

Antikoagulaatiohoidon edistysaskelia ja huolenaiheita

Elina Armstrong ja Riitta Lassila

Varfariinin rinnalle on viimeisen kahden vuoden aikana tullut uusia antikoagulantteja. Nämä vaikuttavat estämällä suoraan joko trombiinia (dabigatraani) tai hyytymistekijä Xa:ta (rivaroksabaani). Uusien oraalisten antikoagulanttien etuja ovat peroraalinen vakioitu annos, säännöllisen laboratorioseurannan tarpeettomuus ja vähäiset lääkeaineinteraktiot. Lisäksi ne näyttävät aiheuttavan varfariiniin verrattuna vähemmän vuotokomplikaatioita. Sekä dabigatranin että rivaroksabaanin ainoa käyttöindikaatio on tällä hetkellä laskimotukoksen esto elektiivisen tekonivelkirurgian yhteydessä. Toisin kuin varfariinin, uusien oraalisten antikoagulanttien vaikutusta ei voi mitata TT- tai APTT-määrityksillä eikä vaikutusta voi myöskään kumota jääplasmalla tai protrombiinikompleksikonsentraatilla, mikä vaikeuttaa hoitoa vuotokomplikaatioiden tai leikkauksen yhteydessä. Edellä mainittujen syiden lisäksi mm. hinta ja pitkä käyttökokemus puoltavat toistaiseksi varfariinin asemaa ensisijaisena antikoagulanttina.

Veren liialliseen hyytymiseen vaikuttavat lääkkeet eli antikoagulantit (hepariini ja varfariini) ovat jo kymmeniä vuosia vanhoja, mikä on nykyisessä lääkekehityksessä hyvin pitkä aika. Veren hyytymismekanismien ymmärrys ja kohdennettu pitkäjänteinen lääkekehitystyö ovat alkaneet kuitenkin vihdoinkin tuottaa tulosta. Uusien oraalisten antikoagulanttien kehitystyön tavoitteena on ollut löytää varfariinille turvallinen, tehokas ja mahdollisimman kohdespesifinen vaihtoehto (suora estäjä). Uusien molekyylien hyytymisjärjestelmän lukuisista kohteista pääasiallisiksi ovat muodostuneet trombiini ja hyytymistekijä Xa (FXa) (Kuva 1). Varfariiniin verrattuna näiden uusien lääkkeiden vahvuus on suun kautta otettava vakioitu annos, ja siten säännöllisen laboratorioseurannan tarpeettomuus. Toisin kuin varfariinilla, uusien antikoagulanttien lääkevaikutus muuttuu vain harvoin muiden lääkkeiden yhteydessä, eikä ruokailu häiritse lääkevastetta.

Ensimmäinen myyntiluvan saanut suora peroraalinen trombiinin estäjä oli ksimelagatraani, joka jouduttiin juuri sen tultua markkinoille vetämään pois maksatoksisuuden vuoksi. Ksimelagatraani ja muut trombiininestäjät – lepirudiini, argatrobaani ja bivalirudiini – ovat kerryttäneet kokemusta trombiinin eston hyödyistä. Näiden mainittujen trombiininestäjien indikaatiot ovat kuitenkin olleet suhteellisen lyhytaikaisia, invasiivisen kardiologian ja hepariinin indusoiman trombosytopenian (HIT) yhteydessä, ja valmisteet ovat suonensisäisesti annosteltavia. Dabigatranieteksilaatti¹ on toinen myyntiluvan saavuttanut peroraalinen suora trombiininestäjä (4/2008 kauppanimellä Pradaxa®, Boehringer Ingelheim). Rivaroksabaani¹ (Xarelto®, Bayer Health Care), suora FXa-estäjä, lanseerattiin noin puoli vuotta myöhemmin. Molempien lääkkeiden nykyinen ainoa käyttöindikaatio on laskimotukoksen esto elektiivisen lonkka- (28–35 vrk) ja polvitekonivelkirurgian (10–4 vrk) yhteydessä. Tutkimusnäyttö perustuu dabigatranilla yli 4000 ja rivaroksabaanilla yli 9500 em. ortope-

disen potilaan satunnaistettuihin asetelmiin, joissa enoksapariini on ollut vertailulääkkeenä. Alustavat tromboosiprofylaksikokemukset ovat olleet positiivisia, kunhan annettuja ohjeita on seurattu. Molemmat antikoagulantit eliminoituvat munuaisten kautta, joten munuaisten vaikeaa vajaatoimintaa sairastaville potilaille ne eivät sovellu. Kummallakin uudella lääkkeellä on käynnissä erittäin laaja tutkimusohjelma, joka kattaa antikoagulaatiohoidon pääosa-alueet. Monia muitakin antikoagulantteja sekä trombiinin, mutta erityisesti FXa:n estäjiä on kehitteillä, ja ne ovat jo ehtineet faasi II/III tutkimusvaiheisiin.

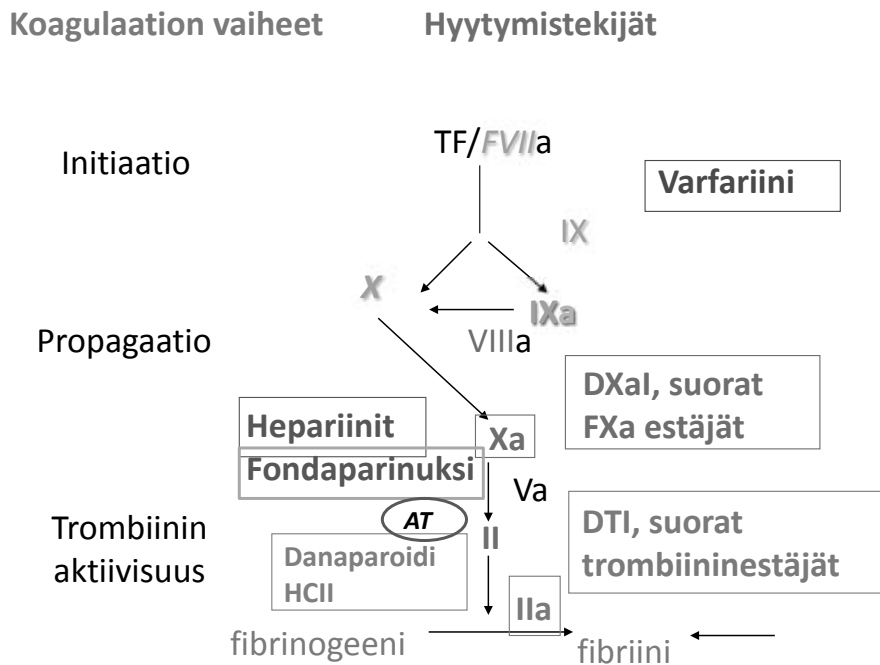
Dabigatraani

Dabigatraanista on käytettävissä kahden tärkeän tutkimuslinjan tulokset: RELY² eli aivohalvauksen tai systeemiembolisaation esto eteisvärinässä 2 v seuranta-aikana, ja RECOVER³ eli akuutin syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian esto 6 kk seuranta-aikana.

Elokuun viimeisenä päivänä julkaistiin RELY-tutkimuksen² lupaavat tulokset, jossa dabigatraania tutkittiin avoimesti toteutettua varfariinihoitoa (INR-tavoite 2,0–3,0) vastaan kahdella eri an-

noksella 110 mg ja 150 mg kahdesti päivässä. Tutkimukseen osallistui yli 18 000 potilasta; n. 6000 potilasta tutkimuksen kussakin haarassa. Dabigatraani osoittautui todellisuutta vastaavasti toteutettua varfariinihoitoa (INR 64 % ajasta hoitotavoitteessa) tehokkaammaksi suuremmalla annoksella vakavien päätapahtumien suhteen; aivoinfarktut ja systeemiset embolisaatiot vähenivät 34 %. Pienemmän annoksen teho näiden estossa oli yhtä hyvä kuin varfariinin. Myönteisenä yllätyksenä pelättyjä aivoverenvuotoja oli molemmilla annoksilla selvästi vähemmän, 0,10 % ja 0,12 % verrattuna 0,38 %:iin varfariiniryhmässä. Hemorrhagisetkin infarktut vähenivät. Myös muita suuria verenvuotoja oli vähemmän 110 mg × 2 dabigatraanin hoidon aikana, eivätkä ne lisääntyneet 150 mg × 2 annoksella. Poikkeuksena kuitenkin GI-kanavan verenvuodot lisääntyivät suuremmalla annoksella. Dabigatraanin sivuvaikutuksena 11 % potilaista koki vatsaärsytystä, mutta aiemmasta ksimelegatranista poiketen maksahaittoja ei havaittu. Dabigatraanin hoidon keskeytti viidennes potilaista, mikä oli enemmän kuin varfariiniryhmässä. Lopputulos oli, että 150 mg × 2 annos oli edullinen sekä tehon että turvallisuuden suhteen GI-verenvuotoja lukuun ottamatta. 110 mg × 2 annos saavutti

Kuva 1. Antikoagulaatiohoito



Lyhenteet kuvassa

- AT = antitrombiini
- HCII = hepariinikofaktori II
- DXa1 = direct Fxa inhibitor
- DTI = direct thrombin inhibitor

selkeästi tutkimushypoteesin eli ei ollut varfariinia heikompi teholtaan, mutta vähensi kuitenkin vakavien verenvuotojen määrää.

Satunnaistetussa RECOVER-kaksoissokkotutkimuksessa³ verrattiin yli 2000 laskimotukospotilaan aineistossa dabigatranin tehoa varfariiniin syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian hoidossa. Alkuun käytettiin 5–11 vrk ajan hepariinia, ja sitten jatkettiin joko dabigatranilla tai varfariinilla 6 kk hoitajakso. Dabigatrania annosteltiin 150 mg × 2 ja varfariinin INR-tavoite oli 2–3. Turvallisuusmääreinä seurattiin verenvuotoja, sepelvaltimotapahtumia ja maksafunktiota. Laskimotukos tai keuhkoembolia esiintyi seuranta-aikana dabigatraniryhmässä 30 (2,4 %) ja varfariiniryhmässä 27 (2,1 %) potilaalla. Sivuvaikutustenkaan suhteen ei tullut esiin merkittävää eroa. Tutkimuksen päätelmänä todettiin, että dabigatrania oli yhtä tehokas ja turvallinen laskimotukosten hoidossa kuin varfariini, eikä laboratoriomonitorointia tarvita.

On syytä huomioida, että dabigatrania on kontraindisoitu munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) ja tutkimuksessa oli runsaasti muitakin poissulkukriteereitä verenvuotojen välttämiseksi (Taulukko 1). Näiden tunteminen on tärkeää, jotta on selvillä millä potilasryhmillä lääkettä ei ole katsottu turvalliseksi käyttää. Keskustelussa on esillä dabigatranin hinta, jota eteisvärinän tai laskimotukoksen hoitoindikaatioon ei vielä ole määritetty, sekä kysymys verenvuotokomplikaatioiden hoitostrategioista ja päivystystoimenpiteiden menettelytavoista.

Rivaroksabaani

Uusi suora FXa-estäjä, rivaroksabaani, on toinen lupaava lääke laskimotukosten estossa ja hoidossa. EINSTEIN-DVT annosmääritystutkimuksessa⁴ kerran vuorokaudessa annosteltu rivaroksabaani osoittautui yhtä hyväksi kuin standardihoito (LMWH/varfariini) kaikissa testatuissa annosryhmissä 3 kk seuranta-aikana. Faasin III tutkimukset ovat kesken. Alustavia tuloksia on käytettävissä myös EINSTEIN-EXTEND-tutkimuksesta⁵. Tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annosteltavaa rivaroksabaania (20 mg) lumelääkkeeseen laskimotukosten sekundaaripreventiossa noin 1000 potilaalla 6–12 kk antikoagulaatiohoitajakson jälkeen (vertailussa joko tavanomaisen käytännön mukainen varfariinihoito tai edeltävä osallistuminen EINSTEIN-VTE-tutkimusohjelmaan³). Tutkimuksen kesto oli 6–12 kk, jota seurasi vielä kuukauden lisäjakso. Laskimotukoksia esiintyi 1,3 %:lla rivaroksabaaniryhmässä ja 7,1 %:lla lumeryhmässä. Merkittäviä verenvuotoja esiintyi rivaroksabaaniryhmässä 0,7 %:lla potilaista. Valtimotukostapahtumia oli molemmissa ryhmissä yhtä paljon (0,7 %). Lumelääkeryhmässä oli kaksi kuolemantapausta (keuhkoembolia, syöpä) ja rivaroksabaaniryhmässä yksi (epäselvä syy, keuhkoemboliaa ei voitu poissulkea). Maksatoksiisuutta ei todettu. Rivaroksabaaniryhmän relatiivinen laskimotukosriski väheni 82 % (absoluuttinen riskin vähennys oli 5,8 %). USA:n lääkeviranomaisen tarkastelee rivaroksabaanin verenvuotokomplikaatioiden esiintymistä tähän mennessä kerty-

Taulukko 1. Dabigatranin poissulkukriteerit rely-tutkimuksessa

- Suuri kirurginen tp < 1 kk
- Suunniteltu kirurgia 3 kk kuluessa
- ICH, intraokulaari-, spinaali-, retroperitoneaali-, atraumaattinen nivelvuoto
- GI vuoto < 1 v
- Ulcus < 1 kk
- Vuototaipumus
- Muu AK:n indikaatio
- Fibrinolyttinen hoito <48 h
- Kontrolloimaton hypertensio (180/100 mmHg)
- Tuore maligniteetti /sädehoito < 6 kk
- Munuaisten vaikea vajaatoiminta (<30 ml/min)
- Infektiivinen endokardiitti
- Aktiivi maksasairaus
- Anemia tai trombosytopenia < 100

neen kokemuksen valossa, eikä rivaroksabaania ole toistaiseksi hyväksytty USA:ssa.

Parannettua varfariinihoitoa

Varfariini löytyi 1940-luvulla vahingossa, kun karja söi pilaantunutta heinää ja sai kuolemaan johtaneita verenvuotoja, erityisesti kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä. Verenvuodon aiheuttajaksi osoittautui mädäntyneen heinän aiheuttama rasvaliukoisen Koagulaatio- eli K-vitamiinin estovaiikutus. Tämän seurauksena maksan tuottamien K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden muodostus kärsii ja veren hyytyminen estyy. Varfariinin vaikutusmekanismi on epätäsmällinen ja monille vaikuttelleille altis. Tällä hetkellä varfariinia käyttää 1,2 % väestöstä ja sairaalahoitoon joutuvista potilaista jopa yli 20 %. Muutama prosentti varfariinin käyttäjistä joutuu vuosittain sairaalahoitoon anti-koagulantin sivuvaikutuksena syntyvän vakavan verenvuodon vuoksi. Näiden potilaiden tarkastelussa on huomattu, että jopa neljäsosalla on kaksi tai useampia vasta-aiheita antikoagulaatiohoidolle. Tämä johtuu vanhoista hoitokäytännöistä, joita ei ole kriittisesti arvioitu yksilötasolla.

Kliinikon avuksi ovat tulleet farmakogenetiikka (www.warfarindosing.org) (HUSLAB: CYP2C9 ja VKORC-1 entsyymit, B-varfaD) ja vieritestaus, johon viime vuoden lopulla Labquality antoi laaduntarkkailua varten ohjeistusta. Näiden työkalujen oikein suunnatulla käytöllä voidaan säästyä komplikaatioilta, joista vaarallisimmat ovat vakavat verenvuodot. Yhteneväiset linjaukset toimenpiteiden yhteydessä (esim. siltahoito, Lääkärin käsikirja) tuovat tukea arjen ongelmiin varfariinia

käyttävillä leikkauspotilailla. Haasteellisimpia ovat suuren tukosriskin potilaat ja suuren vuotoriskin toimenpiteet.^{6,7}

Käytännön pohdintaa

Uudet peroraaliset antikoagulantit ovat tervetullut vaihtoehto varfariinille. Etuina ovat yksinkertainen annostelu ja lääkevaikutuksen monitoroinnista välttyminen. Keskustelua herättää kuitenkin erityisesti uusien antikoagulanttien pitkä puoliintumisaika antidootin puuttuessa. Verenvuotokomplikaatioiden hoitoon kaivataan keinoja ja ohjeita, kun K-vitamiinista tai jääplasmasta ei ole hyötyä. Eräässä tutkimuksessa on testattu aktiivihiilen kykyä adsorboida dabigatrania in vitro -systemissä⁸. Tämä alustava tutkimus osoitti aktiivihiilen tehokkaasti poistavan lääkeaineen vesiliuoksesta ja plasmasta, ja voisi olla kehityskelpoinen menetelmä myrkytystapauksien hoitoon. Koe-eläintöissä antidootteina on testattu aktivoitua protrombiinikompleksikonsentraattia (Feiba®) tai aktivoitua hyytymistekijä VII:ä (NovoSeven®), mutta nämä ovat erittäin kalliita valmisteita, eikä niiden turvallisesta käytöstä tässä yhteydessä ole nykyisellään mitään näkemystä.

Kliinikko hyötyisi myös laboratoriomonitoionin menetelmistä komplikaatioiden ja muiden erityistilanteiden varalle, kun P-TT/INR tai APTT eivät kuvaa luotettavasti antikoagulaatiovaikutusta. Dabigatranin vaikutus näkyy trombiiniajan pidentymisenä ja rivaroksabaani puolestaan vaikuttaa anti-FXa tasoon. Standardoituja monitorointimenetelmiä ei toistaiseksi ole saatavilla, mutta niiden kehitystyö on käynnissä.

Taulukko 2. Antikoagulaatiohoidon vasta- ja varoaiheita

• VW-tauti, hemofilia, muu yleistynyt hemostaasihäiriö/ hematologinen sairaus	• 4
• Kudosvika – amyloidoosi, kollagenoosi, hemangiomat, aivometastaasit	• 4
• Aikaisempi vakava vuoto, fibrinolyysi <4h	• 4
• Tuore kirurgia/uusintaleikkaus	• 2-3
• Munuaisten vajaatoiminta GFR 30 -50 ml/min	• 2
• Maksan vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta - maksastaasi	• 2
• Vanhus (nainen) ja alipaino	• 1-2
• Anemia (hematokriitti <30%)	• 2
• Trombosytopenia (<100x10 ⁹ /l)	• 2
• Verenvuodolle altistavat lääkkeet: SSRI, omega3, ASA, klopidogreeli, varfariini (INR yli 1.5), eräät syöpä- ja biologiset lääkkeet	• 2
• Hypertensio	• 2
	• 1-2

Useampi riskitekijä potentioi vuotovaaran, 1+1 > 2

Suuri vuotoriski >4 pistettä

Vanhat tutut valmisteet, hepariini ja varfariini, tulevat edelleen puoltamaan paikkaansa pitkän käyttökokemuksen ja monien hyväksi havaittujen etujensa suhteen. Hepariini ovat osoittautuneet erityisen hyödyllisiksi syöpäpotilaiden tukosten hoidossa ja tromboosiprofylaksissa. Raskaana olevien potilaiden antikoagulaatiohoito toteutuu tällä hetkellä parhaiten hepariinin avulla. Tintsapariini on uusi tulokas Suomessa. Sen etuna on maksan kautta tapahtuva eliminaatio, joten munuaisten vajaatoimintaa potevat ja iäkkäät potilaat hyötyvät tintsapariinista. Uusien lääkkeiden vertailua hepariineihin kaivataan eri potilasryhmissä.

Varfariinihoitoon tulee panostaa erityisesti tehostamalla potilasohjausta, jonka on osoitettu vähentävän kuolleisuutta. Uusien valmisteiden käyttöä tulee harkita tarkkaan potilaskohtaisesti ja pitäytyä ainoastaan hyväksytyissä indikaatioissa. Antikoagulaatiohoitoa aloitettaessa potilaan vuotoriskit tulee huomioida tarkasti (Taulukko 2). K-vitamiinin eston alueellakin on tapahtumassuutta. EmbraceAC-tutkimuksessa⁹ testattiin uuden K-vitamiinin estäjän tecarfariinin (Aryx Therapeutics) kykyä saavuttaa INR-tavoite verrattuna varfariiniin. Tecrafariinin todettiin olevan varfariinia merkittävästi parempi. Tecarfariinilla ei ole myöskään CYP-välitteisiä interaktioita.

Erityisen pulmallisia ovat tilanteet, joissa veren hyytymistä estävää lääkettä käyttävä potilas saa esimerkiksi pään vamman altistuen siten aivoverenvuodon riskille, tai kun tarvitaan välitöntä leikkaushoitoa. Varfariinin välittömän kumoamisen mahdollisuus on kiistaton turvallisuustekijä. Varfariinin antidootin (protrombiinikompleksikonentraatti PCC; Cofact[®] tai Octaplex[®]) kaltaista välittömästi toimivaa estäjää ei ainakaan toistaiseksi ole tiedossa dabigatranille tai rivaroksabaanille. Toivottavasti antidootteja kehitetään nopeasti. Tällä hetkellä ainoana antidoottina on aika – mutta lääkevaikutuksen poistumista täytyy odotella vähintään pari vuorokautta esimerkiksi dabigatranin kaksi kertaa päivässä tapahtuvan annostelun tai munuaisten äkillisen vajaatoiminnan yhteydessä. Uusien lääkkeiden pitkäaikaisvaikutuksista arveluttavat mahdolliset hyytymisjärjestelmän ja tuhdusten puolustusmekanismien muutokset.

Terveydenhuollon tehtävänä on parantaa nykyisen antikoagulaatiohoidon laatua ja luoda tähän yhteneviä suosituksia ja apukeinoja. Potilaiden suo-

rittama varfariinihoidon omaseuranta ja sen toteutus oikein valikoiduissa tapauksissa tarjoaa kilpailukykyisen vaihtoehdon uusille tulokkaille. Eräät käyttöaiheet, kuten keinoäppä-sydänleikkausten jälkitilat, tulevat olemaan vielä pitkään yksinomaan varfariinin kenttää. Uusista lääkkeistä opitaan vain käytännön kautta. Tarvitaankin nopeasti kansallisia ja kansainvälisiä asiantuntijaverkostoja, jotka keskittyvät positiivisten ja negatiivisten kokemusten keruuseen, objektiiviseen tiedottamiseen ja rakentavaan ohjaukseen kaikkien eduksi. □

Lähteet:

1. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010; 115: 15–20.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, ym. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, ym. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–2352.
4. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, ym. Einstein-DVT Dose-Ranging Study investigators. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood* 2008; 112: 2242–2247.
5. Buller HR. Once-Daily Oral Rivaroxaban versus Placebo in the Long-Term Prevention of Recurrent Symptomatic Venous Thromboembolism. The Einstein-Extension Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: LBA-2.
6. Garcia D, Ageno W, Bussey H, ym. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, Part 1: Prevention. *Am J Hematol* 2009; 84: 579–583.
7. Ageno W, Garcia D, Aguilar MI, ym. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, Part 2: Treatment. *Am J Hematol* 2009; 84: 584–588.
8. van Ryn J, Sieger P, Kink-Eiband M, ym. Adsorption of Dabigatran Etexilate in Water or Dabigatran in Pooled Human Plasma by Activated Charcoal in Vitro. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: 1065.
9. Garcia D, Milner PG, Canafax DM, Ellis DJ. Results of the EmbraceAC Trial: A Head-to-Head Comparison of Warfarin with Tecarfarin, A New Anticoagulant. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: 3135.

Elina Armstrong
LT, erikoislääkäri
anna-elina.armstrong[a]hus.fi

Riitta Lassila
dos, erikoislääkäri
riitta.lassila[a]hus.fi

Hyytymishäiriöyksikkö, HYKS Meilahden sairaala ja HUSLAB