

Munuaisten vajaatoiminta haastaa antikoagulaatiohoidon

Helena Kastarinen, Mika Kastarinen



Antikoagulaatiota käyttävät potilaat ovat usein ikääntyneitä, monisairaita ja monilääkittyjä. Myös munuaisten vajaatoiminta on tässä potilasaineistossa yleistä ja usein alidiagnosoitua. Munuaisten vajaatoimintaan liittyy sekä suurentunut veritulppa- että vuotoriski, mikä tekee tämän potilasryhmän hoidosta vaativaa.



Munuaisten vajaatoiminta on nopeasti yleistymässä. Meta-analyysin mukaan 7 %:lla yli 30-vuotiaista on vähintään kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, mutta yli 64-vuotiailla esiintyvyys on jo moninkertainen (23–36 %) (Zhang ja

Rothenbacher 2008). Kroonisen munuaissairauden esiintyvyys on lisääntynyt amerikkalaisessa väestössä kymmenessä vuodessa 10 %:sta 13 %:iin (Coresh ym. 2007). Tämän ilmiön taustalla on ylipainon ja siihen liittyvien sairauksien, kuten kohonneen verenpaineen ja diabeteksen yleistyminen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastava on altis sekä veritulpile että vuodoille

Munuaisten vajaatoimintaan liittyy useita hemostaasin (verenvuodon tyrehtymisen) poikkeavuuksia. Kaikilla jo lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla on suurentunut riski saada sekä veritulppia että verenvuotoja. Veritulpile altistavat muun muassa valtimonkovettumatauti, endoteelivaurio ja poikkeava proteiini C:n metabolia. Vuodolle altistavat esimerkiksi verihiutaleiden määrän ja laadun poikkeavuudet, von Willebrandin tekijän poikkeavuudet, anemia ja muuttuneet verenvirtausominaisuudet sekä ureemisten toksiinien vaikutus. Hemodialyysihoidossa olevat potilaat saavat hoidon aikana hepariinia ja heille tehdään usein kajoavia toimenpiteitä, mikä lisää vuotoriskiä (Reinecke ym. 2009, Yang ym. 2010).

Munuaispotilaiden aivoverenkiertohäiriöiden riski on kohonnut. Meta-analyysin mukaan potilaiden, joiden eGFR on alle 60 ml/min/(1,73 m²), aivohalvausriski (sisältäen sekä aivoinfarktitt että -vuodot) oli 43 % suurempi verrattuna niihin, joiden eGFR oli parempi. Riskisuhde oli sitä suurempi, mitä vaikeampi munuaisten vajaatoiminta oli kyseessä (Lee ym. 2010).

Prospektiivisessa tutkimuksessa hemodialyysipotilaiden aivohalvausriski oli 1,2 % vuodessa eli taustaväestöön verrattuna viisinkertainen. Aivohalvauksen eri alatyypeistä aivoverenvuotoriski oli 0,9 % vuodessa (11-kertainen riski verrattuna taustaväestöön), aivoinfarktirisä 0,2 % vuodessa (riski kaksinkertainen) ja lukinkalvon alaisen vuodon riski 0,1 % vuodessa (riski nelinkertainen) (Iseki ym. 1993). Iskeemisen aivohalvauksen osalta vastaavanlainen riskisuurenema on todettu myös eräässä toisessa dialyysipotilastutkimuksessa (Phelan ym. 2011).

Dialyysipotilaiden riski saada keuhkoembolia tai syvä laskimotromboosi on noin kaksinkertainen muuhun väestöön verrattuna, ja riski on koholla myös lievässä munuaisten toimintahäiriössä (Tveit ym. 2002, Parikh ym. 2011). Dialyysipotilailla esiintyy tavallista enemmän myös suolistoverenvuotoja (Vazquez ym. 2003, Phelan ym. 2011).

Hyytymä vai vuoto – tasapainoilua

Munuaispotilaiden kohdalla joudutaan tasapainoilemaan tukos- ja vuotoriskin välillä. Tässä potilasaineistossa on useiden antikoagulaatiohoitoa edellyttävien tilojen osalta selvittämättä, ovatko hoidon hyödyt haittoja suuremmat.

Eurooppalaisen rekisteritutkimuksen mukaan laskimotukoksen saaneiden vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden riski saada kuolemaan johtava verenvuoto oli huomattavasti suurempi kuin riski saada kuolemaan johtava keuhkoembolia (Falgá ym. 2007). Toisaalta hemodialyysipotilaiden retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa todettiin, että antikoagulantilla hoitamattomien eteisvärinäpotilaiden aivohalvausriski oli pienempi (2,9 tapausta / 100 potilasvuotta) kuin muun väestön vastaava riski (noin 5 tapausta / 100 potilasvuotta) (Chan ym. 2009). Tulos voi kuvastaa heikentyneen hyytymisjärjestelmän vaikutusta.

Antikoagulaatiohoitoa on seurattava tavanomaista tarkemmin

Munuaispotilaiden antikoagulanttihoidon yleisimmät aiheet ovat samat kuin muilla antikoagulaatiohoitoa vaativilla potilailla, nimittäin eteisvärinä ja laskimotromboembolia. Pieni osa hemodialyysipotilaista käyttää antikoagulanttia hoidossa tarvittavan veritien ylläpitämiseksi (Phelan ym. 2011).

Munuaispotilaan antikoagulaatiohoitoa harkittaessa on huomioitava myös potilaan muut sairaudet sekä niihin liittyvä, erityisesti vuotoriskiin vaikuttava lääkitys sekä mahdolliset lääkeaineinteraktiot. Pitkäkestoisessa hoidossa on muistettava toistuva antikoagulaatiohoidon arviointi potilaan ikääntyessä, munuaisten vajaatoiminnan edetessä äkillisesti tai pidemmän ajan kuluessa, potilaan saadessa uusia sairauksia tai tehtäessä muita lääkemuutoksia.

Varfariini

Munuaispotilaiden antikoagulaationa on perinteisesti käytetty varfariinia, vaikka sen hyödystä tai optimaalisesta INR-tavoitteesta tässä potilasryhmässä ei ole kattavaa näyttöä. Varfariinin farmakokinetiikkaan ja annosteluun vaikuttavien geenien (CYP2C9, VKORC1) genotyypeistä riippumatta munuaisten toimintataso vaikuttaa tarvittavaan varfariiniannokseen (Limdi ym. 2009). Usein munuaispotilaat tarvitsevat tavanomaista pienempiä annoksia. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tiedetään olevan tavanomaista suurempaa vaihtelua INR-arvoissa (Limdi ym. 2009, Phelan ym. 2011). On suositeltu, että munuaispotilaan varfariinihoidossa INR-arvoa seurataan tavanomaista tiheämmin ja että hoidon suunnittelusta vastaisi kyseiseen hoitoon perehtynyt yksikkö.

Näyttö varfariinin hyödystä on osin ristiriitaista. Hemodialyysipotilailla eteisvärinän varfariinihoitoon on todettu liittyneen noin kaksinkertainen sekä iskeemisen että hemorragisen aivohalvauksen riski verrattuna niihin, joilla antikoagulaatiohoitoa ei ollut käytössä. Aivohalvausriski oli suurin niillä potilailla, joiden INR-tasoa ei seurattu. Varfariinin käyttöön liittyvä aivohalvausriskin suureneminen oli vähäisintä niillä potilailla, joilla oli suurin aivohalvausriski CHADS₂-pisteytyksen mukaan (Chan ym. 2009). Tämän mukaan vain ne hemodialyysipotilaat, joilla on suurin aivohalvausriski, voisivat hyötyä varfariinihoidosta. Toisessa dialyysipotilastutkimuksessa varfariinihoito ei vähentänyt iskeemisen aivohalvauksen esiintyvyyttä merkittävästi (Phelan ym. 2011).

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaan hemodialyysipotilaiden varfariinin käyttöön liittyi kaksinkertainen vakavien vuotojen riski verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät käyttäneet varfariinia. Vuodoista 10–80 % tapahtui INR:n ollessa yli hoitoalueen. Suurin osa verenvuodoista (yli 40 %) kohdistui suolistoon tai retroperitoneaalitilaan (Elliott ym. 2007). Tuoreen dialyysipotilastutkimuksen perusteella vakavan verenvuodon vuosittainen esiintyvyys oli samaa luokkaa riippumatta siitä, oliko varfariinihoitoa käytössä tai ei (8–10 %) (Phelan ym. 2011). Varfariinin käyttöön liittyvän vuotoriskin on todettu olevan sitä suurempi, mitä vaikeampi munuaisten vajaatoiminta on (Falgá ym. 2007).

Varfariinihoidon katsotaan lisäävän riskiä pehmytosien kalkkeutumiselle. Dialyysipotilaiden varfariinihoitoon on liitetty suurentunut riski verisuonten ureemiselle arteriopatialle (kalsifylaksia) sekä aorttaläpän kalkkeutumiselle. Kalsifylaksiaan liittyy huono ennuste. (Yang ym. 2010).

Tutkimustulosten ollessa näin ristiriitaisia tarvitaan huolellinen potilaan yksilöllisen kokonaisriskin arviointi varfariinihoitoon liittyvien hyötyjen ja haittojen punnitsemiseksi. Varfariinihoitoa puoltavia tilanteita ovat tekoläppien lisäksi esimerkiksi aiempi tromboembolia, antifosfolipidivasta-ainesyndrooma ja mitraalistennoosi (Yang ym. 2010). Potilaskohtaisesti punnitaan, ylittääkö arvioitu tukosriski arvioidun vuotoriskin.

Pienimolekyylinen ja fraktioimaton hepariini

Pienimolekyyliset (LMW) hepariinit kumuloituvat munuaisten vajaatoiminnassa. Lääkkeiden tehosta tai vaikuttavuudesta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla on vain vähän näyttöä, koska tutkimuksista on yleensä suljettu pois merkittävää munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (Harder 2011). Meta-analyysin mukaan LMW-hepariinien käyttöön standardiannoksilla liittyy 2–3-kertainen vuotoriski vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Lim ym. 2006). Yleisohjeena on, että vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa LMW-hepariinin annosta pienennetään. Anti-fXa-pitoisuutta seurataan herkästi tarvittaessa myös lievemässä munuaisten vajaatoiminnassa (Harder 2011).

Fraktioimaton hepariini ei kumuloidu munuaisten vajaatoiminnassa. APTT-tavoitetaso on sama kuin muillakin potilailla ja usein pienempi annostelu voi olla riittävä hoitotasolle pääsemiseksi (Harder 2011).

Fondaparinuksi

Fondaparinuksi eliminoituu munuaisten kautta ja lääkkeen puhdistuma hidastuu jo lievässä munuaisten vajaatoiminnassa. Vuotoriskin on todettu lisääntyvän sitä enemmän, mitä vaikeampi munuaisten toimintahäiriö on (Harder 2011). Fondaparinuksi on vasta-aiheinen vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ja annostelua tulee vähentää jo

keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Uudet antikoagulantit

Dabigatraani kumuloituu munuaisten vajaatoiminnassa. Lääkkeen puoliintumisaika pitenee myös suhteessa munuaisten toimintatasoon ja on vaikeassa vajaatoiminnassa kaksinkertainen terveisiin verrattuna (Stangier ym. 2010). Dabigatranin käyttö on vasta-aiheista, jos munuaisten toimintahäiriö on vaikea ja tätä lievemmissä tapauksissa suositellaan annoksen pienentämistä (Harder 2011).

Rivaroksabaani erittyy myös osittain munuaisten kautta ja sen plasmapitoisuus lisääntyy sitä enemmän, mitä vaikeampi munuaisten vajaatoiminta on. Lääkkeen puoliintumisaika on vain vähän pidentynyt munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (Kubitza ym. 2010).

Apiksabaani eliminoituu osittain munuaisten kautta (Raghavan ym. 2009). Rivaroksabaanin tai apiksabaanin käyttö potilaalla, jolla on vaikea vajaatoiminta, vaatii harkintaa, eikä käyttöä suositella lainkaan, jos eGFR on alle 15 ml/min/(1.73m²). Munuaisten vaikeaa vajaatoimintaa sairastavat potilaat on poissuljettu dabigatranin, rivaroksabaanin ja apiksabaanin tehoa ja turvallisuutta selvittäneistä tutkimuksista, joten lääkkeiden vaikutusta tässä potilasryhmässä ei voida arvioida.

Helena Kastarinen

LT

Tutkijalääkäri, Fimea

Mika Kastarinen

LT, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri

Ylilääkäri, Fimea

KIRJALLISUUTTA

Chan KE, ym. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2223–33.

Coresh J, ym. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038–47.

Elliott MJ, ym. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 433–40.

Harder S. Renal profiles of anticoagulants. *J Clin Pharmacol* 2011, epub ahead of print. DOI: 10.1177/0091270011409231. PMID: 21610202.

Iseki K, ym. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44: 1086–90.

Kubitza D, ym. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 703–12.

Lee M, ym. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c4249, DOI: 10.1136/bmj.c4249.

Levey AS, ym. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089–100.

Lim W, ym. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673–84

Limdi NA, ym. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 912–21.

Parikh AM, ym. Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a population-based perspective. *Am J Kidney Dis* 2011, DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.06.021.

Phelan PJ, ym. Warfarin use in hemodialysis patients: what is the risk. *Clin Nephrol* 2011; 7: 204–11.

Raghavan N, ym. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 74–81.

Reinecke H, ym. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 705–11.

Stangier J, ym. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 259–68.

Tveit DP, ym. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1011–17.

Vazquez E, ym. Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants. *Int J Cardiol* 2003; 87: 135–9.

Yang F, ym. Warfarin in haemodialysis patients with atrial fibrillation: what benefit? *Europace* 2010; 12: 1666–72.

Zhang QL ja Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies. *BMC Public Health* 2008; 8: 117, DOI: 10.1186/1471-2458-8-117.