

Jussi Posti, Jori Ruuskanen ja Ville Kytö

Pään kolhut vaarallisia varfariinihoitoa saaville – kuolemanvaara pienempi käytettäessä suoria antikoagulantteja?

Maailman väestö vanhenee. Vuonna 2015 Euroopan väestöstä 24 % oli yli 60-vuotiaita, ja osuuden on arvioitu olevan 34 % vuonna 2040 (1). Iäkkäät ovat suuremmissa vaarassa sairastua sydämen eteisvärinä, mutta heillä on myös työikäisiä suurempi riski saada tapaturmainen aivovamma (2). Suun kautta otettavia antikoagulantteja käyttävien potilaiden tapaturmaiset aivovammat siis lisääntyvät.

Suomessa 70-vuotiaiden ja sitä vanhempien henkilöiden sairaalahoitoa vaativien aivovammojen ilmaantuvuus oli 283/100 000 henkilövuotta, ja se suureni 3 % vuosittain

vuosina 2004–2016, kun taas samanaikaisesti työikäisten aivovammojen ilmaantuvuuden on havaittu vähenevän (3,4). Iäkkäiden aivovammakuolleisuus maassamme oli 70/100 000 henkilövuotta eli huomattavasti suurempi verrattuna nuorempiin ikäryhmiin (3,5).

Suomalaiset tutkimukset osoittavat, että aivovammojen vuoksi suoritettujen neurokirurgisten leikkausten määrä ja sairaalakuolleisuus ovat iäkkäiden osalta vähentyneet 2000-luvulla. Iäkkäiden aivovammapotilaiden keski-ikä on kuitenkin vanhentunut (3,6). Tulokset viittaavat siihen, että iäkkäiden potilaiden aivovammat, jotka ovat tyypillisesti kaatumistapaturmia ja vakavuudeltaan lieviä, lisääntyvät väestön vanhetessa (2,7). On kuitenkin mahdollista, että osa iäkkäistä aivovammapotilaista rajautuu yhä useammin leikkaushoidon ulkopuolelle laaja-alaisten kallon sisäisten vuotojen takia, kun

Suorat antikoagulantit vaikuttavat hieman varfariinia turvallisemmilla potilaille, joilla on riski saada pään vamma.

neurokirurgisten leikkausten hyöty on arvioitu vähäiseksi. Aivovammojen muuttuvan epidemiologian vuoksi on syytä tarkastella etenkin verenvuotoriskiä vaikuttavia lääkityskäytäntöjä.

Antikoagulaatiohoito muodostaa eteisvärinää sairastavien potilaiden aivoinfarktin ehkäisyyn kivijalan. Meta-analyysi kliinisistä satunnaistetuista tutkimuksista osoitti, että

varfariiniin verrattuna suorat antikoagulantit (direct-acting oral anticoagulants, DOAC) vähensivät tehokkaammin aivoinfarktin ja spontaanin aivoverenvuodon riskiä sekä kuolleisuutta, ja niihin liittyvän merkittävän ve-

renvuodon riski vastasi varfariinia (8). Tehokkuuden ja suotuisan riskiprofilin vuoksi suorat antikoagulantit ovatkin ensisijaisia eteisvärinäpotilaiden aivoinfarktin ehkäisyssä (9).

Antikoagulaatiohoito altistaa tapaturmaisille kallon sisäisille vuotoille. Sen on osoitettu lisäävän myös lievän aivovamman saaneiden potilaiden kallon sisäisten vuotojen ilmaantuvuutta (10). Kaksi lievän aivovamman saaneilla potilailla tehtyä tutkimusta osoitti, että varfariiniin verrattuna DOAC-lääkitystä käyttävien potilaiden kuolleisuus oli pienempi. Näissä tutkimuksissa potilailla ei ollut merkittäviä kallon sisäisiä vuotoja, ja ainoastaan varfariinilla hoidettujen potilaiden lääkevaikutus kumottiin (11,12). Lievän aivovamman saaneiden antikoagulaatiohoidossa olleiden potilaiden meta-analyysi ei kuitenkaan osoittanut eroja varfariinia ja DOAC-lääkitystä käyttäneiden potilai-

den kuolleisuudessa ja neurokirurgisten leikkausten tarpeessa – kirjoittajat pitivät aineistoa liian hajanaisena päätelmien tekemiseen (13).

Aivovammojen kaikkia vakavuusasteita sisältäneet tutkimukset ovat löydöksiltään ristiriitaisia. Kahdessa etenevässä ja yhdessä takautuvassa tutkimuksessa varfariinia ja DOAC-lääkitystä käyttävien potilaiden aivovammapotilaiden kuolleisuudessa ei todettu eroa (14–16). Toisaalta tuoreessa takautuvassa tutkimuksessa raportoitiin, että varfariiniin verrattuna DOAC-lääkitystä käyttävien potilaiden kallonsisäisen vuodon ja vuotojen laajenemisen riski, neurokirurgisten leikkausten tarve sekä kuolleisuus olivat suuremmat (17). Hiljattain julkaistussa meta-analyysissä, jossa analysoitiin 2 622 antikoagulaatiohoidetun potilaan aineisto, havaittiin, että varfariinia ja DOAC-lääkitystä käyttävien potilaiden sairaalakuolleisuus ja neurokirurgisten leikkausten tarve eivät poikenneet toisistaan (18).

Uusi kotimainen useita rekistereitä yhdistävä tutkimus, joka käsitti 57 056 aivovammapotilasta, joista 4 580 käytti suun kautta otettavia antikoagulantteja, tuo kuitenkin kliinisestä näkökulmasta hankalatuksittaiseen tilanteeseen hieman selkeyttä. Tutkimuksessa havaittiin, että varfariinia käyttävien potilaiden kuolleisuus oli kaksinkertainen DOAC-lääkitystä käyttäviin verrattuna. Tulokset osoittivat, että DOAC-lääkitystä käyttävien potilaiden kuolleisuus ei eronnut potilaista, joilla ei ollut antikoagulaatiohoitoa käytössään. Varfariinia

käyttävien potilaiden riski joutua aivovamman jälkeen neurokirurgiseen leikkaukseen oli suurempi kuin antikoagulantteja käyttämättömien, mutta DOAC-lääkitystä käyttävien ja antikoagulaatiota käyttämättömien potilaiden välistä ei eroa havaittu. Suorien antikoagulanttien välisiä eroja on tutkittu tässä asetelmassa vähän. Tutkimuksessa havaittiin lisäksi, että dabigatrania käyttävien potilaiden kuolleisuus oli pienempi kuin hyytymistekijä Xa:n estäjä käyttävien, mutta neurokirurgisten leikkausten tarpeessa ei ollut eroa. Näiden potilasryhmien koot olivat kuitenkin rajalliset, ja lisätutkimuksia tarvitaan (19).

Aiempi tutkimusnäyttö osoittaa, että antikoagulaatiohoito lisää lievänkin pään vamman yhteydessä kallonsisäisen verenvuodon riskiä ja huonontaa potilaan ennustetta (20). Myös nykyinen Käypä hoito -suositus ohjeistaa tekemään pään tietokonetomografian kaikille lievän aivovamman saaneille antikoagulaatiohoidetuille potilaille. Aikaisemman tutkimusnäytön perusteella ei ole voitu tehdä päätelmiä varfariinin ja DOAC-lääkityksen mahdollisista turvallisuuseroista aivovammapotilaiden osalta. Edellä mainitut tuoreet suomalaiset tutkimustulokset puhuvat kuitenkin suorien antikoagulanttien suhteellisen turvallisuuden puolesta, mikä kannattaa ottaa huomioon lääkitystä suunniteltaessa. Kaatumisriskin arviointi, ja tarvittaessa pienentäminen, kuuluu edelleen antikoagulanttihoidon suunnitteluun. ■



JUSSI P. POSTI, LT, dosentti, osastonylilääkäri, vastuualuejohtaja
Neurokeskus, neurokirurgian vastuualue, kuntoutuksen ja aivovammojen hoidon vastuualue ja VSSH, Aivovammakeskus, Tyks ja Turun yliopisto

JORI RUUSKANEN, LT, dosentti, erikoislääkäri
Neurokeskus, aivoverenkiertohäiriöiden vastuualue, Tyks ja Turun yliopisto
Medbase Oy, Turku

VILLE KYTÖ, LT, dosentti, tutkimusylilääkäri
Hallintokeskus, tutkimuspalvelut, VSSH
Sydänkeskus, Tyks ja Turun yliopisto

SIDONNAISUUDET

Jussi Posti: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Suomen Lääkäriliitto), luottamustoimet (Scandinavian neurotrauma committee, InTBlr Biomarkers working group), muut sidonnaisuudet (Suomen Akatemia, kliinisen tutkijan tehtävä 2019–2023; Valtion tutkimusrahoitus, tutkimusrahoitus; Maire Taposen säätiö, tutkimusrahoitus; Sigrid Juséliuksen säätiö, tutkimusrahoitus)

Jori Ruuskanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Sandoz, Sanofi, Itä-Suomen yliopisto Koulutus- ja kehittämispalvelu Aducate), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Bayer, UCB Pharma), Luottamustoimet (Suomen Lääkäriliitto, Lääkeinfo-palstan toimituskunta; VSSH, lääkeneuvottelutoimikunta; VSSH, eettinen toimikunta 2019–2021), muut sidonnaisuudet (Medbase Oy, osakkuus)

Ville Kytö: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Bayer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Bayer, Biotronik), luottamustoimet (TUKIJA, jäsen)

KIRJALLISUUTTA

1. Melorose J, Perroy R, Careas S. World Population Prospects: key findings and advance tables. Working Paper No. ESA/P/WP.241. United Nations: Department of Economic and Social Affairs, Population Division 2015. https://population.un.org/wpp/publications/files/key_findings_wpp_2015.pdf.
2. Peters ME, Gardner RC. Traumatic brain injury in older adults: do we need a different approach? *Concussion* 2018;3:CNC56
3. Posti JP, Sipilä JOT, Luoto TM, m. A decade of geriatric traumatic brain injuries in Finland: population-based trends. *Age Ageing* 2020;49:779–85.
4. Posti JP, Luoto TM, Sipilä JOT, ym. Changing epidemiology of traumatic brain injury among the working-aged in Finland: admissions and neurosurgical operations. *Acta Neurol Scand* 2022;146:34–41.
5. Posti JP, Sankinen M, Sipilä JOT, ym. Fatal traumatic brain injuries during 13 years of successive alcohol tax increases in Finland - a nationwide population-based registry study. *Sci Rep* 2019;9:5419.
6. Posti JP, Luoto TM, Rautava P, ym. Mortality after trauma craniotomy is decreasing in older adults - nationwide population-based study. *World Neurosurg* 2021;152:e313–20.
7. James SL, Theadom A, Ellenbogen RG, ym. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:56–87.
8. Ruff CT, Giugliano RP, 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;383:955–62.
9. January CT, Wann LS, Calkins H, ym. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104–32.
10. Nishijima DK, Offerman SR, Ballard DW, ym. Risk of traumatic intracranial hemorrhage in patients with head injury and preinjury warfarin or clopidogrel use. *Acad Emerg Med* 2013;20:140–5.
11. Cipriano A, Pecori A, Bionda AE, ym. Intracranial hemorrhage in anticoagulated patients with mild traumatic brain injury: significant differences between direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists. *Intern Emerg Med* 2018;13:1077–87.
12. Riccardi A, Spinola B, Minuto P, ym. Intracranial complications after minor head injury (MHI) in patients taking vitamin K antagonists (VKA) or direct oral anticoagulants (DOACs). *Am J Emerg Med* 2017;35:1317–9.
13. Fuller G, Sabir L, Evans R, ym. Risk of significant traumatic brain injury in adults with minor head injury taking direct oral anticoagulants: a cohort study and updated meta-analysis. *Emerg Med J* 2020;37:666–73.
14. Kobayashi L, Barmparas G, Bosarge P, ym. Novel oral anticoagulants and trauma: the results of a prospective American association for the surgery of trauma multi-institutional trial. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82:827–35.
15. Scotti P, Séguin C, Lo BWY, ym. Antithrombotic agents and traumatic brain injury in the elderly population: hemorrhage patterns and outcomes. *J Neurosurg*, julkaistu verkossa 5.7.2019. doi: 10.3171/2019.4.JNS19252.
16. Rønning P, Helseth E, Skaansar O, ym. Impact of preinjury antithrombotic therapy on 30-day mortality in older patients hospitalized with traumatic brain injury (TBI). *Front Neurol* 2021;12:650695.
17. Zeeshan M, Jehan F, O’Keeffe T, ym. The novel oral anticoagulants (NOACs) have worse outcomes compared with warfarin in patients with intracranial hemorrhage after TBI. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;85:915–20.
18. Nederpelt CJ, Van Der Aalst SJM, Rosenthal MG, ym. Consequences of pre-injury utilization of direct oral anticoagulants in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;88:186–94.
19. Posti JP, Ruuskanen JO, Sipilä JOT, ym. Impact of oral anticoagulation and adenosine diphosphate inhibitor therapies on short-term outcome of traumatic brain injury. *Neurology* 2022;99:e1122–30.
20. Minhas H, Welsler A, Turcotte M, ym. Incidence of intracranial bleeding in anticoagulated patients with minor head injury: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Haematol* 2018;183:119–26.