

Melina Issakoff

ERITTÄIN KORKEAN INR:N ILMENEMINEN JA SILLE ALTISTAVAT RISKITEKIJÄT
ETEISVÄRINÄPOTILAILLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyslukukausi 2018

Melina Issakoff

ERITTÄIN KORKEAN INR:N ILMENEMINEN JA SILLE ALTISTAVAT RISKITEKIJÄT
ETEISVÄRINÄPOTILAILLA

Kliininen laitos, sydänkeskus

Syyslukukausi 2018

Ohjannut EL Samuli Jaakkola / prof. Juhani Airaksinen

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä

Syventävien opintojeni kirjallisen työn tavoitteena on selvittää erittäin korkean INR:n (International Normalized Ratio) ilmenemistä ja riskitekijöitä eteisvärinää sairastavilla potilailla. INR-arvoa käytetään varfariinin tehon seurannassa, sillä arvo kuvastaa veren hyytymisaikaa.

Opinnäytetyön pohjana on Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (Tyksissä) suoritettu retrospektiivinen EWA (Excessive Warfarin Anticoagulation) -tutkimus (Jaakkola ym. 2017), jonka tarkoituksena oli selvittää varfariinia käyttävän eteisvärinäpotilaan erittäin korkeiden INR-arvojen (≥ 9) syitä ja seurauksia. Tutkimusta varten käytiin läpi kaikki Tyksilabin laboratorion tietokannan potilaat ($n = 961\ 431$) vuosilta 2003–2015, joiden INR-arvo oli ≥ 2 ($n = 13\ 618$). Tästä ryhmästä valittiin potilaat ($n = 412$), jotka käyttivät varfariinia eteisvärinän vuoksi ja joiden INR-arvo oli vähintään kertaalleen yli 9. Näitä potilaita verrattiin kontrolliryhmään ($n = 405$), jossa oli sellaisia varfariinia käyttäviä eteisvärinää sairastavia potilaita, joiden INR-arvot olivat pysyneet pitkässä seurannassa vakaina.

Tutkimuksessa 22,3 %:lla ($n = 92$) EWA-potilaista oli enemmän kuin yksi hyvin korkea INR-tapahtuma ja 25,5 %:lla ($n = 105$) EWA-potilaista oli jokin vuototapahtuma. Useista tilapäisistä ja pysyvistä riskitekijöistä merkittävimmät EWA-riskitekijät tutkimuksessa olivat liiallinen alkoholin kulutus (OR 24.4 95 % CI 9.9–50.4 $p < 0.0001$), alentunut munuaisfunktio (OR 15.2, 95 % CI 5.67–40.7, $p < 0.0001$) ja mekaaninen keinoläppä (OR 15.0, 95% CI 1.74–129, $p < 0.014$). Merkittävimpiä tilapäisiä riskitekijöitä EWA-potilailla olivat viimeaikainen antibiootti- tai sienilääkitys, viimeaikainen sairaalahoitajakso tai avohoitopotilaan klinikkakäynti sekä ensimmäiset kuusi kuukautta varfariinin käytön aloituksesta.

Avainsanat: INR, varfariini, eteisvärinä

Sisällys

1	Johdanto	3
2	Kirjallisuuskatsaus	4
2.1	Korkean INR:n riskitekijät	4
2.2	Korkean INR:n ilmeneminen	5
2.2.1	Verenvuotokomplikaatiot	5
2.2.2	Korkeisiin INR-arvoihin liittyvä varfariinihoidon toteutuminen	7
3	Tutkimuksen tavoitteet	8
4	Tutkimuksen aineisto ja menetelmät	8
5	Tutkimuksen tulokset	9
5.1	Pysyvät riskitekijät	12
5.2	Tilapäiset altistavat riskitekijät	13
5.3	Elämäntapaan ja omatoimisuuteen liittyvät riskitekijät	13
6	Pohdinta	14
	Lähteet	17

1 Johdanto

Eteisvärinä on yleisin pitkäkestoinen sydämen rytmihäiriö, jonka esiintyvyys lisääntyy selkeästi iän myötä. Nuorilla tauti on harvinainen, mutta yli 75-vuotiaista jopa yli 10 % sairastaa eteisvärinää. Hoitamattomana eteisvärinä aiheuttaa suorituskyvyn heikentymistä, elämänlaadun huonontumista, sydämen vajaatoimintaa sekä altistaa aivohalvauksille ja muille veritulppauman aiheuttamille komplikaatioille. (Raatikainen ym. 2016.)

Laajasti tutkittu ja käytetty lääke eteisvärinän hoidossa on varfariini. Varfariinin vaikutus elimistössä perustuu sen kykyyn estää K-vitamiinin vaikutus veren hyytymistekijöiden muodostumisessa, jolloin veren hyytymistäipumus vähenee. Nykyään varfariinin rinnalla kliinisessä käytössä on suoria antikoagulantteja, joiden vaikutus perustuu suoraan trombiinin estoon (dabigatraani) tai suoraan tekijän Xa estoon (apiksabaani, rivaroksabaani, edoksabaani) (Raatikainen ym. 2016). Suorien antikoagulanttien turvallisuuden ja tehokkuuden on osoitettu olevan vähintään yhtä hyvä kuin varfariinilla ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla (Ruff ym. 2014). Saman tutkimuksen mukaan suorat antikoagulantit aiheuttivat varfariinia enemmän maha-suolikanavan vuotoja mutta vähemmän aivoinfarkteja, kallonsisäisiä vuotoja ja kuolleisuutta. Suorat antikoagulantit ovat kuitenkin vasta-aiheisia potilailla, joilla on mekaaninen läppäproteesi tai mitraaliläpän ahtauma, sillä näillä potilailla suorat antikoagulantit lisäävät vuotokomplikaatioiden ja tukosten riskiä enemmän kuin varfariini (Eikelboom ym. 2013).

Varfariinilääkitystä säädellään INR (International Normalized Ratio) -arvon perusteella. INR-arvo kuvastaa veren hyytymisaikaa, ja arvoa tulisi seurata säännöllisesti varfariinia käyttävillä eteisvärinää sairastavilla potilailla. Tavallisesti potilaiden INR-hoitotavoite eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estossa on 2,0–3,0. Potilailla, joilla on mekaaninen keinoläppä, INR-hoitotavoite on yleensä korkeampi 2,5–3,5. (Käypä hoito 2017: Eteisvärinä.)

Opinnäytetyön pohjana on Tyksissä suoritettu retrospektiivinen EWA (Excessive Warfarin Anticoagulation) -tutkimus (Jaakkola ym. 2017), jonka tarkoituksena oli selvittää varfariinia käyttävän eteisvärinäpotilaan erittäin korkeiden INR-arvojen (≥ 9) syitä ja seurauksia. Tässä tutkimuksessa osallistuin aineiston keräämiseen ja

tutkimustietojen keräyksessä käytettävän lomakkeen suunnitteluun. Lisäksi olin yhtenä kirjoittajana ensimmäisessä EWA-aineiston artikkelissa (Jaakkola ym. 2017).

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Korkean INR:n riskitekijät

Tutkimusten mukaan suurin riski varfariinin aiheuttamille vakaville vuodoille on hoidon alkuvaiheessa. Vakavien vuotojen riski ensimmäisten kolmen kuukauden aikana hoidon aloituksesta suhteessa vuoden päähän varfariinihoidon aloituksesta on jopa 1,9 kertaa suurempi. Kahden vuoden päähän varfariinihoidon aloituksesta verrattuna suhteellinen riski saman tutkimuksen mukaan on 3,0 ja tämän jälkeen 5,9. Myös oheissairaudet lisäävät riskiä vuototapahtumille. (Fihn ym. 1993.)

Eteisvärinän Käypä hoito -suosituksen (2017) mukaan eteisvärinäpotilailla merkittävimmät aivoinfarktille altistavat tekijät ovat aikaisemmin sairastettu aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), mitraaliläpän ahtauma tai mekaaninen keinoläppä sekä ≥ 75 vuoden ikä. Muita merkittäviä kliinisiä riskitekijöitä ovat muun muassa sydämen systolinen vajaatoiminta, kohonnut verenpaine, diabetes, 65–74 vuoden ikä, valtimosairaus, tupakointi, dyslipidemia ja munuaisten vajaatoiminta (Lip ym. 2010).

Varfariinihoidon aloituksessa ja seurannassa on tärkeää kontrolloida munuaisten suodatuskyky eli GFR (glomerular filtration rate), sillä kroonisen munuaisten vajaatoiminnan on osoitettu olevan merkittävä yksittäinen ennakoiva riskitekijä aivoinfarktille, TIA:lle ja kuolemalle eteisvärinää sairastavilla potilailla. Jopa lievät ja kohtuulliset munuaisten toiminnan häiriöt ovat yhdistetty merkittävään kohonneeseen riskiin. (Boriani ym. 2016.) Olesenin ja hänen kollegoidensa (2012) tekemässä tutkimuksessa varfariinia käyttävien eteisvärinää ja minkä tahansa asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden riski verenvuotoihin oli 1,3-kertainen verrattuna niihin, jotka käyttivät eteisvärinään varfariinia mutta eivät sairastaneet munuaisten vajaatoimintaa.

Spontaaniin korkeiden INR-arvojen on ajateltu liittyvän useimmin perustaudin (kuten sydämen vajaatoiminnan) pahenemisvaiheeseen, aktiiviseen maligniteettiin tai taudin loppuvaiheeseen ennemmin kuin varfariinin annostelun epäonnistumiseen. Sydämen vajaatoiminnan on osoitettu olevan yksittäinen merkittävä riskitekijä korkeille INR-arvoille. Sydämen vajaatoiminnasta aiheutuva maksan verentungos lisää riskiä

maksan vajaatoimintaan ja vähentyneeseen hyytymistekijöiden tuotantoon, mikä taas lisää entisestään hoidon aikaisten vuotokomplikaatioiden riskiä. (Visser ym. 2004.) Antikoagulaatiohoidon aikana syöpäpotilailla on todistettu ilmaantuvan enemmän merkittäviä vuoto- ja veritulppaumakomplikaatioita kuin potilailla, joilla hoidon aikana ei ole syöpää. Riski korreloi suoraan maligniteetin laajuuteen. (Prandoni ym. 2002.)

Runsasta alkoholin käyttöä tulisi välttää varfariinihoidon aikana, sillä se lisää merkittävästi vuotoriskiä. Varfariinin vaikutus tehostuu erityisesti, jos alkoholin käyttöön liittyy heikentynyt maksan toiminta. (Doecke ym. 1991.) Alkoholin käytön, kuten myös dementian, on osoitettu heikentävän hoitomyöntyvyyttä lääkkeiden oton suhteen (Björck ym. 2015).

Varfariinilla on useita tunnettuja lääkeaineinteraktioita. Lääkeaineiden joukossa on myös paljon käytettyjä lääkeaineita kuten useimmat tulehduskipulääkkeet. Erityisesti useiden antibioottien on osoitettu lisäävän huomattavasti varfariinin liiallisen vaikutuksen riskiä (Visser ym. 2002). Yhteisvaikuttavien lääkeaineiden käyttöä varfariinin kanssa tulisi välttää valitsemalla vaihtoehtoisia lääkkeitä, joiden interaktio varfariinin kanssa on vähäisempi tai ainakin samanaikaista käyttöä tulisi kontrolloida tihentämällä INR-mittauksia. Myös ruokavalioon tulee kiinnittää huomiota, sillä K-vitamiinia sisältävät ruoka-aineet heikentävät varfariinin tehoa. K-vitamiinia sisältävistä ruoka-aineista ei tule pidättäytyä, vaan niiden määrän tulisi pysyä vakiona päivittäin (Holbrook ym, 2005).

2.2 Korkean INR:n ilmeneminen

2.2.1 Verenvuotokomplikaatiot

Vakavien verenvuotojen ilmaantuvuus varfariinihoidon aikana on noin 2–5 % vuodessa (Schulman ym. 2008). Varfariinin aiheuttamista verenvuodoista yleisimmät ovat suoliston alueen verenvuodot (Ruskoaho 2014). Suurimmalla osalla varfariinihoidon aiheuttamista vuodoista on vain vähäinen kliininen merkitys. Tällaisia vuotoja ovat muun muassa nenäverenvuodot, helposti tulevat mustelmat ja liiallinen vuototaipumus pienten haavojen yhteydessä. Kliinisesti merkittävät verenvuodot kuten vaikeasti pysäytettävissä olevat vuodot, spontaanit mustelmat ja maha-suolikanavan vuodot vaativat kiireellisen hoidon arviota. (Fitzmaurice ym. 2002.) Vakavimpia verenvuotoja ovat kallonsisäiset, sydänpussin sisäiset,

vatsakalvonsisäiset, vatsakalvontakaiset ja maha-suolikanavan verenvuodot (Ruskoaho 2014).

Merkittävien vuotojen riski kasvaa huomattavasti, kun INR ylittää arvon 4,5. INR:n ylittäessä arvon 6,0 riski nousee eksponentiaalisesti. (Vahanian ym. 2012.) Yli 4,5 INR-arvoihin liittyy 10-kertainen verenvuotoriski verrattuna tavoitteen mukaiseen INR-hoittoon (Palareti ym. 1996). Gamm ja hänen kollegansa (2010) totesivat eteisvärinän hoidon ohjesäännössään, että kallonsisäisten vuotojen riski kasvaa yli 3,5–4,0 INR-arvoilla ja että vuotoriski ei ole kohonnut INR-arvon ollessa 2,0–3,0 tai tätä alempi. Hylekin ja hänen työryhmänsä (2000) tekemän tutkimuksen mukaan oireettomilla potilailla, joilla INR-arvo mittaushetkellä oli yli 6, oli huomattava riski merkittävään verenvuotoon 14 päivän kuluessa.

Odénin ja Fahlénin (2002) aineistossa yhden yksikön nousu yli 2,5 INR-arvoissa johti kaksinkertaistuneeseen kuoleman riskiin. Pienin riski kuolemaan samassa aineistossa oli keskimäärin INR-arvolla 2,2 kaikilla potilailla ja 2,3 potilailla, joilla oli mekaaninen sydänläppäproteesi. Vuosittaisen varfariinihoidosta aiheutuvien vuotojen kuolleisuuden on arvioitu olevan 0,2 % (Fitzmaurice ym. 2002).

Vuotokomplikaatioiden ennustamiseen on kehitetty erilaisia riski-indeksejä. ESC:n (European Society of Cardiology) suosittama HAS-BLED-riskipisteindeksi (taulukko 1) on kehitetty arvioimaan vakavien verenvuotojen yhden vuoden riskiä eteisvärinää sairastavilla potilailla. Pisteytys ottaa huomioon verenpaineen, poikkeavan maksan ja/tai munuaisten toiminnan, aivoinfarktin jälkitilan, aikaisemmat merkittävät verenvuotokomplikaatiot ja/tai verenvuodoille altistavat tekijät, huonon antikoagulaation hoitotasapainon, korkean iän (≥ 65), samanaikaisen vuodoille altistavien lääkkeiden käytön sekä runsaan alkoholin käytön. Mikäli HAS-BLED-pisteitä on kolme tai enemmän, vuosittainen vakavien verenvuotojen riski on 4 % tai enemmän. (Pisters ym. 2010.)

Taulukko 1. Vuotovaaran arviointi HAS-BLED-pisteytyksen avulla. Punaisella merkittyihin vaaratekijöihin ei voida vaikuttaa mutta muihin tekijöihin liittyvää varaa voidaan pienentää niiden hyvällä hoidolla. (Käypä hoito 2017: Eteisvärinä.)

Riskitekijä		Pisteet
Hypertension	Systolinen verenpaine yli 160 mmHg	1
Abnormal liver or kidney function	Maksan tai munuaisten vaikea toiminnan häiriö	1 molemmista
Stroke	Aikaisempi aivohalvaus	1
Bleeding	Verenvuototaipumus ¹	1
Labile INR	INR-arvojen vaihtelu	1
Elderly	Ikä yli 65 vuotta	1
Drugs or alcohol	Vuotoriskiä suurentava lääkitys tai alkoholin runsas käyttö	1 molemmista

¹ Syöpä, anemia, verihiutaleniukkuus, verihiutaleiden toimintahäiriö, aiempi vuoto

2.2.2 Korkeisiin INR-arvoihin liittyvä varfariinihoidon toteutuminen

Varfariinihoidon onnistumista kuvataan TTR:n (time in therapeutic range) avulla. TTR-arvo kertoo prosentteina sen ajan, jona varfariinilääkitys on ollut hoitotasolla. (Käypä hoito 2017: Eteisvärinä.) Sekä merkittävien vuotojen että kuolleisuuden riskin on raportoitu olevan merkittävästi korkeampia potilailla, joilla INR-arvo on ollut terapeuttisella tasolla alle 60 % ajasta verrattuna potilaisiin, joilla INR-arvo on ollut terapeuttisella tasolla yli 75 % hoidon kestosta (Schulman ym. 2008). Lehdon ja hänen kollegoidensa (2017) tekemän tutkimuksen mukaan varfariinihoidon teho ja turvallisuus ovat parhaat, kun TTR on yli 80 %. Kuitenkin poikkeuksellisen suuret INR-arvot altistavat vuotokomplikaatioille TTR:stä riippumatta (Nilsson ym. 2004).

Varfariinin vaikutus on kumottavissa K-vitamiinilla ja hyytymistekijöillä. Terveysporttiin laaditun varfariinin annosteluohjeen mukaan yli 9 INR-arvoissa varfariinihoito tulee keskeyttää ja varfariinin vaikutus tulee kumota suun kautta annettavalla K-vitamiinilla. Vakavissa vuotoissa INR-tasosta riippumatta varfariinin annostelu tulee keskeyttää ja potilaalle on annettava K-vitamiinia ja jääplasmaa sekä hyytymistekijätiivistettä vuodon vakavuudesta riippuen. (Käypä hoito 2017: Eteisvärinä - Varfariinin annosteluohje.)

3 Tutkimuksen tavoitteet

Opinnäytetyön pohjana on käytetty EWA (Excessive Warfarin Anticoagulation) -tutkimusta (Jaakkola ym. 2017), jonka tarkoituksena oli selvittää syitä ja seurauksia tapahtumille, joissa varfariinia käyttävän eteisvärinäpotilaan INR-arvo on yli 9. Varfariinin liiallinen vaikutus on laajalti tutkittu, mutta huomiota on kiinnitetty vähemmän pysyviin ja tilapäisiin tekijöihin, jotka ennakoivat vaikeaa varfariinin liiallista vaikutusta.

4 Tutkimuksen aineisto ja menetelmät

Tutkimusta varten käytiin läpi kaikki Tykslabin laboratorion tietokannan potilaat ($n = 961\,431$) vuosilta 2003–2015, joiden INR-arvo oli ≥ 2 ($n = 13\,618$). Tästä ryhmästä etsittiin potilaat ($n = 412$), jotka käyttivät varfariinia eteisvärinän vuoksi ja joiden INR-arvo oli vähintään kertaalleen yli 9. Liiallisen varfariinin antikoaguloinnin rajaksi asetettiin ≥ 9 sen perusteella, että se oli tutkimuksen ajankohtana laboratorion korkein mittaama arvo. Tutkimukseen valikoituneet 412 potilasta olivat kaikki täysi-ikäisiä ja heidän ensisijainen diagnoosinsa varfariinin käytön indikaatiolle oli eteisvärinä. Vain ensimmäinen ≥ 9 INR-tapahtuma otettiin huomioon niillä potilailla, joilla ≥ 9 INR-arvoja oli useampia.

Kontrolliryhmän etsimiseen käytettiin samaa tietokantaa kuin kohorttiryhmän valitsemisessa. Kontrolliryhmään ($n = 405$) valittiin sellaisia varfariinia käyttäviä eteisvärinää sairastavia potilaita, jotka olivat käyttäneet varfariinia yli 730 päivän ajan ja hoitotasapaino yli pysynyt vakaana ($\text{INR} \leq 4,0$) säännöllisissä kontrolleissa (INR-testausten keskimääräinen väli 32 päivää, enintään 60 päivää). Päivämäärä, jossa potilaan INR-arvo oli korkeimmillaan (välillä 2,7–4,0), valittiin indeksipäivämääräksi, jolta tapahtumatiedot kerättiin.

Kattava laboratorioaineisto kerättiin laboratorion tietokannasta tietokoneohjelman avulla. Kaikki yksittäisten ihmisten potilastiedot Turun yliopistollisesta sairaalasta ja Turun kaupungin sairaalasta käytiin läpi käyttäen standardoitua elektronista lomaketta, jonka avulla kerättiin tietoa potilaan ominaisuuksista, lääkityksestä, edeltävistä tapahtumista, varfariinihoidon indikaatiosta, kliinisistä ilmentymistä ja potilaan selviytymisestä korkean INR-arvon aikana.

Psyykkisiksi häiriöiksi sisällytettiin diagnoosit masennus, kaksisuuntainen mielialahäiriö ja skitsofrenia. Dementia määriteltiin diagnooseina Alzheimerin tauti, vaskulaarinen dementia, Lewyn kappale -tauti ja sekamuotinen dementia riippumatta sairauden vaikeusasteesta. Alkoholin väärinkäyttäjiksi katsottiin potilaat, joilla oli sairauskertomuksessa diagnooseja alkoholin käyttöön liittyen tai alkoholin käytön vuoksi tulleita sairaalakäyntejä. Itsenäiseksi elämiseksi katsottiin kotona asuminen ilman ulkopuolista apua päivittäisissä toiminnoissa. Viimeaikainen antibioottihoito käsitti kaikki antibioottilääkkeet, joita potilas oli käyttänyt korkeaa INR-tapahtumaa edeltävän 14 päivän aikana. Maksasairaus sisällytti kirroosin, hepatiitin, sappitietulehduksen, maksan metastaasipesäkkeet, epäspesifit maksahäiriöt, maksatuumorit ja rasvamaksan. Arvioitu glomerulaarinen suodatusnopeus eGFR (estimated glomerular filtration rate) laskettiin käyttämällä CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) -laskukaavaa munuaistoiminnan luokitteluksi KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kliinisten käytäntöjen mukaisesti (Chapter 1: Definition and classification of CKD. 2011).

Tutkimusprotokollan hyväksyi Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin eettinen toimikunta. Potilaiden suostumusta tutkimukseen ei tarvittu, sillä tutkimus oli rekisteripohjainen. Tutkimus on Helsingin julistuksen mukainen.

5 Tutkimuksen tulokset

Tutkimuksessa identifioitiin 564 potilasta, joilla oli hyvin korkea INR-arvo (≥ 9) ollen 0,08 % kaikista INR-mittauksista ja 0,10 % niistä INR-mittauksista, jotka olivat ≥ 2 . Tutkimukseen otettiin 412 potilasta (EWA-ryhmä) Tyksin alueelta, joilla oli eteisvärinä ja ainakin kertaalleen ≥ 9 INR-arvo. 92:lla (22.3 %) EWA-ryhmän potilaista oli useampi (2–5) ≥ 9 INR-tapahtuma. Yli puolella (52.7 %) EWA-ryhmän potilaista oli vähintään yksi INR 5–9-arvo ennen taulukoitua INR-tapahtumaa ja 19,7 %:lla potilaista oli INR 5–9 edeltävän vuoden sisällä ennen tapahtumaa.

Vain 105:llä (25,5 %) potilaista oli merkittävä vuototapahtuma liittyen hyvin korkeaan INR-arvoon. Taulukossa 2 on esitetty EWA-potilaiden ja kontrollipotilaiden lähtötilanteiden ominaisuudet. Taulukossa 3 on logististen regressioanalyysien avulla tunnistettu useita merkittäviä yksittäisiä ennusmerkkejä hyvin korkealle INR-arvolle. Kuvassa 1 EWA-potilaiden määrä on luokiteltuna erilaisten riskitekijöiden (pysyvät, tilapäiset, elämäntyyliin liittyvät) perusteella.

Taulukko 2. Potilaiden ominaisuudet (mukailtu Jaakkola ym. 2017).

Potilaan ominaisuudet	EWA ryhmä (n = 412)	Kontrolli ryhmä (n= 405)	P-arvo
Ikä vuosina	77,7 ± 10,5	76,6 ± 8,5	0,05
Nainen	217 (52,7)	223 (55,1)	0,493
CHA2DS2-VASc	4,0 ± 1,8	3,7 ± 1,5	0,0007
Krooninen sydämen vajaatoiminta	155 (37,6)	55 (13,6)	< 0,0001
Lääkitys korkeaan verenpaineeseen	235 (57,0)	283 (70,0)	< 0,0001
Diabetes mellitus	111 (26,9)	99 (24,4)	0,414
Aikaisempi aivoinfarkti	82 (19,9)	57 (14,1)	0,027
Sepelvaltimotauti	130 (31,6)	89 (22,0)	0,002
Sairastettu sydäninfarkti	80 (19,4)	41 (10,1)	0,0002
Perifeerinen valtimotauti	34 (8,3)	9 (2,2)	< 0,0001
eGFR ^a			
< 15	28 (6,9)	0 (0,0)	< 0,0001
15–30	58 (14,2)	5 (1,3)	< 0,0001
30–60	148 (27,9)	132 (34,6)	0,614
60–90	114 (27,9)	211 (55,2)	< 0,0001
> 90	60 (14,7)	34 (8,9)	0,012
Omatoiminen ^b	248 (60,2)	338 (83,7)	< 0,0001
Psykiatrinen sairaus	21 (5,1)	11 (2,7)	0,103
Dementia	57 (13,8)	23 (5,7)	< 0,0001
Aikaisempi maligniteetti	104 (25,2)	53 (13,1)	< 0,0001
Aktiivinen maligniteetti	48 (11,7)	15 (3,7)	< 0,0001
Maksasairaus	12 (2,9)	1 (0,2)	0,003
Mekaaninen tekoläppä	16 (3,9)	1 (0,3)	0,0002
Tupakointi	35 (8,5)	7 (1,7)	< 0,0001
Alkoholin käyttö ^c	73 (17,7)	6 (1,5)	< 0,0001
Viimeaikainen verenvuoto ^d	15 (3,6)	4 (1,0)	0,018
Viimeaikainen kirurginen toimenpide ^e	30 (7,3)	14 (3,5)	0,016
Viimeaikainen lääketieteellinen hoito ^f	155 (37,6)	67 (16,5)	< 0,0001
Samanaikainen lääkitys			
Kolesterolia laskeva lääkitys	81 (19,7)	161 (39,8)	< 0,0001
NSAID	11 (2,7)	3 (0,7)	0,055
Aspiriini	18 (4,4)	9 (2,2)	0,116
SSRI/SNRI	38 (9,2)	11 (2,7)	< 0,0001
Tramadoli	16 (3,9)	4 (1,0)	0,011
Dronedaroni	3 (0,7)	3 (0,7)	1,000
Amiodaroni	8 (1,9)	2 (0,5)	0,107
Parasetamoli	170 (41,3)	146 (36,0)	0,109
Karbamatsepiini	5 (1,2)	2 (0,5)	0,451
Sienilääkitys	17 (4,1)	0 (0,0)	< 0,0001
Viimeaikainen antibioottilääkitys ^g	107 (26,0)	22 (5,4)	< 0,0001
Kemoterapeuttiset aineet	12 (2,9)	3 (0,7)	0,034

Arvot on ilmoitettu keskiarvoina \pm standardipoikkeama (SD), n (%).

CHA₂DS₂-VASc = sydämen vajaatoiminta, korkea verenpaine, ikä \geq 75 (2 pistettä), diabetes mellitus, aiempi aivoinfarkti, TIA tai veritulppauma (2 pistettä), vaskulaaritauti, ikä 65–74, naissukupuoli; eGFR = arvioitu munuaisten suodatusnopeus ml/min; NSAID = tulehduskipulääkkeet; SSRI/SNRI = selektiivinen serotoniinin/noradrenaliinin takaisinoton estäjä

^aTieto puuttuu 27:ltä potilaalta (3.3 %)

^bAsuminen kotona ilman ulkopuolista apua päivittäisissä toiminnoissa

^cAlkoholiin liittyvät diagnoosit tai sairaala-/terveydenhuoltokäynti alkoholin käytön takia

^dVuototapahtuma edeltävän kuukauden aikana

^eOperaatio edeltävän kuukauden aikana

^fSairaalahoito tai avohoidon käynti edeltävän kuukauden aikana

^gAntibioottilääkitys edeltävän 14 päivän aikana

Taulukko 3. Korkeaa INR-tapahtumaa itsenäisesti ennustavat tekijät monimuuttuja-analyysissä (mukailtu Jaakkola ym. 2017).

Ennustekijä	Monimuuttuja analyysi OR (95 % CI)	P-arvo
Väliaikainen		
Kemoterapeuttiset aineet	5,61 (1,31–24,19)	0,02
Antibiootti- tai sienilääkitys ^a	4,57 (2,56–8,16)	< 0,0001
Viimeaikainen lääketieteellinen hoito ^b	2,42 (1,56–3,75)	< 0,0001
Elämäntapa ja omatoimisuus		
Alkoholin käyttö ^c	24,4 (9,85–50,4)	< 0,0001
Aktiivinen tupakointi	3,23 (1,19–8,77)	0,021
Ei-omatoiminen ^d	2,63 (1,73–4,00)	< 0,0001
Pysyvä		
Vakava munuaisten vajaatoiminta ^e	15,2 (5,70–40,7)	< 0,0001
Mekaaninen tekoläppä	15,0 (1,74–129)	0,014
Aktiivinen maligniteetti	7,07 (3,46–14,4)	< 0,0001
Krooninen sydämen vajaatoiminta	2,78 (1,80–4,31)	< 0,0001
Lääkitys korkeaan verenpaineeseen	0,62 (0,43–0,92)	0,016
Kolesterolia alentava lääkitys	0,45 (0,30–0,67)	0,001

CI = luottamusväli; OR = kerroin suhde (odds ratio)

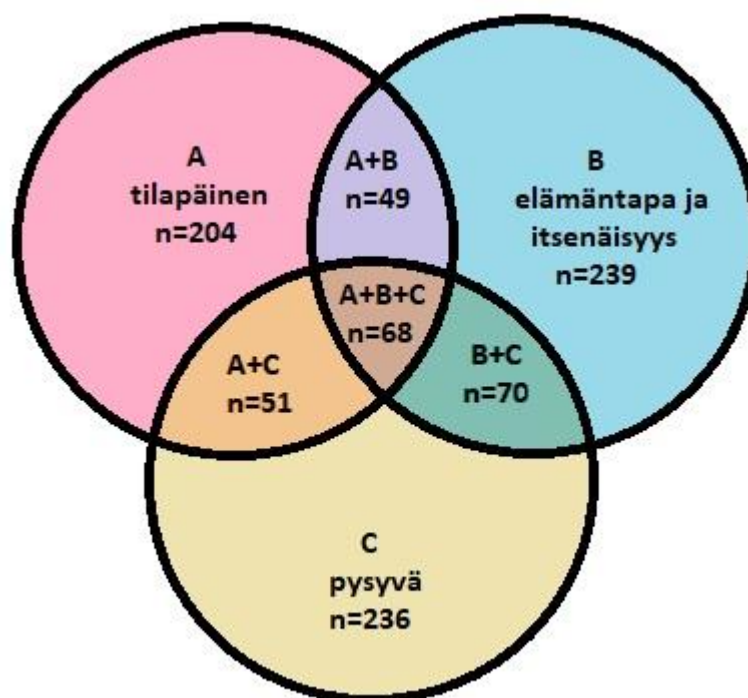
^aAntibiootti- tai sienilääkitys edeltävän 14 päivän aikana

^bSairaalahoito tai avohoidon käynti edeltävän kuukauden aikana

^cAlkoholiin liittyvät diagnoosit tai sairaala-/terveydenhuoltokäynti alkoholin käytön takia

^dPotilas tarvitsee ulkopuolista apua päivittäisissä toimissa

^eeGFR < 30 ml/min/1,73m², tieto puuttuu 27:ltä potilaalta (3.3 %).



Kuva 1. EWA-potilaiden lukumäärä erilaisten riskitekijöiden mukaan (mukailtu Jaakkola ym. 2017). A = tilapäiset riskitekijät: antibiootti- tai sienilääkitys, viimeaikainen lääketieteellinen hoito (sairaalahoito tai avohoidon käynti viimeisen kuukauden aikana); B = elämäntapaan ja omatoimisuuteen liittyvät riskitekijät: alkoholin käyttö, tupakointi tai riippuvaisuus toisesta ihmisestä jokapäiväisessä elämässä; C = pysyvät riskitekijät: vakava munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30), mekaaninen sydänlappäproteesi, aktiivinen maligniteetti, krooninen sydämen vajaatoiminta.

5.1 Pysyvät riskitekijät

Krooninen lääketieteellinen tila (sydämen vajaatoiminta, aktiivinen syöpä, vaikea munuaisten vajaatoiminta ja mekaaninen sydämen läppäproteesi) esiintyi ennustamassa riskiä vakavalle liialliselle antikoagulaatiolle 236:lla (57,3 %) EWA-ryhmän potilaista ja 72:lla (17,8 %) kontrolliryhmän potilaista, joilla oli vakaa

antikoagulaatio. Vain 11,5 %:lla kaikista potilaista (n = 94) oli normaali eGFR (> 90) ja melkein puolella (45,4 %) potilaista oli vähäisesti tai kohtuullisesti alentunut munuaisten toiminta (eGFR 60–30). Heikentynyt munuaisten toiminta oli merkittävä ennakoiva tekijä liialliselle antikoagulaatiolle potilailla, joilla eGFR oli alle 30 (OR 15.2). Kaikilla potilailla, joilla GFR oli < 15, havaittiin liiallinen antikoagulaatio.

5.2 Tilapäiset altistavat riskitekijät

Tilapäisiä riskitekijöitä todettiin 204:llä potilaalla (49,5 %) EWA-ryhmän potilaista ja 76:lla (18,8 %) kontrolliryhmän potilaista. Antibiootti- tai sienilääkehoito edelsi liiallista antikoagulaatiota 28,6 % potilaista aiheuttaen 4–6-kertaisen riskin vakavalle liialliselle antikoagulaatiolle verrattuna kontrolliryhmän potilaisiin. Lyhtyaikainen sairaalahoitajakso, avohoitopotilaan vierailu ensiavussa tai terveyskeskuksessa todettiin 37,6 %:lla (155) potilaalla INR-tapahtumaa edeltävän 30 päivän aikana aiheuttaen 2,4-kertaisen riskin hyvin korkealle INR-arvolle verrattuna kontrolliryhmän potilaisiin. Kemoterapeuttisia lääkkeitä käyttävillä potilailla oli 5,6-kertainen riski hyvin korkeille INR-arvoille. EWA-ryhmän potilaista 21,2 %:lla liiallinen antikoagulaatio ilmeni ensimmäisen kuuden kuukauden aikana varfariini hoidon aloituksesta. Karbamatsapiinin, amiodaronin, dronedaronin tai tramadoloin käyttöä raportoitiin olleen 28:lla EWA-potilaalla (6,8 %) ja 11:sta kontrolliryhmän potilaalla (2,7 %). SSRI/SNRI käytöllä oli marginaalinen merkitys ennustettaessa EWA-tapahtumaa. Parasetamolin tai simvastatiinin käytössä ei ollut tilastollista eroa ryhmien välillä.

5.3 Elämäntapaan ja omatoimisuuteen liittyvät riskitekijät

239:llä EWA-potilaista (58,0 %) ja 76:lla (18,8 %) kontrolliryhmän potilaista oli elämäntapoihin liittyviä riskitekijöitä tai he olivat riippuvaisia toisen ihmisen avusta jokapäiväisessä elämässä. Elämäntapaan liittyviä merkittäviä riskitekijöitä olivat aktiivinen tupakointi ja liiallinen alkoholin kulutus. Alkoholin liikakäyttöä havaittiin 17,7 %:lla EWA-ryhmän potilaista ja vain 1,5 %:lla kontrolliryhmän potilaista.

6 Pohdinta

Tutkimus osoittaa vakavien vuotojen olevan varfariinihoitoon liittyvän vaikea-asteisen yliantikoagulaationkin aikana varsin harvinaisia, sillä tutkimuksessa 22,3 %:lla (n = 92) EWA-potilaista oli enemmän kuin yksi hyvin korkea INR-tapahtuma ja vain 25,5 %:lla (n = 105) EWA-potilaista ilmeni jokin vuototapahtuma korkeiden INR-arvojen yhteydessä. Korkeisiin INR-arvoihin vaikuttavat useat pysyvät, tilapäiset sekä elämäntapaa ja omatoimisuutta kuvaavat tekijät. Tiedostamalla nämä riskitekijät varfariinin turvallista käyttöä voidaan tehostaa.

Vakavista tilapäisistä ja pysyvistä riskitekijöistä merkittävimmät olivat liiallinen alkoholin kulutus (24-kertainen riski) ja vakava munuaisten vajaatoiminta. Runsas alkoholin käyttö voimistaa varfariinin vaikutusta erityisesti, jos alkoholin käyttöön liittyy heikentynyt maksan toiminta. Alkoholia runsaasti käyttävillä hoitomyöntyvyys, hoitoon sitoutuminen ja hoidon turvallinen toteutuminen selittävät merkittävää riskiä. Vakavassa munuaisten vajaatoiminnassa (eGFR < 30) riski hyvin korkeisiin INR-arvoihin tutkimuksen mukaan oli 15-kertainen. Munuaispotilaiden kohdalla on muistettava redusoitu varfariiniannostelu ja antikoagulaatiohoidon suunnittelussa on huomioitava munuaispotilaan muut sairaudet, sairauden eteneminen, ikääntyminen ja lääkeaineinteraktiot.

Merkittävä tilapäinen riskitekijä EWA-potilailla oli edeltävän 14 päivän aikana käytetty antibiootti- tai sienilääkitys (5-kertainen riski). Määrättäessä uusia lääkkeitä tai lopetettaessa aiempia lääkityksiä tulisi lääkkeiden interaktiot tarkistaa. Hyvä väline interaktioiden tarkastamiseen on Inxbase-lääkeinteraktiotietokanta (Lääkeinteraktiot ja -haitat. Terveysportti. www.terveysportti.fi). Yhteisvaikuttavia lääkkeitä tulisi välttää tai ainakin INR-seurantaa tulisi tihentää muutosten yhteydessä.

Tilapäisistä riskitekijöistä viimeaikainen sairaalahoitajakso tai avohoitopotilaan klinikkakäynti aiheutti 2,4-kertaisen riskin liialliselle antikoagulaatiolle. Spontaanit INR-arvojen nousut liittyvät yleensä sairauden pahenemisvaiheeseen, jolloin hakeudutaan sairaalaan tai avohoitoon. INR-seurantaa tulisi tehostaa potilaan akuutisti sairastuessa ja perussairauden pahenemisvaiheessa. Varfariinin hoidon ollessa vakiintunut, INR-arvoja tulisi seurata 4–6 viikon välein (Puhakka 2011).

EWA-ryhmän potilaista 21,2 %:lla liiallinen antikoagulaatio ilmeni ensimmäisen kuuden kuukauden aikana varfariini hoidon aloituksesta. Tähän vaikuttaa luultavasti

se, että eteisvärinä ja antikoagulaatiohoito aloitetaan usein kroonisen sairauden pahenemisvaiheessa tai potilaan akuutisti sairastuessa. Potilaalla saattaa hoidon aloituksen yhteydessä olla käytössä yhteisvaikuttavia lääkkeitä, ja hoidon alussa potilas ei välttämättä huomaa pitää K-vitamiinin metaboliaan vaikuttavien ruoka-aineiden määrää ravitsemuksessaan vakiona. Kullekin potilaalle sopivan varfariiniannostelun löytäminen ja hoidon vakiintuminen vievät myös aikaa.

Pysyvistä riskitekijöistä mekaaninen tekoläppä aiheutti 15-kertaisen riskin ja aktiivinen maligniteetti 7-kertaisen riskin hyvin korkeille INR-arvoille. Tekoläppän tromboosittuminen on merkittävin läppäleikkauksen jälkeinen komplikaatio (Airaksinen 2016). Eteisvärinää sairastavilla mekaanisen sydämläppäproteesin omaavilla potilailla INR-tavoite on tavallista tasoa korkeampi. Potentiaalisesti kuolemaan johtava tekoläppän tromboosittuminen on pelätty komplikaatio, joten näillä potilailla saatetaan reagoida herkemmin INR-arvoihin, jotka ovat tavoitetason alapuolella tai sen tuntumassa.

Varfariinihoidon terapeuttisen tason saavuttaminen syöpäpotilailla on hankalaa johtuen todennäköisimmin mahdollisista lääkeaineinteraktiosta, huonosta ravitsemuksesta, oksentelusta ja maksan vajaatoiminnasta. Kemoterapeuttisia lääkkeitä käyttävillä potilailla oli 5,6-kertainen riski hyvin korkeille INR-arvoille.

Tutkimuksessa krooninen sydämen vajaatoiminta aiheutti 2,8-kertaisen riskin liialliselle antikoagulaation vaikutukselle. Sydämen vajaatoiminnasta aiheutuva maksan verentungos lisää riskiä maksan vajaatoimintaan ja vähentyneeseen hyytymistekijöiden tuotantoon, mikä taas lisää entisestään riskiä hoidon aikaisille vuotokomplikaatioille (Visser ym. 2004).

Elämäntapaan ja omatoimisuuteen liittyvissä riskitekijöissä potilailla, jotka tarvitsevat jokapäiväistä apua arjessa, osoittautui olevan 2,6-kertainen riski liialliselle antikoagulaatiolle. Syynä kohonneeseen riskiin on todennäköisesti jokapäiväistä apua tarvitsevien potilaiden keskimääräisesti huonompi kunto, hoitomyöntyvyys ja säännöllisten INR-kontrollien hankaluus. Tupakointiin liittyi 3,2-kertainen riski hyvin korkeisiin INR-arvoihin. Tupakoinnin lopettaminen voi vahvistaa varfariinin vaikutusta ja potilaan sairastuessa akuutisti tupakointi usein loppuu ainakin väliaikaisesti.

Verenvuotoriskin arviointiin käytettävät työkalut (kuten HAS-BLED-riskipisteindeksi) ovat hyviä apuvälineitä neuvottaessa potilaita verenvuodon riskeistä. Nämä työkalut

voivat myös auttaa tunnistamaan potilaat, jotka saattavat hyötyä tarkemmasta antikoagulaatiohoidon seurannasta. Tiettyjen potilasryhmien kohdalla tulisi muistaa mahdollisuus varfariinihoidon INR-seurantaan vieritestauksella. Oma seurannan mahdollisuus tulisi muistaa ja harkita lääkärin toimesta jokaisen potilaan kohdalla yksilöllisesti. Oma seuranta on omatoimisilla, paljon matkustavilla henkilöillä tarkoituksen mukaista ja oikein toteutettuna oma seuranta helpottaa potilaiden antikoagulaation toteutumista.

Lähteet

Airaksinen J. 2016. Tekoläppäpotilaan seuranta. Lääkärin käsikirja. Terveysportti. www.terveysportti.fi. Haettu 30.03.2018.

Björck F., Renlundb H., Svenssonc P., Själandera A. Warfarin persistence among stroke patients with atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2015;136(4):744–748.

Boriani G., Laroche C., Diemberger I., ym. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and 1-year outcomes. *Sci Rep.* 2016;6:30271.

Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):19–62.

Doecke C., Cosh D., Gallus A. Standardised initial warfarin treatment: evaluation of initial treatment response and maintenance dose prediction by randomised trial, and risk factors for an excessive warfarin response. *Aust N Z J Med.* 1991;21(3):319–324.

Eikelboom J., Connolly S., Brueckmann M. ym. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1206–1214.

Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus 09.06.2017. Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. www.käypähoito.fi. Haettu 01.10.2017

Eteisvärinä – varfariinin annosteluohje. Käypä hoito -suositus 09.06.2017. Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. www.terveysportti.fi. Haettu 12.12.2017.

Fihn S., McDonnell M., Martin D., ym. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med.* 1993;118(7):511–520.

Fitzmaurice D., Blann A., Lip G. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ.* 2002;325(7368):828–831.

Gamm A., Kirchhof P. Lip G. ym. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12(10):1360–1420.

Holbrook A., Pereira J., Labiris R. ym. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1095–1106.

Hylek E., Chang Y., Skates S. ym. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1612–1617.

Jaakkola S., Nuotio I., Kiviniemi T., Virtanen R., Issakoff M., Airaksinen J. Incidence and predictors of excessive warfarin anticoagulation in patients with atrial fibrillation- The EWA study. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175975.

Lip G., Nieuwlaat R., Pisters R. ym. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263–272.

- Lehto M., Niirainen J., Korhonen P. ym. Quality of warfarin therapy and risk of stroke, bleeding, and mortality among patients with atrial fibrillation: results from the nationwide FinWAF Registry. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2017;26(6):657–665.
- Lääkeinteraktiot ja -haitat. Lääkeinteraktiot Inxbase. Madbase Oy. www.terveysportti.fi. Haettu 21.04.2018.
- Nilsson G., Björholt I., Krakau I. Anticoagulant treatment of patients with chronic atrial fibrillation in primary health care in Sweden: a retrospective study of incidence and quality in a registered population. *Fam Pract*. 2004;21(6):612–616.
- Odén A., Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ*. 2002;325 (7372):1073–1075.
- Olesen J, Lip G., Kamper A. ym. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625–635.
- Palareti G., Leali N., Coccheri S. ym. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996;348(9025):423–428.
- Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. ym. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–1100.
- Prandoni P., Lensing A., Piccioli A. ym. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484–3488.
- Puhakka J. (toim.) 2011. Teoksessa Antikoagulaatiohoidon käsikirja. Annoksen säätäminen INR:n mukaan ylläpitohoidossa. Tampere: Juvenes Print – Tampereen Yliopistopaino Oy
- Raatikainen P., Lehto M., Huikuri H. Eteisvärinä. Teoksessa Airaksinen J., Aalto-Setälä K., Hartikainen J. ym. (toim.) (2016) *Kardiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- Ruff C., Giugliano R., 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(9921):955–962.
- Ruskoaho H. Varfariinin haitat. Teoksessa Ruskoaho H., Hakkola J., Huupponen R. ym. (toim.) (2014) *Farmakologia ja toksikologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim
- Schulman S., Beyth R.J., Kearon C., Levine M.N. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;1338(6):257–298.
- Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. ym. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European

Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2012;33(19):2451–2496.

Visser L., Bleumink G., Trienekens P. ym. The risk of overanticoagulation in patients with heart failure on coumarin anticoagulants. *Br J Haematol*. 2004;127(1):85–89.

Visser L., Penning-van Bees F., Kasbergen A. ym. Overanticoagulation associated with combined use of antibacterial drugs and acenocoumarol or phenprocoumon anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2002;88(5):705–710.