

Hanne Sallinen, Juhani Airaksinen, Silja Rätty, Daniel Strbian ja Jukka Putaala

Valtimotautien ehkäisy aivoverenvuodon jälkeen

Aivoverenvuodossa aivovaltimon seinämän rikkoutuminen johtaa veren purkautumiseen aivokudokseen. Sen merkittävimmät taustasyynä ovat hypertensiivinen arteriopatia ja aivovaltimoiden amyloidangiopatia. Uuden aivoverenvuodon riski on jopa yli 7 % vuodessa, mutta myös iskeemisten valtimotautitapahtumien riski on aivoverenvuodon jälkeen suurentunut. Kohonneen verenpaineen hyvä hoito pienentää uusintavuodon ja iskeemisen aivoverenkiertohäiriön riskiä. Moni aivoverenvuotopotilas on käyttänyt antitromboottista lääkitystä. Vähäisen tutkimustiedon takia päätös hoidon uudelleen aloittamisesta ja sen ajankohdasta joudutaan tekemään yksilöllisesti potilaan vuoto- ja tukosriski huomioiden. Eteiskorvakkeen katetrisulku on lupaava hoitovaihtoehto silloin, kun eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoito arvioidaan vasta-aiheiseksi.

Ei-traumaattinen aivoverenvuoto (ICH, intracerebral hemorrhage) aiheutuu aivovaltimon seinämän vaurioitumisesta, mikä johtaa veren purkautumiseen aivokudokseen. Aivohalvauksista noin 10–20 % aiheutuu aivoverenvuodoista, ja ne voidaan luokitella syntymekanisminsa mukaan esimerkiksi primaarisiksi ja sekundaarisiksi (1). Primaarinen aivoverenvuoto saa alkunsa pienten aivovaltimoiden vaurioitumisesta, kun taas sekundaarisessa vuodossa taustalla on rakennepoikkeavuus, kuten aivojen valtimo-laskimoepämuodostuma tai kavernooma (2).

Merkittävimmät taustasyynä pienten aivovaltimoiden vaurioitumiseen ovat hypertensiivinen arteriopatia (arterioloskleroosi) ja aivovaltimoiden amyloidangiopatia (1). Hypertensiivisen arteriopatian aiheuttamat vuodot sijaitsevat pääasiassa aivojen syvissä rakenteissa, kuten talamuksessa ja tyvitumakealueilla tai infratentoriaalisesti, kun taas amyloidangiopatia vaurioittaa pääasiassa kortikaalisia ja subkortikaalisia verisuonia (KUVA 1) (1).

ICH lisää iskeemisten verenkiertohäiriöiden riskiä

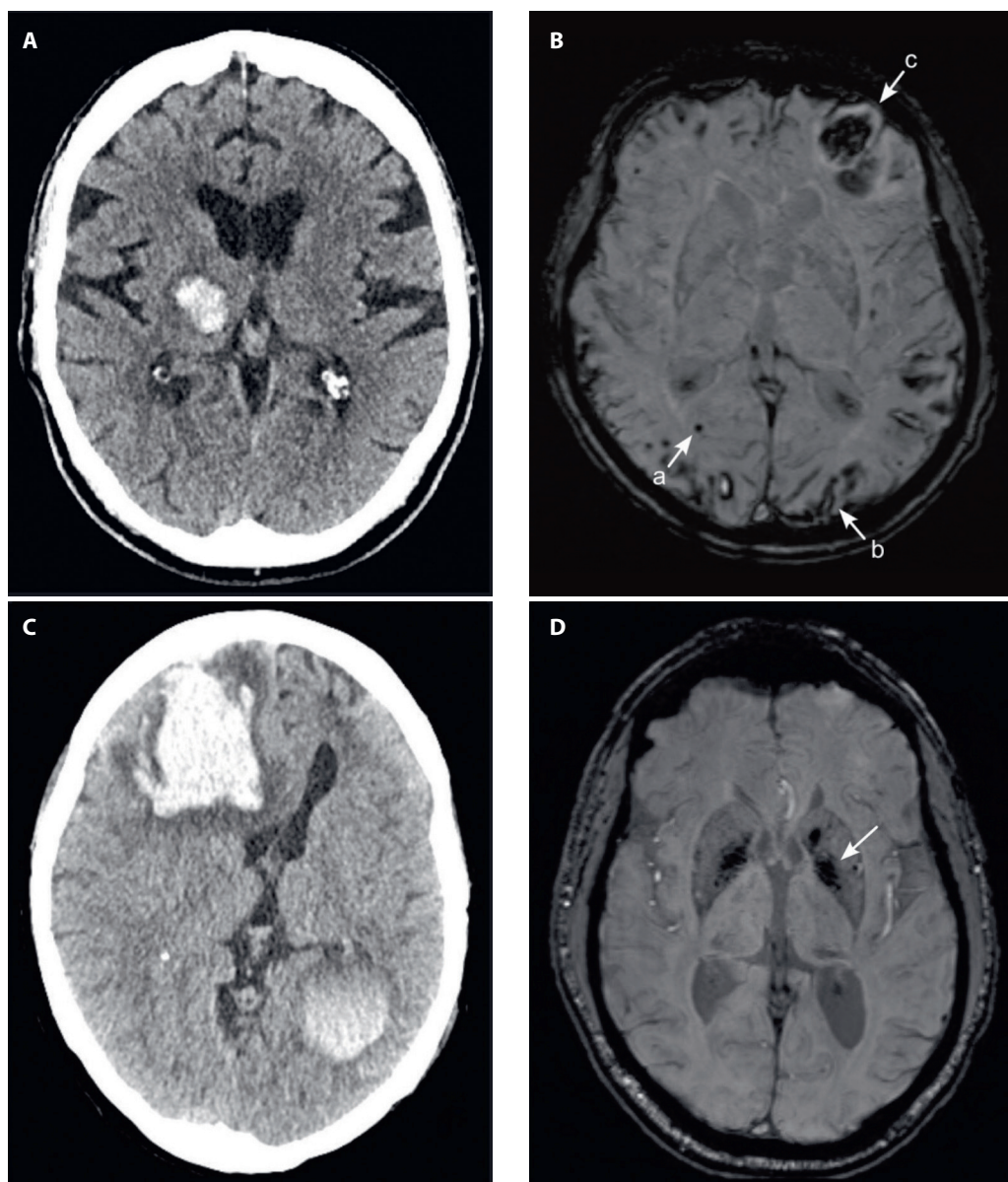
Aivoverenvuotoon liittyy huomattava, noin 40 %:n kuolleisuus, ja suuri osa selviytyivistäkin

vammutuu pysyvästi (1). Aivoverenvuodon vuosittainen uusiutumisriski on 1,3–7,4 %, mutta myös iskeemisten aivoverenkiertohäiriöiden riski on suurentunut (3). Yhdysvaltalaisessa 1,7 miljoonan satunnaisesti valitun Medicare-vakuutetun potilaan tutkimuksessa aivoverenvuotopotilailla todettiin 6,7-kertainen riski sairastua iskeemisiin valtimotautitapahtumiin verrattuna muista syistä hoidettuihin (4).

Aivoverenvuodon sijainti vaikuttaa osaltaan siihen, onko vuodon vai verisuonitukoksen uhka suurempi: syvä aivoverenvuoto lisää erityisesti iskeemisten tapahtumien riskiä, kun taas lobaarinen vuoto uusintavuotoja (5). Havainnoivien tutkimusten perusteella näyttää siltä, ettei antikoagulaatiohoidon uudelleenaloitus lisää merkittävästi aivoverenvuodon vaaraa etenäkään ei-lobaarisen vuodon jälkeen mutta vähentää merkittävästi iskeemisiä aivotapahtumia (6).

Aivoverenvuodon riskitekijät

Ei-rakenteellisista syistä johtuvan aivoverenvuodon riskitekijöitä ovat muun muassa verenpainetauti, tupakointi, runsas alkoholinkäyttö (eri tutkimusten mukaan yli 36 g:sta yli sataan grammaan vuorokaudessa), antitromboottinen lääkitys, miessukupuoli, iäkkäys ja geneetti-



KUVA 1. A. Syvä aivoverenvuoto pään tietokonetomografiassa. B. Lobaarisia mikrovuotojälkiä (a), pinnallista sideroosia (b) ja lobaarinen aivoverenvuoto (c) aivojen magneettikuvauksessa (SWI-sarja). C. Lobaarinen aivoverenvuoto ja intraventrikulaarinen vuoto pään tietokonetomografiassa. D. Tyvitumakealueen mikrovuotojälkiä aivojen magneettikuvauksessa (SWI-sarja).

nen alttius (aasialainen alkuperä, perinnölliset sairaudet kuten CADASIL, APOE ε2- ja -ε4-genotyypit) (1,2,7). Yli 13 000 potilaan monikansallisen tapaus-verrokkitutkimuksen mukaan kohonnut verenpaine, vähäinen fyysinen aktiivisuus, epäterveellinen ruokavalio, vyötärölihavuus, sydänsairaudet (eteisvärinä, sairastettu sydäninfarkti, sydämen tekoläppä ja

reumaattinen läppävikä) ja runsas alkoholin-käyttö olivat tärkeimpiä muokattavia vaaratekijöitä sekä aivoinfarktin että aivoverenvuodon kannalta (8).

Eikosapentaeenihappo (EPA) -valmisteisiin on liitetty valtimoterveysten kannalta hyödyllisiä mutta myös haitallisia vaikutuksia. Tuoreen laajan meta-analyysin perusteella monityydyt-

tymättömät omega-3-rasvahappovalmisteet pienentävät hieman sydän- ja verisuonitapah-
tumien riskiä (suhteellinen riski, relative risk,
RR 0,95). Meta-analyysissä hyöty näytti liit-
tyvän nimenomaan kalaöljystä valmistettaviin
EPA-valmisteisiin (9). Aivohalvauksen riskissä
ei ollut eroa hoito- ja verrokkiryhmien välillä.
EPA-valmisteisiin liittyi kuitenkin suurentunut
verenvuotoriski (RR 1,5), joka on yhteydessä
asetyyli-*l*isäyssihihapon (ASA) kaltaiseen veri-
hiutaleiden aggregaation estovaikutukseen. Sik-
si erityisesti lobaarisen aivoverenvuodon sairas-
taneiden potilaiden hoidossa EPA-valmisteita
on aiheellista välttää (9).

Riskitekijöiden hoito

Kohonnut verenpaine selittää globaalisti noin
74 % väestön aivoverenvuodoista (10). Se li-
sää uusintavuodon riskiä sekä lobaarisen että
syvän aivoverenvuodon jälkeen (riskitiheyk-
sien suhde, hazard ratio, HR 3,5 ja 4,2) (11).
Kohonneen verenpaineen hoito vähentää sekä
aivoverenvuotoon sairastumisen vaaraa että
uusintavuotoja ja iskeemisiä aivoverenkierto-
häiriöitä (11–14). Aivoverenvuodon jälkeen
verenpaineen tavoitetaso on kansainvälisissä
ja kotimaisissa hoitosuosituksissa nykyisin alle
130/80 mmHg (15). Verenpainelääke valitaan
tavanomaisilla periaatteilla (16).

On epäselvää, olisiko vielä tätäkin alhai-
sempi verenpainetavoite hyödyllinen. On kui-
tenkin huomioitava, että tutkimuksissa, joihin
nykysuositus perustuu, verenpainemittaukset
on tehty vastaanotolla eikä kotimittauksina
(17,18).

LDL-kolesteroli. Viime aikoina on kes-
kusteltu statiinien ja hyvin pienen kolesteroli-
pitoisuuden yhteydestä aivoverenvuotoihin.
Yhteensä 39 satunnaistettua tutkimusta ja lä-
hes 300 000 potilasta käsittäneessä meta-ana-
lyysissä havaittiin, ettei primaaripreventiossa
kolesterolilääkitykseen liittynyt lisääntyntä
aivoverenvuodon riskiä (19). Alkutilanteen
LDL-kolesterolipitoisuus tai pitoisuuden muu-
tos hoidon aikana eivät liittyneet lisääntynee-
seen aivoverenvuodon riskiin.

Suurimmassa osassa tutkimuksista lääkkeenä
oli statiini, neljässä fibraatti, kahdessa statiini ja

etsetimibi, yhdessä PCSK9:n estäjä ja yhdessä
CETP:n estäjä. Sekundaaripreventiotutkimuk-
sissa LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemi-
nen liittyi puolestaan hieman lisääntyneeseen
(kerroinsuhde, odds ratio, OR 1,2) aivoveren-
vuodon riskiin, mutta aivohalvausten kokonais-
määrä väheni (19). Koko aineistossa aivoveren-
vuoto oli harvinainen sekä kolesterolilääkeryh-
mässä että verrokkiryhmässä keskimääräisen
vajaan neljän vuoden seurannan aikana (0,38 %
vs 0,34 %).

Edellä mainituilla perusteilla ei ole kuiten-
kaan riittävää näyttöä rajoittaa kolesteroli-
lääkkeiden käyttöä, jos ne ovat potilaan muun
valtimotaudin hoidon kannalta tarpeen, ja
LDL-kolesterolipitoisuustavoite voidaan aivo-
verenvuodon jälkeenkin määrittää Käypä hoito
-suosituksen mukaisesti (20). Aiemman statii-
nihoidon jatkamisen on myös osoitettu paran-
tavan lyhyen aikavälin (30 vrk – 3 kk) ennus-
tetta (14).

Suosituksia pienempään LDL-pitoisuuteen
ei kuitenkaan kannata pyrkiä, ja mikäli poti-
laalla ei ole todettu valtimonkovettumistautia,
kannattaa mahdollinen pieni vuotoriskin lisä
huomioida päätöksenteossa etenkin lobaarisen
vuodon jälkeen. Jos valtimotautitapahtuman
kokonaisriski arvioidaan pieneksi (esimerkiksi
kun potilaalla on amyloidangiopatian aiheutta-
ma vuoto, puhtaat isot valtimorungot ja vähän
riskitekijöitä), voidaan yksilöllisesti harkiten
keventää lipidilääkitystä ja sen tavoitteita.

Muut riskitekijät ja elintapahoito. Elinta-
pamuutokset, joihin kuuluvat terveellinen ruo-
kavalio, painonhallinta, fyysinen aktiivisuus,
korkeintaan kohtuullinen alkoholinkäyttö ja
tupakoinnin lopettaminen, ovat myös aivove-
renvuodon sairastaneille tärkeä osa verisuoni-
tapahtumien ehkäisyä. Diabetes tulee hoitaa
hyvin, ja riittävästä D-vitamiinin saannista kan-
nattaa huolehtia. Säännöllinen liikunta on tär-
keä osa valtimotautien hoitoa (21).

Antitromboottinen hoito

Hemostaasia heikentävät tekijät, kuten anti-
koagulaatiohoito, huonontavat aivoverenvuo-
topotilaan ennustetta (22). Vähintään kol-
masosalla aivoverenvuotoon sairastuneista on

käytössään jokin antitromboottinen lääkitys, ja hoidon aloittaminen uudelleen herättääkin huolta mahdollisesta uusintavuodosta (23). Noin 15 % aivoverenvuotoon sairastuvista saa vuoden antikoagulaatiohoidon aikana, ja lisäksi noin 10–15 %:lla ilmenee jatkossa aihe antikoagulaatiohoidolle (6). Antikoagulaatiohoidon hyödyt käyttöaiheissaan (eteisvärinä, sydämen mekaaninen tekoläppä, syvä laskimotukos, keuhkoembolia, koagulopatiat) on selvästi osoitettu, ja hoitamatta jättäminen altistaa potilaan tukosriskille (6). On kuitenkin huomioitava, että aivoverenvuodon sairastaneet on suljettu satunnaistettujen tutkimusten ulkopuolelle.

Verihiutaleiden estäjät. Useamman satunnaistamattoman tutkimuksen mukaan verihiutaleiden aggregaation estolääkitys ei näytä yksilääkehoitona lisäävän uusintavuotoja tai kuolleisuutta eikä heikentävän toiminnallista ennustetta aivoverenvuodon jälkeen (14).

Etenevässä avoimessa RESTART-tutkimuksessa satunnaistettiin 537 aiemmin antitromboottista hoitoa käyttänyttä aivoverenvuotopotilasta joko aloittamaan uudelleen verihiutaleiden estäjä tai jatkamaan ilman lääkitystä (23). Hoitava lääkäri valitsi verihiutaleiden estäjäksi yhden tai useamman seuraavista: ASA:n (56 %), dipyridamolin (alle 1 %) tai klopidoogreelin (44 %) tai yhdistelmähoidon alle 1 %:ssa tapauksista. Mediaaniaika vuodosta satunnaistamiseen oli 76 vuorokautta. Verihiutaleiden estäjiä saaneessa ryhmässä ilmeni yllättäen hieman mutta ei tilastollisesti merkitsevästi vähemmän uusintavuotoja kuin vertailuryhmässä (4 % vs 9 %). Iskeemisiä verisuonitapahtumia oli molemmissa ryhmissä saman verran (15 % vs 14 %) (23). Tutkimukseen saatiin kuitenkin rekrytoituksi vain pieni osa (1/12) soveltuvista potilaista, ja potilasaines painottui lieväoireisimpiin.

Yli 338 000 pääosin äkilliseen sepelvaltimoiireyhtymään sairastuneen potilaan meta-analyysissä yksilääkehoitona verihiutaleiden estäjistä pienin vuotoriski oli pienannoksella (alle 100 mg/vrk) ASA:lla (3,6 %) (24). ASA-annoksella 100–325 mg/vrk vuotoriski oli 9,1 %, dipyridamolilla 6,7 %, klopidoogreelilla 8,5 % ja suun kautta otettavalla glykoproteiini

Ydinasiat

- ▶ Aivoverenvuodon sairastaneiden potilaiden uusintavuoto- ja valtimotukostapah-tumariski on suurentunut.
- ▶ Valtimotapahtumien ehkäisyssä keskeistä on verenpaineen sekä muiden riskitekijöiden hoito.
- ▶ Yhden verihiutaleiden estäjän käyttö vaikuttaa turvalliselta potilaille, joilla on lääkitykselle käyttöaihe.
- ▶ Eteisvärinäpotilaan antikoagulaation aloittaminen uudelleen aivoverenvuodon jälkeen on arvioitava yksilöllisesti huomioiden vuoto- ja tukosriski.
- ▶ Eteiskorvakkeen katetrisulku on hoito-vaihtoehto eteisvärinäpotilaille, jos verenvuotoriski arvioidaan suureksi.

IIB/IIIA:n estäjällä 44,6 %. Aivoverenvuotojen osalta valmisteiden väliset erot olivat selvästi pienemmät (ASA alle 100 mg/vrk 0,3 %, ASA 100–325 mg/vrk 0,3 %, tienopyridiini 0,3 %, suun kautta otettava glykoproteiini IIB/IIIA:n estäjä 0,1 %, dipyridamoli ei raportoituna) (24).

Verihiutaleiden kaksoisestolääkitykseen ASA:lla ja P2Y₁₂:n estäjällä (klopidoogreeli, prasugreeli, tikagrelori) liittyy 40 % suurempi aivoverenvuodon riski verrattuna ASA:han yksilääkehoitona, ja sen käytössä tuleekin noudattaa tarkkaa harkintaa (25).

Antikoagulaatiohoito. Suoriin antikoagulantteihin liittyy yli 50 % pienempi aivoverenvuotoriski kuin varfariinihoitoon, ja niitä tulisi-kin suosia eteisvärinäpotilaiden hoidossa (26).

Toistaiseksi tutkimusnäyttö aivoverenvuodon sairastaneiden eteisvärinäpotilaiden antikoagulaatiohoidon uudelleenaloituksesta ja sen ajoituksesta on kohtalaisen vähäistä ja perustuu pääosin havainnoiviin tutkimuksiin. Näin ollen myös käytännöt vaihtelevat paljon (27). Meta-analyysi, jossa selvitettiin 5 306 aivoverenvuotoon sairastuneen eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoidon jatkamista yleensä varfariinilla, osoitti antikoagulaatiohoidon olevan yhteydessä pienempään tukostapahtumien

(sydäninfarkti ja iskeeminen aivoverenkierto-häiriö) ilmaantuvuuteen (6,7 % vs 17,6 %) lisäämättä merkittävästi uuden aivoverenvuodon riskiä (8,7 % vs 7,8 %) (28).

Toisessa, yli 50 000 potilaan meta-analyysissa selvitettiin eteisvärinäpotilaiden antikoagulaatiohoitoa ei-traumaattisen kallonsisäisen verenvuodon (spontaani aivoverenvuoto, lukinkalvonalainen vuoto, kovakalvonalainen vuoto tai kovakalvon ulkopuolinen vuoto) jälkeen (29). Mukana oli 20 tutkimusta, joista vain kaksi oli satunnaistettuja ja käsitti yhteensä 304 potilasta. Antikoagulaatiohoitoon liittyi selvästi pienempi tromboemboliariski ja kuolleisuus (RR molemmissa 0,5). Antikoagulaatiohoitoon ei liittynyt lisääntyntä uusintavuotoriskiä.

Antikoagulaatiohoidon uudelleenaloituksesta aivoverenvuodon sairastaneille eteisvärinäpotilaille on julkaistu kaksi pientä satunnaistettua tutkimusta, joissa on verrattu antikoagulaatiohoitoa (pääosin suoria antikoagulantteja) hoidosta pidättäytymiseen. Tutkittavien potilaiden vuodot olivat varsin pieniä, eikä tutkimuksissa pystytty osoittamaan kummankaan hoitostrategian paremmuutta (27).

Näyttö antikoagulaatiohoidon aloituksen optimaalisesta ajankohdasta aivoverenvuodon jälkeen on niukkaa ja perustuu havainnoiviin tutkimuksiin. Uudelleenaloituksen mediaaniaika havainnoivissa tutkimuksissa on ollut 10–44 vuorokautta, ja tuoreimmissa kahdessa satunnaistetussa tutkimuksessa mediaani on ollut 115 ja 46 vuorokautta (27). Tutkimuksissa optimaalinen aloitusajankohta on vaihdellut kahdesta kymmeneen viikkoon (27).

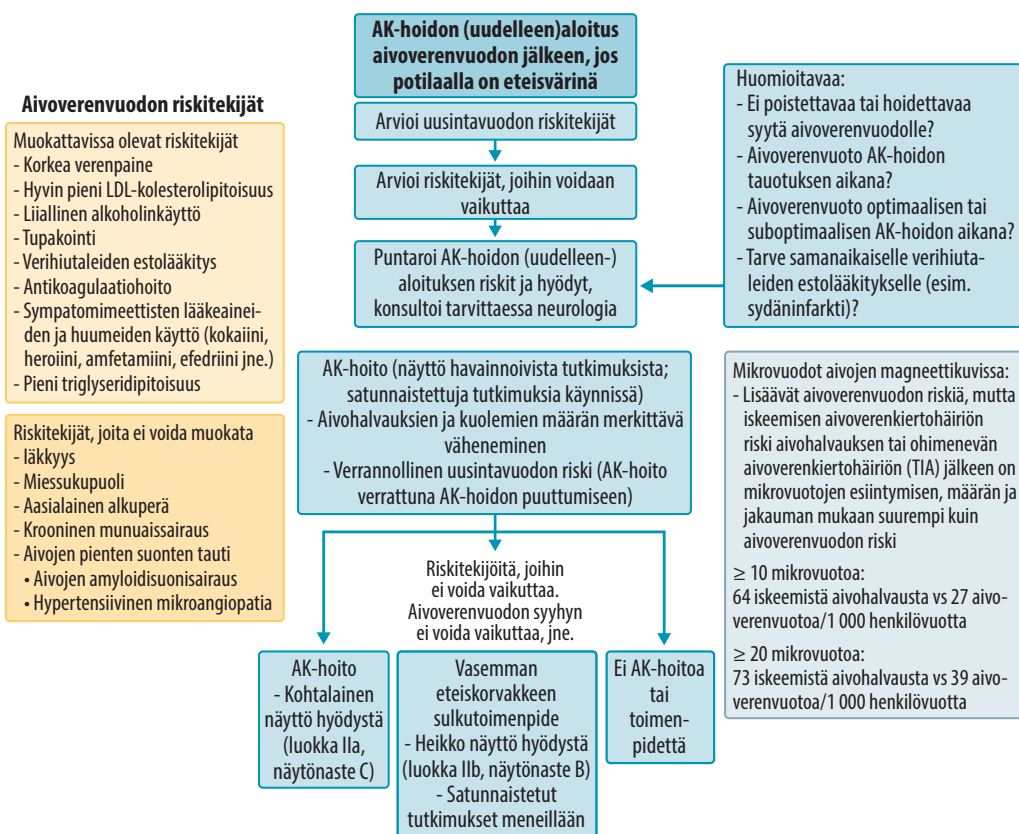
AHA:n (American Heart Association) ja ASA:n (American Stroke Association) vuoden 2022 ohjeistuksen mukaan suurin nettohyöty antikoagulaatiohoidosta saadaan, jos se aloitetaan noin kahdeksan viikon kuluttua aivoverenvuodon jälkeen (15). Suositus korostaa kuitenkin yksilöllistä harkintaa ja kehottaa huomioimaan potilaan yleisen vuoto- ja tukosriskin. Päätöksen tukena voidaan käyttää muun muassa CHA₂DS₂VASc-laskuria (30). HAS-BLED-vuotoriskipisteytys puolestaan näyttää erottelvan kallonsisäisen verenvuodon riskiä suorien antikoagulanttien käytön yhteydessä melko vaatimattomasti (31).

Jos potilaalla on vasemman kammion apupumppu, antikoagulaatiohoidon aloitusta suositellaan jo kaksi viikkoa aivoverenvuodon jälkeen ja mekaanisen tekoläpän yhteydessä yksilöllisen harkinnan mukaan aikaisintaan kuuden päivän kuluttua, jos aivoverenvuoto on ollut kooltaan pieni (15). Eurooppalaisessa suosituksessa hepariinihoito voitaisiin aloittaa mekaanisen tekoläpän takia jopa kolmen päivän kuluttua ja varfariinihoito seitsemän päivän kuluttua vuodosta (32).

Aivojen pienten suonten tauti ja sen vaikeusaste yhdistyvät antikoagulaatiohoitoa saavien potilaiden aivoverenvuotoriskiin. Aivojen magneettikuvauksessa näkyviä pienten suonten taudin merkkejä, kuten aivojen mikrovuotoja ja kortikaalista pinnallista sideroosia, voidaan käyttää apuna vuotoriskin arvioinnissa (KUVA 1 B) (33,34). Tämä koskee erityisesti lobaarisia vuotoja, joiden taustalla on todennäköisemmin amyloidiangiopatian aiheuttama verisuonten vaurioituminen. Mikäli potilaalla on paljon (yli kymmenen) mikrovuotoja, runsaasti kortikaalista pinnallista sideroosia tai kortikaalisia lukinkalvonalaisen verenvuodon jälkiä, on antikoagulaatiohoidon aloittamiseen uudelleen syytä suhtautua pidättyvästi (6). KUVASSA 2 esitetään algoritmi päätöksenteon tueksi pohdittaessa eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoidon aloitusta aivoverenvuodon jälkeen.

Antitromboottinen hoito kardiologisten toimenpiteiden jälkeen. Nykyaikainen verihiutaleiden kaksoisesta lisää merkittävästi vakavia vuotoja – myös kallonsisäisiä vuotoja – pelkkään ASA:han verrattuna. Vuotoriski korostuu aivoinfarktin sairastaneilla potilailla (35). Aivoverenvuodon vaikutuksesta riskiin ei ole juurikaan tutkimustietoa, mutta varsinkin vastikään tapahtuneen aivoverenvuodon jälkeen aloitettu tehokas antitromboottinen lääkitys ja aivoverenvuodon lobaarinen sijainti herättävät huolta vuotoriskistä.

Hoitoratkaisuissa pyritään pitämään kaksoisestolääkityksen kesto mahdollisimman lyhyenä huomioiden kuitenkin stenttitromboosin vaaran suuruus ja mahdollisen stenttitromboosin aiheuttamat seuraukset. Ainakin suuremman vuotoriskin potilaiden hoidossa pyritään suosimaan lääkepallotekniikoita (laajennuspallo



KUVA 2. Päätöksentekokaavio antikoagulaatiohoidon (AK-hoito) (uudelleen)aloituksesta aivoverenvuodon jälkeen (41).

luovuttaa lääkeaineen ilman stentin tarvetta), ja tuoreen aivoverenvuodon jälkeen tehdään vain välttämättömiä toimenpiteitä.

Aorttaläpän ahtauman hoidossa etenkin lobaarinen aivoverenvuoto puoltaa TAVI-toimenpidettä (aorttatekoläpän perkutaaninen asennus), jolloin antitromboottisena hoitona voidaan käyttää pelkkää ASA:ta, jos potilaalla ei ole eteisvärinää. Tikagrelorin ja ASA:n yhdistelmästä aivoverenvuodon jälkeen ei ole tutkimusnäyttöä.

Vasemman eteiskorvakkeen sulkutoimenpide

Vasen eteiskorvake on yleisin (jopa 90 %) eteisvärinäpotilaan tromboemolian lähtökoh- ta. Satunnaistettujen tutkimusten (PROTECT AF, PREVAIL ja PRAGUE-17) perusteella katetriteitse tehty eteiskorvakkeen sulkusta estää

iskeemisiä aivoinfarkteja yhtä tehokkaasti kuin antikoagulaatiohoito (36). Koska satunnaiste- tuissa tutkimuksissa ei ole ollut mukana poti- laita, joiden antikoagulaatiohoito on arvioitu vasta-aiheiseksi, on aivoverenvuodon sairasta- neiden eteisvärinäpotilaiden toimenpidehoitoa arvioitu toistaiseksi vain havainnoivissa asetel- missä.

Pohjoismaisessa 151 potilaan tutkimukses- sa verrattiin aivoverenvuodon jälkeen tehtyä katetrisulkua (37). Eteiskorvakkeen sulkun jälkeen ilmeni vähemmän (HR 0,2) päätapahtumia (kuolema, aivoinfarkti, vakava verenvuoto) kuin kaltaistetuilla ilman katetrisulkua hoide- tuilla potilailla. Suomalais- ja kansainvälisissä aivo- verenvuodon ja tromboemolisen komplikaati- on sairastaneet potilaat saivat 69 % vähemmän aivoinfarkteja CHA₂DS₂VASc-pisteillä arvioi- tuun riskiin nähden (38). On kuitenkin hu- mioitava, että osalle näihin tutkimuksiin vali-

TAULUKKO. Ei-traumaattisen aivoverenvuodon (ICH) jälkeistä sekundaaripreventiota käsittelevät käynnissä olevat III–IV vaiheen satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset. Tutkimuksen nimen alla on esitetty tutkimuksen tunniste www.clinicaltrials.gov-sivustolla.

Tutkimusaihe	Tutkimus	Interventio	Ensisijainen päätemuuttuja	Alue	Otos
Eteisvärinäpotilaiden AK-hoidon aloitus ICH:n jälkeen	ASPIRE NCT03907046	Apiksabaani vs ASA 15–180 vrk ICH:sta	Aivoinfarkti, uusi ICH tai kuolema (seuranta 3 v)	Yhdysvallat	700
	STATICH NCT03186729	1. AK-hoito + vs – (eteisvärinä) 2. Verihiutaleiden estäjä + vs – (valtimotauti) 1–180 vrk ICH:sta	Fataali tai ei-fataali uusi ICH (seuranta 2 v)	Skandinavia	500
	PRESTIGE-AF NCT03996772	DOAC vs ei AK-hoitoa 15–180 vrk ICH:sta	Aika ensimmäiseen aivoinfarktiin tai uuteen ICH:hon (seuranta 3 v)	Eurooppa	654
	ENRICH-AF NCT03950076	Edoksabaani vs ei AK-hoitoa spontaanin tai traumaattisen ICH:n, SAV:n tai SDH:n jälkeen	Aivoinfarkti tai uusi ICH tai merkittävä verenvuoto (seuranta 2 v)	Pohjois- ja Etelä-Amerikka, Eurooppa, Aasia, Afrikka	1 200
Eteisvärinäpotilaiden eteiskorvakkeen sulkun ICH:n jälkeen	STROKECLOSE NCT02830152	Eteiskorvakkeen sulkun vs tavanomainen hoito 4 vk – 1 v ICH:sta	Aivoinfarkti, uusi ICH, systeeminen embolisaatio, merkittävä vuoto tapahtuma tai kuolema (seuranta 5 v)	Pohjoismaat	750
	A3ICH NCT03243175	Eteiskorvakkeen sulkun vs apiksabaani vs ei kumpaakaan yli 14 vrk ICH:sta	Fataali tai ei-fataali tukos- tai vuoto tapahtuma (seuranta 2 v)	Ranska	300
Muu sekundaaripreventio ICH:n jälkeen	REDUCE NCT04760717	Spironolaktoni vs lume 21–180 vrk ICH:sta	Systolisen verenpaineen muutos 3 kk:n kuluttua	Yhdysvallat	200
	TRIDENT NCT02699645	Kolmoislääkitys (telmisartaani 20 mg + amlodipiini 2 mg + indapamidi 1,25 mg) vs lume 12 kk:n kuluessa ICH:sta	Aivoinfarkti tai uusi ICH (seuranta 6 v)	Australia	1 500
	SATURN NCT03936361	Statiinin jatkaminen vs lopetus 7 vrk:n kuluessa ICH:sta	Uusi ICH (seuranta 2 v)	Pohjois-Amerikka	1 456

AK-hoito = antikoagulaatiohoito; DOAC = suora oraallinen antikoagulantti; SAV = lukinkalvonalainen verenvuoto; SDH = kovakalvonalainen verenvuoto

koituneista potilaista toimenpide tehtiin kovin myöhään aivoverenvuodon jälkeen.

Satunnaistetuissa tutkimuksissa sulkutoimenpiteen jälkeen on käytetty lyhytaikaisesti joko antikoagulaatiohoitoa tai verihiutaleiden kaksoisestajälääkitystä. Havainnoivien tutkimusten perusteella näyttää siltä, että aivoverenvuodon jälkeen antitromboottista hoitoa voidaan keventää yksilöllisesti ilman aivoinfarktiriskin suurenemista (38–40). Edelleen on epävarmaa, onko pitkäkestoisesta ASA-hoidostaakaan hyötyä katetrisulun jälkeen, ellei sille ole muuta käyttöaihetta (39,40).

Nykytiedon valossa eteiskorvakkeen katetrisulkun näyttääkin hyvältä vaihtoehdolta

aivoverenvuodosta toipuneelle eteisvärinäpotilaalle, mutta toimenpide on teknisesti varsin vaativa, ja siihen liittyy 3–5 %:lla potilaista kliinisesti merkittäviä komplikaatioita. Lisätietoa kaivataan toimenpiteen optimaalisesta ajankohdasta sekä toimenpiteen jälkeen tarvittavasta antitromboottisesta hoidosta. Suomessakin on menossa aiheen tiimoilta satunnaistettu tutkimus (STROKECLOSE), johon on edelleen tärkeää rekrytoida potilaita. **TAULUKOSSA** on esitetty muitakin käynnissä olevia satunnaistettuja monikeskustutkimuksia, joissa tutkitaan aivoverenvuodon sairastaneen eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoitoa tai vasemman eteiskorvakkeen sulkutoimenpidettä (27).

Lopuksi

Aivoverenvuodon sairastaneella potilaalla on lisääntynyt riski sekä uudelle aivoverenvuodolle että iskeemiselle aivoverenkiertohäiriölle ja muille valtimotautitapahtumille. Riskitekijöistä koholla olevan verenpaineen hoito on erityisen tärkeää. Verihiutaleiden estäjä yksilääkehoidona vaikuttaa turvalliselta aivoverenvuodon jälkeenkin, mikäli sille on selvä käyttöaihe. Eteisvärinää sairastavan potilaan antikoagulaa-

tiohoidon aloitusta uudelleen tulee arvioida yksilöllisesti, mutta hoito vaikuttaa turvalliselta suurelle osalle potilaista. Niille eteisvärinäpotilaille, joiden vuotoriski arvioidaan suureksi, voidaan harkita eteiskorvakkeen sulkutoimenpidettä. Lisää näyttöä hoitopäätösten tueksi saadaan jatkossa käynnissä olevista satunnais-tetuista tutkimuksista. ■

HANNE SALLINEN, LT, MSc, neurologian erikoislääkäri
HUS, Neurokeskus, neurologian linja

JUHANI AIRAKSINEN, kardiologian emeritusprofessori
TYKS, Sydänkeskus ja Turun yliopisto

SILJA RÄTY, LT, neurologian erikoislääkäri
HUS, Neurokeskus, neurologian linja

DANIEL STRBIAN, dosentti, ylilääkäri
HUS, Neurokeskus, neurologian linja

JUKKA PUTAALA, dosentti, osastonylilääkäri
HUS, Neurokeskus, neurologian linja

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Hanne Sallinen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis, Pfizer)

Juhani Airaksinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Bayer, Boston Scientific, Pfizer), luottamustoimet (Liikenne- ja potilasvahinkolautakunta, Valvira, Sydänliitto, Varsinais-Suomen sydänpiiri)

Silja Räty: Ei sidonnaisuuksia

Daniel Strbian: Apuraha (Boehringer Ingelheim), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BSM, Sanofi, Portola), luottamustoimet (ESO:n johtoryhmän jäsen (European Stroke Organization))

Jukka Putaala: Apuraha (St. Jude Medical, Pfizer, Amgen, Bayer), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Bayer, Abbott, Portola, Herantis Pharma), luottamustoimet (Suomen Verenpaineyhdistys, Aivoinfarktin ja TIA:n Käypä hoito -työryhmä, European Stroke Organisation, Nordic Stroke Society), muut sidonnaisuudet (Vital Signum Oy, Terve Media Oy)

KIRJALLISUUTTA

1. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update. *J Stroke* 2017;19:3–10.
2. Eppele C, Brainin M, Steiner T. Intracerebral hemorrhage. Kirjassa: Brainin M, Heiss WD, toim. Textbook of stroke medicine. Cambridge: Cambridge University Press 2019, s. 213–32.
3. Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:660–7.
4. Murthy SB, Diaz I, Wu X, ym. Risk of arterial ischemic events after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2020;51:137–42.
5. Casolla B, Moulin S, Kyheng M, ym. Five-year risk of major ischemic and hemorrhagic events after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2019;50:1100–7.
6. Kuramatsu JB, Huttner HB. Management of oral anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2019;14:238–46.
7. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, ym. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2060–5.
8. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, ym. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388:761–75.
9. Yan J, Liu M, Yang D, ym. Efficacy and safety of omega-3 fatty acids in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*, julkaistu verkossa 14.9.2022. DOI: 10.1007/s10557-022-07379-z.
10. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, ym. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112–23.
11. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, ym. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;314:904–12.
12. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41.
13. Veltkamp R, Purruker J. Management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:80.
14. Baang HY, Sheth KN. Stroke prevention after intracerebral hemorrhage: where are we now? *Curr Cardiol Rep* 2021;23:162.
15. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, ym. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2022;53:e282–361.
16. Kohonnut verenpaine. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Verenpaineyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 10.9.2020]. www.kaypahoito.fi.
17. Hilken NA, Greving JP, Algra A, ym. Blood pressure levels and the risk of intracerebral hemorrhage after ischemic stroke. *Neurology* 2017;88:177–81.
18. PROGRESS Management Committee. Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke: rationale and design for PROGRESS. *J Hypertens Suppl* 1996;14:S41–6.
19. Judge C, Ruttledge S, Costello M, ym. Lipid lowering therapy, low-density lipoprotein level and risk of intracerebral hemorrhage – a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:1703–9.
20. Dyslipidemia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2022 [päivitetty 14.12.2022]. www.kaypahoito.fi.
21. Aivoinfarkti ja TIA. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 20.1.2020]. Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi.
22. Meretoja A, Strbian D, Putaala J, ym. SMASH-U: a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2012;43:2592–7.
23. RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2613–23.
24. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, ym. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004;75:40–7.
25. Ha ACT, Bhatt DL, Rutka JT, ym. Intracranial hemorrhage during dual antiplatelet therapy: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1372–84.
26. Wolfe Z, Khan SU, Nasir F, ym. A systematic review and Bayesian network meta-analysis of risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2018;16:1296–306.
27. Puy L, Forman R, Cordonnier C, ym. Protecting the brain, from the heart: safely mitigating the consequences of thrombosis in intracerebral hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Stroke* 2022;53:2152–60.
28. Murthy SB, Gupta A, Merkle AE, ym. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2017;48:1594–600.
29. Ivany E, Ritchie LA, Lip GYH, ym. Effectiveness and safety of antithrombotic medication in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2022;53:3035–46.
30. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, ym. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med* 2012;125:603.e1–6.
31. Perino AC, Fan J, Pundi K, ym. Atrial fibrillation bleeding risk and prediction while treated with direct oral anticoagulants in warfarin-naïve or warfarin-experienced patients. *Clin Cardiol* 2022;45:960–9.
32. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, ym. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2017;38:1455–62.
33. Seiffge DJ, Wilson D, Ambler G, ym. Small vessel disease burden and intracerebral haemorrhage in patients taking oral anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:805–14.
34. Biffi A, Urdy S, Kubiszewski P, ym. Combining imaging and genetics to predict recurrence of anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2020;51:2153–60.
35. Wang Y, Pan Y, Li H, ym. Efficacy and safety of ticagrelor and aspirin in patients with moderate ischemic stroke: an exploratory analysis of the THALES randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021;78:1091–8.
36. Turagam MK, Osmancik P, Neuzil P, ym. Left atrial appendage closure versus oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2795–7.
37. Nielsen-Kudsk JE, Johnsen SP, Wester P, ym. Left atrial appendage occlusion versus standard medical care in patients with atrial fibrillation and intracerebral haemorrhage: a propensity score-matched follow-up study. *EuroIntervention* 2017;13:371–8.
38. Pouru JP, Lund J, Jaakkola S, ym. Percutaneous left atrial appendage closure in patients with prior intracranial bleeding and thromboembolism. *Heart Rhythm* 2020;17:915–21.
39. Paitazoglou C, Bergmann MW, Ince H, ym. True efficacy of LAA closure: patient outcomes on long-term single-antiplatelet or no therapy: insights from the EWOLUTION registry. *J Invasive Cardiol* 2022;34:E348–55.
40. Pouru JP, Jaakkola S, Lund J, ym. Effectiveness of only aspirin or clopidogrel following percutaneous left atrial appendage closure. *Am J Cardiol* 2019;124:1894–9.
41. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, ym. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498.