

Tuomas Kiviniemi ja Juhani Airaksinen

Antikoagulaation siltahoitoon suhtauduttava aiempaa kriittisemmin

Siltahoidot sillassa?

Suomessa lähes 200 000 potilasta käyttää pitkäaikaista antikoagulaatiohoitoa (1), valtaosa eteisvärinän takia. Noin 10–14 % kaikista antikoaguloituista potilaista joutuu toimenpiteeseen vuosittain (2,3). Pientoimenpiteitä lukuun ottamatta antikoagulaatiohoito tautetaan ennen toimenpidettä verenvuotoriskin pienentämiseksi. Lääkityksen tauottaminen lisää tilapäisesti tukosriskiä. Vaikka vakavat aivoverenkiertohäiriöt ovat varsin harvinaisia leikkaushoidon yhteydessä (0,4–1,0 % potilaista), toimenpiteet suurentavat antikoaguloitun potilaan aivoinfarktirisikin väliaikaisesti moninkertaiseksi perustilanteeseen (0,1 %/kk) verrattuna (2–5). Noin 6 % kaikista eteisvärinäpotilaiden aivohalvauksista edeltää kajoava toimenpide tai leikkaus 30 päivän sisällä (6). Koska tauottamaton varfariinihoito lisää leikkausvuotoja, on ongelmaa pyritty empiirisesti ratkaisemaan niin sanotulla siltahoidolla. Siltahoidossa pitkävaikutteinen varfariinihoito keskeytetään 3–5 päivää ennen toimenpidettä ja tilalle aloitetaan lyhytvaikutteisempi pienimolekyylinen hepariinihoito. Varfariinin aloittaminen uudelleen ja hoitotasolle pääsy vie kuitenkin päiviä, jolloin sairaalahoito voi pitkityä ja kustannukset lisääntyvät.

Siltahoidon teoreettista etua on perusteltu hepariinin neutralointimahdollisuudella ja lyhyellä puoliintumisajalla. Siltahoito toteutetaan kuitenkin nykyään pienimolekyylisellä hepariinilla, jonka puoliintumisaika on pitkä ja vaikutus kumoutuu vain osittain protamiinilla. Siltahoidon mahdollista tarvetta vähentää sekin, että yhä useammalla potilaalla on käytössään suora antikoagulantti (dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani tai edoksabaani), jonka puoliintumisaika on vain hieman pie-

nimolekyylistä hepariinia pidempi, ja pelkkä lääkkeen lyhyt tautetus 1–2 vuorokauden ajaksi on riittävä suurimmassa osassa toimenpiteitä. Suorien antikoagulanttien etuna varfariiniin nähden leikkaustilanteessa on se, että periooperatiivinen antikoagulaation kevennys voidaan tehdä niiden avulla tarkemmin ja tauon kesto jää lyhyemmäksi. Dabigatraanin etuna on lisäksi vastalääke idarusitsumabi, jolla vaikutus saadaan kumottua minuuteissa pysyvästi ilman rebound-ilmiotä eli kimmovastetta, ja vastalääkkeen käyttöä voidaan harkita erityisesti potilailla, joilla on sekä suuri tukosriski että suuri toimenpiteeseen liittyvä vuotoriski.

Laajaa hyvätaoista tutkimusnäyttöä siltahoidon hyödyllisyydestä ei ole koskaan ollut, ja sen käyttö on perustunut suurelta osin asiantuntijamielipiteisiin. Suorien antikoagulanttien siltahoidosta ei ole toistaiseksi minkäänlaisia hoitosuosituksia, ja siltahoito näyttää rekisteriaineiston perusteella lisäävän vuotoja suorien antikoagulanttien käyttäjillä (5). Viime vuosien tutkimustulokset osoittavat, että rutiinimainen siltahoito varfariinia käyttävillä potilailla on paitsi tehotonta tromboottisten päätetapahutumien estossa, myös haitallista lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi (2,7). Esimerkiksi satunnaistettuun etenevään BRIDGE-tutkimukseen osallistui 1 884 toimenpide- tai leikkaushoitoon menevää pitkäaikaista varfariinihoitoa käyttävää potilasta (2). Varfariini tautettiin kaikilla potilailla viideksi päiväksi ennen leikkausta. Siltahoitoryhmässä ihon alle pistettävä daltepariini aloitettiin hoitoannoksella kolme päivää ennen leikkausta, lääke pidettiin tauolla päivää ennen leikkausta, ja se aloitettiin uudelleen varfariinin ohella 24 tunnin kuluessa toimenpiteestä. Verrokkiryhmässä varfariinitauko

oli viisi päivää ennen leikkausta, ja lääke aloitettiin uudelleen 24 tunnin kuluessa leikkauksesta ilman siltahoitoa. Daltepariinihoitoryhmässä ilmaantui tukostapahtumia yhtä paljon kuin verrokiryhmässä (0,3 % vs 0,4 %), mutta vakavia verenvuotoja ilmeni yli kaksi kertaa enemmän (3,2 % vs 1,3 %). Tutkimusta on kritisoitu siitä, että monella potilaalla toimenpide oli verraten pieni, kuten endoskopia kudoksen näytteen ottoon ja siltahoito toteutettiin hoitoannoksella profylaktisen annoksen sijaan. Tutkimusasetelma vastaa kuitenkin hyvin tilannetta, jossa siltahoitoa on viime aikoina käytetty Suomessa ja maailmalla. Toisaalta edes suuriannoksinen siltahoito ei näytä tuovan lisätehoa aivohalvausten estossa.

Mikäli toimenpiteessä on pieni vuotoriski, toimenpide voidaan yleensä tehdä tauottamatta varfariinihoitoa tai tauottamalla suora antikoagulaatiohoito vuorokauden ajaksi (8). Kardiologisissa toimenpiteissä, kuten sepelvaltimon pallolaajennuksessa, eteisvärinän ablaatiohoidossa ja tahdistimen laitossa tauottamaton varfariinihoito on viimeaikaisten tutkimustulosten myötä muodostunut suositteluksi hoitomuodoksi (7–11). Keski-ikäisen vuotoriskin toimenpiteissä suora antikoagulaatiohoito tauotetaan 1–2 ja varfariinihoito 3–5 vuorokauden ajaksi.

Kenelle siltahoitoa sitten pitäisi käyttää tukostapahtumien estoon toimenpide- ja leikkaushoidon yhteydessä? Keskeistä on ensinnäkin arvioida, mikä on toimenpiteen todellinen vuotoriski ja mitä tapahtuu, mikäli vuoto realisoituu. Pieni pinnallinen iholeikkaus voidaan yleensä tehdä ongelmitta tauottamattoman

antikoagulaatiohoidon aikana ja mahdollinen vuoto hoitaa kompressiolla. Toisaalta neurokirurgiassa hyvä hemostaasi on edellytys onnistuneelle hoidolle. Jos potilaalla on todellinen suuri tukostapahtuman riski (esimerkiksi mekaaninen läppäproteesi erityisesti hiippaläppäposi-tiossa, tuore alle 6 viikkoa aiemmin tapahtunut aivoverenkiertohäiriö tai keuhkoveritulppa, tai eteisvärinä ja runsaasti aivoinfarktin vaaratekijöitä kuten (HA₂DS₂-VASc ≥ 5), voi siltahoito joko hoito- tai profylaksia-annoksella olla perusteltu hoitovaihtoehto yksilöllisen harkinnan perusteella. Näyttöä tämän hoitomuodon vaikuttavuudesta saadaan toivottavasti tulevaisuudessa PERIOP2-tutkimuksen valmistuessa. Rutiinimaisen siltahoidon tehosta pienen tai keskisuuren tromboosiriskin potilaille ei kuitenkaan ole näyttöä, ja hoito lisää vuotoja. ■



TUOMAS KIVINIEMI, dosentti, LT,
kardiologian erikoislääkäri
TYKS Sydänkeskus
Turun yliopisto, sisätautioppi, kardiologia



JUHANI AIRAKSINEN, professori, LKT,
sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri,
toimialuejohtaja
TYKS Sydänkeskus
Turun yliopisto, sisätautioppi, kardiologia

SIDONNAISUUDET

Tuomas Kiviniemi: Asiantuntijapalkkio (BMS-Pfizer, Boehringer Ingelheim, MSD), luentopalkkio (Bayer, BMS-Pfizer, Boehringer Ingelheim, MSD, Orion Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Bayer, BMS-Pfizer, Boehringer-Ingelheim)
Juhani Airaksinen: Apuraha (Sydäntutkimussäätiö), luentopalkkio (AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cardiome, MSD, Novartis, Pfizer), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Bayer, Biotronic, Pfizer)

KIRJALLISUUTTA

1. Suomen lääketilasto 2014. Fimea, Kela 2015.
2. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, ym. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823–33.
3. Healey JS, Eikelboom 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.
4. 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. *Lancet* 2014;383:955–62.
5. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, ym. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888–96.
6. Palomäki A, Kiviniemi T, Hartikainen JE, ym. Postoperative strokes and intracranial bleeds in patients with atrial fibrillation: the FibStroke study. *Clin Cardiol* 2016;39:471–6.
7. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, ym. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013;368:2084–93.
8. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, ym. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–507.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, ym. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962.
10. Karjalainen PP, Vikman S, Niemelä M, ym. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur Heart J* 2008;29:1001–10.
11. Kiviniemi T, Airaksinen KE, Rubboli A, ym. Bridging therapy with low molecular weight heparin in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation: the AFCAS study. *Int J Cardiol* 2015;183:105–10.