



**Hannu Kokki**  
professori, ylilääkäri  
ISY, anestesiologia ja tehohoito  
KYS, anestesia ja leikkaustoiminta  
hannu.kokki[a]kuh.fi

**Maija Koljonen**  
proviisori  
KYS, apteekki  
maija.koljonen[a]kuh.fi

# Varfariini-vaikutuksen kumoaminen lonkkamurtumapotilaille

Kirjoittajat selvittivät suomalaisia hoitokäytäntöjä lonkkamurtumapotilaiden hoidossa kyselytutkimuksen avulla.

**S**uomessa hoidetaan vuosittain yli 7 000 lonkkamurtumapotilasta. Lonkkamurtumien insidenssi kääntyi laskuun muutama vuosi sitten, mutta väestön ikäännytyksessä niiden absoluuttinen lukumäärä lisääntyy. Lonkkamurtumapotilaiden keski-ikä on nykyisin 75 vuotta. Yli 50-vuotiaista naisista 4/1 000 ja miehistä 2/1 000 saa vuosittain lonkkamurtuman, 75-84-vuotiailla lonkkamurtumien insidenssi on kaksin-kolminkertainen, ja 85 vuotta täyttäneistä naisista 30/1 000 ja miehistä 20/1000 saa lonkkamurtuman (1). Uusimpien suositusten mukaan lonkkamurtuma pitäisi leikata 36 tunnin kuluessa vamman tapahduttua. Aikaisella leikkauksella pyritään välttämään pitkittyneeseen vuodelepoon liittyvät haittavaikutukset, keuhkokuume, makuuhaavat yms. Yleisin syy leikkauksen viivästy-miseen yli 36 tuntia on lääketieteellisten tilojen stabioloinnin aiheuttama viive (2).

Iäkkäiden potilaiden hoito on haaste terveydenhoitojärjestelmälle. Suomalaisista 70 vuotta täyttäneistä joka kymmenes käyttää varfariinia. Käyttö on yleisintä 85 vuotta täyttäneiden

ryhmässä, samassa ikäryhmässä, jossa myös lonkkamurtumien insidenssi on korkein. Iäkkäillä potilailla varfariinin yleisin käyttöaihe on eteisvärinästä liittyvien tromboembolioiden esto (3). Eteisvärinässä varfariini-hoidon aikana INR-arvon tavoitetaso on 2,0-3,0, mutta joka seitsemännellä potilaalla INR-arvo on hoitotasoa korkeampi (4). Rungas varfariinin käyttö on haaste lonkkamurtuman hoitoa ajatellen, sillä korkea INR-arvo lisää murtumaan ja leikkaukseen liittyvää verenvuotoriskiä. Samoin lannepistoa pidetään vasta-aiheisena, jos INR-arvo on koholla, joten ennen selkäpuudutuksessa tehtävää leikkausta INR arvon toivotaan olevan hoitoalueen alapuolella.

Lonkkamurtumapotilaan parasta anestesiamenetelmää ei ole osoitettu. Yleisanestesia ja kertapistolla toteutettu spinaalipuudutus lie-nevät tasavertaisia (5), spinaalipuudutuksessa on vain muistettava käyttää kohtuullisen pientä puuduteannosta. 75-vuotias puuttuu puolta pienemmällä annoksella kuin nuori aikuinen. Spinaalipuudutuksen turvallisuutta voinee lisätä

kestopuudutuksella, neulan kautta voi pistää minispinaali-annoksen, ja jos puutuminen jää vajaaksi tai leikkaus pitkittyä, puudutusta voi täydentää pienillä lisäannoksilla (6).

### Kyselytutkimus Suomen sairaaloissa

Selvittääksemme suomalaisia hoitokäytäntöjä lonkkamurtumapotilaiden hoidossa teimme syyskesällä 2012 kyselytutkimuksen, jonka lähetimme sähköpostitse kaikkien Suomen yliopistollisten ja keskussairaaloiden anestesiylläkääreille (n=27). Vaikka kyselytutkimus ei olisi edellyttänyt eettisen toimikunnan kannanottoa, haimme sille Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettisen toimikunnan puoltavan lausunnon (no. 60/2012) varmistaaksemme mahdollisuuden julkaista tulokset myös kansainvälisissä tiedejulkaisuissa.

Kyselyssä esitimme potilasskenaarion: kotona asuva 75-vuotias potilas, jonka paino on 75 kg ja pituus 167 cm ja jolla on käytössä eteisvärinäin varfariini-hoito. Potilas on ottanut edellisen varfariini-annoksen 20 tuntia aikaisemmin ja hänen INR-arvonsa on 3,0. Potilaan Hb on 115 g/l ja hkr 0,33. Kysyimme, kuinka sairaalassa menetellään, jos leikkaukelpoisuutta ei rajoita muu kuin tuo korkea INR-arvo ja eroaisiko hoito jos potilaalla olisi myös täyden tarvetta. Kyselyssä oli joukko valmiita vastausvaihtoehtoja ja osaan kysymyksistä pyydettiin vapaita vastauksia.

### Kyselytutkimuksen tulokset

Lähetimme sähköpostikyselyn 27 ylilääkärille ja saimme vastauksen kaikista 26 Manner-Suomen sairaalasta. Vastausprosentti oli 96 %.

Yhtä vastaajaa lukuun ottamatta kaikki ilmoittivat haluavansa INR-arvon 3,0 alemmaksi ennen leikkausta, ja yksi vastaaja ilmoitti INR-arvon vaikuttavan valittuun anestesia-annokseen. INR-arvoksi ennen leikkausta toivottiin yleisimmän arvoa 1,7 (n=9) tai 1,8 (n=7), viisi vastaajaa olisi edennyt leikkaukseen INR-arvolla 1,6 ja viisi arvolla 1,9.

Kysymykseen millä menetelmällä INR-arvo olisi laskettu tavoitellulle tasolle, normovoleemiselle potilaalle olisi annettu K-vitamiinia 20 (77 %) sairaalassa, protrombiinikompleksi-konsentraattia (PCC) 19 (73 %) ja jääplasmaa 7 (27 %) sairaalassa. Yleisin hoitomenetelmä olisi ollut K-vitamiinin ja PCC valmisteen käyttö (n= 11, 42 %). Pelkästään PCC-valmistetta ja pelkästään K-vitamiinia olisi annettu neljässä sairaalassa, samoin kuin kaikkia kolmea, PCC-valmistetta, jääplasmaa ja

K-vitamiinia. Kahdessa sairaalassa potilas olisi saanut vain jääplasmaa, ja yhdessä sairaalassa K-vitamiinia ja jääplasmaa.

Jos potilaalle olisi annettu K-vitamiinia, yleisin annostelu olisi ollut 1-3 mg (n=16), neljässä sairaalassa sitä olisi annettu 5-10 mg. Kahta sairaalaa lukuun ottamatta K-vitamiini olisi annettu joko suun kautta tai laskimonsisäisesti, ei lihakseen. Niissä sairaaloissa, joissa normovoleeminen potilas olisi saanut jääplasmaa, annos olisi ollut 400 ml (kaksi pussia) neljässä ja 400-800 ml (kahdesta neljään pussia) kolmessa sairaalassa. PCC-valmistetta olisi annettu yleisimmin joko 40 (n=6) tai 60 ml (n=5), yhdessä sairaalassa annos olisi ollut 20 ml, neljässä 80 ml ja yhdessä 110 ml.

Jos potilaalla olisi ollut myös täyden tarvetta, puolet kyselyyn vastanneista sairaaloista olisi käyttänyt täytönesteinä jääplasmaa.

**Yleisin syy leikkauksen viivästymiseen yli 36 tuntia on lääketieteellisten tilojen stabiloinnin aiheuttama viive.**

Seitsemässä sairaalassa oli hoito-ohje, jota pystyi käyttämään joko suoraan tai soveltaen kyselyssä kuvattuihin potilastapauksiin.

Anestesiamenetelmänä olisi käytetty kertapistolla toteutettua spinaalipuudutusta 22 sairaalassa ja yleisanestesiaa neljässä sairaalassa. Yleisanestesian sijaan kahdessa näistä olisi käytetty kertapistolla toteutettua spinaalipuudutusta, jos potilaan INR-arvo ei olisi ollut koholla.

### Pohdinta

Uusien suositusten mukaan lonkkamurtuma pitäisi leikata 36 tunnin kuluessa vamman tapahtuttua (2). Aiempi suositus oli 48 tuntia, joka toteutui vuonna 2009 Pohjois-Savon sairaanhoitopiirissä >>

93,4%:ssa tapauksissa. Kuudessa Suomen sairaanhoitopiirissä vielä tätä suurempi osuus potilaista leikattiin kahden ensimmäisen vuorokauden aikana, mutta huolestuttavaa vuoden 2009 tilastoissa on se, että kuudessa Suomen sairaanhoitopiirissä joka viides tai jopa joka kolmas potilas joutui odottamaan leikkaukseen pääsyä yli kaksi vuorokautta (7). Toivottavasti tilanne on parantunut viidessä vuodessa.

Korkean INR-arvon spontaani palautuminen hoitotason alapuolelle vie useita päiviä. Niissä leikkauksissa, jossa leikkaukseen/vammaan liittyy verenvuodon vaara tai anestesian anto edellyttää hoitotasoa matalampaa INR-arvoa, osa varfariinin vaikutuksesta kannattaa kumota farmakologisesti.

**Anestesiamenetelmänä olisi käytetty kertapistolla toteutettua spinaalipuudutusta 22 sairaalassa ja yleisanestesiaa neljässä sairaalassa.**

Varfariini estää K-vitamiinista riippuvia hyytymistekijöitä. Kun potilaan maksan kyky muodostaa ja aktivoida hyytymistekijöitä on normaali, yli 90%:lla potilaista 3 mg:n K-vitamiinia i.v. laskee hoitoalueella olevan INR-arvon alle 1,7:ään seuraavan 12-18 tunnin kuluessa. Kun varfariinihoitoa jatketaan 24 tunnin kuluessa, kuluu kuitenkin 4 vuorokautta (keskiluku, vaihteluväli 2-11 vuorokautta) kunnes INR-arvo palautuu jälleen hoitotasolle, joten siltahoidon tarve on arvioitava potilaskohtaisesti (8). Pienempi annos, 1 mg, ja suun kautta annettuna ei ole yhtä tehokas, vaikka se olisi yhdistetty kahden vuorokauden varfariini-taukoon. Tällä hoitomenetelmällä INR-arvo saadaan laskemaan toivotulle tasolle vain joka kolmannella potilaalla, joten yksinään 1 mg K-vitamiinia on liian pieni annos, mutta se kannattaa liittää muuhun hoitoon (9).

Jääplasma sisältää K-vitamiinista riippuvia hyytymistekijöitä keskimäärin 70-90% (vaihteluväli 45-108%) plasman fysiologisesta pitoisuudesta. Antamalla jääplasmaa 1000 ml, viisi pussia, potilas saa eri hyytymistekijöitä 700-900 ky (10). Jääplasman käyttö ei ole ongelmatonta. Paitsi että 5 yksikön antaminen on kallista ja aikaa vievää, potilaalle aiheutuu merkittävä nestekuormitus. Hematokriitin laskiessa veren reologiset ominaisuudet muuttuvat ja sen hyytyminen heikkenee (11). Jääplasman käyttöä yksinomaisten menetelmänä korkean INR-arvon laskemiseksi ei voi suositella. Täyttöä tarvitsevalle potilaalle jääplasmaa voidaan antaa muun hoidon tukena.

Tehokkain, täsmällisin ja nopein tapa korjata aktiivisten K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden puutteesta johtuva hyytymishäiriö on antaa tarvittava määrä kaikkia neljää hyytymistekijää, FII, FVII, FIX ja FX sisältävää PCC-konsentraattia. PCC-valmisteiden vaikutus alkaa välittömästi kun se on ruiskutettu verenkiertoon ja vaikutus kestää 6-8 tuntia, FVII puoliintumisaika on 4-6 tuntia. Tuoreessa tutkimuksessa, jossa INR-arvo oli puolella potilaista 2,2-3,4, se saatiin laskemaan tasolle 1,2-1,6 antamalla vakioannos 1 000 ky PCC-valmistetta (12). Vakioannos PCC-valmistetta on helppo ja tehokas hoito sovellettavaksi myös lonkkamurtumapotilaille.

Kyselytutkimuksen perusteella suomalaiset hoitokäytännöt noudattavat hyvin viimeisintä tutkimustietoa ja suositeltuja hoitolinjoja. Mikään sairaala ei ilmoittanut enää odottavansa INR-arvon spontaania palautumista. Yleisin hoitomenetelmä koholla olevan INR-arvon laskemiseen oli matala-annoksen K-vitamiinin ja PCC-valmisteen yhteiskäyttö. K-vitamiini annetaan suomalaisissa sairaaloissa uusimpien suositusten mukaisesti joko laskimoon tai suun kautta. Ainoastaan kaksi sairaalaa ilmoitti jatkavansa lihaspistoksia. K-vitamiinin anto on edullinen menetelmä, mutta pelkän K-vitamiinin käyttöön liittyy ongelmia. Vaikka valtaosalla potilaista koholla oleva INR-arvo laskee 3 mg K-vitamiiniannoksen jälkeen 12-18 tunnin kuluessa turvalliselle tasolle, osa potilaista tarvitsee vielä toisen annoksen ja tällöin hoitoa ei ehdi toteuttaa 36-48 tunnin kuluessa. Hankalin haitta isompiin K-vitamiiniannoksiin liittyen on pitkä aika kunnes INR-arvo saadaan vakiintumaan uudelleen hoitotasolle. Ison K-vitamiiniannoksen jälkeen, 3 mg tai enemmän, potilas tarvitsee varfariinin rinnalle LMWH-hoidon viikoksi-kahdeksi.

Helpoin tapa laskea INR-arvo on antaa potilaalle PCC-valmistetta, ja näin meneteltiin tämän

kyselyn mukaan kolmessa neljästä suomalaisista sairaaloista jo syksyllä 2012. PCC-valmistetta käytettiin monessa sairaalassa suhteellisen isoja annoksia, mutta kolmasosa sairaaloista oli ottanut käyttöön suositellun 1000 ky/40 ml annostuksen. Jääplasmaa ilmoitti käyttävänsä normovoleemiselle potilaalle enää runsas neljäsosa sairaaloista. Käytetyt annokset olivat pieniä, yleisin annos oli 400 ml, jolloin potilas saa hyytymistekijöitä 300-350 ky, eli saman verran kuin niitä on 12-14 ml PCC-valmistetta. Kolme sairaalaa ilmoitti antavansa jääplasmaa ad 800 ml, joka vastaa K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden määrällä mitattuna vajaata 1-2 ampullia PCC-valmistetta. Normovoleemiselle potilaalle näin ison tilavuuden käyttö on kuitenkin haasteellista, infuusion antoon menee aikaa ja iäkkäälle potilaalle muodostuu ylinesteytyksen riski.

## Lopuksi

Yhteenvedon voidaan todeta, että suomalaisten anesthesiologien hoitokäytännöt ovat huomioineet uusimman tutkimustiedon. Tarpeettoman korkean INR-arvon takia lonkkamurtuman leikkausta ei lykätä; jos potilas on leikkauskelpoinen muun terveydentilansa puolesta ja jos leikkaussalilogistiikka sallii aikaisen leikkauksen, korkea INR-arvo saadaan laskemaan nopeasti halutulle tasolle. Kun lonkkamurtumapotilas tulee ensiapualueelle ja hänen INR-arvonsa on koholla, hänelle voidaan antaa 1 mg K-vitamiinia joko laskimoon tai suun kautta. Jos leikkaukseen pääsevän potilaan INR-arvo on edelleen korkea, hänelle voi antaa 20-40 ml:aa PCC-valmistetta. Puudutuksen voi pistää muutaman minuutin kuluttua, kun PCC-valmiste on annettu. ■

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.

## Viitteet

1. Korhonen N, Niemi S, Parkkari J, ym. Continuous decline in incidence of hip fracture: nationwide statistics from Finland between 1970 and 2010. *Osteoporos Int* 2013;24:1599-603.
2. National Hip Fracture Database 2013. <<<http://www.nhfd.co.uk/>>>
3. Virjo I, Mäkelä K, Aho J, ym. Who receives anticoagulant treatment with warfarin and why? A population-based study in Finland. *Scand J Prim Health Care* 2010; 28: 237-41.
4. Lehto M, Raatikainen R, Mäkyne H, ym. Eteisvärinän hoito Suomessa – FinFib-tutkimus. *SLL* 2011; 66: 3401-7.
5. White SM, Moppett IK, Griffiths R. Outcome by mode of anaesthesia for hip fracture surgery. An observational audit of 65 535 patients in a national dataset. *Anaesthesia* 2014; 69: 224-30.
6. Wasmuth CE, Roncagli G. Management of continuous spinal anesthesia for geriatric surgery. *Cleve Clin Q.* 1954; 21: 141-52.
7. PERFormance, Effectiveness and Cost of Treatment episodes. THL 2014 <<[www.thl.fi/fi\\_FI/web/fi/tutkimus/hankkeet/perfect/lonkkamurtuma/perusraportit](http://www.thl.fi/fi_FI/web/fi/tutkimus/hankkeet/perfect/lonkkamurtuma/perusraportit)>>
8. Burbury KL, Milner A, Snooks B, ym. Short-term warfarin reversal for elective surgery -- using low-dose intravenous vitamin K: safe, reliable and convenient. *Br J Haematol* 2011; 154: 626-34.
9. Steib A, Barre J, Mertes M, ym. Can oral vitamin K before elective surgery substitute for preoperative heparin bridging in patients on vitamin K antagonists? *J Thromb Haemost* 2010; 8: 499-503.
10. Theusinger OM, Baulig W, Seifert B, ym. Relative concentrations of haemostatic factors and cytokines in solvent/detergent-treated and fresh frozen plasma. *Br J Anaesth.* 2011; 106: 505-11.
11. Magee G, Peters C, Zbrozek A. Analysis of inpatient use of fresh frozen plasma and other therapies and associated outcomes in patients with major bleeds from vitamin K antagonism. *Clin Ther.* 2013; 35: 1432-43.
12. Varga C, Al-Touri S, Papadoukakis S, ym. The effectiveness and safety of fixed low-dose prothrombin complex concentrates in patients requiring urgent reversal of warfarin. *Transfusion.* 2013; 53: 1451-8.