

Uudet tutkimukset ja vanhojen tutkimustulosten uudelleenarviointi haastavat aiempia käsityksiä

Sittenkin asetyylisalisyylihappoa laskimotukoksen estoon?

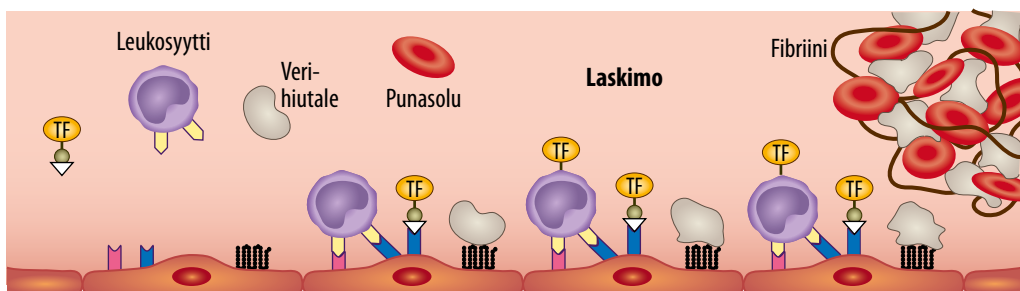
On helppo ymmärtää, että asetyylisalisyylihappo (ASA) estää valtimotukoksia. Mannarynimäinen verihitulemassa näkyy jopa paljain silmin esimerkiksi trombi-imulla poistetusta, ST-nousuinfaarkin aiheuttaneesta hyytymästä. On johdonmukaista, että ASA estää verihituleiden aggregoitumista, koska se estää verihituleen syklo-oksigenaasia ja tromboksaani A_2 :n synteesiä (KUVA).

Mutta torjuuko ASA tehokkaasti myös laskimotukoksia? Laskimotulppahan koostuu pääosin fibriniinistä ja siihen tarttuneista punasoluista, ja sitä estetään nykykäytännön mukaan antikoagulanteilla. Hitaan virtauksen olosuhteissa tapahtuva hyytyminen ei riipu kriittisesti verihituleista, ja verihituleiden estäjien merkitystä on pidetty tällaisessa ympäristössä vähäisenä. Vielä viimeistä edellinen, vuonna 2008 ilmestynyt päivitys johtavasta kansainvälisestä näyttöön perustuvasta antitromboottisen hoidon suosituksesta (ACCP Guidelines, 8th Edition) korostikin vahvasti, että ASAa ei suositella estämään laskimotukoksia missään potilasryhmässä (Geerts ym. 2008).

Uusin, viime vuonna ilmestynyt päivitys samasta suosituksesta (ACCP Guidelines, 9th Edition) on edeltäjänsä verrattuna selvästi eri linjoilla. Nyt ASA nostetaan muihin kuin ortopedisiin leikkauksiin liittyvän laskimotukoksen estäjänä yhdeksi vaihtoehdoksi, silloin kun hepariinivalmisteita (pienimolekyylinen [LMWH] tai fraktioimaton hepariini) ei ole mahdollista käyttää (Kahn ym. 2012). Ortopedisten leikkausten osalta mennään vielä astetta pidemmälle (Falk-Ytter ym. 2012, Stewart ym. 2013). Lonkan ja polven tekonivelleikkauksissa ASA listataan yhdeksi lääkkeellisen estohoidon vaihtoehdoksi pienimolekyylisen hepariinin (LMWH), fon-

daparinuuksin, apiksabaanin, dabigatraanin, rivaroksabaanin, fraktioimattoman hepariinin ja varfariinin ohella. Suositus toteaa kuitenkin, että LMWH on näistä lääkevaihtoehdoista ensisijaisin (Falk-Ytter ym. 2012). Vastaavasti lonkkamurtumakirurgian jälkeen ASA on yksi vaihtoehdoista.

Miksi ääni kellossa on muuttunut? Miten ASA on noussut varteenotettavaksi leikkaukseen liittyvän laskimotukoksen estolääkkeeksi? Osittain kyse on vanhempien tutkimustulosten uudelleen arvioinnista. Vasta nyt ACCP hyväksyi näytöksi suuren, jo vuonna 2000 ilmestyneen, 13 000 lonkkamurtuma- ja 4 000 tekonivelleikkausta käsittävän PEP-tutkimuksen (Pulmonary Embolism Prevention Trial Collaborative Group 2000). Tässä tutkimuksessa ASA vähensi lumelääkkeeseen verrattuna merkittävästi leikkauksen jälkeisen oireisen laskimotukoksen ja keuhkoembolian riskiä (29 %, 1,5 vs 1,0 % ja 43 %, 1,2 vs 0,7 %). Aiemmin PEP-tutkimusta ei kelpuutettu mukaan koska siinä venografia tai kaikukuvaus tehtiin ainoastaan niille, joilla epäiltiin laskimotukosta kliinisin perustein, eikä kaikille tutkimukseen osallistuneille, kuten tuolloin edellytettiin. Samankaltainen laskimotukoksen riskin väheneminen kuvattiin ASAn vaikutuksesta jo lähes 20 vuotta sitten tehdyssä merkittävässä meta-analyysissä (APTC, Antiplatelet Trialist Collaboration, 1994). APTC-meta-analyysi osoitti, että mikä tahansa verihituleiden estäjä (ASA, ASA-dipyridamoli, hydroksiklorokiini tai tiklodipiini) vähensi lumelääkkeeseen verrattuna oireettoman ja oireisen laskimotukoksen yhteenlaskettua riskiä 26 % (24,8 % vs 33,6 %) ja keuhkoembolian riskiä 63 % (1,0 vs 2,7 %) (Karthikeyan ym. 2009). Vasta nyt tutkimusten yhdistetty näyttö katsottiin riittävän vahvaksi, jotta kansainvälistä



KUVA. Vaikka laskimotukos ei koostu verihiiutalemassasta, on verihiiutaleilla silti oma merkityksensä tukoksen patofysiologiassa. Aktivoituneen verihiiutaleen ja siitä irronneiden mikropartikkelien negatiivisesti varautunut fosfolipidipinta ja kudostekijä (tissue factor, TF) kiihdyttävät hyytymistekijöiden aktivoitumista ja fibriniinmuodostusta. (Kuva muokattu artikkelista Mackman 2012.)

leikkauspotilaiden tukosprofylaksisuositusta voitiin muuttaa. Tuore satunnaistettu ja kontrolloitu lonkkaproteesileikkauspotilaille tehty tutkimus tukee uuden hoitosuosituksen linjausta. Tässä tutkimuksessa kaikki potilaat saivat kymmenen ensimmäisen vuorokauden ajan LMWH-profylaksin (5 000 IU daltepariinia), mutta sen jälkeen seuraavien 28 vuorokauden ajan joko ASAa (81 mg/vrk) tai LMWH:ta. Ryhmien välillä ei ollut eroa laskimotukosten ilmaantuvuudessa (Anderson ym. 2013). Suomalainen Käypä hoito ei ole toistaiseksi ottanut kantaa asiaan.

Lisää vettä ASA-keskustelun myllyyn on saatu kahden laskimotukoksen sekundaaripreventiotutkimuksen myötä. Sekä WARFASA-että ASPIRE-tutkimukset julkaistiin viime vuonna (Becattini ym. 2012, Brighton ym. 2012). Molemmat selvittivät, miten ASA vaikuttaa laskimotukoksen uusiutumiseen. Mukaan otettiin potilaita, jotka olivat sairastaneet ensimmäisen idiopaattisen tukoksen, ja heille aloitettiin tavanomaisen antikoagulaatiohoidon päätyttyä joko ASA (annoksella 100 mg vuorokaudessa) tai lumelääke. Vanhastaan tiedetään, että ensimmäisen idiopaattisen laskimotukoksen jälkeen tukos uusiutuu kahden vuoden kuluessa 20 %:lla. WARFARA- ja ASPIRE-tutkimusten yhteenlaskettu potilasmäärä oli 1 200, ja tutkimusten yhdistettyjen tulosten mukaan ASAn aikana laskimotukoksia oli 2–3 vuoden seurannassa 32 % vähemmän (19,1 % vs 13,8 %). ”Sivutuotteena” myös valtimotukokset vähenivät 34 % (22,4 %

vs 15,9 %) (Brighton ym. 2012, Warkentin 2012). Kliinisesti merkittävien vuotojen määrässä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (2,0 % vs 2,9 %).

Miten nämä tulokset vaikuttavat käytännön klinikon hoitoratkaisuihin? On ilmeistä, että pieni annos ASAa estää laskimotukoksia selvästi lumelääkettä tehokkaammin, mutta antikoagulantin veroinen se ei nykynäytönkään valossa ole (Castellucci ym. 2013). Tehoeron analogia eteisvärinä on vahva: ASA estää eteisvärinästä liittyvästä embolisatiosta noin viidesosan ja antikoagulaatiohoito yli 50 %. Leikkausten yhteydessä ASAa on edelleen viisainta käyttää vasta toissijaisena vaihtoehtona. Todettu idiopaattinen laskimotukos tulee ehdottomasti hoitaa antikoagulantilla entiseen tapaan, mutta antikoagulaatiohoidon päättymisen jälkeen voi hoitava lääkäri tapauskohtaisesti harkita ASAn aloittamista. ASA lisää vuotovaaraa, vaikkakaan WARFARA- ja ASPIRE-tutkimuksissa merkittävien vuotojen määrä lumelääkkeeseen verrattuna ei ollut suurentunut. Siksi potilaan yksilöllinen vuoto-riski tulee aina arvioida, mutta ASAn aloittamista voi pitää perusteltuna ainakin, mikäli potilaalla esiintyy myös valtimotaudin riskitekijöitä eikä suurta vuotovaaraa ole. ■



PIRJO MUSTONEN, LT, erikoislääkäri
Keski-Suomen keskussairaala

KIRJALLISUUTTA

- Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, ym. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 2013;158:800–6.
- Antiplatelet Trialist Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Antiplatelet Trialists, collaboration BMJ* 1994;308:235–46.
- Becattini C, Agnelli G, Schenone A, ym. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959–67.
- Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, ym. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979–87.
- Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, ym. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5133.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, ym. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *CHEST* 2012;141:e2785–3255.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo G, ym. Prevention of venous thromboembolism. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. *CHEST* 2008;133:381S–453S.
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM, ym. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *CHEST* 2012;141:e2275–775.
- Karthikeyan G, Eikelboom JW, Turpie AGG, ym. Does acetylsalicylic acid (ASA) have a role in the prevention of venous thromboembolism? *Br J Haematol* 2009;146:142–9.
- Mackman N. New insights in the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest* 2012;122:2331–6.
- Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial collaborative group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin. *Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial*. *Lancet* 2000;355:1295–302.
- Stewart DW, Freshour JE. Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in orthopedic surgery patients: a comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence. *Ann Pharmacother* 2013;47:63–74.
- Warkentin TE. Aspirin for dual prevention of venous and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 2012;367:2039–41.

SIDONNAISUUDET

Asiantuntijapalkkio (Bayer, Sanofi-Aventis, Roche, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Leo Pharma), luentopalkkio (Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Pfizer, Orion, Octapharma, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, GSK, Sanguin, Siemens, Novartis)