

Leena Martola ja Kati Kaartinen

Tarvitseeko dialyysipotilas antikoagulaatiohoitoa eteisvärinässä?

Eteisvärinän esiintyvyys on dialyysipotilailla 11 % eli selvästi suurempi kuin taustaväestössä (2–3 %). Myös aivohalvauksen riski on jopa kymmenkertainen verrattuna munuaisiltaan terveisiin (1). Varfariinin on todettu selvästi vähentävän tromboembolisia komplikaatioita eteisvärinäpotilailla, mutta dialyysipotilailla tutkimustulokset ovat ristiriitaisia, ja varfariinin on arvioitu olevan jopa haitaksi.

Dialyysipotilaat eivät ole olleet mukana tutkimuksissa, joissa on testattu varfariinin tai uudempien suorien antikoagulanttien (DOAC) tehoa ja turvallisuutta. Tuoreessa yli 30 000 eteisvärinää potevaa dialyysipotilasta käsittävissä meta-analyysissä varfariinihoito lisäsi merkittävästi hemorragisia aivohalvauksia ja verenvuotoja, mutta ei vaikuttanut kardiovaskulaari- eikä muuhun kuolleisuuteen (2). Antikoagulaatiohoito kuitenkin vähensi odotetusti tromboembolisia tapahtumia. DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) -tutkimuksessa varfariinin käyttö lisäsi aivohalvauksia yli 75-vuotiailla hemodialyysipotilailla (3). Myös vastakkaisia tutkimustuloksia on julkaistu; tanskalaisessa toista tuhatta dialyysipotilasta käsittävissä aineistossa varfariinihoito vähensi aivohalvauksia ja muita tromboembolisia tapahtumia (4). Suurin osa tutkimusten dialyysipotilaista on ollut hemodialyysissä. Peritoneaalidialyysipotilailla varfariinihoito vaikuttaisi olevan turvallisempaa (5). Dialyysipotilaille tehdyt tutkimukset ovat olleet pääosin takautuvia havainnointitutkimuksia.

Yksi selittävä tekijä eroille tutkimustuloksissa on vaihteleva antikoagulaatiohoidon kontrollointi, usein siitä ei ole tietoa laisinkaan.

Dialyysipotilaan antikoagulaatiohoito vaatii yksilöllistä harkintaa.

Tarkassakin seurannassa dialyysipotilaiden on vaikeuksia pysyä varfariinihoidossa terapeutisella alueella edes puolet hoitoajasta, kun tavoite olisi yli 70 % (6). Dialyysipotilaiden huonoja tuloksia voi selittää myös varfariinin aiheuttama vaskulaarisen kalsifikaation lisääntyminen, jonka äärimmäisenä ilmentymänä on kuvattu kalsifylaksiaa eli kivuliasta ja usein kuolemaan johtavaa ureemista arteriopatiaa (7).

Eteisvärinäpotilaan aivohalvauksiriskin arvioinnissa käytettyä CHAD₂D₂VASc-pisteytystä ei ole validoitu dialyysipotilaille, ja sen toimivuudesta on ristiriitaisia raportteja. Useissa tutkimuksissa lähes kaikki dialyysipotilaat ovat saaneet vähintään kaksi pistettä eli suosituksen varfariinihoitoon (8). Dialyysipotilaan tukosriskiä lisäävät tavanomaisten riskitekijöiden lisäksi krooninen tulehdus, endoteelin toimintahäiriöt, mineraali- ja luustoainenvaihdunnan häiriöt sekä hemodialyysin aikana tapahtuva hyytymisen aktivoituminen.

Vakavien vuotokomplikaatioiden ennustamiseen käytettävä HAS-BLED-indeksikään ei ole ihanteellinen dialyysipotilaille, sillä suurin osa iäkkäämmistä potilaista kuuluu suuren vuotoriskin ryhmään. Dialyysipotilaat ovat alttiita vuodoille muun muassa ureemisten toksiinien, uremian aiheuttamien verihäiriöiden toimintahäiriöiden, kroonisen anemian, aliravitsemuksen, K-vitamiinin puutteen ja hemodialyysissä käytettävän systeemisen antikoagulaation vuoksi. Usein kyse on edellä mainittujen tekijöiden yhdistelmästä. Merkittävin uuden verenvuodon riskitekijä on aiempi maha-suolikanavan vuoto, etenkin edellisten 12 kuukauden aikana (9).

Varfariinihoidon aloittaminen dialyysipotilaalle ei ole yhtä suoraviivaista kuin muille potilasryhmille. Edelleen odotetaan satunnaisesti ja kontrolloituja tutkimuksia juuri tälle potilasryhmälle. Kansainvälisissä suosituksissakin on edelleen ristiriitaa; nefrologien KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) -ohjeistus vuodelta 2011 pitää varfariinin käyttöä kyseenalaisena aivohalvausten primaaripreventiossa (10). Euroopan kardiologiyhdistyksen mukaan tätä potilasjoukkoa ei ole riittävästi tutkittu, ja riskinarviointi on vaikeaa (11). Sen sijaan Yhdysvaltain sydänyhdistys (AHA) suosittelee varfariinihoitoa dialyysipotilaillekin CHAD₂D₂VASc-pisteytyksen ollessa yli kaksi (12).

Pidättäytymistä varfariinihoidosta puoltavat aikaisemmat verenvuodot ja verisuoniston kalsifikaatio. Myös iäkkäille ja hauraille potilaille hoidon riskit ovat usein hyötyjä suuremmat. Vaikeudet pysyä terapeutisella tavoitealueella voivat puoltaa hoidosta luopumista, tosin tällaisissa tilanteissa voidaan harkita myös säännöllisen, pienen K-vitamiiniannoksen liittämistä varfariinin rinnalle. Antikoagulaatiohoidon aloittamista puoltavat aiemmat iskeemiset aivoverenkiertohäiriöt tai muut tromboemboliset komplikaatiot, runsas proteinuria ja muut tukoksille altistavat tekijät (esimerkiksi fosfolipidivasta-aineet). Säännöllisestä INR-seurannasta ja hyvästä potilasohjauksesta tulee huolehtia ja vatsansuojäläkitystä harkita. Hemodialyysissä annettavan hepariinin ja mahdollisen muun antikoagulaation (esimerkiksi ASA) määrä tulee minimoida, jos varfariinihoito aloitetaan (13).



LEENA MARTOLA, LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
HYKS Vatsakeskus, nefrologia

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia

Varfariinin vaihtoehtona hemodialyysipotilaalle voi olla myös pienimolekyylinen hepariini (LMWH) käytettynä sekä dialyysin yhteydessä että ihon alle pistoksena dialyysin välipäivinä. DOAC-valmisteita ei toistaiseksi Euroopassa suositella munuaisten vaikeassa vajaatoiminnassa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus alle 15 ml/min) käytettäväksi, sillä lääkkeiden merkittävä munuaispuhdistuma aiheuttaa kumulaatoriskin. Näistä lääkkeistä apiksabaanin erityksestä vain 27 % tapahtuu munuaisissa, ja tämä valmiste on Yhdysvalloissa hyväksytty dialyysipotilaillakin käytettäväksi. Muutaman vuoden kuluessa saattavat kansainväliset hoitosuosituksinkin muuttua samaan suuntaan (14). Lisää tutkimustietoa etenkin vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa tarvitaan. DOAC-valmisteilla antikoagulaatio on ollut varfariinia ennustettavampaa, lääkkeillä on ollut vähemmän interaktioita eikä niiden ole todettu aiheuttavan kalsifikaatiota. Ongelmana on edelleen vastalääkkeen puute (dabigatrania lukuunottamatta) vuototapauksissa, joskin tulleisuudessa tämä asia muuttunee (13).

Antikoagulaatiohoito on yleensä turvallista munuaisten lievässä ja keskivaikeassa vajaatoiminnassa, mutta varfariinin aloitus dialyysipotilaalle vaatii hoitavalta lääkäriltä tarkkaa hyöty-riskisuhteen arviointia eikä tavanomaisten riskilaskureiden käyttö riitä. Dialyysipotilaan antikoagulaatiohoito eteisvärinän yhteydessä vaatii aina yksilöllistä harkintaa ja mahdollisesti aloitettava varfariinihoito tarkkaa seurantaa. Nykyisten tutkimustulosten valossa osalla potilaista hoito kannattaa jättää aloittamatta. ■



KATI KAARTINEN, LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
HYKS Vatsakeskus, nefrologia

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Zimmerman D, Sood M, Rigatto C, ym. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3816–22.
2. Wong CX, Odutayo A, Emdin CA, ym. Meta-analysis of anticoagulation use, stroke, thromboembolism, bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation on dialysis. *Am J Cardiol* 2016;117:1934–41.
3. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, ym. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098–106.
4. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, ym. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471–82.
5. Chan P, Huang D, Yip P, ym. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Europace* 2016; 18:665–71.
6. Quinn L, Richardson R, Cameron K, ym. Evaluating time in the therapeutic range for hemodialysis patients taking warfarin. *Clin Nephrol* 2015;83:80–5.
7. Chatrou M, Winckers K, Hackeng T, ym. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin- K-antagonists. *Bood Rev* 2012;26:155–66.
8. Chao T, Liu C, Wang K, ym. Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm* 2014;11:1752–9.
9. Sood M, Larkina M, Thumma J, ym. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2013;84:600–8.
10. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, ym. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical -update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int* 2011;80:572–86.
11. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, ym. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719–47.
12. January CT, Wann LS, Alpert JS, ym. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1–76.
13. De Vriese A, Caluwe R, Raggi P. The atrial fibrillation conundrum in dialysis patients. *Am Heart J* 2016;174:111–9.
14. McCullough PA, Ball T, Cox KM, Assar MD. Use of oral anticoagulation in the management of atrial fibrillation in patients with ESRD: Pro. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:2079–84.