

## Viimeisimpiä kuulumisia lääkerintamalta

Anestesiologian ja tehohoidon saralla työskentelevän lääkärin työnkuva laajenee laajenemistaan. Näkökulman on hypittävä yli oman erikoisalan raja-aitojen. Siksipä tälläkin kertaa oli varaa mistä valita. Valintaan eivät voineet olla vaikuttamatta allekirjoittaneen mielenkiinnon kohteet, mutta katsantokanta pyrittiin pitämään tiukan kliinisenä.

### Peroraaliset tromboosiprofylaksiavalmisteet

TROMBOOSIPROFYLAKSIA ON JO PITKÄÄN ollut anestesiologioiden keskuudessa kuuma peruna, eikä se näytä jäähtyvän vieläkään: uuden peroraalisen valmisteiden tuloa on odotettu edellisen flopattua maksasivuvaikutuksiin. Erikssonin työryhmiin näyttää antautuneen asialle ja on vajaan vuoden sisällä julkaissut aiheesta kaksi RCT-työtä lupaavien tuloksin.

Molemmat työt ovat tutkimusasetelmaltaan samankaltaiset – myös potilasryhmän suhteen – vaikkakin jälkimmäisessä työssä hienosäätöä määritelmien tarkkuuden ja tutkimuksen suorittamisen suhteen oli selvästi tehty. Ensimmäisessä työssä vertailtiin subkutaanisesti annosteltavan enoksapariinin ja peroraalisesti annosteltavan suoran trombiini-inhibiittorin, dabigatraani eteksilaatin tehoa ja turvallisuutta lonkkaproteesileikkauksen jälkeisessä trombiprofylaksiassa. Toisessa työssä enoksapariinin haastaja taas oli peroraalisesti annosteltava suora faktori Xa -inhibiittori, rivoksabaani.

Dabigatraani eteksilaatti -työssä potilaat randomoitiin kolmeen ryhmään, joista yksi hoidettiin dabigatraani eteksilaatilla 220 mg kerran päivässä (aloitus peroraalisesti puolikkaalla annoksella 1–4 h postoperatiivisesti), toinen 150 mg kerran päivässä (samoin aloitus puolikkaalla annoksella 1–4 h postoperatiivisesti ja kolmas subkutaanisesti annostellulla enoksapariinilla (40 mg kerran päi-

vässä, aloitus operaatiota edeltävänä iltana). Hoitoa jatkettiin 28–35 päivää. Tehon suhteen primaarit päätemuuttajat olivat venografisesti tai oireiden perusteella todetut laskimotromboembo-liat (SLT) tai symptomaattinen keuhkoembolia ja kuolema mistä tahansa syystä hoitoaikana. Turvallisuuden suhteen primaari päätemuuttaja oli hoidon aikaiset vuototapahtumat.

Tutkimukseen osallistui 3494 potilasta, joista 2651 analysoitiin (880 dabigatraani eteksilaatti 220 mg -ryhmä vs. 874 dabigatraani eteksilaatti 150 mg -ryhmä vs. 897 enoksapariiniryhmä). Suurin syy potilaiden poissulkemiseen analyysistä oli puutteellinen venografinen tutkimustieto. Primaarin tehopäätemuuttujan suhteen dabigatraani eteksilaatti ei kummallakaan annoksella ollut tilastoanalyysissä sen huonompi kuin enoksapariini, vaikka 150 mg -ryhmässä päätetapahtumia oli enoksapariiniryhmää enemmän (enoksapariiniryhmä 6,7 % vs. dabigatraani eteksilaatti 220 mg -ryhmä 6,0 % vs. dabigatraani eteksilaatti 150 mg -ryhmä 8,6 %). Vuotojen suhteen ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (enoksapariiniryhmä 1,6 % vs. dabigatraani eteksilaatti 220 mg -ryhmä 2,0 % vs. dabigatraani eteksilaatti 150 mg -ryhmä 1,3 %).

Rivoksabaanityössä vertailtiin peroraalisesti annosteltavan rivoksabaanin (10 mg kerran päivässä 6–8 h postoperatiivisesti aloitettuna) ja subkutaanisesti annosteltavan enoksapariinin (40 mg kerran päivässä, aloitus 12 h leikkausta edeltävästi ja jatko 6–8 h haavan sulusta) tehoa ja turvalli-

suutta. Potilaat randomoitiin ennen leikkausta rivoksabaani- ja enoksapariiniryhmiin. Erilaisesta annostelutavasta johtuen luotettavan sokkouttamisen mahdollistamiseksi potilaat saivat ryhmästä riippuen myös placebotabletteja tai -injektioita. Hoitoaika oli 35 vuorokautta. Päätemuuttujat olivat edellisen tutkimuksen kaltaiset. Tehon suhteen primaaristi huomioitavia päätetapahtumia olivat syvä laskimotukos (SLT) (oireiset SLT:t sekä oireettomilla bilateraalissa venografiassa todetut SLT:t), non-fataali keuhkoembolia sekä kuolema mistä tahansa syystä 36 postoperatiivisen päivän aikana. Turvallisuuden suhteen primaari päätetapahtuma oli hoidon aikainen merkittävä vuoto (fataali vuoto, kriittisen alueen / elimen vuoto kuten retroperitoneaalinen, intrakraniaalinen, intraokulaarinen ja intraspinaalinen vuoto sekä vuoto, joka vaati reoperaation tai Hb-lasku >20 mg/l tai vuoden korvaus vaati 2 punasoluyksikköä tai enemmän).

Tutkimukseen osallistui 4591 potilasta, joista 3153 analysoitiin tehon suhteen ja 4433 turvallisuuden suhteen. Demografisesti ja analyysistä poissulkuun johtaneiden syiden osalta ryhmät olivat yhteneväiset. Tulokset tehon suhteen olivat selvät: primaarisia päätetapahtumia oli rivoksabaaniryhmässä tilastollisesti merkittävästi vähemmän (1,1 % vs. 3,7 %,  $P < 0,001$ ) kuten myös sekundaarisia päätetapahtumia (0,2 % vs. 2,0 %,  $P < 0,001$ ). Turvallisuuden suhteen tilastollisesti merkittävää eroa ei saatu, mutta viitettä hivenen suuremmasta vuotoherkkyydestä rivoksabaaniryhmässä oli nähtävissä (0,3 % vs. 0,1 %,  $P = 0,18$ ).

Näyttää siis siltä, että meillä on käsiemme ulottuvilla käypiä peroraalisia tromboosiprofylaksia- valmisteita, joiden laajempi käyttöönotto lienee vain ajan kysymys. Luultavasti niin lääkärit kuin potilaat ottavat innolla käyttöön uuden lääkevalmisteeseen, jonka annostelu on entisiä huomattavasti miellyttävämpi. Toivottavasti tutkimusintoa riittää myös kyseisten antikoagulanttien validien monitorointimenetelmien kehittämiseen ja toivottavasti SSAI pystyy huomioimaan myös tämän tyyppiset valmisteet uusissa tulevilla puudutussuosituksissaan.

Eriksson BI, Dahl OE, Rosevecher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949–956.

Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar A, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *NEJM* 2008; 358(26): 2765–2775.

## **Novo-Seven® -valmisteiden käyttökelpoisuus ICH-potilaille**

AIVOJENSISÄINEN VERENVUOTO (ICH) on hankaloitoinen, vaikeasti hallittava ja seuraamuksiltaan usein tuhoisa. ICH:aan liittyy korkea mortaliteetti ja suurin osa eloonjääneistä jää vaikeasti vammautuneeksi. Hematooman kasvua on todettu tapahtuvan yli puolella ensimmäisten kolmen tunnin aikana oireiden alusta ja kasvun on todettu olevan selvä itsenäinen riskitekijä menehtymisen ja vammautumisen suhteen. Aiemmissä tutkimuksissa aktivoitu rekombinantti faktori VII -valmiste (NovoSeven®) on todettu vähentävän hematooman kasvua ja parantavan potilaiden ennustetta. Viime toukokuun NEJM:ssa julkaistun FAST-tutkimuksen tulosten odotettiin vahvistavan aiempien tutkimusten tulokset, mutta kaikkien pettymykseksi toisin kävi:

FAST (The Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke -trial) -tutkimus oli randomoitu, kaksoissokkoutettu, plasebokontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimukseen osallistui 841 ICH-potilasta, joiden ICH oli todennettu CT -tutkimuksessa. Potilaat randomoitiin kolmeen ryhmään, joista yksi sai placeboa, toinen rFVIIa 20 µg/kg ja kolmas rFVIIa 80 µg/kg neljän tunnin sisällä oireiden alusta. Tutkimuslääke annettiin kertaalleen. Protokollaan kuuluivat CT-kontrollitutkimukset 24 h ja 72 h kuluttua lääkkeen annosta. Potilaan kliininen arviointi suoritettiin randomointivaiheessa, 1 h ja 24 h lääkkeen annosta sekä toisena, kolmantena, 15. ja 90. päivänä vuodosta. Primaari päätetapahtuma oli huono toipuminen 90 päivää aivoverenvuodosta modified Ranking Scorella (mRS) arvioituna (vaikea-asteinen vammautuminen mRS 5 tai kuolema mRS 6).

841 osallistuneesta potilaasta 821 sai tutkimuslääkkeen. Demografisesti ryhmät olivat yhteneväiset, mutta molemmissa rFVIIa-ryhmissä oli potilaita, joilla oli yleisemmin IVH-komponenttia, EKG:ssa LVH ja GCS 6–8 kuin placeboryhmäläisillä. Koko tutkimusryhmässä GCS-mediaani oli 14, NIHSS-scoren keskiarvo 13 ja ICH-volyymien keskiarvo 23,2 ml. Hoito rFVIIa 80 µg/kg:lla johti tilastollisesti merkittävään hematooman kasvun vähenemiseen: ICH:n kasvu oli 26 % placeboryhmässä, 18 % rFVIIa 20 µg/ml -ryhmässä ( $P = 0,09$ ) ja 11 % rFVIIa 80 µg/ml -ryhmässä ( $P < 0,001$ ). Tästä huolimatta eroja potilaiden toipumisessa ei havaittu (huono toipuminen 24 % placeboryhmässä, 26 % rFVIIa 20 µg/ml -ryhmässä ja 29 % rFVIIa 80 µg/ml -ryhmässä).

Ei näytä NovoSeven®:sta olevan ICH-potilaiden pelastajaksi. Toivottavasti tästä ei kuitenkaan lan-  
nistuta, vaan tutkimustyö tämän potilasryhmän  
ennusteen parantamiseksi jatkuu entistä kiivaam-  
pana.

Mayer SA, Brun NC, Begtrup KM, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *NEJM* 2008; 358(20): 2127–2137.

## Vasopressiini ja terlipressiini septisen sokin hoidoksi – vaikka dobutamiinin turvin?

VIIME VUOSINA VASOPRESSIINIIN ja sen synteet-  
tiseen analogiin, terlipressiiniin on ladattu suu-  
ria odotuksia septisen sokin aiheuttaman kar-  
diovaskulaarisen kollapsin hoidossa. Alkuvuoden  
Intensive Care Medicinessä julkaistiin review-ar-  
tikkeli kyseisestä aiheesta, josta mielestäni kaikki  
oleellinen tulee ilmi lähtien fysiologisista ja farma-  
kologisista perusteista päätyen käytännön neuvoi-  
hin.

Jos edellisen artikkelin sävy oli positiivinen ky-  
seisten lääkeaineiden laajentuvan käytön suhteen,  
ei tämän vuoden helmikuun BJA:ssa(kaan) jul-  
kaistu artikkeli tätä allekirjoita: vasopressiinin ja  
terlipressiinin vähentäessä sydämen minuuttivir-  
tausta ja systeemistä hapentarjontaa (edellisessä  
artikkelissa lueteltiin sivuvaikutuksina myös va-  
sokonstriktio sepelvaltimoissa, pulmonaali- ja in-  
testinaaliverenkierrossa sekä iskeemiset iholee-  
siot), pyrittiin DOBUPRESS-tutkimuksessa ongel-  
ma kompensoimaan dobutamiinilla. Tutkimuk-  
sessa testattiin septisessä sokissa olevilla potilailla,  
pystyykö dobutamiini-infuusio kumoamaan terli-  
pressiiniiniboluksen aiheuttaman sekoittuneen laski-  
moveren happisaturaation laskun.

Kyseessä oli RCT-tutkimus, jossa 60 septisessä  
sokissa olevaa, noradrenaliini-infusiota (riittä-  
väksi katsotun nesteresuskitaation jälkeinen nor-  
adrenaliinitarve  $\geq 0,9$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , MAP tavoite 70  
mmHg) tarvitsevaa potilasta randomoitiin kol-  
meen ryhmään, joista ensimmäistä ryhmää hoi-  
dettiin pelkällä noradrenaliini-infusiolla, toista  
noradrenaliini-infusiolla ja yhdellä terlipressii-  
niboluksella (1 mg) ja kolmatta noradrenaliini-in-  
fuusiolla ja yhdellä terlipressiiniiniboluksella (1 mg),  
jota seurasi dobutamiini-infuusio (infuusionope-  
us määräytyi  $\text{SvO}_2$  perusteella, tavoitteena  $\text{SvO}_2$

laskun kumoutuminen). Tutkimuksessa seurattiin  
systeemisiä, pulmonaalisia ja regionaalisia hemo-  
dynaamisia muutujia.

Kuudestakymmenestä potilaasta 59 analysoitiin  
yhden tippuessa pois poikettuaan noradrenaliinin  
vierottamisprotokollasta. Terlipressiiniiniryhmissä  
noradrenaliinin tarve MAP-tavoitteen saavuttami-  
seksi oli 4 h kohdalla merkittävästi kontrolliryh-  
mää vähäisempi (noradrenaliini-ryhmä 1,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$   
vs. noradrenaliini + terlipressiini -ryhmä 0,2  
 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  vs. noradrenaliini + terlipressiini + do-  
butamiini -ryhmä 0,17  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ,  $P < 0,001$ ). Ter-  
lipressiinin aiheuttaman  $\text{SvO}_2$ :n laskun kumoami-  
nen vaati kuitenkin dobutamiini-infuusion, jonka  
annos oli keskimäärin 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Mitään eri-  
tyisiä sivuvaikutuksia (takykardiaa tai TNI-pääs-  
töjä) reilu dobutamiini-infuusio ei aiheuttanut,  
mutta kirjoittajissa asia herätti syystäkin huolta.

Lange M, Ertmer C, Westphal M. Vasopressin vs. terlipressin in the  
treatment of cardiovascular failure in sepsis. *ICM* 2008; 34:821–  
832.

Morelli A, Ertmer C, Lange M, Dünser M, Rehberg S, Van Aken H,  
Pietropaoli P, Westphal M. Effects of short-term simultaneous infu-  
sion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock:  
the DOBUPRESS study. *BJA* 2008; 100(4):494–503.

## Lopuksi

MIELENKIINTOISIA ARTIKKELEITA olisi vielä lukui-  
sia (onpa BJA julkaissut heinäkuussa kattavan pa-  
ketin kivun hoidosta – BJA 2008; 101(1)), mutta  
olen tainnut ylittää varatun palstatilan jo monin-  
kertaisesti. En kuitenkaan malta olla vielä mainit-  
sematta lyhyesti tuloksia Kellyn ja kumppaneiden  
meta-analyysistä: varjoainenefropatian ehkäisyssä  
N-asetyylikysteiniin (valitettavasti vain yhdessä  
analyysissä mukana olleista tutkimuksista asetyy-  
likysteiniin oli annettu suonen sisäisesti) näyttää  
olevan tehokkain (verrattuna pelkkään nesteytyk-  
seen, teofyllamiiniin, fenoldopamiin, dopamii-  
niin, iloprostiin, statiineihin, furosemidiin ja man-  
nitoliin) ja samalla halpa, helposti saatavilla oleva  
ja varsin turvallinen valmiste.

Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-  
analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced  
nephropathy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 284–294.

Eija Junttila  
erikoislääkäri, apulaisopettaja  
OYS, OY  
eija.junttila[at]oulu.fi