

**Miretta Tommila**

LT, erikoislääkäri
Kliininen opettaja
Turun Yliopisto ja Totek / Tyks
miretta.tommila@utu.fi

**Ulla Ahlmén-Laiho**

LT, erikoislääkäri
Kliininen opettaja
Turun Yliopisto ja Totek / Tyks
humahl@utu.fi

Tanja Ahtiainen

LL, erikoislääkäri
Kliininen opettaja
Turun Yliopisto ja Satasairaala
tanja.ahtiainen@sata.fi

Tärkeää asiaa uusista lääkkeistä

Uusi suositus suorien oraalisten antikoagulanttien kumoamiseen henkeä uhkaavissa vuototilanteissa

► Väestön ikääntyessä yhä suurempi määrä potilaita tarvitsee pitkäkestoisista antikoagulaatiota. Nykyiset hoitosuositukset painottavat suorien oraalisten antikoagulanttien (direct oral anticoagulants, DOACs) etuja K-vitamiinin antagonisteihin (joista meillä tunnetuin on varfariini) nähden. Suoria oraalisia antikoagulantteja ovat dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani. Näiden käyttöä katsotaan puoltavan ennustettavampi farmakologia, vakavien vuotojen pienempi ilmaantuvuus ja perioperatiivinen helppokäyttöisyys.

Vaikka suorien oraalisten antikoagulanttien käyttöön liittyy vähemmän vakavia vuotokomplikaatioita kuin K-vitamiinien antagonisteilla, niin olematon tämä riski ei kuitenkaan ole, vaan faasi III:n kliinisten kokeiden mukaan kokonaisvuotoriski on 2,1–3,6 %. Lisäksi noin 10 % suoria antikoagulantteja käyttävistä potilasta tarvitsee kiireellistä leikkaushoitoa. Näissä tilanteissa on tarpeellista saada antikoagulaatiovaikutus kumottua.

Antikoagulanttien kumoamiseen voidaan käyttää epäspesifejä hyytymisjärjestelmän toimintaa tehostavia aineita, kuten protrombiinikompleksia, aktivoitua protrombiinikompleksia tai rekombinantti faktori VIIa. Dabigatraanin kumoamiseen on lisäksi the European Medicines Agency (EMA) hyväksymä spesifi antidootti idarusumabi, kun taas rivaroksabaanin ja apiksabaanin spesifi antidootti on andeksaneetti alfa sekä EMA:n että the Food and Drug Administrationin (FDA) siunauksella.

The European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) julkaisi nyt suosituksen, jonka tarkoituksena on antaa kliinistä ohjeistusta sellaisiin tilanteisiin, joissa suoraa oraalista antikoagulanttia käyttävä potilas joutuu kiireelliseen invasiiviseen toimenpiteeseen. Suositus sisältää myös suorien oraalisten antikoagulanttien käytön komplikaatioina syntyneet kriittiset vuototilanteet. Suosituksen ovat laatineet seitsemän asiantuntijaa, jotka hakivat Delphi-menetelmällä konsensuksen yhdeksään täsmälliseen tutkimuskysymykseen.

Koska suoria oraalisia antikoagulantteja ja epäspesifejä hyytymisjärjestelmän toimintaa tehostavia aineita vertailevia prospektiivisia ja satunnaistettuja tutkimuksia ei ole tehty, jouduttiin suosituksessa nojautumaan pääasiassa kontrolloimattomiin ja havainnointiin tutkimuksiin. Tästä johtuen suosituksen näytönaste (the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, the GRADE) jäi pääsääntöisesti melko hataraksi, GRADE C. Tutkijat päätyivät kuitenkin muodostamaan yhteensä 35 yksityiskohtaista toimintaohjetta vastauksena tutkimuskysymyksiin.

Kokonaisuudessaan suosituksen tekijät toteavat, että toimintaohjeet ovat aina riippuvaisia kliinisestä kontekstista. Koska suorilla oraalisilla antikoagulantteilla vaikutuksen teho häviää joka tapauksessa melko nopeasti ajan funktiona, usein on viisainta odottaa lääkeaineen luontaista eliminoitumista. Henkeä uhkaavissa vuototilanteissa tai hätäkirurgiassa aktiivinen hoito joko spesifeillä antidoteilla tai epäspesifeillä hyytymisjärjestelmään vaikuttavilla aineilla saattaa olla tarpeen. Periaatteessa hoitopäätökset

olisi hyvä perustaa laboratoriomittauksiin, kuten anti-FXa:n aktiivisuuden ja dabigatraanin kyseessä ollessa dTT- tai TT-tutkimuksiin, mutta kiireellisissä tilanteissa hoitoa ei pidä viivästyttää vastauksia odotellessa.

Suosituksen laatineet tutkijat painottivat, että heidän laatimansa toimintaohjeet on tehty nimenomaan parhaan kliinisen hoidon näkökulmasta. Spesifiset antidootit ovat kuitenkin huomattavan kalliita, joten välttämättä aina hoitoa ei voida toteuttaa vain lääketieteellistä etua pohtien, vaan taloudellinen puoli saattaa vaikuttaa päätöksentekoon. Koska suorien oraalisten antikoagulanttien käyttöön liittyvää tutkimusta on vain vähän ja olemassa olevan tutkimuksen laadussa on puutteita, lisää tutkimusta kaivataan. Lisävalaistusta asiaan tuonee valmistumassa oleva ANNEXA-I -tutkimus, jossa verrataan andeneksaatti alfan ja epäspesifisten hyytymisjärjestelmään vaikuttavien aineiden tehokkuutta intrakraniaalista hemorragiaa sairastavilla potilailla. Suosituksen laatineet tutkijat toivovat myös, että jatkossa saataisiin lisää tutkimusnäyttöä erityisryhmille, kuten esimerkiksi pediatriisille potilaille ja traumaattisen aivovamman saaneille potilaille, soveltuvista hoitokäytännöistä.

Grottke O, Afshari A, Ahmed A, ym. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol* 2024; 41:327–350.

Ovatko tavanomaiset toimenpiteitä edeltävät paasto-ohjeet riittäviä semaglutidilääkityillä potilailla?

► Suolistohormoni GLP-1:n (glucagonlike-peptide 1) johdannaiset eli inkreetiinimeetit ovat nykyään yleinen

lääkeryhmä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa. Lääkeryhmällä havaitut painonlaskuun johtavat vaikutukset ovat tuoneet lääkeryhmän myös painonhallinnan välineeksi, ja niiden käyttö lisääntyy tästä syystä voimakkaasti. Saatavuuteen liittyvät rajoitukset ovat toisaalta herättäneet keskustelua siitä, tulisiko lääkeryhmän määräämistä painonhallintaindikaatiolla rajoittaa, jotta lääkkeitä riittäisi diabetespotilaille. GLP-1 -vaikutteiset lääkkeet on osoitettu tehokkaiksi hyperglykemian hoidossa ilman hypoglykemialle altistavia vaikutuksia, jolla perusteella niiden tauottamista aikaisin ennen leikkausta ei alunperin pidetty niin tarpeellisena kuin monien vanhempien diabetelääkeryhmien. Sittenkin on kuitenkin saatu viitettä tämän huolettoman linjan mahdollisista riskeistä.

Mahalaukun tyhjenemisen hidastumista on teoretisoitu yhdeksi mekanismiksi, joilla nämä lääkkeet laihduttavat. Siihen liittyen on julkaistu muun muassa Anesthesia Patient Safety Foundationin toimesta tapausselostuksia, joissa GLP-1-agonistia käyttävät potilaat ovat paastonneet paljon pidempäänkin kuin tavanomaiset preoperatiiviset ohjeet edellyttävät, mutta siitä huolimatta toimenpiteen yhteydessä on havaittu jopa kiinteää mahansisältöä. Journal of Clinical Anesthesiassa julkaistiin elokuussa 2023 Silveiran ja kumpaneiden tutkimus näitä lääkkeitä käyttävästä potilasjoukosta, jotka saapuivat elektiiviseen ylämahasuolikanavan tähyystykseen, joka oli suunniteltu tehtävän syvässä sedaatioissa tai yleisanestesiassa. Potilasjoukko oli osuvasti valittu, sillä endoskopiolla mahansisältö on helposti arvioitavissa, joskin analyysi oli retrospektiivinen eli tiedot kerättiin jälkepäin potilaskertomuksista. Merkittäväksi "jäännös-mahansisällöksi" oli määritelty kiinteän sisällön havaitseminen tai yli 0,8 ml/kg nestemäistä sisältöä mitattuna imusäiliöstä.

Lopulliseen analyysiin valikoitui 404 potilasta, joista 33 käytti semaglutidia. Tässä ryhmässä merkittävää

jäännösisältöä havaittiin 24 %:lla, vertailuryhmässä 5 %:lla. Jos semaglutidia käyttävällä esiintyi ennen toimenpidettä pahoinvointia ja/tai oksentelua, närästystä tai vatsan täyteen tunnetta, ennusti tämä selvästi merkittävää jäännösisältöä. Outoa kyllä, jos potilaalle tehtiin samalla kolonoskopia, näytti semaglutidiryhmässä jäännösisällön esiintyminen jopa vähäisemmältä kuin vertailuryhmässä – poistavatko tyhjennykset potentiaalisen ongelman? Lohdullista oli, että vain yksi potilas aspiroi mahansisältöä toimenpiteen yhteydessä; kyseessä oli semaglutidia käyttävä 63-vuotias potilas, jonka BMI oli 37,7 ja jolle oli tehty aiemmin mahalaukun ohitus.

Silveiran ja tiimensä tutkimuksen perusteella ei voida antaa selvää suositusta siihen, kuinka pitkä tulisi olla semaglutidia käyttävien potilaiden preoperatiivinen paasto. Se antaa kuitenkin arvokasta vahvistusta sille, että näitä lääkkeitä käyttävien kohdalla aspiraatoriski voi olla huomionarvoisesti koholla, vaikka tavanomaisia paasto-ohjeita olisi noudatettu. Eryistä huolellisuutta aspiraation ehkäisyssä tulee harjoittaa etenkin pitkään sairastaneilla diabetespotilaille, joilla on todettu tai voidaan epäillä kehittyneen gastropareesi. Se voi kehittyä myös tyyppin 2 diabeetikoille, joista monilla on nykyään käytössä myös inkretiinimeettilääkitys.

Silveira S, da Silva L, de Campos Vieira Abib A, ym. Relationship between perioperative semaglutide use and residual gastric content: A retrospective analysis of patients undergoing elective upper endoscopy. *Journal of clinical anaesthesia* 87 (2023): 111091–111091.

Uusi haastaja sugammadeksille?

► Steroidirakenteisten lihasrelaksanttien rokuronin ja vekuronin vasta-aine sugammadeksi kumoaa tehokkaasti ja nopeasti niiden aikaansaaman hermo-lihasliitoksen salpauksen.

Uusi, samalla mekanismilla toimiva, syklodekstriini-pohjainen selektiivinen vasta-aine adamgammadex on edeltävissä tutkimuksissa osoittautunut tehokkaaksi kumoamaan rokoro-

nilla aikaansaadun hermolihas-liitoksen salpauksen.

Kiinalaiset tutkijat vertasivat faasi III:n kliinisessä, satunnaistetussa, sokkoutetussa yhdenveroisuustutkimuksessa näiden kahden vasta-aineen tehoa ja turvallisuutta rokuronilla aikaansaadun hermo-lihasliitoksen salpauksen kumoamisessa. Tutkimukseen osallistui 310 potilasta 15 eri sairaalasta. Mukana tutkimuksessa oli aikuispotilaita ASA-luokaltaan 1–3. Tutkittavat tulivat kiireettömään toimenpiteeseen, joka tehtiin yleisanestesiassa. Anestesian aloituksessa ja ylläpidossa käytettiin propofolia, sufentaniilia tai remifentaniilia. Ennen intubaatiota tai kurkunpäänaamarin laittoa annettiin rokuronia 0,6 mg/kg ja toimenpiteen aikana tarvittaessa, kun neljän sarjastimulaation ensimmäinen tai toinen vaste tuli esiin.

Toimenpiteen lopussa hermo-lihasliitoksen salpaus kumottiin joko adamgammadeksillä annoksella 4mg/kg tai sugammadeksillä 2mg/kg siinä vaiheessa, kun TOF-stimulaatiossa tuli kaksi stimulusta esiin. Tavoitteena oli saavuttaa TOF-suhde $\geq 0,9$ viiden minuutin kuluttua lääkkeen annosta. Tähän pääsi adamgammadexryhmässä 98,7 % ja sugammadexryhmässä 100 %. Hermo-lihasliitoksen salpauksen kumoutuminen tapahtui hieman nopeammin sugammadexilla kuin adamgammadeksillä, mutta merkittävää eroa ei tullut esiin.

Lääkkeiden turvallisuudessa ei saatu esiin merkittävää eroa. Tutkijat pohtivat, että sugammadeksilla voisi olla enemmän haittavaikutuksia, kuten anafylaktinen reaktio, hermo-lihasliitoksen uudelleen salpautuminen, pulssitaso lasku sekä kurkunpään spasmi, kuin adamgammadeksillä. Otokoko arvioitiin liian pieneksi havaitsemaan harvinaisia haittavaikutuksia ja laajempia tutkimuksia tarvitaan. ■

Zhang Y, Jiang Y, Lei Q, ym. Phase III clinical trial comparing the efficacy and safety of adamgammadex with sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular block. *British Journal of Anesthesia* (2024): 132 (1): 45–52.
