



Anukka Vahtera
LT, EDIC, vt. apulaisyli lääkäri
PSHP, Tays, Tehohoito
annukka.vahtera@pshp.fi

Tehohoitopotilaan laskimotukoksia ehkäisevä hoito pienimolekyylisillä hepariineilla

Anukka Vahtera

Tampereen yliopisto 25.9.2020

Vastaväittäjä

Dosentti Pirjo Mustonen, Itä-Suomen yliopisto

Esitarkastajat

Dosentti Tiina Erkinaro, Oulun yliopisto

Dosentti Veli-Pekka Harjola, Helsingin yliopisto

Kustos

Professori Arvi Yli-Hankala, Tampereen yliopisto

Tausta

Tehopotilaan laskimotukokset lisäävät sairastuvuutta ja kuolleisuutta (1). Laskimotukosten ehkäisemiseksi suositellaankin käytettäväksi veren

hyttymistä vähentävää lääkitystä, useimmiten ihonalaisesti annosteltavaa pienimolekyylistä hepariinia (LMWH) (2). Ilman asianmukaista estolääkitystä syviä laskimotukoksia

ilmaantuu 10–100 %:lle tehohoitopotilaista. Hoitosuosituksen mukaisesti estolääkityksestä huolimatta syviä laskimotukoksia ilmaantuu tehohoidon aikana 5–10 %:lle potilaita. (3) Voidaan siis epäillä, etteivät lähinnä vuodeosastopotilailla tehtyihin tutkimuksiin perustuvat hoitokäytännöt ole riittäviä ehkäisemään laskimotukoksia tehohoitopotilailla.

Käytettäessä LMWH-valmisteita estolääkityksenä ei vaikutuksen monitorointia yleensä suositella lukuun ottamatta suuren vuotoriskin tai huomattavan ylipainoisia potilaita. (2) Näissä erityistilanteissa suositellaan veren hyttymistekijä X:n estovaiikutusta kuvaavan tekijän, anti-Xa:n, määrittämistä. Anti-Xa:n matala pitoisuus saattaa olla yhteydessä laskimotukostaipumukseen ja vastaavasti korkea pitoisuus lisääntyneeseen vuotoriskiin. Mitattaessa huippupitoisuutta ihonalaisen pistohoidon jälkeen, riittävänä anti-Xa:n tasona vuodeosastopotilailla pidetään 0,1–0,3 IU/ml. (4) Tehohoitopotilailla tutkimustieto on tältä osin niukkaa, eikä tavoiteltavaa anti-Xa:n viitearvoa tiedetä. Alustavissa tutkimuksissa on saatu viitteitä, että käytettäessä

Väitöskirja

Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins in critically ill patients

Osatyöt

- I Vahtera A, Vaara S, Pettilä V, Kuitunen A. Plasma anti-FXa level as a surrogate marker of the adequacy of thromboprophylaxis in critically ill patients: A systematic review. *Thrombosis research* 2016; 139: 10–16.
- II Vahtera A, Valkonen M, Huhtala H, Pettilä V, Kuitunen A. Plasma anti-FXa concentration after continuous intravenous infusion and subcutaneous dosing of enoxaparin for thromboprophylaxis in critically ill patients. A randomized clinical trial. *Thrombosis research* 2017; 158: 71–75.
- III Vahtera A, Szanto T, Lassila R, Valkonen M, Sivula M, Huhtala H, Pettilä V, Kuitunen A. Continuous intravenous infusion of enoxaparin controls thrombin formation more than standard subcutaneous administration in critically ill patients. A sub-study of the ENOKSI thromboprophylaxis RCT. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021 Jan; 65(1): 109–115
- IV Vahtera A., Junntila E, Jalkanen L, Huhtala H, Katanandova K, Hélen P, Kuitunen A. Activation of Blood Coagulation After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Observational Trial of Rotational Thromboelastometry. *World neurosurgery* 2019; 122, e334–e341

LMWH-valmisteita muilla potilasryhmillä sopiviksi havaituilla annoksilla, saattaa niiden laskimotukoksia ehkäisevä vaikutus jäädä tehohoitopotilailla odotettua heikommaksi. Syitä tähän ei tiedetä, mutta on arvioitu, että vaikeaan sairauteen liittyvät verenkiertohäiriöt, turvotukset ja verisuonia supistava vasoaktiivilääkitys

Tutkimme, onko tavanomainen laskimotukoksia ehkäisevä hoito riittävä tehohoitopotilailla.

saattaisivat heikentää ihonalaisesti annosteltavan lääkkeen imeytymistä.

Erityisen riskiryhmän laskimotukosten suhteen muodostavat teho-osastolla äkillisen lukinkalvonalaisen verenvuodon (subraknoidaalivuoto, SA-vuoto) vuoksi hoidettavat potilaat. Heillä veren hyytymistäipumus lisääntyy jo tuntien kuluessa vuodosta. Kuitenkin heidän kohdallaan tuoreen aivoverenvuodon vuoksi verta ohentavasta LMWH-lääkityksestä saatetaan joutua pidättäytymään. Näiden potilaiden sairastuvuutta lisää myös SA-vuotoon liittyvä myöhäinen aivoiskemia. Pahimmillaan tämä johtaa aivoinfarktiin, joka on merkittävä invaliditeetin ja kuolleisuuden aiheuttaja. Myöhäisen aivoiskemian patofysiologiaa ei täysin ymmärretä, mutta on mahdollista, että veren liiallinen hyytyminen saattaa olla yksi selittävistä tekijöistä. (5) Tromboelastometria (ROTEM®) on kokoverestä tehtävä tutkimus, jolla pystytään havainnoimaan veren viskoelastisiteettia ja erilaisia hyytymishäiriöitä. Esimerkiksi veren lisääntynyt hyytymistäipumus voidaan todeta suurentuneena hyytymän maksimilujuutena (maximal clot firmness, MCF).

Väitöskirjatutkimuksen tavoitteina oli selvittää, millaisia muutoksia tehohoito ja kriittinen sairaus aiheuttavat veren hyytymiseen, miten riskipotilaat tunnistetaan ja miten näiden potilaiden laskimotukosten ennaltaehkäisy voitaisiin



Kuvassa vasemmalla vastaväittäjä dosentti Pirjo Mustonen, keskellä väittelijä Annukka Vahtera ja oikealla kustos professori Arvi Yli-Hankala.

toteuttaa nykyistä tehokkaammin ja turvallisemmin. Erityisesti selvitettiin, voitaisiinko laskimotukoksia ehkäisevä hoito toteuttaa jatkuvana suonensisäisenä tiputuksena. Lisäksi tarkasteltiin SA-vuodon aiheuttamia muutoksia veren hyytymiseen ja tutkittiin, onko SA-vuodon jälkeinen hyytymisen aktivoituminen havaittavissa ROTEM-menetelmällä.

Aineisto ja menetelmät

Ensimmäinen osatyö oli PRISMA- ja MOOSE-ohjeistusten mukainen systemaattinen kirjallisuuskatsaus, jossa tarkasteltiin seuraavia asioita: Soveltuuko anti-Xa:n määrittäminen tehohoitopotilaiden lääkkeellisen laskimotukosprofylaksian monitorointiin käytettäessä LMWH-valmisteita? Onko anti-Xa:n huippu- tai jäännöspitoisuuksilla yhteyttä kliinisiin päätetapahtumiin, kuten syvään

laskimotukokseen, keuhkoveritulppaan tai verenvuotoihin käytettäessä eri LMWH-valmisteita?

Toisessa ja kolmannessa osatyössä laskimotukoksia ehkäisevien hoitomuotojen vaikuttavuutta selvitettiin seuraavalla tutkimuskysymyksellä: Voidaanko tehopotilaan laskimotukoksia ehkäisevä hoito enoksapariinilla toteuttaa tehokkaammin jatkuvalla laskimonsisäisellä annostelulla kuin tavanomaisella ihonalaisella kertapistoshoidolla? Lisäksi tutkittiin, soveltuvatko muut veren hyytymistä kuvastavat tekijät antikoagulaatiohoidon seurantaan paremmin kuin veren anti-Xa pitoisuus.

Tutkimus oli satunnaistettu ja kontrolloitu tutkimus, jossa 39 tehohoitopotilasta sai laskimotukosten estoon enoksapariinia 40 mg vuorokaudessa joko kerta-annoksena ihonalaisena pistoksena tai vastaavan

>>

määrän jatkuvana laskimonsisäinen annosteluna kolmen vuorokauden ajan. Osatyön kaksi päämuuttujana oli veren anti-Xa huippupitoisuus ensimmäisen 24 tunnin aikana. Lisäksi tutkittiin, vaikuttiko potilaan satunnaistamishetkellä saama verisuonia supistava lääkitys, noradrenaliini, anti-Xa pitoisuuksiin. Osatyössä kolme arvioitiin enoksapariinin aikaansaamaa antikoagulaatiota muun muassa seuraavilla hyytymistekijöillä: protrombiinifragmentti (F1+2), antitrombiini, D-dimeeri ja fibrinogeeni.

Osatyössä neljä hyytymistä ja sen mittaamista tarkasteltiin seuraavilla tutkimuskysymyksillä: Lisääntykö veren hyytymistäipumus SA-vuodon jälkeen ja voidaanko tämä havaita ROTEMilla? Lisäksi selvitettiin, onko lisääntyneellä hyytymistäipumuksella yhteyttä myöhäisen aivoiskemian ilmaantuvuuteen. Tämä oli prospektiivinen ja havainnoiva tutkimus, jossa SA-vuotopotilaiden ROTEM-analyyssejä verrattiin elektiivisten aivoleikkauspotilaiden analyysihin. Tutkimukseen osallistui 17 SA-vuotoon sairastunutta potilasta ja 16 elektiivistä aivoleikkauspotilasta. Tutkimuksen päämuuttuja oli hyytymän maksimaalinen lujuus (EXTEM-MCF, maximal clot firmness).

Tulokset

Ensimmäisessä osatyössä kriteerit täyttyviä artikkeleja löydettiin 18 ja näissä oli yhteensä 1 644 tehohoitopotilasta. Näiden perusteella havaittiin, että käytettäessä tehohoitopotilailla hoitosuosituksen mukaisia annoksia LMWH-valmisteita, veren anti-Xa pitoisuudet jäivät suosituksia alhaisemmiksi. Pitoisuudet olivat myös matalampia kuin vuodeosastopotilailla. Veren anti-Xa pitoisuuksilla ei kuitenkaan ollut yhteyttä kliinisiin päätetapahtumiin.

Toisessa osatyössä todettiin, että annettaessa enoksapariinia jatkuvana tiputuksena saavutettiin matalampi anti-Xa pitoisuus ihonalaiseen annosteluun verrattuna ensimmäisen vuorokauden aikana: 0,05 IU/ml (IQR 0,05–0,18 IU/ml) vs. 0,18 IU/ml (IQR 0,12–0,33 IU/ml), p-arvo < 0,05. Kolmen vuorokauden kohdalla jatkuvaa

annostelua saaneilla oli havaittavissa korkeampi anti-Xa pitoisuus ihonalaiseen pistosryhmään verrattuna: 0,12 IU/ml (IQR 0,05–0,17 IU/ml) vs. 0,05 IU/ml (IQR 0,01–0,17 IU/ml), p-arvo < 0,05.

Kolmannessa osatyössä todettiin, että jatkuvaa annostelua saaneilla veren F1+2-pitoisuudet olivat selvästi alhaisempia ihon-

Tehohoitopotilaiden laskimotukoksia ehkäisevä hoito voidaan toteuttaa enoksapariinin jatkuvalla suonensisäisellä annostelulla.

alaiseen annosteluun nähden 51 ja 72 tunnin kohdalla tutkimuksen alusta: 372 pM/l (IQR 237–627 pM/l) ja 374 pM/l (IQR 287–531 pM/l) vs. 634 pM/l (IQR 501–846 pM/l) ja 657 pM/l (IQR 482–880 pM/l), p-arvo < 0,05.

Neljännessä osatyössä havaittiin, että veren hyytymisen aktivoituminen oli havaittavissa lisääntyneenä hyytymän maksimilujuutena (EXTEM-MCF) 72 tunnin kuluttua SAV:n oireiden alusta. Myös FIBTEM-MCF lisääntyi ja tämä näyttäisi olevan yhteydessä myöhäisen aivoiskemian kehittymiseen.

Johtopäätökset

Väitöskirjatutkimuksen ensimmäisen osatyön perusteella voidaan todeta, että tavanomainen laskimotukoksia ehkäisevä hoito ei täytä asetettuja tavoitteita tehohoitopotilailla. Osatöiden kaksi ja kolme perusteella näyttäisi siltä, että laskimotukoksia ehkäisevä hoito voitaisiin toteuttaa turvallisesti käyttämällä jatkuvaa suonensisäistä annostelua. Tämä näyttäisi aikaansaavan tasaisemman lääkevaikutuksen ja vähentävän veren hyytymisen aktivoitumista tehokkaammin kuin ihonalainen annostelu. Osatyön neljä perusteella voidaan

todeta ROTEM-analyysin soveltuvan lisääntyneen hyytymistäipumuksen tunnistamiseen SA-vuodon jälkeen.

Kokonaisuutena tutkimustulosten avulla voidaan parantaa hyytymistäipumuksen tunnistamista ja esto-lääkitykseen liittyviä hoitokäytänteitä tehohoitopotilailla. ■

Viitteet

1. Patel R et al. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study. *J Crit Care*. 2005, 341-347.
2. Garcia DA et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, e245-e435.
3. Cook D et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *NEJM* 2011, 1305-1314.
4. Laposata et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998, 799-807.
5. Frontera et al. The Role of Platelet Activation and Inflammation in Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2017, 48-57.