

Petra Ijäs, Sami Curtze ja Anne-Mari Kantanen

Tehokas varhainen sekundaaripreventio aivoinfarktin ja ohimenevän aivoverenkiertohäiriön jälkeen

Aivoinfarktin ja TIA-kohtauksen jälkeen uusinta-aivoinfarktin riski on suuri: ilman hoitoa keskimäärin 10 % halvautuu kolmen kuukauden ja heistä suurin osa ensimmäisten 48 tunnin aikana. Uusiutumisriski riippuu aivoverenkiertohäiriön syystä ja riskitekijöistä; runsaat riskitekijät ja merkittävä suuren aivo- tai kaulavaltimon ahtauma suurentavat riskin jopa 30 %:iin kolmessa kuukaudessa. Nopealla syyn ja riskitekijöiden selvityksellä ja sekundaariprevention aloituksella kahdeksan kymmenestä aivoinfarktista voidaan estää. Tehokkaimmat varhaiset interventiot ovat antikoagulaatiohoito eteisvärinässä ja sydänperäisessä aivoemboliassa, oireisen kaulavaltimoahtauksen endarterektomia ja kaksoisverihiutale-eston aloitus. Antitromboottisen lääkityksen ja kaulavaltimokirurgian ajoituksen suhteen joudutaan tasapainottelemaan uusintatapahtuman ja verenvuodon riskin välillä, mihin tuoreet tutkimustulokset ovat tuoneet lisävalaistusta. Aivoinfarktin varhainen sekundaaripreventio on erittäin kustannusvaikuttavaa.

Aivoinfarktin ja ohimenevän aivoverenkiertohäiriön (TIA) jälkeen uusinta-infarktin riski on suuri, sillä ilman hoitoa reilu 10 % potilaista saa aivoinfarktin seuraavan kolmen kuukauden aikana ja lähes 40 % kymmenen vuoden aikana (1,2). Joka neljäs potilas saa verisuonitapahtuman, joutuu sairaalaan tai kuolee kolmen kuukauden seurannassa (1–3). Valtimosairauksien ehkäisyssä TIA:n tai aivoinfarktin sairastaneet potilaat kuuluvat selkeästi suuren riskin ryhmään; heillä on suurentunut riski sairastua spontaaniin aivoverenvuotoon, sydäninfarktiin ja muihin ateroskleroosin ilmentymiin; kumulatiivinen riski on yli 20 % seuraavan kymmenen vuoden aikana (2,4).

2000-luvulla havahduttiin siihen, että lievän aivoinfarktin ja TIA:n jälkeen uusintainfarktin riski on korkeimmillaan heti ensitapahtuman jälkeen (1,3). Suurin osa uusintainfarkteista tapahtuu 48 tunnin sisällä, minkä jälkeen riski tasaantuu vuoden aikana (3). Uusiutumisriskiin vaikuttavat verisuoniriskitekijöiden määrä sekä aivoverenkiertohäiriön etiologia. Riski on sitä

suurempi, mitä enemmän verisuoniriskitekijöitä potilaalla on: mikäli niitä on kuusi, 90 vuorokauden riski on 34 %, jos taas potilaalla ei ole tunnettuja riskitekijöitä, niin riski on vähäinen (3). Aivoinfarktin syistä suurin uusiutumisriski liittyy suurten kaula- ja aivovaltimoiden sairauksiin, kuten kaulavaltimoahtaukseen (5).

Varhainen diagnoosi ja hoidon aloitus oleellisia

Vielä vuosituhaten alussa TIA:n ja lievän aivoinfarktin saaneet potilaat tutkittiin kii-reettömästi ajanvarauspoliklinikoissa. Hoito-käytännön muutoksen toi sarja tutkimuksia, tärkeimpinä EXPRESS (6) ja SOS-TIA (7), jotka osoittivat nopean etiologian ja riskitekijöiden selvittämisen ja hoidon tärkeyden. Mikäli potilaat pääsivät arvioon 1–2 vuorokauden aikana TIA-kohtauksesta tai lievästä aivoinfarktista, uusintainfarktien määrä piene-ni 80 % (EXPRESS-tutkimuksessa 10,3 %:sta 2,1%:iin 90 vuorokaudessa). Uusi hoitokäytän-

TAULUKKO 1. Aivoinfarkti- ja TIA-potilaan päivystykselliset/kiireiset tutkimukset.

Tutkimus	Käyttöaihe ja mahdolliset löydökset	Huomioita
Perustutkimukset kaikille		
Pään TT/MK	Iskemian osoittaminen, kallonsisäisen verenvuodon poissulku, erotusdiagnoosiikka (kasvaimet, tulehdus)	Pään MK:n harkinta, jos nuori potilas, lievä tai epätyypillinen oire ja diagnoosi vaikuttaa oleellisesti hoitoon, takakierron oireiden erotusdiagnoosiikka (huimaus)
Kaulasuonten dopplerkaiku-kuvaus tai TT-angiografia/magneettikuvaus	Kaulavaltimon ahtauman/tukoksen poissulku (ateroskleroosi, trombi, dissekaatio)	TT/MK-angiografia, jos kaulasuonten kaiku-kuvaus ei diagnostinen, epäily $\geq 50\%$ ahtaumasta, vahva epäily dissekaatiosta (Hornerin oireyhtymä, kaulakipu), toistuva/voimistuva oire
Thoraxkuva	Sydämen vajaatoiminta ja laajentuma, kasvaimet	–
EKG	Eteisvärinä tai -llepatus, eteiskuormitus, akuutti / subakuutti / vanha sydäninfarkti, LVH, oikean puolen kuormitus	–
Laboratoriokokeet: perusverenkuva, CRP, K, Na, Krea/GFR, gluk, APTT, INR/TT%	–	Tarvittaessa TVK, D-dimeeri, TnT, BNP, CK, GT, ALAT, huumeseula, PLV
Lisätutkimukset tarvittaessa		
EKG-monitorointi, telemetria tai Holter 24–48 h	Jos epäily eteisvärinästä, sairaalahoitossa kaikille vähintään 24 tunnin EKG-monitorointi	–
Sydämen kaiku-kuvaus	Epäily endokardiitista tai sydämensisäisestä trombista	–
Aortan TT-angiografia tai magneettikuvaus	Epäily aortan dissekaatiosta	–
Lumbaalipunktio	Epäily vaskuliitista	–

APTT = aktivoitu osittainen tromboplastiini-aika; BNP = B-tyypin natriureettinen peptidi, PLV = puhtaasti laskettu virtsa; TnT = troponiini T; TVK = täydellinen verenkuva

tö vähensi sairaalahoitoa tarvetta ja hoitokuluja seuraavan kolmen kuukauden aikana (8). EXPRESS-tutkimuksen hoitokäytäntö vastasi varsin hyvin tämän päivän arviointia (**TAULUKKO 1**). Nopean arvion voi järjestää monin eri tavoin kunkin maan terveydenhuollon organisaatiosta riippuen. Suomessa TIA- ja aivoinfarkti-potilaat arvioidaan päivystyksellisesti kahteen viikkoon asti.

Sydänperäisen aivoinfarktin ja TIA:n sekundaaripreventio – millä lääkkeellä ja milloin hoidon aloitus on turvallista?

Eteisvärinä on yleisin sydänperäiselle aivoinfarktille ja TIA:lle altistava sydänsairaus. Kohtauksittaisen eteisvärinän diagnostiikan

vaikeuden vuoksi sydänperäinen aivoembolia on todennäköisesti alidiagnosoitu aivoinfarktin aiheuttajana. Eteisvärinän aktiivinen etsiminen on tarpeen, sillä jopa 12 % potilaista saa uuden embolian kahden viikon aikana ensioireesta (9). Muita sydänperäisen aivoembolian syitä ovat mekaaninen tekoläppä, sydäninfarktin jälkitilana tai sydämen vajaatoimintaan liittyen kehittynyt sydämen vasemman kammion trombi, dilatoiva kardiomyopatia, endokardiitti, eteisväliseinän sulkeutumaton soikea ikkuna, hiippaläpän ahtauma ja kasvaimet (10). Näiden havaitsemiseksi sydämen kaiku-kuvausta suositellaan ainakin nuorille (tavallisesti alle 60-vuotiaille), vahvassa sydänperäisen embolian epäilyssä tai mikäli aivoinfarktin syy jää epäselväksi.

Sydänperäisen aivoembolian sekundaaripreventio toteutetaan antikoagulaatiohoidolla

TAULUKKO 2. Aivoinfarktin ja TIA:n sekundaaripreventiotoimien teho.

Riskitekijä	Suhteellinen riskin vähenemä (RRR) ¹	NNT ²
Nopea arvio (ns. TIA-poliklinikka)	80 %	12
Antikoagulaatiohoito eteisvärinässä		
Varfariini vs ASA	67 %	12
Abiksabaani vs ASA ³	57 %	48
Kaulavaltimokirurgia ⁴	44 %	26
Antitromboottinen lääkitys		
ASA-klopidogreeli (vs ASA)	29 %	38
ASA-dipyridamoli (vs ASA)	15 %	53
Klopidogreeli (vs ASA)	10 %	62
ASA (vs lume)	13 %	100
Tupakoinnin lopettaminen	33 %	43
Verenpainelääkitys	28 %	45
Kolesterolilääkitys (suuriannoksinen)	16 %	53

¹Lääkehoidon kohdalla luvut laskettu yhden vuoden hoitoa kohden, mikäli intervention kesto tätä pidempi.

²Number needed to treat = potilasmäärä, joka on hoidettava, jotta yksi aivoinfarkti estyy.

³Luvut AVERROES-tutkimuksesta, jossa apiksabaani tai ASA potilailla, jotka eivät pystyneet käyttämään varfariinia (11).

⁴Riippuu leikkauksen viiveestä, tässä mikäli leikkaus tehdään kahden viikon aikana. Päivitetty viitteestä (12).

(**TAULUKOT 2 ja 3**). Kliinikon mieltä painaa usein kysymys, millä valmisteella ja milloin hoito on turvallista aloittaa ajatellen uusiutumiseriskistä tai infarktin hemorragista transformaatiota, joka sydänperäisessä etiologiassa on muita tavallista. Antikoagulantin valinnassa ratkaisee etiologia: kun kyse on ei-läppäperäisestä eteisvärinästä ja aivoinfarktin estosta, suorat antikoagulantit (dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani) ovat vähintään yhtä tehokkaita ja keskushermoston vuotoriskin kannalta turvallisempia kuin varfariini (13,14). Valmisteiden välillä ei ole merkittäviä eroja tehossa ja turvallisuudessa. Mikäli ei voida käyttää antikoagulaatiohoitoa, voidaan suuren aivoinfarktiriskin potilaalla harkita eteiskorvakkeen sulkua (13). Muissa sydänperäisissä etiologioissa käytetään antikoagulaationa varfariinia tai harvemmin pienimolekyylisellä hepariinia, koska tutkimusnäyttöä suorien antikoagulanttien käytöstä ei näissä etiologioissa ole (10).

Milloin antikoagulaatio olisi sitten turvallista aloittaa? Päätös joudutaan useimmiten tekemään yksilöllisesti potilaan verenvuotoriskin vaikuttavat muut sairaudet ja lääkitykset sekä aivoinfarktin laajuus ja hemorragisoituminen huomioiden. Euroopan kardiologiyhdistys on ehdottanut potilaan kliiniset ominaisuudet ja

aivoinfarktin vaikeuden huomioivaa algoritmia päätöksenteon tueksi eteisvärinän aiheuttaman aivoinfarktin jälkeen (13). Antikoagulaation aloitukseen, uuden embolisen tapahtuman ja toisaalta verenvuodon riskiin keskittyneen etenevän RAF-kohorttitutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että turvallinen aloitusaika olisi 4–14 vuorokauden kuluttua aivoinfarktista (15). Suorien antikoagulanttien varhaista tromboembolista ehkäisytehoa ja verenvuotoriskiä arvioiva etenevä kohorttitutkimus RAF-NOAC puolestaan osoitti, että yhdistetty uusintaembolia- ja verenvuotoriski varhaisen antikoagulaatiohoidon aloituksen jälkeen oli 5,2 % kolmen kuukauden aikana, mitä voidaan pitää kohtuullisena (16). Sekä RAF- että RAF-NOAC-tutkimuksissa pienimolekyylisellä hepariinilla täydellä painokilojen mukaisella annoksella siltahoidettujen potilaiden uusintaembolian ja verenvuodon riski oli suurempi kuin ilman siltahoitoa suoraan antikoagulaatiohoidolla hoidetuilla potilailla (17). Tutkimustulokset tukevat suorien antikoagulanttien aloitusta kahden viikon aikana aivotapahtumasta. Varhaista ja myöhäistä aloitusta vertailee ainakin kaksi satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joista odotetaan lisätietoa hoidon optimaalisesta aloituksesta (18,19).

Verihiutaleiden estäjät ei-sydänperäisen TIA:n ja aivoinfarktin jälkeen

Asetyyylisalisyylihapon (ASA) ja dipyridamolin yhdistelmähoito ja klopidoogreeli on osoitettu tehokkaammaksi kuin ASA yksin ei-sydänperäisen TIAN ja aivoinfarktin pitkäaikaisessa sekundaaripreventiossa (ESPS2-, ESPRIT- ja CAPRIE-tutkimukset) (20,21). Huomionarvoista on, että potilaat satunnaistettiin tutkimuksiin 3–6 kuukauden viiveellä TIAsta tai aivoinfarktista eli suurimman riskin jo ohituttua. Aivan viime vuosiin asti ASA on ollut ainoa antitromboottinen lääke, josta on osoitettu hyötyä varhaisessa, ensimmäisten päivien aikana alkavassa sekundaaripreventiossa (21). Antikoagulaatiohoito lisää ei-sydänperäisessä etiologiassa verenvuotoriskiä eikä ole tehokkaampi kuin verihiutaleiden estäjät (21).

ASAn ja klopidoogreelin yhdistelmä ei-sydänperäisen TIAN ja lievän aivoinfarktin varhaisessa sekundaaripreventiossa

Kaksoisverihiutale-estohoitoa (DAPT) on tutkittu useilla lääkeyhdistelmillä, mutta varhaisissa tutkimuksissa verenvuotojen riski ylitti hyödyt muutamaa poikkeustilannetta lukuun ottamatta (20,21). Suuren aivovaltimon merkittävässä ahtaumassa suositellaan 90 vuorokauden kestoista ja kaulavaltimoahtauman stenttauksen jälkeen vähintään 30 vuorokauden kestoista ASA-klopidoogreelihoitoa (21). Merkittävässä oireisessa kaulavaltimoahtaumassa preoperatiivinen ASA-klopidoogreelilääkitys vähentää mikroembolisia signaaleja ja uusintainfarktin riskiä, mutta toisaalta lisää uusintaleikkausten tarvetta kaulahematomien vuoksi (22).

Tuoreet yli 10 000 potilaan CHANCE- ja POINT-tutkimukset ovat kuitenkin muuttaneet tilannetta ja osoittaneet, että tarpeeksi varhain aloitettu lyhytkestoinen DAPT on tehokkaampi kuin pelkkä ASA ensimmäisen kolmen viikon aikana suuren riskin TIAN (ABD2-aivoinfarktiriskipisteet ≥ 4) tai lievän aivoinfarktin (NIHSS-oirepisteet < 4) jälkeen (23,24). CHANCE-tutkimuksessa DAPT tai pelkkä

ASA aloitettiin 24 tunnin aikana ja POINT-tutkimuksessa 12 tunnin aikana oireiden alusta. Aivoinfarktin uusimisriski 90 vuorokauden aikana oli pienempi (6,5 %) DAPT-ryhmässä verrattuna ASA-ryhmään (9,1 %).

Edellytyksenä varhaiselle DAPT-hoidolle on, että pään kuvantamisessa ei havaita verenvuotoa eikä potilaalla ole todettu eteisvärinää tai muuta antikoagulaatiota vaativaa sairautta. DAPT-hoitoa ei pidä käyttää potilaalle, jolle on annettu liuotushoito tai tehty valtimonsisäinen tulpanpoisto eikä keskivaikeissa tai vaikeissa halvauksissa (NIHSS-oirepisteet ≥ 4). DAPT-hoito tulee aloittaa 24 tunnin aikana ja mahdollisimman pian oireiden alusta. Käytännössä aloitus tapahtuu antamalla latausannos 300 mg klopidoogreelia tai 250 mg ASAA, jos nämä eivät ole olleet aiemmin käytössä, jonka jälkeen jatketaan klopidoogreelia 75 mg ja ASAA 100 mg kerta-annoksena päivässä.

Hyöty uusintatapahtumien estossa ASaan verrattuna on paras seitsemän vuorokauden aikana ja merkittävä vielä 21 vuorokauteen (5,2 % vs 7,8 %, riskisuhde 0,66). Tämän jälkeen verenvuotokomplikaatiot alkavat lisääntyä ja hyöty vähenee, jolloin tavallisesti DAPT on syytä vaihtaa klopidoogreeliin tai ASA-dipyridamolihdistelmään. Vakavien vuotojen riski POINT-tutkimuksessa oli 0,9 % DAPT-ryhmässä verrattuna 0,2%:iin ASA-ryhmässä (24). POINT- ja CHANCE-tutkimusten yhteisanalyysissa vakavan vuodon riski oli 0,4 % ASA-ryhmässä ja 0,6 % DAPT-ryhmässä 90 vuorokautta seuranta-aikana, eikä ero ollut merkitsevä (25).

Klopidoogreeli on aihiolääke, eli se metaboloituu CYP450-entsyymin välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi, joka estää adenosinidifosfaatin sitoutumisen P2Y₁₂-ADP-reseptoreihin. Heikko vaste klopidoogreelille, niin sanottu klopidoogreeliresistenssi, on yleinen, monitekijäinen ja hankalasti mitattava ilmiö (26). Yksi tekijä ovat CYP2C19-geenin ”loss-of-function”-alleelit, jotka heikentävät klopidoogreelin metaboliaa ja kantajilla klopidoogreelivaste jää vajaaksi. CHANCE-tutkimuksessa vain ne potilaat, joilla ei todettu kyseisiä alleeleja, hyötyivät enemmän DAPT-hoidosta kuin pelkästä ASASTA (27). Verenvuotoriskissä ei todettu eroja. Suo-

TAULUKKO 3. Aivoinfarkti- ja TIA-potilaan varhainen sekundaaripreventio¹.

Antitromboottinen lääkitys	
Jos todetaan ei-läppäperäinen eteisvärinä	Ensisijaisesti suora antikoagulantti (dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani, edoksabaani), toissijaisesti varfariini
Jos todetaan muu suuren riskin sydänperäinen syy kuin eteisvärinä	Varfariini
Jos suuren riskin TIA (ABD2 $\geq$ 4) tai lievä aivoinfarkti ja ei-kardioembolinen etiologia ja hoito päästään aloittamaan varhain (miehellään alle 24 h) eikä suurta verenvuotoriskiä	Klopidogreeli latausannos 300 mg ja ASA 250 mg, jos eivät aiemmin käytössä, tämän jälkeen klopidogreeli 75 mg x 1 ja ASA 100 mg x 1 kolmen viikon ajan, jonka jälkeen jatko kuten seuraavassa kohdassa.
Ei-kardioembolinen TIA / aivoinfarkti, ei täytä ylläolevia kriteerejä	ASA-dipyridamoli yhdistelmävalmiste x 2 tai klopidogreeli 75 mg x 1.
Kaulavaltimon endarterektomia	70–99 % oireinen ahtauma ja eliniän ennuste yli kaksi vuotta, mahdollisimman pian, mielellään kahden viikon sisällä oireesta. 50–69 % oireinen ahtauma, valikoiduille potilaille.
Verenpainelääkitys	Kalsiumsalpaajan, ACE:n estäjän / AT:n salpaajan ja / tai diureetin yhdistelmä, tavoitteena verenpaine alle 135/85 mmHg kotimittauksissa.
Kolesterolilääkitys	Ateroskleroottisessa kaula- tai aivovaltimoahtaumassa hoitotavoite LDL < 1,8 mmol/l, ei-ateroskleroottisessa etiologiassa LDL < 2,5 mmol/l.
Elintapamuutokset	Tupakoimattomuus, enintään kohtuullinen alkoholinkäyttö, suolarajoitus, terveellinen ruokavalio, säännöllinen liikunta, riittävä uni, liiallisen stressin välttäminen.

¹Tavoitteet kun aivoverenkiertohäiriö ainoa verisuonitauti. Tiedossa oleva diabetes tai muu verisuonisairaus (esimerkiksi sepelvaltimotauti) tiukentaa tavoitteita. Tiivistetty Aivoinfarktin ja TIA:n Käypä hoito -suosituksesta (9).

messä klopidogreeliresistenssin yleisyydeksi on arvioitu 20 % (28) ja kaukasialaisilla yleisimmän ”loss-of-function” alleelin, *CYP2C19*2*, kantajuudeksi 17,5 % (29). Näyttöä systemaattisen vastetestauksen hyödyistä ei ole (30), mutta tätä voidaan harkita erityistapauksissa, mikäli verihitule-estolääkityksen aikana on tullut uusintatapahtuma tai erityisen suuren tukosriskin potilailla, esimerkiksi vaikeassa suonitaudissa tai stenttipotilaalla. Käytettävissä olevia toiminnallisia testejä ovat kokoveren aggregaatiotutkimus, VerifyNow, sekä virtausytometrinen VASP-tutkimus (26). Farmakogeneettisiä testejä ei ole vielä yleisesti saatavilla, ja niiden rooli on selkiytymätön.

Muut verihitule-estäjät

Tikagrelori on suoravaikutteinen P2Y₁₂-reseptorin antagonisti. SOCRATES-tutkimus osoitti, että tikagrelori ei ole huonompi ja on yhtä turvallinen kuin ASA suuren riskin TIA:n (ABD2-aivoinfarktiriskipisteet $\geq$ 4) ja lievän aivoinfarktin (NIHSS-oirepisteet $\leq$ 5) sairastaneilla varhaisessa sekundaaripreventiossa (31).

Tikagreloria voidaan käyttää vaihtoehtona, jos muut verihituleiden estäjät ovat vasta-aiheisia, vaikkakin hinta ja korvattavuuden puuttuminen aivoinfarktipotilailla rajoittavat sen pitkäaikaiskäyttöä. Käynnissä on tutkimus, jossa arvioidaan kaksoisverihitule-estoa tikagrelorilla ja ASAlla pelkkään ASA:an verrattuna suuren riskin TIA:n tai lievän aivoinfarktin jälkeen (32). Silostatsolin tehosta ateroskleroosista johtuvassa aivoinfarktissa on näyttöä muuttamassa pienessä tutkimuksessa ja sitä testataan parhaillaan pienten suonten taudista ja valtimokovettumataudista johtuvan aivoinfarktin estossa (33).

Kardiologit yhdistävät kolmeakin verihitule-estäjää – olisiko tästä hyötyä myös varhaisessa aivoinfarktin sekundaaripreventiossa? Kun tutkittiin kolmoishoitoa ASAlla, klopidogreelillä ja dipyridamolilla verrattuna klopidogreeliin tai ASA-dipyridamoliyhdistelmään TARDIS-tutkimuksessa, ei voitu osoittaa kolmoishoidosta hyötyä, mutta vakavat vuodot lisääntyivät (34).

Ydinasiat

- » TIA-kohtauksen ja aivoinfarktin jälkeen uuden aivoinfarktin riski on suuri, 10 % halvautuu 90 päivän aikana ja suurin osa heistä 48 tunnin aikana.
- » Nopea syyn ja riskitekijöiden selvitys sekä sekundaariprevention aloitus pienentävät aivoinfarktin riskiä 80 %.
- » Merkittävimmät nopeaa diagnostiikkaa ja hoitoa vaativat syyt ovat kaulavaltimon ahtauma ja eteisvärinä.
- » Antitromboottina käytetään antikoagulaatiohoitoa sydänperäisissä embolioissa ja verihiutale-estäjiä muissa syissä.
- » Klopidoogreelin yhdistäminen ASAan aloitettuna 24 tunnin sisällä ei-sydänperäisen suuren riskin TIA-kohtauksen tai lievän aivoinfarktin jälkeen vähentää varhaista uusiutumista ja hoidon rajoittaminen kolmeen viikkoon vähentää verenvuotoja.

Aivoinfarkti tai TIA antitromboottisen lääkityksen aikana – miten toimia?

Kohtalaisen yleisenä käytännön ongelmana nähdään, että potilas saa aivoinfarktin tai TIAN antitromboottisen lääkityksen aikana. Useita syitä voi olla taustalla, kuten tarkoituksellinen lääketautus haittavaikutuksen tai toimenpiteen vuoksi, puutteellinen lääkemyöntyvyys tai -vaste, vääräntyyppinen antitromboottinen lääkitys (esimerkiksi verihiutale-estäjä eteisvärinän aiheuttamassa aivoinfarktissa tai merkittävä kaulavaltimoahtauma antikoaguloitulla potilaalla) tai hoitamattomat verisuoniriskitekijät. Nämä tekijät tulisi käydä systemaattisesti läpi ja arvioida lääkitys uudelleen. Lääkityksen vaihtoa suurempaan ASA-annokseen tai varfariiniin on tutkittu potilailla, jotka ovat saaneet ei-sydänperäisen aivoinfarktin ASAn aikana, ja kummastakaan ei todettu hyötyä uusintatapahutumien estossa (35). Klopidoogreelin lisäämistä ASAn rinnalle ei todettu hyötyä aivoinfark-

tien pitkäaikaisestossa potilailla, joille oli tullut pienten suonten taudin aiheuttama ”lakunaarinen” aivoinfarkti ASAn läpi (36). Laadukkaita tutkimuksia ASAn vaihdosta klopidoogreeliin tai tikagreloriin ei ole tehty, eikä systemaattista lääkityksen vaihtoa voida suositella.

Kaulavaltimon endarterektomian ajoitus

Aivoinfarktin syistä suurten kaula- ja aivoverisuonten valtimokovettumataudista aiheutuvan TIAN ja aivoinfarktin varhainen uusiutumisriski on kaikkein suurin, 11–25 % 14 vuorokauden aikana (5). Kiireisen arvion keskeisimpiä tavoitteita onkin tunnistaa kaulavaltimoahtamapotilaat ja arvioida kaulavaltimon endarterektomian tarve. Mikäli oireeseen sopivalla puolella todetaan sisemmän kaulavaltimon työssä 50–99 % ahtauma, on endarterektomian hyödyistä A–B-tason näyttö, kun leikkaus tehdään kahden viikon aikana oireesta (9,22,35). Hyöty vähenee nopeasti viiveen pidentyessä.

Aivoinfarktin akuuttihoitojen yleistessä ja potilaiden päästessä nopeammin arvioon joudutaan pohtimaan, voiko liian aikaisesta leikkauksesta olla haittaa? Strömberg ym. (37) julkaisivat Ruotsin verisuonikirurgian Swedvascrekisteristä huomiota herättäneen tutkimuksen, jossa ensimmäisten kahden vuorokauden aikana oireesta leikattujen potilaiden perioperatiivisen aivoinfarktin ja kuoleman riski oli 11,5 % verrattuna 3,6 %:iin myöhemmin viikon sisällä leikatuilla. Myös brittiläisessä rekisterissä havaittiin vähäinen, mutta merkitsevä riskin kasvu (3,7 % vs 2,5 %) (38). Syyksi on epäilty potilasvalintaan liittyviä tekijöitä (”crescendo-TIA-” ja ”stroke-in-evolution” -tyyppiset epästabiliit potilaat), aivoinfarktin verenvuotoriskiä ja aivoverisuonten vasomotoriikan häiriintymistä. Tulosten vuoksi Yhdysvaltain sydänyhdistys AHA suosittelee endarterektomiaa 48 tunnin ja seitsemän vuorokauden välillä oireesta (35). Euroopan verisuonikirurgian yhdistys taas suosittelee endarterektomiaa oireisessa 50–99 % ahtaumassa mahdollisimman varhain ja 14 vuorokauden aikana oireesta, mutta viivyttämään leikkausta potilailla, joille on jäänyt aivoinfarktista merkittävä neurologinen haitta

(muunnellulla Rankinin asteikolla yli > 2), aivoinfarktin koko on laajempi kuin yksi kolmasosa keskimmäisen aivovaltimon suonitusalueesta ja joiden tajunta on heikentynyt (22).

Toinen ongelmallinen kysymys on, voiko aivoinfarktin liuotushoito lisätä aivoverenvuodon riskiä endarterektomian jälkeen. Suurimmat potilassarjat on julkaistu pohjoismaalaisista verisuonikirurgian rekistereistä (n = 202) (39) ja Helsingin Liuotusrekisteristä (n = 112) (40), joissa ei havaittu merkittävää yhteyttä ajan ja leikkauskomplikaatioiden välillä, mutta hyperperfuusiosyndrooman ja hoitoresistentin korkean verenpaineen yleisyys oli yleisempää kahden vuorokauden aikana leikatuilla. Toden-

näköisesti verenpaineen huolellinen seuranta ja hoito ovat erityisen tärkeää hyperperfuusio-oireyhtymän välttämiseksi, jos endarterektomia tehdään varhain liuotushoidon jälkeen.

Lopuksi

Tarve arvioida ja hoitaa aivoinfarktipotilaita nopeasti ei rajoitu pelkkään rekanalisaatiohoitojen arviointiin vaan pätee myös sekundaari-prevention aloitukseen. Aivoinfarktin ja TIA:n nopea selvittely ja näyttöön perustuvien hoitojen aloittaminen on tehokasta, se vähentää uusintainfarkteja ja sairaanhoitokuluja. ■

PETRA IJÄS, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri, vs. ylilääkäri

SAMI CURTZE, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri, ylilääkäri

Hus, Neurokeskus, Neurologia

ANNE-MARI KANTANEN, LT, neurologian erikoislääkäri, apulaisylilääkäri

Kys Neurokeskus, Neurologian klinikka

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJA

Jukka Putaala

VASTUUTOIMITTAJA

Perittu J. Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Petra Ijäs: Apuraha (Nokia), luento-/asiantuntijapalkkio (Boehringer Ingelheim), hankkeet (Terveystieteiden tutkimuskeskus, kansallisen AVH-työryhmän koordinaattori), muut sidonnaisuudet (Nokia Laitetutkimus, Osakeomistus Orion B, Nexstim)

Sami Curtze: Luento-/asiantuntijapalkkio (Boehringer Ingelheim), muut sidonnaisuudet (Cursib Oy)

Anne-Mari Kantanen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Orion), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi-Genzyme), muut sidonnaisuudet (Heart2Save)

SUMMARY

Effective early secondary prevention after ischemic stroke and transient ischemic attack

After ischemic stroke and TIA, the risk of recurrence is high; approximately 10% of patients will have a stroke within 3 months, most within the next 48 hours. The recurrence risk depends on the etiology and risk factors of stroke; multiple risk factors and significant stenosis of a large intra- or extracranial artery increase the risk up to 30% in 3 months. By an urgent assessment of etiology and risk factors and initiation of secondary prevention, eight out of ten strokes can be prevented. The most effective early preventive interventions include anticoagulant treatment for atrial fibrillation, endarterectomy of symptomatic carotid stenosis and dual antiplatelet therapy. Timing of antithrombotic medication and carotid endarterectomy is fine balancing between the risks of recurrent stroke and bleeding, where recent research have shed some light. Early secondary prevention of stroke is highly cost-effective.

KIRJALLISUUTTA

- Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063–72.
- Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, ym. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011;42:1489–94.
- Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901–6.
- Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, ym. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for health-care professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation* 2003;108:1278–90.
- Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62:569–73.
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, ym. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432–42.
- Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, ym. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6: 953–60.
- Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol* 2009;8:235–43.
- Aivoinfarkti ja TIA. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 20.1.2020]. www.kaypahoito.fi.
- Strandberg M, Mustonen P, Taina M, ym. Sydänperäisen aivoverenkiertohäiriön etiologia, diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 2016;132:1625–33.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, ym. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17.
- Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457–63.
- 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.
- Klijn CJM, Paciaroni M, Eivind BE, ym. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation. *Eur Stroke J* 2019;4:198–223.
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, ym. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study. *Stroke* 2015;46:2175–82.
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, ym. Early recurrence and major bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation treated with non-vitamin-k oral anticoagulants (RAF-NOACs) study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e0007034.
- Riccardo A, Valeria C, Fabio B, ym. Anticoagulation after stroke in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2019;50:2093–100.
- Fischer U. Early versus late initiation of direct oral anticoagulants in post ischemic stroke patients with atrial fibrillation (ELAN): an international, multicentre, randomised – controlled, two-arm, assessor blinded trial [NCT03148457]. <https://clinicaltrials.gov/>.
- Oldgren J, Åsberg S. Timing of oral anticoagulant therapy in acute ischaemic stroke with atrial fibrillation: a prospective multicenter registry based non-inferiority randomized controlled clinical trial. [NCT02961348]. <https://clinicaltrials.gov>.
- Hackam DG, Spence D. Antiplatelet therapy in ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2019;50:773–8.
- Del Brutto VJ, Chaturvedi S, Diener H, ym. Antithrombotic therapy to prevent recurrent strokes in ischemic cerebrovascular disease: jacc scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:786–803.
- Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, ym. Editor's choice – management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2017 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:3–81.
- Wang Y, Wang Y, Zhao X, ym. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11–9.
- Johnston SC, Easton JD, Farrant M, ym. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215–25.
- Pan Y, Elm JJ, Li H, ym. Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: a pooled analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trials. *JAMA Neurology* 2019;76:1466–73.
- Puurunen M, Mustonen P. Klopidoogreeli-resistenssi – lääkevasteen arviointi ja kliininen merkitys. *Duodecim* 2010;126: 1021–8.
- Wang Y, Zhao X, Lin J, ym. Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack. *JAMA* 2016;316:70–8.
- Lepäntalo A, Virtanen KS, Reséndiz JC, ym. Antiplatelet effect of clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions – limited inhibition of the P2Y12 receptor. *Thromb Res* 2009;124:193–8.
- Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *Eur J Hum Genet* 2019;28:88–94.
- Topçuoğlu MA, Arsava EM, Ay H. Antiplatelet resistance in stroke. Expert review of neurotherapeutics 2011;11:251–63.
- Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, ym. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;375:35–43.
- Acute stroke or transient ischaemic attack treated with ticagrelor and ASA for prevention of stroke and death (THALES) [NCT03354429]. <https://clinicaltrials.gov>.
- Kim SM, Jung JM, Kim BJ, ym. Cilostazol mono and combination in ischemic stroke. *Stroke* 2019;50:3503–11.
- Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, ym. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018;391: 850–9.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, ym. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46–110.
- Côté R, Zhang Y, Hart RG, ym. ASA failure: does the combination ASA/clopidogrel confer better long-term vascular protection? *Neurology* 2014;82:382–9.
- Strömberg S, Gelin J, Österberg T, ym. Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke* 2012;43:1331–5.
- Eckstein HH. Editorial on “Delays to surgery and procedural risks following carotid endarterectomy in the UK National Vascular Registry”. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;52:425–6.
- Rathenborg LK, Venermo M, Troeng T, ym. Editor's choice – safety of carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke: a case-controlled multicentre registry study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:620–5.
- Ijäs P, Aro E, Eriksson H, ym. Prior intravenous stroke thrombolysis does not increase complications of carotid endarterectomy. *Stroke* 2018;49:1843–9.