

Antikoagulaatiohoidon muutokset ISLABin toiminta-alueella vuosina 2016–2018

Anna-Emilia Kerkkänen

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos/ Kliininen kemia

Kesäkuu 2019

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

KERKKÄNEN, ANNA-EMILIA L.: Antikoagulaatiohoidon muutokset ISLABin toiminta-alueella vuosina 2016–2018

Opinnäytetutkielma, 52 sivua, 1 liite (1 sivu)

Tutkielman ohjaajat: dosentti, ylilääkäri Kari Punnonen ja erikoislääkäri Meri Vuolle

Kesäkuu 2019

Asiasanat: antikoagulaatiohoito, suorat oraaliset antikoagulantit, varfariini, INR-analytiikka

Antikoagulaatiohoitoa saavien potilaiden määrä Suomessa kasvaa jatkuvasti väestön ikääntymisen myötä. Antikoagulanttien käyttöaiheita ovat muun muassa eteisvärinän aiheuttamien tromboembolisten komplikaatioiden ehkäiseminen sekä syvien laskimotukosten ja keuhkoembolioiden hoito ja ehkäisy. Oraalinen antikoagulaatiohoito on perinteisesti toteutettu varfariinilla, mutta viime vuosina uusien, vaikutusmekanismiltaan suorien antikoagulanttien käyttö on lisääntynyt merkittävästi.

Varfariinihoidossa vastetta tulee seurata tromboplastiiniajan INR-tulostuksilla (P-INR) vähintään 4–8 viikon välein, ja usein tiheämpikin seuranta on tarpeen. P-INR-tutkimus onkin yksi yleisimmistä terveydenhuollon laboratoriotutkimuksista. Uudet suorat antikoagulantit eivät kuitenkaan vaadi säännöllistä laboratoriomonitorointia, sillä niiden vaikutuksessa ja annostelussa on huomattavasti vähemmän yksilökohtaista vaihtelua kuin varfariinia käytettäessä.

Vuosina 2016–2018 P-INR-tutkimusten määrä väheni ISLABin (Itä-Suomen laboratorikeskuksen liikelaitoskuntayhtymä) kaikkien neljän aluelaboratorion alueilla. Kokonaisuudessaan P-INR-tutkimuksia tehtiin noin 15,1 %:a vähemmän vuoden 2018 ensimmäisellä puoliskolla kuin vuoden 2016 alkupuoliskolla. Prosentuaalinen väheneminen tarkasteluaikana oli voimakkainta Savonlinnan keskuslaboratorion alueella (17,2 %) ja vähäisintä Mikkelin keskuslaboratorion alueella (11,7 %). Prosentuaalinen asukaslukuun suhteutettu muutos oli pienintä Etelä-Savossa Mikkelin keskuslaboratorion alueella (10,5 %) ja suurinta puolestaan Pohjois-Savossa (15,2 %). ISLABin keskiarvoinen muutos oli 0,138 P-INR-tutkimusta vähemmän henkilövuotta kohden (14,0 %). Absoluuttisesti asukaslukuun suhteutettuna P-INR-tutkimusten määrä väheni tarkasteluaikana voimakkaimmin Etelä-Savossa Savonlinnan keskuslaboratorion alueella. Pohjois-Karjalassa absoluuttinen muutos asukaslukuun suhteutettuna oli maltillisinta, tosin siellä lähtötasokin oli jo muita alueita matalampi.

Tehtyjen P-INR-tutkimusten väheneminen kiihtyi tarkasteluajan kuluessa. Myös Kansaneläkelaitoksen korvausjärjestelmän uudistukset ja Kiuruvedeltä saatu data lääkäriretoisesta suorien antikoagulanttien käyttöön siirtymisestä viittaavat INR-analytiikan tarpeen vähenevän jatkossakin. Tämä tulee huomioida muun muassa näytteenottopisteiden henkilökuntatarvetta arvioitaessa ja laitehankintoja tehtäessä.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

KERKKÄNEN, ANNA-EMILIA L.: Changes of Anticoagulant Therapy in Eastern Finland 2016–2018

Thesis, 52 pages, 1 appendix (1 page)

Tutors: docent, senior physician Kari Punnonen and specialist Meri Vuolle

June 2019

Keywords: anticoagulant therapy, direct oral anticoagulants, warfarin, INR-monitoring

Anticoagulant therapy is widely used in Finland and number of patients who use anticoagulant is increasing in consequence of population ageing. Indications for anticoagulants are for example prevention of thromboembolism for atrial fibrillation patients along with treatment and prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Warfarin is the most common oral anticoagulant but during recent years novel oral anticoagulants have been used more and more. Regular INR-monitoring (at least every 4–8 week) is necessary in control of warfarin treatment. Direct oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban don't require routine monitoring of coagulation as standard dosing is recommended.

P-INR-test is one of the most used laboratory tests but during years 2016–2018 number of P-INR-tests has decreased in Eastern Finland. Altogether decline in P-INR-tests is approximately 15.1 % which means 41 735 tests fewer in the first half of 2018 than two years earlier. Decline appears in all four regional medical laboratories: Savonlinna, Mikkeli, Kuopio and Joensuu. Percentual decrease is strongest in the territory of Savonlinna (17.2 %). While number of inhabitants is standardized has Kuopio the largest decrease percentage (15.2 %). Changes in Mikkeli and Joensuu were a little bit smaller than average of Eastern Finland, but Joensuu had the lowest starting level. The average decrease was 14.0 % when number of inhabitants is standardized which means about 0,138 P-INR-test/inhabitant/year.

The decrease of P-INR-tests escalated during inspection. Data collected from Kiuruvesi and changes in allowances of The Social Insurance Institution of Finland indicate also that the number of patients taking warfarin will decrease in future. Hence the amount of INR-monitoring will decrease too. That kind of points should be considered while estimating the amount of workforce and equipment needed.

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	5
2 VARFARIININ JA SUORIEN ORAALISTEN ANTIKOAGULANTTIEN EROJA JA YHTENEVÄISYYKSIÄ	6
2.1 VAIKUTUSMEKANISMIT	6
2.1.1 Varfariini	6
2.1.2 Dabigatraani	7
2.1.3 Rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani.....	7
2.2 FARMAKOKINETIIKKA.....	8
2.2.1 Varfariini	8
2.2.2 Dabigatraani	8
2.2.3 Rivaroksabaani	9
2.2.4 Apiksabaani.....	10
2.2.5 Edoksabaani	10
2.3 KÄYTTÖAIHEET JA VASTA-AIHEET.....	10
2.3.1 Varfariini	12
2.3.2 Suorat oraaliset antikoagulantit.....	13
2.4 HAITTAVAIKUTUKSET	15
2.4.1 Vuotokomplikaatiot.....	16
2.4.2 Muut haittavaikutukset.....	18
2.5 INTERAKTIOT JA VASTEeseen VAIKUTTAVAT TEKIJÄT.....	20
2.5.1 Varfariini.....	20
2.5.2 Suorat oraaliset antikoagulantit.....	23
2.6 HOIDON SEURANTA.....	24
2.7 KUSTANNUSVAIKUTTAUVUUS	26
2.8 MUUTOKSET ORAALISESSA ANTIKOAGULAATIOHOIDOSSA	28
3 TAVOITTEET JA HYPOTEESI	33
4 AINEISTO JA MENETELMÄT	34
5 TULOKSET	35
5.1 P-INR-TUTKIMUKSET KESKUSLABORATORIOITTAIN	35
5.2 P-INR-TUTKIMUKSET ASUKASLUKUIHIN SUHTEUTETTUINA.....	36
5.3 P-INR-TUTKIMUKSET KIURUVEDEN ALUEELLA.....	38
6 POHDINTA	40
LÄHTEET.....	44
LIITTEET	

1 JOHDANTO

Antikoagulantit ovat antitromboottisiin lääkkeisiin luokiteltavia lääkkeitä, joilla estetään fibriinin muodostuminen. Ne ehkäisevät veritulppien syntyä, suuremmaksi kehittymistä ja embolista hajoamista. Antikoagulanttien käyttöaiheita ovat muun muassa syvien laskimotromboosien esto ja hoito, keuhkoembolia ja yleisimpänä eteisvärinän aiheuttamien tromboembolisten komplikaatioiden kuten aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy (Mustonen 2016).

Antikoagulantit jaetaan vaikutusmekanismin perusteella epäsuoriin ja suoriin antikoagulantteihin (Ruskoaho 2017a). Tässä opinnäytetyössä keskitytään oraaliseen antikoagulaatiohoitoon eli käytännössä varfariinilla tai uusilla suorilla oraalilla antikoagulanteilla (NOAC, novel oral anticoagulant tai DOAC, direct oral anticoagulant) toteutettavaan lääkehoitoon. Suomen markkinoilla olevia suoria oraalisia antikoagulantteja ovat dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani. Nimensä mukaisesti ne vaikuttavat suoraan yhtä hyytymistekijää estäen toisin kuin varfariini, jonka vaikutusmekanismi on välillinen ja epäselektiivinen (Hirsh 2003, Ruskoaho 2017c, g, b, d).

Varfariini oli vuosikymmenten ajan ainoa oraalinen antikoagulantti, ja yhä edelleen se on antikoagulanteista käytetyin. Kansaneläkelaitoksen tilastotietokanta Kelaston mukaan vuonna 2017 varfariinireseptin sai 158 925 Suomessa asuvaa henkilöä, kun taas DOAC-reseptejä sai yhteensä 71 796 henkilöä (Kansaneläkelaitos 2018c). Viime vuosina suorien antikoagulanttien osuus antikoagulaatiohoidossa on kuitenkin kasvanut merkittävästi ja näin on syytä olettaa tapahtuvan tulevaisuudessakin (Weitz 2017).

Opinnäytetyön tavoitteena on tarkastella antikoagulaatiohoidon muutoksia ja näiden vaikutuksia laboratoriotointaan Itä-Suomen laboratorokeskuksen liikelaitoskuntayhtymän (ISLAB) toiminta-alueella. Varfariinihoito edellyttää säännöllisiä tromboplastiiniajan INR-tulostuksia (P-INR) hyvän hoitotasapainon varmistamiseksi. DOAC-hoito ei vaadi yhtä laajaa seurantaa, joten se työllistää laboratorioita ja näytteenottopisteitä huomattavasti vähemmän kuin varfariinilla toteutettu hoito. Tämä tulee huomioida esimerkiksi näytteenoton työntekijätarpeessa, sillä P-INR-tutkimus on yksi yleisimmistä terveydenhuollon laboratoriotutkimuksista.

2 VARFARIININ JA SUORIEN ORAALISTEN ANTIKOAGULANTTIEN EROJA JA YHTENEVÄISYYKSIÄ

2.1 VAIKUTUSMEKANISMIT

Antikoagulantit voidaan jakaa kahteen ryhmään vaikutusmekanismin perusteella: epäsuoriin ja suoriin antikoagulantteihin. Varfariini on epäsuora antikoagulantti ja vaikuttaa välillisesti useiden hyytymistekijöiden synteisiin (Ruskoaho 2017a). Uudet suorat antikoagulantit dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani puolestaan vaikuttavat nimensä mukaisesti suoraan yhteen tiettyyn hyytymistekijään.

2.1.1 Varfariini

Varfariini on K-vitamiinin antagonistina toimiva kumariinijohdannainen, joka estää maksassa K-vitamiini-2,3-epoksidireduktaasia (VKORC1). Tällöin normaali K-vitamiinisykli estyy ja pelkistyneen KH_2 -vitamiinin (hydrokinonin) määrä vähenee. KH_2 -vitamiini toimii kofaktorina hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X N-terminaalisen osan glutamiinihappojen γ -karboksylaatiassa. Karboksylaatiassa hyytymistekijöiden glutamiinihappotähteet muokataan kalsiumia sitoviksi γ -karboksylglutamaateiksi pelkistyneen KH_2 -vitamiinin hapettuessa K-vitamiiniepoksidiksi. K-vitamiini-2,3-epoksidireduktaasin katalysoimana K-vitamiiniepoksidi pelkistyy K_1 -vitamiiniksi, joka pelkistyy edelleen KH_2 -vitamiiniksi K-vitamiinireduktaasin katalysoimana (Hirsh ym. 2003).

Hyytymistekijät tarvitsevat γ -karboksylaatiota voidakseen sitoutua Ca^{2+} -välitteisesti fosfolipidipinnoille ja saadakseen aikaan koagulaatiovaikutuksen. Varfariinin estäessä K-vitamiini-2,3-epoksidireduktaasia K- ja KH_2 -vitamiinin määrä vähenee ja myös biologisesti aktiivisten K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden synteesi inhiboituu. Kumariinijohdannaisen tarkkaa K-vitamiini-2,3-epoksidireduktaasia estävää toimintamekanismia ei tunneta (Ruskoaho 2017l). Epäsuoran toimintamekanismin vuoksi varfariinin vaikutus veren hyytymisaikaan ei ala kovinkaan nopeasti, vaan riittävä vaikutus saavutetaan vasta noin 24–72 tunnissa (Ruskoaho 2017k).

Varfariinin vaikutusta voidaan tarvittaessa estää käyttämällä antidootina synteettistä K_1 -vitamiinia (fytomenadioni). K_1 -vitamiini pelkistyy suoraan KH_2 -vitamiiniksi K-vitamiinireduktaasin katalysoimana, ja hyytymistekijöiden γ -karboksylaatio mahdollistuu. Varfariini

estää hieman myös K-vitamiinireduktaasin toimintaa, mutta vaikutus on huomattavasti vähäisempi kuin K-vitamiini-2,3-epoksidireduktaasin estossa (Hirsh ym. 2003).

2.1.2 Dabigatraani

Dabigatraani estää suorasti ja selektiivisesti trombiinia (hyyttymistekijä IIa) sitoutumalla sen aktiiviseen keskukseen. Kyseessä on siis kompetitiivinen reversiibeli inhibiitio (Ganetsky ym. 2011). Trombiini on proteolyttinen entsyymi, joka pilkkoo fibrinogeenin N-terminaalilin Gly-Arg-sidoksia. Syntyy fibriinimonomeerejä, jotka polymerisoituvat muodostaen verihyytymän tukirankana toimivan fibriiniverkon (Ruskoaho 2017d). Toisin kuin esimerkiksi hepariini, dabigatraani inhiboi vapaan trombiinin lisäksi myös fibriiniin sitoutunutta trombiinia, joten jo syntyneen trombin kasvua voidaan estää dabigatraanilla (Wienen ym. 2007). Suoran vaikutusmekanismin ansioista dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus alkaa jo parin tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta (Ruskoaho 2017e).

Dabigatraanin vaikutus voidaan kumota idarusitsumabilla. Idarusitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-ainefragmentti, joka sitoutuu dabigatraaniin ja sen metaboliitteihin estäen antikoagulaatiota (Pollack ym. 2017, Ruskoaho 2017f).

2.1.3 Rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani

Rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani ovat hyyttymistekijä Xa:n suoria, selektiivisiä ja reversiibeilitä estäjiä, joiden antikoagulaatiovaikutus saavutetaan jo parin tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta (Ruskoaho 2017b, d, g). Ne sitoutuvat sekä vapaaseen että verihyytymään sitoutuneeseen hyyttymistekijään (Ruskoaho 201b, d, g; Honda ym. 2017). Rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani estävät hyyttymistekijää Xa aktivoimasta hyyttymistekijän Va kanssa protrombiinin (hyyttymistekijä II) muuttumisen trombiiniksi (Ruskoaho 2017e).

Suorille hyyttymistekijän Xa estäjille ei toistaiseksi ole Suomen markkinoilla spesifistä antidoottia. Vastalääkkeiden kehitystyö on kuitenkin käynnissä, ja Euroopan lääkevirasto EMA myönsikin huhtikuussa 2019 ehdollisen myyntiluvan rivaroksabaanin ja apiksabaanin antidootille andexanet alfalle (European Medicines Agency 2019). Yhdysvalloissa FDA

(The US Food and Drug Administration) hyväksyi andexanet alfan käyttöön jo toukokuussa 2018 (Kaatz ym. 2017, Portola Pharmaceuticals 2018).

2.2 FARMAKOKINETIIKKA

2.2.1 Varfariini

Varfariini on optisten R- ja S-isomeerien raseeminen seos. Näistä S-varfariini on antikoagulaatiovaikutukseltaan noin 5 kertaa voimakkaampi (Choonara ym. 1986). Isomeerit eroavat toisistaan myös metabolian ja interaktioiden suhteen. R-varfariini metaboloituu maksassa pääosin CYP1A2- ja CYP3A4-entsyymien kautta ja S-varfariini CYP2C9-entsyymin. R-isomeerin eliminaation puoliintumisaika on yleensä 20–70 tuntia ja kliinisesti merkittävemmän S-isomeerin puoliintumisaika 18–60 tuntia ollen keskimäärin noin 40 tuntia. Varfariinin metabolianopeuden yksilölliset vaihtelut voivat kuitenkin olla vielä tätäkin suurempia (Lassila ym. 2011). Epäsuoran vaikutusmekanismin ja melko pitkän puoliintumisajan vuoksi varfariinin vaikutuksen kesto on noin 2–5 vuorokautta (Ruskoaho 2017h).

Varfariini imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja lähestulkoon täydellisesti (yli 90%), joten se soveltuu hyvin oraaliseksi annosteltavaksi lääkkeeksi. Varfariini sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin, varsin voimakkaasti (noin 99 %). Varfariinin jakautumistila (0,14 l/kg) on albumiinia vastaava. Inaktiiviset metaboliitit poistuvat sekä ulosteen että virtsan mukana, joten maksan lisäksi myös munuaisten toiminta tulee huomioida varfariiniannosta säädettyä (Ruskoaho 2017h).

2.2.2 Dabigatraani

Dabigatraani annostellaan aihiolääke dabigatraanieteksiläattina, jolla itsessään ei ole farmakologista vaikutusta. Ruoansulatuskanavasta imeytyttyään dabigatraanieteksiläatti muuttuu nopeasti aktiiviseksi dabigatraaniksi plasman ja maksan esteraasien hydrolysoidessa sen. Dabigatraanin biologinen hyötyosuus on noin 6,5 %, ja sen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin kahdessa tunnissa, joskin heti leikkauksen jälkeen anestesia ja muut lääkkeestä

itsestään johtumattomat syyt hidastavat imeytymistä. Ilman selluloosakuorta lääkkeen hyötyosuus kasvaisi haitallisen paljon, joten lääkekapselia ei saa puolittaa (Lääketietokeskus 2018).

Dabigatraani sitoutuu plasman proteiineihin melko vähän (noin 35 %) ja sen jakautumistilavuus (60–70 l) ylittää kehon nestetilavuuden, eli dabigatraani jakautuneen myös kudoksiin. Suurin osa (85 %) dabigatraanista eliminoituu muuttumattomana virtsaan ja poistumisnopeus vastaa munuaisten glomerulusten suodatusnopeutta. Loput dabigatraanista poistuu ulosteen mukana tai konjugoituu farmakologisesti aktiivisiksi asyyli-glukuronideiksi. Dabigatraanin puoliintumisaika toistuvalla annostuksella on noin 12–14 tuntia. Munuaisten vajaatoiminta pidentää puoliintumisaikaa, ja se tuleekin huomioida annosta valittaessa ja vasta-aiheisuutta arvioitaessa. Dabigatraani toimii P-glykoproteiini ABCB1:n substraattina, minkä vuoksi P-glykoproteiini-inhibiittorit nostavat plasman dabigatraanipitoisuutta ja voivat olla vasta-aihe dagibatraanin käytölle (Ruskoaho 2017c).

2.2.3 Rivaroksabaani

Rivaroksabaani imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja sen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa. Rivaroksabaanin biologinen hyötyosuus on noin 80 %. Plasman proteiinit, etenkin albumiini, sitovat rivaroksabaania voimakkaasti (92–95 %). Rivaroksabaanin jakautumistilavuus on noin 50 litraa ja puoliintumisaika noin 11–13 tuntia vanhemmilla ihmisillä ja nuorilla 5–9 tuntia (Lääketietokeskus 2018). Kolmasosa rivaroksabaanista siirtyy muuttumattomana virtsaan aktiivisesti eritettynä ja noin 2/3 rivaroksabaanista eliminoituu maksassa. Maksan tuottamista inaktiivisista metaboliiteista puolet poistuu ulosteen mukana ja puolet virtsan (Mueck ym. 2014). Rivaroksabaani metaboloituu useiden eri mekanismien kautta. Näistä etenkin CYP3A4 tulee huomioida, mikäli potilaan lääkitykseen kuuluu myös CYP3A4-estäjiä tai -indusioijia. Rivaroksabaani on myös P-glykoproteiini ABCB1:n ja kuljettajaproteiini ABCG2:n (tunnetaan myös nimellä BCRP) substraatti, joten CYP3A4-estäjien lisäksi ABCB1-inhibiittorit saattavat nostaa plasman rivaroksabaanipitoisuutta (Ruskoaho 2017g).

2.2.4 Apiksabaani

Kuten muutkin suorat oraaliset antikoagulantit, apiksabaani imeytyy nopeasti ja sen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnissa. Apiksabaanin biologinen hyötyosuus on noin 80% ja puoliintumisaika noin 12 tuntia. Jakaantumistilavuus on noin 21 litraa ja noin 87% apiksabaanista sitoutuu plasman proteiineihin (Lääketietokeskus 2018). Sekä maksa että munuaiset osallistuvat apiksabaanin eliminaatioon, joskin suurin osa (75%) apiksabaanista poistuu ulosteen mukana. CYP3A4/5 on apiksabaanin pääasiallinen metaboliareitti. Myös apiksabaani on P-glykoproteiini ABCB1:n ja kuljettajaproteiini BCRP:n substraatti, mikä tulee ottaa huomioon interaktioiden mahdollisuutta arvioitaessa (Ruskoaho 2017b).

2.2.5 Edoksabaani

Edoksabaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan jo 1–2 tunnissa. Edoksabaanin biologinen hyötyosuus on noin 62 % ja puoliintumisaika 10–14 tuntia (Lääketietokeskus 2018). Noin puolet edoksabaanista poistuu muuttumattomana virtsaan. Loput edoksabaanista metaboloituu maksan mikrosomeissa tai poistuu ulosteen mukana (Parasrampurja ja Truitt 2016). Edoksabaanin jakaantumistilavuus on noin 107 litraa ja sitoutumisen plasman proteiineihin on todettu olevan noin 55 %. Myös edoksabaani on P-glykoproteiinin substraatti, mikä tulee ottaa huomioon mahdollisia interaktioita arvioitaessa (Ruskoaho 2017d).

2.3 KÄYTTÖAIHEET JA VASTA-AIHEET

Varfariinin ja suorien oraalisten antikoagulanttien käyttöaiheet ovat hyvin samankaltaisia ja niihin kaikkiin liittyy tromboembolisten komplikaatioiden hoito tai ehkäisy. Käyttöaiheesta riippuen antikoagulaatiohoidon kesto vaihtelee polven tekonivelleikkauksen parista viikosta kroonisen eteisvärinän pysyvään lääkitykseen. Varfariinin ja suorien oraalisten antikoagulanttien vasta-aiheissa on paljon yhtäläisyyksiä, mutta erojakin löytyy muun muassa toisistaan poikkeavien kataboliareittien vuoksi.

Eteisvärinäpotilaiden aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäiseminen on oraalisten antikoagulanttien yleisin käyttöaihe. Tukosriskiä ei-läppäperäisessä eteisvärinässä arvioi-

daan taulukossa 1 kuvatuilla CHA₂DS₂VASc-pisteillä. Jo yksi piste indikoi keskisuurta riskiä ja on usein antitromboottisen hoidon peruste. Kaksi pistettä tai enemmän vaatii anti-koagulaatiohoitoa, elleivät vasta-aiheet sitä ehdottomasti estä (Kirchhof ym. 2016). Eteisvärinän lisäksi myös eteislepatukseen liittyvää antikoagulaation tarvetta voidaan arvioida CHA₂DS₂VASc-pisteillä, vaikka etislepatuksen keskimääräinen tukosriski onkin varsinainen eteisvärinää pienempi (Raatikainen ja Uusimaa 2016).

TAULUKKO 1. CHA₂DS₂VASc-pisteytys antikoagulaatiohoidon tarpeen arvioimiseksi (Eteisvärinä: Käypä hoito –suositus 2017, mukaillen)

Riskitekijä	Pisteet
Congestion (Sydämen vajaatoiminta)	1
Hypertension (Kohonnut verenpaine)	1
Age (Ikä) \geq 75 vuotta	2
Diabetes	1
Stroke (Aikaisempi TIA tai aivoinfarkti)	2
Vascular disease (Valtimosairaus ¹)	1
Age (Ikä) 65–74 vuotta	1
Sex category female (Naissukupuoli), kun ikä \geq 75 vuotta	1

¹Aiempi sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, aortankaaren plakki ja/tai vaikea ääreisvaltimosairaus

Tromboembolisten komplikaatioiden riskin lisäksi hoitotarpeen arviointiin tulisi kuulua aina myös vakavien vuotokomplikaatioiden riskin arvioiminen taulukossa 2 kuvatuilla HAS-BLED-pisteillä. Jos HAS-BLED-pisteitä on kaksi tai vähemmän, voidaan antikoagulantteja suositella melko pienenkin tukosriskin potilaalle, sillä vuosittainen vuotoriski jää alle 2 %:n ja lääkehoidon hyödyt ovat täten riskejä suuremmat. Mikäli pisteitä kertyy runsaasti, tulee hoidon mielekkyyttä arvioida erityisen tarkasti (Pisters ym. 2010). Osaan riskitekijöistä voidaan myös vaikuttaa. Esimerkiksi kohonnut verenpaine lisää sekä tukos- että vuotoriskiä, mutta lääkehoidolla ja elämäntapamuutoksilla sen aiheuttamaa vaaraa saadaan vähennettyä merkittävästikin.

TAULUKKO 2. HAS-BLED-pisteitys vuotoriskin arvioimiseksi

(Pisters ym. 2010 ja Halinen 2017 mukailten)

Riskitekijä	Pisteet
Hypertension (Kohonnut verenpaine, systolinen paine >160 mmHg)	1
Abnormal renal and liver function (Poikkeava maksan tai munuaisten toiminta ¹)	1 piste kummastakin
Stroke (Aivoinfarktin jälkitila)	1
Bleeding (Aiempi verenvuotokomplikaatio tai sille altistava tekijä)	1
Labile INRs (Antikoagulaatiohoidon huono tasapaino)	1
Elderly (Iäkkyyys, ikä > 65 vuotta)	1
Drugs or alcohol (Lääkkeet tai alkoholi ²)	1 piste kummastakin

¹Pitkäaikainen dialyysihoito, munuaisten siirron jälkitila tai kreatiniini > 200 µmol/l ja/tai maksasairaus kuten kirroosi tai bilirubiini tai alaniiniaminotransferaasi (ALAT) yli kaksinkertainen viitetason ylärajaan nähden

²Verihiutalen tarttuvuutta estävät lääkkeet, tulehduskipulääkkeet (NSAID) ja/tai yli 8 ravintola-annosta alkoholia viikossa

2.3.1 Varfariini

Muun muassa syvien laskimotukosten ja keuhkoembolioiden hoito ja ehkäiseminen kuuluvat varfariinin käyttöaiheisiin. Lisäksi varfariini vähentää sydäninfarktin uusiutumisen ja tromboembolisten komplikaatioiden, kuten aivoinfarktin ja systeemisten embolioiden riskiä sydäninfarktin kokeneilla potilailla (Ruskoaho 2017j). Varfariinia käytetään embolisaation ehkäisemiseksi myös eteisvärinässä, eteislepatuksessa ja muissa sydänsairauksissa, kuten kardiomyopatiassa ja läppävioissa. Toisin kuin suorat oraaliset antikoagulantit, varfariini soveltuu hyvin myös keino- tai mitraaliläpän ahtauman aiheuttaman tukosriskin hallintaan (Eikelboom ym. 2013). Varfariinia voidaan käyttää lisäksi kirurgisten toimenpiteiden ja ääreisvaltimoiden sairauksien yhteydessä.

Varfariinihoidolla on useita vasta-aiheita. Merkittävä vuotoriski, kuten verenvuototaipumus esimerkiksi von Willebrandin taudin, hemofilian tai verihiutaleiden määrään ja toimintaan liittyvien häiriöiden myötä, on vasta-aiheinen varfariinin käytölle. Myös tuore aivoverenvuoto, aneurysma tai mahahaavan kaltaiset gastrointestinaaliset sairaudet estävät varfariinin käytön kohonneen vuotoriskin vuoksi. Muutkin HAS-BLED-pisteityksessä (taulukko 2)

mainitut tekijät voivat olla esteenä varfariinihoidon aloittamiselle, sillä varfariini ei sovellu vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivälle ja korkea verenpaineekin tulee saada kontrolliin ennen varfariinihoidon aloittamista. Sydänsairauksista perikardiaalinen effuusio ja endokardiitti estävät varfariinihoidon (Lääketietokeskus 2018).

Myös potilaan huono hoitomyönteisyys voi olla vasta-aihe, sillä varfariinin terapeuttinen ikkuna on kapea ja hoito vaatii säännöllistä monitorointia. Esimerkiksi dementia, alkoholismi tai vakavat mielenterveysongelmat voivat tehdä turvallisesta ja tehokkaasta varfariinihoidosta mahdotonta. Etenkin vanhuspotilailla muistin ja muiden kognitiivisten kykyjen heikkeneminen voi olla este hyvän hoitotasapainon saavuttamiselle (Razouki ym. 2014). Edellä mainittujen syiden lisäksi myös interaktio voi joissakin tapauksissa estää varfariinin käytön.

Raskaana olevan varfariinihoitoa vältetään kuudennen raskausviikon jälkeen, sillä varfariini läpäisee istukan ja on sikiötoksista. Teratogeeninä varfariini aiheuttaa sikiövaurioita ja keskenmenoja. Ensimmäisellä raskauskolmanneksella käytettynä varfariini voi aiheuttaa oireyhtymän, jonka tunnusomaisia piirteitä ovat ruston ja luuston kehityshäiriöt etenkin nenän alueella (Hassouna ja Allam 2014). Myöhemmin raskausaikana varfariini voi vaarantaa keskushermoston normaalin kehityksen ja aiheuttaa verenvuotoja (Ruskoaho 2017i). Usein varfariini pyritään korvaamaan pienimolekyylisellä hepariinilla, joka ei läpäise istukkaa ja on täten sikiön kannalta turvallisempi valinta. Hepariinin teho esimerkiksi keino-*l*äppäpotilailla on kuitenkin varfariinia huonompi, joten etenkin toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella voidaan päätyä varfariinihoitoon sen teratogeenisistä vaikutuksista huolimatta (Hassouna ja Allam 2014, Tanaka ym. 2014). Imetyksenaikana varfariinia voidaan käyttää normaalisti.

2.3.2 Suorat oraaliset antikoagulantit

Dabigatrania, rivaroksabaania, apiksabaania ja edoksabaania käytetään syvien laskimotukosten ja keuhkoembolian hoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn sekä aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn ei-*l*äppäperäisessä eteisvärinässä ja eteislepatuksessa. Edoksabaania lukuun ottamatta suorat oraaliset antikoagulantit soveltuvat myös lonkka- ja polvi-

proteesileikkauksen jälkeiseen laskimotromboembolian ehkäisyyn. Lääkevalinnasta ja tilanteesta riippuen lääkehoito kestää polven tekonivelleikkauksen jälkeen 10–14 vuorokautta ja lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen neljästä viiteen viikkoa (Lääketietokeskus 2018).

Ei-läppäperäisessä eteisvärinässä suorien oraalisten antikoagulanttien on todettu estävän aivohalvauksia yhtä hyvin tai tehokkaammin kuin kohtalaisesti onnistunut varfariinihoito (TTR 55–68 %, Time in Therapeutic Range). Myös myöhemmät laajat rekisteritutkimukset antavat viitteitä suorien oraalisten antikoagulanttien eduista, joskin aineistoista puuttuu tietoja varfariinihoidon TTR-arvosta (López-López ym. 2017, Ntaios ym. 2017). Tekoläppäpotilaille suoria oraalisia antikoagulantteja puolestaan ei suositella. Esimerkiksi dabigatraanilla todettiin varfariinia huonompi hoitovaste faasin II tutkimuksissa, joissa tromboembolisten komplikaatioiden suuremman määrän lisäksi myös kliinisesti merkittäviä verenvuotoja oli enemmän dabigatraanilla hoidetuilla tekoläppäpotilailla (Van de Werf ym. 2012).

Tekoläpän ohella suorien oraalisten antikoagulanttien vasta-aiheita ovat kliinisesti merkittävä verenvuoto tai korkea verenvuotoriski esimerkiksi äskettäisen aivoverenvuodon tai maha-suolikanavan haavaumien vuoksi. Tältä osin vasta-aiheet ovat siis lähes identtiset varfariinin kanssa. Luonnollisestikin myös yliherkkyysoireet lääkeaineelle tai lääkevalmisteen apuaineille estää lääkkeen käytön (Lääketietokeskus 2018). Raskaus- tai imetysaikana uusia suoria antikoagulantteja ei suositella rajallisen tutkimustiedon vuoksi. Toimintamekanismin perusteella uusien suorien antikoagulanttien oletetaan aiheuttavan ainakin perinataalisia vuotoja, joten raskausaikana ne pyritään korvaamaan hepariiniainemilla (Duodecim Lääketietokanta 2018). Rotilla tehtyjen eläinkokeiden perusteella suorat oraaliset antikoagulantit vaikuttaisivat erittyvän maitoon (Wang ym. 2011).

Maksa- ja munuaissairauksien sekä mahdollisten interaktioiden vaikutus vasta-aiheisuuteen tai sopivaan lääkannokseen riippuu kunkin lääkeaineen farmakokinetiikasta. Kaikki suorat oraaliset antikoagulantit ovat P-glykoproteiinin substraatteja, joten niiden käyttöä samanaikaisesti voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien kanssa ei suositella tai annosta tulee pienentää. Myöskään dialyysipotilaiden tai vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien ei tulisi käyttää suoria oraalisia antikoagulantteja (Chirlik ja Bode 2017).

Dabigatraaniannosta on usein syytä pienentää iäkkäillä (≥ 75 vuotta), munuaisten kohtalaisesta vajaatoiminnasta kärsivillä (kreatiinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai muutoin kohonneen verenvuotoriskin potilailla. Myös samanaikainen verapamiilin käyttö vaatii annoksen

pienentämistä. Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma < 30 ml/min) puolestaan on dabigatraanin vasta-aihe, sillä dabigatraani metaboloituu pääasiassa munuaisten kautta. Vakava maksasairaus on vasta-aiheinen dabigatraanille, etenkin jos myös munuaisten toiminta on heikentynyt.

Rivaroksabaanin annosta tulee pienentää, mikäli kreatiinipuhdistuma on 30–50 ml/min. Tätä vakavammassa munuaisten vajaatoiminnassa käyttöä ei suositella, vaikka ehdoton vasta-aihe onkin vasta alle 15 ml/min kreatiinipuhdistuma. Voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien ohella CYP3A4-estäjät voivat olla este rivaroksabaanin käytölle.

Apiksabaaniannosta tulee pienentää keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla, mikäli tämä on iäkäs (≥ 80 vuotta) tai pienikokoinen (≤ 60 kg). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiinipuhdistuma 15–29 ml/min) käytetään aina pienempää annosta. Hyvin vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma < 15 ml/min) on vasta-aihe apiksabaanihoidolle. Myöskään vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsiville ei suositella apiksabaania, etenkin mikäli maksasairaudesta aiheutuu hyytymishäiriöitä. Voimakkait CYP3A4-estäjät voivat tehostaa apiksabaanin vaikutusta haitallisen paljon, joten yhteiskäyttöä ei suositella.

Pienikokoisilla (≤ 60 kg), keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (15–50 ml/min) tai P-glykoproteiinin estäjiä käyttävillä potilailla käytetään pienempää edoksabaaniannosta. Hyvin vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma < 15 ml/min) on edoksabaanin vasta-aihe, kuten myös hallitsematon hypertensio ja vaikea maksan vajaatoiminta (Lääketietokeskus 2018).

2.4 HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten muidenkin antitromboottisten lääkeaineiden, myös antikoagulanttien kliinisesti merkittävin haittavaikutus on verenvuotojen tavanomaista suurempi määrä. Sen vuoksi tukosriskin ja vuotoriskin välistä suhdetta tulisikin arvioida aina ennen antikoagulaatiohoidon aloittamista. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pienet verenvuodot, mutta myös vakavien ja henkeä uhkaavien vuotokomplikaatioiden, kuten aivoverenvuodon, riskit kasvavat.

2.4.1 Vuotokomplikaatiot

Pienet verenvuodot, kuten nenä- ja ienverenvuodot, hematuria ja mustelmaherkkyys ovat tyypillisiä haittavaikutuksia antikoagulaatiohoidossa (Lääketietokeskus 2018). Tämänkaltaiset oireet vaativat lähinnä paikallishoitoa ja etenkin varfariinin tapauksessa mahdollista annoksen säätämistä sopivammaksi (Lassila ym. 2011).

Antikoagulaatiohoito altistaa myös suuremmille ja/tai sijaintinsa vuoksi vakavammille verenvuodoille, kuten kallon- ja silmänsisäisille sekä retroperitoneaalialueelle tai sydänpussiin sijoittuville verenvuodoille (Schulman ja Kearon 2015). Vakavassa hallitsemattomassa verenvuodossa, muutoin henkeä uhkaavassa verenvuodossa ja hätäleikkauksen tai muun kiiireellisen invasiivisen toimenpiteen aikana antikoagulaation aiheuttama hidaskyvyttömyys on erityisen ongelmallista. Antikoagulanttien käyttäjien kuolleisuus vakavissa traumoissa tai muissa runsasta verenvuotoa aiheuttavissa tilanteissa onkin muuta väestöä korkeampi (Lassila 2016a).

Antikoagulaatiovaikutus pyritään kumoamaan verenvuodon saamiseksi hallintaan, minkä lisäksi käytetään hemostaasin tukihoitoja. Mahdollinen asidoosi tai hypotermia pyritään siis korjaamaan ja verenpaine normalisoimaan. Myös muista hemostaasin edellytyksistä, kuten riittävästä punasolu- ja verihiutalepitoisuudesta, magnesium- ja kalsiumionien riittävästä määrästä sekä veritilavuuden ja diureesin ylläpidosta tulee huolehtia (Sekiya ym. 1996). Tarvittaessa myös munuaisten toimintaa tuetaan riittäväällä nesteytyksellä ja dialyysillä. Verituotteiden käytössä pyritään saavuttamaan punasolusiiirrosta vähintään 30 %:n hematokriittitaso ja trombosyytisiirrosta yleisin verihiutaleiden tavoitetaso on $100 \times 10^9/\text{ml}$. Menetettyä plasmata korvataan jääplasmavalmisteella tarpeen mukaan (Lassila 2016a). Usein voimakas verenvuoto vaatii edellä mainittujen lisäksi paikallista hoitoa esimerkiksi fibriniliiman ja muun leikkaushoidon muodossa (Lassila 2016c).

Varfariinin antidoottina käytetään synteettistä K₁-vitamiinia (fytomenadioni). K-vitamiinin lisäksi vakavaa vuotokomplikaatiota hoidetaan antamalla potilaalle K-vitamiiniriippuvaisia hyytymistekijöitä ja protrombiinikompleksikonsentraattia (PCC). K-vitamiini vaikuttaa noin kahdeksan tunnin kuluttua ja maksimivaikutus saavutetaan vasta vuorokauden tai sitä pidemmän ajan kuluttua, mutta se on hyödyksi muiden valmisteiden tehon hiipuesssa (Lassila 2016c, Ruskoaho 2017i). Myös kerta-annoksesta antifibrinolyttistä traneksaamihappoa voi olla hyötyä vuodon alkuvaiheessa etenkin traumapotilailla ja limakalvovuodoissa (Lassila

2016a). Akuutissa vuodossa tavoitteena on saavuttaa alle 1,5 INR-arvo (P-TT yli 50 %) ja yli 1,5–2 g/l fibrinogeenipitoisuus (Kuitunen ja Armstrong 2016).

Vielä toistaiseksi uusista suorista antikoagulanteista ainoastaan dabigatraanilla on Suomen markkinoilla spesifinen antidootti. Akuutin vuodon tai hätäleikkauksen vaatimana dabigatraanin vaikutus voidaan kumota tarvittaessa idarusitsumabilla. Idarusitsumabia käytetään, mikäli dabigatraanin vaikutus on todennäköinen, eli edellisestä annoksesta on alle 15 tuntia aikaa (Lassila 2016b). Jos dabigatraania on otettu edellisen kerran yli vuorokausi sitten, ei antidootista ole apua, ellei lääkkeen metabolia ole olennaisesti hidastunut munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vuoksi. Tarkemmin antidootin tarvetta voidaan tilanteen salliessa arvioida laboratoriotesteillä. Seulontakokeina usein käytettävät tromboplastiiniaika (P-TT) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (P-APTT) kuvaavat uusien suorien antikoagulanttien aiheuttamaa vuotoriskiä melko epätarkasti, vaikka niistä saadaankin suuntaa antavaa tietoa dabigatraanin vaikutuksesta (Helin ym. 2013, Adcock ja Gosselin 2015). Kudostason vaikutusta kuvaa paremmin hyytymisarvoinen trombiiniaika (P-Trombai). Plasman antikoagulanttipitoisuutta kuvaava tutkimus perustuu dabigatraanilla trombiiniaikaan (P-Dabi-Ta) ja muilla peroraalisilla suorilla antikoagulanteilla anti-FXa-menetelmään (Kuitunen ja Armstrong 2016, Steffel ym. 2018).

Mahdollisen idarusitsumabin lisäksi vuotokomplikaatioiden hoito uusien suorien antikoagulanttien käyttäjillä perustuu hemostaasia tukevaan hoitoon. Traneksaamihappoa voidaan käyttää normaalin hemostaasin edistämiseen, mutta esimerkiksi plasmavalmisteet eivät auta antikoagulaatiovaikutuksen kumoamisessa antikoagulantin vaikuttaessa myös niiden sisältämiin hyytymistekijöihin. Hyytymistekijöitä voidaan kuitenkin antaa konsentroituina PCC-valmisteina. PCC:n tuomasta hyödystä ei ole laajaa tutkimusnäyttöä suorien oraalisten antikoagulanttien käyttäjillä, joten käyttöä tulee harkita tapauskohtaisesti (Steffel ym. 2018).

Vakavia verenvuotoja ilmenee etenkin varfariinihoidon alussa, ja ensimmäiset hoitokuukaudet ovatkin riskialtuinta aikaa (Linkins ym. 2003, Hylek ym. 2007). Hyvä hoitotasapaino on äärimmäisen tärkeää vuotoriskin pitämiseksi kurissa, sillä INR-arvon ollessa yli 4,0 verenvuotojen määrä kasvaa huomattavasti (Odén ym. 2006). Uusilla suorilla antikoagulanteilla yksilöllisen annostelun merkitys vuotoriskiin ei ole yhtä suuri, sillä yksilökohtaista vaihtelua lääkkeen vasteessa on vähemmän. Myös uusien antikoagulanttien annosta tulee kuitenkin säätää pienemmäksi esimerkiksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Steffel ym. 2018).

Ei-läppäperäisen eteisvärinän antikoagulaatiohoidossa kallonsisäisiä verenvuotoja esiintyy noin puolet vähemmän suorien antikoagulanttien kuin varfariinin käyttäjillä. Mahasuolikanavan vuotokomplikaatioita puolestaan on varfariinihoidossa olevilla potilailla vähemmän kuin dabigatraania tai rivaroksabaania käyttäneillä, kun taas apiksabaanilla tämäkin riski on hieman varfariinin vastaavaa pienempi (Lehto ym. 2014, Ruff ym. 2014). Vakavien vuotokomplikaatioiden kokonaisriski vaikuttaa jäävän uusilla oraalilla antikoagulanteilla, etenkin apiksabaanilla, varfariinia pienemmäksi (Dentali ym. 2012, Chai-Adisaksopha ym. 2015, Bruins ja Berge 2018). Myös traumapotilaiden kohdalla uusien oraalisten antikoagulanttien käyttäjien matalammasta kuolleisuudesta verrattuna varfariinin käyttäjiin on saatu viitteitä antidoottien puuttumisen aiheuttamista haasteista huolimatta (Maung ym. 2016). Aiheesta tehtyjä tutkimuksia on kuitenkin kritisoitu muun muassa monitahoisista poissulkukriteereistä ja verrokkipotilaiden kohtalaiselle tasolle jääneestä TTR:sta eli varfariinihoidon puutteellisesta hoitotasapainosta (Opstelten ym. 2014, Rahman ym. 2014). Kuitenkin esimerkiksi suuressa yhdysvaltalaisessa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa uusia oraalisia antikoagulantteja käytettäessä aivoverenvuotoon liittyvä kuolleisuus oli vähäisempää kuin varfariinia terapeuttisella tasolla käytettäessä (Inohara ym. 2018).

2.4.2 Muut haittavaikutukset

Verenvuodon lisäksi antikoagulanteilla on muitakin, joskin yleensä vähemmän henkeä uhkaavia haittavaikutuksia. Näistä anemia on linkittynyt myös vuotoriskiin, sillä se lisää vuotokomplikaatioiden vakavuutta (Westenbrink 2015). Suorien oraalisten antikoagulanttien melko harvinaisia tai harvinaisia haittavaikutuksia ovat erilaiset yliherkkyysoireet, kuten ihottuma, kutina ja vakavammat anafylaktiset oireet. Vastaavat oireet on luokiteltu varfariinilla hyvin harvinaisiksi. Myös vatsaoireet, kuten vatsakipu, pahoinvointi, ripuli ja/tai ummetus on listattu yleisiksi tai melko harvinaisiksi niin varfariinilla kuin dagibatraanilla, rivaroksabaanilla ja edoksabaanillakin. Suorilla oraalilla antikoagulanteilla on myös muutamia toisistaan poikkeavia haittavaikutuksia, esimerkiksi rivaroksabaanilla raajakipu on luokiteltu yleiseksi haitaksi.

Varfariinilla ja muilla kumariini- tai hepariinijohdannaisilla on todettu olevan vaikutusta hiustenlähtöön ja kaljuuntumiseen. Myös suorien oraalisten antikoagulanttien epäillään aiheuttavan hiustenlähtöä, vaikka näyttö onkin vielä puutteellista (Watras ym. 2016). Uusista oraalista antikoagulanteista rivaroksabaaniin (kauppanimi Xarelto) ja edoksabaaniin

(kauppanimi Lixiana) kohdistuu Euroopan lääkeviraston (EMA) lisäseuranta haittavaikutusten tarkemmaksi kartoittamiseksi (European Medicines Agency 2018).

Ihonekroosi on varfariinin harvinainen, mutta kliinisesti merkittävä haittavaikutus. Varfariinin aiheuttamassa kumariininekroosissa ihonalaiskerroksen verisuonin kehittyä laajamittainen tromboosi, joka aiheuttaa etenkin alaraajojen ihoon tummia ja turvonneita leesioita. Ihonekroosi havaitaan yleensä 3–10 vuorokauden kuluessa varfariinihoidon aloittamisesta ja luonnollisestikin varfariinihoito on keskeytettävä leesioden ilmaantuessa (Lääketietokeskus 2018). Nekroosin syynä pidetään luontaisten antitromboottisten C- ja S-proteiinien puutosta, sillä varfariini inhiboi myös niiden karboksylaatiota (Hirsh ym. 2003). Varpaiden ja jalkapohjien ihossa esiintyy harvinaisena varfariinin aiheuttamana komplikaationa myös Purple toe –oireyhtymää. Varfariinin epäillään aiheuttavan valtimoiden ateroskleroottisiin plakkeihin vuotoja, jotka voivat aiheuttaa mikroembolisaatiota jaloissa. Oireet ilmaantuvat yleensä kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana (Vu ja Gooderham 2017). Myös riva-roksabaanin käyttäjillä on raportoitu hyvin harvinaisia vakavia iho-oireita, kuten Steven-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lääketietokeskus 2018).

Monisairailla potilailla haittavaikutusten todennäköisyys on suurentunut. Esimerkiksi vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien riski saada vakava verenvuoto on muita varfariinin käyttäjiä suurempi (Jain ja Reilly 2018). Lisäksi varfariinihoitoon dialyysipotilailla on liitetty lisääntynyt aortaläpän kalkkeuman ja kalsifylaksian riski. Suorilla antikoagulantteilla aiheutta on tutkittu melko vähän, sillä ne ovat vasta-aiheisia munuaisten vakavasta vajaatoiminnasta kärsiville potilaille ja muutoinkin vakavasti monisairaiden potilaiden antikoagulaatiohoidossa turvaudutaan useimmiten varfariiniin, josta on pitkä käyttökokemus (King ym. 2017).

2.5 INTERAKTIOT JA VASTEeseen VAIKUTTAVAT TEKIJÄT

Antikoagulanttien käyttäjäkunta on keskimäärin iäkstä ja heillä on käytössään runsaasti muitakin lääkkeitä. Varfariinilla on paljon yhteisvaikutuksia niin lääkkeiden, luontaistuotteiden kuin ruoka-aineidenkin kanssa. Interaktioiden vakavuutta lisää varfariinin kapea terapeutinen leveys (Hayes ym. 2007). Suorilla oraalilla antikoagulanteilla on huomattavasti vähemmän interaktioita kuin varfariinilla, mitä pidetäänkin yhtenä niiden eduista (Ruskoaho 2017j). Niin varfariinin kuin muidenkin antikoagulanttien kliinisesti merkittävimmät yhteisvaikutukset liittyvät kasvaneeseen vuotoriskiin.

Lääkeaineiden väliset yhteisvaikutukset voidaan jaotella farmakodynaamisiin ja farmakokineettisiin interaktioihin, jotka voivat olla synergistisiä (samansuuntaisia) tai antagonistisia (erisuuntaisia). Farmakodynaamiset interaktiot tapahtuvat joko farmakologisesti reseptorivälitteisesti tai fysiologisesti samaan järjestelmään eri mekanismein vaikuttamalla. Farmakokineettisissä interaktioissa lääkeaineen imeytyminen, jakautuminen tai eliminaatio muuttuvat, jolloin myös lääkeaineen pitoisuus plasmassa muuttuu. Farmakodynaamisessa interaktiossa lääkeaineet puolestaan muuttavat toistensa vaikutusta ilman lääkeaineen plasmapiitoisuuden muutosta. Varfariinin farmakodynaamiset interaktiot eivät tästä syystä useinkaan muuta INR-arvoa, jolloin interaktioiden huomaaminen vaatii erityistä tarkkaavaisuutta (Hakkola ja Turpeinen 2017).

2.5.1 Varfariini

Varfariinin farmakodynaamiseen vasteeseen vaikuttavat potilaan perimä, ruokavalio, paino, sukupuoli, ikä ja mahdolliset muut sairaudet lääkityksineen. Varfariinilla on kapea terapeutinen ikkuna, joten annos on sovittava tapauskohtaisesti ja INR-arvoa on seurattava säännöllisesti riittävän antikoagulaation takaamiseksi ja toisaalta haittavaikutusten ehkäisemiseksi (Hirsh ym. 2003). Keskimääräinen varfariiniannos on noin 5 milligrammaa vuorokaudessa, mutta annoksessa on yksilökohtaista vaihtelua alle 1 milligrammasta yli 20 milligrammaan. Varfariinin verrattain hitaan ja pitkäkestoisen vaikutusmekanismin vuoksi sopiva annos ilmoitetaan yleensä viikkoannoksena, joka jaetaan mahdollisimman tasaisesti kaikille päiville otettavaksi (Horton ja Bushwick 1999).

Kaikkien suurimmat vaihtelut varfariinin vasteessa selittyvät suurilta osin farmakogenetiikalla, kuten mutaatioilla hyytymistekijöissä sekä CYP2C9- ja VKORC1-entsyymien aktiivisuuden geneettisellä vaihtelulla. Varfariinin puoliintumisaika voi tietyillä alleeliyhdistelmillä olla jopa viikon, jolloin terapeutinen annos on huomattavan pieni. Etenkin suuren vuotoriskin eteisvärinäpotilailla keskeisimpien CYP2C9- ja VKORC1-polymorfioiden tutkiminen geenitesteillä voi parantaa varfariinihoidon turvallisuutta, kun hoito osataan aloittaa normaalia pienemmällä annoksella ja hidasta metabolia huomioidaan mahdollisessa antikoagulaatiohoidon tauottamisessa. Hitaan metabolian lisäksi esiintyy myös geneettistä varfariiniresistenssiä, jolloin terapeutinen annos on merkittävästi tavanomaista suurempi (Gage ja Lesko 2008).

Myös elintavat, eritoten ruokavalio, vaikuttavat varfariinin tehoon. Ehdottomia ruoka-ainerajoitteita ei juurikaan ole, mutta ravinnosta päivittäin saadun K-vitamiinin määrän tulisi pysyä jokseenkin vakiona, jolloin etenkin tummanvihreiden lehtivihannesten nauttimisen on oltava maltillista mutta säännöllistä. Monet muutkin elintarvikkeet, kuten gojimarjat ja granaattiomena voivat vaikuttaa antikoagulaatiotehoon (Rivera ym. 2012). Greippi- ja karpalomehun käyttöä suositellaan vältettävän niiden CYP3A4:a ja CYP2C9:a sekä P-glykoproteiinia inhiboivan ja täten antikoagulaatiotehoa lisäävän vaikutuksen takia (Norwood ym. 2015). Varsinaisten elintarvikkeiden lisäksi useilla vitamiinivalmisteilla ja luontais tuotteilla, kuten mäkikuismalla, ginsengilla ja kalaöljyvalmisteilla, esiintyy interaktioita varfariinin kanssa, joten niiden käyttöä tulee myöskin välttää varfariinihoidon aikana (Buckley ym. 2004, Shalansky ym. 2007). Myös runsas alkoholinkäyttö tehostaa varfariinin vaikutusta ja lisäksi kasvattaa vuotoriskiä muun muassa lisääntyneiden kaatumisvammojen kautta.

Vanhuksilla on usein sairauksia ja lääkityksiä, jotka voivat vaikuttaa antikoagulaatiotehoon interaktioiden kautta. Iän myötä myös maksan ja munuaisten toiminta heikkenevät, jolloin varfariinin puhdistuma pienenee. Ikääntymisen lisäksi esimerkiksi tupakoinnin lopettaminen voi johtaa puhdistuman pienenemiseen, sillä tupakka indusoi CYP1A2-entsyymiä. Puhdistuman pienenemisen myötä sopiva hoitotaso saavutetaan aiempaa pienemmällä annoksella.

Toisien antitromboottisten lääkevalmisteiden käyttö yhtä aikaa varfariinin kanssa lisää vuotoriskiä merkittävästi, kun veren hyytyminen hidastuu useilla eri mekanismeilla. Antitromboottiset lääkeaineisiin kuuluvat fibriinin muodostumista estävät, hyytymistekijöihin vaikut-

tavat lääkkeet (antikoagulantit), fibriinin hajoamista aktivoivat lääkkeet (trombolyytit ja fibrinolyytit) ja verihiutaleiden adheesiota ja aggregaatiota estävät lääkkeet (antiplatelet drugs). Antitromboottisten lääkeaineiden päällekkäistä käyttöä tulee välttää antikoagulantin vaihdon kaltaisia poikkeustapauksia lukuun ottamatta (Mustonen 2016).

Muita kliinisesti merkittäviä ja yleisiä vuotoriskiä lisääviä interaktioita esiintyy muun muassa varfariinin ja tulehduskipulääkkeiden, glukokortikoidien, SSRI- ja SNRI-lääkkeiden, sekä tramadolin kanssa. Tulehduskipulääkkeet (NSAID, Non-steroidal anti-inflammatory drugs) inhiboivat syklo-oksigenaasientsyymien (COX) synteesiä ja tätä kautta estävät myös verihiutaleiden toimintaan vaikuttavia prostaglandiineja. Etenkin COX-1-selektiiviset tulehduskipulääkkeet vaurioittavat myös maha-suolikanavan mukoottisia soluja lisäten verenvuotoriskiä (Sinha ym. 2013, Kent ym. 2018). Glukokortikoideja, kuten kortisonijohdannaisia, käytetään muun muassa niiden immunosuppressiivisten ja anti-inflammatoristen vaikutusten vuoksi. Glukokortikoidien aikaansaama prostaglandiinien ja mahalaukun limakalvoa suojaavien yhdisteiden tuotannon heikkeneminen altistaa mahahaavalle ja maha-suolikanavan yläosien verenvuodolle. Glukokortikoidien ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäytössä mahahaavan riski voi kasvaa lähes kymmenkertaiseksi (Nielsen ym. 2001). Toisin kuin tulehduskipulääkkeillä, glukokortikoideilla ei liiemmin ole korvaavia, yhteisvaikutuksiltaan vähemmän haitallisia lääkeaineita, joten varfariinipotilaiden glukokortikoidien käyttöön liittyvän vuotoriskin pienentämiseksi suositellaan tavanomaista tarkempaa INR-arvojen seurantaa ja mahdollista mahansuojäläkitystä (Hazlewood ym. 2006).

Selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) sekä kaksoisvaikutteisia serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinotonestäjiä (SNRI) käytetään muun muassa masennuksen, paniikkihäiriöiden ja ahdistuneisuushäiriöiden hoitoon. Lääkkeet kuitenkin lisäävät myös verenvuototaipumusta, kun serotoniinin määrä verihiutaleissa vähenee ja aggregaatio heikkenee. Muita joidenkin SSRI- ja SNRI-lääkkeiden verenvuotoja lisääviä mekanismeja ovat muun muassa 5-HT-2A-reseptorin salpaaminen, lisääntynyt mahahapon erityis ja sytokromi P450-entsyymien inhibitio (Andrade ym. 2010). SSRI-lääkkeiden aiheuttamien verenvuotojen määrä ja vakavuuden arvioinnissa on melko runsaasti hajontaa tutkimusten välillä, mutta interaktio varfariinin kanssa vaikuttaisi kliinisesti merkittävältä (Hauta-aho ym. 2009, Cochran ym. 2011). Varfariinia käyttävien potilaiden kohdalla tulisikin suosia masennuslääkkeitä, joiden toimintamekanismi ei vaikuta serotoniinin takaisinottoon.

Edellä lueteltujen interaktioiden ohella esimerkiksi tramadoli voimistaa varfariiniin anti-koagulaatiovaikutusta lisäten verenvuotoriskiä. Tramadoli inhiboi verihiutaleiden aggregaatiota samaan tapaan kuin serotoniinin takaisinoton estäjät. Lisäksi se nostaa varfariinin kanssa yhteiskäytössä tromboplastiiniaikaa mekanismilla, jota ei tunneta tarkasti. Taustalla saattaa olla kilpailu CYP3A4-entsyymistä, joka osallistuu kummankin lääkeaineen metaboliaan (Hedenmalm ym. 2004, Wadelius ja Pirmohamed 2007). Myös CYP-entsyymien inhibiittorit, kuten metronidatsoli ja monet muut atsoliryhmän lääkkeet, vaikuttavat varfariinin kanssa farmakokineettisesti interaktioiden (Hauta-aho ym. 2009). Lisääntyneen antikoagulaation ja vuotoriskin vuoksi yhteiskäytön sijaan tulisi valita korvaavia lääkeaineita.

2.5.2 Suorat oraaliset antikoagulantit

Dabigatraanilla, rivaroksabaanilla, apiksabaanilla ja edoksabaanilla interaktioiden kirjo on varfariinia pienempi. Etenkin ravinnon suhteen uudet antikoagulantit ovat sallivampia, sillä vaihtelut K-vitamiinin saannissa eivät vaaranna hoitotasapainoa. Elintavat ja genetiikka vaikuttavat annostarpeeseen verrattain vähän, mutta hyvin pienikokoisilla, iäkkäillä tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä henkilöillä tarvittava annos on usein normaalia pienempi (tarkemmin luvussa 2.3.2). Myös potilaan geeniperimä voi vaikuttaa lääkevasteeseen, esimerkiksi eräät P-glykoproteiinia ABCB1 koodaavan geenin SNP-variantit korreloivat dabigatraanin, rivaroksabaanin ja apiksabaanin pitoisuuteen plasmassa (Ašić ym. 2018).

Muiden antitromboottisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö lisää vuotoriskiä myös suorilla oraalilla antikoagulanteilla, kun hemostaasia hidastetaan usein eri mekanismein (Mustonen 2016). Antitromboottisten lääkeaineiden lisäksi etenkin voimakkaiden P-glykoproteiinia ja CYP3A4-entsyymiä inhiboivien valmisteiden, kuten ketokonatsolin ja itrakonatsolin, samanaikaista käyttöä uusien oraalisten antikoagulanttien kanssa tulisi välttää. P-glykoproteiini-inhibiittorit lisäävät plasman antikoagulanttipitoisuutta huomattavasti altistaen verenvuodoille. Kohtalaisten ja heikkojen estäjien, kuten flukonatsolin ja erytromysiinin, kanssa antikoagulantin annoksen pienentäminen on useimmiten riittävä toimenpide (Lääketietokeskus 2018). Antikoagulantin pitoisuutta ja vaikutusta voidaan myös arvioida laboratorionkokein vuotoriskin pienentämiseksi. Mahdollisuuksien mukaan interaktioiva lääkeaine tulee kuitenkin korvata vähemmän haitallisella, esimerkiksi erytromysiinin sijasta on usein mahdollista käyttää roksitromysiinia, jonka ei ole todettu interaktioivan ainakaan samoissa määrin. Varsinaisten lääkevalmisteiden lisäksi muitakin P-glykoproteiinia indusoivia

tuotteita, kuten mäkikuismaa, tulee välttää. Ne laskevat antikoagulantin pitoisuutta plasmassa, jolloin antikoagulaatioteho ei ole riittävä ja tukosriski kasvaa (Duodecim Lääkeinteraktiot ja –haitat 2018).

Myös uudet oraaliset antikoagulantit interaktioivat tulehduskipulääkkeiden ja serotoniinin takaisinoton estäjien kanssa ainakin jossain määrin (Forbes ja Polasek 2017, Kent ym. 2018). Tilanteen niin salliessa korvaavan valmisteiden käyttöä suositellaan. Myös mahansuojälääkkeiden käyttöä tulee harkita mahasuolikanavan verenvuotojen ehkäisemiseksi.

2.6 HOIDON SEURANTA

Varfariinilääkitystä aloitettaessa antikoagulaatiovaikutusta tulee mitata aluksi 2–3 päivän välein ja sen jälkeen viikon välein, kunnes hoitotasapaino on vakaa. Kun hoito on vakiintunut hyvään tasapainoon, voidaan kontrolliväliä pidentää 4–8 viikkoon. Mikäli hoitotasapaino horjuu, eikä INR-arvo pysy tavoitealueella, tulee monitorointia lisätä uudelleen. Myös esimerkiksi uusia lääkityksiä aloitettaessa tehostettu seuranta on tarpeen (Lassila 2016c).

Tyypillisesti varfariinin antikoagulaatiovaikutusta tutkitaan mittaamalla tromboplastiiniaikaa plasmasta (P-TT). Tromboplastiiniaika vertaa hyytymiseen kuluvaa aikaa normaaliin arvoon. Tulos ilmoitetaan kuitenkin yleensä INR-arvona (P-INR, International Normalized Ratio), joka huomioi reagenssien herkkyserot. INR-arvon laskukaava on esitetty kaavassa 1. INR-arvon avulla eri laboratorioden tulokset ovat keskenään vertailukelpoisia, ja kansainvälisten hoitosuosituksen käyttö helpottuu. Eteisvärinän ja syvän laskimotukoksen hoidossa ja ehkäisyssä tavoitellaan INR-arvoa 2,0–3,0. Tekoläppäpotilailla ja muutoin poikkeuksellisen suuren tromboemboliariskin yhteydessä suositellaan puolestaan korotettua hoitotasoa 2,5–3,0 (Joutsu-Korhonen 2012).

KAAVA 1. INR-arvon laskukaava

$$P - INR = \left(\frac{\text{mitattu tromboplastiiniaika (s)}}{\text{normaali tromboplastiiniaika (s)}} \right)^{ISI}$$

ISI= reagenssien herkkyserot huomioiva indeksi (International Sensitivity Index)

Tromboplastiiniajan määrittämiseen käytetään kahta menetelmää, Owren ja Quick. Näistä Owren on käytössä suomalaisissa laboratorioissa. Owren-menetelmässä analyysi tehdään sitraattikäsitellystä laskimoverinäytteestä sentrifugilla erotetusta plasmasta. Menetelmä mittaa K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden II, VII ja X yhteisvaikutusta. Suomessa Quick-menetelmä on käytössä lähinnä vieritesteissä. Quick-menetelmässä tutkimus tehdään ihopistoksella otetusta kokoverinäytteestä, ja se mittaa hyytymistekijöitä II, V, VII ja X sekä fibrinogeeniä. Quick on Owren-menetelmää nopeampi suorittaa ja tarvittava näytemäärä on pienempi, mutta se on myös alttiimpi häiriöille (Horsti 2002).

Vieritestaaminen on yleistynyt viime vuosina huomattavasti. Valtaosan INR-vieritesteistä tekevät INR-poliklinikkojen, kotisairaanhoidon ja vastaavien terveydenhuollon yksiköiden hoitohenkilökunta. Hyvin toteutetun vierianalytiikan on todettu parantavan varfariinihoidon laatua. Onnistunut vierianalytiikka ja hoitajien toteuttama INR-seuranta vaativat kuitenkin henkilöstön perusteellista kouluttamista. Tukilaboratoriolla on suuri merkitys vieritestaamisen laadunvalvonnassa, ja hoitoyksikön tulee tehdä päätös INR-vieritestin käyttöönotosta yhdessä laboratorion asiantuntijoiden kanssa. Vieritestien laatua tulee tarkkailla säännöllisesti sekä laite-, näyteenottaja- että potilaskohtaisesti määrittämällä INR-arvo laskimoverinäytteestä laboratoriossa. Esimerkiksi varfariinia pitkäaikaisesti käyttävältä potilaalta tulee tutkia P-INR myös Owren-menetelmällä vähintään kahdesti vuodessa vieritestaamisesta huolimatta. Vieritestaamista suositellaan lähinnä potilaille, joiden hoitotasapaino on jo ennestään hyvä, ja lääkärin tulee aina arvioida vierianalytiikan soveltuvuutta kullekin potilaalle (Joutsu-Korhonen ym. 2010).

Vieritestaamisen voi suorittaa myös potilas itse. Potilaan itse suorittaman vieritestaamisen määrä on toistaiseksi Suomessa melko vähäistä, mutta Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiireissä vuosina 2014–2016 toteutettu varfariinin omahoidon pilotin tuloksia on pidetty hyvinä ja toimintamallia aiotaan levittää laajemmalle (Ekholm 2017). Omahoidossa onnistunut potilasvalinta on ensiarvoisen tärkeää. Potilaan täytyy olla motivoitunut sitoutumaan hoitoon, eikä hänellä saa olla ongelmia esimerkiksi motoriikan, päihteiden käytön tai kognitiivisten kykyjen suhteen. Onnistunut omahoito vaatii siltikin terveydenhuollon ammattilaisten tarjoamaa tukea ja koulutusta. Mikäli potilasvalinta ja -kouluttaminen kuitenkin onnistuvat hyvin, voidaan omahoidolla saavuttaa perinteisiä menetelmiä parempi hoitotulos sekä sairastavuuden että kokonaiskuolleisuuden suhteen (Heneghan ym. 2012, Heneghan ym. 2016).

INR-tutkimusten runsas määrä näkyy paitsi terveydenhuollon kustannuksissa, myös potilaiden elämässä. Moni kokee toistuvat laboratoriokäynnit rasittavina ja aikaa vievinä. Osa potilaista kuitenkin mieltää säännöllisen monitoroinnin pikemminkin positiiviseksi ja luottamusta herättäväksi asiaksi pitäen sitä tuttuuden ohella varfariinihoidon suurimpana etuna verrattuna suoriin oraalsiin antikoagulantteihin (Bajorek ym. 2018).

INR-analytiikan lisäksi antikoagulantteja käyttävältä potilaalta tulee tutkia maksan ja munuaisten toimintaa hoitoa aloitettaessa ja hoidon jatkuessa kontrollina vähintään 1–2 kertaa vuodessa. Suositeltuja laboratoriotutkimuksia ovat perusverenkuva ja trombosyytit (B-PVK+T) sekä maksan toimintaa kuvaava alaniiniaminotransferaasi (P-ALAT) ja kreatiniini (P-Krea), josta saadaan laskettua munuaisten glomerulussuodosnopeus (GFR). Nämä tutkimukset tulee tehdä myös uusia oraalisia antikoagulantteja käyttäville potilaille, sillä etenkin munuaisten vajaatoiminta voi olla vasta-aihe suorien antikoagulanttien käytölle. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei välttämättä estä suorien oraalisten antikoagulanttien käyttöä, mutta seuranta laboratoriokokein tulee tihentää (Lassila 2016c, Steffel ym. 2018).

Vaikkeivat uudet oraaliset antikoagulantit vaadi rutiininomaista laboratorioseuranta, tarvitaan esimerkiksi vuotokomplikaatiota hoidettaessa tai hätäleikkausta suunniteltaessa tietoa lääkkeiden plasmapitoisuudesta ja vaikutuksesta hemostaasiin. Perinteiset hyytymistutkimukset eivät sovellu kovinkaan hyvin suorien antikoagulanttien vaikutusten arviointiin. Uusille oraalisille antikoagulantteille on kehitetty omia testejä (tarkemmin luvussa 2.4.1), mutta niiden saatavuus ei ole yhtä kattavaa kuin INR-tutkimusten. Testien välillä on myös hajontaa ainakin toistaiseksi, eikä turvallisina pidetyistä raja-arvoista ole yksimielisyyttä (Steffel ym. 2018). Varfariinin vaikutuksen nopea, kustannustehokas ja luotettava tutkiminen onkin paljon uusia oraalisia antikoagulantteja paremmalla tolalla, sillä vuosikymmenten kokemus ja runsaat toistomäärät ovat johtaneet menetelmien kehittymiseen.

2.7 KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS

Vuonna 2017 noin 3 % Suomen väestöstä sai reseptin johonkin oraaliseen antikoagulanttiin, ja määrä on jatkuvassa kasvussa väestön ikääntymisen myötä (Kansaneläkelaitos 2018). Sama kehityskulku on havaittavissa monissa muissakin länsimaissa, ja pelkästään Euroo-

passa eteisvärinäpotilaiden määrän on arvioitu olevan 14–17 miljoonaa vuoteen 2030 mennessä (Zoni-Berisso ym. 2014). Rungas potilasmäärä tekee antikoagulaatiohoidon tehokkuuden ja talousvaikuttavuuden arvioimisesta erityisen mielekäästä.

Valtaosa satunnaistetuista kansainvälisistä tutkimuksista on osoittanut, että suorat oraaliset antikoagulantit estävät iskeemisiä aivotapahtumia ja muita tromboembolisia komplikaatioita yhtä hyvin tai paremmin kuin varfariini ei-läppäperäisessä eteisvärinässä. Myös kokonaisriski kliinisesti merkittäviin vuotoihin ja kokonaiskuolleisuus ovat suorilla antikoagulantteilla pienempiä tai yhtä suuria kuin varfariinilla (Ruff 2014, Mustonen ym. 2018). Suorat antikoagulantit ovat kuitenkin lääkteinä huomattavasti varfariinia kalliimpia, mikä on herättänyt epäilyksiä niiden heikosta kustannusvaikuttavuudesta varfariiniin verrattuna.

Vaikka varfariinivalmisteet ovat verrattain edullisia, aiheuttaa varfariinihoito runsaasti kuluja terveydenhuoltojärjestelmälle INR-analytiikasta aiheutuvien kustannusten vuoksi. Esimerkiksi eräässä ranskalaistutkimuksessa varfariinihoidon kustannukset olivat noin kymmenkertaiset verrattuna lääkkeen hintaan (Dallongeville ym. 2017). INR-analytiikka vaatii runsaasti henkilökuntaresursseja, ja palkkakulujen lisäksi kustannuksia syntyy myös laitteiston ylläpidosta ja materiaalikuluista. Lisäksi etenkin haja-asutusalueilla monitoroinnista syntyy myös epäsuoria kustannuksia muun muassa matkakustannusten ja menetetyn työajan vuoksi. Monitorointiin liittyvien kulujen ja lääkkeen hinnan ohella etenkin komplikaatioiden aiheuttamat kustannukset tulee huomioida todellisia kustannuksia arvioitaessa. Myös hoito-myöntyvyys ja potilaan hoitoon sitoutuminen ovat asioita, jotka voivat vaikuttaa lääkehoiton kustannusvaikuttavuuteen merkittävästikin.

Vierianalytiikkaa on tarjottu ratkaisuksi monitorointikulujen pienentämiseksi, mutta vieritestauksen ja itsemonitoroinnin on todettu olevan usein jopa perinteistä analytiikkaa kalliimpaa toteuttaa. Toisaalta hoitotulokset usein paranevat vierianalytiikan myötä, mikä voi vähentää esimerkiksi komplikaatioista aiheutuvia kustannuksia ja täten parantaa vieritestauksen taloudellista kannattavuutta (Kantito ym. 2018).

Terveydenhuollossa hoidon vaikuttavuutta ja taloudellista kannattavuutta on tapana pohtia myös kustannusutiliteettianalyysin näkökulmasta. Kustannusutiliteettianalyysissä arvioidaan, kuinka suuri rahallinen panostus vaaditaan laatupainotetun elinvuoden (QALY, Quality-Adjusted Life Year) saavuttamiseksi. Suorien oraalistien antikoagulanttien kustannusvaikuttavuutta verrattuna varfariiniin on tutkittu myös kustannusutiliteettisuhteen näkö-

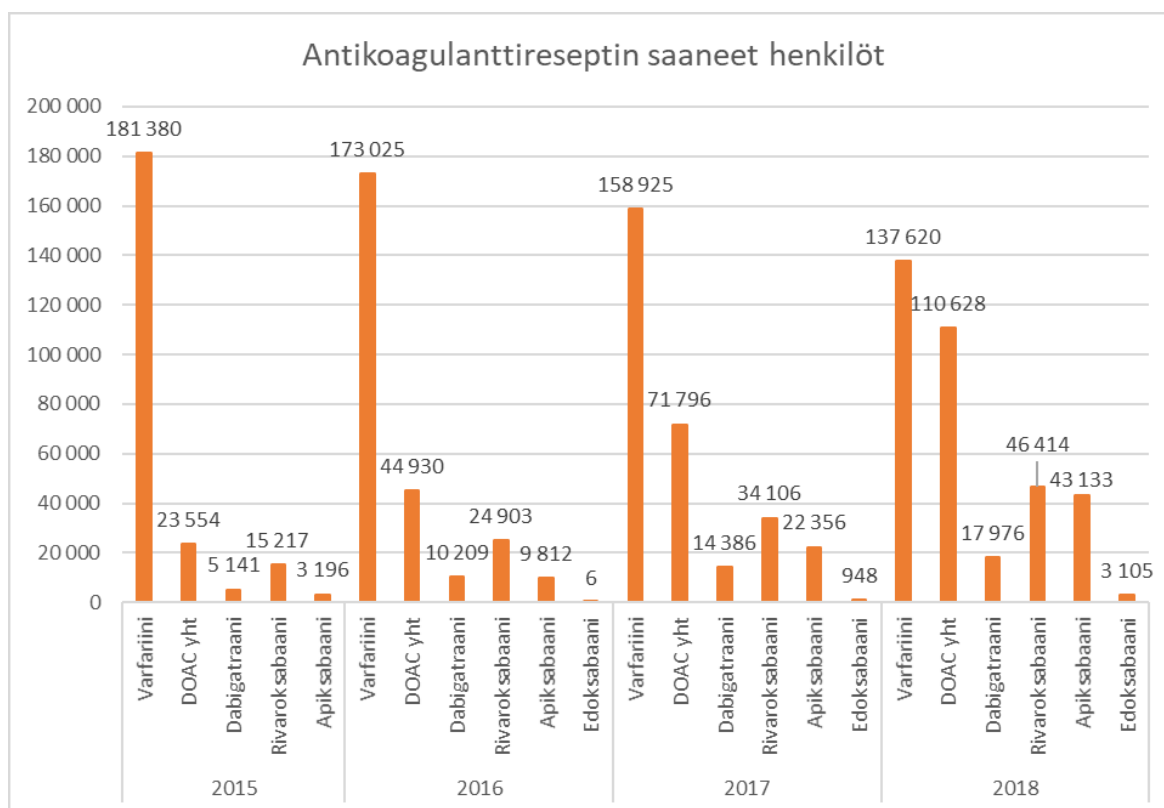
kulmasta. Tutkimustulosten siirrettävyys tai vertailtavuus valtioiden välillä on melko heikkoa, ja tulokset vaihtelevatkin runsaasti. Etenkin eurooppalaisissa tutkimuksissa suorat oraaliset antikoagulantit vaikuttaisivat kuitenkin useimmiten päihittävän varfariinin ei-läppäperäisen eteisvärinän kustannusvaikuttavassa hoidossa (Kansal ym. 2013, Dorian ym. 2014). Myös suomalaisella aineistolla on saatu tuloksia, jotka viittaavat dabigatraanin ja apiksabaanin olevan kustannusvaikuttavia vaihtoehtoja varfariinille (Hallinen ym. 2012, Hallinen ym. 2016).

Suorien antikoagulanttien välisiä vertailuja on tehty toistaiseksi melko vähän, mutta eräissä tutkimuksissa apiksabaani vaikuttaisi olevan suorista antikoagulanteista kustannusvaikuttavin ei-läppäperäisen eteisvärinän hoidossa (Kansal ym. 2013, Lip ym. 2014). Myös lonkan tekonivelleikkauksen jälkeisen laskimotromboemبولian ehkäisyssä ja hoidossa apiksabaani vaikuttaisi olevan kustannustehokas vaihtoehto verrattuna sekä hepariinivalmisteisiin että dabigatraaniin (Brockbank ja Wolowacz 2017). Uusien oraalisten antikoagulanttien välisistä eroista kaivataan kuitenkin lisää tietoa, jotta kullekin potilaalle osataan valita juuri hänen kohdallaan tehokkain, turvallisin ja kustannusvaikuttavin vaihtoehto (Zirlik ja Bode 2017).

2.8 MUUTOKSET ORAALISESSA ANTIKOAGULAATIOHOIDOSSA

Kansaneläkelaitoksen tilastotietokanta Kelaston mukaan vuonna 2017 varfariinireseptin sai 158 925 Suomessa asuvaa henkilöä, kun taas DOAC-reseptejä sai yhteensä 71 796 henkilöä (kuvaaja 1). Verrattuna vuoteen 2016 varfariinireseptin saaneiden määrä siis väheni 8,1 % ja DOAC-reseptin saaneiden määrä kasvoi 59,8 %. Kehitys oli samansuuntaista myös vuosien 2015 ja 2016 välillä. Lääkkeiden kulutuksessakin mitattuna varfariinin käyttö väheni vuonna 2017 noin 8 % verrattuna vuoteen 2016. Samalla hyytymistekijän Xa suorien estäjien kulutus kasvoi 77 % ja dabigatraanin kulutus 37 % (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos 2018). Vuonna 2018 DOAC-reseptin saaneiden määrä kasvoi 54 % ja varfariinireseptien määrä väheni 8,7 % verrattuna vuoteen 2017.

KUVAAJA 1. Antikoagulanttireseptin saaneet Suomessa asuvat henkilöt vuosina 2015–2018 (Kansaneläkelaitos 2018c ja 2019)



DOAC yht = suorat oraaliset antikoagulantit dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani yhteensä

Edoksabaani tuli Suomen markkinoille vasta vuonna 2016, joten se on tilastoitu siitä lähtien

Kansaneläkelaitoksen korvausjärjestelmässä on tapahtunut viime vuosien aikana useita uusien oraalisten antikoagulanttien käyttöön kannustavia muutoksia. Ensimmäisenä uusista oraalista antikoagulanteista peruskorvattavaksi tuli dabigatraani huhtikuussa 2012 läppäperäisten eteisvärinäpotilaiden aivohalvauksen ja systeemisen embolian estoon ja laskimotromboembolioiden ehkäisyyn aikuispotilailla, joille on tehty lonkan tai polven tekonivelleikkaus. Korvattavuus vaati kuitenkin erikoislääkärin laatiman B-lausunnon ja eteisvärinäpotilailla myös aiemman, hoitotasapainoltaan alle kohtuullisen tason (TTR < 60 %) jääneen varfariinihoidon tai muun vasta-aiheen varfariinin käytölle. Apiksabaani ja rivaroksabaani olivat aluksi korvattavia vain tekonivelleikkauksen yhteydessä.

Hiljalleen korvattavuusehtoja on löyhennetty, ja joulukuusta 2016 lähtien kaikki neljä Suomen markkinoilla olevaa suoraa oraalista antikoagulanttia ovat olleet peruskorvattavia myös

syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen pitkäaikaiseen ehkäisyyn käytettyinä. Ehto edeltävästä varfariinihoidosta tai vasta-aiheisuudesta poistui asteittain vuosien 2017–2018 aikana, mistä lähtien antikoagulaatiohoidon on voinut aloittaa suoraan apiksabaanilla, edoksabaanilla, dabigatraanilla tai rivaroksabaanilla ilman korvausoikeuden menettämistä. Lyhytaikaiseen käyttöön ei tarvita B-lausuntoa, vaan pelkkä reseptimerkintä riittää. Pitkäaikaisen käytön B-lausunnon voi nykyisellään kirjoittaa myös perusterveydenhuollossa työskentelevä hoitava lääkäri, eikä kardiologin tai vastaavan erikoislääkärin lausunto ole enää välttämätön (Kansaneläkelaitos 2018b ja d). Tuorein muutos suorien oraalisten antikoagulanttien korvattavuuteen on niiden siirtyminen rajoitetun erityiskorvattavuuden piiriin ei-läppäperäisen eteisvärinän hoidossa. Ensimmäisenä erityiskorvattavaksi luokiteltiin apiksabaani maaliskuussa 2018. Myös edoksabaani, dabigatraani ja rivaroksabaani muuttuivat erityiskorvattaviksi kevään 2018 aikana. Kansaneläkelaitoksen korvaama osuus lääkkeen hinnasta kasvoi siis peruskorvauksen 40 %:sta alemman erityiskorvattavuusluokan 65 %:iin (Kansaneläkelaitos 2018a ja d).

Varfariini on peruskorvattava lääkeaine, mutta korvauksen merkitys potilaan kannalta ei ole yhtä merkittävä kuin uusien oraalisten antikoagulanttien kohdalla. Tyypillisellä käyttöannoksella varfariinitabletit maksavat potilaalle noin neljä euroa kuukaudessa ilman korvausta, kun taas uusien suorien antikoagulanttien hinnaksi tulee noin 87 euroa kuukaudessa ilman korvausta (summat laskettu syyskuun 2018 hintatietojen perusteella, Kansaneläkelaitos 2018e).

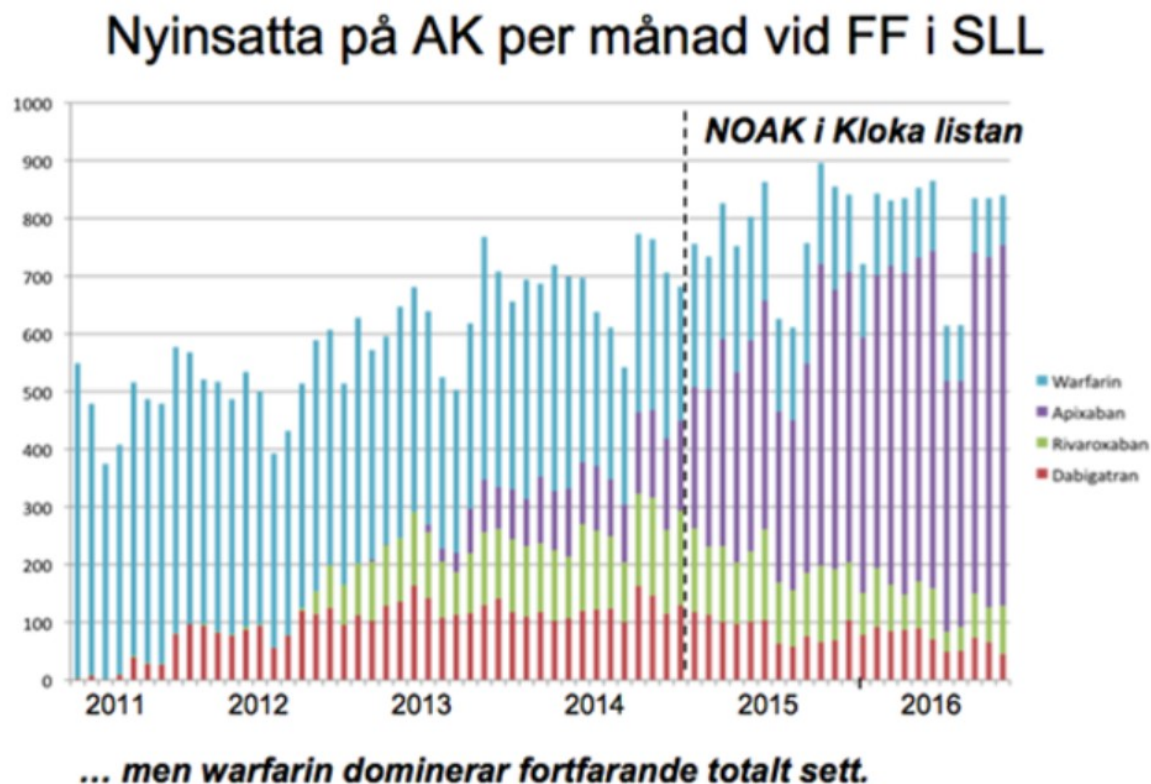
Kansaneläkelaitoksen maksamien korvausten lisäksi myös eteisvärinää koskevat hoitosuositukset ovat muuttuneet muutaman viime vuoden aikana. European Society of Cardiology (ESC) suositteli vuoden 2016 linjauksessaan suoria antikoagulantteja eteisvärinäpotilaan aivohalvauksen ja systeemisen embolian estoon ei-läppäperäisessä eteisvärinässä (Kirchhof ym. 2016). Samoin ohjeistetaan vuoden 2017 Käypä hoito –suosituksessa. Eteisvärinän Käypä hoito –suositus ohjeistaa myös tarkastelemaan varfariinihoidon onnistumista ja harkitsemaan vaihtoa suoriin antikoagulantteihin, mikäli TTR on alle 80 %. Kansainvälisesti rajana pidetään noin 70 %:a, joten suomalainen ohjeistus on melko tiukka hyvän hoitotasapainon määritelmässään (Eteisvärinä. Käypä hoito).

Ruotsissa kehitys kohti uusia oraalisia antikoagulantteja suosivaa antikoagulaatiohoitoa on ollut Suomea voimakkaampaa ja nopeampaa. Ruotsin lääkekorvausjärjestelmä on kustannusperusteinen, ja kustannusvastuu on maakunnilla toisin kuin Suomessa. Maakunnilla on omat komiteansa rationaalisen ja kustannustehokkaan lääkehoidon edistämiseksi. Ruotsissa lääkekatto ja omavastuuosuus ovat matalampia kuin Suomessa, eikä erityiskorvausjärjestelmää ole. Suorat oraaliset antikoagulantit tulivat korvattaviksi Ruotsissa hieman Suomea aiemmin, esimerkiksi dabigatraani on ollut korvattava lääkeaine joulukuusta 2011 lähtien. Myös korvaukseen vaadittavat ehdot ovat olleet alusta alkaen löyhemmät.

Tukholman maakunta on yksi esimerkki apiksabaanin käyttömäärien voimakkaasta kasvusta. Tukholman maakunta ylläpitää vaikutusvaltaista Kloka Listan –nimistä lääkelistaa, jolla ohjataan lääkäreiden lääkkeenmääräämistottumuksia (Erlingsson 2018). Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) ja Kloka Listan nimittivät vuonna 2015 apiksabaanin ensisijaiseksi antikoagulantiksi eteisvärinäpotilaille (Kloka Listan 2015). Toissijainen lääke on dabigatraani, mutta tarvittaessa toisen linjan hoitona voidaan käyttää varfariiniakin. Myös syvän laskimotukoksen hoidossa ja ehkäisyssä ohjeistetaan suosimaan uusia oraalisia antikoagulantteja. Hyvin toimivaa varfariinihoitoa ei kuitenkaan ohjeistuksen mukaan tarvitse välttämättä vaihtaa, vaan linjaus koskee lähinnä uusia potilaita (Janusinfo 2017, Kloka Listan 2019).

Kloka Listaniin sisällytetty linjaus on johtanut nopeaan muutokseen käytettyjen ja etenkin aloitettujen antikoagulanttien lukusuhteissa. DOAC-reseptin saaneiden määrä yli kolminkertaistui vuodesta 2014 vuoteen 2017, ja uutena aloitetusta antikoagulaatiohoidosta enää reilu kymmenen prosenttia toteutettiin varfariinilla vuoden 2016 lopussa (kuvaaja 2). Antikoagulanttien kokonaiskulutuksessa varfariinin osuus on kuitenkin edelleen merkittävä pienenevästä osuudestaan huolimatta (Socialstyrelsen 2018).

KUVAAJA 2. Uutena aloitetut antikoagulantit Tukholman maakunnassa vuosina 2011–2016 (kuvasitaattina lähteestä Janusinfo 2017)



Myös muualla Euroopassa suorien oraalisten antikoagulanttien käyttö yleistyy koko ajan. Maakohtaisia eroavaisuuksia on kuitenkin runsaasti. Esimerkiksi Tanskassa ja Saksassa yli puolet eteisvärinän vuoksi aloitetusta antikoagulaatiivisesta lääkeshoidosta toteutetaan suorilla antikoagulanteilla, mutta Italiassa antikoagulaatiohoidosta alle prosentti toteutettiin vuonna 2016 suorilla antikoagulanteilla (Stevens ym. 2017).

3 TAVOITTEET JA HYPOTEESI

Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli havainnoida antikoagulaatiohoidon muutoksia ja niiden vaikutuksia suoritettujen P-INR-tutkimusten määrään Itä-Suomen laboratoriokeskuksen liikelaitoskuntayhtymän (ISLAB) toiminta-alueella Pohjois-Karjalassa, Pohjois-Savossa, Etelä-Savossa ja Itä-Savossa. Opinnäytetyössä vertailtiin ISLABin tuotantotietoja P-INR-tutkimusten osalta aluelaboratorioittain vuosilta 2016–2017 ja vuoden 2018 alkupuoliskolta. Kiuruveden toimipisteen tiedoista tarkasteltiin myös tehtyjen P-INR-tutkimusten määrää maksajittain suhteutettuna potilasmääriin. Tulosten toivottiin antavan viitteitä, missä määrin Itä-Suomessa on siirrytty perinteisestä varfariinihoidosta kohti suoria antikoagulantteja. Tämä tieto on hyödyksi ennakoitaessa laboratoriotoiminnan muutoksia, koska P-INR-tutkimusten määrän väheneminen vaikuttaa myös laboratoriopalveluiden tarpeeseen.

Hypoteesina oli suoritettujen P-INR-tutkimusten määrän väheneminen. Väestön ikääntymisen lisää antikoagulanttien kokonaiskulutusta, minkä oletettiin tasoittavan muutosta jossain määrin. Etenkin Kiuruvedellä P-INR-tutkimusten määrän arvioitiin vähentyneen, sillä siellä toimiva Kunnanlääkärit oy ohjeistaa vahvasti siirtymään DOAC-lääkitykseen potilaidensa antikoagulaatiohoidossa.

Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli koota yhteen tietoa suorien oraalisten antikoagulanttien ja varfariinin eroista ja yhtäläisyyksistä sekä kartuttaa opinnäytetyön tekijän tietämystä aiheesta datan tulkitsemisen tueksi.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

Opinnäytetyön aineisto koostuu ISLABin tuotantotiedoista vuosilta 2016–2017 ja vuoden 2018 ensimmäiseltä kuudelta kuukaudelta. Tarvittava data poimittiin ISLAB:n tietojärjestelmistä Sigma ja MOPO. Olennaisinta dataa ovat määrällisesti merkittävimpien P-INR-tutkimusten eli tromboplastiiniajan INR-tulostusten (P-INR) ja hoitoyksikössä vierianalytiikkalaitteella suoritettujen tromboplastiiniajan INR-tulostusten (P-INR-HY) lukumäärät alue-laboratorioittain puolen vuoden ajanjaksoissa. Kiuruveden alueen osalta P-INR-tutkimusten määrää tarkasteltiin myös maksajittain ja kuukausittain.

Kerätyn datan analysoimisessa ja esittämisessä pääpaino on P-INR-tutkimusten määrän muutoksessa tarkasteltavana ajanjaksona. Suoritettujen tutkimusten määrä esitetään myös suhteessa alueiden asukaslukuun. Kiuruvesi on valittu tarkempaan analyysiin, koska Kiuruveden perusterveydenhuollossa terveyskeskustoiminnan lisäksi myös Kunnanlääkärit oy hankkii P-INR-tutkimuksensa ISLABilta. Valinnanvapauskokeiluun kuuluva Kunnanlääkärit oy ohjeistaa siirtymään DOAC-painotteiseen antikoagulaatiohoitoon, mutta Kiuruveden terveyskeskuksella ei ole vastaavaa ohjeistusta, vaan päätös tehdään enemmänkin lääkäri- ja potilaskohtaisesti. Ero näiden kahden toimijan tilaamien P-INR-tutkimusten määrässä suhteutettuna potilaskannan kokoon antanee viitteitä tulevasta kehityskulusta antikoagulaatiohoidon toteutuksessa.

Käytetty data kerättiin tietokannoista Microsoft Excel 2016 –ohjelmaan ja käsiteltiin sen avulla tutkimuskysymyksen kannalta mielekkäiksi taulukoiksi ja kuvaajiksi.

5 TULOKSET

5.1 P-INR-TUTKIMUKSET KESKUSLABORATORIOITTAIN

Suoritettujen P-INR-tutkimusten määrä vähentyi tarkasteluaikana kaikkien neljän keskuslaboratorion alueella. Vuonna 2017 ISLABissa tehtiin 36 972 P-INR-tutkimusta vähemmän kuin vuonna 2016 eli noin 6,7 % vähemmän. Vuoden 2018 ensimmäisellä puoliskolla P-INR-tutkimuksia puolestaan tehtiin 41 735 vähemmän kuin vuoden 2016 alkupuoliskolla eli noin 15,1 %:a vähemmän. Absoluuttiset muutokset puolivuositain on esitetty taulukossa 3 ja kuvaajassa 3. Suurinta absoluuttinen muutos oli Pohjois-Savon alueella, 22 364 P-INR-tutkimusta vähemmän vuoden 2018 alkupuoliskolla kuin vuoden 2016 alkupuoliskolla.

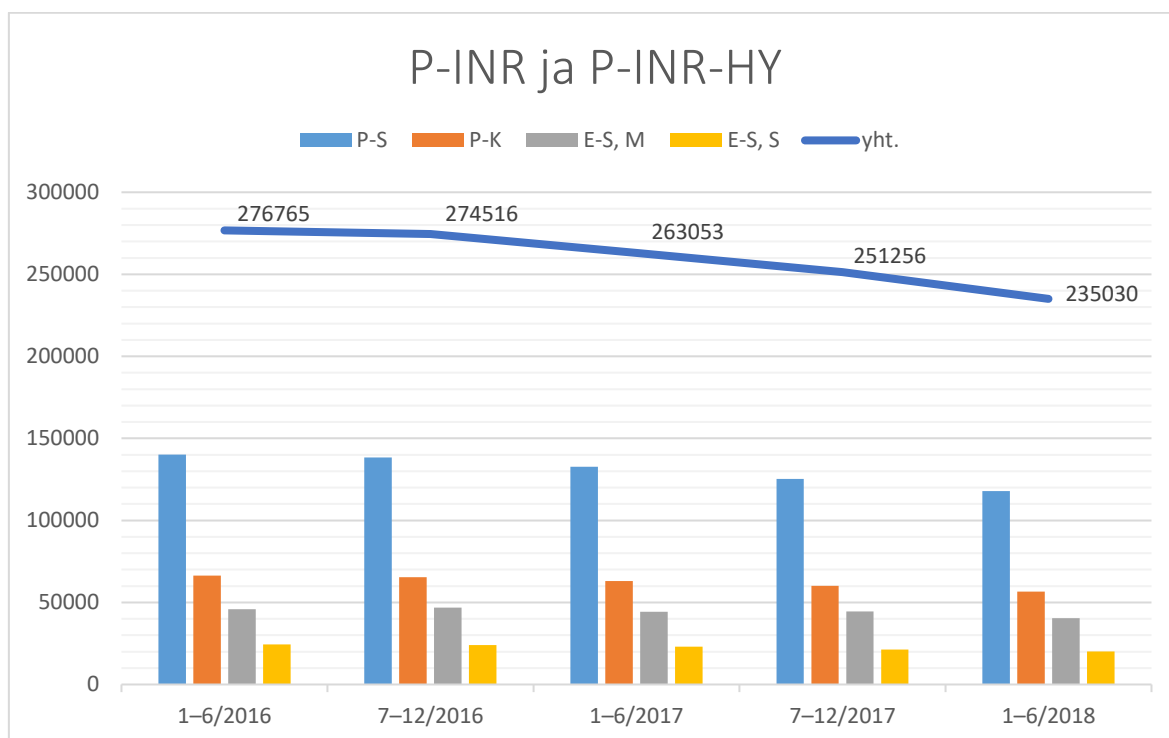
Prosentuaalinen muutos oli kuitenkin suurinta Savonlinnan keskuslaboratorion alueella Etelä-Savossa (17,2 %). Tehtyjen P-INR-tutkimusten määrä vähentyi prosentuaalisesti vähiten Mikkelin keskuslaboratorion alueella Etelä-Savossa (11,7 %). Pohjois-Savo (16,0 %) ja etenkin Pohjois-Karjala (14,8 %) edustavat prosentuaaliselta muutokseltaan likimain ISLABin keskiarvoista muutosta (15,1 %).

TAULUKKO 3. Suoritetut P-INR-tutkimukset keskuslaboratorioittain

kpl	1–6/2016	7–12/2016	1–6/2017	7–12/2017	1–6/2018
P-S	140 148	138 290	132 721	125 335	117 784
P-K	66 377	65 357	62 969	60 095	56 580
E-S, M	45 860	46 907	44 366	44 451	40 477
E-S, S	24 380	23 962	22 997	21 375	20 189
yht.	276 765	274 516	263 053	251 256	235 030

Lyhenteet: P-S: Pohjois-Savon aluelaboratorio, Puijon keskuslaboratorio
 P-K: Pohjois-Karjalan aluelaboratorio, Joensuun keskuslaboratorio
 E-S, M: Etelä-Savon aluelaboratorio, Mikkelin keskuslaboratorio
 E-S, S: Etelä-Savon aluelaboratorio, Savonlinnan keskuslaboratorio

KUVAAJA 3. Kaavio suoritetuista P-INR-tutkimuksista keskuslaboratorioittain



Lyhenteet: P-S: Pohjois-Savon aluelaboratorio, Puijon keskuslaboratorio
 P-K: Pohjois-Karjalan aluelaboratorio, Joensuun keskuslaboratorio
 E-S, M: Etelä-Savon aluelaboratorio, Mikkelin keskuslaboratorio
 E-S, S: Etelä-Savon aluelaboratorio, Savonlinnan keskuslaboratorio

5.2 P-INR-TUTKIMUKSET ASUKASLUKUIHIN SUHTEUTETTUINA

Tarkempaa tietoa alueellisista eroista saadaan suhteuttamalla P-INR-tutkimusten määrä kunkin alueen asukaslukuun. Kulloiseenkin asukaslukuun sidottu ilmaisutapa myös huomioi muutokset väestömäärässä. Etenkin muuttotappiota kokeneiden Mikkelin ja Savonlinnan alueilla tämä auttane arvioimaan, kuinka suuri osa muutoksesta johtuu hoitokäytäntöjen muutoksesta ja kuinka suuri osa asukasluvun pienenemisestä.

Asukaslukuun suhteutettuna P-INR-tutkimusten määrä väheni tarkasteluajana voimakaimmin Etelä-Savossa Savonlinnan keskuslaboratorion alueella, jossa tehtiin vuoden 2018 alkupuoliskolla 0,158 P-INR-tutkimusta vähemmän henkilövuotta kohden kuin kaksi vuotta aiemmin. Pohjois-Savossa vastaava muutos oli 0,155 ja Mikkelin alueella Etelä-Savossa 0,122. Maltillisimmin henkilövuotta kohden tehtyjen P-INR-tutkimusten määrä väheni tarkastelujaksolla Pohjois-Karjalassa, jossa muutos oli 0,110 P-INR-tutkimusta henkilövuotta

kohden. Koko ISLABin toiminta-alueella tehtyjen P-INR-tutkimusten keskiarvoinen määrä muuttui arvosta 0,986 arvoon 0,848 eli määrä vähentyi 0,138 kappaletta henkilövuotta kohden. Aluekohtaiset arvot on esitetty taulukossa 4.

TAULUKKO 4. Suoritetut P-INR-tutkimukset aluelaboratorioittain asukaslukuihin suhteutettuina

kpl/v/hlö	1–6/2016	7–12/2016	1–6/2017	7–12/2017	1–6/2018
P-S	1,020	1,007	0,969	0,917	0,865
P-K	0,808	0,796	0,771	0,737	0,697
E-S, M	1,160	1,189	1,128	1,134	1,038
E-S, S	1,129	1,115	1,080	1,012	0,971
koko alue	0,986	0,978	0,942	0,902	0,848

Käytetyt asukasluvut on poimittu Tilastokeskuksen PX-Web-tietokannoista (Tilastokeskus 2018)

Lyhenteet: P-S: Pohjois-Savon aluelaboratorio, Puijon keskuslaboratorio
P-K: Pohjois-Karjalan aluelaboratorio, Joensuun keskuslaboratorio
E-S, M: Etelä-Savon aluelaboratorio, Mikkelin keskuslaboratorio
E-S, S: Etelä-Savon aluelaboratorio, Savonlinnan keskuslaboratorio

Kun alueiden lähtötasot huomioidaan, ja tarkastellaan prosentuaalista kulloiseenkin asukaslukuun sidottua muutosta, on suoritettujen P-INR-tutkimusten määrä vähentynyt ISLABissa noin 14,0 % vuoden 2016 alkupuoliskolta vuoden 2018 alkupuoliskoon. Vaikka Pohjois-Karjalassa asukaslukuun suhteutettu muutos oli pienintä, on alueen prosentuaalinen muutos (13,7 %) kuitenkin melko lähellä Itä-Suomen keskiarvoa. Pohjois-Karjalan lähtöarvo vuoden 2016 alkupuoliskolta (0,808) olikin muita alueita pienempi. Myös Savonlinnan keskuslaboratorion alueella prosentuaalinen muutos (14,0 %) on likimain sama kuin ISLABin keskiarvo. Pienintä prosentuaalinen asukaslukuun suhteutettu muutos on ollut Mikkelin keskuslaboratorion alueella (10,5 %) ja suurinta puolestaan Pohjois-Savossa (15,2 %).

5.3 P-INR-TUTKIMUKSET KIURUVEDEN ALUEELLA

Kiuruveden kaupunki Pohjois-Savon maakunnassa osallistui valinnanvapauskokeiluun vuosina 2017–2018. Asukkaat saivat valita perusterveydenhuollon palveluiden tarjoajan Ylä-Savon SOTEn ja Kunnanlääkärit oy:n välillä. Vuoden 2018 alusta lähtien valinnanvapauskokeiluun osallistui myös Suomen Terveystalo oy, mutta heidän valinnanvapausasiakkaidensa määrä jäi tarkastelujaksolla varsin pieneksi. Terveystalo ei myöskään tilannut yhtään P-INR-tutkimusta ISLABilta, joten sitä ei sisällytetty taulukointiin.

Kunnanlääkärit on tarjonnut perusterveydenhuollon palveluita Kiuruvedellä 16.1.2017 alkaen. Kunnanlääkärit on tilannut koko toimintansa ajan hyvin vähän P-INR-tutkimuksia verrattuna Ylä-Savon SOTEn perusterveydenhuollon palveluihin. Syyskuussa 2017 Kunnanlääkäreillä oli Kiuruvedellä noin 2300 rekisteröitynyttä potilasta, mutta P-INR-tutkimuksia tilattiin vain 48 kappaletta (liite 1). Tämä on noin 0,25 P-INR-tutkimusta henkilövuotta kohden. Samaan Pohjois-Savon aluelaboratorion alueella keskiarvo oli noin 0,917 P-INR-tutkimusta henkilövuotta kohden ja Kiuruveden keskiarvo noin 0,87 P-INR-tutkimusta henkilövuotta kohden. Kunnanlääkärit Kiuruveden asiakasmäärä oli siis noin 28 % Kiuruveden asukasluvusta, kun taas Kiuruvedellä tilatuista P-INR-tutkimuksista 7,9 % oli Kunnanlääkärit oy:n tilaamia.

Muinakin tarkasteluajankohtina Kunnanlääkärien Kiuruveden toimipiste tilasi P-INR-tutkimuksia varsin vähän verrattuna Ylä-Savon SOTEn tilaamiin tutkimuksiin. Kunnanlääkärien Kiuruvedellä tilaamien P-INR-tutkimusten pysyi suuruusluokaltaan likimain samana maaliskuusta 2017 lähtien, vaikka rekisteröityneiden potilaiden määrä kasvoi. Esimerkiksi kesäkuussa 2018 Kunnanlääkäreillä oli noin 2800 kiuruveteläistä potilasta, mutta P-INR-tutkimuksia tehtiin edelleen vain 50 kappaletta eli noin 0,21 tutkimusta henkilövuotta kohden. Määrissä on hieman kuukausikohtaista vaihtelua, mutta kautta linjan Kunnanlääkärit Oy:n tilaamien P-INR-tutkimusten määrä myös potilaskannan kokoon suhteutettuna oli Ylä-Savon SOTEn tilaamia tutkimuksia vähäisempi.

Ylä-Savon SOTEn tilaamien P-INR-tutkimusten määrä suhteutettuna potilaskannan kokoon ei merkittävästi vähentynyt tarkastelujaksolla, vaan pikemminkin nousi valinnanvapauskokeilun alettua. Vuoden 2017 loppupuoliskolla Ylä-Savon SOTE tilasi Kiuruvedellä noin 1,215 P-INR-tutkimusta henkilövuotta kohden, kun vuotta aiemmin luku oli 1,017.

Koko Kiuruvettä tarkasteltaessa P-INR-tutkimusten määrä on vähentynyt nopeammin kuin Pohjois-Savon aluelaboratorion alueella keskimäärin. Vuoden 2016 alkupuoliskolla Kiuruvedellä tilattiin noin 1,027 P-INR-tutkimusta henkilövuotta kohden, kun taas koko Pohjois-Savossa tehtiin keskimäärin noin 1,020 tutkimusta henkilövuotta kohden. Vuoden 2018 alkupuoliskolla Kiuruvedellä tilattujen P-INR-tutkimusten määrä oli 0,809 henkilövuotta kohden eli alle Pohjois-Savon keskiarvon (0,865 kpl/v/hlö).

6 POHDINTA

Tutkimuksessa kävi ilmi, että suoritettujen P-INR-tutkimusten määrä on vähentynyt vuosina 2016–2018 ISLABin kaikkien neljän aluelaboratorion alueilla. Koko ISLABin toiminta-alueen keskimääräinen prosentuaalinen muutos P-INR-tutkimusten määrässä vastaa jossain määrin varfariinin kulutuksen vähenemistä Suomessa. Varfariinin kulutus väheni koko maassa noin 8 % vuonna 2017 verrattuna vuoteen 2016, kun samaan aikaan ISLABilla tehtyjen P-INR-tutkimusten määrä väheni 7,3 % (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos 2018).

Tutkimuksen vahvuutena oli poimittujen P-INR-tutkimusten lukumäärien täsmällisyys. Tietokantoja, joista data poimittiin, päivitetään säännöllisesti, ja sieltä poimitut luvut ovat varsin todenmukaisia. Asukaslukuun suhteutetun INR-analytiikan määrän laskemisessa käytetyt Tilastotietokeskuksen asukaslukutiedot lienevät myöskin luotettavia. Tarkempi tieto Kunnanlääkärit oy:n potilasmäärän ajallisista muutoksista olisi voinut tuoda lisäarvoa Kiuruveden P-INR-datan tulkintaan. Myös tarkastelujakson melko lyhyttä kestoa voidaan pitää yhtenä tutkimuksen heikkouksista, vaikka muutoksia nähtiin jo tälläkin ajanjaksolla.

Aluekohtaisia eroja Itä-Suomen sisällä havaittiin yllättävänkin paljon. Esimerkiksi Pohjois-Karjalan aluelaboratorion alueella vuoden 2018 alkupuoliskolla tehtiin 0,697 P-INR-tutkimusta vuodessa asukasta kohden. Mikkelin keskuslaboratorion toiminta-alueella Etelä-Savossa vastaava luku oli puolestaan 1,038 eli noin 49 % enemmän. Joiltakin osin tämä selittynee Etelä-Savon ja Pohjois-Karjalan välisillä eroilla väestön keski-iässä ja sairastavuudessa. Pohjois-Karjalassa asukkaiden keski-ikä oli vuoden 2017 lopussa noin 45,1 vuotta, kun taas Mikkelin keskuslaboratorion alueella 46,8 vuotta. Ero keski-iässä on kuitenkin melko pieni ja toisaalta Savonlinnan keskuslaboratorion alueella väestön keski-ikä oli 48,7 vuotta, mutta siellä tehtiin silti Mikkeliä vähemmän INR-tutkimuksia asukasta kohden (0,971 kpl/v/hlö) (Tilastokeskus 2018). Taustalta löytynee siis muitakin selittäviä tekijöitä kuin erot asukkaiden keski-iässä ja sairastavuudessa.

Pohjois-Karjalan sosiaali- ja terveystalvelujen kuntayhtymä Siun sote onkin linjannut jo vuonna 2017 siirtyvänsä mahdollisuuksien mukaan suorien oraalisten antikoagulanttien käyttöön. Vuoden 2017 aikana myös INR-poliklinikoita poistettiin käytöstä Pohjois-Karjalassa (Itä-Suomen laboratoriokeskuksen liikelaitoskuntayhtymä 2017). Vaikka

Pohjois-Karjalassa asukasluukuun suhteutettu INR-analytiikan väheneminen oli keskuslaboratorioalueista maltillisinta, oli alueen prosentuaalinen asukasluukuun suhteutettu muutos (13,7 %) kuitenkin lähellä ISLABin keskiarvoa (14,0 %). Pohjois-Karjalan lähtöarvo vuoden 2016 alkupuoliskolla (0,808 kpl/v/hlö) oli muita alueita jopa siinä määrin pienempi, että kaikissa muissa aluelaboratorioissa tehtiin enemmän P-INR-tutkimuksia asukasta kohden vielä tarkastelujakson lopullakin kuin Joensuun keskuslaboratorion alueella vuonna 2016.

Siun soten tekemä linjaus DOAC-painotteisesta antikoagulaatiohoidosta on samansuuntainen kuin Kiuruvedellä Kunnanlääkärit oy:lla. Myös siellä hallinnon tekemät linjaukset ovat vaikuttaneet merkittävästi antikoagulaatiohoidon toteutukseen. Kunnanlääkärit on kuitenkin huomattavasti pienemmän mittakaavan toimija kuin Siun sote, jolloin hallinto ja kliinistä työtä tekevät lääkärit ovat pitkälti samoja henkilöitä. Lisäksi valinnanvapauskokeilussa julkisesta palveluntarjoajasta Kunnanlääkäreiden potilaaksi vaihtaneet vaikuttaisivat olevan useimmiten keskivertoasukasta huomattavasti nuorempia (Suomen itsenäisyyden juhlarahasto Sitra 2017). Nuorehko potilaskanta luonnollisestikin tarvitsee vähemmän antikoagulaatiohoitoa ja on toisaalta kenties myötemielisempää uusien oraalisten antikoagulanttien käyttöä kohtaan.

Tästä huolimatta Kunnanlääkäreiden linjauksen jälkeen myös Kiuruvedellä tehtyjen P-INR-tutkimusten kokonaismäärä on vähentynyt keskimääräistä enemmän, joten kyse ei ole pelkästään Kunnanlääkäreiden potilasjoukon valikoitumisesta. Vaikka Ylä-Savon SOTEn tilaamien P-INR-tutkimusten määrä suhteessa potilasmäärään pääasiassa kasvoi tarkastelujakson aikana, INR-analytiikan kokonaismäärä Kiuruvedellä väheni, ja vuoden 2018 alkupuoliskolla asukasluukuun suhteutettu P-INR-tutkimusten määrä (0,809 kpl/v/hlö) alitti jo selvästi Pohjois-Savon keskiarvon (0,865 kpl/v/hlö), vaikka ennen valinnanvapauskokeilua Kiuruvedellä tilattiin hieman keskimääräistä enemmän INR-analytiikkaa. Tämä antaisi viitteitä, että lääkäreiden lääkkeenmääräämistottumuksiin kohdistetut ohjeistukset voivat vaikuttaa antikoagulaatiohoidon toteutukseen ainakin paikallisesti melko nopeastikin.

Motivaatiota Siun soten ja Kunnanlääkäreiden linjausten kaltaisiin ratkaisuihin löytynee tulevaisuudessa yhä enemmän muiltakin terveydenhuollon toimijoilta, sillä laboratorioseurannan kustannukset lankeavat palveluntarjoajan maksettavaksi etenkin julkisessa terveydenhuollossa, kun taas kalliimmankin lääkähoidon kustantavat lähinnä potilas itse ja valtio

Kansaneläkelaitoksen kautta. Suorien oraalisten antikoagulanttien siirtyminen erityiskorvattaviksi pienensi potilaalle koituvia kustannuksia. Useat suoriin oraalisiin antikoagulantteihin liittyvät lääkealan patentit myös raukeavat lähivuosina, mikä todennäköisesti johtaa aiempaa edullisempiin hintoihin rinnakkaisvalmisteiden saapuessa markkinoille (Mustonen ym. 2018). Rivaroksabaanille ja apiksabaanille vaikuttaisi rantautuvan piakkoin ensimmäinen antidootti Euroopan lääkemarkkinoille, sillä Euroopan lääkevirasto EMA myönsi ehdollisen myyntiluvan andexanet alfalle (European Medicines Agency 2019). Nämä seikat hiljalleen lisääntyvä käyttökokemuksen ohella laskevat kynnystä toteuttaa oraalinen antikoagulaatiohoito aiempaa useammin jollakin suorista antikoagulanteista.

Vuonna 2018 varfariinireseptin saaneiden henkilöiden lukumäärä Suomessa oli 80 % vuoden 2016 määrästä (kuvaaja 1). Kokonaisuudessaan P-INR-tutkimuksia tehtiin ISLABissa noin 15,1 %:a vähemmän vuoden 2018 ensimmäisellä puoliskolla kuin vuoden 2016 alkupuoliskolla (41 735 kpl). Muutos Itä-Suomessa on siis hyvin samansuuntaista kuin muuallakin Suomessa, kun huomioidaan tarkastelujakson päättyneen vuoden 2018 heinäkuun loppuun. Varfariinin käytön väheneminen Suomessa vaikuttaa nopeutuneen vuosina 2017–2018 varfariinireseptin saaneiden määrässä mitattuna (kuvaaja 1). Myös Itä-Suomessa suunta lienee sama, sillä tehtyjen P-INR-tutkimusten määrä väheni voimakkaimmin tarkastelujakson loppupuolella.

Mikäli muutos kohti suorilla antikoagulanteilla toteutettavaa hoitoa jatkuu yhtä nopeana tai jopa nopeampana, voi sillä olla merkitystä laboratoriotoiminnan järjestämiseen jo lähitulevaisuudessa. INR-analytiikan merkittävä väheneminen vaikuttaisi paitsi laite- ja reagenssihankintoihin, mahdollisesti myös henkilökuntatarpeeseen etenkin näytteenotossa. Jos P-INR-näytteiden volyyymi pienenee voimakkaasti, voisi se kenties myös nostaa hieman yksittäisestä P-INR-tutkimuksesta koituvia kustannuksia niin laboratorion kuin muunkin terveydenhuollon näkökulmasta. Esimerkiksi INR-poliklinikoiden kustannustehokkuus pienehköillä toimipisteillä voi olla kyseenalaista, mikäli varfariinia käyttävien potilaiden määrä olisi merkittävästi aiempaa pienempi.

Jatkotutkimusaiheena kiinnostavaa olisi tarkastella eroja Kiuruveden Kunnanlääkäreiden ja Ylä-Savon SOTEn potilasprofiileissa ja arvioida niiden vaikutusta antikoagulaatiohoidon tarpeeseen ja toteutukseen. Toinen kiinnostava tutkimussuunta voisi olla, kuinka suuri osuus näytteenottokäynneistä ISLABin näytteenottopisteissä suoritetaan vain P-INR-tutkimuksen

vuoksi. Näytteenottokäyntien sisällön erittely ja tilastollinen tarkastelu auttaisivat arvioimaan, paljonko INR-analytiikan määrän väheneminen tulee todellisuudessa vaikuttamaan potilaiden näytteenottokäynteihin ja täten näytteenottopisteen henkilökuntatarpeeseen.

LÄHTEET

Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thromb Res* 2015;136:7–12.

Andrade C, Sandars S, Chethan KB, Nagesh KS: Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1565–75.

Ašić A, Marjanović D, Mirat J, ym. Pharmacogenetics of novel oral anticoagulants: a review of identified gene variants & future perspectives. *Per Med* 2018;15:209–21.

Bajorek B, Saxton B, Anderson E, ym. Patients' preferences for new versus old anticoagulants: a mixed-method vignette-based study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2018;17:429–438.

Brockbank J, Wolowacz S. Economic Evaluations of New Oral Anticoagulants for the Prevention of Venous Thromboembolism After Total Hip or Knee Replacement: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics* 2017;35:517–35.

Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD008980. DOI: 10.1002/14651858.CD008980.pub3.

Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004;38:50–2.

Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, ym. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2015;13:2012–20.

Choonara IA, Haynes BP, Cholerton S, ym. Enantiomers of warfarin and vitamin K1 metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:729–32.

Cochran KA, Cavallari LH, Shapiro NL, ym. Bleeding incidence with concomitant use of antidepressants and warfarin. *Ther Drug Monit.* 2011;33:433–8.

Dallongeville J, Ansolabehere X, Karusisi N, ym. Real-life cost of vitamin K antagonist treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation in France in 2013. *J Med Econ* 2017;20:974–81.

Dentali F, Riva N, Crowther M, ym. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126(20):2381–91.

Dorian P, Kongnakorn T, Phatak H, ym. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:1897–906.

Duodecim Lääketietokanta. www.oppiporssi.fi (luettu 7.8.2018)

Duodecim Lääkeinteraktiot ja –haitat.
www.terveysporssi.fi/terveysporssi/interaktio.inxbase.koti. (luettu 7.8.2018)

Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, ym. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206–14.

Ekholm V. Laboratorioseuranta siirtyy kotiin. *Mylab Nyt* 2017;2:8–13.

Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017. (päivitetty 9.6.2017) www.kaypahoito.fi

Erlingsson M. Kloka listan - effektiva och säkra läkemedel.
<https://www.1177.se/stockholm/behandling--hjalpmedel/behandling-med-lakemedel/rad-om-lakemedel/kloka-listan/> (muokattu 21.1.2019)

European Medicines Agency. List of medicinal products under additional monitoring.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicines_under_additional_monitoring/2013/04/WC500142453.pdf (päivitetty 27.6.2018)

European Medicines Agency. First antidote for reversal of anticoagulation with factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-antidote-reversal-anticoagulation-factor-xa-inhibitors-apixaban-rivaroxaban> (julkaistu 1.3.2019)

Forbes HL, Polasek TM. Potential drug-drug interactions with direct oral anticoagulants in elderly hospitalized patients. *Ther Adv Drug Saf* 2017;8:319–28.

Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25:45–51.

Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, ym. Dabigatran: Review of Pharmacology and Management of Bleeding Complications of This Novel Oral Anticoagulant. *J Med Toxicol* 2011;7:281–7.

Hakkola J, Turpeinen M. Lääkeaineiden yhteisvaikutukset. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim 4.7.2017. www.oppiporssi.fi

Halinen M. Vakavien vuotokomplikaatioiden ennustaminen HAS-BLED -indeksin avulla. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017. (julkaistu 11.3.2017) www.kaypahoito.fi

- Hallinen T, Soini E, Linna M, ym. Cost–effectiveness of apixaban and warfarin in the prevention of thromboembolic complications among atrial fibrillation patients. *Springerplus* 2016;5:1354. doi: 10.1186/s40064-016-3024-5.
- Hallinen T, Soini E, Tuovinen M. Dabigatranin kustannusvaikuttavuus eteisvärinäpotilaiden aivohalvausten ehkäisyssä. *Dosis: farmaseuttinen aikakauskirja* 2012;28:130–44.
- Hassouna A, Allam H. Limited dose warfarin throughout pregnancy in patients with mechanical heart valve prosthesis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:797–806.
- Hauta-Aho M, Tirkkonen T, Vahlberg T, ym. The effect of drug interactions on bleeding risk associated with warfarin therapy in hospitalized patients. *Ann Med* 2009;41:619–28.
- Hayes BD, Klein-Schwartz W, Barrueto F Jr. Polypharmacy and the geriatric patient. *Clin Geriatr Med* 2007;23:371–90.
- Hazlewood KA, Fugate SE, Harrison DL. Effect of oral corticosteroids on chronic warfarin therapy. *Ann Pharmacother* 2006;40:2101–6.
- Hedenmalm K, Lindh JD, Säwe J, ym. Increased liability of tramadol-warfarin interaction in individuals with mutations in the cytochrome P450 2D6 gene. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60: 369–72.
- Helin TA, Pakkanen A, Lassila R, ym. Laboratory assessment of novel oral anti-coagulants: method suitability and variability between coagulation laboratories. *Clin Chem* 2013;59:807–14.
- Heneghan C, Ward A, Perera R ym. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012;379:322–34.
- Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, ym. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jul 5;7:CD003839. doi: 10.1002/14651858.CD003839.pub3.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, ym. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003;107:1692–711. 2003
- Honda Y, Kamisato C, Morishima Y. Edoxaban, a direct factor Xa inhibitor, suppresses tissue-factor induced human platelet aggregation and clot-bound factor Xa in vitro: Comparison with an antithrombin-dependent factor Xa inhibitor, fondaparinux. *Thromb Res* 2016;141:17–21. 2016
- Horsti J. Comparison of quick and owren prothrombin time with regard to the harmonisation of the International Normalised Ratio (INR) system. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:399–403.

Horton JD, Bushwick BM. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. *Am Fam Physician* 1999;59:635–46.

Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, ym. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689–96.

Inohara T, Xian Y, Liang L, ym. Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality. *JAMA* 2018;319:463–473.

Itä-Suomen laboratoriokeskuksen liikelaitoskuntayhtymä. Taloussuunnitelma 2018–2020. https://www.islab.fi/documents/7350541/7448857/Taloussuunnitelma_2018-2020.pdf/00ee9f50-26dc-4daf-9a94-9d04c53f03d4 (julkaistu verkossa 14.12.2017)

Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* doi: 10.2215/CJN.02170218. (julkaistu verkossa 25.5.2018)

Janusinfo. Jämförande värdering av NOAK vid förmaksflimmer. <https://www.janusinfo.se/download/18.78ae827d1605526e94b8f10d/1535626535232/Jamforande-vardering-av-NOAK-vid-formaksflimmer-170707.pdf> (muokattu 7.7.2017)

Joutsu-Korhonen L, Lassila R, Savolainen E-R. Varfariinihoidon INR-seuranta veritestaustena – uusi kansallinen suositus. *Suomen Lääkärilehti* 2010;42:3434–7.

Joutsu-Korhonen L. Antikoagulaatiohoidon laboratorioseuranta. *Kliin Lab* 2012;2:21–24.

Kaatz S, Bhansali H, Gibbs J, ym. Reversing factor Xa inhibitors – clinical utility of andexanet alfa. *J Blood Med* 2017;8:141–9.

Kansal AR, Zheng Y, Pokora T, ym. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:225–37.

Kansaneläkelaitos. Apiksabaani (Eliquis) rajoitetusti erityiskorvattavaksi 1.3.2018 alkaen. https://www.kela.fi/laakkeet-ja-laakekorvaukset_laakekorvaustiedotteet/-/asset_publisher/rUldRaiKF7xv/content/apiksabaani-eliquis-1-3-2018-alkaen?_101_INSTANCE_rUldRaiKF7xv_redirect=%2Flaakkeet-ja-laakekorvaukset_laakekorvaustiedotteet. (julkaistu 9.2.2018) 2018a

Kansaneläkelaitos. 290 Apiksabaani, dabigatraani, edoksabaani ja rivaroksabaani teisvärinän hoitoon. <https://www.kela.fi/laake290>. (päivitetty 1.6.2018) 2018b

Kansaneläkelaitos. Tilastotietokanta Kelasto: Lääkekorvausten saajat ja reseptitiedot. www.kela.fi/kelasto (luettu 17.8.2018) 2018c

Kansaneläkelaitos. Rajoitetun korvattavuuden alkamisajat lääkeaineittain.
https://www.kela.fi/laakkeet-ja-laakekorvaukset_rajoitetun-korvattavuuden-alkamisajat#M. (luettu 1.9.2018) 2018d

Kansaneläkelaitos. Lääkehaku.
https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=fi (luettu 6.9.2018) 2018e

Kansaneläkelaitos. Tilastotietokanta Kelasto: Lääkekorvausten saajat ja reseptitiedot.
www.kela.fi/kelasto (luettu 22.4.2019)

Kantito S, Saokaew S, Yamwong S, ym. Cost-effectiveness analysis of patient self-testing therapy of oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2018;45:281–290.

Kent AP, Brueckmann M, Fraessdorf M, ym. Concomitant Oral Anticoagulant and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:255–67.

King BJ, El-Azhary RA, McEvoy MT, ym. Direct oral anticoagulant medications in calciphylaxis. *Int J Dermatol* 2017;56:1065-70.

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, ym. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–62.

Kloka Listan 2015.
<https://janusinfo.se/download/18.2baa5e3e161e6f2218925d/1535626568380/The-Wise-List-2015.pdf> (julkaistu 21.9.2015)

Kloka Listan 2019. <http://klokalistan2.janusinfo.se/20191/Kloka-listan-2019/> (luettu 10.1.2019)

Kuitunen A, Armstrong E. Vuotokomplikaatioiden hoito antikoagulaation aikana. *Sydänääni* 2016;27:282–6.

Lääketietokeskus. Pharmaca Fennica® –verkkopalvelu. <https://pharmacafennica.fi/> (päivitetty 1.7.2018)

Lassila R, Pietilä K, Backman J: Antitromboottinen lääkehoito. *Kliininen farmakologia ja lääkehoito*. 2. painos, ss. 265–291. Toim. Neuvonen PJ, Backman JT, Himberg J-J, ym. Kandidaattikustannus, Helsinki 2011.

Lassila R. Antikoagulaatiohoidon aikana ilmenevien verenvuotojen hoito. *Kardiologia*. Kustannus Oy Duodecim 20.6.2016(a). www.oppiportti.fi

Lassila R. Suorien antikoagulanttien vaikutusten kumoaminen. *Kardiologia*. Kustannus Oy Duodecim 20.6.2016(b). www.oppiportti.fi

Lassila R. Varfariinihoito. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim 21.9.2016(c).
www.terveysportti.fi

Lehto M, Mustonen P, Tierala I. Suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinässä.
Duodecim 2014;130:1709–17.

Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:893–900.

Lip GY, Kongnakorn T, Phatak H, ym. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clin Ther* 2014;36:192–210.

López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, ym. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2017;359:j5058.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos. Suomen lääketilasto 2017. 11/2018.

http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/137174/Suomen_%c3%a4%c3%a4ketilasto_2017_korjattu%20%20painos.pdf?sequence=5&isAllowed=y (luettu 4.9.2019)

Maung AA, Bhattacharya B, Schuster KM, ym. Trauma patients on new oral anticoagulation agents have lower mortality than those on warfarin. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81:652–7.

Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, ym. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:1-16. 2014

Mustonen P. Antitromboottiset lääkkeet avohoidossa. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim 29.6.2016. www.terveysportti.fi

Mustonen P, Lehto M, Putaala J. Eteisvärinäpotilaan aivohalvauksen esto. *Duodecim* 2018;134:1093–102.

Nielsen GL, Sørensen HT, Mellekjær L, ym. Risk of hospitalization resulting from upper gastrointestinal bleeding among patients taking corticosteroids: a register-based cohort study. *Am J Med* 2001;111:541–5.

Norwood DA, Parke CK, Rappa LR. A Comprehensive Review of Potential Warfarin-Fruit Interactions. *J Pharm Pract* 2015;28:561–71.

Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, ym. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2017;12:589–96.

Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006;117(5):493–9.

Opstelten W, van den Donkelaar M, Kuijpers T, ym. Correspondence: New oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Lancet*. 2014;384:24.

Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55:641–655.

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar 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;138:1093–100.

Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, ym. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377:431–41.

Portola Pharmaceuticals, Inc. News Release: U.S. FDA Approves Portola Pharmaceuticals' Andexxa®, First and Only Antidote for the Reversal of Factor Xa Inhibitors. <http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsroomArticle&ID=2347018>. (luettu 18.6.2018)

Raatikainen P, Uusimaa P. Antikoagulaatiohoito eteislepatuksessa. *Kardiologia*. Kustannus Oy Duodecim 20.6.2016. www.oppiporssi.fi

Rahman S, Omer J, Khalid M. Correspondence: New oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Lancet*. 2014;384:23–4.

Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S, ym. Pathways to poor anticoagulation control. *J Thromb Haemost*. 2014;12:628–34.

Rivera CA, Ferro CL, Bursua AJ, Gerber BS. Probable interaction between *Lycium barbarum* (goji) and warfarin. *Pharmacotherapy*. 2012;32:50-3. (julkaistu Internetissä 28.2.2012)

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.

Ruskoaho H. Antitromboottisten lääkkeiden luokittelu. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. Kustannus Oy Duodecim 4.7.2017(a). www.oppiporssi.fi

Ruskoaho H. Apiksabaani. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. Kustannus Oy Duodecim 4.7.2017(b). www.oppiporssi.fi

Ruskoaho H. Dabigatraani. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. Kustannus Oy Duodecim 4.7.2017(c). www.oppiporssi.fi

Ruskoaho H. Edoksabaani. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim 4.7.2017(d). www.oppiportti.fi

Ruskoaho H. Hyytymistekijät ja hyytymistä estävät tekijät. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim 4.7.2017(e). www.oppiportti.fi

Ruskoaho H. Idarusitsumabi dabigatraanin vastalääkkeenä. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim 4.7.2017(f). www.oppiportti.fi

Ruskoaho H. Rivaroksabaani. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim 4.7.2017(g). www.oppiportti.fi

Ruskoaho H. Varfariinin farmakokinetiikka. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim 4.7.2017(h). www.oppiportti.fi

Ruskoaho H. Varfariinin haitat. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim 4.7.2017(i). www.oppiportti.fi

Ruskoaho H. Varfariinin käyttö. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim 4.7.2017(j). www.oppiportti.fi

Ruskoaho H. Varfariinin vaikutukset ja viive vaikutuksen alkamisessa. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim 4.7.2017(k). www.oppiportti.fi

Ruskoaho H. Varfariinin vaikutusmekanismi. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim 4.7.2017(l). www.oppiportti.fi

Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3:692–4.

Sekiya F, Yoshida M, Yamashita T, ym. Magnesium(II) is a crucial constituent of the blood coagulation cascade. Potentiation of coagulant activities of factor IX by Mg²⁺ ions. *J Biol Chem.* 1996;271:8541–4.

Shalansky S, Lynd L, Richardson K ym. Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacotherapy.* 2007;27:1237–47.

Socialstyrelsen. Statistikdatabas för läkemedel.
<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel> (luettu 28.12.2018)

Steffel J, Verhamme P, Potpara TS ym. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018 Apr 21;39:1330–93.

- Stevens E, Emmett E, Wang Y ym. The Burden of Stroke in Europe Report: 2.3 Atrial Fibrillation. 2017. <http://strokeeurope.eu/index/stroke-prevention-in-europe/2-3-atrial-fibrillation/> (luettu 7.1.2019)
- Suomen itsenäisyyden juhlarahasto Sitra. Valinnanvapauden kokeilu hyvässä vauhdissa Ylä-Savossa. <https://www.sitra.fi/uutiset/valinnanvapauden-kokeilu-hyvassa-vauhdissa-yla-savossa/> (julkaistu verkossa 22.2.2017)
- Tanaka H, Tanaka K, Kamiya C, ym. Analysis of anticoagulant therapy by unfractionated heparin during pregnancy after mechanical valve replacement. *Circ J*. 2014;78:878–81.
- Tilastokeskus. PX-Web-tietokannat, Väestönmuutokset neljännesvuosittain 1987–2018. www.stat.fi (luettu 12.08.2018)
- Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, ym. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012;163:931–7.
- Vu TT, Gooderham M. Adverse Drug Reactions and Cutaneous Manifestations Associated With Anticoagulation. *J Cutan Med Surg* 2017;21:540–50.
- Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics J* 2007;7:99–111.
- Wang L, He K, Maxwell B, ym. Tissue distribution and elimination of [¹⁴C]apixaban in rats. *Drug Metab Dispos* 2011;39:256–64. 2011
- Watras MM, Patel JP, Arya R. Traditional Anticoagulants and Hair Loss: A Role for Direct Oral Anticoagulants? A Review of the Literature. *Drugs Real World Outcomes* 2016;3:1–6. 2016
- Weitz JT, Harenberg J. New developments in anticoagulants: Past, present and future. *Thromb Haemost* 2017;117:1283–88.
- Wienen W, Stassen JM, Pripke H, ym. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2007;98:155–62.
- Zirlik A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:365–79.
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, ym. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213–20.

LIITE 1. P-INR-tutkimukset Kiuruvedellä tilaajittain

Tilatut P-INR-tutkimukset, Kiuruvesi												
2016	1/2016	2/2016	3/2016	4/2016	5/2016	6/2016	7/2016	8/2016	9/2016	10/2016	11/2016	12/2016
Ylä-Savon SOTE	653	722	736	734	793	746	706	769	732	688	691	708
2017	1/2017	2/2017	3/2017	4/2017	5/2017	6/2017	7/2017	8/2017	9/2017	10/2017	11/2017	12/2017
Ylä-Savon SOTE	699	610	675	591	657	589	616	613	556	585	585	560
Kunnanlääkärit	6	18	51	47	44	46	50	63	48	50	56	61
1-6/2018	1/2018	2/2018	3/2018	4/2018	5/2018	6/2018						
Ylä-Savon SOTE	567	485	506	491	524	464						
Kunnanlääkärit	56	39	49	43	57	50						