TEEMANUMERO

Hyytymisenestolääkitys

Toim. Sanna Laurila, Samuli Jaakkola ja Mika Lehto

Sydänääni

1A

2025
VUOSIKERTA
36

Ilmoitus

SUOMEN KARDIOLOGINEN SEURA

SUOMEN KARDIOLOGINEN SEURA

WWW.FINCARDIO.FI

KOULUTUSTOIMINTAA 2025 TUKEVAT

SOPIMUSPOHJAISELLA KOULUTUSTUELLA

Seuran koulutustilaisuuksia 2025

Suomen Kardiologisen Seuran Tietoiskut 2025 – Keuhkoembolian ja keuhkoverenpainetaudin nykyaikainen hoito
Ajankohdat ja paikkakunnat:
• 8.4.2025 Oulu, Radisson Blu Hotel Oulu, Ainola sali
• 6.5.2025 Kuopio, Sokos Hotel Puijonsarvi, Puikkari-kokoustila
• 16.9.2025, Helsinki, Sokos Hotel Helsinki, Blomstedt -sali
• 21.10.2025, Turku, Radisson Blu Marina Palace, Aava-kokoustila
• 5.11.2025, Tampere, Original Sokos Hotel Ilves, Ballroom 1-2
Järjestäjä: Suomen Kardiologinen Seura. Tilaisuuksia tukevat sopimuspohjaisella koulutusapurahalla EPS Vascular Oy ja MSD.

Jokalääkärin rytmikardiologiaa -luentosarja 2025
Ajankohdat ja paikkakunnat:
• 4.2.2025 Helsinki, Meilahden Siltasairaala, Töölö-ls
• 6.3.2025 Tampere, Tampere-talo, Sonaatti-sali
• 7.5.2025, Turku, paikka avoin
• 16.9.2025, Oulu, Radisson Blu Hotel Oulu
• 28.10.2025, Kuopio, Original Sokos Hotel Puijonsarvi, Suojalinna kokoustila
Järjestäjä Suomen Kardiologinen Seura, rytmikardiologian jaos. Tilaisuuksia tukevat sopimuspohjaisella koulutusapurahalla Biotronik Oy, Boston Scientific ja PulseOn Oy.

Akuutti Sydän
6.-7.2.2025, Hanasaaren kokouskeskus, Espoo
Järjestäjä: Suomen Kardiologinen Seura, akuuttikardiologian jaos

Cardiology Grand Rounds Finland
12.3.2025, etäluentosarja, Kuopio
Järjestäjä: Kys, Itä-Suomen yliopisto sekä Suomen Kardiologinen Seura

Kardiologiaa lastenlääkäreille
13.-14.3.2025, BioCity, Mauno Koivisto -keskus, Turku
Järjestäjä: Suomen Kardiologinen Seura, synnynnäisten sydänsairauksien jaos

Tahdistinhoidon jatkokurssi
27.-28.3.2025, Tays Sydänsairaala, Tampere
Järjestäjä: Suomen Kardiologinen Seura, rytmikardiologian jaos

Sydämen ruokatorviultraäänitutkimuksen peruskurssi
31.3.-1.4.2025, HUS Sydän- ja keuhkokeskus, Meilahden tornisairaala, Helsinki
Järjestäjä: Suomen Kardiologinen Seura, kardiovaskulaarikuvantamisen jaos

Suomen Kardiologisen Seuran kevätkokous
2.-4.4.2025, Logomo, Turku
Tilaisuutta tukee sopimuspohjaisella koulutustuella päätukija AstraZeneca ja symposiumjärjestäjät

Läppäpäivät
8.-9.5.2025, OYS, uusi sairaala, Oulu
Järjestäjä: Suomen Kardiologinen Seura, läppäsairauksien jaos

Sydämen ultraäänitutkimuksen peruskurssi
22.-23.5.2025, Hilton Helsinki Kalastajatorppa, kokoustila State Room I ja II, Helsinki
Järjestäjä: Suomen Kardiologinen Seura, kardiovaskulaarikuvantamisen jaos

Sydämen ruokatorviultraäänitutkimuksen peruskurssi
4.-5.9.2025, Tays Sydänsairaala, Tampere
Järjestäjä: Suomen Kardiologinen Seura, kardiovaskulaarikuvantamisen jaos

Tahdistinhoidon peruskurssi
25.-26.9.2025, Lahti
Järjestäjä: Suomen Kardiologinen Seura, rytmikardiologian jaos

Suomen Kardiologisen Seuran syyskokous
8.-10.10.2025, Pikku-Finlandia, Helsinki
Tilaisuutta tukee sopimuspohjaisella koulutustuella päätukija NovoNordisk Farma

Tromboosikurssi
6.-7.11.2025, Helsinki
Järjestäjä: Suomen Kardiologinen Seura, tromboosijaos

Rytmipäivät
20.-21.11.2025, Turku
Järjestäjä: Suomen Kardiologinen Seura, rytmikardiologian jaos

Angio-PCI peruskurssi
4.-5.12.2025, Turku
Järjestäjä: Suomen Kardiologinen Seura, invasiivisen kardiologian jaos

KEVÄTKOKOUS

AstraZeneca

SYYSKOKOUS

novo nordisk®

PROGRESS REPORT

Boehringer Ingelheim

TIETOISKUT

EPS vascular
your niche. our core.

MSD

JOKALÄÄKÄRIN RYTMIKARDIOLOGIAA

BIOTRONIK
excellence for life

PULSE ON

Boston Scientific
Advancing science for life™

SYDÄNÄÄNEN TEEMANUMERO

Hyytymisenestolääkitys

PÄÄKIRJOITUS
Sanna Laurila, Samuli Jaakkola, Mika Lehto 138

LUKU 1
Antitromboottiset lääkkeet nyt ja lähitulevaisuudessa
Tuula Meinander, Timea Szanto 140

LUKU 2
Sepelvaltimotautipotilaan verenvuotoriskin arviointi
Henri Kesti, Essi Ryödi 148

LUKU 3
Hyytymiseneston optimointi sepelvaltimotoimenpiteissä
Antti Eranti, Antti Ylitalo 156

LUKU 4
Hyytymiseneston rooli sepelvaltimotaudin primaari- ja sekundaaripreventiossa
Juho Viikilä, Samuli Juntunen 162

LUKU 5
Eteisvärinän nykyaikainen riskiarvio
Konsta Teppo, Mika Lehto 168

LUKU 6
Laitteen tunnistama eteisvärinä – milloin AK-hoito?
Markus Sane, Jussi Jaakkola 174

LUKU 7
Potilaskohtainen antikoagulaatiohoidon valinta
Matti Kaksonen, Timea Szanto 180

LUKU 8A
Antitromboottinen hoito erityisryhmillä: syöpätaudit
Mirka Sivula, Mika Lehto 192

LUKU 8B
Antitromboottinen hoito erityisryhmillä: raskaus
Marko Vesanen 201

LUKU 8C
Antitromboottinen hoito erityisryhmillä: lapset
Hanna Pitkänen 204

LUKU 9
Keskitetty INR-omahoito parantaa mekaanisen tekoläpän saaneen potilaan hoidon turvallisuutta
Joonas Lehto, Tuukka Helin, Birgitta Salmela 208

LUKU 10
Hyytymisenestolääkitys perkutaanisissa sydäntoimenpiteissä
Mikko Jalanko, Pekka Raatikainen 214

LUKU 11
Perioperatiivinen hyytymislääkityksen tauottaminen
Tuomas Kiviniemi, Minna Ilmakunnas, Juhani Airaksinen 223

SUOMEN KARDIOLOGINEN SEURA

Julkaisija
Suomen Kardiologinen Seura

Yhteystiedot ja osoitteenmuutokset
Sepänkatu 20, 90100 Oulu
Puh. 050 430 4158
fcs@fincardio.fi
tuija.ranta@fincardio.fi
jaana.kemppainen@fincardio.fi
maiju.pikkarainen@fincardio.fi

Internet: www.fincardio.fi

Päätoimittaja
Sanna Laurila
Kardiologian erikoislääkäri, LT
TYKS Sydänkeskus
Hämeentie 11, 20520 Turku
sanna.laurila@tyks.fi
Puh. 02 313 3176

Toimittajat
Juhani Junttila, Oulu
Toni Grönberg, Turku
Tuula Meinander, Tampere
Riitta Paakkanen, Helsinki
Jarkko Hytönen, Kuopio
Juha Koskinen, Kotka

Toimituskunta
Henna Ala-Seppälä, Marja Hedman, Anna-Mari Hekkala, Seija Kerkelä, Tuomas Kiviniemi, Mika Laine, Maiju Pikkarainen, Pekka Porela, Saara Sillanmäki, Sanna Uskela, Mari Ylinen

Taitto ja ulkoasu
PunaMusta Oy,
Sisältö- ja suunnittelupalvelut

Painopaikka
PunaMusta Oy

Painos 1100 kpl
36. vuosikerta
ISSN 0788-0227

Sydänääni ilmestyy kolme kertaa vuodessa
1. numero maaliskuussa
2. numero syyskuussa
3. numero joulukuussa
Lisäksi kerran vuodessa ilmestyy teemanumero ja ylimääräinen numero tiedottamisen vaatiessa.

Materiaalin toimitus
Mainokset: PunaMusta Oy,
ilmo.sydanaani@punamusta.com
Kannatusjäsenilmoitukset:
Kardiologisen Seuran toimisto
Artikkelit/jutut: päätoimittaja

Käsikirjoitukset
sähköpostin liitteenä tai USB-muistitikulla. HUOM! Ei muokkauksia (tavutus, palstoitus tms.) tekstiin. Hyväksyttävät kuvatiedostomuodot: TIFF, JPG tai PDF.

Ilmoituspaikat
I kansi: etukansi 150 x 200 mm
II kansi: 210 x 297 mm
III kansi: 210 x 297 mm
IV kansi: takakansi 210 x 230 mm
Sisäsivut: 210 x 297 mm

VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

Hyvät lukijat

Edellinen antikoagulaatiota käsittelevä teemanumero julkaistiin vuonna 2016. Tuolloin Kela oli vastikään myöntänyt peruskorvattavuuden suorille antikoagulanteille eteisvärinän hoitoon ja niiden käyttö oli räjähdysmäisessä kasvussa. Nyt kymmenen vuotta myöhemmin tutkimustietoa on kertynyt paljon ja suorien antikoagulanttien asema ensisijaisena vaihtoehtona eteisvärinän hoidossa on vakiintunut. Lisäksi valtaosa patenteista on juuri rauennut ja hinnat ovat laskeneet geneeristen valmisteiden myötä. Tämä mahdollistaa paremmin myös niiden antikoagulaatiota tarvitsevien pienempien erityisryhmien hoidon suorilla antikoagulanteilla, joilla Kelan korvattavuuskriteerit eivät täyty.

Eteisvärinän hoidossa on ilmennyt uusia kysymyksiä, kuten erilaisten laitteiden havaitseman eteisvärinän tromboembolisten komplikaatioiden riski sekä se, keille potilaille kuuluu näissä tilanteissa aloittaa antikoagulaatiohoito. Eteisvärinän riskiarvio on ylipäätään muuttunut tuoreempien tutkimusten perusteella, joten tiedon päivittämiselle on tarvetta. Vaikka viimeinen vuosikymmen on ollut suorien oraalisten antikoagulanttien voittokulkua, on edelleen useita potilasryhmiä, joille ne eivät ole sopiva vaihtoehto. Siksi tässä teemanumerossa käsitelläänkin potilaskohtaista antikoagulaation valintaa ja käytännön toteutusta monesta eri näkökulmasta kattaen niin erityisryhmät kuin perioperatiiviset tauotuksetkin.

Konservatiivisesta invasiiviseen hoitoon kardiologisten potilaiden kirjo on laaja ja hyvin usein tasapainoilua hyytymien ja vuotojen välillä. Antitromboottinen hoito on tärkeää akuutin sepelvaltimokohtauksen estossa, mutta samalla lääkkeiden aiheuttamat vuodot voivat olla potilaille vähintään yhtä vaarallisia. Potilaat altistuvat vuoto- ja hyytymiskomplikaatioille myös perkutaanisissa sydäntoimenpiteissä. On tärkeää tunnistaa ne potilaat, joilla vuotoriski korostuu, ja toisaalta ne, jotka hyötyvät esimerkiksi pidemmästä kaksoisverihiutale-estosta tai pieniannoksisesta suorasta antikoagulantista. Tämän teemanumeron aihepiiri käsitteleekin antikoagulaation lisäksi laajemmin antitromboottista hoitoa. Erityisryhmät, kuten syöpää sairastavat, raskaana olevat ja lapset, tulevat myös huomioiduiksi.

Lopuksi haluamme kiittää Tromboosijaosta aiheiden ideoinnista ja kaikkia teitä asiantuntijoita, jotka osallistuitte teemanumeron kirjoittamiseen. Teidän ansiostanne lehti paitsi kattaa laajan kirjon kliinisiä ongelmia myös paneutuu uusimpaan tutkimusnäyttöön analyyttisesti ja käytännönläheisesti. Uskomme, että lehden artikkeleista on paljon apua käytännön työtä tekeville kardiologeille mutta myös laajemmin sydänpotilaita hoitaville ammattilaisille.

Sanna Laurila
Päätoimittaja
LT, kardiologian erikoislääkäri
Tyks Sydänkeskus

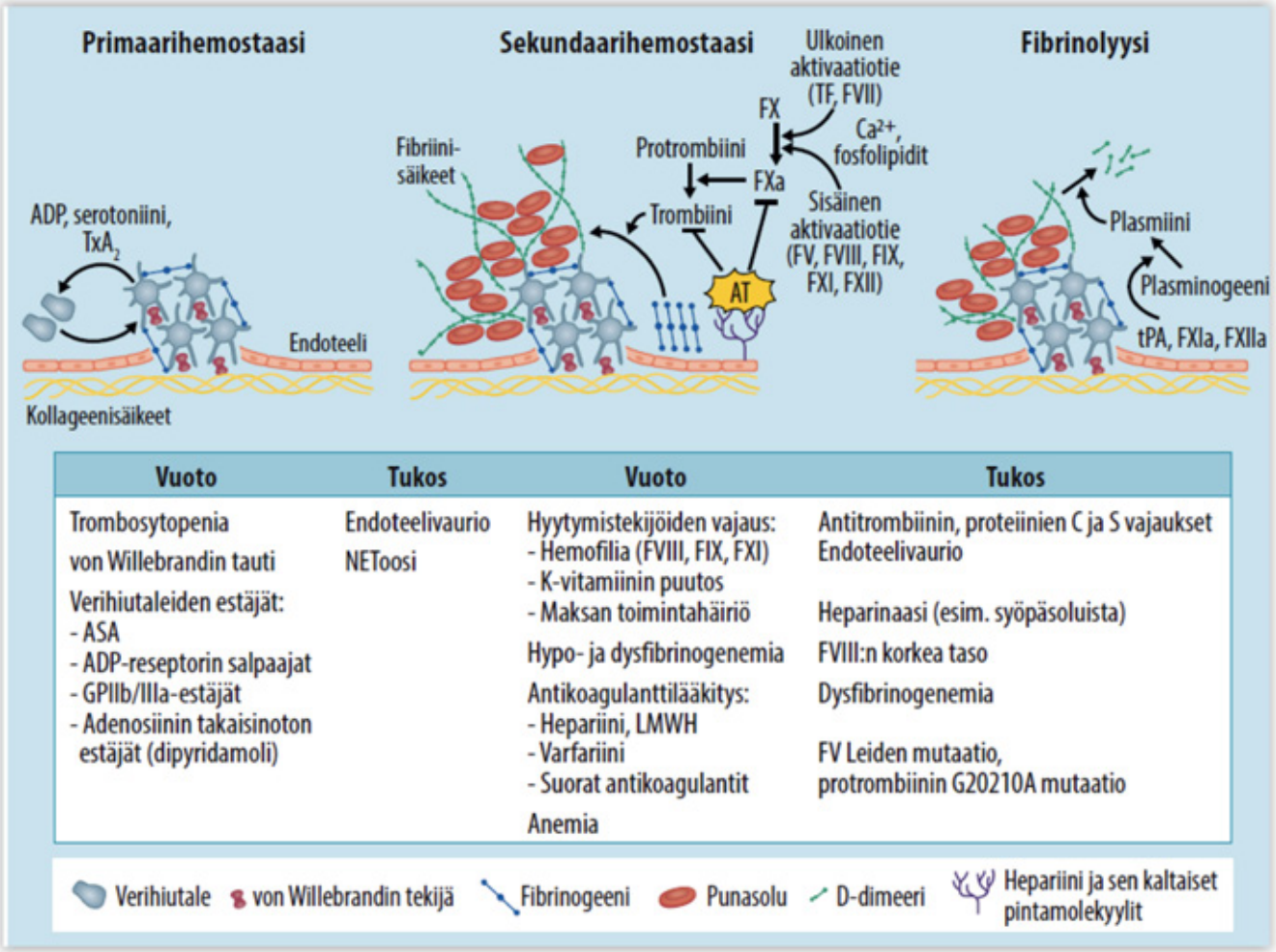
Samuli Jaakkola
LT, dosentti,
kardiologian erikoislääkäri
Tyks Sydänkeskus

Mika Lehto
LKT, dosentti, sisätautien ja
kardiologian erikoislääkäri
Hus Sisätaudit ja kuntoutus,
Jorvin sairaala

Ilmoitus

Antitromboottiset lääkkeet nyt ja lähitulevaisuudessa

Tuula Meinander, LL, BSc, kardiologian ja sisätautien erikoislääkäri, terveydenhuollon eval., ESAVI
Timea Szanto, LT, dosentti, sisätautien ja kliinisen kemian erikoislääkäri, Hus, Hyytymishäiriöyksikkö



KUVA 1. Veren hyytymisen yksinkertaistetut mekanismit
ADP = adenosiinidifosfaatti, ASA = asetyylisalisyylihappo, GPIIb/IIIa = glykoproteiini IIb/IIIa, LMWH = pienimolekyylinen hepariini, NET = neutrofil extracellular trap, tPA = kudosperäinen plasminogeenin aktivaattori (tissue plasminogen activator), TF = kudostekijä (tissue factor), TxA2 = tromboksaani A2, AT = antitrombiini. (Lähde: Nevzorov I, Szanto T, Helin T, ym. Veren hyytymisen päivystykselliset laboratoriotutkimukset. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2022;138(2):145-153)

Tiivistelmä

Antitromboottiset lääkeaineet eli verihiutaleiden (trombosyyttien) adheesiota ja aggregaatiota estävät lääkkeet (verihiutaleiden estäjät), fibriinin muodostumista estävät lääkkeet (antikoagulantit) sekä fibriiniä hajottavat lääkkeet (trombolyytit) käsittävät useita erilaisia valmisteita. Kullakin antitrombootilla on indikaationsa, mutta lääkevaikutukset voivat olla joskus yllättäviä – teho ei välttämättä olekaan riittävä, tai vaste voi olla odotettua voimakkaampi. Tuolloin tarvitaan ymmärrystä hemostaasin ja tromboosin perusteista ja lääkkeiden vaikutusmekanismeista sekä analyyttistä lähestymistapaa, jossa otetaan huomioon protromboottisen ja prohemorragisen tilanteen kokonaiskuva. Tämä teemanumeron ensimmäinen artikkeli johdattelee lukijaa muodostamaan yleiskäsityksen Suomessa tällä hetkellä käytössä olevista antitrombooteista sekä niiden valinnasta, ja lopussa pohditaan myös hieman tulevaisuudennäkymiä.

Antitromboottisten lääkkeiden aloittamisen yhteydessä lähtötilanteen anemia kaksinkertaistaa verenvuotokomplikaatioiden ja kuolleisuuden riskin.

Punaista ja valkeaa

Hemostaasin/tromboosin ja vuodon välistä tasapainoa ylläpitävät tärkeimmät tekijät ovat verisuonten endoteeli, veren virtausolosuhteet (jotka eroavat merkittävästi valtimoissa ja laskimoissa), veren solut (verihiutaleet, punasolut ja valkosolut), hyytymisjärjestelmän prokoagulantit ja antikoagulantit sekä fibrinolyyttiset ja antifibrinolyyttiset proteiinit (kuva 1). Tämän protromboottisen vs. prohemorragisen vaakajärjestelmän epätasapaino johtaa keikahdussuuntansa mukaan joko tukos- tai vuototaipumukseen.

Hemostaasi käynnistyy, kun hyytymistekijä VII (FVII) tai sen aktiivinen muoto (FVIIa) sitoutuu verisuonivaurion kohdalla paljastuneeseen kudostekijään (TF). Kudoksen korkeat TF-määrät laukaisevat voimakkaan trombiinin tuotannon aktivoimalla hyytymistekijä X:n (FX).

Varhainen trombiinin tuotanto sekä FXa:n vaikutus aktivoivat keskeisiä kofaktoreita, kuten hyytymistekijöitä V (FV) ja VIII (FVIII), muodostaen verisuonivaurion korjaavan hyytymän. Tämä prosessi on keskeinen hemostaasin vahvistamisessa (amplifikaatiovaihe).

Tromboosi käynnistyy, kun pieni määrä kudostekijää paljastuu vaurioituneessa verisuonessa. TF/FVIIa-kompleksi menettää kuitenkin kykynsä edistää suonensisäistä trombin kasvua pian TF:n altistuksen lakattua. Pienet määrät trombiinia voivat aktivoida FXI:n, ja tässä kriittisessä vaiheessa FXI:llä on keskeinen rooli trombin kasvun vahvistajana sisäisen hyytymisreitin kautta.

Punasolujen moninaiset roolit tromboosissa ja hemostaasissa jäävät usein huomiotta. Punasolut käynnistävät yhdessä verihiutaleiden kanssa hemostaasin ja vakauttavat fibriinin sekä hyytymän rakenteen. Punasoluilla on myös useita toiminnallisia ominaisuuksia, jotka tukevat hemostaasia: ne vapauttavat verihiutaleita aktivoivia aineita, edistävät von Willebrand -tekijän toimintaa, niillä on prokoagulanttisia ominaisuuksia ja ne sitoutuvat fibriiniin (kuva 1). Punasolujen puute puolestaan kasvattaa vuotovaaraa; antitromboottisten lääkkeiden aloittamisen yhteydessä lähtötilanteen anemia kaksinkertaistaa verenvuotokomplikaatioiden ja kuolleisuuden riskin (1).

Lisäksi neutrofiilien solunulkoiset loukut (NET, *neutrophil extracellular trap*) ovat tärkeä osa immuunivastetta ja hemostaasia. NETit tarjoavat tehokkaan mekanismin patogeenien torjuntaan ja auttavat pysäyttämään verenvuotoa sitomalla verihiutaleita ja muita verisolujen komponentteja, mikä edistää hyytymisprosessia. Neutrofiilit ja NETit voivat myös aktivoida hyytymistekijöitä ja vahvistaa hyytymisreaktioita, mutta niiden liiallinen muodostuminen voi myös edistää patologista tromboosia ja verisuonisairauksia (2).

Valtimotukos syntyy tyypillisesti valtimon sisäkalvon vaurioituessa, jolloin verisuonen pinta muuttuu trombogeeniseksi kollageenin paljastuessa, suoni supistuu, kudostekijä eli tromboplastiini aktivoituu ja tromboosi käynnistyy. Kudostekijä aktivoi edelleen verihiutaleet eli saa aikaan trombosyyttien adheesion ja aggregaation, joka osaltaan stimuloi protrombiinin muuttumista trombiiniksi ja siten johtaa hyytymän muodostumiseen kollageenisäikeiden pinnalle. Reaktioiden seurauksena vauriokohtaan muodostuu verihiutaletulppa, jossa on paljon aktivoituneita verihiutaleita ja vähemmän fibriiniverkkoa (”valkoinen trombi”).

Onkin helppo ymmärtää, miksi valtimotukoksen estoon käytetään ensisijaisesti verihiutaleiden estäjät. Akuutin valtimotukoksen hoitoon puolestaan käytetään tyypillisesti verihiutaleiden estäjiä yhdistettynä antikoagulanttiin ja/tai trombolyytteihin.

Laskimotukos taasen syntyy usein veren virtauksen suvannoissa, ja sen syntyyn johtaa erityisesti veren hyytymisjärjestelmän kaskadimainen aktivoituminen eli hemostaasin aktivaatio, jonka lopputuloksena on fibriiniverkon muodostuminen ja punasolujen verkottuminen (”punainen trombi”). Laskimotukoksen, sydänperäisen embolisaation ja tekoläppätromboosin estohoito perustuukin ensisijaisesti antikoagulaatioon, joka vaikuttaa hyytymisjärjestelmään ja sen kautta verkottumista estävästi. Akuuttien laskimotukosten hoidossa käytetään tyypillisesti antikoagulantteja mahdollisesti yhdistettynä trombolyytteihin ja/tai verihiutaleiden estäjiin.

Antikoagulantit eivät pysty liuottamaan jo muodostunutta ja stabiloitunutta fibriiniverkkoa. Mikäli elimistön oma fibrinolyyttinen järjestelmä ei riitä, tarvitaan trombolyyttejä, jotka muuttavat plasminogeenin aktiiviseksi plasmiiniksi johtaen fibrinogeenin pilkkoutumiseen, jolloin verkottunut tulppa liukenee.

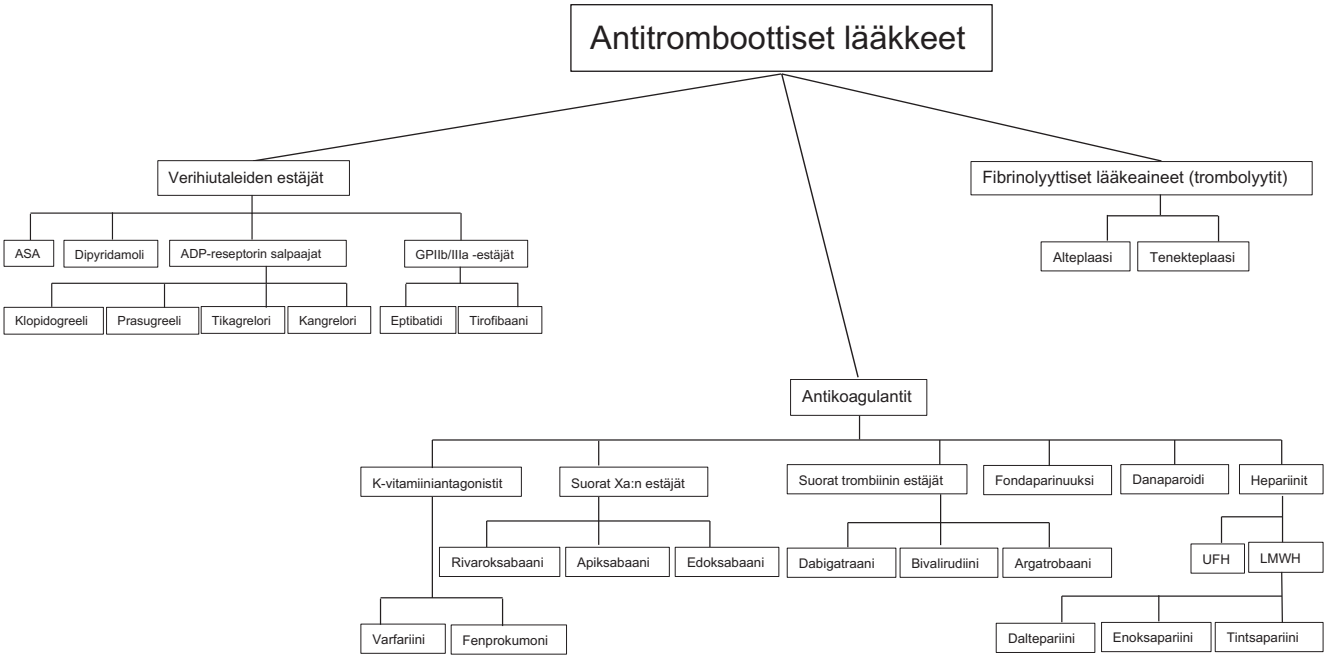
Kliiniset päätetapahtumaseuraukset vaihtelevat sen mukaan, mihin, kuinka nopeasti ja kuinka laajalti valtimotromboosi tai laskimotulppa on kehittynyt. Vakavimmillaan seurauksena on kudosinfarkti ja/tai embolisaatio.

Mahdolliset verenvuotohaitat puolestaan vaihtelevat sekä lähtötilanteen hemostaattisen vaakatilanteen että lääkevalinnan mukaan: vuotoriski on sitä suurempi, mitä herkempi prohemorraginen lähtötilanne on, eli mitä vaillinaisempi tromboottinen tai hemostaattinen järjestelmä on, ja mitä tehokkaampaa antitromboottista hoitoa käytetään.

Antitromboottiset lääkkeet

Antitromboottisen hoidon tavoitteena on vähentää tukosten muodostumista valtimoihin tai laskimoihin ja/tai liuottaa syntyneitä hyytymiä ilman liiallista vaikutusta veren normaaliin hyytymiseen.

Vuotoriski on sitä suurempi, mitä herkempi prohemorraginen lähtötilanne on, eli mitä vaillinaisempi tromboottinen tai hemostaattinen järjestelmä on, ja mitä tehokkaampaa antitromboottista hoitoa käytetään



KUVA 2. Antitromboottiset lääkkeet

ASA = asetyylisalisyylihappo, ADP = adenosiinidifosfaatti, GPIIb/IIIa = glykoproteiini IIb/IIIa, UFH = fraktioimaton hepariini (unfractionated heparin), LMWH = pienimolekyylinen hepariini.

Antitromboottiset lääkkeet luokitellaan kolmeen pääryhmään: 1) verihiutaleiden (trombosyyttien) adheesiota ja aggregaatiota estävät lääkkeet (verihiutaleiden estäjät), 2) fibriinin muodostumista estävät lääkkeet (antikoagulantit) sekä 3) fibriiniä hajottavat lääkkeet (trombolyytit); kuvassa 2 on esitetty yksi antitromboottisten lääkkeiden luokittelutapa. Sen lisäksi lääkkeet voitaisiin luokitella esimerkiksi myös suoraan ja välillisesti vaikuttaviin tai peroraalisiin ja injektoitaviin (infograafin alkuperäinen ideointi: Aino Lepäntalo).

Verihiutaleiden estäjät

Asetyylisalisyylihappo (ASA)

Matala-annoksinen (≤ 100 mg/vrk) ASA asetyloi trombosyytin COX 1 -isoentsyymiä, korkeampiannoksinen sekä COX 1 että COX 2 -isoentsyymiä (3). COX 1 -isoentsyymin palautumaton asetylaatio johtaa solukalvojen fosfolipidien arakidonihappoaineenvaihdunnan keskeytymisen seurauksena siihen, että proaggregatorisen ja vasokonstriktoivan prostanoidin, tromboksaani A_2:n (TXA_2), muodostuminen trombosyyteissä estyy. COX 2 -isoentsyymin esto puolestaan johtaa vastavaikutukseen eli siihen, että antiaggregatorisen ja vasodilatoivan prostasykliinin (prostaglandiini I2, PGI_2) muodostuminen estyy verisuonen endoteelisoluissa. Sekä COX 1 että COX 2 -isoentsyymin esto johtaa lisäksi tromboottista vaakajärjestelmää hienosäätelevän prostaglandiini E2:n (PGE_2) muodostumisen estymiseen ja siten muun muassa muutoksiin trombosyyttien moduloitumisessa sekä endoteelin ja verisuonten sileän lihaksen tonuksessa (4). ASAn vaikutus säilyy koko trombosyytin eliniän, eli vaikutus kestää elimistössä noin 7–10 vuorokautta.

ASAn hyöty on osoitettu lukuisissa kliinisissä tutkimuksissa etenkin sepelvaltimotaudin ja aivoverenkiertohäiriöiden hoidossa, mutta nykynäyttö ei tue ASAn käyttöä valtimotaudin primaaripreventiossa (5). ASA annostellaan akuutissa sepelvaltimotautikohtauksessa antamalla ensin latausannos, jolla taataan maksimaalinen COX 1 -suppressio ensimmäisen vuorokauden aikana, ja tavanomaisesti jatkoannoksena on käytetty 100 mg:aa vuorokaudessa. ASA-annoksen suurentaminen ei yleensä paranna antitromboottista tehoa. Kuitenkin esimerkiksi trombosyyttien määrän lisääntyessä akuutisti tai kroonisissa sairauksissa ASAn estovaikutus annostuksella 100 mg 1 x 1 voi jäädä vaillinaiseksi. Faasin II ARES-tutkimuksessa osoitettiin essentiaalista trombosytoosia sairastavilla, että ASA 100 mg 1 x 2 suppressoi TXA_2:ta paremmin kuin ASA 100 mg 1 x 1 eikä lisännyt PGI_2-synteesin estoa (6). Kaksi kertaa vuorokaudessa annosta suosivia tuloksia on todettu myös pienillä potilasmäärillä tehdyissä tutkimuksissa ohitusleikkausta seuraavina viikkoina (7, 8), akuuteilla sepelvaltimotautikohtauspotilailla tikagreloriin yhdistettynä (9) sekä tyypin 2 diabetesta sairastavilla (10). Vuonna 2018 julkaistu ESC:n tromboosijaoksen konsensussuositus pitäisi järkevänä ASAn päivittäisen annoksen kaksinkertaistamista tai kaksi kertaa päivässä tapahtuvaa annostelua potilaille, joiden BMI on ≥ 40 kg/m^2 (11).

Dipyridamoli

Kahdesta pyrimidiinirenkaasta muodostuva dipyridamoli estää adenosiinin sisäänottoa punasoluihin noin 90-prosenttisesti ja lisää plasman adenosiinipitoisuutta noin 60 prosentilla. Trombosyyttien adenosiinireseptoreiden aktivaatio johtaa syklisen AMP:n (cAMP) pitoisuuden nousuun ja edelleen proteiinikinaasi A:n aktivaation välityksellä inositolitrifosfaattireseptori 3:n (IP3R) stimuloitumiseen, kalsiumin vapautumiseen endoplasmisesta retikulumista sekä solunsisäisen kalsiumpitoisuuden nousun seurauksena trombosyyttien aktivaation ja aggregaation estoon. Trombosyytin ulkopuolella adenosii-

ni lisää verisuonten sileiden lihassolujen cAMP-pitoisuutta toimien näin vasodilataattorina sekä vapauttaen eikosanoideja verisuonten endoteelisoluista (12, 13).

Aivoinfarktin tai TIA-kohtauksen sekundaaripreventiossa käytetään yleensä ASAn ja dipyridamolin (DP) yhdistelmää. Dipyridamolin depot-lääkemuodon vaikutus kestää noin 12 tuntia, ja yhteisvalmiste annostellaankin kahdesti päivässä (5).

PRoFESS-tutkimuksessa yli 20 000 potilasta satunnaistettiin ASA+DP- vs. klopidogreeli-ryhmiin. Yhdenveroisuustutkimuksessa ei onnistuttu osoittamaan ASA+DP-lääkityksen ”ei-huonommuutta” (engl. non-inferiority) klopidogreeliin verrattuna mutta tutkijoiden johtopäätöksenä oli, että kumpikaan lääkitys ei ole toista parempi aivoinfarktin estossa, joskin ASA+DP-ryhmässä todettiin enemmän kallonsisäisiä vuotoja sekä raja-arvoisesti vakavia vuotoja. Sydäninfarktien tai vaskulaarikuolemien määrässä ei todettu eroja ryhmien välillä. (14)

ADP-reseptorin salpaajat

ADP-reseptorin salpaajat (klopidogreeli, prasugreeli ja tikagrelori) estävät aktivoituneen trombosyytin granuloista vapautuvan adenosiinidifosfaatin (ADP) sitoutumista trombosyytin solukalvon läpäiseviin purinergisiin G-proteiinikytkentäisiin P2-pintareseptoreihin ($P2X_1$, $P2Y_1$, $P2Y_{12}$). $P2Y_{12}$-reseptorin aktivoituminen inhiboi adenylaattisyklaasia, mikä vähentää solunsisäisen cAMP:n pitoisuutta ja edelleen ylläpitää kalsiumin aikaan saamaa glykoproteiini (GP) IIb/IIIa reseptorin stimulaatiota ja TXA_2:n lisääntymistä ja hillitsee näin trombosyyttien aktivoitumista ja aggregoitumista. $P2Y_{12}$:n salpauksen lisäksi trombosyyttien antitromboottinen vaste vaatii myös samanaikaisen $P2Y_1$-reseptorin aktivaation, joka vapauttaa trombosyytin sisäistä kalsiumia ja saa aikaan trombosyytin muodonmuutoksen ja väliaikaisen trombosyyttien kasautumisen (15).

Tienopyridiinit, kuten klopidogreeli ja prasugreeli, ovat aihiolääkkeitä. Klopidogreeli aktivoituu CYP2C19:n sekä CYP3A4:n kautta, ja prasugreeli hydrolysoituu ensin suoliston esteraasien toimesta tiolaktoniksi, joka aktivoituu pääsääntöisesti CYP3A4:n ja CYP2B6:n kautta. Aktiiviset metaboliitit sitoutuvat palautumattomasti $P2Y_{12}$-reseptoriin. Klopidogreelivaikutus alkaa 2–6 tunnin kuluessa ja kestää 3–10 vuorokautta. Prasugreelivaikutus alkaa 30 minuutin – 4 tunnin kuluessa ja kestää 5–10 vuorokautta.

Syklopentyylitriatsolopyrimidiini (CPTP) tikagrelori sitoutuu puolestaan palautuvasti, ja sen vaikutus alkaa 30 minuutin – 2 tunnin kuluessa ja kestää 3–4 vuorokautta.

ATP-analogi kangrelori annostellaan edellisistä poiketen suonensisäisesti, ja se sitoutuu palautuvasti ja deaktivoituu nopeasti plasmassa defosforyloitumalla. Kangrelorin vaikutus alkaa jo 2 minuutin kuluttua ja kestää 30–60 minuuttia.

ADP-reseptorin salpaajia käytetään joko itsenäisesti tai ASAan yhdistettynä (kaksoisverihiutale-esto, DAPT) akuutissa sepelvaltimotaudissa (16-20), kroonisessa sepelvaltimo-oireyhtymässä (20, 21), aivoverenkiertohäiriöissä (5) sekä perifeerisessä valtimotaudissa (22).

Erilaiset lääkeyhteisvaikutukset on hyvä huomioida akuuttihoidossakin. Esimerkiksi opioidien samanaikainen käyttö kivuliaalla potilaalla saattaa aiheuttaa odotettua heikomman antitromboottisen lääkevasteen kaikilla kolmella peroraalisella lääkevaihtoehdolla, ja CYP3A4-inhibiittorit saattavat lisätä tikagrelorin verenvuotoriskiä merkittävästi (15). Klopidogreelin yhteydessä tulee muistaa myös CYP2C19-polymorfismi, joka saattaa vaikuttaa lääkevasteeseen (23- 26).

Kliinisissä tutkimuksissa saadut tulokset viittaavat siihen, että COX 1/TXA_2- ja ADP/$P2Y_{12}$-vaikutusmekanismit ovat yhtä tärkeitä (27, 28). Kaksoisinhibitio johtaa sekä lisääntyneeseen antitromboottiseen hyötyyn että lisääntyneeseen verenvuotoriskiin (29).

Glykoproteiini (GP)IIb/IIIa:n estäjät

GPIIb/IIIa-reseptori on solukalvon läpäisevä heterodimeeri, jolla on alfa- ja beeta-alayksikkö. Alfa-alayksikkö sitoo kalsiumia ja magnesiumia, ja beeta-alayksikkö sitoo fibrinogeenia, von Willebrand -tekijää ja protrombiinia. GPIIb/IIIa-reseptorin aktivoituminen johtaa trombosyyttien aggregaatioon ja fibrinogeenin tuottoon. Fibrinogeeni puolestaan toimii trombosyyttien ”liimana” sekä prosessia edelleen ylläpitävänä tekijänä.

GPIIb/IIIa:n estäjät annostellaan suonensisäisesti. Tirofibaani ja eptifibatidi ovat pienimolekyylisiä synteettisiä peptidejä ja sitoutuvat pintareseptoriinsa palautuvasti, ja aggregaation estovaikutus loppuu noin 4 tunnin kuluttua. Absiksimabi on suurimolekyylinen vasta-aineen osa, joka sitoutuu palautumattomasti ja vaikuttaa trombosyytin reseptorissa 18–24 tuntia.

GPIIb/IIIa:n estäjiä käytetään akuutissa ei-ST-nousuinfarktissa (NSTEMI) ja akuutissa ST-nousuinfarktissa (STEMI) tarvittaessa muun lääkehoidon lisänä (30-34).

Antikoagulantit

K-vitamiiniantagonistit

Varfariini ja erityislupavalmiste fenprokumoni kuuluvat kumariiniantikoagulantteihin. Ne toimivat K-vitamiinin vastavaikuttajina ja vaikuttavat kaikkiin K-vitamiinista riippuvaisiin hyytymistekijöihin (protrombiini, VII, IX, X) haitaten niiden muodostumista ja toimintaa; toisin sanoen ne horjuttavat hemostaasia useassa kaskadiportaassa. Samalla ne heikentävät myös K-vitamiinista riippuvaisten luonnollisten antikoagulanttien (proteiini C ja S) muodostumista lisäten näin myös tukosalttiutta hoidon ensimmäisinä päivinä, minkä vuoksi akuuttia tukosta hoidettaessa K-vitamiiniantagonistihoidon rinnalla käytetään aina alkuun myös hepariinia (35). Mitä suurempi varfariinin aloitusannos on, sitä suurempi on myös tukosvaara alkupäivinä.

Varfariinin ja fenprokumonin metabolia ja puoliintumisaika eroavat merkittävästi toisistaan. S-varfariini (aktiivisin muoto) metaboloituu pääasiassa CYP2C9:n ja R-varfariini useiden muiden CYP-isoformien kautta. Fenprokumoni metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n eikä niinkään CYP2C9:n kautta. Varfariinin puoliintumisaika on S-varfariinilla 24–33 tuntia ja R-varfariinilla 35–58 tuntia, kun taas fenprokumonin puoliintumisaika on 110–130 tuntia (36).

K-vitamiiniantagonistit ovat edelleen ensisijaisia valintoja potilaille, joilla on mekaaninen tekoläppä, mitraalistenoosi, fosfolipidivasta-aineoireyhtymä tai vaikea perinnöllinen trombofilia.

Suorat peroraaliset hyytymistekijä Xa:n estäjät

Rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani estävät suoraan sekä vapaata että protrombinaasikompleksiin trombosyytin pinnalla sitoutunutta hyytymistekijä Xa:ta. Niiden ominaisuu-

det ja käyttöaiheet esitetään tässä teemanumerossa erillisessä artikkelissa (Kaksonen ja Szanto).

Trombiinin estäjät

Dabigatraanieteksilaatti on peroraalinen aihiolääke, joka estää suoraan sekä vapaata että hyytymään sitoutunutta trombiinia. Sen ominaisuudet ja käyttöaiheet esitetään toisessa tämän teemanumeron artikkelissa (Kaksonen ja Szanto).

Bivalirudiinin ja argatrobaanin vaikutus kohdistuu sekä vapaaseen että hyytymänsisäiseen trombiiniin, ja ne palauttavat trombiinin vaikutusta osittain. Bivalirudiini on synteettinen 20 aminohapon pituinen polypeptidi, hirudiinianalogi, jota annostellaan suonensisäisen latausannoksen jälkeen infuusiona. Bivalirudiinia käytetään erityistapauksissa, kuten HIT-potilailla kardiologisten toimenpiteiden yhteydessä. Argatrobaani on synteettinen suonensisäisenä infuusiona annosteltava L-arginiinijohdos, jonka ainoa käyttöaihe Suomessa on HIT-potilaiden antikoagulaatiohoito.

Fondaparinuuksi

Fondaparinuuksi on ihonalaisesti annosteltava epäsuora hyytymistekijä Xa:n estäjä. Se sitoutuu tiukasti antitrombiiniin, jolloin antitrombiini muuttuu aktivoitua hyytymistekijä Xa:ta sitovaan muotoon. Hepariineista poiketen fondaparinuuksilla ei ole lainkaan trombiinin estovaikutusta. Fondaparinuuksin huippuvaikutus ilmenee 2–3 tuntia pistoksesta ja keskimääräinen puoliintumisaika on 17 tuntia, mikä mahdollistaa kerran vuorokaudessa annostelun.

Fondaparinuuksia käytetään esimerkiksi pinnallisen tai syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian hoitoon, tromboosiprofylaksiassa sekä yhtenä lääkevaihtoehtona NSTEMI- ja UAP-potilailla.

Danaparoidi

Danaparoidi on hepariinin kaltainen heparinoidi, joka koostuu sekoituksesta glykosaminoglykaaneita (hepariinisulfaatti 84 %, dermataanisulfaatti 12 % ja kondroitiinisulfaatti 4 %) (37). Danaparoidin teho perustuu sekä hyytymistekijä Xa:n että trombiinin estoon pääsääntöisesti antitrombiinivaikutuksen kautta ja vähäisemmässä määrin hepariinikofaktori 2:n kautta. Se korvannee PF4-/hepariinikomplekseja trombosyytin pinnalla. Danaparoidin puoliintumisaika on 15 tuntia, ja sitä käytetään ihonalaisesti annosteltuna erityisesti HIT-potilailla. Danaparoidi ei kulkeudu istukan läpi, joten se soveltuu myös raskaana oleville potilaille.

Hepariinit

Hepariinit ovat eripituisten sulfatoitujen hepariiniglykosaminoglykaanien seoksia, jotka sitoutuvat antitrombiiniin ja aiheuttavat sen muodonmuutoksen, mikä inaktivoi palautumattomasti seriiniproteaaseja, kuten trombiinia sekä hyytymistekijöitä Xa, IXa ja XIa. Onnistuneen inaktivoimisen jälkeen hepariini vapautuu jälleen aktiiviseksi.

Fraktioimattoman hepariinin (UFH) molekyyliketjut ovat pidempiä kuin pienimolekyylisen hepariinin (LMWH). Sekä UFH:n että LMWH:n merkittävin vaikutus perustuu antitrombiinin toiminnan tehostamiseen ja siten sekä hyytymistekijä Xa:n että trombiinin estoon. UFH annostellaan yleensä suonensisäisenä jatkuvana infuusiona ja LMWH ihonalaisesti. UFH:n puoliintumisaika on 1–1,5 tuntia ja LMWH:n 3–4 tuntia.

LMWH-valmisteet (daltepariini, enoksapariini ja tintsapariini) eliminoituvat eri tavoin. Daltepariini ja enoksapariini metaboloituvat munuaisten ja tintsapariini sekä UFH maksan kautta. Sekä UFH:aa että LMWH:ta voidaan käyttää tromboosiprofylaksiana tai yhtenä hoitovaihtoehtona muille antikoagulanteille.

Fibrinolyyttiset lääkeaineet (trombolyytit)

Fibrinolyyttiset lääkkeet eli trombolyytit liuottavat verihyytymiä, ja niitä tarvitaan, kun elimistön oma fibrinolyysi on riittämätön verrattuna tromboosin ja hemostaasin voimakkuuteen. Alteplaasi ja tenekteplaasi on tuotettu rekombinanttitekniikalla tPA:sta, joka on luonnollisen fibrinolyyttisen järjestelmän avainentsyymi. tPA muuttaa fibriiniin sitoutuneen plasminogeenin aktiiviseksi plasmiiniksi, joka pystyy pilkkomaan hyytymänsisäistä fibriiniverkkoa ja näin palauttamaan verenvirtauksen.

Alteplaasi (selektiivinen plasminogeenin aktivaattori) aktivoi plasminogeenin tehokkaammin, kun se on sitoutunut hyytymään, mikä tekee siitä erityisen tehokkaan tromboottisissa tapahtumissa. Tenekteplaasi sitoutuu puolestaan tehokkaammin fibriiniin, ja sen vaikutus kestää pidempään verenkierrossa. Tenekteplaasin etuna on myös, että sitä voidaan käyttää suuremmilla annoksilla ja se mahdollistaa yksinkertaisemman annon, usein vain yhden boluksen, mikä tekee hoidosta helpompaa ja nopeampaa.

Viime vuosikymmeninä fibrinolyyttisiä lääkkeitä on käytetty laajalti valtimo- ja laskimotromboembolisten tapahtumien hoitoon. Tällä hetkellä alteplaasi on hyväksytty käytettäväksi akuutin hemodynamiikan romahtamiseen johtaneen suuren kuolemanvaaran keuhkoembolian hoidossa, STEMIssä, akuutissa iskeemisessä aivohalvauksessa sekä tukkeutuneiden keskuslaskimokatetrien hoidossa. Tenekteplaasi on hyväksytty STEMIn hoitoon, ja off label -käyttöä voi harkita alteplaasin vaihtoehtona hemodynamiikan romahtamiseen johtaneessa suuren kuolemanvaaran keuhkoemboliassa, mutta suurentunut verenvuotovaara on huomioitava.

ASSENT-2-RCT-tutkimuksessa vertailtiin tenekteplaasin ja alteplaasin tehokkuutta ja turvallisuutta STEMIn hoidossa (38). Tutkimus osoitti, että tenekteplaasin käyttö voi olla erityisen hyödyllistä potilaille, joilla on korkeampi verenvuotoriski.

PEITHO-RCT-tutkimuksessa vertailtiin tenekteplaasin tehoa ja turvallisuutta akuutin keuhkoembolian hoidossa verrattuna perinteiseen antikoagulaatiohoitoon (39). Tutkimus osoitti, että trombolyytti voi olla tehokas vaihtoehto hemodynaamisesti epävakaiden keuhkoemboliapotilaiden hoidossa mutta verenvuotoriskiä on punnittava huolellisesti erityisesti potilailla, joilla on verenvuotohistoriaa tai muita vuotovaaratekijöitä.

Antikoagulaatiohoidon tulevaisuutta: FXI-estäjät

Uusien antikoagulanttien kehittäminen on keskittynyt ensisijaisesti hyytymiskaskadin kontaktireitin (sisäinen reitti) estoon, ja hyytymistekijä XI (FXI) on noussut esiin mahdollisena lääkekohteena (40). FXI-estäjät vaikuttavat hyytymisjärjestelmän sisäiseen reittiin, joka on tärkeä tromboosin muodostumisessa mutta ei ole yhtä kriittinen fysiologiselle hemostaasille. Tosin hemostaasin käynnistyttyä trombiinin aiheuttama FXI:n

aktivaatio vaikuttaa vain vähän trombiinin tuotannon voimistamiseen, jolloin FXI osallistuu ennen kaikkea muodostuneen hyytymistulpan stabilointiin. Patologisessa tromboosissa sen sijaan FXI ylläpitää ja vahvistaa trombin kasvua.

Teoriassa FXI:n esto tarjoaa siis mahdollisuuden vähentää tromboottisia tapahtumia aiempaa pienemmällä vuotoriskillä. FXI-estäjät vähentävät verenvuotoriskiä hyytymisjärjestelmän valikoivalla estolla: ne säilyttävät kudostekijävälitteisen hemostaasin ja vaikuttavat pääasiassa veritulpan muodostumiseen vaikuttamatta kuitenkaan fibrinolyysijärjestelmään.

FXI-estäjät voidaan jakaa kahteen ryhmään vaikutusmekanisminsa perusteella. Suorat FXI-estäjät sitoutuvat suoraan FXI:hin tai FXIa:han ja estävät sen toimintaa selektiivisesti. Suorat FXI-estäjät voidaan jakaa edelleen kahteen alaryhmään. *Pienet molekyylit*, kuten asundeksiaani (Asundexian) ja milveksiaani (Milvexian) annostellaan suun kautta. Maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 2–4 tuntia lääkkeenoton jälkeen, ja lääkeaineen puoliintumisaika on normaalisti 12–21 tuntia. Sen sijaan *monoklonaaliset vasta-aineet,* kuten abelasimabi (Abelacimab) ja ososimabi (Osocimab) annostellaan ihon alle tai suonensisäisesti kerran kuukaudessa, sillä niiden puoliintumisaika on pitkä, 22–44 vuorokautta.

Epäsuorat FXI-estäjät vaikuttavat FXI:n aktivoitumiseen tai sen tuotantoon. *Antisense-oligonukleotidit (ASOt)*, kuten fesomerseni (Fesomersen) sitoutuvat FXI-mRNA:han ja vähentävät sen tuotantoa maksassa, jolloin FXI-taso veressä laskee. *RNA-häirintä (*siRNA*, small interfering RNA)* kohdistuu FXI-geeniin ja vähentää sen ilmentymistä, mikä johtaa FXI:n pitoisuuden alenemiseen.

Suora oraalinen FXI-estäjä, asundeksiaani, on jo edennyt faasin III tutkimuksiin.

OCEANIC-AF-tutkimuksessa verrattiin asundeksiaania (50 mg kerran päivässä) ja apiksabaania tavanomaisella annostuksella eteisvärinäpotilailla (41). Analyysiin satunnaistettiin 14 830 potilasta, joista 2 493 (16,8 %) oli saanut aiemmin oraalista antikoagulaatiohoitoa enintään 6 viikon ajan ja 1 485 (10,0 %) sai samanaikaisesti verihiutale-estolääkitystä. Keskimäärin 155 päivän seurannan jälkeen havaittiin, että asundeksiaaniryhmässä esiintyi kolme kertaa enemmän aivohalvauksia tai systeemisiä embolioita kuin apiksabaaniryhmässä (1,3 % vs. 0,4 %). Apiksabaaniryhmässä iskeemisten aivohalvausten määrä oli odotettua pienempi. Yksi mahdollinen selitys on muun muassa parempi samanaikaisten sairauksien hoito, kuten eteisvärinän tehokkaampi rytminhallinta. Lisäksi OCEANIC-AF-tutkimuksessa oli mukana aiempia tutkimuksia suurempi osuus eteisvärinäpotilaita, jotka olivat saaneet aiemmin oraalista antikoagulaatiohoitoa. Verenvuotojen ilmaantuvuus oli 0,2 % asundeksiaaniryhmässä ja 0,7 % apiksabaaniryhmässä. Tutkimus keskeytettiin marraskuussa 2023, koska asundeksiaani ei ollut yhtä tehokas kuin apiksabaani iskeemisen aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä.

PACIFIC-Stroke-tutkimuksessa (faasi IIb) arvioitiin asundeksiaanin turvallisuutta ja tehokkuutta akuutin ei-kardioembolisen iskeemisen aivohalvauksen jälkeen kolmella eri annoksella (10 mg, 20 mg tai 50 mg) verrattuna lumelääkkeeseen (42). Asundeksiaanin tehokkuus aivoinfarktien ehkäisyssä ei ollut merkitsevästi parempi kuin plasebolla, mutta turvallisuusprofiili vaikutti lupaavalta. Alaryhmäanalyysit viittasivat siihen, että 50 mg:n annos saattaa vähentää uusien oireisten iskeemisten aivohalvausten ja TIA) riskiä erityisesti potilailla, joilla on ateroskleroosi.

Teoriassa FXI:n esto tarjoaa siis mahdollisuuden vähentää tromboottisia tapahtumia aiempaa pienemmällä vuotoriskillä. FXI-estäjät vähentävät verenvuotoriskiä hyytymisjärjestelmän valikoivalla estolla: ne säilyttävät kudostekijävälitteisen hemostaasin ja vaikuttavat pääasiassa veritulpan muodostumiseen vaikuttamatta kuitenkaan fibrinolyysijärjestelmään.

PACIFIC-AMI-tutkimuksessa (faasi II) arvioitiin asundeksiaanin (10 mg, 20 mg tai 50 mg kerran päivässä vs. lumelääke) turvallisuutta ja tehokkuutta potilailla, joilla oli ollut akuutti sydäninfarkti viimeisten viiden päivän aikana. Kaikki potilaat saivat lisäksi tavanomaista kaksoisverihiutale-estolääkitystä (ASA ja $P2Y_{12}$-estäjä) (43). Asundeksiaanin käyttö ei lisännyt merkitsevästi verenvuotoriskiä verrattuna lumelääkkeeseen. Sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman, sydäninfarktin, aivohalvauksen ja stenttitukoksen ilmaantuvuus oli kaikissa ryhmissä samaa luokkaa. Tutkimus osoitti, että asundeksiaani saattaa tarjota uuden lähestymistavan äskettäin sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden hyytymisenestoon ilman merkittävää verenvuotoriskin lisääntymistä.

Ihon alle kerran kuukaudessa pistettävällä FXI-estäjällä abelasimabilla oli huomattavasti pienempi verenvuodon riski verrattuna rivaroksabaaniin eteisvärinäpotilailla. AZALEA-TIMI 71 tutkimuksessa (faasi IIb) arvioitiin abelasimabin (150 mg, 90 mg tai 20 mg) turvallisuutta ja siedettävyyttä verrattuna rivaroksabaaniin eteisvärinäpotilailla, joilla oli kohtalainen tai korkea aivohalvausriski (44). Ensisijainen päätetapahtuma oli kliinisesti merkittävä tai ei-merkittävä verenvuoto. Abelasimabi vähensi merkitsevästi verenvuotojen esiintyvyyttä rivaroksabaaniin verrattuna. Verenvuotojen ilmaantuvuus (tapahtumat per 100 henkilövuotta) oli 3,2 ja 2,6 abelasimabiryhmissä ja 8,4 rivaroksabaaniryhmässä. Tutkimuksessa 28 potilaalla ilmeni aivohalvaus tai systeeminen embolia. Tapahtumien ilmaantuvuus (per 100 henkilövuotta) oli 1,21 ja 1,36 tapahtumaa abelasimabiryhmissä ja 0,83 rivaroksabaaniryhmässä. Vaikka iskeemisten aivohalvausten määrä oli numeerisesti suurempi abelasimabiryhmissä, ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Meneillään olevissa faasin III tutkimuksissa arvioidaan abelasimabia tromboosin ehkäisyssä ja hoidossa eteisvärinäpotilailla (LILAC-TIMI 76) tai syöpäpotilailla (ASTER ja MAGNO-

LIA) sekä milveksiaanin tehoa ja turvallisuutta eteisvärinäpotilailla (LIBREXIA-AF) tai aivohalvauksen (LIBREXIA-Stroke) tai sepelvaltimokohtauksen (LIBREXIA-ACS) jälkeen.

Lopuksi

Kardiologisten potilaiden hoito on usein tukos- ja vuotoriskin välistä tasapainottelua. Vaikka kliinisessä käytössä olevat lääkkeet ovat pitkälti jo vakiinnuttaneet asemansa, on useita erityisryhmiä ja erityistilanteita, jotka vaativat moniammatillista yhteistyötä sekä tapauskohtaista harkintaa. Teemanumeron seuraavissa artikkeleissa jatketaan tarkemmin antitromboottisten lääkkeiden optimoinnista sairauskohtaisesti eri potilasryhmissä ja hoitotilanteissa.

Mitä tulee antitromboottien tulevaisuudennäkymiin, FXI:n esto vaikuttaa lupaavalta strategialta tromboosin hoitoon. FXI-estäjät etsivät kuitenkin vielä paikkaansa. Vaikka vuotoprofiili on suotuisampi, OCEANIC-AF-tutkimuksen ennenaikainen keskeytyminen osoittanee ainakin, että nykyisin käytössä olevat suorat antikoagulantit ovat ilmeisen tehokkaita eteisvärinän tromboembolisten komplikaatioiden estossa. Vakavan verenvuodon vuosittainen esiintyvyys on kuitenkin 2–3 % eteisvärinäpotilailla, joten kyse on merkittävästä ongelmasta. Meneillään olevat laajamittaiset faasin III kliiniset tutkimukset määrittävät lopulta FXI-estäjien aseman kliinisessä työssä. Nähtäväksi jää, lunastavatko FXI-estäjät lupauksensa tehokkaasta tukoksien estosta suotuisammalla turvallisuusprofiililla. ■

Viitteet

1. Lassila R, Weisel JW. Role of red blood cells in clinically relevant bleeding tendencies and complications. J Thromb Haemost. 2023 Nov;21(11):3024-3032.
2. Döring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil Extracellular Traps Participate in Cardiovascular Diseases: Recent Experimental and Clinical Insights. Circ Res. 2020 Apr 24;126(9):1228-1241.
3. Patrono C, Rodríguez LAG, Landolfi R ym. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. N Engl J Med. 2005 Dec 1;353(22):2373-83.
4. Badimon L, Vilahur G, Rocca B ym. The key contribution of platelet and vascular arachidonic acid metabolism to the pathophysiology of atherothrombosis. Cardiovasc Res. 2021 Jul 27;117(9):2001-2015.
5. Aivoinfarkti ja TIA Käypä hoito -suositus [Internet]. 2024 [viitattu 4. huhtikuuta 2025]. Saatavissa: https://www.kaypahoito.fi/hoi50051.
6. Rocca B, Tosetto A, Betti S ym. A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. Blood. 2020 Jul 9;136(2):171-182.
7. Cavalca V, Rocca B, Veglia F ym. On-pump Cardiac Surgery Enhances Platelet Renewal and Impairs Aspirin Pharmacodynamics: Effects of Improved Dosing Regimens. Clin Pharmacol Ther. 2017 Nov;102(5):849-858.
8. Paikin JS, Hirsh J, Ginsberg JS ym. Once versus twice daily aspirin after coronary bypass surgery: a randomized trial. J Thromb Haemost. 2017 May;15(5):889-896.
9. Parker WAE, Orme RC, Hanson J ym. Very-low-dose twice-daily aspirin maintains platelet inhibition and improves haemostasis during dual-antiplatelet therapy for acute coronary syndrome. Platelets. 2019;30(2):148-157.
10. Spectre G, Arnetz L, Östenson CG ym. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications. Thromb Haemost. 2011 Sep;106(3):491-9.
11. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA ym. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. Eur Heart J. 2018 May 14;39(19):1672-1686f. doi: 10.1093/eurheartj/ehy066. Erratum in: Eur Heart J. 2019 Sep 1;40(33):2784.
12. Allahham M, Lerman A, Atar D ym. Why Not Dipyridamole: a Review of Current Guidelines and Re-evaluation of Utility in the Modern Era. Cardiovasc Drugs Ther. 2022 Jun;36(3):525-532.
13. Gresele P, Momi S, Falcinelli E. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. Br J Clin Pharmacol. 2011 Oct;72(4):634-46.
14. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S ym. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008 Sep 18;359(12):1238-51.
15. Wallentin L. P2Y12 inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. Eur Heart J. 2009 Aug;30(16):1964-77.
16. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR ym. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. N Engl J Med. 2001 Aug 16;345(7):494-502.
17. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH ym. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):2001-15.
18. Wallentin L, Becker RC, Budaj A ym. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
19. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M ym. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1524-1534.
20. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW ym. Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. N Engl J Med. 2013 Apr 4;368(14):1303-13.
21. Steg PG, Bhatt DL, Simon T ym. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. N Engl J Med. 2019 Oct 3;381(14):1309-1320.
22. Alaraajojen tukkiva valtimotauti [Internet]. [viitattu 4. huhtikuuta 2025]. Saatavissa: https://www.kaypahoito.fi/hoi50083#s11.
23. Mega JL, Close SL, Wiviott SD ym. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med. 2009 Jan 22;360(4):354-62.
24. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M ym. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med. 2009 Jan 22;360(4):363-75.
25. Collet JP, Hulot JS, Pena A ym. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. Lancet. 2009 Jan 24;373(9660):309-17.
26. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. Clin Pharmacol Ther. 2022 Nov;112(5):959-967.
27. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F ym. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2020 May 9;395(10235):1487-1495.

28. Davì G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. N Engl J Med. 2007 Dec 13;357(24):2482-94.
29. Patrono C, Morais J, Baigent C ym. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis. J Am Coll Cardiol. 2017 Oct 3;70(14):1760-1776.
30. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ ym. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. JAMA. 2006 Apr 5;295(13):1531-8.
31. Winchester DE, Brearley WD, Wen X ym. Efficacy and safety of unfractionated heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during revascularization for an acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized trials performed with stents and thienopyridines. Clin Cardiol. 2012 Feb;35(2):93-100.
32. Collet JP, Thiele H, Barbato E ym. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367.
33. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A ym. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165.
34. Ibanez B, James S, Agewall S ym. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119-177.
35. Brouwer MA, Verheugt FWA. Oral anticoagulation for acute coronary syndromes. Circulation. 2002 Mar 19;105(11):1270-4.
36. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eleventh Edition. McGraw Hill Professional; 2005. 2047 s.
37. Ibbotson T, Perry CM. Danaparoid: a review of its use in thromboembolic and coagulation disorders. Drugs. 2002;62(15):2283-314.
38. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van De Werf F, Adgey J ym. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Lancet. 1999 Aug 28;354(9180):716-22. doi: 10.1016/s0140-6736(99)07403-6. PMID: 10475182.
39. Meyer G, Vicaut E, Danays T ym. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014 Apr 10;370(15):1402-11.
40. Nolte CH. Factor XI inhibitors - Rising stars in anti-thrombotic therapy? J Neurol Sci. 2024 Sep 15;464:123157. doi: 10.1016/j.jns.2024.123157. Epub 2024 Jul 29. PMID: 39094433.
41. Piccini JP, Patel MR, Steffel J ym. Asundexian versus Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2025 Jan 2;392(1):23-32.
42. Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE ym. Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. Lancet. 2022 Sep 24;400(10357):997-1007.
43. Rao SV, Kirsch B, Bhatt DL ym. A Multicenter, Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Dose-Finding Trial of the Oral Factor XIa Inhibitor Asundexian to Prevent Adverse Cardiovascular Outcomes After Acute Myocardial Infarction. Circulation. 2022 Oct 18;146(16):1196-1206.
44. Ruff CT, Patel SM, Giugliano RP ym. Abelacimab versus Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2025 Jan 23;392(4):361-371.

Sidonnaisuudet

- Tuula Meinander: luentopalkkio (Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Suomen Lääkäriliitto, Suomen Kardiologinen Seura, Bayer Oy, Pihlajalinna Oyj), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Suomen Kardiologinen Seura), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Suomen Kardiologinen Seura, Bayer Oy, Orion Oyj), työsuhde/luottamustoimi (Sivutoimet: Käypä hoito toimittaja, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim; yksityislääkäri, väitöskirjatutkija, Tampereen yliopisto, Oikeuslääketiede; Käyvän hoidon Sepelvaltimotauti-neuvottelukunnan puheenjohtaja; Käyvän hoidon Diabetes-neuvottelukunnan puheenjohtaja; Suomen Lääkäriliiton luottamuslääkäri ja Valtakunnallisen julkishallinnon lääkärit -alaosaston puheenjohtaja, Tampereen Terveyspoliittisen valiokunnan jäsen; Suomen Kardiologisen Seuran Sydänääni-lehden toimittaja ja tromboosijaoksen puheenjohtaja; Guidelines International Network [G-I-N], pohjoismaisen työryhmän jäsen.).

- Timea Szanto: luentopalkkio (Suomen Kardiologinen Seura, Terveystalo, Sobi, Roche, CSL Behring), konsultointi (Takeda, Roche, NovoNordisk, Octapharma, CSL Behring, Sobi Pfizer), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, CSL Behring), työsuhde/luottamustoimi (sivutoimet: Suomen Kardiologisen Seuran tromboosijaoksen sihteeri, Nordic Hemophilia Councilin pohjoismaisen hemofiliatyöryhmän johtokunnan jäsen, Suomen Hemofiliayhdistyksen työryhmän jäsen, Suomen Angiologiayhdistys ry:n jäsen), apuraha (HUS Valtion tutkimusraha 2024, TYH2024310).

Sepelvaltimotautipotilaan verenvuotoriskin arviointi

Henri Kesti, LT, terveyskeskuslääkäri, Keusote
Essi Ryödi, LT, kardiologian ja sisätautien erikoislääkäri, ayl, Tays Sydänsairaala

Tiivistelmä

Sepelvaltimoiden pallolaajennuksen (PCI) jälkeiset suuret verenvuodot lisäävät kuolleisuutta yhtä paljon kuin toimenpiteen jälkeinen sydäninfarkti. Kaksoisverihiutale-estolääkitys (DAPT-hoito) lisää tutkitusti suurten verenvuotojen riskiä lähes saman verran kuin se vähentää iskeemisiä haittatapahtumia, ja verenvuotoriski kasvaa hoidon keston pidentyessä. Vuotoriskin arvioimiseen on kehitetty useita riskiluokituksia, joista ARC-HBR näyttää tällä hetkellä toimivimmalta käytännön työssä. Riskiluokituksiin liittyy kuitenkin puutteita, jotka on hyvä tunnistaa. Uusimpien tutkimustulosten perusteella lyhennetty DAPT-hoito näyttäisi olevan turvallinen myös osalla korkean iskeemisen riskin potilaista, mikä saattaa helpottaa revaskularisaatiopäätöstä hankalissa tilanteissa.

Johdanto

Pallolaajennuksen (PCI) jälkeisten suurten verenvuotojen on todettu lisäävän kuolleisuutta yhtä paljon kuin toimenpiteen jälkeisen sydäninfarktin (1). Punktiokohdan vuotojen merkitys nykyaikaisessa potilasaineistossa on vähentynyt värttinävaltimoreitin käytön myötä. Lisäksi sydäninfarktipotilaiden iskeemiset komplikaatiot ovat vähentyneet tehokkaan antitromboottisen hoidon, stenttiteknologian, toimenpidetekniikoiden, intravaskulaarisen kuvantamisen sekä sekundaariprevention kehityksen ansiosta (2). PCI:n jälkeen sydäninfarktin ja stenttitromboosin estoon aloitettavan kaksoisverihiutale-estolääkityksen (DAPT) on todettu kuitenkin lisäävän verenvuotoriskiä lähes yhtä paljon kuin se vähentää iskeemisiä haittatapahtumia (3). Verenvuotoriski kasvaa DAPT-hoidon pidentyessä (4). Iskeemisiä tapahtumia tehokkaammin ehkäiseviin tikagreloriin ja prasugreeliin liittyy suurempi vuotoriski kuin klopidogreeliin (5, 6).

Vuotoriskin minimointi on nousemassa keskeiseksi osaksi potilaiden hoitoa. Kliinikon on tärkeää osata arvioida etukäteen iskeemisen riskin lisäksi potilaan vuotoriskiä ja suunnitella hoitostrategia niiden mukaan. Satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten (RCT, *randomized controlled trial*) perusteella vaikuttaa siltä, että DAPT-hoidon voi lyhentää turvallisesti kolmeen tai jopa yhteen kuukauteen ja siten vähentää verenvuotoja lisäämättä iskeemisten komplikaatioiden riskiä (7–9). Lyhennetty DAPT-hoito on mahdollinen strategia myös sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen (9), joten PCI-toimenpiteitä tehdään nykyisellään yhä korkeamman vuotoriskin potilaille.

Verenvuotojen vaikeusasteen luokittelu ja kliininen merkitys

PCI:n jälkeisiä vuotokomplikaatioita on luokiteltu tutkimuskirjallisuudessa useilla eri tavoilla, mikä on vaikeuttanut tutkimustulosten vertailua. Nykyään luokitteluun suositellaan Bleeding Academic Research Consortiumin (BARC) määritelmää (10). BARC jakaa vuodot vaikeusasteen perusteella viiteen luokkaan, BARC 1–5 (taulukko 1). PCI-toimenpiteellä hoidetuilla potilailla suurena verenvuotona pidetään luokan BARC 3 tai 5 vuotoja. BARC-luokkien 1–2 vuodot katsotaan pieniksi verenvuodoksi.

Sepelvaltimotautikohtauksen jälkeinen luokan BARC 1 verenvuoto ei näytä lisäävän kuolleisuutta, kun taas BARC 2 luokan vuoto nostaa kuolleisuuden 1,7-kertaiseksi (1). Luokan BARC 3 vuodot ovat kuolleisuuden kannalta erityisen merkittäviä, koska ne lisäävät riskiä yli viisinkertaisesti ja niiden vaikutus ennusteeseen on samansuuruinen kuin sepelvaltimotautikohtauksen jälkeisellä sydäninfarktilla (1). Samankaltaisiin johtopäätöksiin on päädytty myös laajassa meta-analyysissä, jossa suurten verenvuotojen ja sydäninfarktin yhtäläinen ennustevaikutus on tullut esiin (11). Luokan BARC 3 vuodon alaluokilla on vaihteleva ennustevaikutus. BARC 3a -luokan vuoto nostaa kuolleisuutta 2,77-kertaisesti ja 3b-luokan 4,51-kertaisesti, ja 3c-luokan eli intrakraniaalivuodon vaikutus on poikkeuksellisen suuri, sillä se nostaa kuolleisuuden peräti 28,2-kertaiseksi (1).

Taulukko 1. Verenvuotojen vaikeusasteen luokittelu BARC-määritelmän perusteella.

Vuodon luokitus	Määritelmä
BARC 1	– Verenvuoto, joka ei vaadi toimenpiteitä eikä aiheuta potilaan hakeutumista ennakoimattomiin tutkimuksiin, sairaalahoitoon tai terveydenhuollon ammattilaisen antamaan hoitoon.
BARC 2	– Mikä tahansa ilmeinen, toimenpiteitä vaativa verenvuototapahtuma, joka ei täytä tyypin 3, 4 tai 5 kriteerejä mutta täyttää vähintään yhden seuraavista kriteereistä: (1) vaatii terveydenhuollon ammattilaisen antamaa ei-kirurgista lääketieteellistä hoitoa (2) johtaa sairaalahoitoon tai hoitotason nousuun (3) edellyttää lisäarvioita.
BARC 3a	– Ilmeinen verenvuoto, joka aiheuttaa hemoglobiinin laskua 30–49,99 g/l. – Mikä tahansa verensiirto ilmeisen verenvuodon yhteydessä.
BARC 3b	– Ilmeinen verenvuoto, joka aiheuttaa hemoglobiinin laskua ≥ 50 g/l. – Sydäntamponaatio. – Verenvuoto, joka vaatii kirurgista toimenpidettä verenvuodon hallitsemiseksi (pois lukien hammas-, nenä-, iho- tai peräpukamavuodot). – Verenvuoto, joka vaatii laskimonsisäistä vasoaktiivista lääkitystä.
BARC 3c	– Intrakraniaalivuoto (ei sisällä mikrovuotoja tai hemorragista transformaatiota). – Silmäverenvuoto, joka vaarantaa näkökyvyn.
BARC 4	– Ohitusleikkaukseen liittyvä verenvuoto (ei käsitellä tässä artikkelissa).
BARC 5a	– Todennäköisesti kuolemaan johtanut verenvuoto. Ei ruumiinavauksella tai kuvantamistutkimuksella varmistettua diagnoosia, mutta kliinisesti epäilyttävä.
BARC 5b	– Varmasti kuolemaan johtanut verenvuoto. Ilmeinen verenvuoto tai varmistus ruumiinavauksella tai kuvantamistutkimuksella.

BARC = Bleeding Academic Research Consortium
Yksinkertaistettu määritelmä. Tarkka määritelmä alkuperäisjulkaisussa (10).

Taulukko 2. ARC-HBR-riskiluokituksen pää- ja sivukriteerit (14). Potilas kuuluu korkean vuotoriskin ryhmään, mikäli vähintään yksi pääkriteeri tai kaksi sivukriteeriä täyttyy.

Pääkriteerit	Sivukriteerit
	Ikä ≥ 75 v.
Pitkäaikainen antikoagulaatiohoidon tarve	
Vaikea tai loppuvaiheen krooninen munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min)	Keskivaikea krooninen munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–59 ml/min)
Hb < 110 g/l	Hb 110–129 g/l (miehet) tai 110–119 g/l (naiset)
Spontaani sairaalahoitoa ja/tai verensiirtoa vaatinut vuoto kuluneiden 6 kk:n sisään (ei ICH)	Spontaani sairaalahoitoa ja/tai verensiirtoa vaatinut vuoto kuluneiden 12 kk:n sisään (ei ICH)
Keskivaikea tai vaikea trombosytopenia (B-Trom < 100 x 10^9/l)	
Vuototaipumukselle altistava perinnöllinen tai hankittu sairaus/tila	
Maksakirroosi, johon liittyy kohonnut porttilaskimopaine	
	Tulehduskipulääkkeiden tai steroidien pitkäaikainen käyttö
Aktiivinen maligniteetti (diagnoosi kuluneiden 12 kk:n sisällä tai aktiiviset syöpähoidot) sis. melanoman, mutta ei muita ihosyöpiä	
Aiempi spontaani ICH Aiempi traumaattinen ICH kuluneiden 12 kk:n sisään Aivojen alueen arteriavenoosimalformaatio Vähäistä laajempi iskeeminen aivohalvaus kuluneiden 6 kk:n sisään (NIHSS-pisteet ≥ 5)	Mikä tahansa iskeeminen aivohalvaus, joka ei täytä pääkriteeriä
Välttämätön merkittävä kirurginen toimenpide tulevan DAPT-hoidon aikana	
Äskettäinen (< 30 vrk:n sisään) merkittävä trauma tai kirurginen toimenpide	

ICH = intrakraniaalivuoto (intracranial hemorrhage)

Vuotoriskin arviointi

Hyvän hoidon kannalta keskeistä on tunnistaa ne korkean vuotoriskin potilaat, jotka hyötyvät lyhennetystä DAPT-hoidosta. Euroopan kardiologinen seura ESC sekä Käypä hoito suosittelevat vuotoriskin arvioon käytettäväksi ARC-HBR-kriteereitä (taulukko 2) (12, 13). Kriteeristö on laadittu kirjallisuuskatsauksen ja asiantuntijalausunnon pohjalta (14).

ARC-HBR-riskiluokituksen mukaan korkea vuotoriski tarkoittaa ≥ 4 %:n vuotuista suurten verenvuotojen (BARC-tyypit 3 tai 5 [10]) riskiä tai ≥ 1 %:n intrakraniaalivuodon (ICH) riskiä. Riskiluokitus jaottelee potilaat korkean vuotoriskin ja ei-korkean vuotoriskin ryhmiin kliinisten kriteerien perusteella. Potilas kuuluu korkean vuotoriskin ryhmään, mikäli vähintään yksi pääkriteeri tai kaksi sivukriteeriä täyttyy.

Aiemmin käytössä ollut työkalu vuotoriskin arviointiin on PRECISE-DAPT-pisteytys, joka kehitettiin ennustamaan sairaalajakson jälkeisiä verenvuotoja (15). PRECISE-DAPT arvioi vuotoriskiä iän, hemoglobiinipitoisuuden, glomerulusten suodatusnopeuden (GFR, *glomerular filtration rate*), leukosyyttitason ja aiempien vuotojen perusteella. Riskiluokitus on helppokäyttöisempi kuin tuoreempi ARC-HBR mutta sisältää siihen nähden muutamia puutteita. PRECISE-DAPT-pisteytyksen pohjana olevan tutkimuksen populaatiosta suljettiin pois muun muassa antikoaguloidut potilaat. Ennustettavat vuodot luokiteltiin TIMI-määritelmän mukaan, joka ei ole enää ensisijainen menetelmä vuotojen arviointiin. Toisaalta PRECISE-DAPT-pisteytyksen vahvuuksiksi voidaan katsoa jatkuvien muuttujien käyttö niin kokonaispisteytyksessä kuin osatekijöissäkin. Hiljattain on kehitetty uusi vuotoriskiluokitus, PRECISE-HBR, joka yhdistelee elementtejä molemmista aiemmista työkaluista ja jonka on todettu tarjoavan marginaalista parannusta ennustekykyyn (16). Luokitus sisältää kaikki PRECISE-DAPT-pisteytyksen muuttujat (joista ikä, hemoglobiini, GFR ja aikaisempi verenvuoto ovat yhteisiä ARC-HBR-kriteeristön kanssa) sekä antikoagulanttien käytön ja loput ARC-HBR-kriteerit niputettuna yhdeksi muuttujaksi (sulkien pois aiemman aivoinfarktin, joka ei ollut yhteydessä vuotoriskiin). Aika näyttää, miten uusi luokitus suoriutuu muissa tutkimuspopulaatioissa.

Korkean vuotoriskin esiintyvyys

Korkean vuotoriskin esiintyvyys on ARC-HBR-kriteeristön mukaan arvioituna eurooppalaisissa PCI-rekistereissä noin 30–35 % (17–19). Bern PCI -rekisterin mukaan stabiilin sepelvaltimotaudin vuoksi pallolaajennukseen päätyneistä potilaista

Taulukko 3. Korkean vuotoriskin esiintyvyys sekä suurten verenvuotojen ilmaantuvuus vuoden seurannassa eurooppalaisissa aineistoissa.

Referenssi	Datan lähde	Potilasjoukko	HBR:n prevalenssi	Luokan BARC 3 tai 5 vuotojen ilmaantuvuus 1 vuoden seurannassa, % (HBR-ryhmä vs. ei-HBR-ryhmä)
Corpataux 2020*(17)	Bern PCI rekisteri (Sveitsi)	ACS ja CCS (PCI)	34,7 %	7,9 vs. 2,5 HR 3,18 (CI 2,72–3,72)
Abu-Assi 2022*(18)	CardioCHUVI-rekisteri (Espanja)	ACS (PCI)	29,5 %	9,4 vs. 1,3 HR 7,3 (CI 5,1–10,4)
Kesti 2024*(22)	VSSHP:n tietoallas	STEMI (valikoimaton ε)	42,7 %	10,1 vs. 3,49 # HR 3,01 (CI 1,97–4,61)
Doomun 2021*(19)	Cardio-Fribourg-rekisteri (Sveitsi)	ACS ja CCS (PCI)	32,7 %	9,0 vs. 1,4 -
Lim 2025**(23)	Ruotsin kansalliset rekisterit	ACS ja CCS (PCI)	27 %	7,1 vs. 2,3 δ HR 3,21 (CI 2,47–4,17)

* Alkuperäinen ARC-HBR-kriteeristö tai vähäisiä muokkauksia.

** Runsaasti muokattu ARC-HBR-kriteeristö (useita kriteereitä muokattu, antikoagulanttien käyttäjät poistettu).

ε Vuotojen ilmaantuvuus PCI:llä hoidetussa populaatiossa on samaa luokkaa (Kesti ym. 2025 [24]).

PCI:n punktiokohdan vuotoja ei laskettu.

δ Päätetapahtumat perustuvat suurelta osin ICD-diagnoosikoodeihin.

HBR = korkea vuotoriski (high bleeding risk), BARC = Bleeding Academic Research Consortium (suuri verenvuoto), PCI = pallolaajennus, ACS = sepelvaltimotautikohtaus, CCS = stabiili sepelvaltimotauti.

39 % ja sepelvaltimotautikohtauksen sairastaneista 31 % kuului korkean vuotoriskin ryhmään (20). Kyseessä on prospektiivinen rekisteri, johon sisältyi Bernin yliopistollisen sairaalan PCI-potilaat vuosilta 2009–2018. Toisaalta valikoimattomista sairaalaan sepelvaltimotautikohtauksen vuoksi tulevista potilaista yli 40 %:lla vuotoriski on korkea niin Suomessa kuin muuallakin Euroopassa (21, 22).

Yksittäisten ARC-HBR-kriteerien esiintyvyydessä on huomattavaa vaihtelua. Vähintään 75 vuoden ikä, munuaisten vajaatoiminta, anemia sekä antikoagulanttien käyttö ovat yleisesti täyttyviä kriteerejä sepelvaltimotautipotilailla, mutta esimerkiksi maksakirroosi, trombosytopenia, hiljattain sattunut aikaisempi vuoto sekä viimeaikainen suuri leikkaus tai trauma ovat harvinaisempia (17, 22). On syytä huomioida, että osassa ARC-HBR- validointitutkimuksista yksittäisiä kriteerejä on muokattu tai jätetty arvioimatta johtuen rekisteridatan rajoitteista. Tämä voi johtaa korkean vuotoriskin esiintyvyyden aliarvioimiseen ja toisaalta vähentää validoinnin luotettavuutta vuotojen ennustamisen kannalta.

Eurooppalaisissa aineistoissa korkean vuotoriskin potilailla on yli kolminkertainen riski saada suuri verenvuotokomplikaatio vuoden seurannan aikana

ARC-HBR-luokituksen toimivuus vuotojen ennustamisessa

ARC-HBR-kriteeristö tunnistaa hyvin potilaat, joilla yhden vuoden seurannassa tapahtuvien suurten verenvuotojen ilmaantuvuus ylittää 4 % (17, 18). Eurooppalaisissa aineistoissa korkean vuotoriskin potilailla on yli kolminkertainen riski saada suuri verenvuotokomplikaatio vuoden seurannan aikana (taulukko 3).

Huomionarvoista on, että yksittäisten ARC-HBR-kriteerien vaikutus vuotoriskiin on vaihtelevaa. Olennaista on ymmärtää, kuinka kriteerien toimivuutta arvioidaan kirjallisuudessa. Yleisin menetelmä juontaa juurensa korkean vuotoriskin määritelmästä.

Pääkriteeriin tulisi riskipisteytyksen määritelmän mukaan liittyä jo yksinäänkin esiintyessään vähintään 4 %:n BARC 3- tai BARC 5 luokan vuotoriski tai vähintään 1 %:n ICH-riski vuoden aikana. Yksittäisen riskitekijän merkitystä arvioitaessa tutkimuspopulaatiosta valitaan pelkästään ne potilaat, joilla arvioitavan vuotoriskitekijän kriteeri täyttyy, mutta mikään muu ARC-HBR-kriteeri ei täyty. Sitten samassa joukossa tarkastellaan vuoden aikana sattuvien verenvuotojen kumulatiivista ilmaantuvuutta. Jos luokan BARC 3 tai 5 -vuotojen ilmaantuvuus on ≥ 4 % tai ICH:n ilmaantuvuus ≥ 1 %, toimii kriteeri pääkriteerin tavoin. Suurimmassa osassa tutkimuksista pääkriteerit ylittävät nämä raja-arvot. Toisaalta osa sivukriteereistäkin saattaa yltää näihin vuotorajoihin (25).

Sivukriteereistä varsinkin vähintään 75 vuoden ikä ja munuaisten vajaatoiminta (GFR 30–59,99 ml/min) täyttävät usein pääkriteerin määritelmän, joten kyseiset kriteerit täyttävää potilasta tulisi käsitellä korkean vuotoriskin potilaana (25). Tutkimuskohtaista vaihtelua esiintyy edelleen siinä määrin, ettei yleistettäviä johtopäätöksiä kriteerien uudelleen luokittelusta voida tehdä.

ARC-HBR-kriteeristön mukaan korkeaan vuotoriskiin luokitelluilla potilailla on ollut tutkimuksissa johdonmukaisesti myös suurentunut iskeeminen riski verrattuna ei korkean vuotoriskin potilaisiin. Ajankohtaisen tiedon valossa näyttää siltä, että tällaisissa tapauksissa voi olla parempi priorisoida vuotoriskin hallintaa.

Yksittäisten kriteerien painoarvossa vuotoriskitekijöinä on hyvinkin suuria eroja. Suuressa rekisteritutkimuksessa kahteen yleiseen pääkriteeriin, antikoagulanttien käyttöön ja munuaisten vajaatoimintaan (GFR < 30 ml/min), assosioituvat suurten vuotojen ilmaantuvuudet olivat vuoden seurannassa 5,9% ja 12,8% (26). Kumman tahansa kriteerin täyttävä potilas luokittuu korkean vuotoriskin potilaaksi, mutta todellisuudessa jälkimmäisessä tapauksessa vuotoriski on yli kaksinkertainen, mikä osoittaa dikotomisen vuotoriskiluokituksen ongelmallisuuden. Tämän lisäksi kriteeristö ei huomioi kasautuvien kriteerien vaikutusta. On osoitettu, että suurten vuotojen ilmaantuvuudet potilailla, jotka täyttivät korkean vuotoriskin määritelmän (1 pääkriteeri tai 2 sivukriteeriä) kerran, kaksi kertaa tai kolme kertaa, olivat 5,98%, 8,60% ja 12,29% (17). Korkean vuotoriskin ryhmä on siis todellisen vuotoriskin näkökulmasta hyvin heterogeeninen. On mahdollista, että tulevaisuudessa tutkimustiedon lisääntyessä riskiluokitusta kehitetään siten, että eri riskitekijät saavat eri painoarvon (1 piste vs. 2 pistettä jne.) ja kasautuvien kriteerien vaikutus huomioidaan, mutta tällä hetkellä tämä jää kliinikon harteille.

ARC-HBR-kriteeristön ulkopuolisia mahdollisia vuotoriskitekijöitä käsitellään harvoin ARC-HBR-validointitutkimuksissa. Kun sekoittavat tekijät huomioidaan, vain harvat ARC-HBR-kriteerit ovat itsenäisiä vuotoriskitekijöitä. Munuaisten vajaatoiminta, anemia ja antikoagulaatio jäävät usein merkitseviksi, mutta vaihtelua esiintyy riippuen tutkimuspopulaatioista (22, 27–29). Toisaalta on tunnistettu kriteeristöön kuulumattomia merkittäviä vuotoriskitekijöitä, kuten alhainen paino ja sepelvaltimotautikohtaus sepelvaltimotaudin ilmenemismuotona (29).

Hiljattain suomalaisessa tutkimuksessa todettiin ARC-HBR-kriteereistä iän, anemian, munuaisten vajaatoiminnan sekä aktiivisen maligniteetin ennustavan vuotoja STEMI-potilailla (22). Kriteeristön ulkopuolisiksi vuotoriskitekijöiksi tunnistettiin tupakointi ja kohonnut leukosyyttitaso. Aktiivisesti tupakoivilla suuren verenvuodon riski oli kolminkertainen verrattuna niihin, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet. Mikäli aktiivinen tupakointi olisi huomioitu tutkimuksessa vuotoriskitekijänä, yli 40 % ei-korkean vuotoriskin ryhmän potilaista olisi luokiteltu korkean vuotoriskin ryhmään. Hoitosuositusten mukainen vuotoriskiarvio ei siis tässä tutkimuksessa tunnistanut suurta joukkoa korkean vuotoriskin potilaista. Vastaavia tuloksia tupakoinnista vuotoriskiä lisäävänä tekijänä on saatu suuressa ruotsalaisessa rekisteritutkimuksessa, jossa etsittiin riskitekijöitä sydäninfarktin jälkeisille suolistoverenvuodoille (30). Tutkimuksessa ei arvioitu ARC-HBR-kriteereitä.

Sepelvaltimotaudin ilmenemismuoto ja vuotoriski

Sepelvaltimotaudin ilmenemismuodolla saattaa olla merkitystä vuotoriskiä arvioitaessa. Vuotoriski näyttäisi vaihtelevan sen mukaan, onko kyseessä stabiilia tautia sairastava potilas vai sepelvaltimotautikohtaus, siten, että jälkimmäiseen assosioituu suurempi vuotoriski (28). ARC-HBR-konsensus tiedosti, että sepelvaltimotautikohtauksen yhteydessä vuotoriski on suurempi, mutta sen ajateltiin johtuvan intensiivisemmästä hyytymistä estävästä hoidosta. Myöhemmin on kuitenkin osoitettu, että sydäninfarkti on itsenäinen vuotoriskitekijä. Yli 17 000:n PCI:llä hoidetun potilaan aineistossa sepelvaltimotautikohtaukseen liittyi sekoittavien tekijöiden huomioimisen jälkeen suurempi vuotoriski kuin krooniseen tautiin (HR 1,21, CI 1,01–1,43, vuotojen 1 vuoden ilmaantuvuus 4,97% vs. 3,60%) (20). Vuotoriski kasvoi kohtauksen vaikeusasteen mukaan. Stabiiliin tautiin verrattuna epästabiili angina pectoris ei kuitenkaan lisännyt vuotoriskiä, mutta NSTEMI:in liittyi 1,26-kertainen riski (CI 1,04–1,53) ja STEMI:in 1,92-kertainen riski (CI 1,59–2,31). Tarkemmin analysoituna suurentunut vuotoriski liittyi nimenomaan muihin kuin punktiokohdan vuotoihin, jotka sattuivat ensimmäisten 30 vuorokauden aikana PCI:stä (HR 2,08, CI 1,60–2,70).

Vastaavanlaisia tuloksia akuutin vaiheen vaikutuksesta on julkaistu myös muista PCI-populaatioista (31). Osassa aikaisemmista vuotoriskiluokituksista, kuten PRECISE-DAPT-riskiluokituksessa, taudin ilmenemismuoto ei ollut yhteydessä vuotoriskiin (15). Tämä voi osittain selittyä edellä mainitulla ajallisella yhteydellä, sillä PRECISE-DAPT-riskiluokituksessa keskityttiin pidempiaikaisiin vuotoihin. Toisaalta lyhytaikaisia vuotoja ennustavissa malleissa sydäninfarkti on säilynyt merkitsevänä riskitekijänä (32).

Korkea vuotoriski ja korkea iskeeminen riski

ARC-HBR-kriteeristön mukaan korkeaan vuotoriskiin luokitelluilla potilailla on ollut tutkimuksissa johdonmukaisesti myös suurentunut iskeeminen riski verrattuna ei korkean vuotoriskin potilaisiin. Riskin suuruus vaihtelee päätetapahtuman mukaan, mutta esimerkiksi sydäninfarktin riski on noin 1,5-kertainen ja suurten kardiovaskulaari- tai aivoverenkiertotapahtumien (MACCE) riski 1,8–2,5-kertainen (17, 18, 26). Onko vuotoriskiluokittelu DAPT-hoidon intensiteettiä suunniteltaessa täysin merkityksetöntä, kun tunnistetaan potilasjoukko, jolla molempien vastakkaisten komplikaatioiden riski on korkea? Ajankohtaisen tiedon valossa näyttää siltä, että tällaisissa tapauksissa voi olla parempi priorisoida vuotoriskin hallintaa.

PRECISE-DAPT-pisteytyksen validoinnin yhteydessä tehtiin retrospektiivinen analyysi satunnaistetuista DAPT-tutkimuksista (15). Tutkijat vertailivat eri DAPT-kestojen turvallisuutta eri vuotoriskiluokissa. Tulosten perusteella ≥ 12 kuukauden DAPT-hoito lisäsi verenvuotoja vain korkeaan vuotoriskiin luokitelluilla potilailla ilman hyötyä iskeemisten tapahtumien ehkäisyssä. Ei korkean vuotoriskin ryhmässä ≥ 12 kuukauden DAPT-hoito ei puolestaan lisännyt vuotoja, mut-

ta tutkimuksessa havaittiin iskeemisen riskin vähenemä. Toisessa vastaavassa RCT-aineistoja yhdistävässä tutkimuksessa korkean iskeemisen riskin potilailla analysoitiin vuotoriskiluokittelun vaikutusta hoidon turvallisuuteen (korkean iskeemisen riskin määritelmänä oli kompleksinen PCI) (33). Pitkä DAPT-hoito lisäsi verenvuotoja vain korkean vuotoriskin potilailla, ja tässä ryhmässä iskeemistä hyötyä ei tullut riippumatta siitä, oliko potilaan iskeeminen riski korkea vai ei.

Satunnaistetussa MASTER DAPT -tutkimuksessa verrattiin PCI:n jälkeistä lyhennettyä DAPT-hoitoa (mediaani 34 päivää) vähintään 3 kuukautta kestävään hoitoon (mediaani 193 päivää) (8). Tutkimukseen sisällytettiin pääosin ARC-HBR-kriteerien mukaisia korkean vuotoriskin potilaita. Lisänä käytettiin PRECISE-DAPT-pisteytystä. Poissulkukriteerejä oli vähän, minkä vuoksi tutkimuspopulaatioon sisältyy myös korkean iskeemisen riskin potilaita (50 %:lla sepelvaltimotautikohtaus, 30 %:lla diabetes, 19 %:lla aikaisempi sydäninfarkti). Tuloksena oli, ettei lyhennetty DAPT-hoito toiminut pitkää huonommin yhdistelmäpäätetapahtuman (vuodot ja iskeemiset tapahtumat) sekä MACCE:n suhteen ja vähensi vuotoja vuoden seurannassa. Alaryhmäanalyysissä todettiin tulosten pysyvän ennallaan korkean iskeemisen riskin alaryhmässä (kompleksinen PCI ja/tai sepelvaltimotautikohtaus) (34).

Tosielämässä potilaiden riskiprofiilit saattavat poiketa merkittävästi tutkimuspotilaista ja iskeemiset riskitekijät kasautuvat yksittäisille potilaille. Monissa viimeaikaisissa DAPT-hoidon kestoa tarkastelevissa tutkimuksissa aineistosta on suljettu pois potilaat, jotka saavat päätetapahtuman 1–3 kuukauden kuluessa ennen satunnaistamista (7, 8). Täten kaikista suurimman riskin potilaat (jotka saavat komplikaation nopeasti toimenpiteen jälkeen) ovat tutkimuksissa aliedustettuina. Esimerkiksi suomalaisessa STEMI-aineistossa PCI:n jälkeinen MACCE:n ilmaantuvuus oli yli kolminkertainen verrattuna ULTIMATE DAPT -tutkimukseen (24, 35).

Yhteenveto

Vuotoriskin arvioiminen ja yhteensovittaminen iskeemisen riskin kanssa on kliinisessä työssä vaativaa. Tutkimustuloksia vuotoriskin arvioinnista on tullut nopeaan tahtiin, ja arviointi on onneksi tehostunut. Kuitenkin tämänhetkinen dikotominen vuotoriskiluokitus sisältää myös puutteita, ja sen käyttö edellyttää laajaa perehtymistä potilaan esitietoihin sekä tuoreisiin tutkimustuloksiin. Siten riskiluokituksen käyttö vuotoriskin arvioinnissa voi olla haastavaa, etenkin akuutisti revaskularisaatiota vaativissa tilanteissa tai toisaalta lähetteellä elektiiviseen toimenpiteeseen tulevilla potilailla, joiden esitiedot saattavat olla puutteellisia tai joiden tilanne on voinut muuttua odotusaikana.

Korkean vuotoriskin potilaan kohdalla vuotoriskin hallintaan on hyvä kiinnittää huomiota myös toimenpidettä tehtäessä. Lääkepallon käyttö soveltuvissa kohdin, stenttitrombiriskin pienentäminen hoitamalla pelkkä syyllisahtauma sekä PCI-tuloksen optimoiminen intravaskulaarisella kuvantamisella voivat vähentää iskeemistä riskiä DAPT-hoidon lyhentyessä. DAPT-hoidon keston lyhentäminen näyttää olevan turvallista suurella osalla potilaista, mutta esimerkiksi STEMI-potilaat ovat aliedustettuna RCT-tutkimuksissa ja tosielämän potilasaineistoissa iskeemisiä komplikaatioita tulee todennäköisesti enemmän.

Riskiluokituksen käyttö vuotoriskin arvioinnissa voi olla haastavaa, etenkin akuutisti revaskularisaatiota vaativissa tilanteissa.

Tässä artikkelissa esiteltyä vuotoriskin arvioinnin kriteeristöä voidaan pitää ohjenuorana, mutta yksilöllinen arviointi jää edelleen kliinikolle. Tulevaisuudessa vuotoriskiluokittelu kehittyy varmasti edelleen ja esimerkiksi tuore PRECISE-HBR-kriteeristö vaikuttaisi alustavien havaintojen perusteella varsin lupaavalta. ■

Viitteet

1. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, ym. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: Lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017;38(11):804-810.
2. Simonsson M, Wallentin L, Alfredsson J, ym. Temporal trends in bleeding events in acute myocardial infarction: insights from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*. 2020;41(7):833-843.
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, ym. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(7):494-502.
4. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, ym. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1618.
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, ym. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045-1057.
6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, ym. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(20):2001-2015.
7. Mehran R, Baber U, Sharma SK, ym. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):2032-2042.
8. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, ym. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(18):1643-1655.
9. Valgimigli M, Hong SJ, Gragnano F, ym. De-escalation to ticagrelor monotherapy versus 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with and without acute coronary syndromes: a systematic review and individual patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2024;404(10456):937-948.
10. Mehran R, Rao S V., Bhatt DL, ym. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-2747.

11. Piccolo R, Oliva A, Avvedimento M, ym. Mortality after bleeding versus myocardial infarction in coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *EuroIntervention*. 2021;17(7):550-560.
12. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, ym. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826.
13. Sepelvaltimotautikohtaus. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuranasettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2022 (viitattu 17.02.2025). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi. Sepelvaltimotautikohtaus. Käypä hoito -suositus.
14. Urban P, Mehran R, Colleran R, ym. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019;40(31):2632-2653.
15. Costa F, van Klaveren D, James S, ym. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *The Lancet*. 2017;389(10073):1025-1034.
16. Gragnano F, van Klaveren D, Heg D, ym. Derivation and Validation of the PRECISE-HBR Score to Predict Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. Published online October 27, 2024.
17. Corpataux N, Spirito A, Gragnano F, ym. Validation of high bleeding risk criteria and definition as proposed by the academic research consortium for high bleeding risk. *Eur Heart J*. 2020;41(38):3743-3749.
18. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubín S, Cespón Fernández M, ym. Applicability of the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk in acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2022;75(5):375-383.
19. Doomun D, Doomun I, Schukraft S, ym. Ischemic and Bleeding Outcomes According to the Academic Research Consortium High Bleeding Risk Criteria in All Comers Treated by Percutaneous Coronary Interventions. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:620354.
20. Gragnano F, Spirito A, Corpataux N, ym. Impact of clinical presentation on bleeding risk after percutaneous coronary intervention and implications for the ARC-HBR definition. *EuroIntervention*. 2021;17(11):E898-E909.
21. Cordero A, Escribano D, García-Acuña JM, ym. Long-term bleeding risk vs. mortality risk in acute coronary syndrome patients according to the 2019 ARC-HBR definition. *Thromb Res*. 2020;196:516-518.
22. Kesti H, Mattila K, Jaakkola S, ym. Performance of the ARC-HBR criteria in ST-elevation myocardial infarction. Significance of smoking as an additional bleeding risk factor. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. Published online November 30, 2024:qcae104.
23. Lim CE, Simonsson M, Pasternak B, ym. Discordance and Performance of the ARC-HBR and PRECISE-DAPT High Bleeding Risk Definitions After Coronary Stenting. *JACC Cardiovasc Interv*. Published online January 22, 2025.
24. Kesti H, Mattila K, Jaakkola S, ym. Impact of high bleeding risk and associated risk factors on major adverse cardiovascular or cerebrovascular events in primary percutaneous coronary intervention treated ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2025;422:132986.
25. Silverio A, Di Maio M, Buccheri S, ym. Validation of the academic research consortium high bleeding risk criteria in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis of 10 studies and 67,862 patients. *Int J Cardiol*. 2022;347:8-15.
26. Kang J, Yun J, Park KW, ym. Long-term outcomes of high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention: a Korean nationwide registry. *Eur Heart J*. Published online July 23, 2024:ehae462.
27. Ueki Y, Bär S, Losdat S, ym. Validation of the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) criteria in patients undergoing percutaneous coronary intervention and comparison with contemporary bleeding risk scores. *EuroIntervention*. 2020;16(5):371-379.
28. Nicolas J, Beerkens F, Cao D, ym. Performance of the academic research consortium high-bleeding risk criteria in patients undergoing PCI for acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53(1):20-29.
29. Nakamura M, Kadota K, Nakao K, ym. High bleeding risk and clinical outcomes in East Asian patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PENDULUM registry. *EuroIntervention*. 2021;16(14):1154-1162.
30. Sarajlic P, Simonsson M, Jernberg T, ym. Incidence, associated outcomes, and predictors of upper gastrointestinal bleeding following acute myocardial infarction: a SWEDEHEART-based nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(5):483-491.
31. Natsuaki M, Morimoto T, Shiomi H, ym. Effects of Acute Coronary Syndrome and Stable Coronary Artery Disease on Bleeding and Ischemic Risk after Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation Journal*. 2021;85(11):1928-1941.
32. Mehta SK, Frutkin AD, Lindsey JB, ym. Bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the development of a clinical risk algorithm from the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(3):222-229.
33. Costa F, Van Klaveren D, Feres F, ym. Dual Antiplatelet Therapy Duration Based on Ischemic and Bleeding Risks After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):741-754.
34. Valgimigli M, Smits PC, Frigoli E, ym. Duration of antiplatelet therapy after complex percutaneous coronary intervention in patients at high bleeding risk: a MASTER DAPT trial sub-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(33):3100-3114.
35. Ge Z, Kan J, Gao X, ym. Ticagrelor alone versus ticagrelor plus aspirin from month 1 to month 12 after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes (ULTIMATE-DAPT): a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *The Lancet*. 2024;403(10439):1866-1878.

Sidonnaisuudet

- Henri Kesti: apuraha (Valtion tutkimusrahoitus Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirille, Turunmaan Duodecim-seura, Ida Montinin säätiö, Turun yliopiston yhdistetty tutkimusapurahasto, Lääketieteen lisensiaatti Paavo Ilmari Ahvenaisen säätiö, Aarne ja Aili Turusen säätiö)
- Essi Ryödi: ei aiheeseen liittyviä sidonnaisuuksia.

Ilmoitus

Hyytymiseneston optimointi sepelvaltimotoimenpiteissä

Antti Eranti, LT, dosentti, kardiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri, Siun Sote, Sydänkeskus
Antti Ylitalo, LT, dosentti, kardiologian ja sisätautien erikoislääkäri, vastuualuejohtaja, Tyks Sydänkeskus

Tiivistelmä

Pallolaajennustoimenpiteissä sepelvaltimon sisäkalvo repeää ahtaumaa laajennettaessa ja sisäkalvon alta paljastuu trombogeenistä materiaalia. Sepelvaltimoahtauma ja endoteelin repeämät huonontavat verenvirtausta, jonka palauttaminen toimenpiteellä on ensisijainen tavoite hyytymien synnyn ehkäisyssä. Käytettävät välineet voivat myös hidastaa verenvirtausta suonessa toimenpiteen aikana ja lisätä tromboosia. Usein myös päädytään trombogeenisen implantin (yleisimmin lääkestentin) asennukseen. Näistä syistä toimenpiteen aikana tarvitaan verihiutale-estäjiä ja antikoagulantteja. Tosielämän potilaista osa on verenvuotovaarassa, ja käytettävissä olevien lääkkeiden tuntemus on tärkeää mahdollisimman turvallisen hoidon toteuttamiseksi. Sepelvaltimotoimenpiteessä rutiinilääkitys koostuu kolmen lääkkeen yhdistelmästä: verihiutaleiden toimintaa estetään aspiriinilla sekä P2Y12-estäjällä ja hyytymiskaskadia antikoagulantilla. Toisinaan, trombikuorman ollessa suuri, käytetään myös glykoproteiini IIb/IIIa-estäjiä. Nämä hoitovaihtoehdot on kuvattu taulukossa 1.

Aspiriini

Aspiriini sitoutuu pysyvästi verihiutaleiden syklo-oksygenaasientsyymiin ja siten estää verihiutaleiden tromboksaani-A2-muodostusta. Vaikutus jatkuu läpi verihiutaleen eliniän. Tyypillinen latausannos on 250 mg, ja se annetaan, kun on tehty akuutin koronaarisyndrooman työdiagnoosi tai kroonisessa koronaarisyndroomassa viimeistään, kun tehdään päätös sepelvaltimotoimenpiteestä. Suonensisäisessä annostelussa vaikutus alkaa noin viidessä minuutissa ja suun kautta annosteltaessa jonkin verran hitaammin (1). Käytännössä kroonista koronaarisyndroomaa epäiltäessä lääkitys kannattaa aloittaa 100 mg:n ylläpitoannoksella viikkoa ennen koronaariangiografiaa tai latausannoksella toimenpidepäivän aamuna, mikäli lääke ei ole jo käytössä.

ADP-reseptorisalpaajat

Klopidogreeli

Klopidogreeli on aihiolääke, joka metaboloituu maksassa kahdessa vaiheessa erilaisiksi metaboliiteiksi, joista yksi sitoutuu verihiutaleiden P2Y12-reseptoriin pysyvästi estäen sen ADP-välitteistä aktivoitumista. Klopidogreelilääkitys aloitetaan 600 mg:n latausannoksella viimeistään silloin, kun päätös pallolaajennuksesta on tehty (2). Vaikutus alkaa viiveellä ja latausannos voidaan antaa myös toimenpidepäivän aamuna. 600 mg:n latausannoksen käyttöön liittyy vähäisempi sydänhaittatapahtumariski aiemmin käytettyyn 300 mg:n latausannokseen verrattuna vuotoriskin lisääntyessä vain marginaalisesti (3). Osalla potilaista klopidogreelin metaboloituminen aktiiviseksi metaboliitiksi on häiriintynyttä metaboliaan liittyvien entsyymien geneettisen polymorfismin vuoksi ja verihiutaleiden estoteho jää heikommaksi. Ilmiön kliininen merkitys vaikuttaa olevan länsimaisissa populaatioissa kuitenkin vähäinen. Sellaisille potilaille, joille on tullut stenttitrombi klopidogreelihoidon aikana, suositellaan klopidogreelin tilalle prasugreelia tai tikagreloria. Klopidogreelitabletit voi murskata ja annostella nenämahaletkuun (4).

Prasugreeli

Prasugreeli on klopidogreelia tehokkaampi P2Y12-reseptorisalpaaja. Myös prasugreeli on aihiolääke, joka metaboloituu kahdessa vaiheessa suolessa ja maksassa aktiiviseksi metaboliitiksi, joka kiinnittyy P2Y12-reseptoriin pysyvästi. Prasugreeli aloitetaan 60 mg:n latausannoksella, joka suositellaan annosteltavaksi vasta, kun sepelvaltimoanatomia on tiedossa ja päätös pallolaajennuksesta on tehty. Aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö ovat prasugreelin vasta-aiheita, eikä prasugreelia suositella käytettäväksi myöskään antikoaguloiduilla potilailla. Klopidogreeliin verrattuna prasugreelin käyttöön liittyy vähemmän iskeemisiä tapahtumia, mutta verenvuotovaara on suurempi (5). Prasugreelin ylläpitoannos on yleensä 10 mg vuorokaudessa, mutta yli 75-vuotiailla ja alle 60 kg painavilla potilailla suositellaan 5 mg:n ylläpitoannosta. Prasugreelitabletit voidaan murskata ja annostella nenämahaletkuun (6).

Tikagrelori

Tikagrelori on uusin suun kautta otettava P2Y12-reseptorisalpaaja. Se imeytyy nopeasti ja sitoutuu P2Y12-reseptoriin reversiibelisti. Näin ollen verihiutaleiden toiminta palautuu lääkkeen tauotuksen jälkeen nopeammin, kuin pysyvästi sitoutuvilla valmisteilla, joita käytettäessä tarvitaan uusien verihiutaleiden syntyä. Tikagrelorin käyttöaihe rajoittuu akuutteihin koronaarisyndroomiin, joissa sitä lähinnä käytetäänkin Kela-korvattavuuteen liittyvien seikkojen vuoksi. Hoito aloitetaan 180 mg:n latausannoksella. Aiempi kallonsisäinen verenvuoto on tikagrelorin vasta-aihe. Hengenahdistus on tavanomainen haittavaikutus, joka väistyy yleensä parissa viikossa. Toisinaan ahdistus voi olla siinä määrin hankala, että tikagrelori joudutaan vaihtamaan toiseen verihiutale-estäjään. Tikagreloritabletit voidaan murskata ja annostella nenämahaletkuun (7).

Kangrelori

Kangrelori on suonensisäisesti annosteltava tehokas P2Y12-reseptorisalpaaja, joka sitoutuu reseptoriin reversiibelisti. Painon mukaan annosteltava infuusio aloitetaan latausannoksella, ja sitä jatketaan ylläpitoannoksella. Toimenpiteen jälkeen lääke yleensä vaihdetaan suun kautta otettavaan valmisteeseen, mutta infuusiota on mahdollista jatkaa pidempään pienemmällä ylläpitoannoksella jopa päiviä, mikäli lääkitystä käytetään siltahoitona ohitusleikkaukseen tai arvioidaan, että lääkkeiden imeytyminen mahasuolikanavasta ei ole luotettavaa. Eliminaation puoliintumisaika on lyhyt, ja infuusion loputtua verihiutaleiden toiminta palautuu normaaliksi tunnin kuluessa. Kangrelorin käyttöä rajoittaa korkeahko hinta, mutta se on luonteva valinta esimerkiksi intuboiduilla potilailla. Sen käyttö tulee kyseeseen myös monimutkaisissa toimenpiteissä, joissa halutaan viiveetön P2Y12-reseptorisalpaus, kun potilaalla ei ole P2Y12-estäjää käytössä ennen toimenpidettä. CHAMPION PHOENIX-tutkimuksessa kangrelorin käyttö vähensi varhaisia stenttitrombeja (0,8 vs 1,4 %, p=0,01) ja sydäninfarkteja (3,8 vs 4,7 %, p=0,02) klopidogreeliin verrattuna pallolaajennuspotilailla (8). Aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö ovat kangrelorihoidon vasta-aiheita. Siirtymä kangrelorista suun kautta otettaviin lääkkeisiin vaatii tarkkuutta. P2Y12-reseptoriin sitoutunut kangrelori estää klopidogreelin ja prasugreelin aktiivisten metaboliittien sitoutumista reseptoriin, jolloin ne pääsevät eliminoitumaan verenkierrosta. Klopidogreelin latausannos tulee antaa samalla, kun kangrelori-infuusio loppuu. Tikagrelorin ja prasugreelin latausannos suositellaan annettavaksi 30 minuuttia ennen infuusion päättymistä tai viimeistään infuusion loputtua. Tuoreessa tutkimuksessa osoitettiin, ettei kangrelorilla ja tikagrelorilla ole merkittävää yhteisvaikutusta, eikä kangrelori-infuusion jälkeen tarvita uutta tikagrelorin latausannosta, jos latausannos on annettu ennen infuusiota (9).

ADP-reseptorisalpaajan valinta

Pallolaajennustoimenpiteeseen tulevien vakaaoireista sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden peruslääke on klopidogreeli. Jos toimenpide on monimutkainen tai verenvuotovaara kuvautuu vähäisenä, voi olla järkevämpää käyttää prasugreelia tai kangreloria. Verenvuotovaaran ollessa kohtalainen, ja toimenpiteen monimutkainen, on toisinaan annettu latausannos prasugreelia ja jatkettu seuraavasta päivästä klopidogreelia (ilman latausannosta). Farmakologisesti tämä lähestymistapa on perusteltavissa (nopeampi ja tehokkaampi lääkevaikutus klopidogreeliin verrattuna ensimmäisten tuntien ja päivien ajaksi, jolloin stenttitrombivaara on suurin), mutta sitä ei ole testattu suuressa tutkimuksessa. Klopidogreelia käytettäessä kuluu kaksi tuntia latausannoksesta, ennen kuin täysi verihiutaleiden estoteho on saavutettu. Prasugreeli saavuttaa täyden tehonsa noin tunnissa ja tikagrelori hieman prasugreelia hitaammin. Kangrelori saavuttaa täyden tehonsa minuuteissa. P2Y12-estäjien farmakodynaaminen vaikutus ajan funktiona on kuvattu tarkasti toisaalla (10).

Siirtymä kangrelorista suun kautta otettaviin lääkkeisiin vaatii tarkkuutta.

Akuuteissa koronaarisyndroomissa suositellaan käytettäväksi ensisijaisesti prasugreelia tai tikagreloria (11). Tikagrelori osoittautui PLATO-tutkimuksessa klopidogreelia tehokkaammaksi kardiovaskulaarihaittatapahtumien ehkäisyssä sydäninfarktin jälkeen (12). ISAR-5-tutkimuksessa prasugreeli esti kardiovaskulaarihaittatapahtumia tikagreloriakin tehokkaammin akuuttia koronaarisyndroomaa sairastavilla potilailla ilman verenvuotovaaran lisääntymistä (13). On kuitenkin huomattava, että antikoagulaatiohoito oli tutkimuksissa poissulkukriteeri ja muutenkin verenvuotovaarassa olevia potilaita suljettiin pois. Potilaat olivat verrattain nuoria (keskimäärin 62 vuotta PLATO-tutkimuksessa ja 64 vuotta ISAR-5-tutkimuksessa). POPular AGE-tutkimus satunnaisti 1011 yli 70-vuotiasta (keski-ikä 77 vuotta) NSTE-ACS-potilasta joko klopidogreeli- tai tikagrelorihoitoon. Kardiovaskulaarihaittatapahtumien määrässä ei ollut eroa ryhmien välillä, mutta tikagreloriryhmässä oli enemmän verenvuotoja. Klopidogreeliryhmässä todettiin 5 stenttitromboosia, joita tikagreloriryhmässä ei ollut. Toisaalta tikagreloriryhmässä tapahtui viisi kuolemaan johtanutta verenvuotoa, joita klopidogreeliryhmässä ei ollut (14). Näyttääkin siltä, että iäkkäämmillä ja vuotovaarassa olevilla potilailla klopidogreeli on käyttökelpoinen vaihtoehto. Käytännössä potilailla, joiden verenvuotovaara arvioidaan vähäiseksi, kannattaa käyttää prasugreelia tai tikagreloria. Jos verenvuotovaara korostuu mutta myös koronaarianatomia on monimutkainen, on hyvä vaihtoehto aloittaa tikagrelorilla mutta lyhentää verihiutaleiden kaksoisestohoidon kestoa ja siirtyä pelkkään tikagreloriin 1–3 kuukauden kuluttua. Antikoaguloiduilla potilailla ja niillä, joiden verenvuotovaara on suuri, ensisijainen P2Y12-estäjä on klopidogreeli (11,15).

P2Y12-reseptorisalpaajan latausannoksen ajoitus

Elektiiviseen pallolaajennukseen tulevilla potilailla P2Y12-estäjän latausannos kannattaa annostella toimenpideyksikköön saavuttaessa, ja jos angiografian jälkeen päädytään heti pallolaajennukseen, suositellaan latausannosta siinä vaiheessa, kun päätös pallolaajennuksesta tehdään (2). Poikkeuksen muodostavat lähinnä potilaat, joiden koronaariperforaatioriski arvioidaan merkittäväksi (esimerkiksi kroonisen totaalitukoksen avaus, jossa ajautuminen epikardiaalikollateraalien käyttöön vaikuttaa todennäköiseltä).

Aiemmin ajateltiin, että ST-nousuinfarktissa P2Y12-estäjä kannattaa antaa potilaalle heti, kun ST-nousuinfarktin työdiagnoosi on asetettu. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ole todettu selviä hyötyjä tästä käytännöstä, ja tuoreissa hoitosuosituksissa sen suositus on laskettu tasolle 2b B. ATLANTIC-tutkimuksessa satunnaistettiin 1862 ST-nousuinfarktipotilasta saamaan tikagrelorilatausannos ambulanssissa tai angiolaboratoriossa. Ambulanssiryhmässä tikagrelorin annosteluajan mediaani oli 31 minuuttia aikaisemmin. Tutkimuksen ensisijaisessa päätetapahtumassa (ST-nousun häviäminen ennen pallolaajennusta tai normaali virtaus suonessa pallolaajennuksen jälkeen) eroja ei ollut. Ambulanssissa annostelu vähensi kuitenkin pääosin erittäin varhaisia stenttitrombeja (0,2 vs. 1,2 %, p=0,02), mutta kuolemia oli lukumääräisesti enemmän (p=ns) (16). Suunnittelemattomassa jälkikäteisanalyysissä vaikutti kuitenkin siltä, että siirtoviiveen ollessa pitkä nähtiin ambulanssiannosteluryhmässä useammin ST-nousun häviäminen ennen angiografiaa (17)598. Bernissä lopetettiin P2Y12-estäjien antaminen ennen angiografiaa ST-nousuinfarktipotilaille vuonna 2018.

P2Y12-estäjillä on tärkeitä farmakokineettisiä lääkeaineinteraktioita, joista toimenpiteen tekijän on hyvä olla tietoinen.

Bernin pallolaajennusrekisteristä tutkittiin tämän protokollamuutoksen vaikutusta haittatapahtumiin tarkasti 1963 potilaan aineistossa. Merkittäviä eroja haittatapahtumien määrässä ei havaittu, eikä siirtoviiveeseen liittynyt merkittävää interaktiota (18). Espanjalaisessa 1624 ST-nousuinfarktipotilaan rekisterissä, jossa sekoittavia tekijöitä oli enemmän, P2Y12-estäjän latausannos ambulanssissa vaikutti kuitenkin vähentävän kardiovaskulaarihaittatapahtumia etenkin, jos siirtoviive oli pitkä (yli 80 minuuttia) (19). Mainittavaa haittaa P2Y12-estäjän annostelusta ambulanssissa ei tutkimuksissa ollut, mutta käytännön elämässä se voi olla haitallista, esimerkiksi mikäli rintakivun ja EKG-muutosten syynä onkin aorttakatastrofi tai vuotoanemia tai jos hoitomuodoksi valikoituukin ohitusleikkaus. Joissakin sairaaloissa uudet tutkimustulokset on jo viety käytäntöön, eikä ensihoito anna automaattisesti P2Y12-estäjien latausannosta, vaan päätöksen P2Y12-estäjän antamisesta ja ajoituksesta tekee päivystävä toimenpidekardiologi.

Sydäninfarktissa ilman ST-nousua ei ole osoitettu hyötyä P2Y12-estäjän aloittamisesta ennen varjoainekuvausta, mutta varhainen aloittaminen lisää verenvuotoriskiä (20). Tutkimuksissa viive satunnaistamisesta angiografiaan on kuitenkin ollut pääosin lyhyt (alle 24 tuntia). Akuutin koronaarisyndrooman eurooppalainen hoitosuositus mahdollistaa P2Y12-estäjän latausannoksen antamisen ennen angiografiaa (2b C), jos vuotovaara näyttäytyy vähäisenä ja viive angiografiaan on yli 24 tuntia (11). Suomessa tästä käytännöstä on kuitenkin pääosin luovuttu.

Verihiutaleiden kaksoisestohoidon kesto pallolaajennuksen jälkeen

Verihiutale-estohoidon potilaskohtainen räätälöinti pallolaajennuksen jälkeen on laaja ja paljon tutkittu aihe, jota käsitellään tässä katsauksessa vain pääpiirteittäin. Elektiivisen pallolaajennuksen jälkeen verihiutaleiden kaksoisestohoito aspiriinilla ja P2Y12-estäjällä määrätään tyypillisimmin kuudeksi kuukaudeksi. Se on lyhennettävissä kuukauteen suuren vuotovaaran potilailla, mikäli pallolaajennus on ollut yksinkertainen (ei päällekkäisiä stenttikerroksia tai huomattavan pitkiä stenttisegmenttejä). Yleensä kuukauden kaksoisestohoidon jälkeen jatketaan P2Y12-estäjällä. Kaksoisestohoidon jälkeen aspiriinia tai klopidogreelia suositellaan käytettäväksi pysyvästi (mikäli indikaatiota antikoagulaatiohoidolle ei ilmene). Akuuteissa koronaarisyndroomissa suositellaan vuoden kaksoisestohoitoa, jolla suojataan stentin lisäksi muuta koronaaripuustoa, sillä valtaosan uusintasydäninfarkteista aiheuttaa jokin muu kuin primaaritapahtuman yhteydessä hoidettu syyllisahtauma. Suuren vuotovaaran potilailla kaksoisestohoito on lyhennettävissä 1–3 kuukauteen, jonka jälkeen suositellaan jatkamaan vuoteen asti P2Y12-estäjällä. Tutkituin valmiste akuutin koronaarisyndooman jälkeen lyhyen kaksoisestohoidon jälkeisessä monoterapiassa on tikagrelori (15, 21). Vuoden jälkeen valtaosalla potilaista jatketaan aspiriini- tai klopidogreelimonoterapiaa. Potilailla, joilla sydänhaittatapahtumariski on erityisen suuri, voidaan harkita pitkäaikaisesti klopidogreelin, pieniannoksisen tikagrelorin tai pieniannoksisen rivaroksabaanin liittämistä aspiriinihoitoon, jos verenvuotoriski arvioidaan pieneksi. Antikoaguloiduilla potilailla aspiriini lopetetaan yleensä heti tai viimeistään viikon kuluttua pallolaajennuksesta. Monimutkaisen stenttauksen jälkeen sitä voidaan jatkaa viikosta kuukauteen. P2Y12-estäjää jatketaan toimenpiteen luonteesta ja verenvuotovaarasta riippuen 6–12 kuukautta (22, 23).

Lääkeaineinteraktiot

P2Y12-estäjillä on tärkeitä farmakokineettisiä lääkeaineinteraktioita, joista toimenpiteen tekijän on hyvä olla tietoinen.

Klopidogreeli aktivoituu CYP 2C9-entsyymin toimesta. Rifampisiini voimistaa entsyymin toimintaa ja lisää klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Entsyymin estäjät (mahansuojalääkkeet omepratsoli ja esomepratsoli, mielialalääkkeet fluvoksamiini, fluoksetiini ja moklobemidi sekä atsoliryhmän sienilääkkeet, karbamatsepiini ja HIV-proteaasiestäjät) voivat heikentää klopidogreelin tehoa.

Prasugreelin tehoon muut lääkkeet eivät juuri vaikuta. Se voi kuitenkin nostaa syklofosfamidin ja HIV-lääke efavirentsin pitoisuutta.

Tikagrelori nostaa rosuvastatiinin plasmapitoisuuden kaksinkertaiseksi, ja yhteiskäytössä lienee perusteltua tehdä annosmuutoksia tai välttää interaktio käyttämällä atorvastatiinia (24). Tikagrelori metaboloituu CYP 3A4 -entsyymin toimesta. Entsyymin estäjät (atsoliryhmän sienilääkkeet, HIV-proteaasiestäjät, makrolidiantibiootit, verapamiili, diltiatseemi ja siklosporiini) nostavat tikagrelorin plasmapitoisuutta. Entsyymin induktorit (rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini) laskevat tikagrelorin plasmapitoisuutta.

Antikoagulantit

Hepariini

Hepariini on suonensisäisesti annosteltava antikoagulantti, joka sitoutuu antitrombiini III:een ja johtaa sen aktivaatioon. Aktivoitunut antitrombiini III inaktivoi trombiinia, faktori Xa:ta ja muita proteaaseja. Hepariini on pisimpään käytössä ollut ja käytetyin antikoagulantti sepelvaltimotoimenpiteissä. Pallolaajennuspotilaan heparinisointi aloitetaan annoksella 70–100 yksikköä/painokilo, jos potilas ei ole saanut aiemmin antikoagulantteja. Potilaille, joilla on käytössä antikoagulanttilääkitys, annetaan 2000–5000 yksikköä painosta ja lääkityksestä riippuen. Valmistusmenetelmästä johtuen hepariinin valmistuserien välillä on tehoeroja, ja vaste ja eliminaationopeus myös eroavat potilaiden välillä. Siksi etenkin pitkissä toimenpiteissä on syytä seurata hepariinin antikoagulanttivaikutusta mittaamalla aktivoitunutta hyytymisaikaa (ACT) noin 20–30 minuutin välein ja antaa lisäannoksia tarpeen mukaan. Tavanomaisissa pallolaajennustoimenpiteissä pyritään ACT-tasoon 250–300 sekuntia ja monimutkaisemmissa toimenpiteissä (esim. retrogradiset kroonisen totaalitukoksen avaukset) tasoon 350 sekuntia (25). Hepariinin vaikutus on kumottavissa protamiinisulfaatilla. Kumoamista pyritään välttämään stenttauksen jälkeen, ja mahdolliset perforaatiot hoidetaan peittostenteil-

Taulukko 1. Pallolaajennushoidossa käytettävät lääkeryhmät.

Pallolaajennuspotilaan hyytymisenestolääkitys			
Aspiriini	P2Y12-reseptorisalpaaja	Antikoagulantti	Glykoproteiini-inhibiittori
Aspiriini	Klopidogreeli, prasugreeli, tikagrelori tai kangrelori	Hepariini, enoksapariini tai bivalirudiini	Eptifibatidi, tirofibaani tai absiksimabi
• Saatavilla p.o. ja i.v. valmisteet	• Akuuteissa koronaarisyndroomissa ja monimutkaisissa toimenpiteissä usein potentti prasugreeli tai tikagrelori • Verenvuotovaarassa oleville potilaille klopidogreeli	• Hepariinin vaikutus on mitattavissa ACT-vieritestauslaitteella; hyvä etenkin pitkissä toimenpiteissä • Hepariinin vaikutus on kumottavissa protamiinisulfaatilla • Käytettäessä s.c. enoksapariinia on luontevaa jatkaa toimenpiteessä i.v. enoksapariinilla	• Käytetään tromboottisissa ongelmatilanteissa • Lisäävät merkittävästi verenvuotovaaraa

lä tai koilien/rasvan/trombiinin avulla. Hepariinin kumoaminen voi olla järkevää, jos verenvuotovaara arvioidaan suureksi. Kumoaminen tehdään vasta siinä vaiheessa, kun toimenpidevälineet on poistettu sepelvaltimosta. Protamiinisulfaatti aiheuttaa toisinaan vaikeita allergisia reaktioita. Protamiiniallergialle altistavat kala-allergia, aiempi protamiinisulfaatti- tai protamiini-insuliinihoito sekä miehen hedelmättömyys tai vasektomian jälkitila.

Enoksapariini

Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, joka sitoutuu antitrombiini III:een ja aktivoi sen. Antitrombiini III inaktivoi hyytymistekijä Xa:ta ja vähemmässä määrin trombiinia kuin hepariinia käytettäessä. Enoksapariini vaikuttaa myös vähäisessä määrin hyytymistekijä VIIa:n antitrombiinivälitteiseen estoon ja von Willebrandtin tekijän vapautumisen vähenemiseen endoteelista verenkiertoon. Enoksapariinin vaikutus on stabiilimpi, ja yksilöiden välillä on vähemmän vaihtelua fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna. Enoksapariinin tehoa ei siten ole tarvetta mitata toimenpiteen aikana. Enoksapariini on annostelultaan yksinkertainen valinta lyhyissä elektiivisissä toimenpiteissä. Se on myös luontevin valinta, jos potilasta on edeltävästi hoidettu subkutaanisella enoksapariinilla akuutin koronaarisyndrooman työdiagnoosilla. Jos potilaalla ei ole aiempaa antikoagulanttihoitoa, annostellaan enoksapariinia 0,5 (–0,75) mg/kg suonensisäisesti. Mikäli potilas on saanut hoitotasoista subkutaanista enoksapariinihoitoa edeltävästi, suositellaan pallolaajennukseen ryhdyttäessä suonensisäistä annosta 0,3 mg/kg, jos viimeisestä subkutaanisesta annoksesta on 8–12 tuntia tai potilas on saanut vain yhden subkutaanisen enoksapariiniannoksen. Jos potilas on saanut useita annoksia hoitotasoista subkutaanista enoksapariinihoitoa ja viimeisestä annoksesta on alle 8 tuntia, ei suonensisäistä lisäannosta suositella (25). Enoksapariinin antikoagulaatiovaikutus alkaa heiketä noin tunnin kuluttua suonensisäisen annostelun jälkeen, ja toisinaan on ollut tapana antaa tässä vaiheessa lisäannos 0,25–0,5 mg/kg, jos toimenpide ei ole selvästi loppusuoralla. Enoksapariinin farmakokinetiikka on kattavasti kuvattu toisaalla (26).

Bivalirudiini

Bivalirudiini on suora trombiiniestäjä, joka vaikuttaa myös hyytymään sitoutuneeseen trombiiniin. Se annostellaan alkubo-luksen jälkeen infuusiona, jota on tapana jatkaa pullo loppuun pallolaajennustoimenpiteen päätyttyä. Joissain keskuksissa infuusionopeutta lasketaan toimenpiteen päättyessä. Varhaisissa tutkimuksissa bivalirudiinin käyttö vaikutti vähentävän verenvuotoja ilman iskeemisen riskin lisääntymistä, mutta näissä tutkimuksissa nivusreitin ja glykoproteiiniestäjien käyttö oli yleistä. Tuoreessa satunnaistetussa tutkimuksessa bivalirudiini ei ollut ACT-mittauksin monitoroitua hepariinia parempi sydäninfarktipotilailla (27). Korkeahko hinta rajoittaa bivalirudiinin käyttöä, mutta se on kuitenkin erinomainen valinta, jos potilaalla on ollut aiemmin hepariinin indusoima trombosytopenia tai trombikuorma on suuri toimenpiteen aikana.

Antikoagulantin valinta käytännössä

Elektiiviseen angiografiaan tulevan potilaan antikoagulanttina voi käyttää hepariinia tai enoksapariinia paikallisen protokollan mukaisesti. Elektiivisiin pallolaajennustoimenpiteisiin valikoituu usein potilaita, joiden sepelvaltimoanatomia on monimutkainen (yksinkertaiset toimenpiteet tehdään pääsääntöisesti heti angiografian jälkeen). Elektiivisissä pallolaajennuksissa luontevin antikoagulantti on hepariini, sillä sen vaikutus on monitoroitavissa toimenpiteen aikana, mistä on hyötyä etenkin toimenpiteen pitkittyessä. Akuuteissa koronaarisyndroomissa kannattaa käyttää enoksapariinia, jos potilaalla on käytössä subkutaaninen enoksapariini. Enoksapariinin ja hepariinin samanaikainen käyttö on lisännyt verenvuotoja ja lisännee myös hepariinin indusoiman trombosytopenian riskiä, eikä sitä suositella (25). Akuuttipotilailla voidaan käyttää hepariinia, jos ihonalainen antikoagulantti on ollut fondaparinuuksi. Käytännössä tulee kuitenkin ottaa huomioon odotettavissa

Bivalirudiini on suositeltavin vaihtoehto potilaille, joilla on aiemmin ollut hepariinin indusoima trombosytopenia, ja sitä voidaan myös käyttää lisälääkkeenä suonen ollessa hyvin tromboottinen.

olevan toimenpiteen luonne antikoagulantista päätettäessä. Jos odotettavissa on pitkä ja monimutkainen toimenpide, aterektomiatarve tai mutkaisen ja kalkkisen suonen distaaliosan hoito sisältäen ohjainkatetrin jatkeen käyttöä pitkällä suonessa, voi hepariinin käyttö olla perusteltua edeltävästä enoksapariinihoidosta huolimatta. Pohjois-Karjalan keskussairaalassa on viime vuosinakin ollut ohjainkatetritrombeja, joille altistavina tekijöinä on ollut enoksapariiniantikoagulaatio, pitkä toimenpide ja runsas määrä välineistöä ohjainkatetrissa (esimerkiksi useampi toimenpidevaijeri, ohjainkatetrin jatke ja mikrokatetri). Bivalirudiini on suositeltavin vaihtoehto potilaille, joilla on aiemmin ollut hepariinin indusoima trombosytopenia, ja sitä voidaan myös käyttää lisälääkkeenä suonen ollessa hyvin tromboottinen.

Glykoproteiini-inhibiittorit

Eptifibatidi ja tirofibaani estävät verihiutaleiden aggregaatiota salpaamalla glykoproteiini IIb/IIIa -reseptoreita. Näiden lääkkeiden käyttö on vähentynyt viime vuosina, sillä tutkimuksissa niiden rutiiniluonteisesta käytöstä ei ole juuri todettu hyötyä mutta pitkät infuusiot ovat aiheuttaneet vuoto-ongelmia. Indikaationa on iso trombikuorma tai pallolaajennustoimenpiteessä ilmaantunut voimakas trombimuodostus. Näitä lääkkeitä voidaan myös harkita, kun toimenpiteellä ei saada palautettua normaalia verenvirtausta aspiriinia ja P2Y12-estäjiä käytettäessä. Infuusio aloitetaan yleensä toimenpiteen aikana, ja sitä jatketaan 2–12 tuntia riippuen kliinisestä tilanteesta.

Aspiriinille allergiset potilaat

Aspiriinilääkitys on pallolaajennuspotilaan antitromboottisen hoidon kulmakivi. Aspiriinille allergisten potilaiden hoito on pitkälti kokemusperäistä, eikä tasokkaita tutkimuksia aiheesta ole julkaistu. ASET-tutkimuksessa 201 pallolaajennuspotilasta sai aspiriinia ja klopidogreelia tavanomaisen protokollan mukaisesti, mutta pallolaajennuksen ja stenttauksen jälkeen heille annettiin latausannos prasugreelia ja he jatkoivat prasugreelimonoterapiaa tästä eteenpäin. Sellaisia potilaita, joille tehtiin monimutkainen pallolaajennus (päärunko, kahden stentin bifurkaatio, rotablaatio, kroonisen totaalitukoksen avaus tai ohitussiirteen toimenpide) ei tähän tutkimukseen otettu. Kolmen kuukauden seurannan aikana yksi potilas kuoli aivoverenvuotoon ja yhdelle potilaalle tehtiin pallolaajennus (ei-kohdesuoneen) (28). Toinen hyvin tutkittu aspiriiniton jatkohoito pallolaajennuksen jälkeen on klopidogreelin ja antikoagulaatioannoksisen NOAC-lääkkeen yhdistelmä, mutta tässäkin strategiassa aspiriinia käytetään toimenpiteessä (29). Pienessä tapaussarjassa myös matala-annoksinen rivaroksabaani vaikutti toimivalta lisälääkkeeltä P2Y12-estäjän rinnalla (30). Jos potilaan aspiriiniallergia ei ole henkeä uhkaava, järkevintä lienee antaa aspiriinilataus ennen toimenpidettä ja jatkaa jommallakummalla edellä mainituista strategioista. Jos aspiriiniallergia on ollut henkeä uhkaava, voidaan harkita siedätyshoitoa, ellei pallolaajennus ole kiireellinen. Akuuteilla potilailla myös nopeutettu siedätysprotokolla on mahdollinen (31). Yksinkertaisen pallolaajennuksen voinee tehdä prasugreelimonoterapian turvin, etenkin jos stentin sijaan käytetään lääkepalloa. Jos sepelvaltimoanatomia on monimutkainen, on ohitusleikkaus turvallisin vaihtoehto. ■

Viitteet

1. Zeymer U, Hohlfeld T, Vom Dahl J, ym. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE). Thromb Haemost. 2017;117(3):625–35.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, ym. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. EuroIntervention. 2019;14(14):1435–534.
3. Marcellana G, Gravador EJ, Castro RT, ym. Comparison of 600 mg VS 300 mg clopidogrel loading dose for patients with ischemic heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. European Heart Journal. 2024;45(Supplement_1):ehae666.1627.
4. Zafar MU, Farkouh ME, Fuster V, Chesebro JH. Crushed clopidogrel administered via nasogastric tube has faster and greater absorption than oral whole tablets. J Interv Cardiol. 2009;22(4):385–9.
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, ym. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001–15.
6. Rollini F, Franchi F, Hu J, ym. Crushed Prasugrel Tablets in Patients With STEMI Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The CRUSH Study. J Am Coll Cardiol. 2016;67(17):1994–2004.
7. Parodi G, Xanthopoulou I, Bellandi B, ym. Ticagrelor crushed tablets administration in STEMI patients: the MOJITO study. J Am Coll Cardiol. 2015;65(5):511–2.
8. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, ym. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. N Engl J Med. 2013;368(14):1303–13.
9. Franchi F, Ortega-Paz L, Rollini F, ym. Cangrelor in Patients With Coronary Artery Disease Pretreated With Ticagrelor: The Switching Antiplatelet (SWAP)-5 Study. JACC Cardiovasc Interv. 2023;16(1):36–46.
10. Schilling U, Dingemanse J, Ufer M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Approved and Investigational P2Y12 Receptor Antagonists. Clin Pharmacokinet. 2020;59(5):545–66.
11. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, ym. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720–826.
12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, ym. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045–57.
13. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, ym. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2019;381(16):1524–34.
14. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, ym. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2020;395(10233):1374–81.
15. Mehran R, Baber U, Sharma SK, ym. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. N Engl J Med. 2019;381(21):2032–42.
16. Montalescot G, van ’t Hof AW, Lapostolle F, ym. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2014;371(11):1016–27.
17. Fabris E, Van’t Hof A, Hamm CW, ym. Impact of presentation and transfer delays on complete ST-segment resolution before primary percutaneous coronary intervention: insights from the ATLANTIC trial. EuroIntervention. 2017;13(1):69–77.

18. Rohla M, Ye SX, Shibutani H, ym. Pretreatment With P2Y12 Inhibitors in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Insights From the Bern-PCI Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2024;17(1):17–28.
19. Almendro-Delia M, Hernández-Meneses B, Padilla-Rodríguez G, ym. Timing of P2Y12 Inhibitor Administration in Patients With STEMI Undergoing Primary PCI. J Am Coll Cardiol. 2024;83(25):2629–39.
20. Dawson LP, Chen D, Dagan M, ym. Assessment of Pretreatment With Oral P2Y12 Inhibitors and Cardiovascular and Bleeding Outcomes in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2134322.
21. Franzone A, McFadden E, Leonardi S, ym. Ticagrelor Alone Versus Dual Antiplatelet Therapy From 1 Month After Drug-Eluting Coronary Stenting. J Am Coll Cardiol. 2019;74(18):2223–34.
22. Collet JP, Thiele H, Barbato E, ym. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289–367.
23. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, ym. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 29. syyskuuta 2024;45(36):3415–537.
24. Lehtisalo M, Tarkiainen EK, Neuvonen M, ym. Ticagrelor Increases Exposure to the Breast Cancer Resistance Protein Substrate Rosuvastatin. Clin Pharmacol Ther. 2024;115(1):71–9.
25. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, ym. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(3):e18–114.
26. Sanchez-Pena P, Hulot JS, Urien S, ym. Anti-factor Xa kinetics after intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a population model analysis. Br J Clin Pharmacol. 2005;60(4):364–73.
27. Erlinge D, Omerovic E, Fröbert O, ym. Bivalirudin versus Heparin Monotherapy in Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2017;377(12):1132–42.
28. Kogame N, Guimarães PO, Modolo R, ym. Aspirin-Free Prasugrel Monotherapy Following Coronary Artery Stenting in Patients With Stable CAD: The ASET Pilot Study. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(19):2251–62.
29. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, ym. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2019;380(16):1509–24.
30. Manjooran S, Rathod K, Wright P, ym. Low dose rivaroxaban therapy in aspirin allergic patients undergoing percutaneous coronary intervention. European Heart Journal. 2022;43(Supplement_2):ehac544.1237.
31. Grimaldi S, Migliorini P, Puxeddu I, ym. Aspirin hypersensitivity: a practical guide for cardiologists. European Heart Journal. 2024;45(19):1716–26.

Sidonnaisuudet

- Antti Eranti: osallistuminen koulutukseen yrityksen tuella (Abbott, Amarin, B. Braun, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Cardirad, Medtronic), luentopalkkio (Boston Scientific), osakeomistus (Osgenic, ResMed, Revenio).
- Antti Ylitalo: ei sidonnaisuuksia.

Ilmoitus

Hyytymiseneston rooli sepelvaltimotaudin primaari- ja sekundaaripreventiossa

Juho Viikilä, LL, kardiologian erikoislääkäri, Hus Sydän- ja keuhkokeskus
Samuli Juntunen, LL, kardiologian erikoislääkäri, Oys Sydän

Tiivistelmä

Verihiutaleiden toimintaa estävät lääkkeet ovat keskeisessä roolissa sepelvaltimotapahtumien ja muiden valtimotautitapahtumien estossa. Niiden käyttö lisää verenvuotoriskiä sitä voimakkaammin, mitä useampaa ja tehokkaampaa valmistetta käytetään. Vuoto- ja tromboosi-komplikaatioita voidaan vähentää suunnittelemalla verihiutaleiden estohoito potilaskohtaisesti, yksilöllinen vuoto- ja tromboosiriski huomioiden. Ahtauttavaa sepelvaltimotautia sairastavilla aspiriinihoidosta saatava hyöty ylittää hoidosta koituvan vuotoriskin lisääntymisen. Aspiriinihoidon hyödyllisyys ahtauttamattomassa sepelvaltimotaudissa on sen sijaan vielä selvittämättä, ja hoitosuositukset puoltavat aspiriinin aloitusta vain ahtauttavan sepelvaltimotaudin yhteydessä. Ahtauttamattoman sepelvaltimotaudin toteaminen kuvantamistutkimuksilla tarkentaa riskiä ja ohjaa intensiivisempään riskitekijöiden hoitoon. Optimaalinen antitromboottinen hoito edellyttää usein DAPT-hoidon (*dual antiplatelet therapy*) räätälöintiä potilaskohtaisesti. Lyhennetty DAPT ja siirtyminen P2Y12-estäjämonoterapiaan näyttäisi vähentävän vuotokomplikaatioita ilman merkittävää tromboosiriskin lisääntymistä. Pitkäaikainen DAPT tai matala-annoksinen rivaroksabaani yhdistettynä aspiriiniin voi olla hyödyllinen strategia valikoiduilla korkean tromboosiriskin potilailla. On kuitenkin huomioitava, että sekä pidennetty että tehostettu antitromboottinen hoito lisää vuotokomplikaatioiden riskiä.

Johdanto

Vakaaoireista ahtauttavaa sepelvaltimotautia sairastavilla aspiriini pienentää sydäninfarktin, aivohalvauksen ja sydänperäisen kuoleman riskiä. Parhaiten hyöty on osoitettu sydäninfarktin sairastaneilla ja revaskularisaatiotoimenpiteiden jälkeen, mutta myös komplisoitumatonta tautia sairastavat, lääkehoidossa olevat potilaat hyötyvät aspiriinista (1, 2). Aspiriinihoito lisää vuotoriskiä. Ahtauttavaa sepelvaltimotautia sairastavilla valtimotautitapahtumien vähenemisestä koituva hyöty ylittää vuotojen lisääntymisestä koituvan haitan. Euroopan kardiologisen seuran (ESC) suosituksen mukaan aspiriinihoito on vakaaoireisessa sepelvaltimotaudissa aiheellista sairastetun sydäninfarktin tai revaskularisaatiotoimenpiteiden jälkeen (näytönaste I A) sekä merkittävässä ahtauttavassa sepelvaltimotaudissa (I B) (3). Aspiriinista ei ole yhtä pitävästi osoitettu hyötyä primaaripreventiossa, ja hoidon hyödyllisyys on selvittämättä ahtauttamattoman sepelvaltimotaudin yhteydessä.

> Optimaalinen antitromboottinen hoito edellyttää usein DAPT-hoidon (dual antiplatelet therapy) räätälöintiä potilaskohtaisesti.

> Pitkäaikainen DAPT tai matala-annoksinen rivaroksabaani yhdistettynä aspiriiniin voi olla hyödyllinen strategia valikoiduilla korkean tromboosiriskin potilailla. On kuitenkin huomioitava, että sekä pidennetty että tehostettu antitromboottinen hoito lisää vuotokomplikaatioiden riskiä.

Kaksoistrombosyyttiesto eli DAPT 6–12 kuukauden ajan on jo pitkään ollut yleisesti hyväksytty standardihoito sepelvaltimon pallolaajennuksen ja stenttauksen (PCI) jälkeen (3, 4, 5). Toisaalta korkean vuotoriskin potilailla on osoitettu, että nykyaikaisia lääkestenttejä käytettäessä jopa vain yhden kuukauden DAPT-hoito näyttäisi olevan turvallinen vaihtoehto tavanomaiselle hoidolle (6). Tromboosiriskiä alentavat kehittyneet lääkestentit ja modernit PCI-tekniikat ovat johtaneet aiheellisesti pohdintaan, tarvitaanko pitkiä DAPT-hoitoja enää ollenkaan (7).

Primaaripreventio

Aspiriinin tehoa ja turvallisuutta primaaripreventiossa on verrattu lumelääkkeeseen useassa satunnaistetuissa tutkimuksissa (8). ASCEND-tutkimuksessa (n = 15 480) aspiriiniin liittyi diabeetikoilla hieman lumehoitoa pienempi sydäninfarktin, aivohalvauksen ja sydänperäisen kuoleman ilmaantuvuus (8,5 vs. 9,6%, HR 0,88, p = 0,01), kun seuranta-aika oli keskimäärin 7,4 vuotta. Samalla vaikeat vuodot lisääntyivät (4,1 vs. 3,2%,

HR 1,29, p = 0,003) (9). ARRIVE-tutkimuksessa (n = 12546) verrattiin aspiriinin tehoa lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä mutta ei diabetesta (10). Aktiivihoidolla ei ollut vaikutusta sydän- ja verisuoniperäisten haittatapahtumien ilmaantuvuuteen viiden vuoden seuranta-aikana. Maha-suolistokanavan vuodot lisääntyivät (2,1 vs. 0,97%, HR 2,11, p = 0,0007). ASPREE-tutkimuksessa (n = 19114) aspiriinin hyödyllisyyttä selvitettiin sydänterveiden iäkkäämpien populaatiossa (mediaani-ikä 74 vuotta) (11). Kuoleman, dementian ja toimintakyvyn alentumasta koostuvaan yhdistelmäpäätemuuttujan tai sydän- ja verisuonihaittatapahtumien ilmaantuvuudessa ei todettu eroa lumelääkkeeseen verrattuna 4,7 vuoden seuranta-aikana. Jälleen vakavat vuototapahtumat lisääntyivät (3,7 vs. 2,7%, HR 1,39, p < 0,001).

Yhdentoista satunnaistetun lumekontrolloidun primaaripreventiotutkimuksen meta-analyysissä (n = 157 248) aspiriini ei vähentänyt kuolleisuutta mutta lisäsi vakavia vuototapahtumia (RR 1,47, p < 0,0001) (12). Tulos oli sama diabeetikoilla ja eidiabeetikoilla kuten myös matalan ja korkean tapahtumariskin potilailla. Aspiriiniin liittyi lumehoitoa pienempi sydäninfarktin ilmaantuvuus (RR 0,82, p = 0,006), joskin tulos oli heterogeeninen eikä ollut toistettavissa, kun analyysi rajoitettiin uusimpiin tutkimuksiin.

ESC:n sydän- ja verisuonisairauksien preventiosuositus antaa suosituksen aspiriinin käytölle diabeetikoilla (IIb A) (13). Muille matalan tai keskisuuren riskin potilaille hoitoa ei suositella (III A) (13).

Sepelvaltimoiden tietokonetomografialöydökset ja preventio

Sepelvaltimokalkkeumat ja valtimotautitapahtumien riski

Sepelvaltimoiden TT:ssä mitattu CAC-pisteytys (*coronary artery calcium score*) heijastaa sepelvaltimoiden plakkikuormaa ja korreloi lisääntyneeseen valtimotautitapahtumien riskiin. Tanskalaisessa rekisteritutkimuksessa 23759:ää rintakipujen vuoksi tutkittua potilasta seurattiin keskimäärin 4,3 vuoden ajan sepelvaltimoiden TT-kuvauksen jälkeen (14). Tutkittavien keski-ikä oli 57 vuotta. Sydäninfarktin, aivohalvauksen ja kuoleman ilmaantuvuuden todettiin korreloivan sekä CAC-pisteisiin (CAC-pisteet 0: ilmaantuvuus 6,2/1000 henkilövuotta [hv]; CAC-pisteet > 1 000: ilmaantuvuus 42,3/1000 hv) että ahtauttavan sepelvaltimotaudin laaja-alaisuuteen (yhden suonen taudissa yllä mainittujen haittapahtumien ilmaantuvuus 6,1/1000 hv, kolmen suonen taudissa ílmaantuvuus 34,7/1000 hv). Pelkällä ahtauttavalla sepelvaltimotaudilla ei kuitenkaan ollut itsenäistä vaikutusta haittatapahtumien riskiin, kun CAC-pisteet otettiin huomioon. Tutkijat päättelivät, että nimenomaan sepelvaltimoiden plakkikuorma olisi keskeisin riskiä määrittävä tekijä ahtauttavan sepelvaltimotaudin sijasta.

> Aspiriinista ei ole yhtä pitävästi osoitettu hyötyä primaaripreventiossa, ja hoidon hyödyllisyys on selvittämättä ahtauttamattoman sepelvaltimotaudin yhteydessä.

Sepelvaltimokalkkeumat ja aspiriinihoito

Aspiriinihoidon tehosta ja turvallisuudesta potilailla, joilla on todettu sepelvaltimoiden kalkkeutumia ilman merkittävää ahtauttavaa sepelvaltimotautia, ei ole satunnaistettuihin tutkimuksiin perustuvaa tietoa. Ainoat tutkimukset, joiden perusteella hoidosta voisi olla hyötyä, perustuvat aspiriinivaikutuksen mallinnukseen rekisteriaineistoissa.

Amerikkalaisessa rekisteritutkimuksessa 6470:tä tutkittavaa seurattiin keskimäärin viiden vuoden ajan sepelvaltimoiden CAC-pisteiden määrittämisen jälkeen (15). Tutkittavat olivat sydänterveitä, keski-iältään 57-vuotiaita. Keskimääräinen arvioitu 10 vuoden valtimotautitapahtumariski oli 5,1% ja vuotoriski alhainen. Aspiriinihoitoa arvioitiin yhdistämällä havaittu valtimotapahtumien ilmaantuvuus meta-analyysiin perustuvaan aspiriinivaikutuksen mallinnukseen (oletuksena 12% suhteellisen riskin alenema valtimotautitapahtumissa ja 42% suhteellisen riskin lisääntyminen vakavissa vuototapahtumissa). Sydäninfarktin, aivohalvauksen ja sydänperäisen kuoleman ilmaantuvuus oli 1,75%, vakavan vuototapahtuman 0,67%. Aspiriinihoidon arvioitu NNT (*number needed to treat*) oli 476 ja NNH (*number needed to harm*) 355 koko aineistossa. Perinteisiin riskitekijöihin perustuva luokittelu ei auttanut löytämään osajoukkoa, jossa aspiriini olisi ollut hyödyllinen. Kohonneet sepelvaltimoiden CAC-pisteet sen sijaan ennustivat nettohyötyä aspiriinihoidosta. NNT oli 140 ja NNH 518, kun CAC-pisteitä oli vähintään 100. NNT-luku oli 100, mikäli CAC-pisteitä oli vähintään 400.

Vastaava tutkimusasetelma toistettiin 2191 sydänterveen potilaan rekisteritutkimuksessa, jossa mukana oli myös kohonneen vuotoriskin potilaita (16). Tutkittavien keski-ikä oli 44 vuotta, ja keskimääräinen arvioitu valtimotapahtumariski 4,3%/10 v. Valtimotautitapahtumat ja vuodot analysoitiin käyttäen raja-arvona CAC-pistelukua 100. Kun mallinnetun aspiriinihoidon hyödyllisyyttä arvioitiin perinteisten riskitekijöiden mukaan, koitui aspiriinista nettohyötyä vain silloin, kun arvioitu 10 vuoden sydän- ja verisuoniperäisen haittatapahtuman riski oli vähintään 20%. Kun korkean vuotoriskin potilaat oli poistettu analyysistä, ennusti CAC-pisteluku ≥ 100 nettohyötyä aspiriinihoidosta, mutta vain silloin, kun riskitekijöiden perusteella arvioitu sydän- ja verisuoniperäisen haittatapahtuman todennäköisyys oli vähintään 5%. Mikäli vuotoriski oli korkea, ei aspiriinihoidosta ollut nettohyötyä missään ryhmässä.

Kuvantamistutkimuksessa todettu ahtauttamaton sepelvaltimotauti

Ahtauttamaton sepelvaltimoiden ateroskleroosi on väestössä yleistä. Ruotsalaisessa poikkileikkaustutkimuksessa tehtiin sepelvaltimoiden TT-tutkimus satunnaisesti valituille 25182 keski-ikäiselle vapaaehtoiselle (17). Ateroskleroottisia sepelvaltimomuutoksia todettiin 42%:lla tutkituista. Merkittäviä (≥ 50%) ahtaumia oli 5,2%:lla tutkituista.

SCOT-HEART-tutkimuksen ala-analyysissä (n = 1769) selvitettiin sepelvaltimoiden TT- tutkimuslöydöksen yhteyttä valtimotapahtumien riskiin viiden vuoden seuranta-aikana potilailla, joita tutkittiin ja hoidettiin vakaan rintakipuoireen vuoksi (18). Valtimotapahtuman riski analysoitiin ahtauma-asteen, CAC-pisteytyksen sekä korkean riskin plakkilöydöksen (positiivinen remodellaatio, low-attenuation -plakit, täplikäs kalkkeutuminen ja ns. napkin ring -löydös) osalta. Korkean riskin

Taulukko 1. Korkeaa verenvuotoriskiä ennustavat tekijät. Vuotoriski on korkea, jos 1 pääkriteeri tai 2 sivukriteeriä täyttyy (ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes / Academic Research Consortium) (3)

Pääkriteerit	Sivukriteerit
Pitkäaikainen antikoagulaatiohoito	Ikä > 75 vuotta
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2)	Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m^2)
Hemoglobiini < 110 g/l	Hemoglobiini 110–129 g/l miehillä tai 110–119 g/l naisilla
Sairaalahoitoa tai punasolusiirtoa vaatinut spontaani verenvuoto 6 kk:n sisällä tai milloin tahansa, jos toistunut	Sairaalahoitoa tai punasolusiirtoa vaatinut spontaani verenvuoto 12 kk:n sisällä
Kohtalainen trombosytopenia (trombosyytit < 100 x 109/l	Pysyvä NSAID- tai kortikosteroidilääkitys
Krooninen verenvuototaipumus	Aiempi aivoinfarkti
Maksakirroosi, johon liittyy portahypertensio	
Aiempi spontaani kallonsisäinen verenvuoto	
Traumaattinen kallonsisäinen verenvuoto 12 kk:n sisällä	
Aivoverisuonten AV-malformaatio	
Aivoinfarkti 6 kk:n sisällä	
Suuri operaatio tai suuri trauma 1 kk:n sisällä	
Suunniteltu välttämätön suuri kirurginen operaatio DAPT-hoidon aikana	

plakkeja todettiin kolmanneksella potilaista). Korkean riskin plakkilöydökseen liittyi kolminkertainen sepelvaltimotautikuoleman tai sydäninfarktin riski normaalilöydökseen verrattuna (4,1% vs. 1,4%, p < 0,001). Suurin riski (HR 11,5), oli potilailla, joilla todettiin sekä ahtauttava sepelvaltimotauti että korkean riskin piirteitä. Ahtauttamattomaan sepelvaltimotautiin ja korkean riskin plakkilöydökseen liittyvä riski oli samansuuruinen kuin ahtauttavassa sepelvaltimotaudissa ilman korkean riskin plakkilöydöstä.

Tanskalaisessa oireettomista keski-ikäisistä koostuvassa sepelvaltimoiden TT-rekisterissä sydäninfarktin ja sydänperäisen kuoleman riski oli suurin ahtauttavassa laaja-alaisessa sepelvaltimotaudissa ja pienin ahtauttamattomassa ei-laaja-alaisessa sepelvaltimotaudissa (19). Laaja-alaiseen sepelvaltimotautiin liittyi suurentunut riski ahtauma-asteesta riippumatta.

Aspiriini ahtauttamattomassa sepelvaltimotaudissa

Aspiriinin tehosta ja turvallisuudesta ahtauttamattomassa sepelvaltimotaudissa ei ole satunnaistettuihin tutkimuksiin perustuvaa näyttöä. CONFIRM-rekisteriin perustuvassa kohortissa (n = 6386) tutkittiin lähtötilanteessa dokumentoidun aspiriinin ja statiinin käytön yhteyttä sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuuteen viiden vuoden seuranta-aikana, kun TT-tutkimuksessa oli normaalilöydös tai ahtauttamaton sepelvaltimotauti (ahtauma-aste 1–49%) (20). Ahtauttamattomaan sepelvaltimotautiin liittyi merkitsevästi suurempi kuolleisuus normaalilöydökseen verrattuna (10,6% vs. 4,8%, p < 0,01). Ahtauttamatonta sepelvaltimotautia sairastavien ryhmässä aspiriinin käytöllä ei ollut vaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuuteen. Statiinin käyttöön liittyi alentunut valtimotautitapahtumien riski mutta ei kuolleisuushyötyä. Tutkimuksen tuloksia tulee tulkita varovaisesti. Aspiriini- ja statiinihoitoryhmissä potilaat olivat vanhempia ja heillä oli enemmän riskitekijöitä. Lääkkeiden käyttöä ei myöskään monitoroitu tutkimuksen aikana.

Milloin sepelvaltimon pallolaajennuksen jälkeen monoterapia ADP-reseptorisalpaajalla?

DAPT-hoidon keston määrittämistä ohjaa keskeisesti kolme asiaa: 1) onko kyse akuutista sepelvaltimotautikohtauksesta vai vakaaoireisen sepelvaltimotaudin pallolaajennushoidosta, 2) onko potilaan verenvuotoriski kohonnut ja 3) onko valtimotromboosin riski kohonnut. Kohonnutta verenvuotoriskiä ennustavat tekijät on esitetty taulukossa 1. Tromboosiriskiä tulee tarkastella niin ikään kolmelta kantilta. Liitännäissairaudet ja aiemmat toistuvat iskeemiset tapahtumat lisäävät uusien tapahtumien riskiä. Toisaalta toimenpiteeseen liittyvät tekijät, kuten asetettujen sepelvaltimostenttien määrä ja pituus, korreloivat tromboosiriskin kanssa. Lisäksi tromboosiriskiä arvioitaessa on otettava huomioon mahdollisen tromboositapahtuman seuraukset. Kriittisissä PCI-kohteissa, kuten vasemman sepelvaltimon päärungossa tai viimeisessä avoimessa sepelvaltimossa, stenttitromboosin seuraus on tavanomaista suuremmalla todennäköisyydellä kohtalokas, ja sen vuoksi tämä katsotaan myös tehostettua antitromboottista hoitoa puoltavaksi tekijäksi. Tromboosiriskiä kohottavat tekijät on esitelty taulukossa 2. Nämä tekijät puoltavat pidennettyä ja tehostettua antitromboottista hoitoa (3).

DAPT-hoidon tiedetään lisäävän verenvuotoriskiä (21–23), mikä on viime vuosina kannustanut tutkimaan ADP-estäjien monoterapian tehoa standardihoitoon verrattuna (24–28). Koska sepelvaltimotoimenpiteitä tehdään yhä vanhemmille ja

sairaammille potilaille, verenvuotoriskiä alentaville trombosyyttiestostrategioille on selkeä tarve. Edellä viitatuissa tutkimuksissa on johdonmukaisesti todettu kerta toisensa jälkeen, että siirtymällä jo 1–3 kuukauden DAPT-hoidon jälkeen monoterapiaan P2Y12-estäjällä saavutetaan pienempi vuotoriski ilman merkittävästi lisääntyneitä iskeemisiä tapahtumia.

Vuonna 2023 julkaistu ESC:n akuutin koronaarisyndrooman hoitosuositus suosittelee oletusstrategiana 12 kuukauden DAPT-hoitoa (I A) (4). Toisaalta hoitoa on myös mahdollista jatkaa vain yhdellä trombosyyttiestäjällä, ensisijaisesti P2Y12-estäjällä, 3–6 kuukauden DAPT-hoidon jälkeen, mikäli uusintatapahtumia ei ole DAPT-hoidon aikana ilmennyt (IIa A) (4). Vastaavasti hoitosuosituksen mukaan korkean vuotoriskin potilailla voidaan harkita hoidon jatkamista yhdellä trombosyyttiestäjällä (aspiriini tai P2Y12-estäjä) jo yhden kuukauden DAPT-hoidon jälkeen (IIb A)(4). Vakaaoireisen potilaan sepelvaltimostenttauksen jälkeen on ESC:n mukaan suositeltavaa jatkaa yhdellä trombosyyttiestäjällä 1–3 kuukauden kuluttua toimenpiteestä, mikäli vuotoriski on korkea eikä tromboosiriski ole kohonnut (I A) (3). Samaa voidaan harkita vastaavilla ei-korkean vuotoriskin potilailla (IIb B) (3). Amerikan sydänyhdistyksen (AHA) kroonisen sepelvaltimotaudin hoitosuositus vuodelta 2023 noudattelee samoja linjoja eurooppalaisen suosituksen kanssa (5). Amerikkalaisessa suosituksessa P2Y12-estäjämonoterapiaa (1–3 kk DAPT-hoidon jälkeen) pidetään järkevänä vaihtoehtona standardihoidolle vuotoriskin alentamiseksi (IIa A) (5). Sekä ESC:n että AHA:n hoitosuosituksia tukevat myös tuoreet meta-analyysit, joissa todettiin, että P2Y12-estäjämonoterapia lyhennetyn DAPT-hoidon jälkeen näyttäisi johtavan vähäisempiin vuotokomplikaatioihin lisäämättä iskeemisiä tapahtumia (29–31).

Miksi sitten hoitosuosituksissa on edelleen vakiostrategiana 6 kuukauden DAPT-hoito vakaaoireisen potilaan pallolaajennuksen ja 12 kuukauden DAPT-hoito akuutin koronaarisyndrooman jälkeen? Keskeisenä syynä tähän on se, että edellä mainituissa tutkimuksissa on ensisijaisesti keskitytty osoittamaan ADP-estäjämonoterapian teho vuotokomplikaatioiden vähentämisessä eikä tutkimuksia ole suunniteltu osoittamaan eroa iskeemisissä tapahtumissa (4). Tutkimuksista on myös usein suljettu pois korkeimman tromboosiriskin potilaat. Näin ollen lyhennettyä DAPT-hoitoa jatkettuna P2Y12-estäjämonoterapialla ei voida vielä nykytiedon valossa pitää yleisesti kaikkien potilaiden kohdalla yhtä hyvänä strategiana kuin aiemmissa tutkimuksissa tehokkaaksi osoitettua vallitsevaa 6–12 kuukauden DAPT-hoitoa (4).

Milloin sepelvaltimon pallolaajennuksen jälkeen pitkä DAPT-hoito tai erittäin matala-annoksinen DOAC + aspiriini hoito?

ESC:n hoitosuosituksen mukaisesti potilailla, joilla verenvuotoriski ei ole koholla ja joiden iskeemisen sepelvaltimotapahtuman (tai muun valtimotapahtuman) riski on pysyvästi koholla, tulisi harkita pidempiaikaista tehostettua antitromboottista hoitoa (3). AHA:n hoitosuositus on samansuuntainen, mutta suositusaste pidennetyn DAPT-hoidon osalta on hieman matalampi (2a vs. 2b) (5). Vaihtoehdot pidennetylle tehostetulle antitromboottiselle hoidolle on esitetty taulukossa 3. Käytännössä käytettävissä olevat vaihtoehdot ovat rivaroksabaani 2,5 mg x 2 + ASA tai tikagrelori 60 mg x 2 + ASA. Näyttö tikagrelorin ja rivaroksabaanin hyödyistä aspiriinin rinnalla pitkäaikaishoidossa on selkeämpää kuin klopidogreelillä ja prasugreelillä (3).

Päätös pidennetystä tehostetusta antitromboottisesta hoidosta tulee tehdä potilaskohtaisesti puntaroiden vuotoriskin ja tromboosiriskin suhdetta. Kuten olettaa saattaa, saavutettava hyöty tromboosiriskin vähentämisessä tulee lisääntyneiden vuototapahtumien kustannuksella (3, 5). Vertailun vuoksi NNT- ja NNH-luvut on esitetty kunkin valmisteen kohdalla erikseen taulukossa 3.

Taulukko 2. Tehostettua ja pidennettyä antitromboottista hoitoa puoltavat ja tromboosiriskiä kohottavat tekijät (3)

Riskiä kohottavat tekijät
Diabetes
Toistuva sydäninfarkti
Laaja-alainen valtimotauti (sepelvaltimotauti ja perifeerinen valtimotauti)
Sepelvaltimoiden monisuonitauti
Aikaisin ilmaantuva (< 45-vuotiaana) tai nopeasti etenevä (uusi leesio 2 vuoden seurannassa) sepelvaltimotauti
Systeeminen inflammatorinen sairaus ja/tai protromboottinen sairaus (esim. HIV, SLE, krooninen artriitti, antifosfolipidisyndrooma)
Toimenpiteeseen liittyvät näkökulmat
Asetettu vähintään 3 sepelvaltimostenttiä tai hoidettu vähintään 3 leesiota
Stenttien kokonaispituus > 60 mm
Kompleksinen revaskularisaatio (vasen päärunko, ≥ 2 stentin bifurkaatio, CTO tai viimeinen avoin sepelvaltimo)
Aiempi stenttitromboosi antitromboottisen hoidon aikana

Taulukko 3. Vaihtoehdot pidennetylle ja tehostetulle antitromboottiselle hoidolle ASA 100 mg x 1 lisänä ja NNT-/NNH-luvut alkuperäistutkimusten koko potilaspopulaatiossa (3)

Lääke	annos	NNT (iskeeminen tapahtuma)	NNH (verenvuotokomplikaatio)
rivaroksabaani	2,5 mg x 2	77	84
klopidogreeli	75 mg x 1	63	105
prasugreeli	10 mg x 1 (5 mg x 1, jos paino < 60 kg tai ikä ≥75 v)	63	105
tikagrelori	60 mg x 2	84	81

Tikagrelorin kohdalla on huomioitava, että tieto sen tehosta ja turvallisuudesta yli kolme vuotta ylittävän käytön jälkeen on rajallista, ja sen vuoksi hoitoa ei tulisi enää tämän aikarajan jälkeen jatkaa (32). PEGASUS-TIMI 54 tutkimuksessa tikagreloria yhdistettynä aspiriiniin käytettiin sydäninfarktin sairastaneille kolmeen vuoteen saakka, ja sen todettiin vähentävän iskeemisiä päätetapahtumia 16 % (32). Eniten pidennetystä tikagrelorihoidosta näyttivät hyötyvän diabeetikot, perifeeristä valtimotautia sairastavat ja potilaat, joilla oli sepelvaltimoiden monisuonitauti (3, 32).

Erittäin matala-annoksisen suoran antikoagulantin (DOAC) tehoa iskeemisten valtimotapahtumien pitkäaikaisestossa on aspiriinin rinnalla tutkittu rivaroksabaanilla annostuksella 2,5 mg x 2 (33). Hoidon todettiin vähentävän iskeemisiä valtimotapahtumia niin merkittävästi, että tutkimus keskeytettiin etuajassa (33). Tässäkin tutkimuksessa hyöty tuli kuitenkin lisääntyneiden vuotokomplikaatioiden kustannuksella (33). Eniten hoidosta hyötyivät diabeetikot, monen verisuonipedin valtimotautia sairastavat, perifeeristä valtimotautia sairastavat, sydämen vajaatoimintaa sairastavat, lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavat ja tupakoivat potilaat (3, 33, 34).

Edellä mainittujen hoitostrategioiden lisäksi on myös hyvä muistaa, että klopidogreeliä voidaan käyttää aspiriinin sijasta vakaaoireisen sepelvaltimotaudin pitkäaikaishoidossa monoterapiana sydäninfarktin sairastaneilla tai PCI-hoidetuilla (I A) (3). Myös tikagrelorin tehosta ja turvallisuudesta monoterapiana yli vuoden jälkeen pallolaajennuksesta on saatu lupaavia tuloksia (26). Taannoin julkaistun meta-analyysin perusteella P2Y12-estäjällä toteutettu monoterapia vakaaoireisen sepelvaltimotaudin pitkäaikaishoidossa näyttäisi olevan aspiriinimonoterapiaa tehokkaampi ja yhtä turvallinen (35). Meta-analyysin kirjoittajien mukaan P2Y12-estäjämonoterapia saattaa olla pelkkää aspiriinia suositeltavampi hoitomuoto sepelvaltimotaudin pitkäaikaishoidossa (35). Löydös on mielenkiintoinen, mutta asia vaatii vielä lisää tutkimusta.

Yhteenveto

Aspiriinihoito lisää vuotoriskiä merkittävästi. Jotta hoidosta koituisi nettohyötyä, tulisi vuototapahtumien riski hoidettavassa potilasryhmässä olla matala ja valtimotautitapahtumien riski riittävän korkea. Primaaripreventiossa valtimotapahtumien riski on alhainen eikä aspiriinihoidon potentiaalinen hyöty yleensä ylitä vuotoriskin lisääntymisestä aiheutuvaa haittaa. Valtimotautitapahtumariski korreloi sepelvaltimoiden plakkikuormaan, sepelvaltimotautimuutosten laaja-alaisuuteen sekä korkean riskin plakkilöydöksiin osittain ahtauttavan sepelvaltimotaudin olemassaolosta riippumatta. Tutkimusnäyttö aspiriinin hyödyllisyydestä ahtauttamattoman sepelvaltimotaudin yhteydessä on vähäistä, ja hoitokäytännöt vaihtelevat. Mikäli vuotoriski ei ole koholla, voi aspiriinihoitoa harkita ahtauttamattoman sepelvaltimotaudin yhteydessä silloin, kun sepelvaltimoiden CAC-pisteitä on vähintään 100, kun todetaan laaja-alaiset ateroskleroosimuutokset tai korkean riskin plakkilöydöksiä ja kun valtimotapahtuman arvioitu riski on kohonnut (> 10%). Tutkimusnäytön puutuessa näillä potilailla aspiriinihoitoa tärkeämpää on kuitenkin riskitekijöiden hyvä hoito.

Erilaisia antitromboottisen hoidon strategioita on viime vuosina tutkittu runsaasti, ja antitromboottisen hoidon toteuttamiseen sekä sepelvaltimotautikohtauksen että elektiivisen pallolaajennuksen jälkeiseen hoitoon on tullut runsaasti erilaisia vaihtoehtoja. Antitromboottisen hoidon tehokas ja turvallinen toteuttaminen edellyttää usein potilaskohtaista räätälöintiä, jonka keskiössä on vuotoriskin ja tromboosiriskin yksilöllinen arvioiminen. On hyvä muistaa, että tutkimusnäytön perusteella antitromboottista hoitoa on turvallista keventää erityisesti korkean vuotoriskin potilailla silloin, kun potilaan tromboosiriski ei ole korkea. Toisaalta tulee muistaa, että tietyt potilasryhmät (erityisesti diabeetikot, perifeeristä valtimotautia sairastavat ja toistuvia sydäninfarkteja sairastaneet) näyttävät hyötyvän pidennetystä ja tehostetusta antitromboottisesta hoidosta valtimotautitapahtumien estämiseksi. ■

Viitteet

1. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B ym. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Lancet. 1992;340(8833):1421–5.
2. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R ym. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. The Lancet. 2009;373(9678):1849–60.
3. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC ym. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415–537.
4. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ ym. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-3826.
5. Virani SS, Newby LK, Arnold SV ym. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2023;148(9):e9-e119.
6. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D ym. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. N Engl J Med. 2021;385(18):1643-1655.
7. Storey RF. Antiplatelet Therapy After PCI: The Art and Science of De-Escalation. Circulation. 2024;149(8):601-604.
8. Ridker PM. Should Aspirin Be Used for Primary Prevention in the Post-Statin Era? N Engl J Med. 2018;379(16):1572–4.
9. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1529–39.
10. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R ym. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2018;392(10152):1036–46.
11. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL ym. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med. 2018;379(16):1509–18.
12. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, ym. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J. 2019;40(7):607–17.
13. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, ym. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–337.

14. Mortensen MB, Dzaye O, Steffensen FH ym. Impact of Plaque Burden Versus Stenosis on Ischemic Events in Patients With Coronary Atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2020;76(24):2803–13.
15. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, ym. Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Circulation. 2020;141(19):1541–53.
16. Ajufo E, Ayers CR, Vigen R, ym. Value of Coronary Artery Calcium Scanning in Association With the Net Benefit of Aspirin in Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 2021;6(2):179.
17. Bergström G, Persson M, Adiels M ym. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in the General Population. Circulation. 2021;144(12):916–29.
18. Williams MC, Moss AJ, Dweck M ym. Coronary Artery Plaque Characteristics Associated With Adverse Outcomes in the SCOT-HEART Study. J Am Coll Cardiol. 2019;73(3):291–301.
19. Fuchs A, Kühl JT, Sigvardsen PE ym. Subclinical Coronary Atherosclerosis and Risk for Myocardial Infarction in a Danish Cohort: A Prospective Observational Cohort Study. Ann Intern Med. 2023;176(4):433–42.
20. Indraratna P, Naoum C, Ben Zekry S ym. Aspirin and Statin Therapy for Nonobstructive Coronary Artery Disease: Five-year Outcomes from the CONFIRM Registry. Radiol Cardiothorac Imaging. 2022;4(2):e210225.
21. Park DW, Kwon O, Jang JS ym. Clinically significant bleeding with ticagrelor versus clopidogrel in Korean patients with acute coronary syndromes intended for invasive management: a randomized clinical trial. Circulation. 2019;140(23):1865-1877.
22. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA ym. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008;51(21):2028-2033.
23. Becker RC, Bassand JP, Budaj A ym. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J. 2011;32(23):2933-2944.
24. Kim BK, Hong SJ, Cho YH ym. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;323(23):2407-2416.
25. Hahn JY, Song YB, Oh JH ym. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(24):2428-2437.
26. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P ym. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. Lancet. 2018 Sep 15;392(10151):940-949.
27. Watanabe H, Domei T, Morimoto T ym. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(24):2414-2427.
28. Mehran R, Baber U, Sharma SK ym. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. N Engl J Med. 2019;381(21):2032-2042.
29. Giacoppo D, Matsuda Y, Fovino LN ym. Short dual antiplatelet therapy followed by P2Y12 inhibitor monotherapy vs. prolonged dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Eur Heart J. 2021;42(4):308-319.
30. Weba ETP, Ipácio APM, da Hora DAB ym. Ticagrelor monotherapy after ≤ 1-month DAPT vs continued DAPT in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Probl Cardiol. 2024;49(12):102868.
31. De Filippo O, Piroli F, Bruno F ym. De-escalation of dual antiplatelet therapy for patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Evid Based Med. 2024;29(3):171-186.
32. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M ym. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015;372(19):1791-800.
33. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J ym. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;377(14):1319-1330.
34. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L; COMPASS Trial Investigators. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. J Am Coll Cardiol. 2019;73(25):3271-3280.Gragnano F, Cao D, Pirondini L ym. P2Y12 Inhibitor or Aspirin Monotherapy for Secondary Prevention of Coronary Events. J Am Coll Cardiol. 2023;82(2):89-105.

Sidonnaisuudet

- Samuli Juntunen: luentopalkkio (Abbott Medical), osakkeet (Novo Nordisk A/S, Orion Corporation), Tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Abbott Medical, Medtronic, Novo Nordisk, AstraZeneca), Apuraha (AstraZeneca).
- Juho Viikilä: tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Edwards, Medtronic).

Eteisvärinän nykyaikainen riskiarvio

Konsta Teppo, dosentti, sisätautien ja yleislääketieteen erikoislääkäri, kardiologiaan erikoistuva lääkäri, Tyks Sydänkeskus
Mika Lehto, dosentti, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri, ylilääkäri, Sisätaudit ja kuntoutus, Jorvin sairaala, Hus

Tiivistelmä

Aivoinfarkti- ja verenvuotoriskin arviointi on olennainen osa eteisvärinäpotilaan hoitoa. Euroopan kardiologiyhdistys julkaisi elokuussa 2024 uudet eteisvärinän hoitosuositukset, joissa riskinarvioon liittyvät merkittävimmät muutokset koskevat riskipisteytyksiä. Perinteisestä CHA_2DS_2-VASc pisteytyksestä siirryttiin yksinkertaisempaan CHA_2DS_2-VA pisteytykseen. Naissukupuoleen ei enää liity merkittävästi suurentunutta aivoinfarktiriskiä, eikä sitä enää suositella huomioitavan aivoinfarktiriskin arvioinnissa. Lisäksi uudessa hoitosuosituksessa luovuttiin kokonaan vuotoriskipisteytyksistä. Suomalaisten eteisvärinäpotilaiden aivoinfarktin ilmaantuvuus on laskenut viime vuosina huomattavasti, osin tehostuneen antikoagulaatiohoidon käytön ansiosta, mutta myös aivoinfarktiriski jo ilman antikoagulaatiohoitoa näyttää laskeneen.

Johdanto

Eteisvärinä on todettu noin viidellä prosentilla suomalaisista aikuisista, ja esiintyvyyden ennustetaan edelleen kasvavan tulevina vuosikymmeninä (1,2). Hoidon kulmakivi on aivoinfarktin ehkäisy suun kautta otettavalla antikoagulantilla, jota suositellaan suurimmalle osalle eteisvärinäpotilaista. Tarkoituksena on kohdistaa hoito niille, joilla aivoinfarktiriski on niin suuri, että sen alentamisen hyödyt ylittävät antikoagulaatiohoitoon liittyvät mahdolliset haitat. Hoidon nettohyöty on selkeästi osoitettu satunnaistetuissa tutkimuksissa niillä, joilla aivoinfarktiriski on korkea, mutta matalamman riskin potilaiden hoidosta yhtä vankkaa tutkimustietoa ei ole (3,4). Matemaattisilla mallinnuksilla on arvioitu, että suoria antikoagulantteja käytettäessä hyödyt olisivat haittoja suuremmat, kun vuotuinen aivoinfarktiriski ylittää noin 0,7–0,9 % (5). Aivoinfarktiriskin arviointiin on vuosien varrella kehitetty useita erilaisia riskipisteytyksiä, mutta viimeisen 15 vuoden ajan hoitosuosituksissa ja kliinisessä työssä on pääasiassa suosittu CHA_2DS_2-VASc-pisteytystä, joka perustuu helposti saatavilla oleviin tietoihin potilaan perussairauksista, iästä ja sukupuolesta (6). Uudet tutkimukset ovat kuitenkin tarkentaneet ymmärrystämme eteisvärinään liittyvistä riskeistä, mikä heijastuu myös muutoksina hoitosuosituksissa ja arkipäivän eteisvärinäpotilaan hoidossa.

> Jatkossa potilaan sukupuolta ei suositella huomioitavan aivoinfarktiriskin arvioinnissa, eikä naissukupuolesta siis lasketa riskipistettä.

Uudet hoitosuositukset – mikä muuttui riskien arvioinnissa?

Euroopan kardiologiyhdistys julkaisi elokuussa 2024 uudet eteisvärinän hoitosuositukset (7). Merkittävin muutos riskinarvioon liittyen on se, että jatkossa suositeltiin käyttämään yksinkertaistettua CHA_2DS_2-VA riskipisteytystä perinteisen CHA_2DS_2-VASc:n sijasta (taulukko 1). Jatkossa potilaan sukupuolta ei suositella huomioitavan aivoinfarktiriskin arvioinnissa, eikä naissukupuolesta siis lasketa riskipistettä. Antikoagulaatiohoitoa suositellaan, jos CHA_2DS_2-VA-pisteitä on vähintään kaksi (luokan I suositus), ja hoitoa pitäisi harkita, jos pisteitä on yksi (luokan IIa suositus). Miehille ja naisille hoidon päätöksentekorajat ovat siis samat. Lisäksi hoitoa suositellaan, jos eteisvärinäpotilaalla on hypertrofinen kardiomyopatia tai sydänamyloidoosi, riippumatta riskipisteistä. Hoitosuosituksissa korostetaan myös riskiprofiilin uudelleenarvioinnin merkitystä, esimerkiksi kuuden kuukauden kuluttua eteisvärinän diagnoosista, sillä ensimmäisen hoitokontaktin yhteydessä kaikkea liitännäissairauksia koskevaa tietoa ei useinkaan ole vielä selvillä (8). Tämä on erityisen tärkeää, jos ensivaiheessa aivoinfarktiriski arvioidaan niin matalaksi, että antikoagulaatiohoitoa ei aloiteta.

Sukupuolen huomioimisen ajateltiin monimutkaistavan riskinarviota ja antikoagulaatiohoidon päätöksentekorajoja, ilman merkittävää lisähyötyä, mutta riskipisteytyksen muutoksen taustalla on myös uutta tutkimustietoa. Finnish Anti-Coagulation in Atrial Fibrillation (FinACAF) -rekisteriaineiston tutkimukset ovat osoittaneet, että sukupuolierot aivoinfarktiriskissä ovat merkittävästi pienentyneet vuosien 2007 ja 2018 välillä (9, 10). Kun vuonna 2007 naissukupuoleen liittyi itsenäisesti 20–30 % suurempi aivoinfarktiriski, on tämän jälkeen riski pienentynyt lähes lineaarisesti siten, että vuoteen 2018 mennessä naissukupuolen ja aivoinfarktiriskin välistä yhteyttä ei enää ollut havaittavissa. Suomalaisilla eteisvärinäpotilailla on nyt myös validoitu uusi CHA_2DS_2-VA-riskipisteytys, joka näyttää antavan aavistuksen tarkemman kuvan aivoinfarkti-

Taulukko 1. CHA_2DS_2-VA-pisteytyksen komponenttien määritelmät

CHA_2DS_2-VA kriteeri		Määritelmä	Pisteet
C	Krooninen sydämen vajaatoiminta	Sydämen vajaatoiminnan oireet ja löydökset (riippumatta vasemman kammion ejektiofraktiosta) tai oireeton LVEF ≤ 40 %.	1
H	Korkea verenpaine	Lepoverenpaine > 140/90 mmHg vähintään kahdella eri mittauskerralla tai verenpaineläkitys. Verenpaineen optimaalinen tavoitetaso on 120–129/70–79 mmHg (tai niin alhainen kuin kohtuullisesti saavutettavissa).	1
A	Ikä ≥75 vuotta	Riski kasvaa iän noustessa portaattomasti. Käytännön syistä ≥ 75-vuotiaille annetaan kaksi pistettä.	2
D	Diabetes mellitus	Tyypin 1 tai 2 diabetes.	1
S	Aiempi aivohalvaus, TIA tai valtimo-tromboembolia	Aiempaan tromboemboliseen komplikaatioon liittyy merkittävä uusiutumisriski, ja siksi sille annetaan 2 pistettä.	2
V	Vaskulaaritauti	Sepelvaltimotauti, mukaan lukien aiempi sydäninfarkti, angina pectoris, sepelvaltimoiden revaskularisaatio ja merkittävä CAD angiografiassa tai sydämen kuvantamisessa. Perifeerinen valtimotauti, mukaan lukien katkokävely, aiempi revaskularisaatio, toimenpide vatsa-aortassa tai monimutkainen aorttaplakki kuvantamisessa (määritelty liikkuvaksi, haavautuneeksi, varrelliseksi tai paksuudeltaan ≥ 4 mm).	1
A	Ikä 65–74 vuotta	1 piste annetaan, jos ikä on välillä 65–74 vuotta.	1

riskistä kuin CHA_2DS_2-VASc (11). Samansuuntaisia tuloksia on sittemmin julkaistu myös tanskalaisilla ja brittiläisillä aineistoilla (12–14).

Toinen merkittävä uudistus eurooppalaisissa hoitosuosituksissa on, että vuotoriskipisteytysten käyttöä, kuten suosittua HAS-BLED-pisteytystä, ei enää suositella. Tälle muutokselle on kaksi syytä. Ensiksikin kaikilla pisteytysjärjestelmillä on varsin heikko kyky ennustaa vuotoja (15–17). Ne ennustavat verenvuotoja vain aavistuksen kolikonheittoa paremmin, eikä näin hataraan tietoon kannata nojata kliinisiä päätöksiä. Toisekseen, pisteytysten perusteella korkeaksi arvioitu vuotoriski on saattanut johtaa tarpeettomasti antikoagulaatiohoidosta pidättäytymiseen. Pisteytysten vuotoriskitekijät ovat varsin harvoin riittävä syy lopettaa tai olla aloittamatta antikoagulaatiohoitoa, sillä ilman antikoagulaatiota aivoinfarktiriski on näillä potilailla yleensä merkittävämpi kuin vakavan vuodon riski antikoagulaatiohoidon aikana (18,19). Antikoagulaatiohoitoa tulee välttää esimerkiksi primaarien aivokasvainten ja amyloidiangiopatiaan liittyvien kallonsisäisten vuotojen yhteydessä, mutta useimmat hoidon vasta-aiheet ovat suhteellisia ja väliaikaisia. Riskipisteytysten sijaan hoitosuositusten painopiste vuotojen minimoimiseksi keskittyy nyt muokattavissa olevien vuotoriskitekijöiden korjaamiseen, kuten verenpaineen hallintaan, alkoholinkäytön vähentämiseen sekä muiden vuotoriskiä lisäävien lääkkeiden välttämiseen. Potilaita, joilla on pysyviä, ei-muokattavissa olevia riskitekijöitä, kuten aiempi vakava vuoto tai munuaisten vajaatoiminta, suositellaan seurattavan muita tiheämmin vuotojen havaitsemiseksi, ja tarvittaessa harkittavan vasemman eteiskorvakkeen sulkua. Hoidon hyötyjä ja haittoja tulee arvioida kokonaisuutena, ja räätälöidä hoito yksilöllisesti yhdessä potilaan kanssa keskustellen.

Toinen merkittävä uudistus eurooppalaisissa hoitosuosituksissa on, että vuotoriskipisteytysten käyttöä, kuten suosittua HAS-BLED-pisteytystä, ei enää suositella.

Suomalaisten eteisvärinäpotilaiden aivoinfarktiriski – onko kaikki niin kuin ennen?

Suomessa eteisvärinäpotilaiden ennuste on parantunut huomattavasti. Kuolleisuus on laskenut noin viidenneksellä ja aivoinfarktin ilmaantuvuus on yli puolittunut vuosien 2007–2018 aikana (20). Aivoinfarktin riski kokonaisuutenakin on pienentynyt, ja eteisvärinäpotilailla aivoinfarktin ilmaantuvuuden laskun taustalla on todennäköisesti yhtenä merkittävimpänä tekijänä myös parantunut antikoagulaatiohoidon käyttö. Kun vuonna 2007 vain noin puolet eteisvärinäpotilaista, joilla oli indikaatio antikoagulaatiohoitoon, aloitti lääkityksen vuoden kuluessa diagnoosista, vuoteen 2018 mennessä tämä osuus oli noussut yli 80 %:iin (20,21). Samanaikaisesti tasaarvo antikoagulaatiohoidon toteutuksessa on parantunut. Muun muassa sosioekonomiset ja sukupuolten väliset erot ovat pienentyneet, mikä on todennäköisesti parantanut haavoittuvammassa asemassa olevien, usein suurimman aivoinfarktiriskin omaavien, potilaiden ennustetta (21–23). Suorien antikoagulanttien käyttöönotto on myös osaltaan tehostanut aivoinfarktin ehkäisyä (20).

Tuoreen suomalaistutkimuksen mukaan uusien eteisvärinäpotilaiden aivoinfarktiriski on vähentynyt merkittävästi viime vuosina – jo ennen kuin heille aloitetaan antikoagulaatiohoito

Kattavampi antikoagulaatiohoidon käyttö ei kuitenkaan yksinään näytä selittävän aivoinfarktin ilmaantuvuuden laskua. Tuoreen suomalaistutkimuksen mukaan uusien eteisvärinäpotilaiden aivoinfarktiriski on vähentynyt merkittävästi viime vuosina – jo *ennen* kuin heille aloitetaan antikoagulaatiohoito (10). Aivoinfarktiriski ilman antikoagulaatiohoitoa on kokonaisuudessaan laskenut neljänneksen vuosien 2007 ja 2018 välillä, vaikka potilaiden keski-ikä ja CHA_2DS_2-VA pisteiden määrä ovat samanaikaisesti jopa aavistuksen nousseet. Riski on laskenut erityisesti iäkkäillä naisilla, joilla on korkea CHA_2DS_2-VA-pistemäärä. Tämän ilmiön taustalla ovat todennäköisesti useat tekijät, kuten esimerkiksi eteisvärinän aikaisempi diagnosointi, sekä oireettomien ja pienemmän aivoinfarktiriskin omaavien tautimuotojen lisääntynyt tunnistaminen.

Siinä missä naissukupuoleen liitetty aivoinfarktiriski näyttää hävinneen viime vuosikymmeninä, ovat muut perinteiset riskitekijät pitäneet pintansa. Verenpainetautiin, diabetekseen ja ateroskleroottisiin vaskulaaritauteihin itsenäisesti liittyvä aivoinfarktiriski vaikuttaa säilyneen samansuuruisena, mikä puoltaa niiden huomioimista aivoinfarktiriskin arvioinnissa samaan tapaan kuin aiemmin (24–26). Vaskulaaritauteihin liittyvä aivoinfarktiriski korostuu nuoremmilla potilailla, mutta on suuruudeltaan pienempi kuin diabetekseen ja verenpainetautiin liittyvä noin 20 %:n riskinlisäys. Sydämen vajaatoimintaan liittyvä aivoinfarktiriski taas on kokonaisuudessaan hieman pienentynyt, mutta erityisesti sydäninfarktin jälkeiseen vajaatoimintaan liittyy edelleen merkittävä, noin 30 % suurempi aivoinfarktin riski (vielä julkaisematon tieto).

Viimeaikaisin tieto suomalaisten eteisvärinäpotilaiden aivoinfarktiriskistä ilman antikoagulaatiohoitoa näyttää suhteutuvan hyvin uuden hoitosuosituksen kanssa (10, 11). Potilaat, joilla ei ole yhtään CHA_2DS_2-VA-pistettä, ovat aivoinfarktiriskiltään antikoagulaatiohoidon päätöksentekorajojen alapuolella, kun taas potilaat, joilla pisteitä on kaksi tai enemmän, ylittävät hoidon aloituksen riskirajan (taulukko 2). Yhden CHA_2DS_2-VA-riskipisteen omaavat potilaat näyttävät olevan riskitasoltaan lähellä 0,7–0,9 %:n vuotuista rajaa, jossa antikoagulaatiohoidon hyötyjen ja haittojen on arvioitu olevan tasapainossa (5). Tutkimusten seuranta-ajat vaikuttavat myös osaltaan ilmaantuvuuslukuihin, jotka tässä keskisuuren riskin ryhmässä vaihtelevat viime aikoina välillä 0,8–1,5 % vuodessa.(10,11) Näistä potilaista antikoagulaatiohoito on todennäköisesti erityisen hyödyllistä niillä, joilla on CHA_2DS_2-VA-pisteytyksen ulkopuolisia riskitekijöitä (esimerkiksi obesiteetti, tupakointi, hyperkolesterolemia, suurentunut vasen eteinen, munuaisten vajaatoiminta, koholla olevat sydämen merkkiaineet tai ikä lähestymässä 75 vuotta) (7). Toisaalta esimerkiksi potilaalla, jonka ainoa CHA_2DS_2-VA-piste perustuu dieettihoidolla erinomaisesti hallinnassa olevaan diabetekseen ilman muita riskitekijöitä, voi aivoinfarktiriski olla niin matala, ettei antikoagulaatiohoidolla saavutettava riskin vähennys ole kliinisesti merkittävä (25). Huomionarvoista on myös, että usein arvioidaan eteisvärinäpotilaan pitkäaikaista aivoinfarktiriskiä, mutta aivoinfarktiriski näyttää korostuvan voimakkaasti eteisvärinän diagnoosihetken tuntumassa, mahdollisesti liittyen samanaikaiseen akuuttiin trombogeenisyyttä lisäävään sairaustilaan (27). Tämä puoltaisi antikoagulaatiohoidon aloitusta keskisuuren riskin potilailla mahdollisimman varhain (CHA_2DS_2-VA =1), ja mahdollisen arvion hoidon lopetuksesta voisi tehdä seuraavassa kontrollissa, kun varmistutaan, ettei muita riskitekijöitä ole. Todennäköistä on kuitenkin, että ajan myötä aivoinfarktiriski edelleen kohoaa uusien riskitekijöiden ja iän karttuessa (8,28).

Taulukko 2. Aivoinfarktin tai systeemisen tromboembolian ilmaantuvuus ilman antikoagulaatiohoitoa suomalaisilla eteisvärinäpotilailla aikavälillä 2015–2018.

CHA_2DS_2-VA Pisteet	Naiset	Miehet	Kaikki
0	0,3	0,4	0,4
1	0,9	0,9	0,9
2	1,6	2,0	1,8
3	3,2	3,5	3,4
4	5,4	5,2	5,3
5	8,5	6,0	7,4
6 tai enemmän	9,4	11,0	10,1

Luvut kuvaavat tapahtumia prosentteina per potilasvuosi (= tapahtumien määrä per 100 potilasvuotta) (9,10) 95 %:n luottamusvälit ovat saatavilla alkuperäistutkimuksesta (10).

Subkliininen eteisvärinä ja eteisvärinäkuorma

Eteisvärinään liittyvä korkea aivoinfarktiriski on kiistattomasti osoitettu kliinisessä eteisvärinässä, joka on perinteisesti diagnosoitu 12-kanavaisella sydänsähkökäyrällä, useimmiten oireiden ohjaamana (29, 30). Sen sijaan sattumalta tahdistimen muistista tai seulonnalla todettuun subkliiniseen, oireettomaan eteisvärinään liittyvät riskit ja tämän hoidon hyödyt eivät ole yhtä yksiselitteisiä. Subkliininen ja kliininen eteisvärinä ovat saman patologisen prosessin jatkumoa, mutta lievempien tilojen jaottelu ja optimaaliset hoitolinjat hakevat vielä paikkaansa.

Eurooppalaisissa hoitosuosituksissa pysyi edelleen luokan IIa suosituksena harkita väestötason oireettoman eteisvärinän seulontaa yli 75-vuotiaille, tai yli 65-vuotiaille, joilla on muita aivoinfarktin riskitekijöitä. Tämä suositus perustuu lähes yksinomaan ruotsalaiseen STROKESTOP-tutkimukseen, jossa havaittiin pieni ja vain marginaalisesti tilastollisesti merkitsevä laajan yhdistelmäpäätetapahtuman vähenemä ryhmässä,

joka kutsuttiin toistetulla yksikanavaisella sydänsähkökäyrällä toteutettuun eteisvärinän seulontaan (31). STROKESTOP-tutkimusta lukuun ottamatta muissa satunnaistetuissa kokeissa ei seulonnalla kuitenkaan ole havaittu saavutettavan hyötyjä aivoinfarktin ehkäisyssä tai muissa päätetapahtumissa. Meta-analyysin mukaan seulonta voi olla yhteydessä pienempään aivoinfarktin ilmaantuvuuteen, mutta tämänhetkiseen tutkimusnäyttöön liittyy vielä paljon epävarmuustekijöitä (32). Viimeisimpänä julkaistuissa kahdessa satunnaistetussa seulontatutkimuksessa, STROKESTOP II:ssa ja GUARD-AF:ssa, ei myöskään havaittu vaikutusta päätetapahtumiin (33,34). Eteisvärinän kohdentamattomaan seulontaan täysin oireettomilta henkilöiltä kannattaa siis toistaiseksi suhtautua varauksella.

Anette Eskuri käsitteli vastikään NOAH-AFNET 6 ja ARTESiA tutkimusten tuloksia Sydänäänen katsauksessaan (numero 3/2024). Lisäksi Jussi Jaakkola ja Markus Sane käyvät läpi subkliinisen eteisvärinän hoitoa tässä numerossa, emmekä siksi syvenny tähän aihepiiriin. NOAH-AFNET 6 ja ARTESiA tutkimukset ovat kuitenkin lisänneet ymmärrystämme antikoagulaatiohoidon nettohyödystä, ja osoittaneet aivoinfarktiriskin olevan subkliinisessä vaiheessa odotettua matalampi. Subkliinisten eteisvärinäepisodien kestolle, esiintymistiheydelle tai kokonaiskuormalle ei näissä tutkimuksissa pystytty määrittämään selkeitä raja-arvoja, jotka ennustaisivat parempaa antikoagulaatiohoidon vastetta (35,36). On mahdollista, että potilaiden eteisvärinäkuorma oli kokonaisuudessaan niin vähäistä, ettei tällä spektrillä voitu havaita selkeää yhteyttä kuorman, aivoinfarktiriskin, ja hoidon välillä. Havainnoivissa tutkimuksissa sen sijaan on havaittu viitteitä kohoavasta aivoinfarktiriskistä, kun subkliinisten eteisvärinäepisodien kesto ylittää vähintäänkin 6 tuntia, ja vielä selkeämmin, kun episodien kesto on yli 24 tuntia (37, 38). Toistaiseksi tutkimustieto on vielä epävarmaa, eikä uusissa eteisvärinän hoitosuosituksissa huomioida subkliinisten episodien kestoa tai eteisvärinäkuormaa antikoagulaatiohoidon aloituskriteereissä.

Yhteenveto

Lisääntynyt tutkimustieto helpottaa ja selkeyttää eteisvärinäpotilaan hoitoa. Aivoinfarktiriskin arviointi ja antikoagulaatiohoidon päätöksenteko on yksinkertaisempaa uuden sukupuolettoman CHA_2DS_2-VA-riskipisteytyksen myötä, eikä vuotoriskilaskureita enää tarvitse käyttää, paitsi korkeintaan muistilistana korjattavissa olevista vuotoriskitekijöistä. Subkliinisen eteisvärinän riskinarviointi sen sijaan on haastavaa, eikä antikoagulaation hyöty ole yhtä selkeä kuin kliinisen eteisvärinän kohdalla. ■

Viitteet

1. Lehto M, Haukka J, Aro A ym. Comprehensive nationwide incidence and prevalence trends of atrial fibrillation in Finland. Open Heart. 2022;9:e002140.
2. Ko D, Chung MK, Evans PT ym. Atrial Fibrillation: A Review. JAMA [Internet]. 2024 Dec 16; Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2024.22451
3. Lip GYH, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2006;118(3).
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Vol. 146, Annals of Internal Medicine. 2007.
5. Eckman MH, Singer DE, Rosand J ym. Moving the tipping point the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011;4(1).
6. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R ym. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest. 2010;137(2).
7. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting K V ym. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). Eur Heart J [Internet]. 2024 Aug 30;ehae176.
8. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ ym. Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2018;71(2).
9. Teppo K, Airaksinen KEJ, Jaakkola J ym. Ischaemic stroke in women with atrial fibrillation: temporal trends and clinical implications. Eur Heart J [Internet]. 2024 Apr 12;ehae198.
10. Teppo K, Airaksinen KEJ, Halminen O ym. Temporal Trends of Ischemic Stroke Risk in Patients With Incident Atrial Fibrillation Before Anticoagulation. JACC Clin Electrophysiol. 2024.
11. Teppo K, Lip GYH, Airaksinen KEJ ym. Comparing CHA_2DS_2-VA and CHA_2DS_2-VASc scores for stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation: a temporal trends analysis from the retrospective Finnish AntiCoagulation in Atrial Fibrillation (FinACAF) cohort. The Lancet Regional Health – Europe [Internet]. 2024 Aug 1;43.
12. Champsi A, Mobley AR, Subramanian A ym. Gender and contemporary risk of adverse events in atrial fibrillation. Eur Heart J [Internet]. 2024 Sep 21;45(36):3707–17.
13. Nielsen PB, Brøndum RF, Nøhr AK ym. Risk of stroke in male and female patients with atrial fibrillation in a nationwide cohort. Nat Commun [Internet]. 2024;15(1):6728.
14. Lip GYH, Teppo K, Nielsen PB. CHA2DS2-VASc or a non-sex score (CHA2DS2-VA) for stroke risk prediction in atrial fibrillation: contemporary insights and clinical implications. Eur Heart J [Internet]. 2024 Sep 21;45(36):3718–20.
15. Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR ym. Comparison of the CHA2DS2-VASc, CHADS2, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA Risk Scores in Predicting Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants-Associated Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. American Journal of Cardiology. 2017;120(9).
16. Zhu W, He W, Guo L ym. The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Vol. 38, Clinical Cardiology. 2015.
17. Borre ED, Goode A, Raitz G ym. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. Vol. 118, Thrombosis and Haemostasis. 2018.
18. Hijazi Z, Lindbäck J, Oldgren J ym. Individual net clinical outcome with oral anticoagulation in atrial fibrillation using the ABC-AF risk scores. Am Heart J. 2023;261.

19. Nelson WW, Laliberté F, Patel AA ym. Stroke risk reduction outweighed bleeding risk increase from vitamin K antagonist treatment among nonvalvular atrial fibrillation patients with high stroke risk and low bleeding risk. Curr Med Res Opin. 2017;33(4).
20. Teppo K, Airaksinen KEJ, Jaakkola J ym. Trends in treatment and outcomes of atrial fibrillation during 2007–17 in Finland. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes [Internet]. 2022 Dec 20;qcac086.
21. Teppo K, Airaksinen KEJ, Jaakkola J ym. Temporal trends of gender disparities in oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation. Eur J Clin Invest [Internet]. 2024 Jan 1;54(1):e14107.
22. Teppo K, Jaakkola J, Biancari F ym. Association of income and educational levels on initiation of oral anticoagulant therapy in patients with incident atrial fibrillation: A Finnish nationwide cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2023;89(1).
23. Jaakkola J, Teppo K, Biancari F ym. The effect of mental health conditions on the use of oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation: The FinACAF Study. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes [Internet]. 2021 Oct 22.
24. Teppo K, Karlsson E, Kiviniemi T ym. Vascular disease and ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: Temporal trends and age-related differences. Atherosclerosis [Internet]. 2024;399:118590.
25. Teppo K, Kouki E, Salmela B ym. Trends and burden of diabetes in patients with atrial fibrillation during 2007–2018: A Finnish nationwide cohort study. Diabetes Res Clin Pract. 2023;203.
26. Teppo K, Langén V, Airaksinen KEJ ym. Temporal trends in hypertension-related ischaemic stroke risk in atrial fibrillation from 2007 to 2018: a nationwide cohort study. Eur J Prev Cardiol. 2024;
27. Putaala J, Teppo K, Halminen O ym. Ischemic Stroke Temporally Associated With New-Onset Atrial Fibrillation: A Population-Based Registry-Linkage Study. Stroke [Internet]. 2024 Jan 1;55(1):122–30.
28. Chang TY, Lip GYH, Chen SA ym. Importance of Risk Reassessment in Patients With Atrial Fibrillation in Guidelines: Assessing Risk as a Dynamic Process. Vol. 35, Canadian Journal of Cardiology. 2019.
29. Björck S, Palaszewski B, Friberg L ym. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: A population-based study. Stroke. 2013;44(11).
30. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. Stroke. 1991;22(8).
31. Svennberg E, Friberg L, Frykman V ym. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. Lancet. 2021;398(10310).
32. Langén V, Winstén AK, Airaksinen KEJ ym. Clinical outcomes of atrial fibrillation screening: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Med [Internet]. 2025 Dec 31;57(1):2457522.
33. Kemp Gudmundsdottir K, Svennberg E, Friberg L ym. Randomized Invitation to Systematic NT-proBNP and ECG Screening in 75-Year Olds to Detect Atrial Fibrillation -STROKESTOP II. Circulation [Internet]. 2024 Oct 2;0(0).
34. Lopes RD, Atlas SJ, Go AS ym. Effect of Screening for Undiagnosed Atrial Fibrillation on Stroke Prevention. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2024.
35. McIntyre WF, Benz AP, Healey JS ym. Risk of Stroke or Systemic Embolism According to Baseline Frequency and Duration of Subclinical Atrial Fibrillation: Insights From the ARTESiA Trial. Circulation [Internet]. 2024 Sep 9;0(0).
36. Becher N, Toennis T, Bertaglia E ym. Anticoagulation with edoxaban in patients with long atrial high-rate episodes ≥24 h. Eur Heart J. 2024;45(10).
37. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJGM ym. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. Eur Heart J. 2017;38(17).
38. Sagris D, Georgiopoulos G, Pateras K ym. Atrial high-rate episode duration thresholds and thromboembolic risk: A systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2021;10(22).

Sidonnaisuudet

- Konsta Teppo: tutkimusrahoitus (Turun Yliopistosäätiö, Alkoholitutkimussäätiö, Suomen Lääketieteen Säätiö, Valtion tutkimurahoitus).
- Mika Lehto: tutkimusrahoitus (Aarne Koskelon säätiö, Sydäntutkimussäätiö, HUS VTR), luennoitsija ja/tai muut asiantuntijatehtävät (Bayer, BMS-Pfizer, Boehringer-Ingelheim, MSD, Organon), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutustilaisuuksiin (BMS-Pfizer, Bayer) ja osakeomistus (Orion).

Ilmoitus

Laitteen tunnistama eteisvärinä – milloin AK-hoito?

Markus Sane, LKT, kardiologian erikoislääkäri, Hus Sydän ja keuhkokeskus, Meilahden sairaala
Jussi Jaakkola, LT, dosentti, kardiologian erikoislääkäri, Sydänyksikkö, Satasairaala

Tiivistelmä

Kun potilaan EKG:sta rekisteröidään eteisvärinä, on verenohennushoidon tarpeen arviointi jo rutiinia, ja kansainväliset hoitosuositukset antavat tähän selkeät ohjenuorat. Tahdistimet ja erilaiset kuluttajien käyttöön tarkoitetut laitteet, kuten älykellot, mahdollistavat rytmin seurannan ja eteisvärinän diagnostiikan. Vaikka aiheesta on hiljattain valmistunut suuria satunnaistettuja tutkimuksia, ei ole selvää, milloin verenohennushoito kannattaa aloittaa laitteen tunnistaman eteisvärinän jälkeen, eivätkä tuoreetkaan hoitosuositukset ota selkeää kantaa aiheeseen. Tämän kirjoituksen tarkoitus on esittää aiheeseen liittyvää tutkimusnäyttöä ja antaa suuntaviivoja verenohennushoidon aloittamiselle.

Johdanto

Tahdistimet ja rytmivalvurit mahdollistavat sydämen rytmin jatkuvan seurannan. Nopeataajuiset eteistapahtumat (*atrial high-rate episode*; AHRE) ovat yleisiä ja useimmiten lyhytkestoisia tahdistimien muistiin tallentuvia löydöksiä, joita todetaan lähes 30 %:lla tahdistinpotilaista (1). Suurin osa laitteen tulkitsemista AHRE-tapahtumista edustaa eteisvärinää tai -lepatusta, mutta taustalla voi olla myös muu eteisperäinen rytmihäiriö, eteiskanavan ylitunnistus tai artefakti. AHRE-tapahtuman positiivinen ennustearvo on vahvasti sidoksissa episodin kestoon: yli 6 minuutin episodeista lähes joka viides on väärä positiivinen löydös, mutta yli 6 tunnin episodeista harva edustaa muuta kuin todellisia eteisrytmihäiriötä (2). Keskeistä onkin varmentaa aina EGM-tulkinnan kautta AHRE-tapahtumien tarkka luonne hoidollisia päätöksiä tehtäessä. Viime vuosina ovat yleistyneet myös erilaiset potilaiden käyttöön tarkoitetut rytmidiagnostiikkaan kykenevät laitteet, kuten älykellot ja aktiivisuusrannekkeet älypuhelinsovelluksineen sekä kuluttajille suunnatut EKG-nauhoituksen mahdollistavat laitteet.

Eteisvärinä määritellään oireista riippumatta kliiniseksi, kun se on EKG:lla dokumentoitu. Laitteen tunnistamalla (subkliinisellä) eteisvärinällä tarkoitetaan puolestaan oireetonta eteisvärinäjaksoa, joka on havaittu jatkuvalla rytminseurannalla riippumatta siitä, onko rytminseuranta tehty tahdistimella vai kuluttajien käyttöön tarkoitetulla laitteella (3).

> Keskeistä onkin varmentaa aina EGM-tulkinnan kautta AHRE-tapahtumien tarkka luonne hoidollisia päätöksiä tehtäessä.

Kliiniseen eteisvärinään liittyvä suurentunut aivoinfarktin ja systeemisen embolian riski sekä sen pienentämiseen tähtäävän antikoagulaatiohoidon hyödyllisyys on dokumentoitu kattavasti ja vakiintunut osaksi rutiininomaista potilastyötä (4). Kansainväliset hoitosuositukset antavat selkeät ohjenuorat siitä, milloin antikoagulaatiohoito tulisi aloittaa näille potilaille (3). Laitteen tunnistamaan eteisvärinään liittyvä aivoinfarktin ja systeemisen embolian riski on kuitenkin osoittautunut kliiniseen eteisvärinään verrattuna alhaisemmaksi, eikä antikoagulaatiohoidon hyödyllisyydestä näillä potilailla ole vastaavaa näyttöä (5, 6). Tuoreetkaan hoitosuositukset eivät ota selvää kantaa siihen, milloin antikoagulaatiohoito tulisi aloittaa laitteen tunnistaman eteisvärinän vuoksi.

Seuraava fiktiivinen potilasesimerkki kuvastaa haasteita, joita eteisvärinän verenohennushoidon aloittamiseen voi liittyä.

Kaksoisveljet Ville ja Kalle juhlivat juuri 75-vuotissyntymäpäiväänsä. Terveys on molemmilla pysynyt hyvänä, ja vain sinussolmukkeen laiskuuden takia molemmat ovat saaneet muutama vuosi sitten tahdistimen. Villen tahdistinta seurataan perinteisesti poliklinikalla ja Kallen tahdistinta etäseurannan avulla. Railakkaiden syntymäpäiväjuhlien jälkeen veljekset lähtevät aamulla hankkimaan ajokorttitodistusta, vaikka vointi on hieman hutera ja sydämen lyönnit tuntuvat tavallista voimakkaammilta. Villen aika on ensin, ja vastaanotolla lääkäri havaitsee epätasaisen rytmin, joka varmistuu ja EKG-tutkimuksessa vahvistuu eteisvärinäksi. Rytmihäiriö kääntyy itsestään sinusrytmiksi EKG:n rekisteröinnin jälkeen. Lääkäri arvioi, että on perusteltua aloittaa verenohennushoito, koska potilaalla on dokumentoitu eteisvärinä ja tukosriskipisteitä on CHA_2DS_2VA-asteikolla laskettuna 2.

Seuraavaksi vastaanotolle saapuu Kalle, jonka kliinisessä tutkimuksessa ei todeta poikkeavaa. Myöhemmin päivällä Kalle huomaa Kantaan tulleen kirjauksen: ”Tahdistimen muistissa on havaittu yöllä alkanut, hieman yli 7 tunnin kestoinen AHRE-episodi. Kyseessä on laitteen tunnistama eteisvärinä, ja verenohennushoidon hyötyjä arvioineiden satunnaistettujen tutkimusten perusteella verenohennushoidon hyötyä ei ole potilaan tukosriski huomioiden selvästi osoitettu, minkä vuoksi päädytään jatkamaan seurantaan ilman verenohennushoitoa.” Eroaako veljesten tukosriski merkittävästi toisistaan, ja kumpi veljeksistä saa oikean hoidon?

Tässä kirjoituksessa käymme läpi laitteen tunnistamaan eteisvärinään liittyvää tukosriskiä sekä keskeistä tutkimusnäyttöä sen vähentämiseen tähtäävästä antikoagulaatiohoidosta. Lisäksi esitämme tähän pohjautuvan ehdotuksemme

Taulukko 1. NOAH-AFNET-6- ja ARTESiA-tutkimusten keskeiset piirteet.

Tutkimus	Potilas-määrä	Seuranta-aika	Tutkimus-lääke/ lumelääke	AHRE:n kesto (mediaani, kvartiili-väli)	Kliininen eteisvärinä tutkimuksen aikana	Keski-määräset **CHA_2DS_2VASc** -pisteet	Aivoinfarkti, TIA tai sys-teeminen embolia verenohen-nushoidon/ lumehoidon aikana	Merkittä-viä vuotoja verenohen-nushoidon/ lumehoidon aikana
NOAH-AFNET-6 (5)	2 536	1,8 v	Edoksabaa-ni/lume-lääke*	2,8 (0,8–9,4) t	8,7 %/vuosi	4	25/38	53/25
ARTESiA (6)	4 012	3,5 v	Apiksabaa-ni/ASA	1,5 (0,2–5,0) t	6,3 %/vuosi	3,9	82/107	106/78

*50 %:lla potilaista oli ASA käytössä muun indikaation takia.

käytännön ohjeistukseksi antikoagulaatiohoidon käytöstä potilailla, joilla todetaan laitteen tunnistama eteisvärinä.

Tahdistimen tunnistama eteisvärinä

Tahdistimen tunnistaman subkliinisen eteisvärinän on todettu lukuisissa tutkimuksissa olevan yhteydessä kohonneeseen aivoinfarktin riskiin. Ensimmäinen laadukas tutkimus, jossa osoitettiin AHRE-tapahtumien ja aivoinfarktien välinen yhteys ja josta oli myös suljettu pois potilaat, joilla oli aiempi eteisvärinädiagnoosi, oli vuonna 2012 julkaistu ASSERT (7). Siinä seurattiin yli 2 500:aa tahdistinpotilasta ja havaittiin, että yli 6 minuuttia kestävät AHRE-tapahtumat kasvattivat tukosriskin noin 2,5-kertaiseksi aivoinfarktin tai systeemisen embolian ilmaantuvuuden ollessa 1,69 %/vuosi AHRE-ryhmässä ja 0,69 %/vuosi niillä, joilla ei todettu AHRE-tapahtumia. Ilmaantuvuus riippui myös arvioidusta tukosriskistä ja oli 3,78 %/vuosi, kun $CHADS_2$-pisteitä oli yli 2, ja 0,56–1,29 %/vuosi pisteiden ollessa 1–2. Hoitosuosituksissa antikoagulaatiohoidon aloituksen alarajaksi on määritelty riskitaso 1 %/vuosi, kun taas suuren tukosriskin rajana on pidetty riskitasoa 2 %/vuosi (3, 8).

ASSERT-tutkimuksen perusteella subkliiniseen eteisvärinään näytti liittyvän selkeästi korostunut tukosriski, joskin tämä oli matalampi kuin kliiniseen eteisvärinään liitetty riski. Alkuperäisjulkaisun jälkeen olikin varmasti perusteita aloittaa herkästi antikoagulaatiolääkitys, kun oli todettu laitteen tunnistama eteisvärinä, koska tukosriski arvioitiin suureksi. Valitettavasti tutkimuksen alaryhmäanalyysi julkaistiin vasta viisi vuotta alkuperäisen työn jälkeen, ja siinä raportoitiin, että tukosriski oli oikeastaan suurentunut ainoastaan potilailla, joilla oli laitteen muistissa yli 24 tunnin AHRE-tapahtuma; niillä, joilla laitteeseen oli tallentunut lyhyempi tapahtuma, tukosriski oli sama kuin potilailla, joilla laitteen muistissa ei ollut lainkaan tapahtumia (9). Tutkimuksissa on osoitettu myös, että pysyvään eteisvärinään liittyy suurempi tukosriski kuin kohtauksittaiseen eteisvärinään ja että kohtauksittaisessa eteisvärinässä kasvava rytmihäiriötaakka on niin ikään yhteydessä lisääntyvään tukosriskiin (10, 11).

Eteisvärinään liittyvä tukosriski vaikuttaakin olevan yhteydessä rytmihäiriötaakkaan. Eteisvärinän seulontatutkimuksissa todettavien eteisvärinätapausten on todettu lisääntyvän sitä mukaa, kun seulontatapahtumien määrä, kesto ja ajallinen etäisyys toisistaan lisääntyvät (12). Onkin johdonmukaista ajatella, että lyhytkestoisella EKG-nauhoituksella todennettu kliininen eteisvärinä kertoo suuremmasta rytmihäiriökuormasta kuin tahdistimien jatkuvalla rytminseurannalla todetut AHRE-tapahtumat, mikä näkyy erona tukosriskissä näiden potilasryhmien välillä. Toisaalta lyhyetkin tahdistimien tunnistamat eteisvärinäjaksot ennustavat pidempiä rytmihäiriöitä ja huomattavalle osalle potilaista kehittyy kliininen eteisvärinä tulevaisuudessa (13). Myös laskennallinen tukosriski vaikuttaa merkittävänä pidettävään eteisvärinäkuormaan. Suuressa rekisteritutkimuksessa aivoinfarktin tai systeemisen embolian riski oli matala riippumatta rytmihäiriön kestosta, kun CHA_2DS_2VASc-pisteitä oli alle 2, mutta riski ylitti tason 1 %/vuosi korkeintaan 23,5 tuntia kestävän eteisvärinä kohdalla, kun CHA_2DS_2VASc-pisteitä oli vähintään 3–4, ja yli 23,5 tuntia kestävän eteisvärinän kohdalla, kun CHA_2DS_2VASc-pisteitä oli vähintään 2 (14).

Mielenkiintoisena yksityiskohtana ASSERT-tutkimuksessa todettiin, että eteisvärinäkohtausten ajallinen yhteys tukostapahtumiin oli heikko (15). Onkin esitetty, ettei eteisvärinä altista embolialle pelkästään mekaanisesti hidastamalla verenvirtausta eteiskorvakkeessa, vaan se on myös merkki eteisten kuormituksesta ja eteismyopatiasta, joka itsessään on yhteydessä tukosriskiin (16). Tämä hypoteesi puoltaisi verenohennushoidon aloittamista tunnistetun eteisvärinän jälkeen. Myöhemmin erittäin suuressa, yli 400 000 potilasta kattaneessa tahdistinpopulaatiossa on osoitettu, että laitteen havaitsema, vähintään 5,5 tunnin kestoinen eteisvärinä on myös ajallisesti yhteydessä tukostapahtumiin (17).

Olemme saaneet runsaasti uutta tietoa, mutta myös lisää kysymyksiä, kahdesta hiljattain julkaistusta suuresta satunnaistetusta tutkimuksesta, joissa selvitettiin antikoagulaatiohoidon vaikutuksia potilailla, joilla oli tahdistimen tunnistama eteisvärinä. Tutkimukset on kuvattu tarkemmin taulukossa 1.

NOAH-AFNET-6-tutkimuksessa yli 2 500 vähintään 65-vuotiasta tahdistinpotilasta, joilla oli todettu vähintään 6 minuuttia kestävä AHRE ja joilla oli vähintään yksi tukosriskitekijä, satunnaistettiin saamaan joko edoksabaania tai lumetta (5). Tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti turvallisuushuolien vuoksi, ja kun näytti todennäköiseltä, että antikoagulaatiohoi-

to ei ole hyödyllistä. Tutkimuksessa edoksabaanin ei havaittukaan vähentävän aivoinfarktista, systeemisestä emboliasta ja kardiovaskulaarikuolemasta muodostetun yhdistelmäpäätemuuttujan ilmaantuvuutta, mutta vuotoriski oli lumeryhmään verrattuna merkitsevästi korkeampi. Aivoinfarktin tai systeemisen embolian ilmaantuvuus tutkimuksessa oli edoksabaaniryhmässä 1,0%/vuosi ja merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 2,1%/vuosi, kun lumeryhmässä vastaavat ilmaantuvuudet olivat 1,5%/vuosi ja 1,0%/vuosi. Alaryhmäanalyyseissä CHA_2DS_2VASc-pisteytyksellä arvioitu tukosriski tai AHRE-tapahtumien kesto eivät myöskään vaikuttaneet tulokseen. Myöhemmin julkaistussa alaryhmäanalyysissä arvioitiin vielä edoksabaanin tehoa potilailla, joilla oli todettu yli 24 tunnin AHRE-tapahtuma (18). Edoksabaaniryhmässä aivoinfarkteja ja systeemistä emboliaa esiintyi numeerisesti lumetta vähemmän (3,8%/vuosi vs. 6,4%/vuosi), joskaan tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

NOAH-AFNET-6:n tulosten tulkinnan haasteena on puutteellinen tilastollinen voima. Tutkimuksen otoskoko jäi selvästi suunniteltua pienemmäksi johtuen tutkimuksen varhaisesta keskeyttämisestä. Lisäksi päätetapahtumia oli odotettua vähemmän ja otoskoko oli laskettu yhdistelmäpäätemuuttujan eikä pelkästään tukostapahtumien mukaan. Etenkin alaryhmäanalyysien tulosten tulkinta on siksi epäluotettavaa. Epävarmaksi jääkin, olisiko edoksabaanin ja lumehoidon välille voinut syntyä pidemmällä seuranta-ajalla tai suuremmalla otoksella eroja tukostapahtumissa tai olisiko paljastunut alaryhmiä, joissa hyöty-riskiprofiili olisi ollut suotuisa.

ARTESiA-tutkimuksessa yli 4000 tahdistinpotilasta, joilla oli todettu 6 minuutista 24 tuntiin kestänyt AHRE ja joiden CHA_2DS_2VASc-pisteet olivat vähintään 3, satunnaistettiin saamaan joko apiksabaania tai aspiriinia (6). Merkittävä ero NOAH-AFNET-6:een nähden oli aspiriinin käyttö lumelääkkeenä, mikä eroaa suomalaisesta hoitokäytännöstä. Toisaalta myös NOAH-AFNET-6:ssa noin puolella lumeryhmästä oli aspiriini käytössä (5). Lisäksi yli vuorokauden pituinen AHRE oli aihe aloittaa antikoagulaatiohoito ja johti potilaan poistumiseen tutkimuksesta. Tutkimuksessa aivoinfarktin ja systeemisen embolian ilmaantuvuus oli apiksabaaniryhmässä lumeeseen verrattuna merkitsevästi alhaisempi (0,78 %/vuosi vs. 1,24%/vuosi), mutta vastaavasti myös vuototapahtumia esiintyi merkitsevästi enemmän (1,71%/vuosi vs. 0,94 %/vuosi). Vuototapahtumista on keskeistä huomioida, että valtaosa niistä oli lieviä ja toisaalta apiksabaani vähensi erityisesti vammauttavien tai kuolemaan johtavien aivoinfarktien määrää. Mielenkiintoinen havainto tutkimuksessa oli, että AHRE-tapahtumien kesto tai määrä ei ollut yhteydessä päätetapahtumien ilmaantuvuuteen (19).

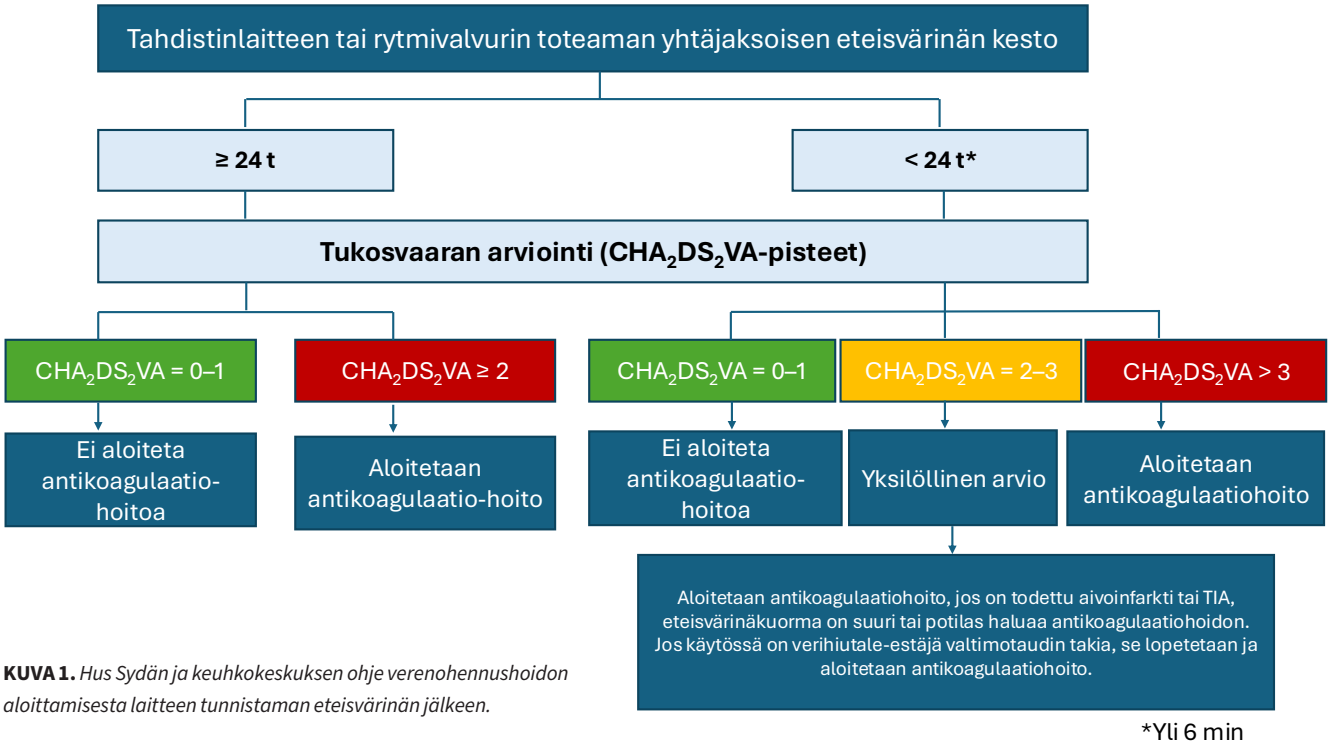
On syytä korostaa, että huolellinen keskustelu potilaan kanssa on tärkeää, kun liikutaan harmaalla alueella hoidon hyödyllisyyteen nähden.

Tutkimukset yhdistävässä meta-analyysissä todettiin, että antikoagulaatiohoito vähentää tukostapahtumia noin 30% mutta vastaavasti vuototapahtumien riski suurenee 60% (20). Tutkimuksista on myöhemmin julkaistu alaryhmäanalyysejä, joissa on voitu täsmentää, missä potilasryhmissä antikoagulaatiohoidon hyöty oli suurin ja ylitti vuotoriskin. ARTESiA:ssa CHA_2DS_2VASc-riskipisteytys vaikutti tunnistavan apiksabaanihoidosta hyötyvät potilaat. Niillä, joilla CHA_2DS_2VASc-pisteitä oli yli 4, aivoinfarktin tai systeemisen embolian ilmaantuvuus oli apiksabaanilla 0,98 %/vuosi ja lumeella 2,25%/vuosi, kun taas vuotoja ilmeni apiksabaanilla 2,13%/vuosi ja lumeella 1,45%/vuosi. Jos taas CHA_2DS_2VASc-pisteitä oli enintään 4, jäi tukosriski molemmissa ryhmissä matalaksi, alle 1%/vuosi (21). Tuloksen tulkinnassa on syytä huomioida, että naisten määrä oli selvästi suurempi ryhmässä, jossa CHA_2DS_2VASc-pisteitä oli yli 4 (47% vs. 22%). Viimeaikaisen tutkimusnäytön perusteella naissukupuolta ei voida enää pitää erillisenä riskitekijänä, joten kenties tulos voitaisiin yleistää kattamaan potilaat, joilla riskipisteitä on ESC:n suositteleman tuoreen tukosriskin arviointityökalun, CHA_2DS_2VA:n, mukaan yli 3 (22).

Valtimotauti voi olla myös yksi antikoagulaatiohoidosta hyötyviä potilaita määrittävä tekijä. Tutkimukset yhdistävässä meta-analyysissä potilailla, joilla oli diagnosoitu valtimotauti, antikoagulaatiohoidon aiheuttama tukosriskin vähenemä ylitti lisäyksen vuotoriskissä, mutta potilailla, joilla ei ollut valtimotautia, tukosriski oli ilman antikoagulaatiotakin alle 1%/vuosi (23). Tutkimuksessa havaittiin myös, että vuotoriski lisääntyi antikoagulaatioryhmässä numeerisesti vähemmän valtimotautipotilailla kuin potilailla, joilla ei ollut valtimotautia. Valtimotautipotilailla käytössä oleva verihiutalelääke vaikuttaisikin siis laimentavan antikoagulaatiosta aiheutuvaa lisävuotoriskiä.

Toisessa ARTESiA-ala-analyysissä aiemmin sairastettu aivoinfarkti tai TIA yhdistyi antikoagulaatiohoidosta saatavaan hyötyyn. Potilailla, jotka olivat sairastaneet aivotapahtuman, tukosriski oli apiksabaaniryhmässä 1,20%/vuosi ja lumeella 3,14%/vuosi, kun taas vuotoja ilmeni apiksabaaniryhmässä 2,26%/vuosi ja lumeella 1,16%/vuosi (24). Toisaalta, jos valtimotautipotilaista erotetaan potilaat, joilla ei ole taustalla sairastettua aivoinfarktia tai TIA-kohtausta, on verenohennushoidon absoluuttinen hyöty pienempi.

Molemmissa tutkimuksissa on heikkoutensa, eikä vastaavia suuria satunnaistettuja tutkimuksia välttämättä enää tulla näkemään, etenkään lääkepatenttien rauettua. Kliinisen päätöksenteon keskeinen ongelma on, voidaanko tutkimustulokset yleistää kattamaan kaikki AHRE-tapahtumat niiden kestosta ja määrästä riippumatta. Molemmissa tutkimuksissa AHRE-tapahtumat olivat enimmäkseen lyhyitä: ARTESiAssa vain 7%:lla kesto oli yli 12 tuntia ja NOAH-AFNET-6:ssa vain kolmanneksella yli 6 tuntia. Käytettävissä olevan tutkimusnäytön perusteella voidaan arvioida, että AHRE-tapahtumat ovat yhteydessä suurentuneeseen tukosriskiin, ja keskeinen kysymys on, miten tukos- ja vuototapahtumien riskiä arvotetaan. Yleisesti vuototapahtumat olivat pääasiassa lieviä, kun taas tukostapahtumat johtivat useammin merkittävään toimintakyvyn heikkenemiseen. Kliinistä työtä voi helpottaa tieto aikaisemmasta suuresta tahdistintutkimuksesta, jossa havaittiin, että eteisvärinän mediaanikesto oli yli 100 tuntia aivoinfarktia edeltävien 30 vuorokauden aikana (17). Täten päätöstä vereno-



KUVA 1. *Hus Sydän ja keuhkokeskuksen ohje verenohennushoidon aloittamisesta laitteen tunnistaman eteisvärinän jälkeen.*

hennushoidosta ei ole tarvetta tehdä hätiköiden ensimmäisen laitteen taltioiman lyhytkestoisen eteisvärinän jälkeen. ARTESiAssa tehty havainto, että tukosriski oli hyvin pieni potilailla, joiden AHRE-tapahtumasta oli kulunut yli 6 kuukautta ennen tutkimukseen satunnaistamista, antaa tukea sille, että seuranta-aika voi toisinaan selventää verenohennushoidon tarvetta (19).

Kenelle aloitan antikoagulaatiohoidon?

Eurooppalaiset hoitosuositukset esittävät, että antikoagulaatiohoitoa voi harkita alaryhmissä potilailla, joilla on laitteen tunnistama eteisvärinä, korkea tukosriski ja matala vuotoriski, ottamatta selkeästi kantaa siihen, mitä nämä ryhmät ovat (3). Amerikkalaiset hoitosuositukset esittävät, että antikoagulaatiohoitoa tulisi harkita laitteen tunnistamassa eteisvärinässä, kun rytmihäiriön kesto on vähintään 24 tuntia ja CHA_2DS_2VASc-pisteitä on vähintään 2, ja antikoagulaatiota voi harkita, jos kesto on 5 minuutista 24 tuntiin ja CHA_2DS_2VASc-pisteitä on vähintään 3 ottaen huomioon rytmihäiriön keston ja yksilöllisen riskin (8). Oheisessa kuvaajassa esitämme Hus Sydän- ja keuhkokeskuksessa käytössä olevan mallin, joka on linjassa kirjoittajien oman kliinisen käytännön kanssa (kuva 1). On syytä korostaa, että huolellinen keskustelu potilaan kanssa on tärkeää, kun liikutaan harmaalla alueella hoidon hyödyllisyyteen nähden. Jos verenohennushoitoa ei aloiteta, potilaiden huolellinen seuranta on tärkeää, koska lyhyet laitteen taltioimat eteisvärinäjaksot voivat progredioida pidemmiksi ja ennustavat kliinistä eteisvärinää. Myös tukosriskiprofiili muuttuu ajan myötä, vähintäänkin potilaiden vanhetessa.

Kuluttajalaitteiden tunnistama eteisvärinä

Viime vuosina kuluttajille suunnattujen sydämen rytmin arvioimiseen kykenevien laitteiden, kuten älykellojen ja aktiivisuusrannekkeiden, käyttö on arkipäiväistynyt nopeasti. Nämä laitteet lisäävät kliinikoiden ulottuvilla olevaa rytmitietoa merkittävästi, mutta toisaalta niihin liittyy huomattavia haasteita, sillä laitteiden yleistyminen voi johtaa kliiniseltä merkitykseltään epäselvän tiedon lisääntymiseen ja kasvattaa terveydenhuollon kuormitusta. Useisiin laitteisiin sisältyy automaattisia eteisvärinää tunnistavia algoritmeja, ja ne voivat tehostaa erityisesti satunnaisesti lyhyinä itsestään rajoittuvina kohtauksina esiintyvän eteisvärinän diagnostiikkaa.

Älykellot mahdollistavat jatkuvan rytminseurannan hyödyntämällä fotopletysmografiaa, ja monissa uudemmissa malleissa on myös EKG-ominaisuus. Fotopletysmografiassa iholta voidaan arvioida pulssia ja sen säännöllisyyttä optisesti mittaamalla veritilavuuden muutoksia ja tehdä sen perusteella päätelmiä sydämen rytmistä. EKG-ominaisuudella varustetut älykellot seuraavat fotopletysmografian avulla sydämen rytmiä jaksoittain tai jatkuvasti ja havaitessaan eteisvärinään sopivan signaalin antavat käyttäjälle kehotteen aktivoida 30 sekunnin EKG-nauhoitus, josta laite tekee rytmianalyysin. Jotkut älykellot kykenevät antamaan myös arvion eteisvärinätaakasta, joskin tähän sisältyy virhelähteitä eikä ominaisuutta ole validoitu tai valmistajan mukaan tarkoitettu kliinisen päätöksenteon tueksi. Lisäksi kuluttajien saatavilla on useita fotopletysmografiaan tai sydämen mekaanisen toiminnan mittaamiseen perustuvia älypuhelinsovelluksia ja pääasiassa yksikanavaista EKG:tä nauhoittavia laitteita, jotka eivät seuraa rytmiä jatkuvasti mutta joilla voi käyttäjän aktivoimana tehdä rytminauhoituksen (3, 25).

Älykellojen ja muidenkin kuluttajalaitteiden algoritmit tunnistavat tasaisia rytmihäiriöitä sekä hitaita tai nopeita rytmejä huonosti, ja toisaalta muun muassa lisälyönnit ja liikkeestä tai huonosta ihokontaktista johtuva artefakti voivat johtaa vääriin positiivisiin löydöksiin. Tutkimuksissa on raportoitu hyvin vaihtelevia arvioita näiden laitteiden osuvuudesta eteisvä-

rinädiagnostiikassa. Algoritmien osuvuus riippuu olennaisesti populaatiosta, jossa laitteita käytetään. Esimerkiksi Basel Wearable -tutkimuksessa EKG:llä varustettujen älykellojen sensitiivisyys oli 58–85 %, spesifisyys 75–79 % ja positiivinen ennustearvo 48–58 % eteisvärinän tunnistamisessa laitteen mallista riippuen (26).

Älykellojen ja muiden kuluttajalaitteiden tunnistaman eteisvärinän kliininen merkitys on toistaiseksi epäselvä, sillä tutkimustietoa näiden potilaiden aivoinfarktiriskistä ja antikoagulaatiolääkityksen vaikutuksesta päätetapahtumiin ei ole. Kaksi julkaistua suurta eteisvärinän seulontatyötä yhdessä tahdistintutkimuksista saadun tiedon kanssa voivat osaltaan hieman selventää päätöksentekoa. STROKESTOP-tutkimuksessa 75–76-vuotiailta potilailta seulottiin eteisvärinää kahden viikon ajan kahdesti päivässä tehdyillä yksikanavaisilla EKG-nauhoituksilla, ja seulontaryhmässä todettiin vähemmän aivoinfarktista, systeemisestä emboliasta, sairaalahoitoon johtavasta verenvuodosta ja kuolleisuudesta koostuvaa yhdistelmäpäätetapahtumaa seurantaryhmään verrattuna, joskaan erikseen aivoinfarktien määrässä ei ollut eroa (27). Toisaalta LOOP-tutkimuksessa, jossa 70–90-vuotiailta potilailta, joilla oli vähintään yksi lisäriskitekijä, seulottiin eteisvärinää rytmivalvureilla, eteisvärinä todettiin yli 30 %:lla seulontaryhmästä, mutta se ei johtanut vähäisempään aivoinfarktien tai systeemisten embolioiden määrään seurantaryhmään verrattuna (28). Kuten tiedetään, yksittäisissä aikapisteissä tapahtuvalla rytmin arvioinnilla löydetään suuren rytmihäiriötaakan ja sitä kautta myös suuremman tukosriskin eteisvärinäpotilaita, kun taas jatkuvalla seurannalla todetaan enemmän hyvin lyhytkestoista ja vähemmän merkityksellistä eteisvärinää (11, 12). Käynnissä olevassa Heartline-tutkimuksessa tutkitaan EKG:llä varustetun älykellon käyttöä eteisvärinän seulonnassa. Yhtenä päätetapahtumana tutkimuksessa on aivoinfarktin, sairaalahoitoon johtavan sydämen vajaatoiminnan ja kuolleisuuden yhdistelmämuuttuja, joten tutkimuksen tulokset saattavat tulevaisuudessa tarjota lisää työkaluja päätöksentekoon näitä potilaita hoidettaessa (29).

Kenelle aloitan antikoagulaatiohoidon?

Tutkimustiedon ollessa rajallista hoitosuositukset eivät ota kantaa siihen, miten kuluttajalaitteilla todetun eteisvärinän kohdalla tulisi menetellä antikoagulaatiohoidon kannalta. Alla esitämme oman ehdotuksemme siitä, miten nykytiedon, tai sen puutteen, valossa näiden potilaiden kohdalla voi menetellä.

1) Fotopletysmografinen tai muu ei-EKG-pohjainen menetelmä voi antaa viitteen eteisvärinästä, mutta ilman EKG-varmennetta ei voi tehdä eteisvärinädiagnoosia. EKG-toiminnolla varustettujen laitteiden nauhoitusten perusteella voidaan päästä suoraan diagnoosiin, mutta algoritmin arvioon ei pidä luottaa vaan aina tarvitaan kliinikon arvio EKG-nauhoituksista.
2) Yksittäisissä EKG-nauhoituksissa (yhdessä aikapisteessä tai toistetusti) todettu eteisvärinä edustaa todennäköisesti merkittävää rytmihäiriötaakkaa ja oikeuttaa antikoagulaatiohoidon aloittamisen normaalin kliinisen riskiarvion mukaisesti.
3) Mikäli ei-EKG-pohjaisella menetelmällä on saatu viite eteisvärinästä, joka myöhemmin todennetaan yksittäisellä 12-kytkentäisellä EKG:llä, toistetuilla yksittäisillä EKG-nauhoituksilla tai Holter-EKG:llä, rytmihäiriötaakka on todennäköisesti merkittävä ja antikoagulaatiohoito on oikeutettu tavanomaisen kliinisen riskiarvion mukaisesti.
4) Älykellot mahdollistavat jatkuvan tai puolijatkuvan rytmin seurannan, mutta niihin liittyy kuitenkin epävarmuustekijöitä väärien positiivisten ja negatiivisten löydösten mahdollisuudesta johtuen. Toistaiseksi laitteiden määrittämää rytmihäiriötaakkaa ei ole validoitu kliiniseen käyttöön, eikä niiden luotettavuudesta ole tietoa. Antikoagulaatiohoito on todennäköisesti hyödyllistä, mikäli todetaan useita EKG-varmennettuja eteisvärinäjaksoja viitaten merkittävään rytmihäiriötaakkaan ja tukosriskin arvioidaan olevan koholla. Mikäli todetaan vain yksi eteisvärinäjakso, on verenohennushoidon hyödyllisyyden arvuuttelu hankalampaa. Tahdistintutkimuksiin perustuen antikoagulaatiohoito on todennäköisesti hyödyllistä, mikäli taustalla on sairastettu aivoinfarkti tai TIA tai jos potilaan CHA_2DS_2VA-pisteet ovat yli 3. Toisaalta tahdistintutkimusten löydöksiä ei myöskään voi suoraan yleistää näihin potilaisiin, kun todellisesta rytmihäiriötaakasta ei ole varmuutta. Potilaan antama anamneesi kannattaa myös huomioida: mikäli saadaan dokumentoitua oireinen rytmihäiriö, jollaisia potilas kertoo olleen runsaasti ja pitkäkestoisesti, on rytmihäiriökuormakin todennäköisesti merkittävä. Päätös tuleekin lopulta tehdä yhteistyössä potilaan kanssa yksilöllisesti arvioitujen hyötyjen ja riskien punnitsemisen perusteella. Mikäli CHA_2DS_2VA-pisteitä on vähintään 2 eikä merkittävää vuotoriskiä ole, on antikoagulaatiohoidon aloittamiselle mielestämme olemassa oikeutus jo kertaalleen dokumentoidun eteisvärinän jälkeen päinvastaisen näytön puuttuessa, joskin hoidon hyödyllisyys on tällöin epävarmaa. Tulevaisuudessa saamme toivottavasti laadukasta tutkimustietoa siitä, mikä olisi paras menettelytapa tässä kasvavassa potilasryhmässä.

Lopuksi

Eteisvärinä on tunnistettu tukosriskitekijä, ja verenohennushoito on hyödyllistä valikoiduille potilaille. Tutkimukset laitteen tunnistamasta eteisvärinästä ovat lisänneet ymmärrystämme eteisvärinä*ä*n liittyvästä tukosriskistä. P*äätös verenohennushoidon aloittamisen tarpeesta* saattaakin kehittyä tulevaisuudessa nykyisestä dikotomisesta mallista kohti yksilöllisempää menettelyä, jossa hoidon hyötyjä ja haittoja suhteutetaan rytmihäiriökuormaan. Vain pieni osa kaikista tahdistinpotilaiden tukostapahtumista liittyy eteisvärinäkohtauksiin, joten kaikilla potilailla on syytä huolehtia kokonaisvaltaisesta sydän- ja verisuonitautien ennaltaehkäisystä. Tutkimustiedon rajallisuus huomioiden kirjoittajat tarjoavat tässä artikkelissa parhaan ymmärryksensä verenohennushoidon suunnittelusta laitteiden kautta havaittujen eteisvärinäkohtausten perusteella. ■

Viitteet

1. Proietti M, Romiti GF, Vitolo M, ym. Epidemiology of subclinical atrial fibrillation in patients with cardiac implantable electronic devices: a systematic review and meta-regression. Eur J Intern Med. 2022;103:84-94.
2. Kaufman ES, Israel CW, Nair GM, ym. Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT. Heart Rhythm. 2012;9:1241-1246.
3. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, ym. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). Eur Heart J. 2024;45(36):3314–3414.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857–67.
5. Kirchhof P, Toennis T, Goette A, ym. Anticoagulation with edoxaban in patients with atrial high-rate episodes. N Engl J Med. 2023;389(13):1167-1179.
6. Healey JS, Lopes RD, Granger CB, ym. Apixaban for stroke prevention in subclinical atrial fibrillation. N Engl J Med. 2024;390(2):107-117.
7. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, ym. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med. 2012;366(2):120-129.
8. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, ym. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2024;83(1):109-279.
9. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJ, ym. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. Eur Heart J. 2017;38(17):1339-1344.
10. Go AS, Reynolds K, Yang J, ym. Association of burden of atrial fibrillation with risk of ischemic stroke in adults with paroxysmal atrial fibrillation: the KP-RHYTHM study. JAMA Cardiol. 2018;3(7):601-608.
11. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, ym. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. Eur Heart J. 2015;36(5):281-288.
12. Diederichsen SZ, Haugan KJ, Kronborg C, ym. Comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies in screening for atrial fibrillation: insights from patients at risk monitored long term with an implantable loop recorder. Circulation. 2020;141(19):1510-1522.
13. Boriani G, Glotzer TV, Ziegler PD, ym. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. Heart Rhythm. 2018;15:376–83.
14. Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, ym. Stroke risk as a function of atrial fibrillation duration and CHA_2DS_2-VASc score. Circulation. 2019;140(20):1639-1646.
15. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, ym. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. Circulation. 2014;129:2094–2099.
16. Noseworthy PA, Kaufman ES, Chen LY, ym. Subclinical and Device-Detected Atrial Fibrillation: Pondering the Knowledge Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019;140(25):e944-e963.
17. Singer DE, Ziegler PD, Koehler JL, ym. Temporal association between episodes of atrial fibrillation and risk of ischemic stroke. JAMA Cardiol. 2021;6(12):1364-1369
18. Becher N, Toennis T, Bertaglia E, ym. Anticoagulation with edoxaban in patients with long atrial high-rate episodes≥ 24 h. Eur Heart J. 2024;45(10):837-849
19. McIntyre WF, Benz AP, Healey JS, ym. Risk of Stroke or Systemic Embolism According to Baseline Frequency and Duration of Subclinical Atrial Fibrillation: Insights From the ARTESiA Trial. Circulation. 2024 Nov 26;150(22):1747-1755.
20. McIntyre WF, Benz AP, Becher N, ym. Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Device-Detected Atrial Fibrillation: A Study-Level Meta-Analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA Trials. Circulation. 2024;149(13):981-988.
21. Lopes RD, Granger CB, Wojdyla DM, ym. Apixaban vs aspirin according to CHA_2DS_2-VASc score in subclinical atrial fibrillation: insights from ARTESiA. J Am Coll Cardiol. 2024;84(4):354-364
22. Teppo K, Airaksinen KEJ, Jaakkola J, ym. Ischaemic stroke in women with atrial fibrillation: temporal trends and clinical implications. Eur Heart J. 2024;45(20):1819-1827.
23. Schnabel RB, Benezet-Mazuecos J, Becher N, ym. Anticoagulation in device-detected atrial fibrillation with or without vascular disease: a combined analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA trials. Eur Heart J. 2024;45(46):4902-4916
24. Shoamanesh A, Field TS, Coutts SB, ym. Apixaban versus aspirin for stroke prevention in people with subclinical atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack: subgroup analysis of the ARTESiA randomised controlled trial. 2025;24(2):140-151.
25. Svennberg E, Tjong F, Goette A, ym. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. Europace. 2022;24(6):979-1005.
26. Mannhart D, Lischer M, Knecht S, ym. Clinical validation of 5 direct-to-consumer wearable smart devices to detect atrial fibrillation: BASEL wearable study. JACC Clin Electrophysiol. 2023;9(2):232-242.
27. Svennberg E, Friberg L, Frykman V, ym. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. Lancet. 2021;398:1498–506.
38. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, ym. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. Lancet. 2021;398:1507–16
29. Gibson CM, Steinhubl S, Lakkireddy D, ym. Does early detection of atrial fibrillation reduce the risk of thromboembolic events? Rationale and design of the Heartline study. Am Heart J. 2023;259:30-41.

Sidonnaisuudet

- Jussi Jaakkola: tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Amarin, Biotronik).
- Markus Sane: luentopalkkio (Biotronik, Medtronic), konsultointi (Abbott), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Biotronik).

Potilaskohtainen antikoagulaatiohoidon valinta

Matti Kaksonen, LL, sisätauteihin erikoistuva lääkäri, väitöskirjatutkija, Hus Hyytymishäiriöyksikkö, Hus Peijaksen sairaala
Timea Szanto, dosentti, sisätautien ja kliinisen kemian erikoislääkäri, Hus Hyytymishäiriöyksikkö

Tiivistelmä

Antikoagulaatiohoito on tasapainottelua tukos- ja vuotoriskin välillä. Tärkeimpiä päätöksiä ovat hoidon aloitus, kesto ja valmisteen valinta. Yleisimmin käytetään suoria oraalisia antikoagulantteja (DOAC), mutta ne eivät sovellu kaikille potilaille. Ensisijainen valinta on varfariini, jos potilaalla on sydämen mekaaninen tekoläppä, hiippaläpän ahtauma, krooninen tromboembolinen pulmonaalihypertensio, suuren riskin trombofilia tai muu vaikea tukostaipumus. Tietyissä käyttöaiheissa DOAC-hoidon tulokset ovat edelleen epävarmoja tai DOAC-hoito ei tuo lisähyötyjä. Antikoagulaatiohoidoksi valitaan pienimolekyylinen hepariini, kun suun kautta otettavaa lääkitystä ei ole mahdollista käyttää. Kun verenvuotoriski ylittää tukosriskin, tulee harkita vaihtoehtoisia hoitomuotoja.

Johdanto

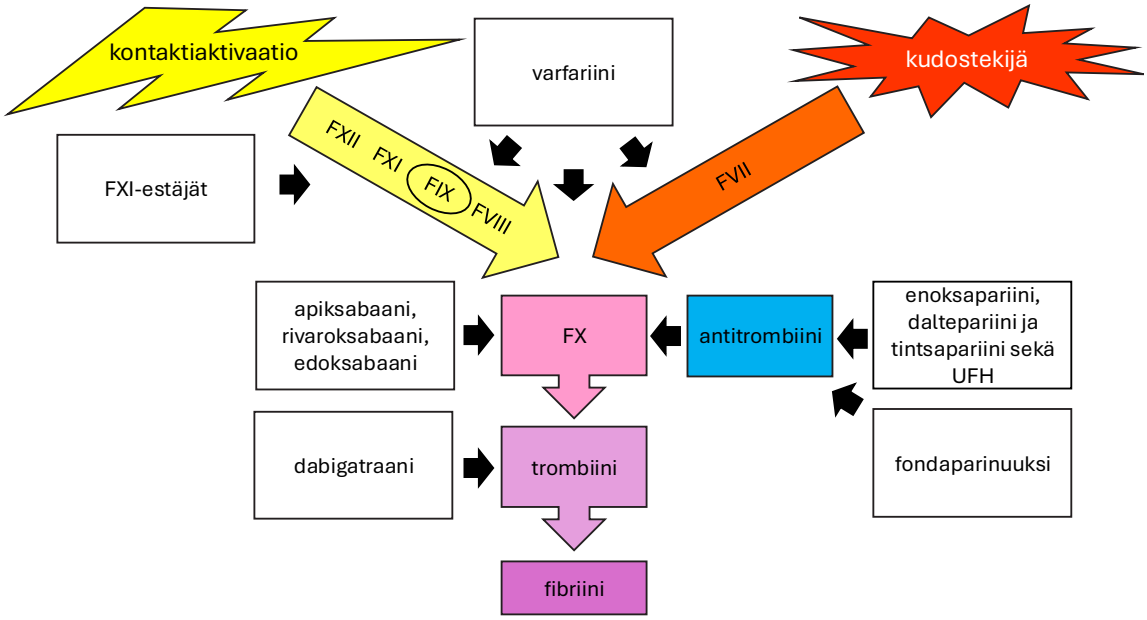
Verenohennus- eli antikoagulaatiohoitoa käytetään tromboembolisten tapahtumien hoidossa ja estossa. Antikoagulaatiohoito voidaan toteuttaa useilla tavoilla, mutta nykyään yleisimmin käytössä ovat suorat oraaliset antikoagulantit (DOAC, *direct oral anticoagulant*) apiksabaani, dabigatraani, edoksabaani ja rivaroksabaani. Tietyissä indikaatioissa pienimolekyyliset hepariinit (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) tai K-vitamiinin estäjä varfariini ovat edelleen ensisijaisia. Lisäksi erityistilanteissa tarvitaan vaihtoehtoisia antikoagulantteja.

Antikoagulaatiohoitoon käytettäviä yleisimpiä valmisteita ja niiden vaikutusmekanismeja esitellään kuvassa 1 (1–3). Kliinikolle tärkeitä päätöksiä ovat antikoagulaatiohoidon aloitus, valmisteen valinta sekä hoidon kesto. Tässä artikkelissa keskitymme antikoagulaatiohoidon potilaskohtaiseen valintaan aikuisilla. Syöpäpotilaiden sekä lasten ja raskaana olevien antikoagulaatiosta on tässä teemanumerossa erilliset artikkelit.

Suun kautta annosteltavien antikoagulanttien yleiset käyttö- ja vasta-aiheet

DOAC-ryhmän lääkkeet ovat houkutteleva vaihtoehto erilaisiin peroraalisen antikoagulaatiohoidon käyttökohteisiin annostelun yksinkertaisuuden, vähäisten interaktioiden sekä vakavien verenvuotojen, kuten aivoverenvuotojen, pienemmän riskin ansiosta varfariinihoitoon verrattuna (4). Laboratoriomonitorointia ei rutiininomaisesti tarvita, mutta peruslaboratoriokokeiden (perusverenkuva, maksan ja munuaisten toimintakokeet) seurantaa suositellaan vähintään kerran vuodessa (5, 6). Tarvittaessa seurantaväliä lyhennetään yksilöllisesti vuotoriskin perusteella (5, 6). Suoria oraalisia antikoagulantteja käytetään ensisijaisina tromboembolian estossa eteisvärinässä sekä syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoveritulpan (KE) hoidossa ja sekundaaripreventiossa (taulukko 1 [7–10]) (4, 12–14).

Tiettyä DOAC-lääkettä ei lähtökohtaisesti suositella yli muiden, vaan valinta on potilaskohtaista huomioiden lääkkeen ominaisuudet (taulukko 1), potilaan muut perussairau-



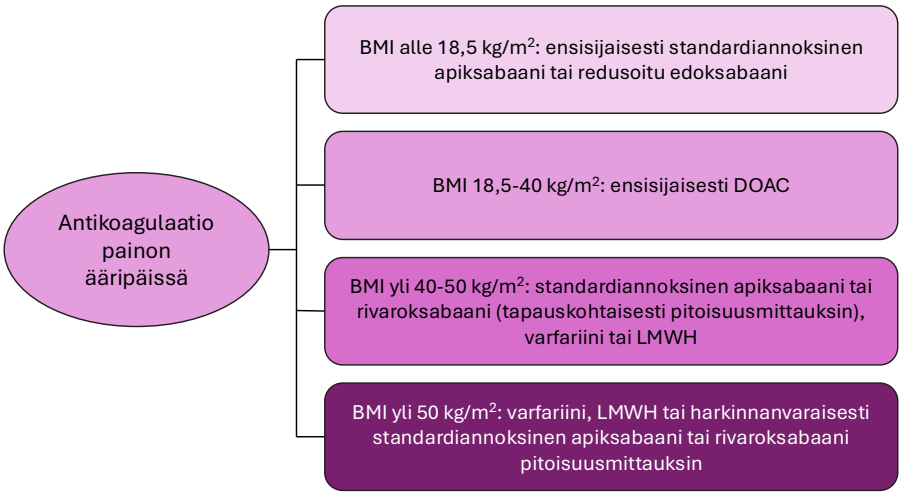
Taulukko 1. Suun kautta annosteltavien antikoagulanttien vaihtoehdot, yleiset käyttöaiheet, annostelut ja tärkeimmät ominaisuudet

	Dabigatraani	Apiksabaani	Rivaroksabaani	Edoksabaani	Varfariini
Ei-läppäperäinen eteisvärinä	x	x	x	x	x
SLT:n ja KE:n hoito ja sekundaaripreventio	x	x	x	x	x
SLT:n ja KE:n esto lonkan ja polven tekonivelleikkauksissa	x	x	x	–	–
Aterotromboosin esto	–	–	x	–	–
Hiippaläpän ahtauma, mekaaninen tekoläppä	–	–	–	–	x
Suuren riskin trombofilia tai muu vaikea tukostaipumus	–	–	–	–	x
Annostelu	Kahdesti päivässä	Kahdesti päivässä	Kerran päivässä, paitsi 2,5 mg kahdesti päivässä aterotromboosin estossa	Kerran päivässä	Kerran päivässä potilaskohtaisella annoksella
Imeytyminen	Vatsalaukun alaosa ja duodenum	Ohutsuolen alkuosa, vähän vatsalaukusta ja paksusuolesta	Vatsalaukku ja ohutsuoli	pH-riippuvainen hajotus vatsalaukussa ja imeytyminen ohutsuolen alussa	Vatsalaukku ja ohutsuolen alkuosa (ei varmuutta)
Huippupitoisuus	0,5–2 t	3–4 t	2–4 t	1–2 t	4–5 pv
Puoliintumisaika (h)	12–14	12	5–9 nuorilla ja 11–13 iäkkäillä	10–14	18–35
Vaikutus (vrk)	2,5–3	1,5–3	1–2	1,3–2	5
Munuaispuhdistuma (%)	80	25	35	50	0
Maksapuhdistuma (%)	20	75	65	50	100

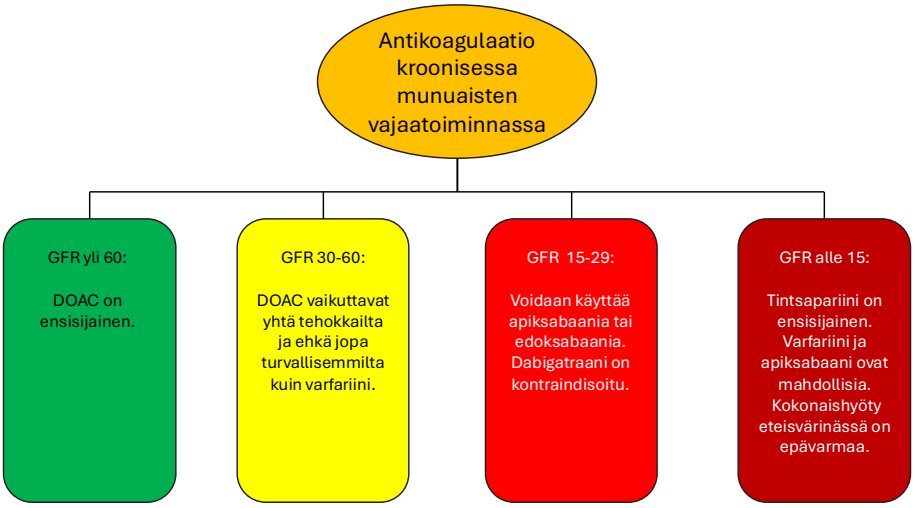
Mahalaukun kavennus- tai pantaleikkaus ei todennäköisesti vaikuta apiksabaanin imeytymiseen, kun taas muilla DOACeilla ja lihavuusleikkausmenetelmillä lääkkeen imeytyminen todennäköisesti heikentyy (11). SLT ja KE = syvä laskimotukos ja keuhkoembolia.

KUVA 1. Yleisimmät antikoagulaatiovalmisteet ja niiden vaikutusmekanismit.

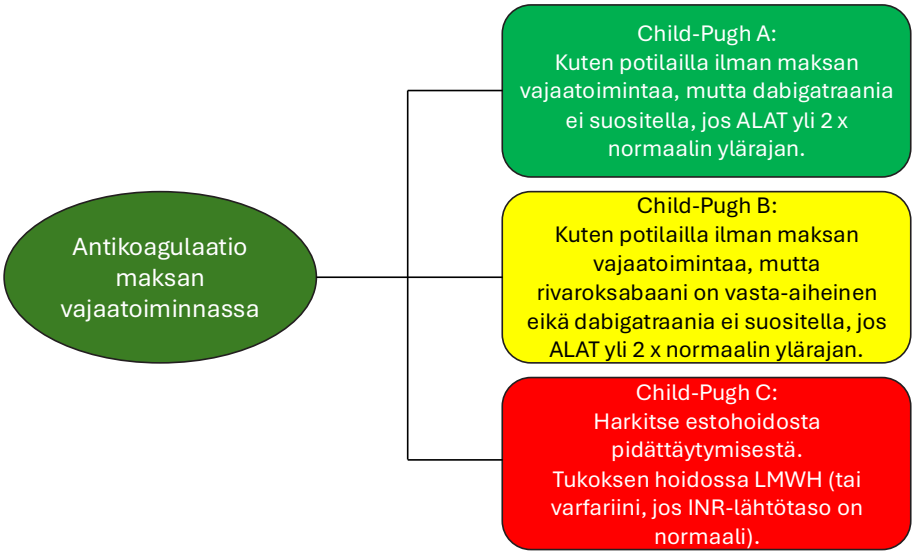
- *Suorat oraaliset antikoagulantit (DOAC) sisältävät trombiiniestäjä dabigatraanin sekä hyytymistekijä (F) Xa:n estäjät apiksabaanin, rivaroksabaanin ja edoksabaanin.*
- *Fondaparinuuksi on antitrombiinin kautta toimiva epäsuora FX:n estäjä erityistilanteita varten. Sen puoliintumisaika on LMWH:on verrattua selvästi pidempi, 17–21 tuntia.*
- *Pienimolekyyliset hepariinit (LMWH) enoksapariini, dalteparini ja tintsapariini estävät FX:n aktivoimalla antitrombiini III:a. Tintsapariinilla ja fraktioimattomalla hepariinilla (UFH) on lisäksi suoraa trombiinia estävää vaikutusta. LMWH:t kumuloituvat munuaisten vajaatoiminnassa (ei tintsapariini, jos GFR > 20–30 ml/min/1,73 m^2).*
- *Varfariini estää K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden (II, VII, IX, X) synteesiä ja heikentää proteiinien C ja S aktiivisuutta.*



KUVA 2A: Antikoagulaatiohoito eteisvärinä- sekä syvä laskimotukos- ja keuhkoemboliapotilailla painon ääripäissä. *Lupaavimmat tulokset DOACien käytöstä syvän laskimotukoksen ja keuhkoveritulpan sekundaaripreventiossa ylipainoisilla (BMI yli 40 kg/m²) potilailla on saatu rivaroksabaanilla, vaikka tutkimustieto on edelleen vajavaista. Alipainoisilla (alle 60 kg) potilailla keuhkoveritulpan ja syvän laskimotukoksen sekundaaripreventiossa täysiannoksinen ja redusoitu rivaroksabaani sekä redusoidut apiksabaani ja edoksabaani ovat mahdollisia hoitovaihtoehtoja. BMI = body mass index, DOAC = suora oraalinen antikoagulantti, LMWH = pienimolekyylinen hepariini.*



KUVA 2B: Antikoagulaatiohoito kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa. *Huomioi lääkekohtaiset annosreduktiot. Rivaroksabaani, edoksabaani ja dabigatraani redusoidulla annoksella GFR:n laskiessa tasolle alle 50/min/1,73m². Apiksabaanin annosreduktio vain tromboembolian estossa eteisvärinäpotilailla GFR:n olleessa 15–29/min/1,73m². Tintsapariini ei kumuloidu merkittävästi loppuvaiheenkaan munuaisten vajaatoiminnassa, minkä vuoksi se on turvallisin valinta munuaispotilaalla (tarvittaessa anti-FXa-seurannan kanssa). Loppuvaiheen vajaatoiminnassa varfariinilla on kohonnut kalsifylaksian riski. GFR = glomerulussuodatusnopeus, DOAC = suora oraalinen antikoagulantti, LMWH = pienimolekyylinen hepariini.*



KUVA 2C: Antikoagulaatio maksan vajaatoiminnassa. *ALAT = alaniiniaminotransferaasi, LMWH = pienimolekyylinen hepariini, INR = international normalized ratio, DOAC = suora oraalinen antikoagulantti.*

det, yli- tai alipaino (kuva 2A [15, 16]) sekä munuaisten (kuva 2B [3, 5, 7, 17, 18]) ja maksan toiminta (kuva 2C [19, 20]). Lisäksi DOAC-valmisteita suositellaan verihiutale-estäjien, yleensä klopidogreelin, rinnalle eteisvärinäpotilailla, joilla on akuutti sepelvaltimokohtaus tai joilla on tehty suonensisäinen sepelvaltimotoimenpide (21). Rytminsiirron yhteydessä DOAC-hoidolla pystytään estämään merkittävästi enemmän tukostapahtumia sekä sydänperäisiä kuolemia kuin varfariinilla (4). Sydämen vajaatoimintaa sairastavan eteisvärinäpotilaan tukosten estossa DOAC-lääkkeillä on todettu vähemmän

Taulukko 2. Suorien antikoagulanttien (DOAC) vasta-aiheet ja käyttö erityisryhmissä

Absoluuttiset vasta-aiheet	Varfariini tai LMWH ensisijaisesti	DOACia voidaan harkita	Yksilöllinen harkinta
Sydämen mekaaniset tekoläpät	Krooninen tromboembolinen pulmonaalihypertensio	Synnynnäinen sydänvika (aikuiset)	Aktiivinen syöpä
Keskivaikea tai vaikea mitraalistenoosi eteisvärinäpotilaalla	LVAD-potilaat	Vatsan elinten laskimotukokset	Elinsiirtopotilas
Vaikea tukostaipumus[1] tai suuren riskin APS[2]	Merkittävä perinnöllinen trombofilia[3]	Lievät trombofiliat[4]	HIV-potilas
Merkittävä anemia, Hb alle 80 g/l	Suuri maha-suolikanavan vuodon riski (apiksabaania voi harkita)	Yläraajan laskimotukos	Tukos antikoagulaatio-hoidon aikana
Merkittävä trombosytopenia[5], trom alle 75 (50–100) x 10^9/l		Painon ääripäät	
Vaikea maksan vajaa-toiminta (Child-Pugh C)		Laihdutus- tai suolileikattu potilas	
Kliinisesti merkittävä lääkeinteraktio		Loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta[6] – apiksabaani 2,5 mg x 2	
Raskaus			
Imetys			

[1] esimerkiksi vaikea-asteiset valtimo- ja laskimotukokset, toistuvat laaja-alaiset laskimotukokset
[2] vaikeaoireinen, sairastettu valtimotukos ja/tai kolmoispositiivisuus (lupusantikoagulantti, beeta-2-glykoproteiini 1- ja kardiolipiinivasta-aineet)
[3] proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin vaje, homotsygoottinen FV- (FV-Leiden) tai FII-geenivirhe (protrombiini)tai ns. kaksoisheterotsygotia (FV- ja FII-geenivirheet heterotsygoottisina)
[4] heterotsygoottinen FV-geenivirhe (FV Leiden) tai heterotsygoottinen FII-geenivirhe (protrombiini) ja lievä sairastettu tukos
[5] suuren tukosriskin eteisvärinää sairastavilla syöpäpotilailla voi käyttää DOACia, jos verihiutaleet pysyvät vakaasti noin tasolla 50 x 10^9/l (23)
[6] GFR alle 15 ml/min/1,73m^2
Hb = hemoglobiini, trom = verihiutaleet, LMWH = pienimolekyylinen hepariini, APS = fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, LVAD = sydämen vasemman kammion apupumppu, HIV = human immunodeficiency virus

tromboembolisia komplikaatioita varfariiniin verrattuna (4). Stabiilia ateroskleroottista sydänsairautta sairastavan potilaan tai tuoreen perifeerisen valtimoahtauman laajennushoidon jälkeen aspiriinihoidon rinnalle lisätyllä pieniannoksisella rivaroksabaanilla on todettu uusintatukosten vähentymisiä (21, 22).

Suorat oraaliset antikoagulantit eivät sovellu potilaille, jolla on sydämen mekaaninen tekoläppä, hiippaläpän ahtauma tai vaikea tukostaipumus, koska tukosten esto on silloin riittämätöntä (taulukko 2 [23]). Näissä tilanteissa tarvitaan edelleen varfariinia (taulukko 3 [1]). DOACien käytön tulee perustua erityiseen harkintaan merkittävissä tukostaipumustiloissa (katso tarkemmin erillinen kappale Trombofiliapotilaan antikoagulaatiohoito, jäljempänä sivulla 184). Biologisella tekoläpällä hoidetuille potilaille DOACit ovat käyttökelpoinen vaihtoehto eteisvärinään liittyvän tromboembolian estossa ensimmäiset kolme kuukautta varfariinihoidon jälkeen (24).

Suurentuneen verenvuotokomplikaatioiden riskin vuoksi DOACit eivät myöskään sovellu laskimotukosten estohoitoon akuutisti sairaille sisätautipotilaille tai niille, joilla on merkittävä trombosytopenia tai anemia (taulukko 2) (13).

Taulukko 3. Ensisijaisesti varfariini

Sydämen mekaaniset tekoläpät
Mitraalistenoosi, jos lisäksi eteisvärinä, tromboembolinen tapahtuma tai vasemman eteisen trombi
Krooninen tromboembolinen pulmonaalihypertensio
Sydämen vasemman kammion apupumppu
Triplapositiiviset tai valtimotukoksen sairastaneet fosfolipidivasta-ainesyndroomapotilaat ja muut vaikeat trombofiliat

Sydänsairaudet, joissa varfariini on edelleen ensisijainen antikoagulantti

Varfariinia suositellaan sydämen mekaanisten tekoläppien trombosoitumisen estohoitoon, koska tässä potilasryhmässä on osoitettu merkittävästi enemmän tromboembolisia komplikaatioita dabigatraanilla ja apiksabaanilla kuin varfariinilla (24, 25). Lisäksi verenvuotokomplikaatioiden määrä oli dabi-

gatraanilla selvästi suurempi (27 %) varfariinin (12 %) verrattuna (26). Hoidon tavoitetaso määritellään yksilöllisesti potilaan tukosriskin mukaan, ja keinoläppäpositiosta ja -tyypistä riippuen tavoitellaan INR-arvoa (*international normalized ratio*) 2,5, 3,0 tai 3,5 (24).

Varfariinia suositellaan INR-tavoitteella 2,5 keskivaikeassa tai vaikeassa mitraaliläpän ahtaumassa, mikäli potilaalla on lisäksi todettu eteisvärinä, valtimopuolen tromboembolinen tapahtuma tai sydämen vasemman eteisen trombi (1, 24). Lievässä mitraaliahtaumassa DOAC-ryhmän lääkkeiden käyttö on sallittua (24). Vuonna 2022 julkaistussa tutkimuksessa verrattiin rivaroksabaani- ja varfariinihoitoa noin 4 500 afrikkalaisella potilaalla, jotka sairastivat reumaattista sydänsairautta sekä eteisvärinää, ja todettiin, että varfariinihoidon aikana oli rivaroksabaaniin verrattuna vähemmän merkittäviä kardiovaskulaaritapahtumia ja kuolemia ilman lisääntynyttä vakavien verenvuotoriskiä (27).

Kroonisessa tromboembolisessa pulmonaalihypertensiossa (KTEPH) keuhkovaltimopaine nousee keuhkovaltimoiden organisoituneiden tromboembolioiden sekä vaskulopatian aiheuttamana (28). Hoidon kulmakiviin kuuluu elinikäinen antikoagulaatiohoito (28–30). KTEPH-potilaiden antikoagulaatiohoidosta ei ole tehty satunnaistettuja tutkimuksia (RCT, *randomized controlled trial*), mutta varfariini on hoitosuositusten ja asiantuntijakonsensusten mukaan ensisijainen hoitomuoto (28–30). Alustavissa retrospektiivisissä tutkimuksissa suorilla oraalisilla antikoagulanteilla on todettu merkittävästi enemmän uusintatukoksia varfariiniin verrattuna, mikä viittaisi niiden tehon riittämättömyyteen kyseisessä potilasjoukossa (28–30).

Sydämen vasemman kammion apupumpulla (LVAD, *left vetricular assist device*) hoidetaan tarkasti valikoituja vaikeaa systolista sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita (31). LVAD-hoito vaatii pysyvää antitromboottista hoitoa pumpun vierasmateriaalin kontaktiaktivaation sekä virtausvoimien aiheuttaman tukosriskin takia (32, 33). Suositusten mukaan antitromboottiseksi hoidoksi tulee valita ensisijaisesti varfariini, yleisimmin INR-tavoitteella 2,5, sekä aspiriini vaihtelevalla annoksella potilaasta ja pumpun mallista riippuen (31, 32). DOACien käyttöä ei toistaiseksi suositella LVAD-hoidossa ensisijaisena antikoagulanttina vähäisen tutkimustiedon ja epäselvän tehon takia (31–33). Tuoreessa 316 LVAD-potilaan DOAC- ja varfariinihoitoa vertaavassa meta-analyysissä ei todettu eroa tromboottisissa tapahtumissa tai kuolleisuudessa ryhmien välillä, mutta DOAC-ryhmän lääkkeillä todettiin merkittävästi vähemmän sekä vakavia että lieviä verenvuotoja (34).

Trombofiliapotilaan antikoagulaatiohoito

Fosfolipidivasta-ainesyndroomassa (APS, antiphospholipid syndrome) verisuonitukosten uusiutumisriski on merkittävästi kohonnut (35). Sairaus edellyttää pitkäaikaista antikoagulaatiohoitoa, joka tulee lähtökohtaisesti toteuttaa varfariinilla, INR-tavoitteella 2,5 (36–38). DOAC-ryhmän lääkkeitä on verrattu varfariiniin neljässä RCT-tutkimuksessa, joiden pohjalta tehdyssä meta-analyysissä vuodelta 2023 todettiin, että DOACeihin liittyy merkitsevästi suurentunut valtimotukosten ja varsinkin aivoinfarktin riski, mutta eroa laskimotukos- tai verenvuotoriskissä ei todettu (36, 39). Tulos oli selkeä triplapositiivisilla potilailla, mutta myös ei-triplapositiivisilla valtimotukosriski oli kohonnut (36, 39). Aikaisempien hoitosuositusten mukaan triplapositiivisia tai vaikeaoireisia, erityisesti valtimotukoksen sairastaneita, APS-potilaita ei tule hoitaa DOACeilla, vaan ensisijainen antikoagulantti on varfariini (38, 40). DOACeja voidaan harkita potilailla, joilla on hankaluuksia saavuttaa INR-tavoite, joilla varfariinin käyttö on vasta-aiheista tai jos potilas suosii DOACia riskeistä huolimatta (38, 40). Husin Hyytymishäiriöyksikössä on kliinistä kokemusta DOACien käytöstä tarkasti valikoiduilla matalan riskin APS-potilailla hyvin hoitotuloksin. Kansainvälisten hoitosuositusten päivityksen myötä jää nähtäväksi, voidaanko DOAC-ryhmän lääkkeitä suositella APS-potilaille lainkaan.

Merkittävät perinnölliset trombofiliat kattavat luonnollisten antikoagulanttien, kuten proteiini C:n, proteiini S:n ja antitrombiinin, vajeet ja homotsygoottiset hyytymistekijä V:n (FV Leiden) ja II:n (protrombiini) geenivirheet sekä näiden kombinoidut heterotsygoottiset geenivirheet (ns. kaksoisheterotsygotia). Tukosriski kyseisessä potilasryhmässä on merkittävästi kohonnut, ja päätös tukoksia estävästä pitkäaikaisesta antikoagulaatiohoidosta tulee tehdä yksilöllisesti hyytymiseen perehtynyttä lääkäriä konsultoiden. Mikäli potilas on sairastanut laskimotukoksen, aloitetaan pitkäaikaiseksi antikoagulaatiohoidoksi ensisijaisesti varfariini hoitotavoitteella INR 2,5. DOACien käyttöä tukosten sekundaaripreventiossa kyseisessä potilasryhmässä on tutkittu vähän, mutta vaikuttaa kuitenkin siltä, että hoito täysiannoksisella DOACilla olisi yhtä tehokasta ja turvallista kuin varfariinilla (41). Vaikeassa proteiini S:n vajauksessa (taso alle 20 %) sekä tyypin 2 antitrombiinivajauksen hoidossa FXa:n suorilla estäjillä on kuitenkin ilmennyt enemmän tukoksia kuin varfariinilla (41). DOACien käyttöä redusoidulla annoksella ei suositella puuttuvan tutkimustiedon vuoksi (41).

Kliinisiä tilanteita, joissa DOAC-hoidon tulokset ovat edelleen epävarmoja

Suorien oraalisten antikoagulanttien turvalliseen käyttöön liittyy haasteita useissa potilasryhmissä (taulukko 2).

Sydämen vasemman kammion hyytymä

Sydämen vasemman kammion hyytymän (LVT, *left ventricular thrombus*) hoitoa ja estoa DOACeilla on tutkittu alustavasti hyvin tuloksin pienissä RCT-tutkimuksissa (36). Antikoagulaatiota ei suositella kammiotrombin estoon sydäninfarktin jälkeen (42). Jo muodostuneen hyytymän tilanteessa vahvin näyttö DOACien käytöstä perustuu kolmeen pieneen RCT:hen, joiden pohjalta tehdyssä 139 potilaan meta-analyysissä ei todettu eroa aivoinfarktien, LVT:n liukenemisen ja kokonaiskuolleisuuden välillä varfariiniin verrattuna, mutta vakavia verenvuotoja oli DOACeilla merkittävästi vähemmän (36, 43, 44). DOACien lopullisen tehon ja turvallisuuden toteamiseksi LVT:n estossa sekä hoidossa tarvitaan vielä laadukkaita lisätutkimuksia. Tulevaisuudessa LVT:n hoito DOACeilla lisääntyy, kun geneeriset valmisteet laskevat lääkkeiden hintaa korvattavuuden puuttuessa.

Synnynnäinen sydänvika

Synnynnäistä sydänvikaa sairastavien aikuisten eteisvärinä- ja eteislepatuspotilaiden antikoagulaatiohoidossa suositellaan lähtökohtaisesti varfariinia (45, 46). Retrospektiiviset tutki-

mukset viittaisivat siihen, että DOACeihin liittyisi matalammat tukos- ja vuotoriskit kuin varfariiniin, ja hoitosuositukset pitävät DOACeja varfariinin vaihtoehtona ainakin yksinkertaisissa synnynnäisissä sydänvioissa (ei mekaanista tekoläppää tai hemodynaamisesti merkittävää läppäsairautta), minkä vuoksi niiden käyttö kyseisessä potilasryhmässä on lisääntynyt (36, 46, 47). RCT-tutkimuksia DOAC-hoidosta ei tässä potilasryhmässä ole kuitenkaan vielä tehty (36).

Yläraajan laskimotukos

Hoitosuositusten mukaan yläraajan laskimotukos vaatii vähintään kolmen kuukauden antikoagulaatiohoidon, mikäli tukos on kainalolaskimossa tai proksimaalisemmin, mutta suosituksissa ei oteta kantaa siihen, millä valmisteella antikoagulaatio tulisi toteuttaa (48). Katsausartikkelin mukaan tutkimusnäyttö DOACien käytöstä on riittämätöntä, koska RCT-tutkimuksia aiheesta ei ole (49). Alustavat tutkimustulokset viittaavat siihen, että DOAC-, varfariini- ja LMWH-hoito on tehokasta ja turvallista tässä potilasryhmässä (49). Kansainväliset suositukset eivät ottaa kantaa lääkehoidon valintaan, mutta omassa tutkimusaineistossamme paikallishoidetuilla potilailla on todettu varfariinihoidon aikana jonkin verran vähemmän uusintatukoksia (julkaisematon aineisto).

Vatsan alueen elinten laskimotukokset

Vatsan alueen elinten laskimotukokset käsittävät portti-, suolisto-, perna- ja maksalaskimoiden tukokset. Niiden hoito on usein empiiristä vähäisen tutkimustiedon takia, ja hoidosta on hyvä konsultoida hyytymiseen perehtynyttä lääkäriä. Hoito aloitetaan yleensä LMWH:lla, ja jatkossa pohditaan potilaskohtaisesti, voidaanko siirtyä suun kautta otettavaan antikoagulanttiin. Hoitoa arvioidaan yksilöllisesti tukos- ja verenvuotoriskitekijöiden perusteella. ISTH:n (International Society of Thrombosis and Haemostasis) vuoden 2020 suosituksen mukaan DOACit saattavat olla varfariinia tehokkaampia, ja suositus ehdottaakin valitsemaan stabiililla, ei-maksakirroottisilla potilailla täysiannoksisen DOACin ja harkitsemaan LMWH:ta ja varfariinia, mikäli DOAC-hoito ei sovi. Maksakirroosipotilaalla suositellaan aluksi hoitoannoksista LMWH:ta ja jatkossa varfariinia tai soveltuvaa DOACia mahdolliset varoaiheet huomioiden (5). Munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulaarinen suodatusnopeus, GFR < 30/min/1,73m^2) suositellaan käytettävän fraktioimatonta hepariinia (UFH, *unfractionated heparin*), apiksabaania, rivaroksabaania tai LMWH:ta puolikkaalla hoitoannoksella. UFH:ta suositellaan ensisijaisena akuuttivaiheessa laajan ja vaikeaoireisen tukoksen hoitoon sekä korkean verenvuotoriskin potilailla (mm. GFR < 15, anemia tai akuutti vuoto). (50)

Vatsan ja suoliston anatomiaa muuttavat leikkaukset

Vatsan ja suoliston anatomiaa muuttavat leikkaukset, kuten lihavuusleikkaukset, vaikuttavat DOACien imeytymiseen (7, 11). Vuoden 2021 ISTH:n suosituksessa ehdotetaan lihavuusleikkauksen jälkeisessä KE:n tai SLT:n hoidossa vähintään neljä viikkoa kestävää parenteraalista antikoagulaatiohoitoa, koska suun kautta otettavien lääkkeiden imeytyminen saattaa olla leikkauksen jälkeen heikentynyt (11). Tämän jälkeen voidaan siirtyä varfariiniin tai suoriin FXa:n estäjiin. DOACin riittävän imeytymisen varmistamiseksi tulee lääkkeen huippupitoisuus tarkistaa noin 3–5 päivää DOAC-hoidon aloittamisen jälkeen. Lisäksi huipputason tarkistusta tarvitaan noin 4–6 kuukautta leikkauksen jälkeen (11). Dabigatraani vaatii happaman mahalaukun ympäristön toimiakseen, eikä sitä suositella Roux-en-Y-ohituksen tai sleeve-gastrektomian jälkeen erityisen heikon imeytymisen vuoksi.

> Vatsan ja suoliston anatomiaa muuttavat leikkaukset, kuten lihavuusleikkaukset, vaikuttavat DOACien imeytymiseen

Kliinisiä tilanteita, joissa DOAC-hoidosta ei ole ollut hyötyä

Aorttaläpän katetritoimenpiteen (TAVI/TAVR, *transcatheter aortic valve implantation/replacement*) jälkeen DOAC-hoidosta ei vaikuta RCT-tutkimusten mukaan olevan hyötyä potilailla, jotka ovat sinusrytmissä. Rivaroksabaanilla (10 mg x 1) liitettynä aspiriiniin todettiin enemmän kuolemia, tukoksia sekä verenvuotoja kaksoisverihiutale-estohoitoon (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) verrattuna, mutta apiksabaanilla (5 mg x 2) tai edoksabaanilla (60 mg x 1) ei ollut merkittävää eroa päätetapahtumissa standardihoitoon verrattuna. Hoitosuositukset suosittelevat edelleen toimenpiteen jälkeen 3–6 kuukauden DAPT-hoitoa, minkä jälkeen siirrytään pitkäaikaiseen aspiriinihoitoon (36).

Salasyntyisessä aivoembolisaatiossa (ESUS, *embolic stroke of undetermined source*) DOAC-hoidon ei ole todettu vähentävän tukostapahtumia vaan ainoastaan lisänneen verenvuotoriskiä ensisijaiseen aspiriiniin verrattuna. Tämän vuoksi DOACeja ei suositella ESUS-potilaille (36, 51, 52).

Minkä DOAC-lääkkeen sitten valitsen?

Hoitosuositukset ohjaavat tietyn DOACin valintaan vain tietyissä kliinisissä tilanteissa, kuten syöpäpotilaalla tai painon ääripäissä, mutta usein kliinikko ei saa suosituksista tukea valinnalleen. Kliinisen kokemuksen sekä kohorttitutkimusten tulosten perusteella DOACien välillä on kuitenkin eroja, vaikka suoria vertailevia RCT-tutkimuksia ei ole tehty.

Eteisvärinä- ja mahdollisesti myös SLT- ja KE-potilailla apiksabaani vaikuttaa olevan kokonaishoidon tulosten kannalta turvallisin DOAC. Siihen liittyy rivaroksabaaniin verrattuna vähemmän vakavia ja maha-suolikanavan vuotoja sekä pienempi kokonaiskuolleisuus (53–55). Lisäksi apiksabaanin verenvuotoriski on samaa luokkaa kuin aspiriinihoidolla (56, 57). Parempaa turvallisuutta voisi selittää kahdesti päivässä annostelu.

Noin 70 prosentilla antikoaguloiduista fertiili-ikäisistä naisista todetaan runsaat kuukautisverenvuodot, jotka aiheuttavat raudanpuuteanemiaa ja heikentynyttä elämänlaatua sekä poissaoloja koulusta tai töistä (59). Rivaroksabaanin on todettu aiheuttavan enemmän vakavia sekä limakalvojen (ml. runsaat kuukautiset) verenvuotoja apiksabaaniin ja dabigatraaniin verrattuna (54, 58, 59). Lisäksi laskimotukospotilailla mahdolliset antikoagulaatiohoidon tauot lisääntyneen verenvuodon takia saattavat lisätä laskimotukoksen uusiutumisriskiä (59). Riva-

Taulukko 4. Antikoagulaatiohoidon vasta-aiheita eri tilanteissa

Vasta-aihe täysiannoksiselle antikoagulaatiohoidolle (tilannekohtaisesti redusoitua annosta voidaan harkita):	Absoluuttinen vasta-aihe antikoagulaatiohoidolle:
Aktiivinen verenvuoto, vakava vamma, tuore laaja-alainen leikkaus	Henkeä uhkaava verenvuoto
Anemia (hematokriitti alle 30 %)	Vaikeat lääkeaineinteraktiot (DOAC, varfariini)
Tuore vuotava ulkus, koliitti, vuotoherkkä maha-suolikanavan maligniteetti	Vaikea dekompensoitu maksan vajaatoiminta
Trombosytopenia (alle 50 x 10^9/l)	Trombosytopenia (alle 25 x 10^9/l)
Hallitsematon verenpainetauti	Hypertensiivinen kriisi
Vaikea verenvuototauti	Puuteellinen yhteistyökyky (esim. alkoholismi, psykoosi)
Infektiivinen endokardiitti	
Aivojen vaikea mikroangiopatia, aivometastaasit, aivoaneurysma	
Tuore aivoverenvuoto, tuore aivoinfarkti (ellei ole hoidon aihe)	
Maksakirroosin komplikaatiot: suuret ruokatorven laskimolaajentumat, vaikea maksan vajaatoiminta (DOAC[1]) ja häiriintynyt hyytymistekijäsynteesi	
Amyloidoosi[2], perinnöllinen kollageenisynteesin tai muun tukikudoksen häiriö, vaikea verisuonimalformaatio	
Keskushermostoon tai silmään kohdistuva kirurgia	
Fibrinolyyttisen hoidon jälkeen varoajat 48 h–10 vrk riippuen verenvuotoriskistä	

Toistuvien kaatumisten yhteydessä harkitse antikoagulaatiohoitoa tapauskohtaisesti. Erään tutkimuksen mukaan iäkkäillä eteisvärinäpotilailla kaatumisten aiheuttama verenvuotoriski ei ylitä tukosriskin vähenemisen kokonaishyötyä, minkä vuoksi kaatumisia ei tulisi ottaa huomioon antikoagulaation käytön kokonaisarviossa varsinkaan suorilla oraalisilla antikoagulanteilla (67). [1] Katso kuva 2C: Antikogulaatiohoito maksan vajaatoiminnassa. [2] Kevytketjuamyloidoosilla (AL) ja transtyretiiniamyloidoosilla (ATTR) on vaikutusta potilaan tukos- ja vuotoriskiin riippuen amyloidoosin affisoimista elimistä. Tukosriskiä nostaa esimerkiksi sydämen vajaatoiminta, eteisvärinä, lääkehoidot tai nefroottinen syndrooma, kun taas vuotoriskiä nostaa esimerkiksi maha-suolikanavan, virtsateiden tai maksan affisio, hyytymistekijävajaukset, munuaisten vajaatoiminta ja lääkeinteraktiot. Lisäksi keskushermoston amyloidiangiopatia lisää huomattavasti aivoverenvuodon riskiä (68, 69). DOAC = suora oraalinen antikoagulantti.

roksabaanihoitoa voisi ensisijaisesti ajatella nuorelle miehelle, joka hyötyy kerran päivässä annostelun helppoudesta sekä sietää lisääntyneen verenvuotoriskin.

Suoran trombiinin estäjän, dabigatraanin, vaikutuskohta hyytymisjärjestelmässä sijaitsee FXa-estäjiin verrattuna hyytymistapahtuman myöhäisemmässä vaiheessa, mikä voi joissain tapauksissa tuoda varmemman antikoagulaatiovaikutuksen kuin muut DOACit. Tämän vuoksi hankalissa tukostapauksissa voi akuuttivaiheen jälkeen pohtia dabigatraanin käyttöä, mikäli esimerkiksi varfariinin käytössä on hankaluuksia. Vaikka suoria vertailuja DOACien välillä ei olekaan tehty, näytti dabigatraani etenevissä eteisvärinätutkimuksissa olevan hieman tehokkaampi valmiste suhteessa varfariiniin kuin muut suorat antikoagulantit (60). Dabigatraanihoidossa tulee olla varovainen etenkin iäkkäillä potilailla, sillä akuutti munuaisvaurio altistaa herkemmin lääkkeen kumuloitumiselle ja verenvuodolle verrattuna FXa-estäjiin.

Edoksabaanin hyötyjä ovat mahdollisuus murskata tabletti sekä tabletin laktoosittomuus. Iäkkäillä (≥ 75 vuotta) eteisvärinäpotilailla aivohalvausten tai systeemisten emboliatapahtumien esiintyvyys oli yhtä suuri edoksabaanilla kuin varfariinilla (riskisuhde 0,83 [0,66–1,04]), kun taas vakavat verenvuodot vähenivät merkittävästi edoksabaanilla (riskisuhde 0,83 [0,70–0,99]) (61). Absoluuttinen riskiero vakavissa verenvuodoissa (−82 tapahtumaa/10 000 potilasvuotta) ja kallonsisäisessä verenvuodossa (−73 tapahtumaa/10 000 potilasvuotta) suosi vanhuksilla edoksabaania varfariiniin verrattuna (61). Lisäksi on osoitettu, että pienemmällä, 15 mg:n edoksabaaniannoksella vuotuisten tromboembolisten tapahtumien määrä väheni kolmannekseen ilman merkittäviä verenvuotoja plaseboon verrattuna hyvin iäkkäillä ja vuotoherkillä potilailla (kuitenkin vaikean munuaisten vajaatoiminnan ja/tai pienen kehonpainon yhteydessä on todettu lääkkeen kumuloitumisen riski) (62, 63).

Kenelle pienimolekyylinen hepariini?

Pienimolekyylistä hepariinia käytetään antikoagulaatiohoitona, kun suun kautta otettavaa lääkitystä ei ole mahdollista käyttää. Raskauden aikana antikoagulaatio toteutetaan lähtökohtaisesti LMWH:lla, koska DOACit ovat koko raskauden ja

varfariini ainakin organogeneesin aikana ensimmäisellä raskauskolmanneksella vasta-aiheisia (1). Sairaalapotilaan laskimotukoksen estossa suositellaan lähtökohtaisesti LMWH:ta varmemman imeytymisen ja helpomman säätelyn takia (64). LMWH on ensisijainen hoitovalinta potilailla, joilla on sairaalahoitoa vaativa SLT tai KE tai akuutti sepelvaltimokohtaus (NSTEMI- tai UAP-potilailla jo hoitotasolla olevaa antikoagulaatiota ei kuitenkaan tule vaihtaa enoksapariiniin). Lisäksi asianmukaisen antikoagulaation aikana uusiutuneen, laajan tai hankalan laskimotukoksen hoidossa (esim. laaja vatsan alueen laskimotukos tai korkea alaonttolaskimotukos) käytetään yleensä aluksi LMWH:ta tilanteen stabiloimiseksi ennen mahdollisen suun kautta otettavan lääkkeen aloitusta. Anemian ja muiden verenvuotoriskiä lisäävien tilojen yhteydessä LMWH on turvallisin vaihtoehto, sillä sen annosta voidaan helpommin räätälöidä tilanteeseen sopivalla tavalla. Vaikeassa trombosytopeniassa (trom 25–50 x 10^9/l) suositellaan LMWH-hoitoa profylaktisella tai hoitoannoksesta 50 prosenttia redusoidulla annoksella.

Kenelle fraktioimaton hepariini?

Fraktioimatonta hepariinia käytetään sen lyhyen puoliintumisajan (1–2 tuntia) vuoksi infuusiona suuren tukos- ja verenvuotoriskin potilaiden antikoagulaatiohoidossa sydänkirurgiassa, tehohoidossa, loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnassa sekä erittäin vaikeiden tukospotilaiden akuuttihoidon aikana (65).

Yli viiden vuorokauden tai toistuvan hepariinihoidon harvinainen haittavaikutus on hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*). HITin kehittyminen on mahdollista kaikkien hepariinien käytön yhteydessä, mutta riski on merkittävästi suurempi UFH:lla kuin LMWH:lla. HITiin liittyy huomattava tukosriski, ja vaihtoehtoinen antikoagulaatiohoito on välttämätöntä. HIT-potilaille käytetään alkuvaiheessa hepariiniryhmään kuulumatonta danaparoidia (jos verihiutaleet ovat alle 100 x 10^9/l) tai fondaparinuuksia (vasta, kun verihiutaleet ovat yli 100 x 10^9/l). Näille potilaille varfariinihoito voidaan aloittaa vasta, kun verihiutaleet ovat nousseet tasolle yli 150 x 10^9/l. Suorista antikoagulanteista vain rivaroksabaanista on jonkin verran kokemusta HIT-potilaiden hoidossa.

ECMO-hoitoa (*extracorporeal membrane oxygenation*) käytetään kriittisesti sairailla potilailla keuhkojen ja/tai sydämen toiminnan tukemiseen. Sen käyttö edellyttää antikoagulaatiohoitoa ensisijaisesti UFH:lla estämään laitteiston verihyytymiä. Mikäli ECMO-hoidossa epäillään tai todetaan HIT, suositellaan UFH-hoito vaihdettavan harvinaisemmin käytettyihin suoriin trombiinin estäjiin, kuten argatrobaaniin tai bivalirudiiniin (66).

Suuren vuotoriskin potilas

Mikäli antikoagulaatiohoidon aiheuttama verenvuotoriski on merkittävästi suurempi kuin potilaan tukosriski, tulee täysiannoksisesta antikoagulaatiohoidosta pidättäytyä. Vuotoriskiä tuleekin pyrkiä pienentämään korjattavissa olevilla toimenpiteillä. Muut verenvuodolle altistavat lääkkeet tulisi lopettaa ja hoitaa mahdollinen anemia. Jos potilaalla on verenvuotooireita, antikoagulaatiohoidon jatkaminen edellyttää hemoglobiinitasoa yli 100 g/l ja hematokriittiä yli 30 %. Monimutkaisemmissa tilanteissa, joissa sekä tukos- että vuotoriski on suuri, tulee konsultoida hyytymisasioihin perehtynyttä lääkäriä. Vaihtoehtoisia hoitomuotoja harkitaan, mikäli antikoagulaatiohoito on vasta-aiheista (taulukko 4 [1, 67–69]).

Vasemman eteiskorvakkeen sulku

Ei-läppäperäisen eteisvärinän aiheuttamista aivoinfarkteista yli 90 % on peräisin sydämen vasemmasta eteiskorvakkeesta (70). Tämän takia tromboemboliariskin vähentämiseksi voidaan valikoidulle potilasjoukolle harkita eteiskorvakkeen sulkua (LAAO, *left atrial appendage occlusion*) perkutaanisella toimenpiteellä, jos pitkäaikainen antikoagulaatiohoito ei ole mahdollinen verenvuotokomplikaatioiden takia (4, 71). Alkuperäisissä LAAO-tutkimuksissa hoidon tehoa verrattiin varfariiniin, jolloin tromboembolioiden riski oli yhtäläinen mutta aivoverenvuotojen ja kokonaiskuolleisuuden riski oli suurempi varfariinilla (4, 70). Ainoassa LAAO- ja DOAC-hoitoa vertaavassa RCT-tutkimuksessa LAAO-hoito oli yhdenvertainen apiksabaaniin verrattuna (72). Kohorttitutkimusten meta-analyysissä LAAO-hoidolla on todettu olevan pienempi kuolleisuus ja verenvuotojen riski DOAC- tai varfariinihoitoon verrattuna (73, 74). Käynnissä olevat suuret RCT:t tulevat vertaamaan moderneja sulkulaitteita DOAC-hoitoon ja näin selventämään LAAO-hoidon asemaa tulevaisuudessa (75, 76). LAAO-toimenpiteen jälkeen käytetään lähtökohtaisesti kolmen kuukauden ajan tehostettua antitromboottista hoitoa DOACilla tai DAPT-hoidolla estämään sulkulaitteen trombosoitumista, minkä jälkeen antitromboottina jatkuu pysyvä SAPT (*single antiplatelet therapy* eli yhden verihiutale-estäjän hoito) (70). Kuitenkin erittäin suuren riskin vuotopotilaille (esim. sairastettu aivoverenvuoto) harkitaan yksilöllisesti LAAO-toimenpiteen jälkeisen antitromboottisen hoidon kevennystä, jolloin vaihtoehtona on käyttää pelkästään SAPT-hoitoa tai jopa pidättäytyä kokonaan antitromboottisesta hoidosta (70, 77). Lisäksi muun sydänleikkauksen yhteydessä voidaan harkita eteiskorvakkeen kirurgista poistoa tai sulkua eteisvärinäpotilaiden tukosriskin vähentämiseksi (4, 71).

Alaonttolaskimon suodatin

Proksimaalisessa SLT:ssä voidaan tarkkaan valituissa tapauksissa harkita väliaikaisen alaonttolaskimon suodattimen asennusta keuhkoveritulpan kehittymisen tai pahentumisen estämiseksi, mikäli potilaalle ei pystytä aloittamaan antikoagulaatiohoitoa sen aiheuttaman verenvuotoriskin takia esimerkiksi akuutissa verenvuodossa, suuren leikkauksen jälkeen tai ennen synnytystä (12). Suodatin tulee poistaa heti, kun antikoagulaatiohoito voidaan aloittaa (12).

Tukos antikoagulaatiohoidon aikana

Antikoagulaatiohoidon aikana todetussa tukoksessa tulee ensisijaisesti varmistaa potilaan sitoutuminen lääkehoitoon, tarkistaa mahdolliset lääkeinteraktiot sekä tarvittaessa mitata lääkepitoisuus laboratoriotutkimuksin. Muutoin uusiutuneen laskimotukoksen syy tulee selvittää. Uusiutuneen aivoinfarktin hoitostrategiaan kuuluu laaja diagnostinen selvittely ei-sydänperäisten syiden kartoittamiseksi sekä verisuonitautien riskitekijöiden hyvä hoito (4). Peroraalisesta antikoagulaatiohoidosta huolimatta tukoksia saattaa muodostua syövässä tai APS:ssä (erityisesti DOACien yhteydessä) (1). Lisäksi laskimotukoksille voivat altistaa laskimotukosriskien kasautuminen

Taulukko 5. Tukosriskiä vähentäviä interventioita
Verenpaineen hyvä hallinta (kotioloissa alle 135/85 mmHg)
Diabeteksen hyvä hallinta
LDL alle 1,8 mmol/l laskimotukoksessa tai alle 1,4 mmol/l ateroskleroottisessa taudissa
Raudanpuutteen korjaaminen
Statiinilääkityksen aloitus endoteelin stabiloimiseksi
Kortisonilääkityksen minimoiminen
Tupakoinnin lopettaminen
Hyvä painonhallinta (BMI ainakin < 30 kg/m^2)
Säännöllinen liikunta
Riittävä nesteytys kuivumisen ehkäisemiseksi
Altistetilanteissa[1] suuren riskin laskimotukospotilaille lyhytaikainen estolääkitys LMWH:lla

[1] Esim. sairaalahoito, akuutti sairastuminen, kuivuma, immobilisaatio, kipsihoito tai mannertenväliset lennot. LDL = low-density lipoprotein, BMI = body mass index, LMWH = low-molecular-weight heparin.

tai mekaaniset laskimoahtaumat, kuten rintakehän yläaukeaman oireyhtymä (TOS-syndrooma) (78–81). Näissä tapauksissa on suositeltavaa konsultoida hyytymiseen erikoistunutta lääkäriä.

Antikoagulaatiohoidon aikana uusiutuneen SLT:n tai KE:n hoidoksi suositellaan suun kautta otettavan antikoagulantin vaihtamista täysiannoksiseen LMWH-hoitoon ainakin akuuttivaiheen ajaksi (12, 82). Mikäli potilasta on jo hoidettu täysiannoksisella LMWH:lla, voidaan hoitoa tehostaa nostamalla LMWH:n annosta 25 prosenttia tai lisäämällä hoitoon aspiriini (82). Tasaisemman lääkepitoisuuden saavuttamiseksi LMWH:n vuorokausiannos kannattaa jakaa kahteen osaan. Akuuttivaiheen jälkeen vaihdetaan yleensä toiseen suun kautta otettavaan antikoagulaatiovalmisteeseen, mutta joskus LMWH-hoitoa joudutaan jatkamaan pidempään (82). Lisäksi tulee pyrkiä vähentämään tukosriskiä taustasairauksien hoidolla (taulukko 5). Statiinilääkityksellä on endoteeliä stabiloiva funktio, joka vähentää tromboembolioiden riskiä niin eteisvärinä- kuin laskimotukospotilaillakin (83, 84). Antikoagulaatiohoidon vahvistaminen lisää merkittävästi potilaan verenvuotoriskiä, mikä tulee myös ottaa huomioon hoitoa suunniteltaessa.

Huolenaiheena kaikilla saatavissa olevilla antikoagulanteilla on potilaan anemisoituminen verenvuodon seurauksena.

Lopuksi

DOAC-lääkkeet ovat erilaisten verisuonisairauksien antikoagulaatiohoidon standardi. Ne tarjoavat turvallisen ja tehokkaan hoidon edellyttäen, että ne määrätään oikein ja potilaita hoidetaan ja seurataan hyvin. DOACien rooli on viime aikoina noussut esiin potilailla, joilla on ääreisvaltimotauti tai muita haastavia tiloja, kuten syöpään liittyvä tromboosi. Edistysaskelia on lisäksi otettu ylipainoisten sekä loppuvaiheen munaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Tietyillä potilasryhmillä tarvitaan edelleen varfariinia, koska DOACit eivät ole tarpeeksi tehokkaita estämään tukoksia.

Huolenaiheena kaikilla saatavissa olevilla antikoagulanteilla on potilaan anemisoituminen verenvuodon seurauksena. Verenvuodon riski on erityisesti suurentunut vanhuksilla ja monisairailla, jolloin tarvitaan tehostettua seurantaa ja tarvittaessa vaihtoehtoisia hoitomuotoja. ■

Viitteet

1. Lassila, Varfariinihoito, Lääkärin käsikirja, artikkeli tarkastettu 6.2.2019 ja viimeisin muutos 24.10.2022.
2. Salmela B, Antitromboottiset lääkkeet avohoidossa, Lääkärin käsikirja, artikkeli tarkastettu 2.4.2024 ja viimeisin muutos 2.4.2024.
3. Gouin-Thibault I, Mansour A, Caribotti C, ym. Tinzaparin, an alternative to subcutaneous unfractionated heparin, in patients with severe and end-stage renal impairment: a retrospective observational single-center study. J Thromb Haemost. 2024 Oct;22(10):2864-2872.
4. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, ym. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414.
5. Steffel J, Collins R, Antz M, ym. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021 Oct 9;23(10):1612-1676. Erratum in: Europace. 2021 Oct 9;23(10):1676.
6. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. J Am Heart Assoc. 2020 Jul 7;9(13):e017559.
7. Wadsworth D, Sullivan E, Jacky T, ym. A review of indications and comorbidities in which warfarin may be the preferred oral anticoagulant. J Clin Pharm Ther. 2021 Jun;46(3):560-570.
8. Yeh CH, Gross PL, Weitz JI. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. Blood. 2014 Aug 14;124(7):1020-8.
9. Bendapudi PK. When Is It Preferable to Use Warfarin? NEJM Evid. 2022 Apr;1(4):EVIDccon2100011.
10. British Columbia guidelines: Direct Oral Anticoagulants, artikkeli tarkastettu 4.1.24, https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/doac.
11. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, ym. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the FX SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. J Thromb Haemost. 2021 Aug;19(8):1874-1882.

12. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, ym. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020 Oct 13;4(19):4693-4738.
13. Syvä laskimotukos ja keuhkoembolia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2023 (viitattu 28.01.2025).
14. Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (viitattu 11.02.2025).
15. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL,ym. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. J Thromb Haemost. 2021 Aug;19(8):1874-1882.
16. Talerico R, Pola R, Klok FA, ym. Direct-Acting Oral Anticoagulants in patients at extremes of body weight: a review of pharmacological considerations and clinical implications. TH Open. 2024 Jan 8;8(1):e31-e41.
17. Jones A, Swan D, Lisman T, ym. Anticoagulation in chronic kidney disease: current status and future perspectives. J Thromb Haemost. 2024 Feb;22(2):323-336.
18. Lawrence LK Leung, Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects, UpToDate, last updated 30.07.2024. Cited 5.2.2025.
19. Carlin S, Cuker A, Gatt A, ym. Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism and portal vein thrombosis in cirrhosis: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2024 Sep;22(9):2653-2669.
20. O'Shea RS, Davitkov P, Ko CW, ym. AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis. Gastroenterology. 2021 Nov;161(5):1615-1627.e1.
21. Christiaan Vrints, Felicita Andreotti, Konstantinos C Koskinas, ym. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal*, Volume 45, Issue 36, 21 September 2024, Pages 3415–3537.
22. Alaraajojen tukkiva valtimotauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Verisuonikirurgisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (viitattu 11.2.2025).
23. Lepäntalo, Sivula, 2024, Suorat oraaliset antikoagulantit syöpäpotilaiden tromboembolisten tapahtumien hoidossa ja estossa, Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim, 140(16):1307-1314.
24. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, ym. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022 Feb 12;43(7):561-632. Erratum in: Eur Heart J. 2022 Jun 1;43(21):2022.
25. Langenaeken T, Vanoppen A, Janssens F, ym. DOACs in the Anticoagulation of Mechanical Valves: A Systematic Review and Future Perspectives. J Clin Med. 2023 Jul 28;12(15):4984.
26. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, ym. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013 Sep 26;369(13):1206-14.
27. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, ym. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2022 Sep 15;387(11):978-988.
28. Nykänen, Ropponen, Pentikäinen, ym. 2022, Krooninen tromboembolinen pulmonaalihypertensio hengenahdistuksen syynä – alidiagnosoitu akuutin keuhkoveritulpan komplikaatio. Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim 138(18), 1579-1588.
29. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, ym. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. Erratum in: Eur Heart J. 2023 Apr 17;44(15):1312.
30. Calé R, Caldeira D. Direct oral anticoagulants in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: More high-quality and multinational trials are needed! Rev Port Cardiol. 2023 Feb;42(2):145-147.
31. Karvonen, Simonen ja Pentikäinen, 2021, Sydämen vajaatoiminnan laitehoidot, Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 137(16):1713-1720.
32. Hollis IB, Jennings DL, Krim S, ym. 2024 An ISHLT consensus statement on strategies to prevent and manage hemocompatibility related adverse events in patients with a durable, continuous-flow ventricular assist device. J Heart Lung Transplant. 2024 Aug;43(8):1199-1234.
33. Loyaga-Rendon RY, Kazui T, Acharya D. Antiplatelet and anticoagulation strategies for left ventricular assist devices. Ann Transl Med. 2021 Mar;9(6):521.
34. Mhanna M, Ayyad M, Mortada I, ym. Direct oral anticoagulants versus warfarin in adults with durable left ventricular assist devices: A systematic review and meta-analysis. Curr Probl Cardiol. 2024 Dec;49(12):102871.
35. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, ym. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021 Dec;160(6):e545-e608. Erratum in: Chest. 2022 Jul;162(1):269.
36. Bejjani A, Khairani CD, Assi A, ym. When Direct Oral Anticoagulants Should Not Be Standard Treatment: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2024 Jan 23;83(3):444-465. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2024 Apr 9;83(14):1351.
37. Crowther MA, Jones AE, Witt DM. Warfarin Is the Preferred Therapy for Patients with Thrombotic APS: Back to the Future. J Am Coll Cardiol. 2023 Jan 3;81(1):31-33.
38. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, ym. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019 Oct;78(10):1296-1304.
39. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, ym. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. J Am Coll Cardiol. 2023 Jan 3;81(1):16-30.
40. Arachchillage DRJ, Gomez K, Alikhan R, ym. Addendum to British Society for Haematology Guidelines on Investigation and Management of Antiphospholipid syndrome, 2012 (Br. J. Haematol. 2012; 157: 47-58): use of direct acting oral anticoagulants. Br J Haematol. 2020 Apr;189(2):212-215.

41. Kovac M, Ignjatovic V, Orlando C, ym. The use of direct oral anticoagulants in the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with severe thrombophilia: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Physiological Anticoagulants and Thrombophilia. J Thromb Haemost. 2024 Nov;22(11):3322-3329.
42. Sydämen vajaatoiminta. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2023 (viitattu 26.02.2025).
43. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, ym. Management of Patients at Risk for and With Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2022 Oct 11;146(15):e205-e223.
44. Sayed A, Ghonim M, Ghonim M, ym. Are direct oral anticoagulants preferable to warfarin for the treatment of left ventricular thrombi? A Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heart J Plus. 2021 Oct 25;12:100066.
45. Sinning C, Zengin E, Blankenberg S, ym. Anticoagulation management in adult patients with congenital heart disease: a narrative review. Cardiovasc Diagn Ther. 2021 Dec;11(6):1324-1333.
46. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, ym. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). Heart Rhythm. 2014 Oct;11(10):e102-65.
47. Hernández-Madrid A, Paul T, Abrams D, ym. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. Europace. 2018 Nov 1;20(11):1719-1753.
48. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, ym. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Compendium and Review of CHEST Guidelines 2012-2021. Chest. 2024 Aug;166(2):388-404. doi: 10.1016/j.chest.2024.03.003.
49. Bosch FTM, Nisio MD, Büller HR, ym. Diagnostic and Therapeutic Management of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis. J Clin Med. 2020 Jul 1;9(7):2069.
50. Di Nisio M, Valeriani E, Riva N, ym. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC Subcommittee Control of Anticoagulation. J Thromb Haemost. 2020 Jul;18(7):1562-1568.
51. Harloff A, Schlachetzki F. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med. 2018 Sep 6;379(10):986-7.
52. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, ym. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1906-1917.
53. Mamas MA, Batson S, Pollock KG, ym. Meta-Analysis Comparing Apixaban Versus Rivaroxaban for Management of Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Am J Cardiol. 2022 Mar 1;166:58-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.11.021.
54. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, ym. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. BMJ. 2017 Nov 28;359:j5058. Erratum in: BMJ. 2017 Dec 4;359:j5631. Erratum in: BMJ. 2018 May 23;361:k2295.
55. Jordan K Schaefer, Josh Errickson, Xiaowen Kong, ym. A Comparison of Bleeding Events Among Patients on Apixaban, Rivaroxaban, and Warfarin for Atrial Fibrillation and/or Venous Thromboembolism. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 135.
56. Chen X, Huang W, Sun A, ym. Bleeding risks with novel oral anticoagulants especially rivaroxaban versus aspirin: a meta-analysis. Thromb J. 2021 Oct 2;19(1):69.
57. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, ym. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. Stroke. 2012 Dec;43(12):3291-7.
58. Bai Y, Deng H, Shantsila A, ym. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2017 Apr;48(4):970-976.
59. Samuelson Bannow B. Management of heavy menstrual bleeding on anticoagulation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):533-537.
60. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E ym. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. The Lancet. 2014 Mar 15;383(9921):955-62.
61. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, ym. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. J Am Heart Assoc. 2016 May 20;5(5):e003432.
62. Okumura K, Akao M, Yoshida T, ym. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2020 Oct 29;383(18):1735-1745.
63. Yamashita T, Igawa Y, Fukuzawa M, ym. Pharmacokinetics of Edoxaban 15 mg in Very Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the ELDERCARE-AF Study. Thromb Haemost. 2024 Sep;124(9):874-882.
64. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, ym. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 2013 Feb 7;368(6):513-23.
65. Gouin-Thibault I, Mansour A, Hardy M, ym. Management of Therapeutic-intensity Unfractionated Heparin: A Narrative Review on Critical Points. TH Open. 2024 Oct 17;8(3):e297-e307.
66. Helms J, Frere C, Thiele T, ym. Anticoagulation in adult patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: guidance from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost. 2023 Feb;21(2):373-396.
67. Wei W, Rasu RS, Hernández-Muñoz JJ, ym. Impact of Fall Risk and Direct Oral Anticoagulant Treatment on Quality-Adjusted Life-Years in Older Adults with Atrial Fibrillation: A Markov Decision Analysis. Drugs Aging. 2021 Aug;38(8):713-723.

68. Nicol M, Siguret V, Vergaro G, ym. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. ESC Heart Fail. 2022 Feb;9(1):11-20.
69. Cozza M, Amadori L, Boccardi V. Exploring cerebral amyloid angiopathy: Insights into pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Neurol Sci. 2023 Nov 15;454:120866.
70. Reed GW, Nakhla S, Miyasaka R, ym. Left Atrial Appendage Occlusion: Expanding Indications and New Developments. Struct Heart. 2024 Aug 3;9(1):100354.
71. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, ym. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. Erratum in: Circulation. 2024 Jan 2;149(1):e167. Erratum in: Circulation. 2024 Feb 27;149(9):e936. Erratum in: Circulation. 2024 Jun 11;149(24):e1413.
72. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, ym. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2020 Jun 30;75(25):3122-3135.
73. Abdelfattah O, Sayed A, Munir M, ym. Meta-Analysis Comparing Left Atrial Appendage Occlusion, Direct Oral Anticoagulants, and Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation, 2023, American Journal of Cardiology, Volume 186, 117–125.
74. Fernandes JM, Pinheiro RPS, Serpa F, ym. Left atrial appendage occlusion devices vs direct oral anticoagulants for atrial fibrillation: An updated systematic review and meta-analysis. Curr Probl Cardiol. 2025 Jan;50(1):102880.
75. Alkhouli M, Ellis CR, Daniels M, ym. Left Atrial Appendage Occlusion: Current Advances and Remaining Challenges. JACC Adv. 2022 Nov 16;1(5):100136.
76. Coyle M, Lynch A, Higgins M, ym. Risk of Intracranial Hemorrhage Associated With Direct Oral Anticoagulation vs Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw Open. 2024 Dec 2;7(12):e2449017.
77. Pouru JP, Lund J, Jaakkola S, ym. Percutaneous left atrial appendage closure in patients with prior intracranial bleeding and thromboembolism. Heart Rhythm. 2020 Jun;17(6):915-921.
78. McIlroy G, Smith N, Lokare A, ym. Management of venous thromboembolism in patients experiencing direct oral anticoagulant treatment failure: a single-center review of practice and outcomes. J Thromb Thrombolysis. 2020 Apr;49(3):441-445.
79. Kajy M, Mathew A, Ramappa P. Treatment Failures of Direct Oral Anticoagulants. Am J Ther. 2021 Jan-Feb 01;28(1):e87-e95.
80. Shyu M, Liu A, Srikureja A, ym. Equivalent thrombotic risk with Warfarin, Dabigatran, or Enoxaparin after failure of initial direct oral anticoagulation (DOAC) therapy. J Thromb Thrombolysis. 2024 Jun;57(5):871-876.
81. Kaksonen M, Simonen P, Lassila R, ym. Venous thromboembolism treatment failure during use of factor Xa inhibitors-association with thoracic outlet syndrome and development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ann Med. 2024 Dec;56(1):2404549.
82. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, ym. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016 Feb;149(2):315-352. Erratum in: Chest. 2016 Oct;150(4):988.
83. Huang TC, Yap LH, Chen CY, ym. Long-Term Statin Use Is Associated With Reduced Rates of Adverse Events in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2024 Dec 17;13(24):e035827.
84. Zhu H, Zheng H, Xu T, ym. Effects of statins in primary and secondary prevention for venous thromboembolism events: A meta analysis. Vascul Pharmacol. 2022 Feb;142:106931.

Sidonnaisuudet

- Matti Kaksonen: apurahat (Suomen Angiologiayhdistys, Veritautien Tutkimussäätiö, Avohoidon Tutkimussäätiö).
- Timea Szanto: luentopalkkio (Suomen Kardiologinen Seura, Terveystalo, Sobi, Roche, CSL Behring), konsultointi (Takeda, Roche, NovoNordisk, Octapharma, CSL Behring, Sobi Pfizer), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, CSL Behring), työsuhde/luottamustoimi (sivutoimet: Suomen Kardiologisen Seuran tromboosijaoksen sihteeri, Nordic Hemophilia Councilin pohjoismaisen hemofiliatyöryhmän johtokunnan jäsen, Suomen Hemofiliayhdistyksen työryhmän jäsen, Suomen Angiologiayhdistys ry:n jäsen), apuraha (HUS Valtion tutkimusraha 2024, TYH2024310).

Antitromboottinen hoito erityisryhmillä: syöpätaudit

Mirka Sivula, LT, anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, Hus Syöpäkeskus, Hyytymishäiriöyksikkö
Mika Lehto, LKT, dosentti, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri, ylilääkäri, Hus Sisätaudit ja kuntoutus, Jorvin sairaala

Tiivistelmä

Syöpäpotilailla sekä tukos- että vuototaipumus ovat lisääntyneet. Potilaalla saattaa olla syöpään sairastuessaan myös jokin aiempi antitromboottista hoitoa vaativa perussairaus, kuten eteisvärinä tai sydämen mekaaninen tekoläppä. Syöpäpotilaiden antitromboottisen lääkityksen toteuttaminen vaatiikin huolellista arviointia ja usein myös erikoisalojen välistä yhteistyötä. Pääsääntöisesti lääkehoidossa noudatetaan ei-syöpäpotilaiden periaatteita, mutta tietyt erityistilanteet tulee hallita. Esimerkiksi leikkaushoito, sytostaattihoitoihin liittyvät sytopeniat, syövän sijainti vuotoherkässä paikassa tai lääkeaineinteraktiot voivat edellyttää antitromboottisen hoidon muuttamista suun kautta otettavasta parenteraaliseksi ja samalla myös annoksen laskemista. Inhimillisistä syistä lääkearvio pitää toistaa aina potilaan tilan muuttuessa ja etenkin pistettävien antikoagulanttien käyttö tulee pitää mahdollisimman lyhytaikaisena ylimääräisen kärsimyksen välttämiseksi.

Johdanto

Syöpäsairaudet ovat heterogeeninen ryhmä sairauksia, joiden vaikutus veren hyytymiseen vaihtelee huomattavasti riippuen syövän tyypistä, sijainnista, vaikeusasteesta ja levinneisyydestä sekä syövän vaatimista hoidoista (1). Myös potilaiden perustilanne sairastuessa on hyvin moninainen aina perusterveestä hyvin monisairaaseen.

Syöpäsairaus lisää laskimotukosriskiä mutta myös verenvuotoriskiä, ja siten laskimotukosten ja eteisvärinän antikoagulaatiohoitoon liittyy syöpäpotilailla yli- ja alihoidon riski. Lisäksi syövän on todettu lisäävän eteisvärinän ilmaantuvuutta myös itsenäisenä riskitekijänä muun muassa syöpään liittyvän proinflammatorisen tilan sekä autoregulaation häiriintymisen myötä (2). Myös syöpähoidot, kuten leikkaukset, sytostaatit ja sädehoito, voivat lisätä eteisvärinän ilmaantuvuutta.

Syöpä on potilaalle aina suuri henkilökohtainen kriisi, vaikka syöpähoidot ovatkin kehittyneet merkittävästi ja potilaiden ennuste on parantunut. Syöpähoidot ovat raskaita, ja hoitovästymys voi ilmetä esimerkiksi muiden perussairauksien hoidon laiminlyöntinä. Antikoagulaatiohoito vaatii potilaalta paljon, ja etenkin pistoksina toteutettavan antikoagulaation on arveltu olevan hoitomuotona raskas, vaikka potilaiden hoitomyöntyvyys olisikin korkea (3). Hoitopäätökset onkin tehtävä sekä potilasta että eri erikoisalojen hoitavia lääkäreitä kuunnellen. Lääkitysmuutosten tulee perustua aina vakaaseen harkintaan, ja etenkään hyvin toimivaa ja tehokasta tablettimuotoista hoitoa ei tule ilman perusteltua syytä vaihtaa pistosmuotoiseksi.

Syöpäsairauden vaikutus veren hyytymiseen

Syöpä aktivoi veren hyytymisjärjestelmää monilla mekanismeilla, jotka vaihtelevat syövän tyypistä ja asteesta riippuen. Erityisen korkean laskimotukosriskin tiedetään liittyvän haima-, aivo-, ventrikkeli-, munasarja- ja muihin gynekologisiin syöpiin sekä lymfoomaan ja myeloomaan. Riski on kohtalainen keuhko- ja suolistosyövissä ja vähäisempi ainakin rinta- ja eturauhassyövissä (4).

Syöpäpotilailla usein nähtävä leukosytoosi lisää laskimotukostapahtumien esiintyvyyttä (5, 6). Aktivoitunet neutrofiilit muodostavat neutrofiilien solunulkoisia loukkuja (engl. *neutrophil extracellular traps*), jotka sisältävät hyvin trombogeenista materiaalia, kromatiinia. Verenkierrossa kiertäessään se aktivoi hyytymistä (7). Monosyytit, kuten myös tuumorisolut, vuorostaan ilmentävät pinnallaan kudostekijää (TF, *tissue factor*), joka toimii hyytymisjärjestelmän aktivaattorina (8). Tietyissä syöpätyypeissä voidaan nähdä tyypillisesti myös trombosytoosia, jonka tiedetään lisäävän tukostaipumusta. Myös verihiutaleiden aggregaatio saattaa olla kiihtynyttä (9). Von Willebrandin tekijä (vWF) on suurikokoinen glykoproteiini, joka välittää verihiutaleiden kiinnittymistä endoteelin alaiseen kudokseen sekä verihiutaleiden välistä interaktiota. Etenkin edenneessä syövässä vWF-tasot ovat koholla ja korreloivat lisääntyneeseen tukosriskiin ja huonompaan ennusteeseen (10). Syöpäpotilailla myös fibrinolyysi saattaa olla heikentynyttä. Syöpä saattaa aiheuttaa mekaanista kompressiota verisuonirakenteisiin, jolloin verenvirtaus hidastuu, muuttuu pyörteiseksi tai estyy jopa kokonaan. Myös syöpähoidot lisäävät hyytymisaktivaatiota aiheuttamalla paikallista kudostraumaa (sädehoito ja leikkaukset) tai yleistynyttä hyytymisaktivaatiota (tietyt syöpälääkkeet).

Syöpäpotilailla verenvuotoriski on lisääntynyt. Leikkaukset, monet lääkkeelliset syöpähoidot sekä sädehoito voivat aiheuttaa potilaille usein niin anemiaa kuin trombosytopeniaakin, jotka molemmat lisäävät vuototaipumusta sekä itsenäisinä riskitekijöinä että yhdessä mahdolliseen antitromboottiseen hoitoon yhdistettyinä (11). Itse sairauteenkin voi liittyä trombosytopeniaa, ja vuotoriski kasvaa myös munuaisten ja maksan vajaatoiminnan seurauksena. Syöpäpotilaan tukos- ja vuotoriskiin vaikuttavia tekijöitä on lueteltu taulukossa 1.

Taulukko 1. Syöpäpotilaan tukos- ja vuotoriskiin vaikuttavia tekijöitä.

Tukosriskiä lisääviä tekijöitä	Vuotoriskiä lisääviä tekijöitä
Syöpäsairaus (tyyppi, levinneisyys, sijainti)	Syöpäsairaus (tyyppi, levinneisyys, sijainti)
Leikkaus	Metastaasien sijainti (aivot, maksa, keuhkot, limakalvot)
Tietyt syöpälääkkeet (antiangiogeeniset lääkkeet, hormonit, proteiinikinaasien estäjät, immuunihoidot)	Anemia
Sädehoito	Trombosytopenia (etenkin verihiutaleet < 50 x 10^9/l)
EPO-hoito	Aiempi vuototaipumus
Ennen hoidon aloitusta: leukosytoosi (≥ 10 x 109/l), trombosytoosi (≥ 350 x 10^9/l), anemia (Hb ≤ 100 g/l)	Aiempi vuototapahtuma
Immobilisaatio	Mahahaava tai muu aktiivinen suolistosairaus
Laskimokatetrit	Diabetes
Perinnöllinen tukostaipumus	Maksan vajaatoiminta
Aiemmin sairastettu tukos	Munuaisten vajaatoiminta
Fosfolipidivasta-aineiden esiintyminen	Reumasairaus
Eteisvärinä	Runsas alkoholin käyttö
Sydämen vajaatoiminta	Hauraus ja kaatumisriski
Vähintään 65 vuoden ikä	Lääkeaineiden yhteisvaikutukset
Ylipaino	
Tupakointi	
Maksan vajaatoiminta, rasvamaksa	
Tulehdukselliset perussairaudet	
Diabetes	
Nefroottinen oireyhtymä	
Hormonikorvaushoito	
Raskaus	
Trauma	
Lääkeaineiden yhteisvaikutukset	

Antitromboottisen hoidon kardiologiset käyttöaiheet

Eteisvärinän antikoagulaatiohoito syöpäpotilailla

Noin 20 %:lla suomalaista eteisvärinäpotilaista on jossain vaiheessa ollut syöpä, ja lähes kolmasosalla heistä syöpä on todettu tai ollut aktiivisen hoidon piirissä edellisen vuoden kuluessa (12; Jussi Jaakkolan henkilökohtainen tiedonanto). Potilaan sairastuessa syöpään eteisvärinän antikoagulaatiohoidon toteutus tulee arvioida uudelleen ottaen huomioon potilaalle suunnitellut syöpähoidot sekä niiden vaikutus tukos- ja etenkin vuotoriskiin. Tukosriskiä ja antikoagulaatiohoidon tarvetta arvioidaan CHA_2DS_2-VA-riskipisteytyksellä (13). Tulee kuitenkin huomioida, että se saattaa aliarvioida syöpäpotilaiden tukosriskiä (14). Antikoagulaatiota tuleekin harkita kaikille potilaille, joiden CHA_2DS_2-VA-pistemäärä on vähintään 1, ja vahvasti sitä suositellaan käytettävän, mikäli pistemäärä on 2 tai enemmän (13). Suorien oraalisten antikoagulanttien asema on erittäin vahva syöpää sairastamattomien eteisvärinäpotilaiden antitromboottisessa hoidossa. Suuret, etenevät eteisvärinätutkimukset ovat osoittaneet, että suorat antikoagulantit ovat tehokkaita ja turvallisia myös syöpäpotilailla, joten ne ovat ensisijainen lääkevalinta (15, 16, 17). Jos potilaalla on käytössään syövän diagnosointihetkellä eteisvärinäänsä jokin antikoagulaatiohoito, ei käytössä olevaa lääkettä tarvitse vaihtaa toiseen, ellei merkittäviä kontraindikaatioita ole (18).

On kuitenkin huomioitava, että tietyt syöpään tai sen hoi-

Taulukko 2. Käytä suoria oraalisia antikoagulantteja harkiten/kontraindisoitu*.

Syöpätyyppiin liittyvät tekijät	Ruuansulatuskanavan syöpä, kun limakalvolla on aktiivinen leesio
	Muut limakalvoalkuiset syövät (uro-genitaalialueen syövät)
	Primaarinen aivokasvain tai aivometastaasit
	Akuutti leukemia
	Myeloproliferatiivisissa taudeissa vain hematologin konsultaation perusteella
Syöpähoitoihin liittyvät tekijät	Syöpälääkkeisiin liittyvät lääkeaineinteraktiot*
	Pahoinvointi, oksentelu, epäily oraalisen lääkkeen huonommasta imeytymisestä
Merkittävä vuotoriski	Aktiivinen vuoto*
	Merkittävä anemia (ks. taulukko 4)
	Trombosytopenia < 50 x 109/l (ks. taulukko 4)
	Merkittävä maksan vajaatoiminta; Child-Pugh ≥ 10 (rivaroksabaani ≥ 7)*
	Vaikea munuaisten vajaatoiminta; GFR < 15*
Poikkeavan korkea tukosriski	Mekaaninen sydämen tekoläppä tai keskivaikea- tai vaikea-asteinen mitraalistenoosi ja eteisvärinä*
	3/3 positiivinen fosfolipidivasta-ainesyndrooma tai fosfolipidivasta-ainesyndrooma ja valtimotukos*
	Perinnölliset vaikeat trombofiliat
	Laajat ja vaikeat tromboosit tilannekohtaisesti (sinustromboosi, laaja vatsan alueen tromboosi)

toon liittyvät seikat saattavat aiheuttaa vasta-aiheen suorien antikoagulanttien käytölle (taulukko 2). Merkittävä anemia tai trombosytopenia, munuaisten vajaatoiminta, syöpälääkkeisiin liittyvät interaktiot tai syövän sijainti vuotoherkällä alueella (esim. suolistosyövät ja muut limakalvoalkuiset syöpätyypit) lisäävät vuotokomplikaatioiden riskiä, ja näissä tilanteissa potilaan antikoagulaatio tulee suunnitella yksilöllisesti.

Pienimolekyylisiä hepariineja (LMWH) voidaan harkita tilanteissa, joissa suorat antikoagulantit ovat vasta-aiheisia, mutta käyttö tulisi rajata mahdollisimman lyhyeen ajanjaksoon, sillä LMWH:n tehoa eteisvärinäpotilaiden hoidossa ei ole osoitettu pitkäaikaisessa käytössä. LMWH:n annos määritellään yksilöllisesti potilaan vuotoriski huomioiden, ja kliinisessä käytännössä annosta on usein jossain määrin pienennetty laskennallisesta hoitoannoksesta. Laskimotukoksen estoannoksella käytetty LMWH tai verihiutale-estäjät eivät ole riittävä tukoksenestolääkitys eteisvärinäpotilailla (18).

Akuutin koronaarisyndrooman hoito syövän yhteydessä

Syöpäpotilailla sepelvaltimotaudin riski on kohonnut johtuen yleisistä riskitekijöistä mutta myös syöpähoitojen suorasta kardiotoksisesta vaikutuksesta sydämeen sekä syövän käynnistämästä proinflammatorisesta ja protromboottisesta tilasta (19). Etenkin noin vuoden sisällä syöpädiagnoosin saamisesta merkittävien kardiovaskulaaristen tapahtumien riski on koholla ja myös mortaliteetti on lisääntynyt (18).

Akuutin koronaarisyndrooman antitromboottinen hoito voi olla haastavaa potilaan lisääntyneestä vuoto- ja tukosriskistä, heikentyneestä yleistilasta sekä leikkaushoidon ja muiden syöpähoitojen tarpeesta johtuen. Akuutin sepelvaltimokohtauksen yhteydessä syöpähoidot keskeytetään väliaikaisesti etenkin, jos niiden epäillään provosoineen sepelvaltimokohtausta, ja potilaan hoidon suunnittelemiseksi tulisikin järjestää monialainen arviointi. Jos odotettu elinajan ennuste on yli 6 kuukautta, invasiiviset menetelmät ovat ensisijaisia ja parantavat ennustetta. Sepelvaltimon PCI-toimenpiteen jälkeen syöpäpotilaille suositellaan aspiriinin ja klopidogreelin yhdistelmää (DAPT, *dual antiplatelet therapy*). DAPT-hoitoa suositellaan mahdollisimman lyhytkestoisena, 1–3 kuukautta, ja tämä tulisi mahdollisuuksien mukaan huomioida myös toimenpideteknisesti. Mikäli potilaalla on lisäksi myös antikoagulantin tarve, suoriin antikoagulantteihin voidaan yhdistää ASA tai klopidogreeli tarvittavaksi ajaksi. Verihiutale-estäjien ja etenkin DAPT-hoidon käyttö syöpäpotilailla lisää verenvuotoriskin 1,6-kertaiseksi verrattuna syöpää sairastamattomiin potilaisiin (18).

Mikäli potilas on merkittävän trombosytopeeninen (verihiutaletaso < 20 x 10^9/l), pienet potilastapaussarjat puoltavat verihiutaleiden antoa ennen katetritoimenpidettä. Verihiutale-estäjien käytöstä trombosytopeenisilla potilailla puhutaan myöhemmin tässä artikkelissa, ja suositukset on tiivistetty taulukkoon 3. ESC:n suosituksen mukaan akuutin koronaaritautitapahtuman yhteydessä ASAa voi käyttää jopa verihiutaletasolle 10 × 10^9/l ja klopidogreeliä verihiutaletasolle 30 × 10^9/l saakka. (18.) Yleisesti ottaen PCI:n katsotaan olevan mahdollinen, mikäli verihiutalemäärä on yli 30 × 10^9/l, ja sepelvaltimoiden ohitusleikkaus on mahdollista, jos verihiutalemäärä on yli 50 × 10^9/l.

Taulukko 3. Verihiutale-estäjien käyttö trombosytopeenisilla syöpäpotilailla EHA:n ja ESC:n suosituksen mukaan (18, 39).

Trombosyytit	EHA:n trombosytopeenisten syöpäpotilaiden suositus 2022	Trombosyytit	ESC:n kardio-onkologinen suositus 2022
> 100	Normaali käytäntö	**> 100**	Normaali käytäntö
75–100	**ASA:** • normaalisti kaikissa indikaatioissa **Klopidogreeli:** • sama käytäntö kuin ASAlla **DAPT (ASA + klopidogreeli)** • AIS/TIA: 21 päivää • ACS: 12 kk • ACS, PCI ja lääkestentti: harkitse 6 kk, tämän jälkeen SAPT • PCI ja lääkestentti, ei ACS: 3 kk	**50–100**	Normaali käytäntö vuotoriskitekijöitä punniten **DAPT:** • PCI ja lääkestentti: DAPT= ASA + klopidogreeli etenkin GI-kanavan syöpäpotilailla • mahdollisimman lyhyt DAPT, jonka jälkeen SAPT
50–75	**ASA:** • sekundaaripreventiossa, jollei muita merkittäviä vuotoriskitekijöitä • ACS/PCI normaalisti **Klopidogreeli:** • sama käytäntö kuin ASAlla **DAPT (ASA + klopidogreeli):** • AIS/TIA: 21 päivää vain, jollei muita merkittäviä vuotoriskitekijöitä • ACS normaalisti tai: • ACS, PCI ja lääkestentti: harkitse 6 kk, tämän jälkeen SAPT • PCI ja lääkestentti, ei ACS: 3 kk **Tikagrelori tai prasugreeli:** • ei suositella	**30–50**	**ASA** • ACS:n hoitona • vain hyvin harkiten muussa sekundaaripreventiossa **Klopidogreeli** • ACS: voi käyttää • PCI / CABG ei ACS: ei suositella **Tikagrelori** • ei suositella
25–50	**ASA:** • sekundaaripreventiossa vain, jos useita merkittäviä tukosriskitekijöitä **Klopidogreeli:** • sama käytäntö kuin ASAlla **DAPT:** • AIS/TIA: ei suositella • ACS: 3 kk vain erittäin korkean tukosriskin tilanteissa	**10–30**	**ASA** • ACS:n hoitona (SAPT) • ei muissa indikaatioissa **Klopidogreeli:** • ei suositella Harkitse verihiutaleiden antoa, jos B-Trom < 20 ennen katetritoimenpidettä.
< 25	ei verihiutale-estäjiä	**< 10**	ei verihiutale-estäjiä

Sydämen mekaaninen tekoläppä ja syöpäsairaus

Syöpäpotilailla, joilla on merkittävä hiippaläpän ahtauma tai mekaaninen tekoläppä, käytetään antikoagulanttina varfariinia tai pienimolekyylistä hepariinia. LMWH-hoitoon vaihtaminen voi olla tarpeen etenkin syövän aktiivihoitojen aikana annoksen säädeltävyyden tai lääkeaineinteraktioiden vuoksi. Suorat antikoagulantit ovat vasta-aiheisia (18).

Laskimotukosten ja intrakardiaalisen tromboosin hoito syöpäpotilailla

Antikoagulantin valintaan vaikuttavat tekijät

Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen: alkuhoito (ensimmäiset 5–21 päivää), jatkohoito (seuraavat 3–6 kuukautta) ja pitkäaikaishoito (ensimmäisten 3–6 kk:n jälkeen tapahtuva hoito). Syöpäpotilaan laskimotukoksen hoito noudattelee pääpiirteissään yleisiä laskimotukoksen hoidosta annettuja suosituksia, mutta tietyt eroavaisuudet tulee hallita (20).

Nykysuositusten mukaisesti myös syöpäpotilaiden laskimotukosten hoidossa voidaan käyttää suoria antikoagulantteja ensi linjan hoitona edellyttäen, että tietyt vasta-aiheet huomioidaan (taulukko 2) (21–23). Suorat antikoagulantit ovat lääkeryhmä, joka jakautuu hyytymistekijä Xa:n (FXa) estäjiin (apiksabaani, edoksabaani ja rivaroksabaani) sekä trombiininestäjiin (dabigatraani). Näistä FXa-estäjien teho syöpäpotilailla on osoitettu laajoissa tutkimuksissa, joissa niitä verrattiin pienimolekyyliseen hepariiniin (24–26). Aiemmin oli jo osoitettu, että varfariinin teho oli syöpäpotilailla LMWH:ta heikompi, joten se ei kuulu laskimotukoksen hoi-

toarsenaaliin näillä potilailla lukuun ottamatta tiettyjä poikkeustapauksia.

Antikoagulanttia valittaessa tulee arvioida syöpähoitojen vaihe ja sen vaikutus vuotoriskiin. Etenkin tuoreessa syöpädiagnoosissa laskimotukoksen hoito on yksinkertaisempaa aloittaa LMWH:lla, ja suoriin antikoagulantteihin voidaan siirtyä, kun leikkaushoito ja muut kajoavat toimenpiteet on tehty ja lääkehoito on suunniteltu. Mikäli syöpähoidot aiheuttavat merkittävää anemiaa ja verihiutaleiden tason vaihtelua tai pahoinvointia ja oksentelua hoitosyklien aikana, voi LMWH-hoito olla helpommin toteutettava. Koko ajan on kuitenkin pidettävä mielessä oraalisen lääkityksen mahdollisuus, jotta parenteraalista annostelua ei pitkitettäisi kohtuuttomasti.

Syöpäpotilaan laskimotukosta tai keuhkoemboliaa tulisi hoitaa täydellä tai siihen verrannollisella hoitoannoksella 6 kuukauden ajan. Jos vuotoriski katsotaan merkittäväksi, on mahdollista arvioida hoitoa ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen, jolloin merkittävin tukoksen progression tai uusiutumisen riski on ohitettu. Myös suuri tukosmassa katsotaan uusiutumisen tai progression suhteen riskialttiiksi tilanteeksi; toisaalta uusiutumisriski on merkittävä (noin 6 %) myös pienen sattumalöydöksenä todetun subsegmentaalisen keuhkoembolian jälkeen (27). Kuuden kuukauden jälkeen antikoagulaatiohoitoa suositellaan jatkettavaksi pitempiaikaisena estohoitona, kunnes syövän remissio on saavutettu ja syövän aktiivihoitojen päättymisestä on kulunut kuusi kuukautta. Metastasoituneissa syövissä hoito on yleensä pysyvä. Tietyissä syövissä käytetään pitkäaikaista suun kautta otettavaa esto-/ylläpitohoitoa, joka saattaa lisätä tukostaipumusta. Näissä tapauksissa tukoksen estohoidon kesto määritellään yksilöllisesti.

Laskimotukos vatsan alueella

Splanknikusalueen tromboosi määritellään laskimotukokseksi, joka sijaitsee joko porttilaskimosysteemissä, pernalaskimossa, ylemmässä suolilievelaskimossa tai maksan laskimoissa. Merkittävä osa (jopa 40 %) näistä tukoksista on oireettomia, ja ne löytyvätkin usein sivulöydöksenä syövän seurantatutkimusten yhteydessä. Syöpää sairastamattomilla potilailla suorat antikoagulantit ovat toistaiseksi niukasta tutkimusnäytöstä huolimatta jo yleisesti hyväksyttyjä valmisteita etenkin lieväasteisten vatsan alueen tukosten jatkohoidossa. Syöpäpotilailla suorista antikoagulanteista ei tässä käyttöaiheessa ole tutkimusnäyttöä.

Intrakardiaalinen tromboosi

Maligniteettia sairastavilla potilailla todetaan joskus sydämen sisäinen tromboosi, joka voi esiintyä missä tahansa sydämen lokerossa. Oikean eteisen tromboosi liittyy tyypillisimmin keskuslaskimokatetrin käyttöön ja sen kärjen liian sentraaliseen sijaintiin, kun taas vasemman eteiskorvakkeen tromboosia nähdään etenkin eteisvärinäpotilailla. Näistä kansainväliset suositukset eivät tarjoa erityisiä ohjeita syöpäpotilaiden osalta, joten hoito noudattaa normaaleja käytäntöjä. On huomioitava kuitenkin, että jos potilaalla on ollut edeltävästi käytössään jokin antikoagulantti ja tromboosi ilmenee antikoagulantin käytön aikana, voi hoidon tehostaminen olla tarpeen (18). Meta-analyysissa suorat antikoagulantit ovat toimineet kammiotrombin saaneilla potilailla vähintään varfariinin veroisesti, joskaan erillistä analyysia syöpäpotilailla ei tietääksemme ole tehty (28).

Tromboembolinen tai vuotokomplikaatio antikoagulaatiohoidon aikana

Syöpäpotilaille on tyypillistä, että uusintatukoksia tai vuotokomplikaatioita saattaa ilmaantua myös asianmukaisesti toteutetun antitromboottisen hoidon aikana; satunnaistetussa tutkimuksessa tukoksia ilmaantui 5–10 %:lla ja vuotoja noin 5 %:lla puolen vuoden kuluessa hoidon aloituksesta (24). Syytä pohdittaessa tulee huomioida lääkitykseen liittyvät hoitokomplianssiongelmat sekä tukosriskiä lisäävät tekijät (aloitettu uusi syöpähoito, syövän progressio tai lähiaikoina tehty leikkaus). Hyytymisaktiviteettia voidaan tarvittaessa arvioida verikokein ja antikoagulaatiohoidon toteutuminen tarkistaa lääkepitoisuusmittauksella, joka kannattaa tehdä välittömästi, kun komplikaatio on todettu.

Kyseisistä tilanteista ei ole tarjolla näyttöön perustuvaa suositusta, mutta laaja kansainvälinen konsensus puoltaa suorien antikoagulanttien vaihtamista LMWH:hon. Vuotavilla potilailla antitromboottinen hoito voidaan joutua tauottamaan hetkeksi kokonaan, minkä jälkeen LMWH aloitetaan yleensä annosta varovasti nostaen. Tukostilanteissa suositellaan nostamaan LMWH-annosta joko terapeuttiseksi, mikäli potilaalla on aiemmin ollut alennettu annos, tai supraterapeuttiseksi (ad noin 120 % laskennallisesta hoitoannoksesta) (29). Tällöin potilaan anti-FXa-taso suositellaan tarkastettavaksi noin viiden päivän kuluttua, kun uusi vakaan tilan pitoisuus on saavutettu. Tutkimusnäyttöä tavoiteltavasta anti-FXa-tasosta ei ole, mutta kannattanee tavoitella normaalin hoitotavoitteen ylärajoilla olevia anti-Fxa-arvoja. Tasaisemman lääkepitoisuuden takaamiseksi voidaan myös harkita siirtymistä yksipistoshoidosta kaksipistoshoitoon. Mikäli tromboosi uusiutuu tai etenee LMWH-hoidon aikana, on myös mahdollista vaihtaa hoidoksi suora antikoagulantti etenkin tilanteissa, joissa oletetaan parenteraaliseen annosteluun liittyvän komplianssiongelmia tai hoitoväsymystä. Antikoagulantin rinnalle voidaan harkita lisättäväksi myös statiini sen endoteelia stabiloivan vaikutuksen vuoksi (30). Pieniannoksisen ASAn lisäämistä LMWH:n rinnalle voidaan myös harkita, mutta on huomioitava, ettei tästä ole tutkimusnäyttöä tässä indikaatiossa, ja vuotoriski tulee arvioida huolellisesti. Kun primaarihemostaasi estetään verihiutale-estäjällä ja siihen yhdistetään pistosmuotoinen antikoagulantti, altistetaan potilas merkittävälle mustelmariskille ja etenkin limakalvojen vuototaipumukselle. Toisinaan mustelmat voivat olla hyvinkin laajoja ja kivuliaita. Etenkin iäkkäillä, munuaisten vajaatoimintaa potevilla ja ASAn ollessa käytössä LMWH:n käyttöön liittyy myös merkittävä rektushematooman riski (31).

Tukoksen ennaltaehkäisy syöpäpotilailla

Tukosten ennaltaehkäisy on tärkeä osa syöpäpotilaan hoitoa. Etenkin sairaalajaksoihin liittyy lisääntynyt laskimotukosten riski, ja kansainväliset suositukset ovat yksimielisiä lääkkeellisen estohoidon tarpeesta. LMWH on ensisijainen antikoagulantti sairaalapotilaan laskimotukoksen estossa – myös syöpäpotilaalla (32). Suuriin kirurgisiin interventioihin suositellaan mahdollisimman pian leikkauksen jälkeen aloitettavaa, vähintään 7–10 päivän kestoista tukoksen estolääkitystä, johon voi olla tietyissä hyvin riskialttiissa tilanteissa tarkoituksenmukaista yhdistää myös mekaaninen tukoksenesto (antiemboliasukat tai laskimopumput). Tietyissä leikkaustyypeissä

Taulukko 4. Ehdotuksemme antikoagulanttien käytöstä aneemisilla ja trombosytopeenisilla syöpäpotilailla. Jos käytössä on ollut toimiva hoito, harkitse annosreduktiota tilanteen muuttuessa. Hemoglobiinitasoilla < 80 suositellaan ensisijaisesti hemoglobiinin korjausta, mikäli potilas tarvitsee antikoagulaatiota. LMWH:n annoslasku tilannekohtaisesti. Gradus 1–4: trombosytopenian luokittelu EHA:n mukaan.

		Hemoglobiini		
		> 100	**80–100**	**< 80**
Trombosyytit	**100–350**	**DOAC** LMWH (jos vasta-aihe DOAC-lääkitykselle) Läppäpotilaat: Varfariini	LMWH noin 50 % hoitoannoksesta (DOAC eteisvärinä-indikaatiolla?)	ei
	75–100 (Gradus 1)	Eteisvärinä: **DOAC** SLT/KE: LMWH (tai harkiten DOAC) Läppäpotilaat: Varfariini	LMWH noin 50 % hoitoannoksesta	ei
	50–75 (Gradus 2)	Eteisvärinä: **DOAC** SLT/KE: **LMWH** (tai harkiten DOAC) Läppäpotilaat: Varfariini	LMWH noin 50 % hoitoannoksesta	ei
	25–50 (Gradus3)	**LMWH (mieluummin kuin DOAC)**: redusoitu annos (50 %) akuutissa SLT/KE:ssa ja harkinnan mukaan myös eteisvärinässä, jos runsaasti riskitekijöitä Läppäpotilaat: Varfariini jos B-Trom > 40, muuten 50 % LMWH	LMWH 25–50 % akuutissa SLT/KE:ssa ja harkinnan mukaan eteisvärinässä, jos hyvin runsaasti riskitekijöitä	ei
	< 25 (Gradus 4)	ei antikoagulantteja Jos hyvin korkea riski, harkitse verihiutalesiirtoa	ei	ei

DOAC = suora oraalinen antikoagulantti, LMWH = pienimolekyylinen hepariini, SLT = syvä laskimotukos, KE = keuhkoembolia

(etenkin laparotomiat ja laparoskooppiset laajat resektiot sekä lantion alueen kirurgia) suositellaan jatkamaan estolääkitystä aina 4 viikkoon asti leikkauksesta. Ei-kirurgisilla sairaalahoitoisilla syöpäpotilailla näyttöä pidennetyn estohoidon tehosta ei ole, joten pääsääntönä suositellaan lääkkeellistä estohoitoa vain sairaalahoidon ajaksi. (33.)

Anemian vaikutus antitromboottisen hoidon valintaan

Ennen antitromboottisen hoidon aloitusta potilaan tuoreet hemoglobiini- ja trombosyyttiarvot tulee olla tiedossa. Hoidon aloitukseen kuuluu myös yleinen vuoto- ja tukosriskin arvioinnin. Useimmiten, etenkin varttuneemmilla potilailla, riittää hyvä anamneesin otto: onko potilaalla ollut vuotoja spontaanisti tai toimenpiteiden yhteydessä tai onko hän sairastanut tukoksia. Myös syöpään liittyvät spesifit vuotoriskitekijät on hyvä käydä läpi (taulukko 1). Merkittävät suvussa kulkevat tukos- ja vuototaipumukset ovat tavallisesti tiedossa, mutta jos etenkin yleistynyttä vuototaipumusta halutaan arvioida tarkemmin, voidaan apuna käyttää strukturoitua vuoto-oirekyselylomaketta (https://hematology.fi).

Mikäli potilaalla on selkeä anemia, sen syy tulee ennen hoidon aloitusta selvittää ja mielellään hoitaa. Jos antitromboottinen hoito aloitetaan potilaalle, jolla on hitaasti edennyt vuoto-ongelma, saattaa hyytymiseen vaikuttava lääkitys johtaa nopeasti vuotokatastrofiin.

Eteisvärinäpotilailla anemia on melko yleinen ilmiö. Tanskalaisessa havainnoivassa tutkimuksessa todettiin, että jopa 20 %:lla eteisvärinäpotilaista oli vähintään lievä anemia (Hb naisilla 110–120 g/l ja miehillä 110–130 g/l) (34). Antikoagulaatiohoito näytti suojaavan potilaita aivohaverilta, mikäli heillä ei ollut anemiaa, mutta potilaat, joilla hemoglobiini oli alle 110 g/l, eivät näyttäneet hyötyvän antikoagulaatiohoidosta (34). Vastaavan kaltaisessa, havainnoivassa taiwanilaistutkimuksessa potilailla, joilla oli anemia ja trombosytopenia, oli suurempi riski saada tukos ja/tai vuototapahtuma verrattuna potilaisiin, joilla oli normaalit trombosyytti- ja hemoglobiinitasot. Potilailla, joilla oli käytössä varfariini, näytti olevan enemmän vuoto- ja tukostapahtumia verrattuna potilaisiin, joilla oli käytössään suora antikoagulantti, etenkin jos heillä ei ollut anemiaa ja trombosytopeniaa (35).

Etenevissä eteisvärinätutkimuksissa sisäänottorajana on pidetty hemoglobiinitasoa > 90–100 g/dl ja trombosyyttitasoa > 90–100 × 10^9/l (36). Suurimmissa syöpäpotilailla tehdyissä etenevissä tutkimuksissa poissulkemisen hemoglobiiniraja oli < 80 g/l (24) ja trombosyyttirajat joko < 75 × 10^9 (24) ja < 50 × 10^9 (25). Näitä raja-arvoja matalammilla tasoilla antikoagulaatiohoitoa tulee käyttää vain harkiten ja potilaan tulee olla tiiviissä seurannassa (taulukko 4).

Syöpäpotilaan trombosytopenia ja antitromboottinen hoito

Syöpäpotilaan trombosytopenia johtuu tyypillisesti syöpähoidoista mutta voi liittyä myös syöpätyyppiin (hematologiset syövät) tai olla merkki syövän etenemisestä luuytimeen. Trombosytopeniaan liittyvä vuotoriski lisääntyy verihiutaletason laskiessa, ja riski on erityisen suuri verihiutaletason ollessa alle 25–50 x 10^9/l (37). Myös samanaikainen hematokriittiarvo vaikuttaa potilaan vuotoriskiin tietyllä verihiutaletasolla (38). Vuotoriski riippuu trombosyyttitason lisäksi myös trombosytopenian mekanismista, syöpäsairauden tyypistä ja levinneisyydestä sekä muista perussairauksista.

Lievä tai keskivaikea trombosytopenia ei suojele potilasta tukoskomplikaatioilta. Trombosytopeenisten syöpäpotilaiden kuolleisuus sydän- ja verisuonitapahtumiin on lisääntynyt, minkä vuoksi trombosytopeenisille potilaille tulee räätälöidä mahdollisimman tehokas ja samalla riittävän turvallinen antitromboottinen hoito. Antitromboottisen hoidon aikana suositellaan välttämään perinteisiä tulehduskipulääkkeitä ja käyttämään protonipumppuinhibiittorilääkitystä maha-suolikanavan vuotojen ehkäisemiseksi.

Eurooppalainen hematologiyhdistys on laatinut hoitosuosituksen koskien trombosytopeenisiä syöpäpotilaita (39). Sen mukaan sekä suun kautta että parenteraalisesti annettavat antikoagulantit vaikuttavat turvallisilta, kun verihiutalemäärä pysyy yli tason 50 x 10^9/l. Suosituksen mukaan antikoagulantin annosta ei suositella pienennettävän indikaatioiden mukaisesta, mikäli trombosytopenia ei syvene, mutta potilaan yksilölliset vuotoriskitekijät suositellaan arvioimaan huolellisesti. Näin pyritään estämään alihoidosta aiheutuvat komplikaatiot. Epävarmassa tilanteessa voidaan käyttää LMWH:ta, jonka annos on säädeltävissä tilanteen mukaan.

Suositukset antikoagulanttien käytöstä trombosytopenian aikana vaihtelevat riippuen lääkkeen käyttöaiheesta (taulukko 4). Verihiutaletason ollessa stabiilisti välillä 50–100 x 10^9/l suoria antikoagulantteja suositellaan ensisijaisena vain eiläppäperäisessä eteisvärinässä, jossa se on LMWH:ta turvallisempi ja tutkitumpi. Akuutissa syvässä laskimotukoksessa tai keuhkoemboliassa suositellaan LMWH:ta ensisijaisena ainakin hoidon alkuvaiheessa, jolloin uusiutumisriski on suurin. Trombosytopenian syventyessä alle tason 50 x 10^9/l x suositellaan kaikissa indikaatioissa LMWH:ta redusoidulla annoksella, joka on esimerkiksi noin 50 % laskennallisesta hoitoannoksesta. Läppäpotilailla voidaan käyttää varfariinia vielä verihiutaletason ollessa stabiilisti 40–50 x 10^9/l. Verihiutaletason ollessa alle 25 x 10^9/l antikoagulaatiota ei suositella millään indikaatiolla.

Verihiutale-estäjien käytöstä trombosytopeenisillä potilailla tuoreet kansainväliset suositukset antavat varsin samansuuntaisen ohjeen: verihiutaletasolla 50–100 x 10^9 ASAa voi käyttää sekundaaripreventiona, mikäli potilaalla ei ole samanaikaisesti muita merkittäviä vuotoriskitekijöitä. Klopidogreeliä SAPT-terapiana (*single anti-platelet therapy*) koskevat samat verihiutalerajat ja riskiarvio, joskin on huomioitava klopidogreelin monet yhteisvaikutukset syöpälääkkeiden kanssa. DAPT-hoidon käyttö riippuu lääkityksen käyttöaiheesta. Verihiutaleiden ollessa välillä 25–50 x 10^9/l ASA on suositeltava vain, jos potilaalla on useita riskitekijöitä, ja tasolla alle 25 x 10^9/l verihiutale-estoa ei pääsääntöisesti suositella. Akuutissa koronaarisyndroomassa ja PCI:n jälkeen verihiutale-estäjiä voidaan käyttää jossain määrin vapaammin. Nämä ohjeet on tiivistetty taulukkoon 3 (18, 39).

Potilailla, joiden verihiutaletaso laskee pidemmäksi aikaa alle tason 40–50 x 10^9/l ja jotka tarvitsevat hoitoannoksista antitromboottista lääkitystä erittäin korkean tukosriskin vuoksi (sydämen mekaaninen tekoläppä, akuutti koronaarisyndrooma, korkea syvä laskimotukos tai kliinisesti merkittävä keuhkoembolia), voidaan *lyhytaikaisesti* harkita verihiutalesiirtoja, jotta antitromboottista lääkitystä päästään jatkamaan tauotta. Tämä lähestymistapa lisää kuitenkin verihiutalevalmisteiden käyttöä huomattavasti ja altistaa potilaan mahdollisille verivalmisteiden siirtoihin liittyville haittavaikutuksille sekä myös tromboembolisille komplikaatioille, eikä sitä suositella kuin poikkeustapauksissa.

Asetyylisalisyylihapon ja pieniannoksisen rivaroksabaanin yhdistelmä eli niin kutsuttu DPI-hoito (*dual pathway inhibition*) on yleistynyt viime vuosina oireisen ääreisvaltimotaudin sekä sepelvaltimotaudin hoidossa, mikäli potilas on aiemmin sairastanut sydäninfarktin. Yhdistelmä lisää vuototaipumusta, eikä sen turvallisuudesta ole varmuutta trombosyyttitason laskiessa alle tason 100 x 10^9/l (39).

> Mikäli ilmaantuu vuoto-ongelmaa, trombosytopeniaa tai anemiaa, tulee hoitomuodot miettiä yhdessä potilaan kanssa jaetun päätöksenteon periaatetta noudattaen.

Lopuksi

Väestön ikääntyessä eteisvärinä ja syöpä yleistyvät merkittävästi, ja syövän yleistyessä myös siihen liittyvien laskimotukosten määrä kasvaa. Potilaiden ollessa iäkkäämpiä heidän hoitonsa on komplisoidumpaa, eivätkä uudemmatkaan syöpähoidot näytä toistaiseksi olevan erityisen turvallisia laskimotukoksia ajatellen (40).

Jos potilaalla on ollut toimiva antitromboottinen hoito ennen syövän toteamista, sen vaihtoa toiseen valmisteeseen kannattaa välttää. Annosreduktio on aina mahdollista, ja seurannan tulee olla tiivistä. Mikäli ilmaantuu vuoto-ongelmaa, trombosytopeniaa tai anemiaa, tulee hoitomuodot miettiä yhdessä potilaan kanssa jaetun päätöksenteon periaatetta noudattaen. Tutkittua tietoa on toistaiseksi rajallisesti, eivätkä hoitosuositukset ja asiantuntijalausunnotkaan anna vastauksia kaikkiin kysymyksiin. Hoitoja joudutaankin räätälöimään ja miettimään moniammatillisesti. Potilas ei missään tilanteessa saa lopettaa suunniteltua lääkitystä keskustelematta asiasta ensin hoitavan lääkärin kanssa.

Laskimotukoksen saaneen syöpäpotilaan ennuste on usein huono: kuolleisuus esimerkiksi Caravaggio-tutkimuksessa oli noin 25 % 210 päivän kuluessa, vaikka huonoimman ennusteen potilaat oli suljettu pois (24). Inhimillinen ja potilasta kuunteleva toiminta viimeisten kuukausien aikana kuuluu syöpäpotilaan hyvään hoitoon. Useimmiten riittää tilanteen vakauttaminen ja *primum non nocere* -periaatteen noudattaminen. ■

Viitteet

1. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. Cancer. 2011;117(7): 1334-1349
2. Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, ym. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. BMC Cancer. 2019;19:1105
3. Napolitano M, Mansueto MF, Raso S, ym. Quality of life in patients with cancer under prolonged anticoagulation for high-risk deep vein thrombosis: a long-term follow-up. Clin Appl Thromb Hemost. 2020;26:1076029620918290
4. Myllylahti L, Niskanen L, Lassila R, ym. A pharmacoepidemiological nested case-control study of risk factors for venous thromboembolism with the focus on diabetes, cancer, socioeconomic group, medications, and comorbidities. Diab Vasc Dis Res. 2024;21(3):14791641241236894
5. Connolly GC, Khorana AA, Kuderer NM, ym. Leukocytosis, thrombosis and early mortality in cancer patients initiating chemotherapy. Thromb Res. 2010;126(2):113–118
6. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, ym. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111:4902–7
7. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, ym. Extracellular DNA traps promote thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:15880–5
8. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, ym. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2007;13:2870–5
9. Connolly GC, Phipps RP, Francis CW. Platelets and cancer associated thrombosis. Semin Oncol. 2014;41:302–10
10. Karampinis I, Nowak K, Koett J, ym. Von Willebrand factor in the plasma and in the tumor tissue predicts cancer-associated thrombosis and mortality. Haematologica. 2023;108:261–6
11. Wang T-F, Carrier M, Carney BJ, ym. Anticoagulation management and related outcomes in patients with cancer-associated thrombosis and thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. Thromb Res.2023;227:8-16
12. Kouki E, Salmela B, Aro A, ym. Temporal trends in mortality and causes of death in patients with incident atrial fibrillation: a nationwide register study from 2010 to 2018. BMJ Open. 2024;14(9):e080836
13. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting K V, ym. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024;45:3314–414
14. Pastori D, Marang A, Bisson A, ym. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: a nationwide cohort study. Cancer. 2021;127:2122–2129
15. 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;5:145–152
16. Melloni C, Dunning A, Granger CB, ym. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE trial. Am J Med. 2017;130:1440–1448.e1. 533
17. 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
18. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, ym.; ESC Scientific Document Group. 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;43(41):4229-4361
19. Lyon AR, Dent S, Stanway S, ym. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. Eur J Heart Fail. 2020;22:1945–1960
20. Syvä laskimotukos ja keuhkoembolia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2023. www.kaypahoito.fi
21. Falanga A, Ay C, Nisio M. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical practice guideline. Ann Oncol. 2023;34:452-67
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, ym. Treatment and long-term clinical outcomes of incidental pulmonary embolism in patients with cancer: an International Prospective Cohort Study. J Clin Oncol. 2019;37:1713–1720
28. Huang L, Tan Y, Pan Y. Systematic review of efficacy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in left ventricular thrombus. ESC Heart Fail. 2022;9(5):3519-3532
29. Mahé I, Meyer G, Girard P, ym. ;Best Practice Guidelines for VTE Management Working Group. French guidelines for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism - 2023 update. Respir Med Res. 2023;84:101056
30. Lee AYY. Venous thromboembolism treatment in patients with cancer: reflections on an evolving landscape. Bleed Thromb Vasc Biol. 2024;3:s1
31. Nourbakhsh E, Anvari R, Nugent K. Abdominal wall hematomas associated with low-molecular-weight heparins: an important complication in older adults. J Am Geriatr Soc. 2011;59(8):1543-5
32. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, ym. MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 2013;368(6):513-23
33. Morán LO, Mateo FJP, Balanyà RP, ym. SEOM clinical guidelines on venous thromboembolism (VTE) and cancer (2023). Clin Transl Oncol. 2024;26(11):2877-2901

34. Bonde AN, Blanche P, Staerk L, ym. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. Eur Heart J. 2019;40(46):3782-3790
35. Yeh YH, Chan YH, Chen W, ym. Oral anticoagulant use for patients with atrial fibrillation with concomitant anemia and/or thrombocytopenia. Am J Med 2022;135(8):e248-e256
36. Ruff T, Giugliano RP, Braunwald E, ym. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383(9921):955-62
37. Adelborg K, Corraini P, Darvalics B, ym. Risk of thromboembolic and bleeding outcomes following hematological cancers: A Danish population-based cohort study. J Thromb Haemost. 2019;17(8):1305-1318
38. Uhl L, Assmann SF, Hamza TH, ym. Laboratory predictors of bleeding and the effect of platelet and RBC transfusions on bleeding outcomes in the PLADO trial. Blood. 2017;130(10):1247-1258
39. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, ym. EHA Guidelines on management of antithrombotic treatments in thrombocytopenic patients with cancer. Hemasphere. 2022;6(8):e750
40. Bindal P, Patell R, Chiasakul T, ym. A meta-analysis to assess the risk of bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. J Thromb Haemost. 2024;22(7):2071-2080

Sidonnaisuudet

- Mirka Sivula: luentopalkkio (Alexion AstraZeneca rare diseases), konsultointi (Alexion AstraZeneca rare diseases, Takeda, CSL Behring), osakkeet/optiot (AstraZeneca).
- Mika Lehto: tutkimusrahoitus (Aarne Koskelon säätiö, Sydäntutkimussäätiö, HUS VTR), luennoitsija ja/tai muut asiantuntijatehtävät (Bayer, BMS-Pfizer, Boehringer-Ingelheim, MSD, Organon), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutustilaisuuksiin (BMS-Pfizer, Bayer), muut sidonnaisuudet (osakeomistus: Orion).

Ilmoitus

Antitromboottinen hoito erityisryhmillä: raskaus

Marko Vesanen, LL, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri, Tyks

Tiivistelmä

Raskaana olevan hyytymisenestolääkitys on joko suunniteltua (profylaksia, kroonisen sairauden hoito) tai tarve syntyy raskauden aikana uuden tukoksen tai sydänsairauden myötä. Raskausajan antikoagulaatiohoito perustuu pienimolekulaaristen hepariinivalmisteiden (LMWH, *low molecular weight heparin*) käyttöön, koska ne eivät läpäise istukkaa toisin kuin varfariini, joka on haitallinen sikiön kehitykselle erityisesti ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Suorat antikoagulantit ovat vasta-aiheisia raskauden ja imetyksen ajan. Antitromboottisista lääkeaineista pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon (ASA) käyttö on turvallista koko raskauden ajan. Haastavimman potilasryhmän muodostavat ne potilaat, joilla on mekaaninen tekoläppä.

Johdanto

Raskauden aikana hyytymisjärjestelmä muuntuu verenvuodolta suojaavaksi, mikä tekee raskaudesta protromboottisen tilan (1). Verisuonitukosten ilmaantuvuus on 1–2 tapausta tuhatta raskautta kohden, ja laskennallinen riski samanikäiseen naisväestöön verrattuna on laskimotukoksessa viisinkertainen, valtimotukoksessa hieman alhaisempi (2, 3). Kehittyneissä maissa kardiovaskulaariset syyt kattavat noin 20 % raskauteen liittyvistä kuolemista (4). Viimeisten vuosikymmenien aikana synnyttäjien keski-ikä on noussut, erityisesti yli 40-vuotiaiden osuus, mikä näkyy yleisten kardiovaskulaaririskitekijöiden sekä laskimotukosten määrän kasvuna (5, 6).

Laskimotukoksen ehkäisy ja hoito

Aiemmin sairastettu syvä laskimotukos ilman pysyvää antikoagulaatiohoitoa tai tiedossa oleva merkittävä tukoksille altistava taipumus ovat indikaatioita ennalta ehkäisevälle hoidolle raskauden aikana. Profylaksiassa erityisen huomion tulee kohdistua naisiin, joilla on ollut aiempi laskimotukos hormonilääkityksen provosoimana (7). Normaali profylaktinen annos, kuten enoksapariini 40 mg x 1, on tuoreen tutkimuksen perusteella useimmiten riittävä, eikä raskauden eteneminen tai painon nousu ole syy lisätä annosta toisin kuin aiemmin on edellytetty (8). LMWH:n ja ASA-valmisteen yhdistelmä voi olla hyödyllinen tilanteessa, jossa toistuvien keskenmenojen taustalta löytyy fosfolipidivasta-ainesyndrooma (9). Synnytyksen jälkeen laskimotukosriski on korkeimmillaan ja hoitoa on syytä jatkaa vielä kuuden viikon ajan.

> Raskausajan antikoagulaatiohoito perustuu pienimolekulaaristen hepariinivalmisteiden (LMWH, low molecular weight heparin) käyttöön.

> Suorat antikoagulantit ovat vasta-aiheisia raskauden ja imetyksen ajan.

Akuutin syvän laskimotukoksen ja keuhkoveritulpan hoidossa käytetään painon mukaista hoitoannosta koko raskauden ajan. Hoitoaika arvioidaan yksilöllisesti, mutta se on vähintään kolme kuukautta jatkuen vähintään kuusi viikkoa synnytyksen jälkeen. Laskimotukoksen vuoksi pysyvästi antikoaguloidulla potilaalla raskauden toteamisen jälkeen siirrytään hoitoannokseen pienimolekulaarista hepariinia. Synnytyksen jälkeen voi harkita siirtymistä varfariinihoitoon, sillä lääke ei erity äidinmaitoon, mutta vasta imetyksen päätyttyä voi aloittaa suoran antikoagulantin. Raskauden aikana ilmaantuva pinnallinen laskimotukos voi uusiutua ja osalla potilaista seurauksena on syvä laskimotukos. Siten pinnallisen laskimotukoksen hoito profylaksia-annoksella synnytyksen yli voi olla perusteltua (10). Raskaana oleville ei ole olemassa suositusta siitä, pitäisikö laskimotukoksen hoidossa täysimittaisen pienimolekulaarisen hepariinin oikea annos määritellä potilaan muuttuvan painon vai anti-FXa-mittausten perusteella, joten rutiininomainen laboratorioseuranta tulee arvioida potilaskohtaisesti (11). Painokilojen mukaisen ohjeistuksen ylittävä annostelu ilman anti-FXa-tukea, lääkekohtaisen päivittäisen maksimiannoksen ylittäminen tai enemmän kuin kaksi pistosta vuorokaudessa voi olla perusteltua erityistapauksissa.

Eteisvärinä

Eteisvärinäpotilaan antikoagulaatio perustuu raskauden aikana samaan riskiarvioon kuin ei-raskaana olevilla. Fertiili-ikäisillä naisilla eteisvärinä on harvinainen ja usein liitoksissa taustalla olevaan sydänsairauteen. Käytössä oleva tablettilääkitys vaihdetaan pienimolekulaariseen hepariiniin heti raskauden tultua ilmi. Kuten todettua raskaus lisää tukosalttiutta usealla eri mekanismilla, mutta eteisvärinän aiheuttamasta valtimotukosriskistä, pienimolekulaarisen hepariinihoidon tehosta tai oikeasta annoksesta ei ole tehty tutkimuksia raskaana olevilla. Looginen valinta on jatkaa antikoagulaatiota pienimolekulaarisella hepariinilla täydellä hoitoannoksella, ja annoksen arviointi tapahtuu anti-FXa-mittauksen perusteella (12).

Antitromboottisista lääkeaineista pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon (ASA) käyttö on turvallista koko raskauden ajan.

Biologinen ja mekaaninen tekoläppä

Biologisen tekoläpän pitkäaikainen antitromboottinen hoito toteutetaan ASA-lääkityksellä, jota suositellaan jatkettavaksi normaalisti raskauden ajan. Mikäli postoperatiivinen antikoagulaatiohoito varfariinilla menee raskauden kanssa päällekkäin, on lääkevalinta ensisijaisesti LMWH. Normaalisti toimivaan biologiseen läppään liittyy raskauden aikana matala tromboosiriski (< 1 %) (5, 12). Mekaanisen tekoläpän tromboosiriski raskauden aikana on arviolta viisi prosenttia, ja tähän komplikaatioon liittyy huomattava kuolleisuus (20 %) (5). Varfariini on tehokkainta hoitoa mekaanisen läpän suojelemiseksi, ja sitä on tutkimusten perusteella mahdollista jatkaa raskauden aikana tauotta, mikäli vuorokausiannos on alle 5 mg (5, 12). Varfariinin sikiöön kohdistuva uhka (keskenmeno, rakennepoikkeavuudet) on suurimmillaan ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana mutta ei poistu kokonaan raskauden edetessäkään (keskushermostopoikkeavuudet, verenvuotoriski). Mikäli varfariinin käyttö päätetään aloittaa toisen raskauskolmanneksen aikana, tulee niin sikiöön kohdistuvat mahdolliset haitat kuin lääkevaihtoon sisältyvät riskitkin huomioida. Tavallisempi tapa edetä on vaihtaa varfariini pienimolekulaariseen hepariiniin heti, kun raskaus on käynnistynyt. Varfariinin kumoaminen lääkkeen lopetuksen yhteydessä tai siirtyminen pienimolekulaariseen hepariiniin jo raskauden suunnitteluvaiheessa ei ole rutiinia. Suositusten mukaan pienimolekulaarisen hepariinihoidon tehoa ja turvallisuutta seurataan säännöllisesti anti-FXa-mittauksista määritettävien nollanäytteiden ja maksimaalisten pitoisuuksien (4–6 tuntia pistoksesta) perusteella, sillä hepariinivalmisteiden teho vaikuttaisi olevan varfariinia huonompi läppätromboosin estossa (5, 12). Mekaanisen tekoläpän yhteydessä lääkehoito pyritään pitämään koko ajan tehokkaana, mikä tarkoittaa nollanäytteen anti-FXa-pitoisuutta > 0,6 U/ml ja huippupitoisuutena aorttaläpän yhteydessä tasoa 0,8–1,2 U/ml ja mitraaliläpässä vielä hieman korkeampaa tasoa 1,0–1,2 U/ml. Anti-FXa-seurantaa suositellaan 1–2 viikon välein koko raskauden ajan. Synnytystapa on valinnainen, mutta ajankohta tulisi olla mahdollisimman tarkkaan suunniteltu. Suositusten mukaan hepariini-infuusioon tulee siirtyä 36 tuntia ennen synnytyshetkeä, jotta lääkevaikutus voidaan kumota ja palauttaa nopeasti (5). Synnytyksen käynnistyminen varfariinin tai pienimolekulaarisen hepariinihoidon aikana vaatii todennäköisesti kumoavaa lääkehoitoa, ja varfariinin kohdalla tulee muistaa vastasyntyneen kohonnut verenvuotoriski vielä vuorokausia synnytyksen jälkeen.

Sepelvaltimotauti

Kroonisen sepelvaltimotaudin, perifeerisen valtimotaudin ja aivoinfarktin hoidon perusläkkeisiin kuuluva ASA jatkuu raskauden aikana normaalisti. Klopidogreeli on todennäköisesti turvallinen tapausselostusten perusteella, mutta tutkimusnäytön puutteen vuoksi käytössä on noudatettava varovaisuutta (13). Klopidogreeli tulee tauottaa 5–7 vuorokautta ennen synnytystä, eikä sitä suositella imetyksen aikana. Muut antitrombootit ovat lähtökohtaisesti kiellettyjä (5). Raskauden aikainen valtimotapahtuma hoidetaan tavalliseen tapaan, mutta etenkin synnytyksen läheisyys voi aiheuttaa haasteita valittavan toimenpiteen ja käytettävän lääkehoidon kannalta.

Lopuksi

Laskimotukoksen ehkäisy ja hoito toteutuu raskauden aikana yleensä ilman komplikaatioita, kunhan synnytykseen valmistaudutaan suunnitelmallisesti. Diagnosoitu sydänsairaus voi olla ehdoton este raskaudelle, tai ainakin se asettaa potilaan ja sikiön alttiiksi erilaisille komplikaatioille. Veren hyytymiseen vaikuttava lääkitys on vain osa kokonaisvaltaista hoitoa, joka tulee suunnitella moniammatillisesti ja yhdessä potilaan kanssa jo ennen raskautta. ■

Viitteet

1. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. Best Pract Res Clin Haematol.2003;16:153-168.
2. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, ym. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors and mortality. Am J Obstet Gynecol.2006;194(5):1311-1315.
3. Campbell KH, Tweet MS. Coronary disease in pregnancy: myocardial infarction and spontaneous coronary artery dissection. Clin Obstet Gynecol. 2020; 63:852-867.
4. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, ym. Saving mother's lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer:2006-2008. The eight report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. BJOG.2011;118 (Suppl 1): 1-203.
5. Regitz – Zagrosek V, Roos – Hesselink JW, Bauersachs J, ym. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018; 39: 3165-3241.
6. Kola O, Huang Y, D'Alton ME, ym. Trends in antepartum, delivery and postpartum venous thromboembolism. Obstet Gynecol. 2025; 00: 1-9.
7. Middeldorp S, Ganzevoort W. How I treat venous thromboembolism in pregnancy. Blood. 2020; 136(19): 2133-2142.
8. Bistervels IM, Buchmuller A, Wiegers HMG, ym. Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and postpartum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomized, controlled trial. Lancet. 2022,400:1777-1787.
9. Hamulyak EN, Scheres LJJ, Goddijin M, ym. Antithrombotic therapy to prevent recurrent pregnancy loss in antiphospholipid syndrome- What is the evidence? J Thromb Haemost. 2021;19:1174-1185.

10. Wiegers HMG, Farkas DK, Horwath-Puho E, ym. Incidence and prognosis of superficial vein thrombosis during pregnancy and the post-partum period: a Danish nationwide cohort study. Lancet Haematol. 2023;10:e359-366.
11. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, ym. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Adv. 2018;2(22): 3317-3359.
12. Pacheco LD, Saade G, Shrivastava V, ym. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #61: Anticoagulation in pregnant patients with cardiac disease. Am J Obstet Gynecol. 2022 Aug.
13. Zachariah KA, Yuan S, DeSncho MT, ym. Role of antiplatelets and anticoagulation therapies in pregnancy. J.Clin. Med. 2024;13:7757.

Sidonnaisuudet

- Marko Vesanen: luentopalkkio (Janssen Cilag, Novo Nordisk, SOBI, Octapharma, BMS, Boehringer Ingelheim), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Boehringer Ingelheim), luottamustoimet (Valvira, Potilasvakuutuskeskus), tuki työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Janssen Cilag, Octapharma, Roche) ja tutkimus (Bayer, Novo Nordisk).

Ilmoitus

Antitromboottinen hoito erityisryhmillä: lapset

Hanna Pitkänen, LT, anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, lastenanestesiologian ja tehohoitolääketieteen lisäkoulutus, Hus Leikkaussalit ja tehohoito, Uusi lastensairaala

Tiivistelmä

Lasten ja nuorten riskit saada tukoksia poikkeavat aikuisista. Kansainvälisiä konsensussuosituksia, joita voidaan käyttää ohjaamaan tämän erityisryhmän veren hyytymistä estävää lääkehoitoa, on tarjolla rajallisesti. Tarvetta antikoagulaatiolle esiintyy mm. sydänvikaa sairastavilla, elinsiirron saaneilla, nefroosia sairastavilla, aivoinfarktin sairastaneilla ja hematologisilla pediatrisilla potilailla. Uudet oraaliset veren hyytymistä estävät lääkkeet ovat viimeisten vuosien aikana nousseet myös lapsilla ja nuorilla perinteisten valmisteiden (ASA, hepariinivalmisteet, varfariini) rinnalle tietyissä indikaatioissa.

Yleistä

Myös lapset tarvitsevat veren hyytymistä estävää lääkitystä. Etenkin vastasyntyneet mutta myös vanhemmat lapset ja teini-ikäisetkin potilaat kuitenkin eroavat aikuisista fysiologialtaan, farmakologisilta vasteiltaan, epidemiologialtaan ja tukosten pitkäaikaisvaikutuksiltaan (1). Tämä asettaa haasteita kaikille lasten antikoagulaatiohoidon (AK-hoito) kanssa tekemisissä oleville. Edellinen kansainvälinen suositus lasten AK-hoidosta on julkaistu vuonna 2012 (2). Tässä kirjoituksessa käsitellään eri pediatristen potilasryhmien antikoagulaatiohoidon erityispiirteitä ja lyhyesti myös pediatristen potilaiden syvän laskimotukoksen (SLT) riskitekijöitä.

Lasten syvän laskimotukoksen riskitekijät

SLT:n vuotuinen ilmaantuvuus lapsilla on noin 0,001–0,002 prosenttia (3, 4). Sairaalahoidossa olevilla lapsilla ilmaantuvuus on korkeampi, noin 0,2–1 prosenttia. Sairaalahoidon aikana tukosriskiä kasvattavat mm. keskuslaskimokatetri, infektio, trauma, immobilisaatio, pitkittynyt hengityskonehoito ja maligniteetti (5). Lasten primaarisesta SLT-profylaksiasta (mekaaninen ja farmakologinen) ja sen indikaatioista ei ole tarkkaa tutkimustietoa. Käytännössä kyseeseen tulee yksilöllinen harkinta, jossa hoitava lääkäri punnitsee potilaan tukos- ja vuotoriskitekijöitä (6). Uudessa lastensairaalassa SLT-profylaksia aloitetaan säännönmukaisesti tietyille potilasryhmille, kuten ortopedisille potilaille, joilla kasvulevyt ovat kiinni ja joille laitetaan ydinnaula sääreen tai reiteen. Synnynnäistä tai hankittua trombofiliaa tulee epäillä ja selvitellä, mikäli tukos ei liity keskuslaskimokatetriin tai tukos uusii. Teini-ikäisillä potilailla sairastettu tukos yhdistettynä todettuun trombofiliaan on indikaatio elinikäiselle AK-hoidolle (7).

> Etenkin vastasyntyneet mutta myös vanhemmat lapset ja teini-ikäisetkin potilaat kuitenkin eroavat aikuisista fysiologialtaan, farmakologisilta vasteiltaan, epidemiologialtaan ja tukosten pitkäaikaisvaikutuksiltaan.

Sydänvikaa sairastavat lapset

Välitön postoperatiivinen vaihe

Sydänleikkauksen välittömässä postoperatiivisessa vaiheessa sydänvikaa sairastavilla lapsilla antikoagulaatio toteutetaan pienimolekylaarisella (enoksapariini) tai fraktioimattomalla hepariinilla. Enoksapariinin vastetta seurataan lasten tehoosastolla määrittämällä P-antiFXa neljän tunnin kuluttua pistoksesta (huippupitoisuus). Fraktioimattoman hepariinin vasteen seurannassa käytössä on ACT- (*activated clotting time*), P-APTT- ja P-antiFXa-mittauksia.

Yksikammioiset sydänviat

Yksikammioista synnynnäistä sydänvikaa (UVH) sairastaville potilaille rakennetaan 2–3 avosydänleikkauksen tuloksena erilliset systeemi- ja keuhkoverenkierrot, ja toimenpiteiden lopputuloksena systeemilaskimopaluu ohjataan suoraan keuhkoihin ilman pumppaavaa kammiota. Tässä Fontanin verenkierroksi kutsutussa systeemissä ylä- ja alaonttolaskimot yhdistetään näissä kolmessa palliatiivisessa leikkauksessa suoraan keuhkovaltimoihin (8). Fontanin verenkierto altistaa potilaat laskimotukoksille, kuten keuhkoembolialle ja iskeemisille aivotapahtumille. Tromboembolisten komplikaatioiden riski on suuri läpi koko elämän, mutta erityisesti 3–12 kuukauden ajan toimenpiteen jälkeen (9, 10). Fontan-palliaation ensimmäisessä vaiheessa, Norwood-toimenpiteessä, yksikammioisen sydämen aortta ja keuhkovaltimo yhdistetään ja keuhkoverenkierrosta vastaa joko BTT-suntti (*Blalock-Thomas-Taussig shunt*) tai RV-PA-suntti (*right-ventricle-to-pulmonary-artery shunt*). Välittömän postoperatiivisen vaiheen jälkeen antitromboottiseksi hoidoksi vaihtuu enoksapariinin tilalle ASA. Aiemmin sekä Glennin leikkauksen (BDG; yläonttolaskimon liittäminen keuhkovaltimoon) että täydellisen kavopulmonaalisen kanavaleikkauksen (TCPC; alaonttolaskimon liittäminen keuhkovaltimoon) jälkeen potilaille aloitettiin varfariini. Nykyään ULS:ssa potilaille voidaan aloittaa varfariinin sijaan suora oraalinen antikoagulantti (joko rivaroksabaani tai apiksabaani). BDG:n jäl-

keen AK-hoito kestää kolme kuukautta, ja sen jälkeen aloitetaan ASA, joka jatkuu seuraavaan leikkaukseen saakka. TCPC:n jälkeen AK-hoito jatkuu 12 kuukautta. Sairastettu tukos on Fontan-potilailla indikaatio pysyvälle AK-hoidolle, joka pyritään toteuttamaan rivaroksabaanilla tai apiksabaanilla.

BTT-suntti ja duktuksen eli valtimotiehyen stenttaus

UVH-potilaiden lisäksi BTT-suntti on tarpeen syanoottisissa sydänvioissa, joissa keuhkoverenkierto on duktusriippuvainen. Duktuksen perkutaaninen stenttaus on sopivilla potilailla vaihtoehto BTT-suntille (11). Duktuksen stenttauksen yhteydessä ASA aloitetaan päivää ennen toimenpidettä. Toimenpiteen aikana annetaan hepariinibolus, ja teho-osastolla aloitetaan hepariini-infuusio 24 tunnin ajaksi. Mikäli vuotokomplikaatioita ei ilmene, ASA jatkuu toimenpidepäivän iltana. ASA-lääkitykseen voidaan lisätä toimenpideläkäkärin harkinnan mukaan klopidogreeli kuukauden ajaksi.

Sepelvaltimoihin vaikuttavat tilat

Suurten suonten transpositio (TGA) on lapsilla yleisin koronaarikirurgiaa vaativa diagnoosi. Muita leikkauksia, joissa sepelvaltimot joudutaan yleensä uudelleenistuttamaan, ovat Rossin leikkaus ja aortan tyven korjausleikkaukset. Lisäksi lapsilla esiintyy koronaarianomalioita, kuten ALCAPA (*anomalous left coronary artery from the pulmonary artery*), jossa vasen sepelvaltimo lähtee keuhkovaltimosta. Korjaavaa sepelvaltimokirurgiaa tarvitseville lapsille aloitetaan stabiilissa postoperatiivisessa vaiheessa ASA, joka jatkuu TGA-potilailla kolmen kuukauden ajan. Kawasakin tauti, eli lasten korkeakuumeinen vaskuliitti, voi hoitamattomana aiheuttaa 20 prosentilla sairastuneista sepelvaltimolaajentumia. Potilaita hoidetaan suonensisäisellä immunoglobuliinilla, ja hoitoon yhdistetään ASA. Osa potilaista tarvitsee riskiluokitukseen perustuen (sepelvaltimoaneurysmien koko määrittää riskin) myös klopidogreelia tai varsinaista AK-hoitoa, joka voi olla DOAC tai varfariini (12). COVID-19-infektioon liittyvä lasten hyperinflammatorinen oireyhtymä (MIS-C) muistuttaa Kawasakin tautia. Noin 80 prosentilla lapsista hyperinflammatoriseen oireyhtymään liittyy kardiovaskulaarilöydöksiä, kuten sepelvaltimomuutoksia ja sydämen vasemman kammion vajaatoimintaa. MIS-C:n hoito mukailee Kawasakin taudin hoitosuosituksia, ja myös osalle näistä potilaista aloitetaan ASA (13).

Erilaiset läppäproteesit

Lapsille, joille asennetaan mekaaninen keinoläppä, aloitetaan varfariini kuten aikuisillekin. Myös INR-tavoitteet ovat samat. Hancock-proteesin saaneille potilaille aloitetaan varfariini kolmen kuukauden ajaksi, ja perkutaanisesti asetetut keuhkovaltimoläppäproteesit (Melody) vaativat pysyvän ASA-lääkityksen. Vauvoilla Melody-läppä voidaan asettaa myös mitraalipositioon; alkuun potilaat hoidetaan hepariinilla (enoksapariini tai hepariini-infuusio), ja akuutin vaiheen jälkeen aloitetaan pysyvä ASA.

Elinsiirron saaneet lapset ja synnynnäinen nefroosi

Sydämensiirron jälkeen potilaille aloitetaan enoksapariini, joka vaihdetaan ensimmäisten postoperatiivisten viikkojen jälkeen ASA-lääkitykseen. Maksansiirron jälkeen erityisesti pienten lasten ongelmaksi saattaa muodostua luovuttajan ja vastaanottajan verisuonten välinen epäsuhta. Uudessa lastensairaalassa suuren riskin maksansiirtopotilaille aloitetaan siirron jälkeen hepariini-infuusio tai enoksapariini, joka vaihdetaan ensimmäisten postoperatiivisten viikkojen jälkeen ASA-lääkitykseen 3–12 kuukauden ajaksi. Mikäli maksavaltimo tai porttilaskimo on merkittävästi kaventunut, voidaan lääkitys jättää pysyväksi. Synnynnäistä nefroosia sairastaville potilaille aloitetaan varfariini, kun potilaille laitetaan tunneloitu keskuslaskimokatetri. Muille nefroosipotilaille aloitetaan varfariini, mikäli he tarvitsevat keskuslaskimoyhteyttä pitkään. Kansainvälistä suositusta nefroosipotilaiden AK-hoidosta ei lasten osalta ole saatavilla.

Lastenneurologia ja lasten neurokirurgia

Lasten aivoinfarktien ilmaantuvuus on 1,2–13 tapausta per 100 000 lasta. Yleisimpiä riskitekijöitä ovat fokaaliset arteriopatiat (eli aivoverisuonianomaliat), synnynnäiset sydänviat, trombofiliat ja metaboliset taudit (14). Aivoinfarktin sairastaneista lapsista tehdään Uudessa lastensairaalassa trombofiliatutkimukset (Hus Diagnostiikkakeskuksen P-Trombot-tutkimus) ennen AK-hoidon aloitusta. Tavallisimmin hoito aloitetaan enoksapariinilla, joka voidaan vaihtaa myöhemmin (esim. 6–12 viikon kuluttua) ASA-lääkitykseen silloin, kun dissekaatio ja (kardio)emboliset etiologiat on suljettu pois. ASA-lääkityksen päivittäistä käyttöä suositellaan profylaktisesti vähintään kahden vuoden ajan. Mikäli aivoinfarkti uusiutuu ASA-lääkityksen aikana, vaihdetaan lääkitykseksi klopidogreeli tai enoksapariini. Kardioembolisessa aivoinfarktissa AK-hoito toteutetaan enoksapariinilla tai varfariinilla vähintään 3 kuukauden ajan. Dissekaation aiheuttaman aivoinfarktin hoitona on enoksapariini tai varfariini vähintään kuuden viikon ajan. Hoidon jatkoa arvioidaan radiologisten muutosten ja mahdollisten toistuvien iskeemisten tapahtumien perusteella. Fokaalisen arteriopatian pohjalta syntyneen aivoinfarktin kohdalla suositellaan enoksapariinia tai ASA-lääkitystä vähintään kolmen kuukauden ajan. Päätös hoidon jatkamisesta tehdään suonimuutosten radiologisen arvioinnin perusteella (2). Neurokirurgisilla potilailla olemme pyrkineet Uudessa lastensairaalassa käyttämään AK-hoitona tintsapariinia, mikäli potilaan koko mahdollistaa valmisteen käyttämisen. Tintsapariinin etuna on sen parempi kumottavuus protamiinilla verrattuna muihin pienimolekyylaarisiin hepariinivalmisteisiin.

Hematologiset potilaat

Hematologisten potilaiden tukosten AK-hoitoa koskeva hoito mukailee lasten yleisiä AK-hoito-ohjeita (2). Maligniteettia sairastaville lapsipotilaille asennetaan Uudessa lastensairaalassa tunneloitu keskuslaskimokatetri tai laskimoportti, jonka lukkoaineena käytetään mietoa hepariiniliuosta tukkeutumisen estämiseksi. Etenkin teini-ikäisillä leukemiaa ja lymfoomaa sairastavilla potilailla on terveisiin verrokkeihin nähden korkeampi tukosriski. Mikäli heille päädytään aloittamaan tromboosiprofylaksia, on valmisteena käytetty enoksapariinia (15, 16). Muissa maligneissa sairauksissa tromboosiprofylaksiaa ja tukoksen hoitoa on Uudessa lastensairaalassa siirrytty toteuttamaan enenevässä määrin rivaroksabaanilla ja apiksabaanilla.

Sydämen tukipumppuhoidot lasten teho-osastolla

Hepariinihoidon haasteellisuuden vuoksi etenkin Pohjois-Amerikassa lapsipotilaiden sydämen apupumppuhoidon (VAD, *ventricular assist device*) aikaisessa AK-hoidossa on siirrytty käyttämään jatkuvana infuusiona annosteltavaa suoraa trombiininestäjä bivalirudiinia. Sen etuna on, että hoitotasapaino ei ole riippuvainen antitrombiini-, hepariini kofaktori II tai α2-makroglobuliini-tasoista, jotka lapsilla ovat aikuisväestöön nähden poikkeavia (1, 17). Olemme ottaneet Uuden lastensairaalan teho-osastolla bivalirudiinin käyttöön VAD-potilailla ja osalla ECMO-potilaista keväällä 2023. Oman kliinisen käyttökokemuksemme perusteella hoidon vasteet ovat hepariiniin nähden ennustettavampia.

Lopuksi

Lasten ja nuorten AK-hoidon toteutukseen vaikuttavat potilasryhmän erityispiirteet. Tietyissä indikaatioissa hoitosuositukset ovat hyvin selkeät, mutta esimerkiksi SLT-profylaksian tarvetta harkittaessa tutkimusnäyttö on niukkaa. Komplisoiduissa tapauksissa erikoisalat ylittävä yhteinen pohdinta tuottaa useimmiten parhaan mahdollisen tuloksen myös AK-hoidon toteutuksessa. ■

Viitteet

1. Davenport P, Sola-Visner M. Hemostatic Challenges in Neonates [Internet]. Vol. 9, Frontiers in Pediatrics. Front Pediatr; 2021 [cited 2025 Feb 9]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33738269/
2. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, ym. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest [Internet]. 2012 [cited 2025 Feb 9];141(2 SUPPL.):e737S-e801S. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315277/
3. Van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, ym. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in The Netherlands. J Pediatr [Internet]. 2001 [cited 2025 Feb 9];139(5):676–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11713446/
4. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, ym. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. J Pediatr [Internet]. 2011 Oct [cited 2025 Feb 9];159(4):663–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21596390/
5. O'Brien SH, Stanek JR, Witmer CM, ym. The Continued Rise of Venous Thromboembolism Across US Children's Hospitals. Pediatrics [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Feb 9];149(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35156127/
6. Branchford BR, Betensky M, Goldenberg NA. Pediatric issues in thrombosis and hemostasis: The how and why of venous thromboembolism risk stratification in hospitalized children. Thromb Res [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Feb 9];172:190–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29472108/
7. Klaassen ILM, Van Ommen CH, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. Blood [Internet]. 2015 Feb 12 [cited 2025 Feb 10];125(7):1073–7. Available from: https://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-536060
8. Gewillig M. The Fontan circulation. Vol. 91, Heart. 2005.
9. Van Den Helm S, Sparks CN, Ignjatovic V, ym. Increased Risk for Thromboembolism After Fontan Surgery: Considerations for Thromboprophylaxis. Front Pediatr. 2022;10.
10. McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, ym. Factors Associated With Thrombotic Complications After the Fontan Procedure. J Am Coll Cardiol. 2013;61(3).
11. Alsagheir A, Koziarz A, Makhdoum A, ym. Duct stenting versus modified Blalock–Taussig shunt in neonates and infants with duct-dependent pulmonary blood flow: A systematic review and meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Feb 9];161(2):379-390.e8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32727685/
12. Jone PN, Tremoulet A, Choueiter N, ym. Update on Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association [Internet]. Vol. 150, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2024 [cited 2025 Feb 10]. p. 481–500. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001295
13. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, ym. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2025 Feb 9];383(4):334–46. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021680
14. Rawanduzy CA, Earl E, Mayer G, ym. Pediatric Stroke: A Review of Common Etiologies and Management Strategies [Internet]. Vol. 11, Biomedicines. MDPI; 2023 [cited 2025 Mar 12]. p. 2. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9856134/
15. Ruiz-Llobet A, Gassiot S, Sarrate E, ym. Venous thromboembolism in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia under chemotherapy treatment. Risk factors and usefulness of thromboprophylaxis. Results of LAL-SEHOP-PETHEMA-2013. J Thromb Haemost. 2022;20(6):1390–9.
16. Schönning A, Karlén J, Frisk T, ym. Venous thrombosis in children and adolescents with Hodgkin lymphoma in Sweden. Thromb Res [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Feb 10];152:64–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249199/
17. Vanderpluym CJ, Cantor RS, MacHado D, ym. Utilization and Outcomes of Children Treated with Direct Thrombin Inhibitors on Paracorporeal Ventricular Assist Device Support. ASAIO J [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Feb 9];66(8):939–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32740356/

Sidonnaisuudet

- Hanna Pitkänen: apurahat viimeisen 3 vuoden aikana (Veritautien tutkimussäätiö ja Pulsus säätiö).

Kiitokset

Haluan esittää kiitokset seuraaville Uuden lastensairaalan kollegoille, joita olen konsultoinut tätä kirjoitusta varten: Timo Jahnukainen (lastennefrologia ja elinsiirtolääketiede), Mia Westerholm-Ormio (lastenneurologia), Satu Långström (lasten hematologia) ja Maria Hurskainen (lasten kardiologia).

Ilmoitus

Keskitetty INR-omahoito parantaa mekaanisen tekoläpän saaneen potilaan hoidon turvallisuutta

Joonas Lehto, LT, erikoistuva lääkäri, Tyks Sydänkeskus
Tuukka Helin, LT, osastonylilääkäri, Hus Diagnostiikkakeskus, kliininen kemia
Birgitta Salmela, LT, osastonylilääkäri, Paijatha Sydänkeskus

Tiivistelmä

INR-omahoito on asianmukaisen soveltuvuusarvion jälkeen turvallisin tapa toteuttaa varfariinihoidon seurantaa työikäisillä ja kognitiivisesti kykenevillä potilailla, joilla on mekaaninen tekoläppä. Hoito edellyttää taustayksikön tukea sekä hoidon asianmukaisen toteutumisen säännöllistä arviointia.

Johdanto

Läppäsairauksien hoidossa läppien korjaustoimenpiteiden, biologisten läppien, katetriläppätoimenpiteiden sekä valve-in-valve-toimenpiteiden kehittyminen on vähentänyt merkittävästi mekaanisten läppien tarvetta. Esimerkiksi Hus-yhtymän 2,2 miljoonan väestöpohjan Keuhko- ja sydänkeskuksessa asennettiin vuonna 2024 vain 13 mekaanista hiippaläppää ja 45 mekaanista aorttaläppää (sisältäen 13 aortan tyven yhdistelmäproteesia).

Mekaaniset läpät ovat kestäviä mutta vaativat trombogeenisyytensä vuoksi elinikäisen antikoagulaation varfariinilla. Hoidon onnistuminen edellyttää tarkkaa INR-seurantaa ja tarvittaessa siihen perustuvia annosmuutoksia. Perinteisesti annostelu on toteutettu sairaanhoitajan tai lääkärin määräämillä annosmuutoksilla laboratoriossa otettuihin INR-arvoihin perustuen tai vaihtoehtoisesti INR-omahoidolla. Tässä artikkelissa käsitellään INR-omahoitoa potilailla, joilla on mekaaninen läppäproteesi.

Mekaanisten läppäproteesien trombogeenisyys

Mekaaniset läppäproteesit ovat olleet käytössä 1960-luvulta lähtien. Alkuvaiheessa proteesit muodostuivat häkkirakenteessa olevasta pallosta (Starr-Edwards), ja myöhemmin vaihtoehdoksi tulivat kiekkomaiset yksiliuskaiset läpät (mm. Björk-Shiley, Medtronic Hall, Lillehei-Kaster). Nykyisinkin käytössä olevat kaksiliuskaiset keinoläpät lanseerattiin vuonna 1979, minkä jälkeen merkittäviä mullistuksia mekaanisten läppäproteesien rakenteessa ei ole tapahtunut. Erityisesti ensimmäisen sukupolven läppiin (Starr-Edwards, yksiliuskaiset läpät) verrattuna uudemman sukupolven läpät ovat vähemmän trombogeenisiä mahdollistaen kevyemmän verenohennushoidon (1).

Potilaille, joilla on mekaaninen tekoläppä, K-vitamiinin antagonistit (Suomessa varfariini) ovat edelleen ainoa peroraalinen verenohennuslääkevaihtoehto (2–4). Hyvän hoitotasapainon saavuttaminen saattaa olla työlästä etenkin alkuvaiheessa yksilöiden vaihtelevan metabolian, vaihtelevan K-vitamiinin saannin sekä lukuisten lääke- ja ruoka-aineinteraktioiden vuoksi (5, 6).

Läppään liittyvä tromboembolinen riski on suurin ensimmäisten kuukausien aikana leikkauksen jälkeen, kun hyytymistä aktivoivat myös kudostrauma ja inflammaatio. Varhaisista tromboembolisista komplikaatioista merkittävimpiä ovat aivoinfarktit, joita havaitaan 1,3–1,8 %:lla potilaista kuukauden sisällä mekaanisen aorttaläppäleikkauksen jälkeen (7–9), ja määrä on jokseenkin vastaava myös mekaanisen mitraaliläppäleikkauksen jälkeen (10, 11). Suuri osa varhaisista infarkteista ei kuitenkaan todennäköisesti liity suoraan mekaaniseen läppäproteesiin, sillä esimerkiksi biologisten aorttaläppäleikkausten jälkeen perioperatiivisia infarkteja on todettu edellä mainittua enemmän (9, 12).

Perioperatiivisen vaiheen jälkeen pitkäaikainen vuotuinen aivoinfarktin riski on mekaanisen aorttaläppäleikkauksen jälkeen luokkaa 0,5–1,0 %/v (7–10, 13) ja mekaanisen mitraaliläppäleikkauksen jälkeen luokkaa 1,5–2,0 %/v (10, 11). Systeemistä embolisaatiota havaitaan hieman enemmän kuin aivoinfarkteja; ilmaantuvuus on esimerkiksi aorttaläppäleikkausten jälkeen luokkaa 1,1–1,5 %/v mutta riippuu olennaisesti embolisaation määritelmästä. Läppäproteesien tromboosit ovat

> Pitkäaikainen vuotuinen aivoinfarktin riski on mekaanisen aorttaläppäleikkauksen jälkeen luokkaa 0,5–1,0 %/v ja mekaanisen mitraaliläppäleikkauksen jälkeen luokkaa 1,5–2,0 %/v

INR-vierimittauksien on todettu vähentävän INR-arvojen vaihtelua ja potilaiden tromboembolisia komplikaatioita, mutta kuolleisuuden vähenemistä on todettu vain INR-omahoitoryhmässä

harvinaisia (luokkaa 0,1–0,2 %/v), ja ilmaantuvuus on samaa luokkaa myös biologisilla läppäproteeseilla (8, 14). Pysyvän antikoagulaatiohoidon vuoksi potilaiden vuotoriski on koholla, ja vuotokomplikaatioita todetaankin selvästi tromboembolisia komplikaatioita enemmän: aorttaläppäleikkausten jälkeen 2,2–2,5 % vuodessa ja mitraaliläppäleikkausten jälkeen hieman useammin (7, 10).

Verenohennushoidon laatu

Antikoagulaatiohoidon onnistuminen vaikuttaa sekä tromboembolisten että vuotokomplikaatioiden ilmaantuvuuteen. Hoidon onnistumista voidaan mitata TTR-arvoilla (*time in therapeutic range*) (5). Tutkimme hiljattain suomalaisesta FinACAF-aineistosta antikoagulaatiohoidon toteutumista ja sen laadun yhteyttä päätetapahtumiin 1 086:lla eteisvärinää sairastavalla potilaalla mekaanisen aorttaläppäleikkauksen jälkeen (15). Tutkimuksessa todettiin TTR:n olevan pitkäaikaishoidossa 81 % INR-tavoitteella 2,0–3,5. Suboptimaalisesti hoitotasolla pysyvän varfariinihoidon (TTR < 80 %) todettiin olevan yhteydessä suurempaan vuotokomplikaatioiden ilmaantuvuuteen ja kuolleisuuteen. Aivoinfarktien määrä taas oli yhteydessä INR-tason laskujen (INR < 2) määrään. Näin ollen potilailla, joilla INR-arvot vaihtelevat hoitotason ylä- ja alapuolelle, on kohonnut vuotoriski, kun taas tabletteja unohtelevilla potilailla on kohonnut aivoinfarktiriski. Aivoinfarktin toteamisen hetkellä noin kolmanneksella potilaista INR oli alle 2 ja vuodon aikaan noin neljänneksellä potilaista yli 3,5. Vuodoista yli 40 % oli gastrointestinaalisia ja 20 % intrakraniaalisia.

Varfariinin käyttö eteisvärinässä on vähentynyt huomattavasti suorien oraalisten antikoagulanttien laajan käyttöönoton myötä. Kelan tilastojen mukaan varfariinin käyttömäärä oli vuonna 2023 alle kolmasosan (4,6 DDD/1 000 asukasta/vrk [DDD, d*efined daily dose*]) vuoden 2014 käyttömäärästä (17,0 DDD/1 000 asukasta/vrk) (16, 17). Jatkossa haasteeksi voikin muodostua varfariinihoidon määräämis- ja seurantataidon muuttuminen katoavaksi luonnonvaraksi. Viime vuonna Suomen Kardiologiselle Seuralle suunnatun potilasyhdistyksen edustajan yhteydenoton perusteella varfariinihoidon ja ohjeistusten laadussa on nykyiselläänkin merkittäviä alueellisia eroja, kuten myös INR-omahoidon saatavuudessa. Puutteellisen ohjeistuksen aiheuttama haitta on erityisen suuri työikäisillä potilailla, joilla on mekaaninen tekoläppä ja niin ollen edessään elinikäinen säännöllisiin verikokeisiin sitova varfariinihoito komplikaatioriskeineen.

INR-taso

Optimaalisessa hoitotasapainossa TTR on yli 80 %. Läppäleikkauspotilaan loppuarviosta tulee käydä ilmi potilaan läppätyyppi, sen sijainti ja INR-tavoite sekä tarvittaessa positioon nähden korotetun INR-tavoitetason perustelut (läppätyypin trombogeenisyys ja potilaskohtaiset riskitekijät, kuten läpän sijainti hiippa- tai trikuspidaalipositiossa, aiempi tromboembolia, eteisvärinä, mitraaliläpän stenoosi tai LVEF < 35 %) (18, 19).

Modernien mekaanisten läppien yhteydessä aorttapositiossa suositellaan lähtökohtaisesti INR-tavoitetta 2,5, jollei em. riskitekijöitä ole, ja mitraali- ja trikuspidaalipositiossa INR-tavoitetta 3,0. Nykyisin suositellaan tavoittelemaan hoidon mediaania aiemman INR-arvovälin (esim. 2,0–3,0 tai 2,5–3,5) sijaan, jottei arvovälin ääriarvoja pidettäisi automaattisesti hyvänä tasona (19). On-X-läppäproteesi aorttapositiossa on erityistapaus, jossa antitromboottinen hoito voidaan toteuttaa varfariinin (INR-tavoite 1,5–2,0) ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmähoidolla (20). Osassa keskuksista On-X-aorttaläpän matalammasta ja kapeammasta INR-tavoitteesta on kuitenkin luovuttu lähinnä käytännön kliinisten haasteiden vuoksi. Näillä potilailla tavoitellaan siis samaa tavoitetasoa kuin muillakin mekaanisilla aorttaläppäproteeseilla.

Näyttö INR-tavoitteen nostosta tromboosille altistavien tekijöiden (ml. läppäpositio) yhteydessä on heikkoa, eikä korkeammasta tavoitetasosta ole havaittu meta-analyyseissä merkittävää hyötyä tromboembolisten tapahtumien estossa (21). Mikäli seurannassa ilmenee vuotokomplikaatioita ja potilaalla on korkeampi INR-tavoite, kannattaa kardiologin konsultoida tavoitteesta tarvittaessa sydänkirurgia ja/tai hyytymishäiriöiden hoitoon perehtynyttä lääkäriä. Mikäli potilaalla ilmenee hyvin toteutuneesta antikoagulaatiohoidosta huolimatta tromboembolinen komplikaatio, voidaan tarvittaessa harkita INR-tavoitteen nostoa tai asetyylisalisyylihapon kombinointia hoitoon (20). Hoidon eskalaatiossa vuotoriskit kuitenkin kasvavat, joten riskihyötysuhde tulee arvioida tarkkaan.

INR-omahoito

INR-omahoidossa potilas sekä mittaa INR:n että määrittelee itse varfariinin annoksen. INR-omamittauksissa taas potilas vain raportoi mittaamansa INR-tuloksen ja saa annosteluohjeet sairaanhoitajalta tai lääkäriltä. INR-vierimittauksien on todettu vähentävän INR-arvojen vaihtelua ja potilaiden tromboembolisia komplikaatioita, mutta kuolleisuuden vähenemistä on todettu vain INR-omahoitoryhmässä (22–24). Vuotokomplikaatioissa ei tutkimuksissa ole todettu selvää eroa johtuen mahdollisesti tutkimuspopulaatioiden ja päätetapahtumien määritelmien eroavaisuuksista. Toisaalta vuotoriski kasvaa merkittävästi vasta INR:n ylittäessä hoitotason selvästi (≥ 4,5), kun taas aivotapahtumien riski kasvaa jo suhteessa pienemmillä hoitotason alituksilla (25), joten INR-tason

INR-omahoito edellyttää aina potilaan soveltuvuusarviota sekä potilaan kouluttamista.

vaihtelu hoitotason alle heijastunee voimakkaammin tukosriskin kasvuun kuin vastaavan suuruiset ylitykset heijastuvat vuotoriskiin.

INR-omahoito edellyttää aina potilaan soveltuvuusarviota sekä potilaan kouluttamista mutta parantaa oikein toteutettuna hoidon turvallisuutta. Se myös parantanee työikäisten yhteiskunnallista tuottavuutta ja tuo kustannussäästöjä (26). Euroopan kardiologinen seura (ESC) suosittelee (suositusluokka I B) INR-omahoitoa potilaille, joilla on mekaaninen tekoläppä (27).

INR-omahoitoon soveltuvuus

Tärkeimpiä omaseurannan aloittamisen vasta-aiheita ovat epästabiili INR-taso, alentunut kognitio, huono hoitoon sitoutuminen, runsas päihteiden käyttö, akuutti sairaus, vaikea maksan vajaatoiminta, syklisesti muuttuvat tekijät (mm. lääkehoito, hemoglobiinitaso), fosfolipidivasta-aineoireyhtymän aiheuttama mittaustulosten epäsuhta vieri- ja laskimoverinäytteen välillä sekä puutteellinen kieli- tai lukutaito, jonka vuoksi esimerkiksi osa maahanmuuttajista rajautuu INR-omahoidon ulkopuolelle.

Soveltuvuusarvio on erittäin tärkeää ennen INR-omahoidon aloitusta erityisesti sen vuoksi, että kapillaarinäyttein toteutettava INR-mittaus ei toimi luotettavasti kaikilla. Pahimmillaan potilaan itsenäisesti toteuttama INR-omaseurantaan siirtyminen ilman asianmukaista soveltuvuusarviota voi altistaa hengenvaarallisille tromboottisille komplikaatioille (28). Vierimittausten käyttö edellyttää potilaalta riittävää kognitiota, motorisia taitoja ja kyvykkyyttä omatoimisiin annosmuutoksiin INR-tulosten perusteella. Kaikille menetelmä ei sovellu sormenpäästä otettavien vierimittaustulosten (kapillaarinäyte) poiketessa liikaa laskimoverinäytteiden INR-tuloksista (ero ≥ 0,5 yksikköä). Tämä voi johtua mm. poikkeavasta hematokriitistä (hyvin matala < 0,25 tai hyvin korkea > 0,55), hemolyysistä, korkeasta bilirubiinista, triglyseridiestä (> 5,7 mmol/l), fosfolipidivasta-aineista, veren hyytymistekijöiden poikkeavuudesta tai poikkeavasta trombosyyttiaktivaatiosta. Hyytymistekijöitä arvioitaessa on syytä tarkistaa etenkin APTT (johon vaikuttavat erityisesti vuotoriskiin liittyvät hyytymistekijät XI, IX ja VIII), trombiiniaika (fibrinogeenin vaje, dysfibrinogenemia) sekä fibrinogeeni (ja fibrinogeenin ollessa poikkeava lisäksi hyytymistekijä XIII). Harvinainen hyytymistekijä V:n (FV) vajaus vaikuttaa INR-vieritestin tulokseen mutta ei laskimonäytteen INR:ään.

Joskus vierimittaus voi osoittautua soveltumattomaksi vuosienkin ongelmattoman käytön jälkeen, joten vierituloksia tulee verrata laskimoverinäytteiden tuloksiin noin joka 10. mittauksessa, eli käytännössä 1–2 kertaa vuodessa.

Epästabiili INR-tasapaino

Kliinisen tilanteen mukaan tulee arvioida ja sulkea pois INR-tasapainoon vaikuttavien taustasairauksien esiintymistä, kuten maksan vajaatoimintaa (nostaa virheellisesti INR-tasoja) tai munuaisten vajaatoimintaa (varfariinin annostarve voi laskea 10–20 % kohtalaisessa tai vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa lisäten samalla sekä vuotokomplikaatioiden että tromboottisten komplikaatioiden riskiä). Myös kilpirauhasen toimintahäiriöt voivat aiheuttaa INR-arvojen heittelyä.

Joskus INR-arvojen heittely saadaan loppumaan lisäämällä päivittäinen pieniannoksinen K-vitamiinilisä pysyvään käyttöön, mikäli ruokavaliointerventioilla (mahdollisimman tasainen päivittäinen K-vitamiinin saanti) ei ole saavutettu riittävää tasapainoa. Euroopan elintarvikeviraston K-vitamiinin saantisuositus on 75 µg/vrk, ja Yhdysvalloissa suositus on 90 µg/vrk naisille ja 120 µg/vrk miehille (29). Varfariinin annostarve lisääntyy K-vitamiinilisän (esim. Multi-tabs Family: 75 µg K-vitamiinia; Puhdas+ K2-vitamiini: 100 µg) aloittamisen jälkeen, ja tihennetty INR-seuranta on tarpeen K-vitamiinilisän käytön alkuvaiheessa.

Taustayksikön merkitys

Ongelmatilanteissa potilaan tulee aina voida kysyä virka-aikana neuvoa hoidosta vastaavasta yksiköstä, mikäli INR-arvot alkavat heitellä, laitteen kanssa ilmaantuu teknisiä ongelmia tai hoidossa ilmenee muita ongelmia.

Omahoidon kustannukset ja kannattavuus

Vierimittauslaitteen, liuskojen ja lansettien tavanomaiset kustannukset on lueteltu taulukossa. Hoitajakontaktin kuntalaskutushinnat vaihtelevat, ja niiden kokonaiskustannuksia on vaikea arvioida täsmällisesti tavanomaisessa INR-seurannassa. Käytännöt vaihtelevat yksiköiden välillä, mutta vaikka potilaat ohjattaisiin hankkimaan itse kaikki tarvittavat mittausvälineet, tulee terveydenhuollon ammattilaisten tehdä aina soveltuvuusarvio ja arvioida vuosittain hoidon toteutumista (TTR-taso) ja turvallisuutta (taulukko). Kokonaisuudessaan INR-omahoidon kustannukset ovat hyvin maltillisia, ja vaikka tarkkojen vertailevien laskelmien tekeminen on haasteellista, on omahoito hyvin todennäköisesti kustannustehokasta varsinkin työikäisessä väestössä. Lisäksi yksikin omahoidolla mahdollisesti estetty tromboembolinen komplikaatio voi tuoda valtavia säästöjä yhteiskunnalle. Yhtenä vaihtoehtona INR-omahoidolle on itseannostelu laboratorion INR-tulosten perusteella, mutta tämä sitoo työikäiset edelleen laboratoriokäynteihin huonontaen kustannustehokkuutta merkittävästi.

Lahden Sydänkeskuksen kokemuksia 1,5 vuoden pilotin ajalta

Sydänkeskuksen sairaanhoitaja on vastuulääkärin tekemän arvion jälkeen toteuttanut käytännön soveltuvuusarvion sekä kouluttanut potilaat ja hoitanut kontrollit (taulukko). Tähän mennessä olemme arvioineet 15 potilasta, joilla on mekaaninen läppä:

- Kolmen potilaan vierinäytteet poikkesivat liikaa laskimonäytteistä. Heistä yksi oli hemodialyysissä, mikä todennäköisesti selitti vaihtelun (30), mutta kahdelta muulta ei löytynyt selitystä näytteiden eroavaisuuksille.
- 12 potilasta on ollut noin vuoden ajan INR-omahoidossa (keski-ikä 52 vuotta, 58 % miehiä, yksi mekaaninen mitraaliläppä, muut aorttaläppiä).

Taulukko. INR-omaseurannan toteutus potilailla, joilla on mekaaninen tekoläppä (Lahden sydänkeskus)		
Hoitotasapaino saavutettu (TTR > 70)	Tasapainotus **ennen** omaseurannan arviota (mahdollisimman tasainen varfariinin vrk-annos ja annossäätö huomioiden viikkoannos)	
Lääkelistan tarkistus	Kaikki vuotoalttiuteen vaikuttavat lääkeaineet, interaktiot	
Normotensio	Verenpainetasot kotimittauksissa	
Koulutus	AK-hoidon ”ajokortti”	
INR-vierilaitteen käyttö	Virhekoodit, liuskojen säilytys, ihopistonäytteen otto, INR-mittaus	
Vierimittausten ero < 0,5	3 x rinnakkaiset (vierimittaus + laskimoverinäyte)	
LMWH:n käyttöaiheet	Pistotekniikka	
Mahdolliset vuoto-oireet	Ohjeistus hoitoon hakeutumisesta	
3 kk:n kontrollisoitto	INR-tasot, TTR, laitteen virheilmoituksia?	
Rinnakkaismittaukset	6 kk:n välein (kommentit tekstiviestillä)	
1 vuoden kontrolli	Mittaustiheys: minimi 1/kk Vierimittaus vastaanotolla + laskimoverinäyte Vierilaitteen käytössä ongelmia TTR-tavoite: > 80 % PVKT, Krea, ALAT (Alb) Kotiverenpainetasot INR-omamittauksien tallentaminen tietojärjestelmään Laitehuolto tarvittaessa	
Soittokontrollit vuosittain	Kuten yllä	
Omaseurannan lopetus	Omahoito ei alkanut sujua 3–6 kk:ssa Laadunvarmistus: toistetusti ≥ 0,5 poikkeamat Komplianssin puute: mittaukset > 6 viikon välein Huono INR-hoitotasapaino INR-vierimittauksia häiritsevä maksan vajaatoiminta Uusi tasapainoa häiritsevä sairaus tai lääkitys	
Kustannukset	Vierimittari (CoaguChek INRange®) Lansetit 50 kpl Liuskat 24 kpl (säilyvyys 21 kk) P-INR-mittaus (1–2 x /v) Fimlabin laitetuki (yht. kaikista mittareista)	375 € (+ alv) 13,19 € 90 € 3,5 € 42 €/kk

INR = international normalized range, LMWH = low-molecular-weight heparin, TTR = time in therapeutic range.

- Hieman yllättäen huomasimme alkuarviossa, että kolmella (25 %) oli virheellisesti määritelty INR-tavoitteeksi 3,0 huolimatta aorttaposition läpästä ilman perusteltua lisäriskitekijää:
  - Yhden potilaan (yli 10 v sitten asennettu läppä) myöhempään kirurgian loppuarvioon oli lipsahtanut 4 vuotta aiemmin virheellinen INR-tavoite, jota oli sittemmin noudatettu.
  - Yhdelle keski-ikäiselle potilaalle oli tullut intrakraniaalivuoto hoitamattoman verenpainetaudin vuoksi INR:n ollessa hoitoalueella. INR-tavoite oli ollut korotettu (3,0), koska potilaalla oli ollut alle viikon sisällä sydänleikkauksesta postoperatiivinen eteisvärinä, joka ei ollut kuitenkaan sittemmin uusinut eikä näin ollen selkeästi puoltanut korotettua INR-tavoitetta.
  - Kolmannen potilaan sairauskertomuksista ei löytynyt perustetta korotetulle INR-tasolle leikanneen yksikön konsultaationkaan perusteella.
  - Hoitotasapaino on ollut kaikilla hyvä, ja potilaat ovat olleet erittäin tyytyväisiä.

Tulevaisuus

Sekä potilaiden että terveydenhuollon työntekijöiden ensisijainen yhteinen toive on helppokäyttöinen ja turvallinen antikoagulantti myös potilaille, joilla on mekaaninen tekoläppä. Koska tällaista ei ole vielä löydetty, tulee sitä odotellessa pyrkiä optimoimaan varfariinihoidon tehoa ja turvallisuutta.

INR-omahoidolla on tässä oleellinen asema siihen soveltuvilla potilailla, ja omahoitoa tulisikin hyödyntää aiempaa aktiivisemmin. Lisäksi annosmuutokset ovat edelleen pääosin

sairaanhoitajien tai lääkärien määräämiä, vaikka tietokoneohjatulla annosmäärittelyllä päästäisiin parempiin tuloksiin (31). Teknologian ja erityisesti älylaitteiden hyödyntäminen INR-omahoidossa on vielä vähäistä ja voi jatkossa lisätä hoidon turvallisuutta merkittävästi.

Antikoagulaatiohoidon turvallinen toteutus ja vuotoriskien minimointi edellyttää normotensiota, vuotoriskitekijöiden tunnistamista sekä anemian, munuaisten tai maksan vajaatoiminnan tunnistamista (ja tarvittaessa hoitoa), ja ne tulee huomioida myös kontrollien yhteydessä.

Pelkästään pienessä pilotissamme kävi ilmi, että INR-tavoitetaso oli määritelty väärin 25 %:lla potilaista, ja tavoitetason ilmoittamiseen ja tarkistukseen tulee jatkossa kiinnittää aiempaa enemmän huomiota. Omilla potilaillamme TTR on ollut lyhyen seurannan aikana erinomainen, ja potilaat ovat olleet hyvin tyytyväisiä. Työikäisten INR-omahoito sen tuomine vapautuksineen ja kustannussäästöineen tulisikin olla tasavertaisesti saatavissa kaikkialla Suomessa. Hoitoja kannattaa keskittää riittävän suuriin yksiköihin, ja hoidosta vastaava taho voi olla joko perusterveydenhuolto tai erikoissairaanhoito. ■

Viitteet

1. Goldsmith I, Turpie AGG, Lip GYH. ABC of antithrombotic therapy: Valvar heart disease and prosthetic heart valves. BMJ. 2002;325(7374):1228–31.
2. Mok CK, Boey J, Wang R, ym. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. Circulation. 1985;72(5):1059–63.
3. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. Circulation. 1994;89(2):635–41.
4. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, ym. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. N Engl J Med. 2013;369(13):1206–14.
5. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, ym. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993;69(3):236–9.
6. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, ym. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. Chest. 2001;119(1):8S-21S.
7. Björn R, Lehto J, Malmberg M, ym. Antithrombotic Medication and Major Complications After Mechanical Aortic Valve Replacement. The American Journal of Cardiology. 2023;204:185–94.
8. Bouhout I, Stevens LM, Mazine A, ym. Long-term outcomes after elective isolated mechanical aortic valve replacement in young adults. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148(4):1341-1346.e1.
9. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, ym. Survival and Long-term Outcomes Following Bioprosthetic vs Mechanical Aortic Valve Replacement in Patients Aged 50 to 69 Years. JAMA. 2014;312(13):1323-9.
10. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, ym. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. N Engl J Med. 2017;377(19):1847–57.
11. Bando K, Kobayashi J, Hirata M, ym. Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis: risk factor analysis of a 24-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126(2):358–63.
12. Lehto J, Malmberg M, Biancari F, ym. Occurrence and Classification of Cerebrovascular Events after Isolated Bioprosthetic Surgical Aortic Valve Replacement: A Competing Risk Analysis of the CAREAVR Study. Structural Heart. 2018;2(2):157–63.
13. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, ym. Long-Term Safety and Effectiveness of Mechanical Versus Biologic Aortic Valve Prostheses in Older Patients: Results From the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. Circulation. 2013;127(16):1647–55.
14. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, ym. A Comparison of Outcomes in Men 11 Years after Heart-Valve Replacement with a Mechanical Valve or Bioprosthesis. N Engl J Med. 1993;328(18):1289–96.
15. Lehto J, Björn R, Halminen O, ym. Quality of anticoagulation and outcomes after mechanical aortic valve replacement in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2025. In press.
16. Suomen lääketilasto 2023 [Internet]. Saatavissa: https://www.julkari.fi/handle/10024/150089
17. Suomen lääketilasto 2014 [Internet]. Saatavissa: https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/130031/Suomen%20l%C3%A4%C3%A4ketilasto%202014.pdf?sequence=1&isAllowed=y
18. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, ym. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. Eur Heart J. 2005;26(22):2463–71.
19. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, ym. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43(7):561–632.
20. Airaksinen J, Hartikainen J, Junttila J, ym. Kardiologia. 2024. Kustannus Oy Duodecim.
21. Gupta S, Belley-Cote E, Sarkaria A, ym. International Normalized Ratio Targets for Left-Sided Mechanical Valve Replacement. Thromb Haemost. 2018;118(05):906–13.
22. Koertke H, Zittermann A, Wagner O, ym. Self-Management of Oral Anticoagulation Therapy Improves Long-Term Survival in Patients With Mechanical Heart Valve Replacement. Ann Thorac Surg. 2007;83(1):24–9.
23. Heneghan C, Ward A, Perera R, ym. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2012;379(9813):322–34.
24. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, ym. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. Cochrane Heart Group, Cochrane Database of Systematic Reviews 5.7.2016. http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003839.pub3
25. Hylek EM, Go AS, Chang Y ym. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2003;349(11):1019–26.
26. Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, ym. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of point-of-care tests (CoaguChek system, INRatio2 PT/INR monitor and ProTime Microcoagulation system) for the self-monitoring of the coagulation status of people receiving long-term vitamin K antagonist therapy, compared with standard UK practice: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2015;19(48):1–172.

27. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, ym. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43(7):561–632.
28. Salmela B, Suihko S, Lehtola H. Haasteelliset läppäpotilaat. Sydänääni: Suomen kardiologisen seuran lehti. 2022;33(3):271-275.
29. Paakkari I. K-vitamiini: koagulaatiosta kalkkiutumiseen Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2016;132(19):1755-62.
30. Rajkumar T, Wong J, Harvey M, ym. Comparison of Sampling Methods for International Normalized Ratio Monitoring in Haemodialysis Patients (INRHaemo Study). Am J Nephrol. 2021;52(1):17–25.
31. Manotti C, Moia M, Palareti G, ym. Effect of computer-aided management on the quality of treatment in anticoagulated patients: a prospective, randomized, multicenter trial of APROAT (Automated PRogram for Oral Anticoagulant Treatment). Haematologica. 2001;86(10):1060–70.

Sidonnaisuudet

- Tuukka Helin: luentopalkkio (Werfen).
- Joonas Lehto: ei sidonnaisuuksia.
- Birgitta Salmela: luentopalkkio (Pfizer, Boehringer Ingelheim), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Pfizer, Abbott, Medtronic).

Kiitokset

Kiitos Lahden Sydänkeskuksen sairaanhoitaja Tiia Virtalalle yhteistyöstä ja käytännön toteutuksesta sekä Husin Hyytymishäiriöyksikölle tuesta toiminnan käynnistämisessä ja INR-omahoidon ohjeistuksien jakamisesta.

Hyytymisenestolääkitys perkutaanisissa sydäntoimenpiteissä

Mikko Jalanko, LT, dosentti, Hus Sydän- ja keuhkokeskus
Pekka Raatikainen, LT, dosentti, Hus Sydän- ja keuhkokeskus

Tiivistelmä

Katetriteitse tehtävissä sydäntoimenpiteissä tukos- ja vuotovaara liittyvät läheisesti toimenpidereittiin, toimenpidevälineisiin, toimenpidekohteeseen ja potilaan perussairauksiin. Lisäksi monilla toimenpiteisiin tulevilla potilailla on käytössä vuotovaaraa lisääviä veren hyytymistä estäviä lääkkeitä. Tämän katsauksen tavoitteena on antaa käytännönläheistä tietoa potilaan yksilöllisen ja toimenpiteeseen liittyvän vuoto- ja tukosriskin arvioinnista sekä toimenpiteen aikaisesta hyytymisenestosta ja mahdollisesti käytössä olevan antitromboottisen lääkityksen perioperatiivisesta tauottamisesta. Keskitymme tässä kirjoituksessa läppiin ja muihin rakenteellisiin sydänvikoihin kohdistuviin toimenpiteisiin sekä rytmitoimenpiteisiin. Sepelvaltimoihin kohdistuvat toimenpiteet on rajattu katsauksen ulkopuolelle.

Johdanto

Perkutaaninen sydäntoimenpide on useimmiten potilaan kannalta helpompi ja toipuminen nopeampaa kuin kirurgisessa hoidossa. Kardiologisten toimenpiteiden kirjo onkin laajentunut viimeisten vuosien aikana nopeasti toimenpidetekniikoiden ja välineistön kehittymisen myötä. Myös katetriteitse tehtäviin sydäntoimenpiteisiin liittyy huomattava tukos- ja vuotovaara, ja toisaalta monilla toimenpiteisiin tulevilla potilailla on käytössä veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (antikoagulantti tai trombosyyttiestäjä). Tämän vuoksi ennen toimenpidettä on tärkeää arvioida potilaan yksilöllinen ja toimenpiteeseen liittyvä vuoto- ja tukosriski sekä päättää mahdollisesti käytössä olevan antitromboottisen lääkityksen tauottamisesta ja toimenpiteen aikaisesta lääkityksestä. Katetritoimenpiteiden verenohennuslääkitys on vilkkaan tutkimuksen kohteena, eikä optimaalista lääkehoitoa vielä tunneta kaikkien interventioiden kohdalla, minkä vuoksi ohjeet ovat suuntaa antavia ja hoitokäytännöissä voi olla alueellisia eroja.

> Toimenpiteestä aiheutuva vuotovaara liittyy läheisesti käytettyyn suonireittiin ja toimenpidevälineiden kokoon.

Vuotoriskin arviointi toimenpiteessä

Kardiologiset toimenpiteet voidaan jakaa pienen, kohtalaisen ja suuren vuotoriskin toimenpiteisiin (taulukko 1). Itse toimenpiteeseen liittyvän vuotoriskin lisäksi on otettava huomioon myös potilaan taustasairauksien aiheuttama vuotoriski ja pyrittävä löytämään tasapaino hyytymiseneston ja vuotovaaran välillä (1).

Toimenpiteeseen liittyvä vuotovaara

Toimenpiteestä aiheutuva vuotovaara liittyy läheisesti käytettyyn suonireittiin ja toimenpidevälineiden kokoon. Laskimoteitse ja rannevaltimon kautta pienillä välineillä (5–8 F) tehdyissä toimenpiteissä vuotokomplikaatiot ovat yleensä vähäisiä ja helposti hallittavissa paikallisella kompressiolla. Sen sijaan reisi- tai muun suuren valtimon kautta tehtävissä toimenpiteissä pistopaikan verenvuodon vaara on huomattava. Vakavan verenvuodon vaara on erityisen suuri muuta kuin femoraalireittiä (transapikaalinen, transaortaalinen, transaksillaarinen, transkaroottinen) käyttäen tehdyssä aorttaläpän perkutaanisessa asennuksessa (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*). Muita suuren vuotoriskin toimenpiteitä ovat mm. mitraali- ja trikuspidaaliklipsihoito, eteiskorvakkeen sulku ja johdottoman tahdistimen asennus, joissa käytettävät välineet ovat kookkaita (20–27 F). Rytmihäiriöiden katetriablaatiossa ja tavanomaisessa tahdistimen asennuksessa vuotovaara on yleensä pieni tai korkeintaan kohtalainen. Punktioongelmien lisäksi verisuoniston anatomiset poikkeavuudet sekä valtimoiden kalkkeutuminen ja ahtaumat altistavat vuotokomplikaatiolle.

Monia sydämen vasemmalle puolelle kohdistuvia toimenpiteitä (esim. mitraaliklipsaus, eteiskorvakkeen sulku ja rytmihäiriön katetriablaatio) tehdään valtimoreitin sijaan transseptaalisesti, jolloin toimenpidevälineet viedään sydämen vasemmalle puolelle eteisväliseinän läpi laskimoreittiä käyttäen. Tämä vähentää pistopaikan vuotovaaraa, mutta toisaalta transseptaalipunktio voi aiheuttaa verenvuodon sydänpussiin ja tamponaation.

Taustasairauksien aiheuttama vuotovaara

Tärkeitä vuotoalttiutta lisääviä tekijöitä ovat mm. anemia, trombosytopenia sekä maksa- ja munuaissairaudet. Lisäksi on otettava huomioon tulehduskipulääkkeiden ja luontaistuotteiden (esim. omega-3-valmisteet) käyttö sekä mahdollisesti käytössä oleva antitromboottinen lääkitys. Etenkin tahdistimen asennuksia ja katetriläppätoimenpiteitä tehdään usein iäkkäil-

Taulukko 1. Vakavan verenvuodon vaara rakenteellisiin sydänvikoihin ja rytmihäiriöihin kohdistuvissa perkutaanisissa toimenpiteissä.

Pieni vuotovaara	Kohtalainen vuotovaara	Suuri vuotovaara
PFO:n sulku ASD:n sulku PDA:n sulku Tahdistimen asennus Rytmihäiriötahdistimen asennus S-ICD:n asennus Sydämen oikean puolen katetriablaatio	Eteiskorvakkeen sulku Johdottoman tahdistimen asennus EV-ICD:n asennus Sydämen vasemman puolen katetriablaatio	TAVI Mitraali- ja trikuspidaaliläpän *valve in valve* läppäasennus Pulmonaalikatetriläppä Mitraali- ja trikuspidaaliläpän klipsihoito Tahdistinjärjestelmän ekstraktio Epikardiaalinen katetriablaatio

S-ICD = subkutaaninen rytmihäiriötahdistin, EV-ICD = ekstravaskulaarinen rytmihäiriötahdistin, jossa generaattori asennetaan ihon alle ja defibrillaattorijohto rintalastan alle.

le, monisairaille ja hauraille potilaille. Heidän arvioimisessaan korostuu moniammatillinen kliininen näkemys.

Punktiokomplikaatioiden ennaltaehkäisy

Pistopaikan vuotovaaraa voidaan vähentää tekemällä verisuonipunktiot ultraääniohjauksessa. Transseptaalipunktiossa voidaan tarvittaessa käyttää apuna ruokatorven kautta tehtävää sydämen kaikututkimusta tai sydämen sisäistä ultraäänikuvantamista. Toimenpiteen jälkeen ilmeneviä vuotokomplikaatioita voidaan estää käyttämällä verisuonen sulkulaitetta. Siitä on hyötyä etenkin valtimopunktioiden jälkihoidossa. Vuotokomplikaatioiden ilmaantuessa tai niiden estämiseksi hepariinin vaikutus voidaan kumota antamalla protamiinisulfaattia suonten sulkuvaiheessa.

Tukosriskin arviointi

Yksilölliseen tukosriskiin vaikuttavia taustasairauksia ovat mm. hyytymishäiriöt, eteisvärinä, läppäviat ja tukoksille altistavat systeemisairaudet. Eteisvärinäpotilaiden tukosvaaran arvioinnissa käytetty CHA_2DS_2VA-pisteytys on suuntaa antava myös muilla potilailla.

Aivoverenkiertohäiriöiden vaara on suurin sydämen vasemmalle puolelle valtimoteitse (esim. TAVI tai kateriablaatio retrogradisesti aortan kautta) tai transseptaalisesti (esim. mitraaliklipsaus, eteisvärinän tai kammiotakykardian ablaatio) tehtävissä toimenpiteissä. Niissä perioperatiivinen hyytymisenestolääkitys on erittäin tärkeää, ja lisäksi on oltava huolellinen välineiden käsittelyssä sekä sisäänviejien huuhtelussa ja aspiraatiossa. Erityisen suuressa tukosvaarassa olevia ovat potilaat, joilla on mekaaninen tekoläppä, tukoksille altistava hyytymishäiriö tai eteisvärinä. Seuraavassa käsitellään yksityiskohtaisesti perioperatiivista hyytymisenestolääkitystä eri toimenpiteissä.

Tärkeitä vuotoalttiutta lisääviä tekijöitä ovat mm. anemia, trombosytopenia sekä maksa- ja munuaissairaudet.

Hyytymisenestolääkityksen aloitus ennen katetritoimenpidettä

Antitromboottisen lääkityksen aloittaminen ennen katetritoimenpidettä on harvoin tarpeen. Merkittävin poikkeus tähän on eteisvärinän katetriablaatio. Tukosvaaratekijöistä riippumatta kaikille eteisvärinän katetriablaatioon tuleville suositellaan oraalista antikoagulaatiota vähintään kolmen viikon ajan ennen toimenpidettä. Lisäksi suositellaan, että sydämen sisäinen trombi suljetaan pois tekemällä sydämen kaikututkimus ruokatorven kautta tai sydämen tietokonekerroskuvaus toimenpidepäivänä tai sitä edeltävänä päivänä (2–4). Ensisijainen lääke on suora antikoagulantti, ja varfariinia käyttävillä on varmistettava, että INR on pysynyt hoitotasolla (2–4). Eteiskorvakkeen sulkuun tulevilla potilailla sekä tukos- että vuotovaara on suuri, mikä tekee antitromboottisen lääkityksen suunnittelusta ja toteutuksesta erittäin haastavaa. Pysyvän tahdistimen asennukseen ei liity merkittävää tukosvaaraa, joten sen takia ei tarvitse aloittaa hyytymistä estävää lääkitystä (5).

Hyytymisenestolääkityksen tauottaminen katetritoimenpiteen vuoksi

Antitromboottisen lääkityksen tauottamistarve arvioidaan potilaan yksilöllisen ja toimenpiteeseen liittyvän tukos- ja vuotovaaran perusteella. Oraalista antikoagulaatiohoitoa (varfariini tai suora antikoagulantti) käyttävillä potilailla siltahoito ei suojaa vuotokomplikaatioilta vaan saattaa päinvastoin jopa lisätä niitä ja altistaa tukoksille (6, 7). Tämän vuoksi aiemmin yleisesti käytetystä siltahoidosta, jossa oraalinen antikoagulaatiolääkitys keskeytetään toimenpiteen ajaksi ja tilalle aloitetaan pienimolekyylinen hepariini (LMWH, *low molecular weigth heparin*), on perkutaanisissa sydäntoimenpiteissä luovuttu lähes kokonaan. Trombosyyttiestäjistä ASAa ei tauoteta kuin poikkeustapauksissa, mutta ADP-estäjät kannattaa yleensä tauottaa, jos kliininen tilanne suinkin sallii. Jos potilaalle on hiljattain tehty sepelvaltimon pallolaajennus (PCI), pyritään elektiivinen toimenpide siirtämään noin 3 kuukauden päähän PCI:stä.

Rakenteellisiin sydänvikoihin kohdistuvat katetritoimenpiteet

Laskimoteitse tehtävissä pienen vuotoriskin katetritoimenpiteissä (taulukko 1), kuten avoimen soikean ikkunan (PFO), eteisväliseinäaukon (ASD) tai avoimen valtimotiehyeen (PDA) sulku sekä diagnostinen oikean tai vasemman puolen katet-

Taulukko 2. Tukosvaara ja toimenpiteen aikaisen antikoagulaatiohoidon tarve sydämen rakenteisiin kohdistuvissa katetritoimenpiteissä. Lääkkeiden mahdollista tauotusta toimenpiteen ajaksi käsitellään tekstissä.

Toimenpidekohde	Tukosvaara	Vuotovaara	Toimenpiteen aikainen antikoagulaatiohoito	Pysyvä antitromboottinen lääkitys
PFO:n sulku	Kohtalainen	Pieni	Hepariini ACT > 250 s	SAPT pysyvä
ASD:n sulku	Kohtalainen	Pieni	Hepariini ACT > 250 s	ASA 100 mg 6 kk
PDA:n sulku	Kohtalainen	Pieni	Hepariini ACT > 250 s	ASA 100 mg 6 kk
Eteiskorvakkeen sulku	Suuri	Kohtalainen	Hepariini ACT > 250 s	ASA 100 mg 6–12 kk tai DAPT 3 kk + 9 kk ASA 100 mg
TAVI	Suuri	Suuri	Hepariini ACT > 250 s	ASA 100 mg x1 (jos ei muuta aihetta AK-hoidolle)
Mitraali- ja trikuspidaaliläpän klipsaus	Kohtalainen	Suuri	Hepariini ACT > 250 s	ASA 100 mg (jos ei muuta aihetta AK-hoidolle)
Mitraali- ja trikuspidaaliläpän ”valve in valve” katetriläppä	Suuri	Suuri	Hepariini ACT > 250 s	Varfariini pysyvä
Pulmonaalikatetriläppä	Suuri	Suuri	Hepariini ACT > 250 s	ASA 100 pysyvä

ACT = activated clotting time, ASD = atrial septal defect, DAPT = dual antiplatelet therapy, SAPT = single antiplatelet therapy (ASA tai ADP-estäjä), PDA = patent ductus arteriosus, PFO = patent foramen ovale

rointi, antikoagulaatiohoitoa tai trombosyyttiestäjiä ei tarvitse tauottaa (taulukko 2). Hyytymisenestolääkityksen tauottaminen ei yleensä ole tarpeen myöskään reisivaltimon kautta pienillä katetreilla (< 8 F) tehtävissä toimenpiteissä. Sen sijaan suuren vuotoriskin toimenpiteissä, joissa käytetään kookkaita katetreja (> 10 F, esimerkiksi koarktaation stenttaus), voidaan trombosyyttiestäjät (klopidogreeli 5 vrk, tikagrelori 3–5 vrk, prasugreeli 7 vrk) ja oraalinen antikoagulaatiohoito tauottaa toimenpidelääkärin harkinnan perusteella (suorat antikoagulantit 1 vrk:n tauko) ennen toimenpidettä.

Transfemoraalisessa TAVI-toimenpiteessä hyytymisenestolääkityksen tauottamiskäytännöt vaihtelevat keskuksittain. Meilahden sairaalassa hoitotasolla (INR < 3,0) olevaa varfariinihoitoa ei tauoteta, mutta suorat antikoagulantit (apiksabaani, edoksabaani, rivaroksabaani ja dabigatraani) tauotetaan 24 tuntia ennen toimenpidettä. Munuaisten vajaatoiminnassa etenkin dabigatraania käyttävillä taukoa voidaan tarvittaessa pidentää. POPular Pause TAVI -tutkimuksessa potilailla, joilla antikoagulaatiohoito tauotettiin lyhyeksi aikaa ennen toimenpidettä, oli vuoden seurannassa vähemmän vuotokomplikaatioita eikä tukosten määrässä ollut eroa (8). Löydöksiä ei ehkä kuitenkaan voi suoraan yleistää koskemaan myös varfariinia, koska tutkimuksessa valtaosalla potilaista oli käytössä suora antikoagulantti.

Pienessä osassa TAVI-toimenpiteistä toimenpidereitti joudutaan preparoimaan kirurgisesti. Sydämen kärjen kautta transapikaalisesti tai suoraan aortan kautta tehtävissä toimenpiteissä vuotovaara on suuri ja vuodot ovat vaikeasti hallittavissa ilman kirurgista interventiota. Näissä toimenpiteissä Meilahdessa on tapana tauottaa suorat antikoagulantit ja varfariini 48 tuntia ennen toimenpidettä. ASAa ei tauoteta, ja ADP-estäjistä klopidogreeli ja tikagrelori pyritään mahdollisuuksien mukaan tauottamaan 5 ja prasugreeli 7 vuorokautta ennen toimenpidettä. Mahdolliseksi vaihtoehtoiseksi toimenpidereitiksi on nousemassa karotisvaltimon ja kirurgisen suonipreparaation kautta tehtävä TAVI (9).

Muissa katetriläppätoimenpiteissä hyytymisenestolääkityksen tauotuksia koskevat ohjeet ovat pääpiirteissään samat kuin transfemoraalisessa TAVIssa, sillä vaikka käytetään laskimoreittiä, ovat katetrikoot suuria (24 F) ja transseptaalipunktio lisää vuotoriskiä. Kiireellisissä tapauksissa toimenpiteeseen voidaan tarvittaessa edetä ilman taukoa.

Pysyvän rytminhallintalaitteen asennus

Monilla tahdistinlaitteen asennukseen tulevilla potilailla on käytössä pysyvä antitromboottinen lääkitys sepelvaltimotaudin takia tai antikoagulaatiohoito eteisvärinän takia. Punktiopaikan ja tahdistintaskun verenvuodon välttämiseksi varfariinihoito oli takavuosina tapana tauottaa 3–4 vuorokaudeksi ja käyttää ns. siltahoitoa pienimolekyylisellä hepariinilla ennen pysyvän tahdistimen asennusta. Tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että siltahoito lisää verenvuotoja verrattuna tauottamattomaan varfariinilääkitykseen (7, 10, 11), minkä vuoksi siitä on luovuttu. Myös varfariinin tauottaminen ilman siltahoitoa on ongelmallista. Kotimaisessa FinPAC-tutkimuksessa varfariinin tauottaminen ei vähentänyt taskuverenvuotoja (7). Tauko voi olla ongelmallinen myös tahdistimen asennuksen kannalta, sillä jos toimenpiteeseen tulevalla potilaalla on kestoltaan epäselvä eteisvärinä ja INR-arvo on lääketauon takia alle 2, rytminsiirtoa ei voida tehdä eikä eteisjohdon tahdistuskynnystä ja tunnistusta tutkia. Lisäksi varfariinin tauottaminen aiheuttaa runsaasti ylimääräistä vaivaa ja kustannuksia potilaille ja avoterveydenhuollolle, koska tauon jälkeen INR-mittauksia täytyy tihentää, kunnes päästään takaisin hoitotasolle.

Nykyään vallitseva käytäntö meillä ja muualla Suomessa on, että hoitotasolla (INR 2–3) tai sen alle olevaa varfariinilääkitystä ei tauoteta ennen tahdistinlaitteen asennusta. Kiireellisissä asennuksissa INR mitataan pikamittarilla ennen toimenpidettä, ja jos se on korkea, varfariinin vaikutus kumotaan antamalla hyytymistekijäkonsentraattia niin, että INR laskee tasolle 2,0–2,5. K-vitamiinin antoa kannattaa välttää, sillä se sekoittaa varfariinihoidon pitkäksi aikaa. Suorien antikoagulanttien etuna varfariiniin verrattuna on lääkevaikutuksen nopea alkaminen ja loppuminen, minkä vuoksi ne voidaan turvallisesti tauottaa lyhyeksi aikaa ennen toimenpidettä. Meilahden sairaalassa suoria antikoagulantteja ja LMWH:ta käyttävillä lääkityksessä pidetään tavallisesti yhden vuorokauden tauko ennen tahdistimen asennusta, ja lääkitys aloitetaan uudelleen viimeistään seuraavana päivänä. Kiireellisissä tapauksissa asennus tehdään ilman lääketaukoa.

Hoitosuositusten mukaan ASAa ja ADP-estäjiä ei tauoteta tahdistimen asennuksen ajaksi, jos niiden aiheena on sepelvaltimostentin asennuksen jatkohoito tai tuore (< 12 kk) valtimotapahtuma tai jos valtimotromboosin vaara on muista syistä poikkeuksellisen suuri. Muissa tapauksissa lääkityksessä voidaan pitää 5 vuorokauden tauko ennen toimenpidettä.

Hyvä toimenpidetekniikka on ensiarvoisen tärkeää, kun asennetaan tahdistinlaitteita antikoaguloiduille potilaille. Suonireitiksi suositellaan v. axillarista tai v. cephalicaa. Aksillarispunktio on turvallisinta tehdä ultraääniohjauksessa, ja ihoviilto kannattaa tehdä niin, että sen kautta voidaan helposti preparoida v. cephalica. Solislaskimon (v. subclavia) punktiota on vältettävä, koska siihen liittyy sekä välittömiä (mm. pneumothorax) että ajan myötä ilmaantuvia komplikaatioita, kuten johdon mekaaninen vaurio. Tahdistintaskun hematooman välttämiseksi tasku pitää tehdä tylpästi preparoimalla, ja ennen haavan sulkua on tärkeää koaguloida mahdolliset vuotokohdat diatermialla. Näyttö tahdistintaskuun laitettavista hyytymistä estävistä paikallisvalmisteista on heikko, eikä niiden rutiininomainen käyttö ole aiheellista. Sen sijaan toimenpiteen jälkeen haavan päälle asetettava painoside on hyödyllinen (5, 12).

Vanhan tahdistinjärjestelmän (johdot ja generaattori) poisto eli ekstraktio on suuren vuotoriskin toimenpide. Sitä ennen sekä antikoagulaatiohoito että tromboosiestäjät pyritään tauottamaan mahdollisuuksien mukaan, eikä toimenpiteen aikana käytetä hepariinia.

Rytmihäiriöiden katetriablaatiohoito

Vakavan verenvuodon vaara on tavanomaisissa katetriablaatiossa niin pieni, että potilaan käyttämää hyytymisenestolääkitystä ei yleensä tarvitse tauottaa toimenpiteen ajaksi (5). Tämä koskee sekä laskimo- ja valtimoteitse että transseptaalisesti tehtäviä toimenpiteitä. Harvemmin tehtävissä epikardiaalisissa toimenpiteissä ablaatiokatetri viedään sydänpussiin tekemällä perikardiumpunktio miekkalisäkkeen vierestä. Tämä voi vaurioittaa pieniä verisuonia pallean seudussa sekä maksaa tai sydäntä, minkä vuoksi yleinen tapa on tauottaa antikoagulaatiohoito vuorokautta ennen toimenpidettä ja mahdollisuuksien mukaan myös antitromboottinen lääkitys ASAa lukuun ottamatta noin 5 vuorokautta ennen toimenpidettä. Hepariini annetaan vasta perikardiumpunktion jälkeen.

Hyytymisenesto katetritoimenpiteen aikana

Moniin katetritoimenpiteisiin liittyy huomattava tukosvaara, minkä vuoksi perioperatiivinen hyytymisenestolääkitys on oleellinen osa hoitoa (ks. taulukot 2–4). Esimerkiksi TAVIssa perioperatiivisen aivoinfarktin riski on keskimäärin 3 % (13). Se liittyy kalkkisesta aorttaläpästä ja aortasta irtoavan trombin, kalkin ja muun kudosmateriaalin emboloitumiseen ja valtimoverenkierrossa käytettävien suurten katetrien trombosoitumiseen. Jälkimmäinen on estettävissä tehokkaasti hyytymistä estävällä lääkityksellä, kuten myös eteisvärinän katetriablaatioon liittyvät tromboemboliset tapahtumat.

Toimenpiteen aikana hyytymiseneston kulmakivi on fraktioimaton hepariini. Hepariini sitoutuu antitrombiini III:een, ja tämä kompleksi inaktivoi useita hyytymistekijöitä, joista tärkeimpänä trombiini ja faktori Xa. Hepariinin alkuannos on painonmukainen (100–250 U/kg), ja toimenpiteen aikana annosta säädetään aktivoidun hyytymisajan eli ACT:n perusteella. ACT-tavoite on yleensä 250–350 sekuntia, mutta se vaihtelee jonkin verran eri toimenpiteissä (ks. tarkemmin alla). Hepariini pidentää ACT:tä, mutta valitettavasti sen perusteella on vaikea arvioida luotettavasti antikoagulaatiohoidon tasoa, koska ACT mittaa vain osaa hyytymisprosessista ja myös monet sairaudet ja lääkkeet pidentävät sitä. Erityisen ongelmallista ACT-mittausten tulkinta on potilailla, joilla on käytössä varfariini, suora antikoagulantti tai LMWH-valmiste. Esimerkiksi enoksapariinia käyttävillä ACT voi olla tavanomaisen hepariiniannoksen jälkeen ”sopivalla” tasolla, mutta samaan aikaan mitatut anti-FXa ja suora trombiinin muodostus viittaavat selvään yliantikoagulaatioon (14, 15). Oman kokemuksemme mukaan terapeuttisen ACT-tason saavuttamiseen eteisvärinän ablaation aikana tarvitaan varfariinia käyttävillä potilailla pienempi annos hepariinia kuin suoraa trombiinin tai tekijä Xa:n estäjää käyttävillä. Suora anti-FXa:n mittaaminen olisi ACT:ta luotettavampi tapa arvioida hepariinin annosvastetta näillä potilailla, mutta valitettavasti pikatestiä intraoperatiiviseen käyttöön ei ole olemassa.

Kliinisessä työssä tulee ajoittain eteen potilaita, joiden hyytymisajan pidentämiseen tarvitaan huomattavan suuria hepariiniannoksia. Ongelmaa kutsutaan hepariiniresistenssiksi. Syynä voi olla veressä kiertävän antitrombiinin liian pieni konsentraatio joko vähentyneestä synteesistä tai liian nopeasta poistumisesta johtuen. Lisäksi on todettu antitrombiinista riippumattomia tekijöitä, kuten muiden proteiinien lisääntynyt hepariinin sitominen tai trombosyyttien funktion muutokset. Teoriassa nitroinfuusio voisi vähentää hepariinin vaikutusta, mutta tutkimustulokset aiheesta ovat ristiriitaisia (16).

Hepariinin vaikutus voidaan kumota antamalla protamiinisulfaattia hitaana laskimoinjektiona noin 10 minuutin kuluessa enintään 50 mg (5 ml) kerralla. Yksi millilitra (10 mg) protamiinia neutraloi 1400 yksikköä hepariinia. Nyrkkisääntö on, että 1 mg (0,1 ml) protamiinia per 100 IU hepariinia kumoaa hepariinin vaikutuksen kokonaan, jos hepariinin antamisesta on alle 15 minuuttia. Hepariinin puoliintumisaika on keskimäärin noin 90 minuuttia (30–120 min), joten jos hepariinin antamisesta on kulunut yli 15 minuuttia, kumoamiseen tarvittava protamiiniannos pienenee. Pienimolekyylisten hepariinien vaikutus voidaan kumota protamiinilla vain osittain, eikä neutralisointivaikutus tehostu, vaikka protamiinia annettaisiin suositusannoksia enemmän.

Taulukko 3. Tukosvaara ja toimenpiteen aikaisen antikoagulaatiohoidon tarve tahdistintoimenpiteissä.

Toimenpidekohde	Tukosvaara	Vuotovaara	Perioperatiivinen hyytymisenestolääkitys
Hidaslyöntisyystahdistin (AAI, VVI, DDD) tai johtoratatahdistin	Pieni	Pieni	Ei hepariinia toimenpiteen aikana. ASA ja ADP-estäjien käytössä mahdollisuuksien mukaan 5 vrk:n tauko. Ei taukoa hoitotasolla tai sen alapuolella olevassa varfariinihoidossa. Vuorokauden tauko suorien antikoagulanttien ja LMWH annostelussa*. Ei rutiininomaista hyytymisenestolääkitystä toimenpiteen jälkeen, mutta mahdollisesti tauolla olleet antitromboottiset lääkkeet aloitetaan uudestaan mahdollisimman pian.
Rytmihäiriötahdistin (VVI ja DDD)	Pieni	Pieni	
Vajaatoimintatahdistin (CRT-P ja CRT-D)	Pieni	Kohtalainen	
Johdoton tahdistin	Kohtalainen	Suuri	
Subkutaaninen ICD	Erittäin pieni	Pieni	
Ekstravaskulaarinen ICD	Pieni	Suuri	
Tahdistinjärjestelmän ekstraktio	Pieni	Suuri	

AAI = eteistahdistin, VVI = kammiotahdistin, DDD = fysiologinen tahdistin, CRT-P = vajaatoimintatahdistin, CRT-D = vajaatoiminta-ICD, ICD = rytmihäiriötahdistin.

*Munuaisten vajaatoiminnassa voidaan tarvita pidempää taukoa (ks. valmistajan ohjeet). LMWH = pienimolekyylinen hepariini.

Rakenteellisiin sydänvikoihin kohdistuvat katetritoimenpiteet

Rakenteellisiin sydänvikoihin kohdistuvissa katetritoimenpiteissä (katetriläpät, klipsihoito ja eteiskorvakkeen sulku) hepariinin alkuannos on 100 U/kg, ja toimenpiteen aikana hepariinin annosta säädetään ACT-mittausten mukaan niin, että ACT:n tavoitetaso on 250–300 sekuntia. Meilahden sairaalassa suuren vuotoriskin rakenteellisissa toimenpiteissä rutiinimenettelynä on kumota hepariinin vaikutus antamalla protamiinia suonten sulkuvaiheessa, ellei tukosvaara ole poikkeuksellisen suuri. Tutkimustiedon valossa tästä saattaa olla hyötyä vuotokomplikaatioiden vähentämisessä erityisesti TAVI-toimenpiteissä (17).

Tahdistinlaitteiden asennus

Tahdistintaskun hematooman ja punktiokomplikaatioiden välttämiseksi laskimoteitse asennettavien rytminhallintalaitteiden (tavanomainen hitaan sykkeen tahdistin, rytmihäiriötahdistin, vajaatoimintatahdistin ja johtoratatahdistin) (18) asennuksessa ei anneta hepariinia eikä muutakaan hyytymisenestolääkitystä (5, 12). Hyytymisenestolääkitystä ei käytetä myöskään subkutaanisen tai ekstravasaalisen rytmihäiriötahdistimen, johdottoman tahdistimen eikä rytmivalvurin asennuksessa.

Rytmihäiriön katetriablaatiohoito

Rytmihäiriöiden katetriablaatiohoidossa perioperatiivisen antikoagulaatiohoidon tarve riippuu ablaatiokohteesta (taulukko 3). Tavanomaisessa elektrofysiologisessa tutkimuksessa ja sydämen oikeanpuoleisten rytmihäiriöiden (eteis-kammiosolmukkeen kiertoaktivaatiotakykardia, oikeanpuoleinen oikorata, oikean eteisen takykardia, oikean kammion lisälyönnit tai takykardia) katetriablaatiossa tukosvaara on erittäin pieni, eikä toimenpiteen aikana tarvitse antaa hepariinia tai muuta verenhyytymistä estävää lääkitystä. Sydämen vasemmalle puolelle kohdistuvien toimenpiteiden aikana annetaan hepariinia aluksi 5000–10000 U (100 U/kg), ja toimenpiteen aikana sitä annetaan lisää noin 30 minuutin välein niin, että ACT pysyy yli 250 sekunnissa (19). Jos ACT on toimenpiteen lopussa korkea (yli 350–400 s), osa hepariinin vaikutuksesta voidaan kumota protamiinilla.

Eteisvärinän katetriablaatiohoito kohdistuu vasempaan eteiseen keuhkolaskimoiden suualueella, minkä vuoksi tukosvaara on niin suuri, että riskitekijöistä riippumatta kaikilla toimenpiteeseen tulevilla potilailla on oltava käytössä oraalinen antikoagulaatiohoito vähintään 3 vuorokauden ajan ennen toimenpidettä (2–4). Antikoagulaatiohoitoa ei tauoteta toimenpiteen ajaksi, ja toimenpiteen alussa joko ennen transseptaalipunktiota tai heti sen jälkeen annetaan hepariinia 100 U/kg. ACT tarkistetaan ensimmäisen kerran 10–15 minuutin kuluttua, ja tavoitteena on, että ACT on koko toimenpiteen ajan yli 300 sekuntia (3).

Tyypillisen eteislepatuksen ablaatio voidaan tehdä sinusrytmissä oleville potilaille ilman edeltävää oraalista antikoagulaatiohoitoa (19). Tällöin toimenpiteen yhteydessä on kuitenkin tärkeää käyttää hepariinia painonmukaisella annoksella (100 U/kg). Hepariinia annetaan myös, jos varfariini ei ole hoitotasolla tai potilas ei ole käyttänyt suoraa antikoagulanttia säännöllisesti. Jos rytminä on eteislepatus (tai eteisvärinä) ja antikoagulaatiohoito ei ole käytössä tai se ei ole hoitotasolla, sydämen sisäinen trombi on suljettava pois ennen ablaatiota tekemällä joko sydämen kaikututkimus ruokatorven kautta tai sydämen tietokonetomografia.

Postoperatiivinen hyytymisenesto katetritoimenpiteissä

Postoperatiiviset tukokset liittyvät toisaalta potilaan perussairauksiin ja toisaalta toimenpiteessä asennettujen läppien, sulkulaitteiden tai muiden keinomateriaalien trombosoitumiseen. Tukoksille altistavat perussairaudet, kuten eteisvärinä ja hyytymissairaudet, edellyttävät yleensä pysyvää antikoagulaatiohoitoa, mutta laitetromboosin estämiseen saattaa riittää lyhytkestoinen, muutaman kuukauden mittainen antitromboottinen lääkitys toimenpiteen jälkeen (ks. tarkemmin alla). Toimenpiteen jälkeen aiemmin käytössä ollut antit-

Taulukko 4. Tukosvaara ja antikoagulaatiohoidon (AK-hoidon) tarve katetriablaatiotoimenpiteissä.

Ablaatiokohde	Tukosvaara	Vuotovaara	Toimenpiteen aikainen AK-hoito	Pysyvän AK-hoidon tarve
AVNRT	Hyvin pieni	Pieni	Ei rutiininomaista antikoagulaatiota	Ei rutiininomaista tarvetta
AVRT	Hyvin pieni	Pieni	Oikeanpuoleinen oikorata: ei AK-hoitoa Vasemmanpuoleinen oikorata: hepariini (ACT > 250–300 s)	Ei rutiininomaista tarvetta
Eteistakykardia	Pieni	Pieni	Oikeanpuoleinen ablaatio: ei AK-hoitoa Vasemmanpuoleinen ablaatio: hepariini (ACT > 250–300 s)	Ei rutiininomaista tarvetta
Eteisvärinä	Suuri	Kohtalainen	Oraalinen antikoagulaatio tauotta vähintään 3 viikon ajan ennen toimenpidettä (suora antikoagulantti ensisijainen) ja toimenpiteen aikana hepariini (ACT > 300–350 s)	Oraalinen AK-hoito 2–3 kk, minkä jälkeen jatko CHA_2DS_2VA-pisteytyksen mukaan
Poikkeava eteislepatus	Kohtalainen tai suuri	Kohtalainen	Oraalinen antikoagulaatio tauotta vähintään 3 viikon ajan ennen toimenpidettä ja toimenpiteen aikana hepariini (ACT > 300–350 s)	Oraalinen AK-hoito 2–3 kk, minkä jälkeen jatko CHA_2DS_2VA-pisteytyksen mukaan*
Tyypillinen eteislepatus	Kohtalainen	Kohtalainen	Hepariini (ACT > 250–300 s), jos ei pysyvää antikoagulaatiohoitoa	Arvioidaan CHA_2DS_2VA-pisteytyksen avulla
RVOT-lisälyönnit tai takykardia	Pieni	Pieni	Ei rutiininomaista antikoagulaatiota	Ei rutiininomaista tarvetta
LVOT-lisälyönnit tai takykardia	Kohtalainen	Kohtalainen	Hepariini (ACT > 250–300 s)	Ei rutiininomaista tarvetta
Rakenteelliseen sydänvikaan liittyvä VT	Suuri	Kohtalainen	Hepariini (ACT > 300–350 s)	Ei rutiininomaista tarvetta**
Epikardiaalinen ablaatio	Hyvin pieni	Suuri	Ei antikoagulaatiohoitoa	Ei rutiininomaista tarvetta

AVNRT = eteis-kammiosolmukkeen kiertoaktivaatiotakykardia, AVRT = oikorataan pohjautuva eteis-kammiokiertoaktivaatiotakykardia, LVOT = vasemman kammion ulosvirtauskanava, RVOT = oikean kammion ulosvirtauskanava, ACT = activated clotting time.

*Vaikeisiin synnynnäisiin sydänvikoihin liittyvässä poikkeavassa eteislepatuksessa antikoagulaatiohoitoa jatketaan yleensä pysyvästi.

**Pysyvä antikoagulaatiohoito voi olla aiheellinen, jos todetaan laaja aneurysma tai vasemmassa kammiossa on ollut trombi.

romboottinen lääkitys aloitetaan uudelleen mahdollisimman pian.

TAVI

TAVI-läpissä on todettu hieman enemmän subkliinistä tietokonetomografiatutkimuksessa todettavaa trombosoitumista (HALT, *hypoattenuated leaflet thickening*) verrattuna kirurgisiin bioläppiin. HALT-tromboosia esiintyy useammin trombosyyttiestäjiä käyttävillä kuin antikoaguloiduilla potilailla. Tutkimuksissa tähän ei kuitenkaan ole liittynyt kliinisesti merkittävää läpän dysfunktiota eikä suurentunutta aivoinfarktin tai muiden tukoskomplikaatioiden vaaraa (20, 21). Viimeaikaiset tutkimustulokset puoltavat pysyvää ASA-lääkitystä (100 mg/vrk) TAVIn jälkeen potilailla, joilla ei ole muuta syytä pysyvälle antikoagulaatiohoidolle. Klopidogreelin käytöstä ASAn sijaan tai sen rinnalla ei ole näyttöä (22). Toisaalta muun syyn takia (esim. eteisvärinä tai keuhkoembolia) käytössä oleva antikoagulaatio on riittävä myös bioläpän trombosoitumisen eston kannalta. Trombosyyttiestäjän liittäminen antikoagulaatiohoitoon ei vähennä tromboembolisia tapahtumia mutta lisää vuoto-ongelmia (23). Varfariinia ja suoria antikoagulantteja vertailevien tutkimusten tulokset ovat ristiriitaisia, joten TAVIn jälkeen lienee turvallisinta jatkaa aikaisemmin käytössä olleella valmisteella.

Eteis-kammioläppien katetriasennukset

Mitraali- ja trikuspidaaliläppien katetrihoito on laajeneva toimenpidekardiologian ala. Eteisten matalasta paineesta ja hitaasta virtauksesta sekä läppien suuresta koosta johtuen nämä läpät ovat alttiimpia tromboosille kuin TAVI-läpät. Pienissä tutkimuksissa katetriläpän trombosoitumisen riski on katetriläpän mallista ja aineistosta riippuen ollut 6–10 % (24). Suomessa katetriteitse asennettavia eteis-kammioläppiä on asennettu yleisimmin degeneroituneisiin kirurgisiin bioläppiin (”*valve-in-valve*”). Eteis-kammiopositiossa *valve-in-valve*-toimenpiteen jälkeen pallolaajennettavissa läpissä on pitkäaikaisseurannassa todettu trombosoitumista jopa 11 prosentilla vuoden kuluessa toimenpiteestä (24), minkä vuoksi mitraali- tai trikuspidaalipositioon asennetun katetriläpän jatkohoidoksi suositellaan pysyvää antikoagulaatiohoitoa. Kliinisessä työssä on käytetty ensisijaisesti varfariinia (INR 2–3).

Mitraali- ja trikuspidaaliläpän klipsaus

Katetriteitse asennettavat klipsit ovat vakiinnuttaneet asemansa degeneratiivisen ja funktionaalisen mitraalivuodon hoidossa potilailla, joiden leikkausriski arvioidaan liian suureksi. Trikuspidaalivuodossa oikein valituilla potilailla klipsihoito helpottaa oireita.

Pitkäaikaisessa seurannassa laitetromboosin esiintyvyys klipsihoidon jälkeen on ollut alle 1 % 3–5 vuoden seurannassa (25, 26). Mitraaliläpän klipsihoidon jälkeen postoperatiivisen aivoinfarktin riski on 30 päivän seurannassa noin 1 % ja 5 vuoden seurannassa 10–12 % (27). Aivoinfarktit liittyvät vahvasti potilaiden perussairauksiin. Jos potilaalla on ollut käytössä pysyvä antikoagulaatiohoito ennen toimenpidettä esimerkiksi eteisvärinän takia, sitä jatketaan postoperatiivisesti samalla valmisteella. Niissä harvoissa tapauksissa, joissa antikoagulanttia ei ole käytössä, aloitetaan pysyvä ASA-lääkitys (100 mg x 1).

Eteiskorvakkeen sulku

Antitromboottinen hoito eteiskorvakkeen sulun jälkeen on erittäin haastavaa. Eurooppalaisten hoitosuositusten mukaan eteiskorvakkeen sulkua voidaan käyttää oraalisen antikoagulaatiohoidon vaihtoehtona suuressa tukosvaarassa olevilla potilailla, jotka eivät aiemmin todettujen vakavien vuotokomplikaatioiden tai poikkeuksellisen korkean vuotoriskin vuoksi siedä pysyvää antikoagulaatiohoitoa (2). Toisaalta toimenpiteeseen liittyy 4–6 prosentilla vakavia vuotokomplikaatioita, kuten verenvuoto sydänpussiin tai pistopaikan verenvuoto (28).

Toimenpiteen jälkeen tasapainotellaan tukos- ja vuotovaaran välillä. Laitetromboosia esiintyy 2–5 prosentilla potilaista, ja noin 75 prosenttia laitetrombooseista ilmaantuu 90 päivän kuluessa laitteen asennuksesta. Myös merkittävä laitteen ohivuoto (yli 5 mm:n kanta kaikututkimuksessa), jota esiintyy arviolta vähintään 0,7 prosentilla potilaista, on huomattava kliininen ongelma. Laitetromboosi ja ohivuoto altistavat aivoinfarktille, mistä johtuen eteiskorvakkeen sulku ei täysin poista antitromboottisen lääkityksen tarvetta ja myös suuressa vuotovaarassa olevilla potilailla joudutaan käyttämään veren hyytymistä estävää lääkitystä ainakin ohimenevästi.

Eteiskorvakkeen sulun jälkeinen optimaalinen antitromboottinen lääkitys on edelleen epäselvä. Jos pysyvä antikoagulaatiohoito on vuotovaaran vuoksi vasta-aiheinen, postoperatiivisesti yleisimmät vaihtoehdot ovat joko DAPT (ASA + klopidogreeli) 3 kuukauden ajan ja sen jälkeen ASA 100 mg vuorokaudessa 12 kuukauden ajan tai pysyvänä tai hyvin suuren vuotoriskin potilailla pelkkä ASA-monoterapia. Monoterapiaa on tutkittu vähän, mutta pohjoismaisen rekisteriaineiston perusteella se on kuitenkin yleinen hoitovaihtoehto eikä assosioidu huonompaan tulokseen 2 vuoden seurannassa (29).

Viime aikoina on tutkittu aktiivisesti myös suoria antikoagulantteja, ja alustavien tutkimusten perusteella toimenpiteen jälkeen 3–6 kuukautta kestävä suora antikoagulaatiohoito vaikuttaa lupaavalta (24). Tutkimusten kannalta ongelmallista on ollut laitetromboosin ja muiden päätetapahtumien suhteellisen pieni esiintyvyys, minkä vuoksi pienissä ja lyhytkestoisissa tutkimuksissa absoluuttiset erot jäävät pieniksi eikä tutkimusten voima ole riittänyt osoittamaan eroa hoitojen välillä. Jos antikoagulaatiohoidolle ei ole vasta-aihetta, se on tehokkaampi vaihtoehto kuin ASA tai klopidogreeli myös eteiskorvakkeen sulun jälkeen.

Tahdistinasennus

Pysyvän tahdistimen asennukseen ei liity merkittävää tukosvaaraa, eikä sen jälkeen tarvita antitromboottista lääkitystä, ellei sille ole muuta aihetta. Mikäli potilaalla on tuoreen sepelvaltimotapahtuman takia käytössä ASA, ADP-estäjä tai molemmat, niiden käyttöä jatketaan keskeytyksettä, ellei ilmaannu vuotokomplikaatioita. Myös varfariinia jatketaan keskeytyksettä. Jos suora antikoagulantti on tauotettu, sen käyttö aloitetaan uudestaan heti hemostaasin varmistuttua joko samana (kaksi kertaa päivässä otettavat valmisteet) tai seuraavana päivänä (kerran päivässä otettavat valmisteet). Jos varfariini on jostain syystä ollut tauolla toimenpiteen aikana, myös se aloitetaan uudelleen mahdollisimman pian ja hyytymiskokeiden seurantaa tehostetaan, kunnes INR-on jälleen hoitotasolla (5, 12).

Rytmihäiriöiden katetriablaatio

Elektrofysiologisen tutkimuksen sekä SVT:n ja terveen sydämen kammiolisälyöntien tai kammiotakykardian katetriablaatiohoidon jälkeen antitromboottisen hoidon tarve arvioidaan potilaan muiden sairauksien perusteella. Pysyvä trombosyyttiestäjälääkitys voi olla aiheellinen valtimotaudin takia ja antikoagulaatiohoito esimerkiksi eteisvärinän tai toistuvien laskimotukosten takia. Takavuosina oli tapana aloittaa ASA kuukauden ajaksi vasemmanpuoleisen oikoradan tai fokaalisen eteistakykardian ablaation jälkeen. Siitä ei kuitenkaan ole osoitettu olevan merkittävää hyötyä, ja käytännöstä on luovuttu lähes kokonaan (19). Rakenteellisiin sydänsairauksiin liittyvän kammiotakykardian ablaatiohoidon jälkeen antikoagulaatiolääkityksen tarve riippuu potilaan perussairauksista. Aiemmin käytössä ollutta antitromboottista lääkitystä jatketaan entiseen tapaan.

Hoitosuositusten mukaan oraalista antikoagulaatiohoitoa jatketaan eteisvärinän katetriablaation jälkeen hoidon tuloksesta riippumatta kaikilla potilailla vähintään 2 kuukauden ajan, minkä jälkeen antikoagulaatiohoidon tarve arvioidaan CHA_2DS_2VA-pisteytyksen avulla (2–4). Pienen ja keskisuuren riskin potilailla (CHA_2DS_2VA 0–1) antikoagulaatiohoito voidaan lopettaa 8 viikon kuluttua ablaatiosta, jos sinusrytmi näyttää pysyvän. Jos toimenpiteen jälkeen esiintyy edelleen eteisvärinää tai eteislepatusta ja harkitaan uusinta-ablaatiota, antikoagu-

laatiohoitoa kannattaa yleensä jatkaa uusintatoimenpiteeseen asti. Suuren riskin potilaille suositellaan pysyvää antikoagulaatiohoitoa (2–4), vaikka onnistunut ablaatio näyttää vähentävän tukosvaaraa (30). Tosin vastikään julkaistun satunnaistetun tutkimuksen mukaan eteisvärinän katetriablaatiohoidon yhteydessä tehty eteiskorvakkeen sulku vähensi verenvuodon vaaraa antikoagulaatioon verrattuna mutta ei lisännyt tukosvaaraa (31). Tutkimuksessa oli kuitenkin monia heikkouksia, ja asiasta kaivataan lisätietoa. Jos potilaalla on mekaaninen tekoläppä tai vaikea mitraaliläpän ahtauma, pysyvä varfariinihoito on aiheellinen ablaation tuloksesta ja muista tukosvaaratekijöistä riippumatta. Pysyvä hoito suoralla antikoagulantilla (tai varfariinilla) on aiheellinen myös hypertrofiseen kardiomyopatiaan liittyvässä eteisvärinässä.

Tyypillisen eteislepatuksen katetriablaation tulokset ovat erinomaisia (uusiutumisvaara alle 10%), mutta monilla potilailla todetaan toimenpiteen jälkeen eteisvärinää. Tästä johtuen pysyvän antikoagulaatiohoidon tarve arvioidaan CHA_2DS_2VA-pisteytyksen avulla, kuten eteisvärinässäkin (4). Vaikeisiin synnynnäisiin sydänvikoihin liittyvässä poikkeavassa eteislepatuksessa tukosvaara on ilmeisesti suurempi kuin pelkän CHA_2DS_2VA-pisteytyksen perusteella olisi odotettavissa, ja näillä potilailla antikoagulaatiohoitoa jatketaan yleensä pysyvästi.

Lopuksi

Toimenpidekardiologiassa joudutaan jatkuvasti tasapainoilemaan tukos- ja vuotovaaran välillä. Tavoitteena on valita ja mitoittaa antitromboottinen lääkitys niin, että hoito estää tukoksia mutta ei lisää verenvuotokomplikaatiota liikaa. Tämä edellyttää tiivistä yhteistyötä toimenpidelääkäreiden ja hyytymisasiantuntijoiden välillä. ■

Viitteet

1. Raatikainen MJP. Oraalinen antikoagulaatiohoito sydänsairauksissa. Suom Lääkäril. 2019;74(8):443-8.
2. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV ym. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024;45(36):3314-414.
3. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J ym. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Europace. 2024;26(4).
4. Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2025 (viitattu pp.kk.vvvv). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi.
5. Burri H, Starck C, Auricchio A ym. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). Europace. 2021;23(7):983-1008.
6. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S ym. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2015;373(9):823-33.
7. Airaksinen KE, Korkeila P, Lund J ym. Safety of pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator implantation during uninterrupted warfarin treatment--the FinPAC study. Int J Cardiol. 2013;168(4):3679-82.
8. van Ginkel DJ, Bor WL, Aarts HM ym. Continuation versus Interruption of Oral Anticoagulation during TAVI. N Engl J Med. 2025;392(5):438-49.
9. Sherwood M, Allen K, Dahle T ym. SCAI Expert Consensus Statement on Alternative Access for Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. 2025 (painossa).
10. Birnie DH, Healey JS, Wells GA ym. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. N Engl J Med. 2013;368(22):2084-93.
11. Sant'anna RT, Leiria TL, Nascimento T ym. Meta-analysis of continuous oral anticoagulants versus heparin bridging in patients undergoing CIED surgery: reappraisal after the BRUISE study. Pacing Clin Electrophysiol. 2015;38(4):417-23.
12. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB ym. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J. 2021;42(35):3427-520.
13. Muralidharan A, Thiagarajan K, Van Ham R ym. Meta-Analysis of Perioperative Stroke and Mortality in Transcatheter Aortic Valve Implantation. Am J Cardiol. 2016;118(7):1031-45.
14. Drouet L, Bal dit Sollier C, Martin J. Adding intravenous unfractionated heparin to standard enoxaparin causes excessive anticoagulation not detected by activated clotting time: results of the STACK-on to ENOXaparin (STACKENOX) study. Am Heart J. 2009;158(2):177-84.
15. Linkins LA, Julian JA, Rischke J ym. In vitro comparison of the effect of heparin, enoxaparin and fondaparinux on tests of coagulation. Thromb Res. 2002;107(5):241-4.
16. Finley A, Greenberg C. Review article: heparin sensitivity and resistance: management during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg. 2013;116(6):1210-22.
17. Al-Kassou B, Veulemans V, Shamekhi J ym. Optimal protamine-to-heparin dosing ratio for the prevention of bleeding complications in patients undergoing TAVR-A multicenter experience. Clin Cardiol. 2023;46(1):67-75.
18. Koivisto UM, Junttila J, Karvonen J. Sydämentahdistimet - millaisia, keille ja mitä kliinikon tulee huomioida? Duodecim. 2020;136(17):1905-14.
19. Sticherling C, Marin F, Birnie D ym. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Europace. 2015;17(8):1197-214.
20. Collet JP, Van Belle E, Thiele H ym. Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial. Eur Heart J. 2022;43(29):2783-97.
21. Moscarelli M, Prestera R, Pernice V ym. Subclinical Leaflet Thrombosis Following Surgical and Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. Am J Cardiol. 2023;204:171-7.
22. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F ym. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43(7):561-632.
23. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R ym. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. N Engl J Med. 2020;382(18):1696-707.

24. Guedeney P, Rodés-Cabau J, Ten Berg JM ym. Antithrombotic therapy for transcatheter structural heart intervention. EuroIntervention. 2024;20(16):972-86.
25. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT ym. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;379(24):2307-18.
26. Nickenig G, Lurz P, Sorajja P, von Bardeleben RS ym. Percutaneous Edge-to-Edge Repair for Tricuspid Regurgitation: 3-Year Outcomes From the TRILUMINATE Study. JACC Cardiovasc Interv. 2024;17(18):2113-22.
27. Praz F, Vahanian A. Stroke After Mitral TEER: A Grain of Sand in the Stapler? JACC Cardiovasc Interv. 2023;16(12):1460-2.
28. Osmancik P, Herman D, Neuzil P ym. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2020;75(25):3122-35.
29. Nielsen-Kudsk JE, Korsholm K, Damgaard D ym. Clinical Outcomes Associated With Left Atrial Appendage Occlusion Versus Direct Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(1):69-78.
30. Akerström F, Hutter J, Charitakis E ym. Association between catheter ablation of atrial fibrillation and mortality or stroke. Heart. 2024;110(3):163-9.
31. Wazni OM, Saliba WI, Nair DG ym. Left Atrial Appendage Closure after Ablation for Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2024.

Sidonnaisuudet

- Mikko Jalanko: luentopalkkio (Edwards Lifesciences, Medtronic Oy), kliininen kouluttaja (proktoritoiminta, Abbott Medical Finland Oy).
- Pekka Raatikainen: luentopalkkio (Biosense-Webster), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Kustannus Oy Duodecim), osakkeet (Orion Pharma), luottamustoimi (Valviran pysyvä asiantuntija), apuraha (Biosense-Webster, Sydäntutkimussäätiö).

Perioperatiivinen hyytymislääkityksen tauottaminen

Tuomas Kiviniemi, professori, kardiologian erikoislääkäri, Tyks Sydänkeskus ja Turun yliopisto
Minna Ilmakunnas, LT, anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, Hus Leikkaussalit ja tehohoito ja Helsingin yliopisto
Juhani Airaksinen, emeritusprofessori, kardiologian erikoislääkäri, Tyks Sydänkeskus ja Turun yliopisto

Tiivistelmä

Hyytymisenestolääkitys on yleistä potilailla, joille tehdään leikkaus tai toimenpidehoito. Lääkityksen indikaatio, toimenpiteen luonne ja potilaasta riippuvat tekijät määrittävät lääkityksen jatkamista tai tauottamista. Neurokirurgiassa, jossa hemostaasin on oltava hyvä koko toimenpiteen ajan, tai vatsan alueen ja sydänkirurgiassa, jossa leikkauksen jälkeisen vuodon tyrehdyttäminen esimerkiksi kompressiolla on hankalaa, hyytymisenestolääkitys toteutetaan eri tavalla kuin pinnallisissa iho- tai hammastoimenpiteissä tai sydäntoimenpiteissä. Pienen vuotoriskin toimenpiteissä voidaan yleensä edetä tauottamattomalla hoidolla. Asetyylisalisyylihapon tauotus on harvoin tarpeen, mutta suorat antikoagulantit usein tauotetaan suunnitelluissa toimenpiteissä niiden lyhyen ja ennakoitavissa olevan puoliintumisajan mukaisesti.

Johdanto

Erilaiset antitromboottiset hoidot ovat olennainen osa useimpien sydänsairauksien hoitoa, ja niiden käyttö on vähitellen vakiintunut myös erilaisissa sydäntoimenpiteissä. Sepelvaltimotoimenpiteissä tarvitaan riittävän tehokasta verihiutalelääkitystä ja antikoagulaatiota ehkäisemään toimenpiteeseen liittyviä hyytymäkomplikaatioita. Vielä 20 vuotta sitten antikoagulaatiohoidon (varfariini) tauotukset ja hepariineilla tapahtuva siltahoito olivat suositeltu menettelytapa useimmissa sydäntoimenpiteissä, vaikka menettelyn hyödyistä ei ollut tieteellistä näyttöä. Vakiintuneiden dogmien kumoaminen on hankalaa, mutta vähitellen kertyneen tutkimustiedon perusteella sepelvaltimo- ja muutkin sydäntoimenpiteet tehdään nykyisin joko ilman käytössä olevan antikoagulaatiohoidon taukoja tai hyvin lyhyen tauon aikana ilman siltahoitoja. Tauottamaton hoito on useimmissa tapauksissa turvallisin vaihtoehto, joskin tuoreessa satunnaistetussa tutkimuksessa siihen liittyi määrällisesti hieman enemmän vuotokomplikaatioita TAVI-toimenpiteen yhteydessä (1). Tässä katsauksessa keskitytään muihin kuin sydän- ja verisuoniteitse tehtäviin katetritoimenpiteisiin, jolloin perustilanne on erilainen. Antitromboottiset hoidot eivät ole oleellinen osa toimenpiteen turvallista toteuttamista, vaan ne lisäävät toimenpiteen vuotovaaroja ja hoidon tauot puolestaan perustautiin liittyviä tromboottisia ja tromboembolisia komplikaatioita, joiden ehkäisyyn potilas käyttää lääkitystä.

> Asetyylisalisyylihapon tauotus on harvoin tarpeen, mutta suorat antikoagulantit usein tauotetaan suunnitelluissa toimenpiteissä niiden lyhyen ja ennakoitavissa olevan puoliintumisajan mukaisesti.

Antitromboottiset hoidot yleisiä leikkaukseen tulevilla potilailla

Suomessa on tällä hetkellä yli 200 000 suorien antikoagulanttien käyttäjää ja noin 50 000 potilasta käyttää varfariinia (2). Noin 70 000 potilasta saa puolestaan korvauksia verihiutaleestäjien käytöstä. Osalla on käytössä verihiutaleiden kaksoisestolääkitys sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. Eteisvärinä on yleisin antikoagulaatiohoidon aihe, ja joka kuudennelle antikoagulaatiohoitopotilaalle tehdään jokin vuodolle altistava kajoava toimenpide tai leikkaus vuoden kuluessa (3–9).

Vuoto- ja hyytymiskomplikaatioriskien arvioinnin yleisperiaatteita

Toimenpideläkäri painottaa ratkaisuissaan toimenpiteen onnistumista, ja hyytymistä estävät lääkkeet lisäävät valitettavasti leikkauksen vuotovaaroja. Vuoto-ongelmat näkyvät usein jo leikkauksen aikana tai välittömästi sen jälkeen mutta ovat useimmiten hallittavissa ilman pysyviä haittoja. Toimenpiteet suurentavat jonkin verran myös tromboottisten tapahtumien, etenkin aivoinfarktin, riskiä. Ne ilmaantuvat usein vasta muutaman päivän kuluttua toimenpiteestä eivätkä välttämättä tule toimenpideläkäriin tietoon mutta voivat aiheuttaa potilaalle pysyvän invaliditeetin (10–11). Ennen suorien antikoagulanttien käyttöönottoa 6 % eteisvärinäpotilaiden iskeemisistä aivoinfarkteista ja 2,9 % kallonsisäisistä verenvuodoista ilmeni kuukauden kuluessa leikkaustoimenpiteistä (10). Suuri osa aivoinfarkteista liittyi tarpeettomaan varfariinitaukoon, ja verenvuotojen taustalla oli usein siltahoito.

Leikkaukseen liittyvä hyytymisriski riippuu tavanomaiseen tapaan potilaan ja taudin ominaisuuksista, joskin leikkausvaurio lisää hyytymistaipumusta tilapäisesti. Eteisvärinäpotilaan riskiä arvioidaan tavanomaiseen tapaan CHA_2DS_2VA-pisteillä ja eteisvärinätaakalla. Jos riskipisteitä on vähän ja/tai jos kohtauksittaisessa eteisvärinässä edellisestä kohtauksesta on kuukausia, on tromboembolian riski hyvin

pieni lyhyen antikoagulaation tauonkin aikana. Toisaalta kardioversion tai spontaanin rytmin kääntymisen jälkeen hyytymäriski on moninkertainen 1–2 viikon ajan, eikä elektiivisiä toimenpiteitä ja antikoagulaation taukoja kannata ajoittaa tuohon ajankohtaan. Potilaan yleistä vuotovaaraa arvioitiin pitkään HAS-BLED-pisteillä, joiden osuvuus vuotoriskiarviossa on osoittautunut varsin huonoksi, ja riskiarvio perustuu nykyisin yksilölliseen vaaratekijöiden huomioimiseen. Taulukoissa 1 ja 2 on esitetty potilaan vuoto- ja hyytymisriskiä lisääviä tekijöitä. Muokattavissa olevien vuotoriskitekijöiden hoitaminen on tärkeää.

TAULUKKO 1. Potilaan vuotoriskiä lisääviä tekijöitä.

Aiempi vakava verenvuoto
Muu yleistynyt vuototaipumus, kuten trombosyyttien toimintahäiriöt
Paikallishemostaasin häiriö (aivometastaasit, muut metastaasit, verisuonimalformaatiot, amyloidoosi, kollagenoosi ym.)
Perinnöllinen vuototaipumus (von Willebrandin tauti, hemofiliat)
Myeloproliferatiiviset taudit (essentielli trombosytemia, polysytemia vera)
Trombosytopenia < 80 x 10^9/l
Raudanpuuteanemia, Hkr < 30 %
Munuaisten vajaatoiminta, eGFR < 50 ml/min
Hypoalbuminemia alle 30 g/l
Maksan vajaatoiminta
Hallitsematon korkea verenpaine
Ikä yli 70 v.
Alipaino, hauraus, vajaaravitsemus
Vaikea sydämen vajaatoiminta

Toimenpidetyyppi vaikuttaa oleellisesti siihen liittyvään verenvuotovaaraan ja jonkin verran myös hyytymäkomplikaatioiden ilmaantumiseen. Toimenpiteet onkin jaettu vuotovaaran perusteella erittäin pienen, pienen–kohtalaisen ja suuren vuotoriskin toimenpiteisiin (taulukko 3) (6, 9). Potilas- ja toimenpidekohtaisen riskiarvion perusteella voidaan jatkaa hyytymisenestohoitoa ilman keskeytystä tai tauottaa hoito (6, 9). Monissa yleislääkärin tekemissä toimenpiteissä on erittäin pieni vuotoriski, jolloin lääketaukoja ei suositella eli ne voidaan tehdä ilman verihiutale-estäjän tai antikoagulaatiohoidon taukoja. Yleensä antikoagulaatiohoidossa jätetään tuolloin vain toimenpideaamun tabletti ottamatta ja toimenpide tehdään 12–24 tuntia viimeisen lääkeannoksen jälkeen. Varfariinihoidossa on luonnollisesti tarkastettava ennen toimenpidettä, ettei INR ole hoitoalueen yläpuolella.

Antitromboottisten lääkkeiden perioperatiivinen käyttö

Asetyylisalisyylihappo

Asetyylisalisyylihapon vaikutus kestää verenkierrossa noin 5–7 päivää tauotuksen jälkeen ja hiipuu sitä mukaa kuin luuytimessä muodostuu uusia asetyylisalisyylihappokäsittelemättömiä verihiutaleita. Cochrane-katsauksessa asetyylisalisyylihapon tauottamisen ja tauottamattoman asetyylisalisyylihapon käytön välillä ei havaittu eroa kuolleisuudessa tai verenvuodoissa ei-sydänkirurgisissa toimenpiteissä, jotka tehtiin yleisanestesiassa, spinaalipuudutuksessa tai paikallispuudutuksessa (12). Sydän- ja verisuonikirurgiset toimenpiteet tehdään yleensä tauottamattoman asetyylisalisyylihappolääkityksen aikana, joskin vähintään 4 vuorokauden tauotusta voidaan harkita sydänkirurgiassa, jos kyseessä on monimutkainen tai uusintaleikkaus tai potilaalla on vuodolle altistavia tekijöitä (13). Neurokirurgiassa suositellaan yleensä 7 vuorokauden tauotusta. Jos hoidon käyttöaihe on muutenkin riski-hyötysuhteeltaan raja-arvoinen, kuten valtimotaudin primaaripreventio, kannattaa lääkityksen käyttö keskeyttää viikkoa ennen leikkaustoimenpiteitä.

ADP-reseptorisalpaajat

ADP-reseptorisalpaajia klopidogreelia, tikagreloria ja prasugreelia käytetään kaksoishyytymisenestolääkityksenä asetyylisalisyylihapon tai suoran antikoagulantin kanssa tai monoterapiana sepelvaltimon pallolaajennuksen ja/tai sepelvaltimokohtauksen jälkeen. Yhdistelmälääkityksen kesto määräytyy pallolaajennuksen indikaation (vakaa sepelvaltimotauti tai sepelvaltimotautikohtaus), hoidetun sepelvaltimohaaran tai haarojen sijainnin (tyvialue, haaraumakohta, useampi/pitkä verkkoputki tai perifeerinen ahtauma), toimenpiteessä käytetyn verkkoputken tai lääkepallon sekä muun taustasairauden, kuten eteisvärinän tai keuhkoveritulpan, mukaan (14). Toimenpidelääkäri suunnittelee hoidon perustuen edellä mainittuihin tekijöihin, ja jos suunniteltua hoidon pituutta harkitaan lyhennettäväksi tai lääkitystä tauotettavaksi toimenpidettä silmällä pitäen, on yleensä perusteltua konsultoida toimenpideyksikköä. Useimmat kiireettömät toimenpiteet voidaan siirtää myöhempään ajankohtaan, jolloin yhdistelmälääkitys ei ole enää käytössä. Jos odottaminen ei ole mahdollista kliinisen tilanteen vuoksi ja stenttitromboosin vaara katsotaan niin pieneksi, että lääkitys voidaan tauottaa (vähintään 1 kk pallolaajennuksesta), voidaan kukin lääke tauottaa taulukon 4 mukaisesti ennen leikkaus- tai toimenpidehoitoa (9, 12).

Klopidogreelia ja dipyridamolia käytetään myös aivoverenkiertohäiriöiden sekundaaripreventiossa ja silloin, kun potilaalla on asetyylisalisyylihappoallergia. Tarvittava tauotus arvioidaan tuolloin toimenpiteen vuotoriskin ja potilaan tukosriskin perusteella.

Oraaliset antikoagulantit

Pitkäkestoisen suun kautta otettavan antikoagulaatiohoidon keskeisiä indikaatioita ovat eteisvärinä, syvä laskimotukos ja keuhkoveritulppa sekä mekaaninen tekoläppä. Toimenpiteiden yhteydessä suuri tukosriski on niillä eteisvärinäpotilailla, joilla on korkeat tromboembolista riskiä kuvaavat CHA_2DS_2VA-pisteet (≥ 7), tuore (alle 3 kk) aivoverenkiertohäiriö, mekaaninen tekoläppä tai tuore (alle 3 kk) keuhkoveritulppa (taulukko 2) (9). Valtaosalla toimenpidehoitopotilaista ei ole näitä suuren tukosriskin piirteitä.

Suorat antikoagulantit tauotetaan pääsääntöisesti ennen kirurgista ja toimenpidehoitoa. Hepariinisiltahoitoja ei suositella tauon ajaksi (taulukko 4) (7, 9). Pienen vuotoriskin toimenpiteissä suora antikoagulantti tauotetaan 2–3 biologista puoliintumisaikaa ennen leikkausta. Suuren vuotoriskin

Taulukko 2. Toimenpidepotilaan tukosriskiä lisääviä tekijöitä. Muokattu viitteen nro 6 pohjalta. Huom.! Alkuperäisessä viitteessä on käytetty CHA_2DS_2VASc-luokitusta, joka on tässä muutettu suoraan CHA_2DS_2VA-luokitukseksi.

Riskikategoria	Eteisvärinä	Mekaaninen läppäproteesi	Syvä laskimotukos ja keuhkoembolia
Suuri (> 10 %/v valtimoembolian ja > 10 %/kk laskimotukoksen riski)	CHA_2DS_2VA ≥ 7; Aivoverenkiertohäiriö alle 3 kk aiemmin	Mitraalitekoläppä ja lisäriskitekijöitä*; Aivoverenkiertohäiriö alle 3 kk aiemmin	Syvä laskimotukos alle 3 kk aiemmin; Vaikea-asteinen trombofilia (proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos; homotsygoottinen faktori V Leiden mutaatio, protrombiinin geenin G20210A-mutaatio tai kaksoisheterotsygootti-mutaatio edellisistä, usean tekijän trombofilia); Anti-fosfolipidivasta-aineet; Aktiivinen syöpä, jossa suuri laskimotukosriski **
Kohtalainen (4–10 %/v valtimoembolian ja 4–10 %/kk laskimotukoksen riski)	CHA_2DS_2VA 5–6	Mitraalitekoläppä ilman aivohalvauksen lisäriskitekijöitä*; Kaksiliuskainen aorttatekoläppä ja aivohalvauksen lisäriskitekijät*	Syvä laskimotukos 3–12 kk aiemmin; Toistuva syvä laskimotukos; Ei-vaikea-asteinen trombofilia (heterotsygoottinen faktori V Leiden mutaatio tai protrombiinin geenin G20210A-mutaatio)
Matala (< 4 %/v valtimoembolian ja < 4 %/kk laskimotukoksen riski	CHA_2DS_2VA 1–4 ja ei aiempaa aivoverenkiertohäiriötä	Kaksiliuskainen aorttatekoläppä ilman aivohalvauksen lisäriskitekijöitä*	Syvä laskimotukos yli 12 kk aiemmin

* Aivoverenkiertohäiriön lisäriskitekijät: eteisvärinä, aiempi aivoverenkiertohäiriö tauotuksen aikana, aiempi läppätromboosi, reumaattinen läppävika, verenpainetauti, diabetes, sydämen vajaatoiminta, ikä ≥ 75 v.

** Haimasyöpä, myeloproliferatiiviset sairaudet, primaari aivokasvain, mahalaukun syöpä, ruokatorven syöpä.

leikkauksissa suora antikoagulantti tauotetaan 4–5 biologista puoliintumisaikaa ennen toimenpidettä. Munuaisten vajaatoiminnassa tauotus on pidempi, etenkin dabigatraanin käyttäjillä. PAUSE-tutkimuksessa käytettiin taulukossa 4 esitettyä hoitoprotokollaa 3 007 eteisvärinäpotilaan perioperatiivisessa hoidossa. Valtimopuolen tromboembolisia komplikaatioita ilmeni 0,3 %:lla potilaista ja vakavia vuotoja 1,4 %:lla potilaista 30 päivän kuluessa toimenpiteestä (15). PAUSE-tutkimuksessa oli varsin vähän sydänkirurgisia potilaita (15). Lisäksi jopa kolmanneksella potilaista on kahden vuorokauden tauon jälkeen

Taulukko 3. Pienen ja suuren vuotoriskin toimenpiteitä. Muokattu viitteen nro 6 pohjalta.

Suuri vuotoriski (30 päivän vakavan vuodon riski ≥ 2 %)	– Sydän- ja verisuonikirurgia, rintaontelon alueen kirurgia – Pään ja kaulan alueen kirurgia – Eturauhasen, maksan ja munuaisten toimenpiteet – Syöpäkirurgia – Tekonivelkirurgia – Abdominaali- ja urologinen kirurgia – Neurokirurgia – Spinaali- ja epiduraalianestesia – Rekonstruktiivinen plastiikkakirurgia – yli 45 min kestävä suuri leikkaus – Neuraksiaalinen anestesia
Pieni–kohtalainen vuotoriski (30 päivän vakavan vuodon riski 0–2 %)	– Artroskopia – Endoskopiat ja bronkoskopia ± biopsia – Laparoskooppiset tyrä-, kivespussi- ja sappileikkaukset – Käsi- ja jalkakirurgia – Imusolmukebiopsia – Sepelvaltimoiden varjoainekuvaus
Erittäin pieni vuotoriski (30 päivän vakavan vuodon riski 0 %)	– Hampaan poisto (1–3 hammasta) – Hammaskiven poisto – Harmaakaihioperaatio – Ihon ja ihonalaiskudoksen pienkirurgia (esim. luomenpoisto) – Pysyvän tahdistimen asennus – Märkäpesäkkeen puhkaisu

Taulukko 4. Antitromboottisen lääkityksen tauotus toimenpide- ja leikkaushoidon yhteydessä vuotoriskin mukaan. Tummennettu väri kuvaa tauotuksen ajoitusta.

Antitromboottі	Toimenpiteen/ leikkauksen vuotoriski	Edeltäen (päivää)								Jälkeen (päivää)	
		–7	–6	–5	–4	–3	–2	–1	0	+1	+2
Apiksabaani	Suuri										
	Pieni–kohtalainen										
	Minimaalinen										
Dabigatraani	Suuri										
	Pieni–kohtalainen										
	Minimaalinen										
Dabigatraani ja eGFR < 50 ml/ min	Suuri										
	Pieni–kohtalainen										
	Minimaalinen										
Edoksabaani	Suuri										
	Pieni–kohtalainen										
	Minimaalinen										
Rivaroksa-baani	Suuri										
	Pieni–kohtalainen										
	Minimaalinen										
Varfariini	Suuri										
	Pieni–kohtalainen								*		
	Minimaalinen										

*Potilaan tukosriskitekijät vaikuttavat myös olennaisesti tauon pituuteen.

Antitromboottі asetyylisali-syylihapon lisänä	Toimenpiteen/ leikkauksen vuotoriski	Edeltäen (päivää)								Jälkeen (päivää)	
		–7	–6	–5	–4	–3	–2	–1	0	+1	+2
Klopidogreeli	Suuri										
	Pieni–kohtalainen										
	Minimaalinen										
Tikagrelori	Suuri				**						
	Pieni–kohtalainen				**						
	Minimaalinen										
Prasugreeli	Suuri										
	Pieni–kohtalainen										
	Minimaalinen										

**Etenkin neurokirurgiassa

vielä jäljellä suoran antikoagulantin vaikutusta (16, 17). Vaikka lääkeainepitoisuudet eivät yksiselitteisesti ennusta leikkaukseen liittyvää vuotoriskiä (18), merkittävien jäännöspitoisuuksien välttämiseksi lieväkin munuaisten vajaatoiminta on tuoreissa eurooppalaisissa sydänkirurgian suosituksissa peruste pidemmälle lääketauolle (taulukko 5) (13, 19).

Erilaiset endoskopiat ja hammastoimenpiteet ovat yleisimpiä antikoagulaatiotauon syitä. PERIXa-tutkimuksessa käytettiin 24 tunnin perioperatiivista taukoa (rivaroksabaani ja edoksabaani tauolla toimenpideaamuna ja apiksabaani toimenpidettä edeltävänä iltana ja toimenpideaamuna) yhteensä 1 902:lla endoskopiaan, hammas- tai silmätoimenpiteeseen tulevalla potilaalla. Tämä yksinkertainen toimintatapa oli turvallinen: kuukauden aikana ilmeni vain 2 (0,1 %) vakavaa vuotoa eikä yhtään tromboembolista tapahtumaa (20).

Varfariinin korvaaminen hoitoannoksella pienimolekyylistä hepariinia (ns. siltahoito) elektiivisen leikkauksen ajaksi ei ole yleensä järkevää edes potilailla, joilla on mekaaninen tekoläppä (9). Antikoagulaation yhteisvaikutuksen säätäminen siltahoidon aikana on haastavaa, koska lääkkeiden vaikutusmekanismi ja vaikutuksen kesto ovat erilaisia. Pienimolekyyliset hepariinit vaikuttavat hyytymistekijäaktiivisuuteen. Varfariini puolestaan vaikuttaa veren hyytymiseen epäsuorasti ja varsin yksilöllisesti estämällä K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden synteesiä. Varfariinivaikutuksen kumoaminenkin mahdollisen vuoto-ongelman ilmetessä on helpompaa ja täydellisempää kuin pienimolekyylisen hepariinin vaikutuksen kumoaminen. Siltahoitoa voidaan harkita vain potilailla, joilla on vanhan sukupolven mekaaninen tekoläppä (kääntyväliuskainen) tai mekaaninen mitraaliläppäproteesi ja vähintään yksi tukosriskitekijä tai jotka ovat sairastaneet hiljattain valtimoembolian, mutta tutkimusnäyttö tästäkin käyttöaiheesta puuttuu ja käytäntö perustuu asiantuntija-arvioon (9). Satunnaistetussa BRIDGE-tutkimuksessa elektiivisillä leikkauspotilailla verrattiin varfariinihoidon tauotusta viisi päivää ennen suunniteltua toimenpidettä siltahoitoon dalteparinilla (100 IU/kg × 2) (11). Tutkimuksen toimenpiteet olivat pääosin pienen tai kohtalaisen vuotoriskin toimenpiteitä, mukaan lukien gastroskopiat koepalan ottoineen. Taukoryhmässä ei ilmaantunut siltahoitoryhmää enempää tromboembolisia tapahtumia (0,4 % vs. 0,3 %), mutta vakavia vuotoja tuli selvästi enemmän (3,2 %) hoitoannoksella lääkityssä siltahoitoryhmässä.

Lääkityksen uudelleen aloittaminen toimenpiteen jälkeen

Hyytymisenestolääkityksen uudelleen aloitus on tärkeää, sillä potilas on toimenpiteen aiheuttaman hyytymisaktivaation ja perussairautensa takia tromboosivaarassa. Lääkitys voidaan aloittaa uudelleen, kun riittävä hemostaasi on saavutettu. Hoito aloitetaan yleensä 6–12 tunnin kuluessa (suurissa leikkauksissa 24–48 tunnin kuluessa) siitä, kun toimenpide on saatu päätökseen (6, 9). Varfariinihoitoa käytettäessä voidaan tapauskohtaisen harkinnan perusteella käyttää leikkauksen jälkeen pienimolekyylistä hepariinia, kunnes varfariinin hoitovaste on saavutettu.

Jos potilas ei pysty aloittamaan suoraa antikoagulanttia ja hän on joko vuodelevossa tai toimenpiteeseen liittyy suuri tukosriski, käytetään yleensä pienimolekyylistä hepariinihoitoa profylaksiannoksella.

Taulukko 5. Suorien antikoagulanttien taukoajat sydänkirurgiassa – eurooppalaiset suositukset (13, 16).

FXa-estäjät		Dabigatraani	
eGFR ≥ 50	48 tuntia	eGFR ≥ 80	48 tuntia
eGFR 30–50	72 tuntia	eGFR 50–80	72 tuntia
eGFR < 30	96 tuntia	eGFR 30–50	96 tuntia
		eGFR < 30	käyttö kontra-indisoitu

Antikoagulaatiovaikutuksen kumoaminen

Äkillisen verenvuodon ilmaantuessa tai hätätoimenpiteissä antikoagulaatiohoito tauotetaan ja hemostaasi korjataan antamalla verituotteita ja hyytymistekijöitä sekä mahdollisesti K-vitamiinia (6, 9). Dabigatraanin vaikutus voidaan kumota nopeasti ja tehokkaasti spesifisellä vasta-aineella (idarusitsumabi) (21). FXa:n estäjien vaikutus voidaan kumota andeksaneetti alfalla vakavien verenvuotojen pysäyttämiseksi (22). Andeksaneetti alfaa ei pidä käyttää ennen sydän- ja verisuonikirurgisia leikkauksia, koska se voi aiheuttaa hankalahoitoisen hepariiniresistenssin (16). Näissä tilanteissa suositellaan protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC) käyttöä.

Varfariinin vaikutus on kumottavissa nopeasti PCC:llä. K-vitamiinilla voidaan turvata oman hyytymistekijäsynteesin käynnistyminen 6–12 tunnin kuluessa, ja standardoitua plasmaa (OctaplasLG) voidaan antaa verenvuodossa osana volyymikorvausta. Hepariinin ja osittain pienimolekyylisten hepariinienkin vaikutus voidaan kumota nopeasti protamiinilla ACT:tä seuraten.

Lopuksi

Suorien antikoagulanttien vaikutuksen nopea ja ennustettava alku ja loppu mahdollistavat varsin täsmällisen perioperatiivisen hoidon suunnittelun ja paremman tasapainottelun toimenpiteen vuotovaaran ja potilaan hyytymisvaaran välillä. On huomattavaa, että nykysuosituksetkin perustuvat monilta osin leikkaustyypin riskiin ja asiantuntijatyöryhmien mielipiteisiin (6, 9, 23). Potilaasta johtuvat vuoto- ja hyytymisvaarat on otettava yksilöllisesti huomioon hoitopäätöksiä tehtäessä. ■

Viitteet

1. van Ginkel DJ, Bor WL, Aarts HM, ym. Continuation versus Interruption of Oral Anticoagulation during TAVI. *N Engl J Med*. 2025;392(5):438-449
2. Teppo K, Airaksinen KEJ, Jaakkola J, ym. Trends in treatment and outcomes of atrial fibrillation during 2007-17 in Finland. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2023 Nov 2;9(7):673-679.
3. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, ym. Periinterventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. Eur Heart J. 2014;35:1888–96. 5.
4. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, ym. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. Blood. 2014;124:3692–8.
5. Healey JS, Eikelbloom J, Douketis J, ym. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. Circulation 2012;126:343–8.
6. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, ym. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393.
7. Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperative management of patients taking direct oral anticoagulants: a review. *JAMA*. 2024;332(10):825-834.
8. Ilmakunnas M, Vesanen M, Ahlmén-Laiho U. Antitromboottisen lääkehoidon tauotus ja siltahoidon tarve kajoavissa toimenpiteissä. Duodecim 2024;140(13):1166-76
9. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, ym. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. Chest. 2022 Nov;162(5):e207-e243.
10. Palomäki A, Kiviniemi T, Hartikainen JE, ym. Postoperative Strokes and Intracranial Bleeds in Patients With Atrial Fibrillation: The FibStroke Study. Clin Cardiol. 2016 Aug;39(8):471-6.
11. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, ym.; BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):823-33.
12. Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, ym. Continuation versus discontinuation of antiplatelet therapy for bleeding and ischaemic events in adults undergoing non-cardiac surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jul 18;7(7):CD012584.
13. Casselman FPA, Lance MD, Ahmed A, ym.; EACTS/EACTAIC/EBCP Scientific Document Group. 2024 EACTS/EACTAIC Guidelines on patient blood management in adult cardiac surgery in collaboration with EBCP. Eur J Cardiothorac Surg. 2024 Oct 10:ezae352.
14. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, ym.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018 Jan 14;39(3):213-260.
15. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, ym. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. JAMA Intern Med. 2019 Nov 1;179(11):1469-1478.
16. Heuts S, Ceulemans A, Kuiper GJAJM, ym. Optimal management of cardiac surgery patients using direct oral anticoagulants: recommendations for clinical practice. Eur J Cardiothorac Surg. 2023 Oct 4;64(4):ezad340.
17. Godier A, Dincq AS, Martin AC, ym. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. Eur Heart J. 2017 Aug 14;38(31):2431-2439.
18. Shaw JR, Li N, Vanassche T, ym. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. Blood Adv. 2020 Aug 11;4(15):3520-3527.
19. Tafur AJ, Clark NP, Spyropoulos AC, ym. Predictors of Bleeding in the Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation Study. J Am Heart Assoc. 2020 Oct 20;9(19):e017316.
20. Lee S, Lee K, Park J, ym. Perioperative Factor Xa Inhibitor Discontinuation for Patients Undergoing Procedures With Minimal or Low Bleeding Risk. JAMA Netw Open. 2025;8(2):e2458742.
21. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, ym. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. N Engl J Med. 2017 Aug 3;377(5):431-441.
22. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, ym.; ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med. 2019 Apr 4;380(14):1326-1335.
23. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, ym. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*.

Sidonnaisuudet

- Tuomas Kiviniemi: luentopalkkio (Orion Pharma, EPS Vascular), työsuhde (Tyks Sydänkeskus/Turun Yliopisto), luottamustoimi (Suomen Kardiologinen Seura, puheenjohtaja), apuraha (EU EIC Pathfinder MIRACLE, EU Ecsel H2020 Moore4Medical, Suomen Akatemia LAA-CLOSURE, Sydäntutkimussäätiö CAREFIB, Emil Aaltosen Säätiö CAREiCON, Suomen Lääketieteen säätiö CAREBANK, Valtion tutkimusrahoitus VARHA, Atricure ltd LAA-CLOSURE, Vifor Pharma PREFER-CPB).
- Minna Ilmakunnas: ei sidonnaisuuksia.
- Juhani Airaksinen: luentopalkkio (Bayer, Boehringer-Ingelheim), työsuhde (Tyks Sydänkeskus, Terveystalo), luottamustoimi (Varsinais-Suomen sydänpiiri, puheenjohtaja; Sydänliitto, hallitus), apuraha (Sydäntutkimussäätiö Tropo-Fragment).

Ilmoitus

Ilmoitus

ESC Congress 2025 Madrid

TOGETHER WITH

World Congress of Cardiology

29 August to 1 September

SPOTLIGHT:

Global Health

Abstract submission:
11 December - 1 March

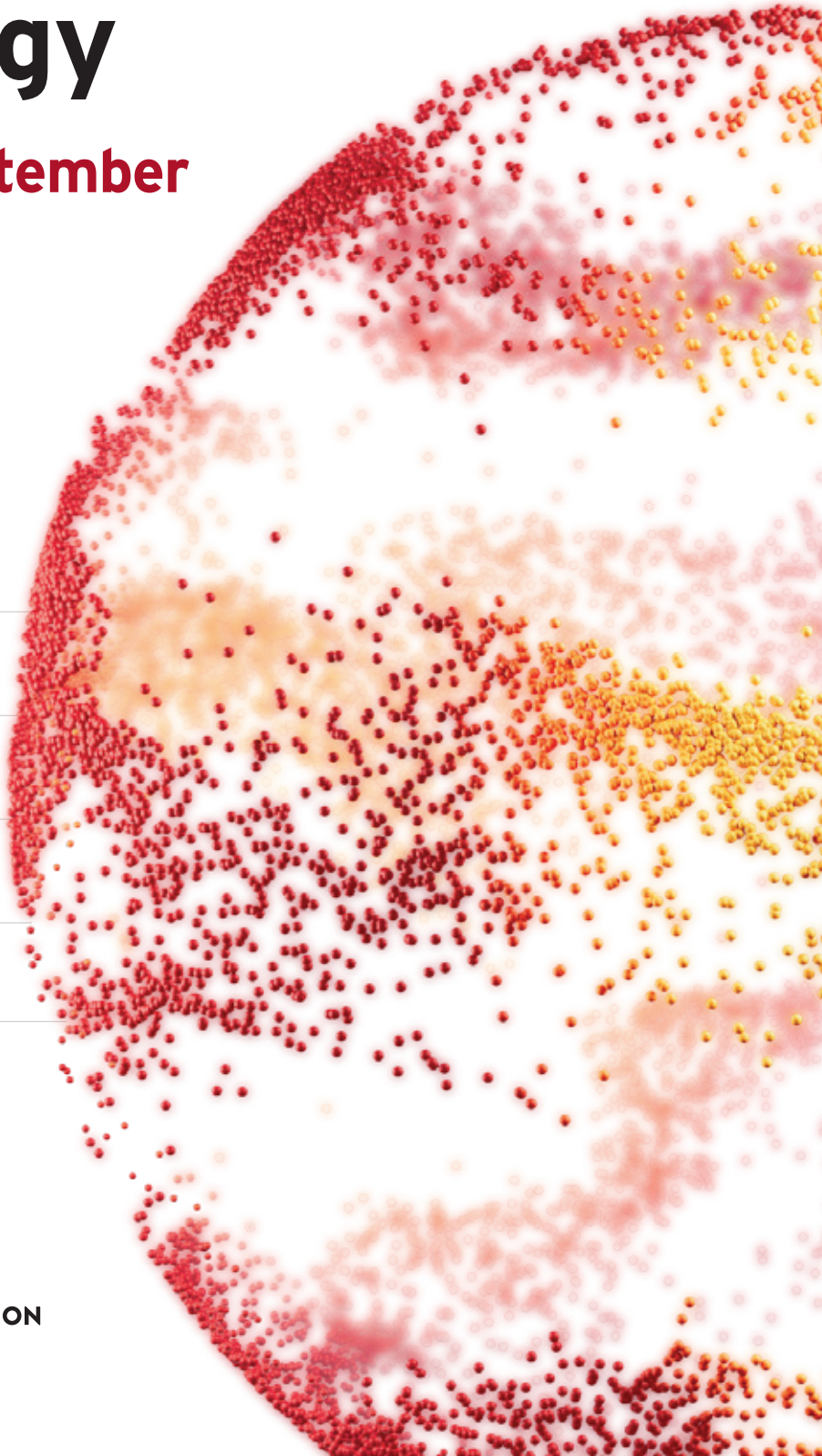
Clinical Case submission:
20 January - 7 March

Late-Breaking Science submission:
26 March - 6 June

Early registration deadline:
31 May

Late registration deadline:
31 July

Last-minute registration until:
1 September



ESC European Society of Cardiology

WORLD HEART FEDERATION

#ESCCongress

#WCCardio

Ilmoitus

SUOMEN KARDIOLOGINEN SEURA
TIETOISKUT

KEUHKOEMBOLIAN JA KEUHKOVERENPAINETAUDIN NYKYAIKAINEN HOITO

Tilaisuuksien
ajankohdat ja paikkakunnat ovat:

8.4.2025, **OULU**
6.5.2025, **KUOPIO**
16.9.2025, **HELSINKI**
21.10.2025, **TURKU**
5.11.2025, **TAMPERE**

Tilaisuuksien aloitusaika
klo 16.30

AIHEET:

Keuhkoembolian diagnostiikka

Milloin epäilen ja miten hoidan hengenahdistuspotilaalla keuhkoverenpainetautia?

Milloin keuhkoembolian katetrihoito on tarpeen?

Keuhkoembolian lääkehoito ja uusimisen estäminen

TAVOITE

Päivittää päivystystyötä tekevien lääkäreiden tiedot ja taidot tunnistaa, riskiluokitella ja hoitaa hengenahdituspotilaalla akuutti ja krooninen keuhkoveritulppa, ja erotusdiagnostisesti huomioida keuhkoverenpainetaudin mahdollisuus.

KOHDERYHMÄ

Kohderyhmänä on kardiovaskulaaripotilaita hoitavat perusterveydenhuollon, työterveyshuollon ja erikoissairaanhoidon lääkärit. Tilaisuuksiin voivat osallistua myös lääkkeen määräämiseen oikeutetut ja työsuhteessa olevat 5. ja 6. vuosikurssin lääketieteen opiskelijat.

ILMOITTAUTUMINEN

Voit ilmoittautua tilaisuuteen Suomen Kardiologisen Seuran internet-sivujen **www.fincardio.fi** kautta viimeistään kaksi viikkoa ennen tilaisuutta.

Tietoiskuja 2025 tukee sopimuspohjaisella koulutustuella **EPS Vascular Oy ja MSD.**

Järjestäjä Suomen Kardiologinen Seura. Lisätietoja Tietoiskuista sekä ilmoittautuminen: Suomen Kardiologisen Seuran nettisivuilla **www.fincardio.fi**.

SYDÄNREKISTERIN VERTAISKEHITTÄMISPÄIVÄ 4.11.2025

- ✓ Tuoreita tuloksia
- ✓ Työpajatyöskentelyä pienryhmissä
- ✓ Keskustelua & kokemusten jakamista asiantuntijoiden kesken

Aika: Tiistai 4.11.2025 klo 10-15:30
Paikka: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Mannerheimintie 166, Helsinki

Kohderyhmä: Perusterveydenhuollossa ja erikoissairaanhoidossa sydänpotilaita hoitavat sekä sydänpotilaiden digihoitopoluilla toimivat ammattilaiset

Ilmoittautuminen auki!
→ thl.fi/tapahtumakalenteri

THL Laaturekisterit

SUOMEN KARDIOLOGINEN SEURA