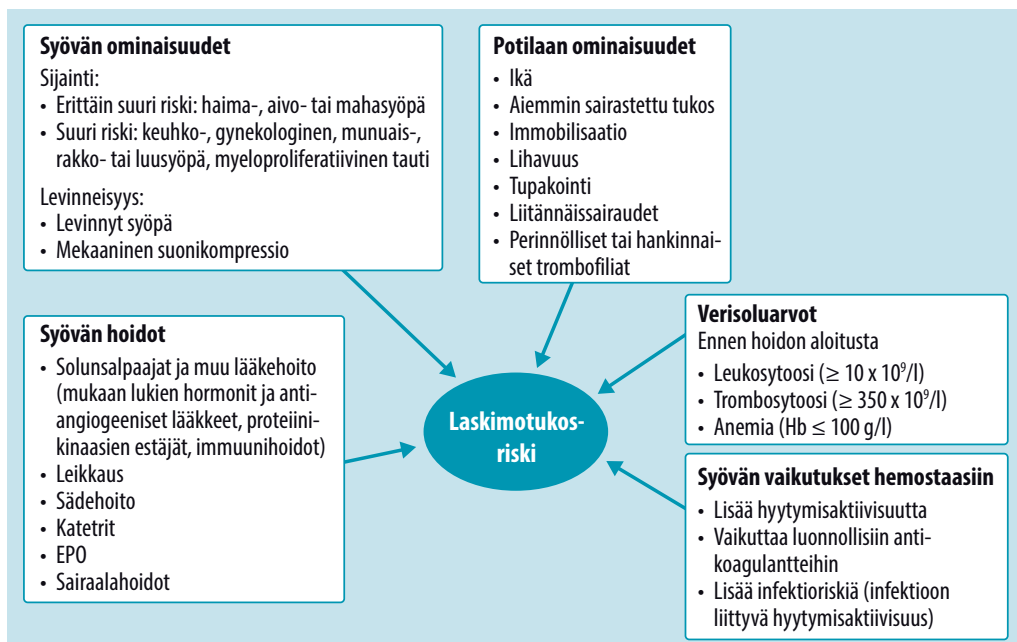
Syöpään liittyy niin suurentunut laskimotukosriski kuin lisääntynyt verenvuotoriskikin (1). Saman paradoksin tiedetään liittyvän myös syöpää sairastavan potilaan eteisvärinään (2,3). Suurentuneen tukosriskin taustalla ovat syöpään liittyvä hyyttymisaktivaatio, syövän aiheuttamat mekaaniset esteet ja syöpähoitoihin liittyvät tekijät. Syöpähoidot aiheuttavat kudostrauman ja paikallisen hyyttymisaktivaation (leikkaus, vierasesineet, sädehoito), minkä lisäksi tietyt syöpälääkkeet lisäävät yleistä tukosriskiä ([KUVA](#)). Vuotorisktiin vaikuttavat usein samat tekijät, kudostrauma ja tietyt lääkkeet. Lisäksi syövän aktiivihoidot ja levinnyt tauti voivat aiheuttaa anemiaa ja trombositopeniaa (1,4).

Syöpäpotilaalle tulee diagnoosin ja hoidon suunnittelun yhteydessä tehdä yksilöllinen tukos- ja vuotoriskin arvio ([TAULUKOT 1 ja 2](#)). Mahdollinen tukoksen tai eteisvärinän antikoagulaatiohoito tulee toteuttaa huolellisen lääkevalinnan ja tarkan seurannan tukemana.

Suorat oraaliset antikoagulantit (direct oral anticoagulants, DOAC; jatkossa suorat antikoagulantit) ovat täydentäneet aiemmin käy-

tössä ollutta varfariinin, pienimolekyyllisen hepariinin (low molecular weight heparin, LMWH) ja muutaman erityistilanteissa käytettävän lääkkeen muodostamaa antikoagulanttivalikoimaa. Suorat antikoagulantit jaetaan nykyään kahteen ryhmään, hyyttymistekijä Xa:n estäjiin (apiksabaani, rivaroksabaani ja edoksabaani) ja trombiinin estäjiin (dabigatraani), mutta uusiakin valmisteryhmiä on kehitteillä. Niiden ensimmäiset käyttöaiheet olivat tukosten esto tekonivelkirurgiassa sekä potilaiden, joilla ei ollut syöpää, eteisvärinän ja laskimotukoksen antikoagulaatiohoito. Syöpäpotilaat oli pääosin suljettu pois alkuvaiheen tutkimuksista, joten tieto tehosta ja turvallisuudesta oli hajanaista.

Näitä lääkkeitä ei alkuvaiheessa suositeltu syöpäpotilaille, koska ensimmäisissä tutkimuksissa vertailulääkkeenä oli varfariini, johon nähden LMWH:n parempi teho syöpäpotilaiden laskimotukosten hoidossa oli jo osoitettu (5). Muutamia vuosia sitten julkaistiin kaikista hyyttymistekijä Xa:n estäjistä tutkimukset, joissa osoitettiin näiden lääkkeiden olevan syöpäpotilaan laskimotukosten hoidossa pääasiassa



KUVA. Syövän tukosriskiä lisäävät tekijät.

vähintään yhtä tehokkaita ja turvallisia kuin LMWH:n (6–8). Eteisvärinäindikaation osalta tieto perustuu alkuperäistutkimusten syöpäpotilaiden alaryhmäanalyyseihin (9–12). Näiden tutkimusten perusteella suorat antikoagulantit ovat yhä useamman syöpäpotilaan ensisijainen hoitovaihtoehto tiettyjä poikkeustilanteita lukuun ottamatta.

Suorien antikoagulanttien käyttö ja vasta-aiheet syöpäpotilaan laskimotukosten hoidossa

Limakalvolähtöiset syövät. Ensimmäiset julkaisut apiksabaanin, edoksabaanin ja rivaroksabaanin tehosta syöpäpotilaiden laskimotukosten hoidossa osoittivat tehon vastaavan LMWH:ta ja vuotoriskin olevan samankaltainen (6–8). Vaikutti kuitenkin siltä, että erityisesti limakalvoalueiden syöpiä (maha-suolikanavan ja urogenitaalisyyövät) sairastavilla potilailla oli jonkin verran enemmän näiden alueiden vuotoja rivaroksabaani- tai edoksabaanin hoidon yhteydessä verrattuna LMWH-hoitoon (7,8). Hoitosuosituksen korostavat harkintaa näitä syöpiä sairastavien potilaiden antikoagulointiin suorilla antikoagulantteilla

(13–18). Dabigatrania ei ole tutkittu syöpäpotilaiden laskimotukosten hoidossa, eikä sen käyttöä siksi voida suositella.

Suurentunut vuotoriski. Kun huomioidaan syöpäpotilaiden suurentunut vuotoriski, on tärkeää huomata, että suoria antikoagulantteja koskeneissa tutkimuksissa suuren vuotoriskin potilaat on rajattu tutkimusten ulkopuolelle. Anemia, trombosytopenia, merkittävä munuaisten tai maksan vajaatoiminta, aiempi vuoto- tai tehty leikkaus aiheuttavat erityisen suuren vuotoriskin. Näiden potilaiden antikoagulaatiohoidon toteuttamisesta on rajallisesti tietoa, mutta kansainväliset hoitosuosituksen ja tosielämän tutkimukset puoltavat vuotoriskin suuruuden mukaan joko antikoagulaatiohoidosta pidättäytymistä tai sen toteuttamista LMWH:lla, jonka annosta pystytään säätämään helpommin (19). Erityinen vuotoriski liittyy myös leukemioihin sekä aivojen emokasvaimiin ja etäpesäkkeisiin.

Suurentunut tukosriski. Syöpä lisää fosfolipidivasta-ainemuodostumisen riskiä. Tukosriski on erityisen suuri silloin, kun kahden tai kolmen vasta-aineen pitoisuus on toistuvasti suurentunut. Näiden potilaiden tukosten

hoitoon ei suositella suoria antikoagulantteja (20). Lisäksi geneettisten riskitekijöiden (FV Leiden, protrombiinigeenin pistemutaatio) homotsygoottinen tai kaksoisheterotsygoottinen (molemmat geenivirheet samalla potilaalla) esiintyminen tai antitrombiini III-, proteiini S- tai proteiini C -vaje johtavat suurentuneeseen tukosriskiin (21). Suorien antikoagulanttien käytöstä tukosten hoitoon näiden perinnöllisten trombofilioiden yhteydessä on rajallisesti tietoa (22). Koska myös syöpä lisää tukosriskiä, ei suoria antikoagulantteja toistaiseksi voida suositella syöpäpotilaille, joilla on lisäksi jokin edellä mainittu tukosriski.

Altisteettomat vatsan alueen tukokset uusiutuvat herkästi, ja vaikka niiden hoidosta suorilla antikoagulantteilla on rajallisesti tietoa, näitä käytetään lievissä tapauksissa, kun potilas ei sairasta syöpää (23). Syöpäpotilaiden vatsan alueen tukosten hoidosta suorilla antikoagulantteilla ei ole tutkimustietoa, eikä näitä siksi voida suositella.

Syöpähoitojen vaihe. Koska syövän hoidot voivat lisätä potilaan vuotoriskiä, tulee antikoagulanttia valittaessa huomioida potilaan syöpähoitojen vaihe. Tuoreen syöpädiagnoosin yhteydessä on usein suositeltavampaa aloittaa hoito LMWH:lla, mikäli syöpähoidot eivät ole vielä käynnistyneet. Kun leikkaus ja muut ka joavat toimenpiteet on tehty ja lääkehoito on suunniteltu, voidaan oraalisia antikoagulantteja harkita niille potilaille, joille hoidon ei odoteta aiheuttavan merkittävää anemiaa, trombosytopeniaa, lääkeaineiden yhteisvaikutuksia tai voimakasta pahoinvointia.

Syövän lääkehoitojen aikana tulee muistaa, että syöpälääkkeiden lisäksi myös useilla syövän tukihoitona käytetyillä pahoinvointi- ja sienilääkkeillä on yhteisvaikutuksia suorien antikoagulanttien kanssa. Antikoagulantti tulisi valita yhteistyössä onkologin kanssa, joka tietää potilaalle suunnitellun lääkityksen. Syöpäpotilaille, joille suorat antikoagulantit tulevat kyseeseen, voidaan myös harkita akuuttivaiheen hoidon aloittamista lyhyellä LMWH-hoidolla ennen oraaliseen lääkitykseen siirtymistä, kunhan tukoksen laajuus ja syöpähoitojen tilanne huomioidaan (24).

Jos potilaalle on tehty laaja maha-suolika-

TAULUKKO 1. Potilaan tukosriskiä lisääviä tekijöitä (13,21,36).

Tukostaipumus: proteiini S-, proteiini C- tai antitrombiini III -vaje, hyytymistekijä V Leiden -mutaatio tai protrombiini G20210A (FII c.*97G>A) -mutaatio (erityisesti homotsygoottisena tai molempien yhtäaikainen heterotsygoottinen muutos)
Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä
Leikkaus (erityisesti ortopediset leikkaukset, laajat vatsan alueen leikkaukset)
Trauma
Immobiliisaatio
Raskaus
Ehkäisytabletit ja hormonikorvaushoito
Vähintään 65 vuoden ikä
Ylipaino
Maksan vajaatoiminta, rasvamaksa
Nefroottinen oireyhtymä
Tulehduksellinen suolistosairaus
Syöpä (mukaan lukien myeloproliferatiiviset taudit)
Sydämen vajaatoiminta
Kohtauksittainen yöllinen hemoglobiinivirtsaisuus (paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobinuria)
Laskimokatetrit
Diabetes
Lääkeaineiden yhteisvaikutukset

TAULUKKO 2. Potilaan vuotoriskiä lisääviä tekijöitä (13,36).

Vuototapahtuma edeltävien 3 kk:n kuluessa tai aiempi vakava vuoto
Trombosyyttimäärä alle $50 \times 10^9/l$
Anemia
Aiempi vuototaipumus
Maksan vajaatoiminta
Munuaisten vajaatoiminta
Aktiivinen syöpä
Aktiivinen mahahaava
Reumasairaus
Keskuslaskimokatetri
Vähintään 65 vuoden ikä
Tehohoito
Hauraus ja kaatumisriski
Runsas alkoholin käyttö
Diabetes
Muistisairaus
Vuotoriskiä lisäävät lääkkeet
Lääkeaineiden yhteisvaikutukset

TAULUKKO 3. Suoria oraalisia antikoagulantteja voidaan käyttää syöpäpotilaan laskimotukosten ehkäisy ja hoitoon sekä eteisvärinään liittyvän tukosriskin ehkäisyyn, mikäli taulukossa esitettyjä vasta-aiheita ei ilmene (13–20).

Suoria oraalisia antikoagulantteja ei suositella:	
Syöpätyyppi	Ruuansulatuskanavan syöpä tai muu leesio Uro- tai genitaalisyöpä Aivokasvain (emokasvain tai etäpesäke) Akuutti leukemia Myeloproliferatiivinen tauti (tautiin liittyvä suurentunut tukosriski)
Syöpähoidon ominaisuudet	Yhteisvaikutuksia antikoagulantin kanssa Aiheuttaa sytopenioita Aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua (imeytyminen heikkenee, K-vitamiinivajeen riski) Laajat suoliresektiot (imeytyminen heikkenee, K-vitamiinivajeen riski)
Veriarvo-poikkeamat	Anemia Trombosytopenia
Muut sairaudet	Vuototaipumus Äskettäinen vuoto tai leikkaus Merkittävä maksan vajaatoiminta Vaikea munuaisten vajaatoiminta
Potilaan tukosriski on erityisen suuri	Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä Harvinainen tukos (sinuslaskimo- tai vatsan alueen tukos) Suuren riskin trombofilia tai antitrombiini III-, proteiini S- tai proteiini C -vaje, homotsygoottinen tai kaksoisheterotsygoottinen geenivirhe (hyytymistekijä V Leiden tai protrombiinin geenivirhe)

navan alueen resektio, suun kautta otettavien lääkkeiden imeytyminen voi olla heikentynyt. Näissä tilanteissa lääkespesifinen pitoisuusmittaus voi olla hyödyllinen.

Suorien antikoagulanttien vasta-aiheet on tiivistetty **TAULUKKOON 3**.

Tukos antikoagulaatiohoidon aikana. Mikäli potilaalle tulee uusi laskimotukos tai vanha tukos selvästi etenee suoran antikoagulanttihoidon aikana, tulee hoito arvioida uudelleen. Ensisijaista on varmentaa potilaan hoitomyöntyvyys. Mikäli tukos on tullut asianmukaisen antikoagulaatiohoidon aikana, suosittelevat kansainväliset asiantuntijat hoidon muokkaamista (15,24). Suora antikoagulantti vaihdetaan LMWH-hoidoksi. Mikäli käytössä on ollut LMWH, tulee harkittavaksi siirty-

minen 12 tunnin välein saatavaan annokseen tai annoksen suurentaminen (25 %:n ylitys painonmukaisesta annoksesta). Tämä tilanne onkin selvä poikkeus yleiseen sääntöön, jonka mukaan LMWH-lääkityksen ei tulisi koskaan ylittää painonmukaista annosta. Tällöin tulee huomioida huolellisesti lääkkeen kertymiseen johtavat riskitekijät (munuaisten vajaatoiminta, pienipainoisuus), jotta vuotokomplikaatioilta vältytään, ja tehostettu seuranta on tarpeen.

Hoidon kesto ja tukosten ehkäisy. Tavanomaisen 3–6 kuukauden hoidon jälkeen on syöpäpotilaiden tukosten uusiutumisen riskin vuoksi tarpeen jatkaa antikoagulaatiota pitkäaikaisena estohoitona, kunnes remissio saavutetaan ja syöpähoitojen päättymisestä on kulunut kuusi kuukautta (1,14,15,24). Pitkäaikaista estohoittoa käytettäessä hoidon turvallisuus tulee säännöllisesti arvioida ja lääkitys tarvittaessa lopettaa. Syöpäpotilaiden osalta ei ole riittävää tutkimustietoa siitä, voidaanko apiksabaanin ja rivaroksabaanin annosta pienentää kuuden kuukauden hoidon jälkeen, kuten syöpää sairastamattomien osalta on ohjeistettu (14). Syöpäpotilaille daltepariini ja tintsapariini sekä kaikille potilaille suorat antikoagulantit ovat B-todistuksella korvattavia myös pitkäkestoisessa hoidossa.

Laskimotukosten primaaripreventio. Lääkkeellisen estohoidon tarve tulee arvioida jokaisen syöpäpotilaan osalta. Estohoito on tarpeen sairaalahoidon ja leikkausten yhteydessä, mikäli vuotoriski ei ole merkittävä (14,15). Leikkauksen jälkeistä estohoittoa suositellaan jatkettavaksi neljän viikon ajan suurten syöpäleikkausten (esimerkiksi vatsan tai lantion alueen toimenpiteet) jälkeen. Kotiutuvien ja polikliinisten potilaiden osalta ehkäisyn tarve on vaikeammin arvioitavissa. Mikäli syöpää hoidetaan lääkkeellisesti, tulee estohoidon tarve arvioida potilaskohtaisesti potilaan kanssa neuvotellen.

Vaikka useat syöpälääkeryhmät lisäävät laskimotukosriskiä, toistaiseksi estohoittoa suositellaan systemaattisesti ainoastaan erityisen merkittävästi tukosriskiä lisääviä lääkkeitä käyttävälle myeloomapotilaille. Tässä potilasryhmässä pienet alustavat tutkimukset ovat osoittaneet

myös suorat antikoagulantit sekä tehokkaiksi että turvallisiksi (25,26). Riskinarvioinnissa apuna voidaan käyttää Khoranan pisteytystä (27). Estohoitoa tulisi harkita, mikäli potilaalla on haima-, aivo- tai mahalaukkusyöpä tai useampi kuin yksi seuraavista riskitekijöistä: keuhko-, kives- rakko tai gynekologinen syöpä, lymfooma, painoindeksi vähintään 35 kg/m², trombosyytimäärä yli 350 x 10⁹/l tai leukosyytimäärä yli 11 x 10⁹/l ennen hoitoja, hemoglobiinipitoisuus alle 100 g/l ennen hoitojen alkua tai punasolukasvutekijä käytössä.

Primaaripreventio toteutetaan sairaalahoidossa yleensä LMWH:lla. Kotiutumisen jälkeen käytetyistä apiksabaanista ja rivaroksabaanista on julkaistu tutkimuksia konservatiivisesti hoidettavien syöpäpotilaiden tukosten ehkäisyssä, mutta monen kasvaintyyppin osalta näyttö on hyvin rajallista (14). Kirurgisten potilaiden tutkimukset ovat koskeneet vain hyvin tarkkaan rajattuja potilasryhmiä (gynekologiset syövät ja laparoskooppisesti hoidetut kolorektaalisyövät) (14).

Suorat antikoagulantit ja eteisvärinä

Syöpäpotilaiden eteisvärinärisä on lisääntynyt useiden tekijöiden vuoksi, mutta eniten eteisvärinärisäin vaikuttavat syövän tyyppi ja levinneisyys. Monet syöpälääkkeet lisäävät eteisvärinärisä merittävästi, ja aktiivinen EKG-seuranta on aiheellinen sekä ennen hoitojen aloitusta että niiden aikana (28). Syöpäpotilailla eteisvärinä johtaa lisääntyneeseen tukoskomplikaatioiden riskiin verrattuna syöpä sairastamattomiin eteisvärinäpotilaisiin (29). Eteisvärinäpotilaille tarkoitettu CHA₂DS-VASc-riskipisteytys saattaa aliarvioida syöpäpotilaan tukosriskiä mutta korreloi silti aivoinfarktin riskiin (30). Antikoagulaatiota tulee harkita kaikille potilailla, joiden CHA₂DS-VASc-pistemäärä on miehillä vähintään 1 tai naisilla vähintään 2, ja se on suositeltavaa, mikäli CHA₂DS-VASc-pistemäärä on miehillä vähintään 2 tai naisilla vähintään 3.

Suorilla antikoagulanteilla on erittäin vahva asema syöpä sairastamattomien potilaiden eteisvärinän tromboembolisten komplikaati-

oiden estohoidossa. Suurissa tutkimuksissa on voitu osoittaa, että aktiivista syöpä sairastavien potilaiden alaryhmässä ne ovat toimineet vähintään yhtä hyvin ja olleet turvallisempia kuin varfariini (9–11).

Suorien antikoagulanttien käyttöä syöpäpotilaiden eteisvärinän antikoagulanttina rajoittavat yhteisvaikutukset syöpäpotilaan hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa. Lisäksi munuaisten vajaatoiminta, lisääntynyt vuotoriski, sytopeniat tai syövän sijainti vuotoherkällä alueella (suolistosyövät, urologiset syövät) saattaa estää niiden käytön. Mikäli selviä vasta-aiheita ei ole, suoria antikoagulantteja voidaan pitää ensisijaisina eteisvärinäindikaatiossa. Jos potilaalla on käytössään eteisvärinänsä jokin antikoagulaatiohoito syövän diagnosointihetkellä, voidaan käytössä olevaa lääkehoitoa jatkaa, ellei vuotoriski ole suurentunut tai hoitoihin liitty yhteisvaikutuksia.

LMWH:ta tulee harkita vain, kun suorat antikoagulantit eivät jostain syystä sovi potilaalle tai akuuttitilanteessa väliaikaisena estohoitona. Potilaiden, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä tai merkittävä hiippaläpän ahtauma (mitraalistennoosi), varfariinilääkitys vaihdetaan tarvittaessa LMWH-lääkitykseen aktiivisten syöpähoitojen ajaksi muun muassa yhteisvaikutusten ja annoksen säädeltävyyden vuoksi. Suorat antikoagulantit ovat vasta-aiheisia näissä potilasryhmissä.

Syöpäpotilaiden hoitoon liittyviä erityistilanteita

Katetritukokset. Syöpien hoidossa käytetään usein keskuslaskimokatetreja tai -porteja, jotka lisäävät tukosalttiutta kontaktiaktivaation ja infektoriskin kautta (31). Systemaattista tukosprofylaksia ei suositella, sillä useat tutkimukset ovat osoittaneet sen hyödyttömäksi. Tuoreessa meta-analyysissä primaaripreventio vaikutti hyödylliseltä, mutta koska antikoagulanttien kirjo oli laaja, ei suorien antikoagulanttien hyödytä voida tehdä päätelmiä (32). Kansainväliset hoitosuositukses eivät suosittele estohoidon käyttöä (14).

Mikäli katetria ympäröivässä suonessa todetaan tukos, katetrin poistaminen ei ole tarpeel-

Ydinasiat

- ▶ Syöpä lisää sekä tukos- että vuotoriskiä.
- ▶ Arvioi aina potilaan yksilölliset riskitekijät.
- ▶ Suorat oraaliset antikoagulantit soveltuvat useimmille potilaille, mutta syöpään ja sen hoitoon liittyvät vasta-aiheet on hyvä tuntea.
- ▶ Syövän hoitoon liittyviin erityistilanteisiin (katetritukos ja trombosytopenia) on olemassa käytännönläheiset ohjeet.

lista, ellei se ole infektoitunut, toimii ja on edelleen tarpeellinen. Antikoagulaation suositellaan kestävän vähintään kolme kuukautta ja tarvittaessa lisäksi siihen saakka, kunnes katetri poistetaan. Antikoagulaatio toteutetaan LMWH:lla tai suoralla antikoagulantilla (14,15).

Syöpäpotilaan trombosytopenia ja antikoagulaatio. Syöpäpotilaan trombosytopenia voi johtua syöpähoidoista, liittyä hematologiseen syöpään tai viitata syövän etenemiseen luuytimeen. Antitromboottisia lääkityksiä tarvitsevien hoidossa trombosytopenia asettaakin haasteita. Trombosytopenia lisää vuotoriskiä etenkin verihiihtaleiden määrän pienentyessä alle arvon $25\text{--}50 \times 10^9/\text{l}$. Riski riippuu trombosytopenian syvyyden lisäksi myös sen mekanismeista, syöpäsairaudesta, muista perussairauksista ja hematokriittiarvosta. Toisaalta trombosytopeenisten potilaiden kuolleisuus sydän- ja verisuonitapahtumiin on lisääntynyt, joten trombosytopenia ei saa estää tehokasta hoitoa (33).

Euroopan hematologiyhdistyksen tuoreen trombosytopeenisten potilaiden hoitosuosituksen mukaan sekä suun kautta että parenteraalisesti annettavat antikoagulantit vaikuttavat turvallisilta, kun potilaan trombosyyttimäärä pysyy vakaasti arvoa $50 \times 10^9/\text{l}$ suurempana (19). Epävarmassa tilanteessa suositellaan käyttämään LMWH:ta. Suosituksen mukaan antikoagulaatiota tulisi jatkaa täydellä indikaatioiden mukaisella annoksella, mikäli trombosytopenian ei odoteta syvenevän, sillä alihoito altistaa tukoksille. Käytännössä arvon 50--

$100 \times 10^9/\text{l}$ yhteydessä suositellaan kuitenkin noudattamaan varovaisuutta. Potilaan muut vuotoriskitekijät tulee arvioida huolellisesti. Lisäksi trombosyyttimäärä tulee tarkastaa solunsalpaajahoidon jälkeisen pienimmän trombosyyttimäärän yhteydessä (noin 10–14 vrk hoidon alusta), eikä ainoastaan juuri ennen seuraavaa hoitoa.

Trombosyyttimäärän vaihdellessa tai pienentyessä alle arvon $50 \times 10^9/\text{l}$ päätös tehdään yksilöllisesti. Pienen tukosriskin potilaille harkitaan antikoagulaation tauottamista ja keskiuuden riskin potilaille LMWH-annoksen pienentämistä, suuren tukosriskin potilaiden trombosyyttimäärää voidaan lyhytaikaisesti ylläpitää trombosyyttisiirroin (19).

Myös eteisvärinäindikaatiossa vaihdetaan LMWH-hoitoon, harkitaan annoksen pienentämistä tai lääkkeen tauotusta, kun trombosyyttimäärä pienenee alle arvon $50 \times 10^9/\text{l}$.

Asetyyylisalisyylihapon ja pieniannoksisen rivaroksabaanin yhdistelmän käyttö on viime vuosina yleistynyt oireisen valtimotaudin ja sepelvaltimotaudin hoidossa, mikäli potilas on aiemmin sairastanut sydäninfarktin (34). Tämän yhdistelmähoidon tiedetään lisäävän vuotoaipumusta, joten tällä indikaatiolla määrätty rivaroksabaani tulee lopettaa, kun trombosyyttimäärä pienenee alle arvon $100 \times 10^9/\text{l}$.

Trombosytopeenisten potilaiden maha-suolikanavan vuotojen ehkäisemiseksi antikoagulaatiohoidon yhteydessä suositellaan käytettäväksi protonipumpun estäjiä.

Trombosytopeenisten potilaiden antikoagulaatiohoidossa tulee aina arvioida antitromboottisen lääkityksen indikaatio, ajankohtaiset vuoto- ja tukosriskit sekä trombosyyttimäärän mahdollinen vaihtelu. Lisäksi tarvitaan selkeä suunnitelma verihiihtalemäärän pienemisen varalta ja hoidon tehostamiseen, kun veriarvot ja kokonaistilanne sen sallivat.

Lopuksi

Antikoagulaatiohoito on kehittynyt nopeasti, ja yhä uusia lääkkeitä odotetaan valikoimaan lähivuosina. Koska syöpäpotilaiden antikoagulaatiohoidon toteuttamiseen liittyy useita haasteita, joudutaan tähän potilasryhmään kohden-

nettuja tutkimustuloksia odottamaan muita potilasryhmiä kauemmin. Tulossa on kiinnostavia tutkimuksia, jotka liittyvät antikoagulaatiohoidon avoimiin kysymyksiin, esimerkiksi

primaariprofylaksiin ja annoksen pienentämisen mahdollisuuteen sekundaariprofylaksissa, sekä analyyseja suun kautta otettavien antikoagulanttien käytöstä eri riskiryhmissä. ■

AINO LEPÄNTALO, LT, kliinisen hematologian erikoislääkäri

Hyytymishäiriöyksikkö, HUS Syöpäkeskus

MIRKA SIVULA, LT, anestesio logian ja tehohoidon erikoislääkäri

Hyytymishäiriöyksikkö, HUS Syöpäkeskus

VASTUUTOIMITTAJA

Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Aino Lepäntalo: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bristol-Myers Squibb/Prizer), luottamustoimet (Liikenne- ja potilashinkolautakunta)

Mirka Sivula: Apuraha (Hyytymishäiriöt, AK-hoidon turvallinen käyttö), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen AB, CSL Behring, Alexion, Vifor Pharma Ltd), hankkeet (Antikoagulanttihoitoon antidotirekisterin kehittäminen)

KIRJALLISUUTTA

1. Prandoni P, Lensing A, Piccioli A, ym. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484–8.
2. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:945–53.
3. Malavasi VL, Vitolo M, Proietti M, ym. Impact of malignancy on outcomes in European patients with atrial fibrillation: a report from the ESC-EHRA EURObservation research programme in atrial fibrillation general long-term registry. *Eur J Clin Invest* 2022;52:e13773.
4. Vajavaara H, Siirtola R, Suonpää P. Syöpää sairastavan anemia. *Duodecim* 2022;138:1615–20.
5. Lee AY, Ricles FR, Julian JA, ym. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23:2123–9.
6. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, ym. Apixaban for the treatment of venous thromboembolisms associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599–607.
7. Raskob G, van Es N, Verhamme P, ym. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–24.
8. Young A, Marshall A, Thirlwall J, ym. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–23.
9. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, ym. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008987.
10. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, ym. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:145–52.
11. Melloni C, Dunning A, Granger CB, ym. Efficacy and safety of apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from ARISTO-TLE trial. *Am J Med* 2017;130:1440–8.e1.
12. Cavallari I, Verolino G, Romano S, ym. Efficacy and safety of nonvitamin K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a study-level meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020;120:314–21.
13. Syvä laskimotukos ja keuhkoembolia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2023 [päivitetty 11.04.2023]. www.kaypahoito.fi.
14. Falanga A, Ay C, Nisio M. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical practice guideline. *Ann Oncol* 2023;34:452–67.
15. Lyman G, Carrier M, Di Nisio M, ym. American society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5:927–74.
16. Key N, Khorana A, Kuderer N, ym. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:496–520.
17. Key N, Khorana AA, Kuderer NM, ym. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO guidelines update. *J Clin Oncol* 2023;41:3063–71.
18. Stevens S, Woller S, Baumann Kreuziger L, ym. Antithrombotic therapy for VTE disease. Second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021;160:e545–608.
19. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, ym. EHA Guidelines on management of antithrombotic treatments in thrombocytopenic patients with cancer. *HemaSphere* 2022;6:e750.
20. Zuily S, Cohen H, Isenberg D. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: guidance from the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18:2126–37.
21. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1.
22. Khider L, Gendron N, Mauge L. Inherited thrombophilia in the era of direct oral anticoagulants. *Int J Mol Sci* 2022;23:1821.
23. Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, ym. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis. *Blood Adv* 2020;4:655–66.
24. Farge D, Connors J, Khorana A, ym. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23:e334–47.
25. Piedra K, Peterson T, Tan C, ym. Comparison of venous thromboembolism incidence in newly diagnosed multiple myeloma patients receiving bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (RVD) or carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRd) with aspirin or rivaroxaban thromboprophylaxis. *Br J Haematol* 2022;196:105–9.
26. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, ym. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2020;190:555–61.
27. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, ym. Development and validation of a predictive model for chemotherapy associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902–7.
28. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, ym. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;23:e333–465.
29. Hu YF, Liu CJ, Chang PMH, ym. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol* 2013;165:355–7.
30. Pastori D, Marang A, Bisson A, ym. Throm-

boembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: a nationwide cohort study. *Cancer* 2021;127:2122–9.

31. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;21:3665–75.
32. Li A, Brandt W, Brown C, ym. Efficacy and safety of primary thromboprophylaxis for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer and a central venous catheter: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2021;208:58–65.
33. Hakim DA, Dangas GD, Caixeta A, ym. Impact of baseline thrombocytopenia on the early and late outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: analysis from the harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI) trial. *Am Heart J* 2011;161:391–6.
34. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, ym. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–30.
35. Potter AS, Patel A, Khawaja M, ym. Outcomes by class of anticoagulant use for nonvalvular atrial fibrillation in patients with cancer. *J Am Coll Card CardioOnc* 2022;4:341–50.
36. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, ym. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery EACTS. *Eur Heart J* 2021;42:373.