

# Jääplasmavalmisteen ja sydänleikkauspotilaiden punasoluvarauskäytännön muutos Kuopion yliopistollisessa sairaalassa

Otto Pitkänen ja Eija Mahlamäki

Sydänleikkauksissa käytetään tunnetusti runsaasti verituotteita useista syistä. Kristallidi- ja kolloidiliuoksilla esitätetyn sydänkeuhkokoneen käynnistäminen aiheuttaa diluutioanemiaa, jonka aste riippuu potilaan verivolyymistä. Sydänleikkaukseen tulevilla potilailla on varfariinihoito hyvin yleistä. Sen vaikutusta on tapana kumota leikkauksen lopussa jääplasmavalmisteella. Koronaaritautipotilailla trombosyyttifunktiota alentava lääkitys on hyvin usein päällä leikkaukseen asti. Tämä johtaa siihen, että osalle potilaista annetaan leikkauksen jälkeen kliinisen arvion perusteella trombosyyttisiirto. KYS:ssä on kehitetty monessa vaiheessa sydänleikkauspotilaiden punasolujen ennakkovarauksen rutiiniohjetta ja jääplasmassa siirryttiin koko sairaalassa uuteen kaupalliseen valmisteeseen vuoden 2004 alussa. Seuraavassa valaistaan näitä kahta aihetta.

## Punasolujen ennakkovarausohje

Aiemmin KYS:ssä on tehty kaksi 100 elekttiivisen sydänleikkauspotilaan punasolukäytön seurantasarjaa: marras–joulukuussa 1998 sekä touko–kesäkuussa 2000. Vuonna 1998 käytössä oli vielä empiirinen, perinteinen punasolujen ennakkovarausohje. Leikkauksen aikana ja sen jälkeen tavallinen Hb-alaraja punasolusiirron aloittamiseksi oli 100 g/l. Seurantasarjan sadasta potilaasta 72 % sai jossakin vaiheessa punasoluja ja lisävarauksia tehtiin 48 %:lle. Ennakkovarausten kokonaismäärä oli 133 yksikköä ja lisävarausten 173 yksikköä. Ennakkovaraus oli nolla 34 potilaalla, mutta 11:lle heistä varattiin 2 yksikköä punasoluja hoidon aikana.

Koska vuoden 1998 seurantasarjassa punasolujen tarvetta sydänleikkauksessa ennustivat tilastollisesti vain potilaan paino ja preoperatiivinen Hb-taso, otettiin vuoden 2000 alusta käyttöön algoritmi, jossa ennakkovaraukset oli jaettu kolmeen luokkaan: 0, 2 tai 4 yksikköä. Varaus ei riippunut leikkaustyyppistä. Perusteena oli tilasto-ohjelmalla tuotettu todellisen punasolukäytön graafinen jakauma paino-Hb-

koordinaatistossa. Myöhemmin varausohjeeseen lisättiin seuraava tarkennus: jos on vasta-aineista johtuvia saatavuusongelmia, lisätään taulukosta saatuun arvoon 3 yksikköä, ja uusintaleikkauksen kyseessä ollen lisätään 2 yksikköä. Kesällä 2000 toteutetun uudemman ennakkovarausohjeen seurantasarjassa (sata potilasta) 64 % potilaista sai punasoluja. Ennakkovarausten kokonaismäärä oli 144 yksikköä ja lisävarausten 196. Ennakkovaraus oli nolla 45:lla, heistä 28:lle tehtiin lisävaraus. Lisävarauksia tehtiin yhteensä 53 %:lle potilaista.

Vuoden 2000 alusta lähtien käytössä olleen punasolujen ennakkovaraus-algoritmin osuvuutta selvitetiin takautuvasti järjestelmäpoiminnan keinoin kaikissa vuoden 2002 sydänleikkauspotilaisissa lukuun ottamatta seuraavia: päivystys- ja hätäleikkaukset, uusintasydänleikkaukset sekä totalarrestissa toteutetut aortan korjausleikkaukset. Selvitykseen tuli 809 potilasta. Potilaista 44,9 % sai punasoluja. Ennakkoon oli varattu punasoluja seuraavasti: 60 %:lle nolla yksikköä, 27 %:lle 2 yksikköä ja 12 %:lle 4 yksikköä. Punasolujen lisävarauksia tehtiin 53 %:lle potilaista ja ennakkovarausten käyttö-

aste oli 66 %. Käytössä olleen ennakkovarausohjeen osuvuutta ei tämän perusteella pidetty hyvänä.

Syyskuussa 2003 otettiin käyttöön laskennallisen verivolyymin ja sallitun vuotovaran malli punasolujen ennakkovarauksen ohjaajana<sup>1</sup>. Pohjana on julkaisu vuodelta 2003, jossa koe-eläintöihin ja kirurgisiin potilasmateriaaleihin perustuen on laskettu matemaattinen malli verivolyymille ja sille verenhukalle, jonka potilas voi vuotaa suolaliuksella korvattuna, että joudutaan tiettyyn hemoglobiinitasoon.

Verivolyymi riippuu sukupuolesta, pituudesta ja painosta:

$$\text{naiset: verivolyymi} = 0,414 \times (\text{pituus})^3 + 0,0328 \times \text{paino} - 0,03$$

$$\text{miehet: verivolyymi} = 0,417 \times (\text{pituus})^3 + 0,045 \times \text{paino} - 0,03$$

$$\text{Laskennallinen vuotovara Hb-tasoon 80} \\ = \text{verivolyymi} \times (\ln(\text{preoperatiivinen hb}/80))$$

Kun tätä vuotovaramallia simuloitiin vuoden 2002 sydänleikkauspotilastiedostolla, annettujen punasoluyksiköiden määrän ja laskennallisen vuotovaran ad Hb-taso 80 välillä oli erittäin merkitsevä lineaarisuus ja negatiivinen korrelaatio. Mitä suurempi laskennallinen vuotovara, sitä vähemmän todellisuudessa tarvittiin punasoluja. Tilasto-ohjelmalla tutkittiin todellisen punasolukäytön ja laskennallisen vuotovaran tunnuslukuja. Käyttämällä vuotovaran persentiilejä ja jakamalla potilaat annettujen punasoluyksiköiden lukumäärän mukaan ryhmiin nolla, kaksi tai enemmän sekä viisi tai enemmän, päädyttiin seuraavaan ohjeeseen. Jos laskettu vuotovara potilaalla on 2.9 L tai yli, potilaalle ei varata ennakkoon punasoluja. Jos laskettu vuotovara on välillä 1–2.9 L, varataan 3 yks punasoluja. Tätä pienemmän vuotovaran omaaville varataan 6 yks. Ennakkovarauksen haluttiin olevan mahdollisimman usein riittävä, joten raja-arvojen seudussa on tiettyä pyöristämistä ylöspäin varmistelumielessä. Osastokäyttöön on asiasta tehty yksinkertaistettu toimintaohje. Thoraxkirurgian osastolla hoitajat katsovat taulukosta ensin pituuden ja painon perusteella laskennalli-

sen verivolyymin (miehillä ja naisilla eri taulukko). Seuraavaksi he katsovat miehille ja naisille yhteisestä taulukosta verivolyymin ja preoperatiivisen Hb:n perusteella laskennallisen vuotovaran ad Hb 80. Osastolla olevasta taulukosta on selvyyden vuoksi jätetty pois vuotovaran lukuarvot, ja siinä ovat piirrettyinä vain punasolujen ennakkovaramäärät (Kuva 1). Redo- ja kombinaatioleikkaus lisäävät varausta 2:lla ja veren sopivuusongelmat 3:lla.

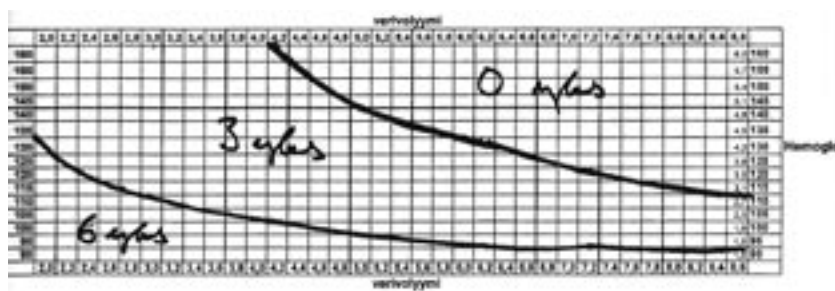
Uuden verivolyymi-vuotovara-perusteisen punasolujen ennakkovarausohjeen toimivuuden tarkistamiseksi tehtiin uusi sydänpotilaiden prospektiivinen selvityssarja talvella 2003–2004. Potilaita oli 205, ja heistä 47,3 % sai punasoluja eli 52,7 % ei saanut punasoluja missään vaiheessa. Punasolujen lisävarauksia tehtiin 11,8 %:lle potilaista ja ennakkovarausten käyttöaste oli 54,5 %. Yksi tai useampi ennakkoon varattu punasoluyksikkö jäi käyttämättä 52,8 %:lla kaikista sarjan potilaista (heillä keskimääräinen ylivaraus oli 2,3 yks). Taulukossa 1 on esitetty käyttötieto ennakkovarausluokittain.

KYS:ssa koronaarileikkauksista tehdään ilman perfuusiota 8–9 %. Näin ollen sydänkeuhkokoneen täytönesteen hemodiluutiovaikutus on lähes kaikilla potilailla nähtävissä. Nykyistä varausohjetta voi pitää elektiivisillä potilailla kohtuullisen hyvin osuvana. Hoidon aikaiset lisävaraukset ovat harvinaisia (seurantasarjassa 11,8 %) ja punasoluja tarvitsemattomat potilaat pystytään määrittelemään ennakolta melkoisen luotettavasti. Näin voidaan rationalisoida ja vähentää sairaalan verikeskuksen työtä. Leikkauksen aikaiset punasolujen lisävaraukset pyydetään helposti (joskus tarpeettomasti) kiireellisinä, mikä vielä lisää niiden kuormittavuutta verikeskuksessa.

## Jääplasmavalmisteen muutos KYS:ssa

Vuoden 2003 aikana KYS:ssa oli kaksi potilastausta, joissa epäiltiin TRALI-syndroomaa (transfusion induced lung injury). Tämän vuoksi haluttiin siirtää jääplasmavalmisteseen, jossa tämä riski

**Kuva 1. Osastokäytössä oleva punasolujen ennakkovaraustaulukko. Pystyakselilla on potilaan Hb ja vaakakselilla verivolyymi.**



**Taulukko I. Punasolujen käyttötieto ennakkovarausluokittain.**

Punasolujen ennakkovaraus yks	Potilaista %	Punasolujen lopullinen käyttö: keskiarvo ja vaihteluväli yks	Todellinen käyttö täsmälleen ennakkovarausluokan suuruinen %:lla (mukana nollavaraus)
0	34,6	0,4 (0–6)	85,9
2–3	47,4	1,5 (0–8)	45,3
4–5	14,2	2,9 (0–16)	34,4
6 tai yli	3,9	2,6 (0–5)	0

on mahdollisimman pieni. Siirtyminen perinteisestä Veripalvelun jääplasmavalmisteesta Octoplas<sup>®</sup>-valmisteeseen (Octapharma Nordic AB:n toimittama rekisteröity farmaseuttinen valmiste) tapahtui tammiukuussa 2004. Ensimmäiset pakkaukset käytettiin 21.1.04.

### SPR Veripalvelun jääplasmavalmisteen ja Octoplas<sup>®</sup>:n eroja

Jääplasma (Fresh frozen plasma, FFP) on tuoreesta kokoverestä sentrifugaatiolla erotettua plasmaa, joka on jäädytetty 8 t kuluessa verenotosta. Yksikön tilavuus on keskimäärin 265 ml. Valmiste sisältää fibrinogeenia noin 0,5 g ja muita hyytymistekijöitä n. 1 yks./ml eli n. 250 U. Labiilit hyytymistekijät F V ja F VIII säilyvät toimivina. Kelpoisuus aika on 2 vuotta –25 °C:ssa.

Octoplas<sup>®</sup> valmistetaan jääplasmasta siten, että 800–1500 luovuttajan plasmata sulatetaan ja yhdistetään. Solut poistetaan sulatetusta plasmasta suodattamalla. Vaipalliset virukset inaktivoitetaan SD-käsittelyllä (solvent-detergent). Plasma steriilistetään ja pakastetaan 200 ml:n erissä. Tuotteen kelpoisuus aika on 4 vuotta –18 °C:ssa.

### Infektio- ja turvallisuusnäkökulma

Suomalaiset verenluovuttajat haastatellaan ja luovuttajilta seulotaan serologisesti HBsAg, anti-HIV 1+2, anti-HCV ja kardiolipinivasta-aineet. Lisäksi tutkitaan HCV ja HIV PCR-tekniikalla ja seerumin ALAT-aktiivisuus. Anti-HTLV I/II tutkitaan jokaisesta luovuttajasta vähintään kerran kolmessa vuodessa. Koska jokainen yksikkö on peräisin vain yhdeltä luovuttajalta, mahdollinen virusinfektio ei leviä laajalle.

Octoplas<sup>®</sup>:n kohdalla luovuttajat haastatellaan ja luovuttajilta seulotaan HAV- ja parvovirukset (PCR-tekniikalla), anti-HIV, anti-HCV ja anti-HBV. Poolist seulotaan lisäksi HCV PCR-tekniikalla ja uudelleen HIV-, HCV- ja HBV-vasta-aineet. SD-käsittely tuhoaa tehokkaasti vaipalliset virukset (esim.

HBV, HCV, HIV, HTLV). Vaipattomat virukset ja prionit eivät tuhoudu SD-käsittelyssä, teoriassa näin suuressa poolissa yksikin infektoitunut luovuttaja voi levittää tartunnan laajalle. Toisaalta suuressa poolissa voi olla neutraaloivia vasta-aineita tartunnanaiheuttajia kohtaan

### Verensiirtoreaktionäkökulma

Jääplasmalla saattaa tulla enemmän reaktioita kuin Octoplasilla. Reaktiot ovat kuitenkin kaiken kaikkiaan harvinaisia. Octoplasilla suuressa poolissa verenluovuttajien HLA-vasta-aineet ja muut esim. allergeenit laimenevat. TRALI:a ei ole kuvattu ja allergiset reaktiot ovat harvinaisia.

Octoplasin SD-käsittely tuhoaa osan labiileista hyytymistekijöistä ja luonnollisista antikoagulantteista. F VIII alenee 28 %, F V alenee 31 %, F VII alenee 25 %, prot S alenee 50 % ja plasmiinistä 76 %<sup>2-6</sup>.

SPR Veripalvelun jääplasma osalta meillä on pitkä kokemus sen käytöstä ja turvallisuudesta. Kyseessä on suomalaisten luovuttajien plasmasta tehty valmiste ja sitä käytetään potilaan ABO- ja Rh(D) -veriryhmien mukaisesti (tarvitaan kahdeksan erilaista valmistetta).

Octoplas on vakioitu tuote. Luovuttajat ovat nykyisin Itävallasta. Koska solut on poistettu tuotteesta suodattamalla, ei siirroissa tarvitse huomioida Rh(D)-veriryhmää (tarvitaan vain neljä erilaista valmistetta). Yksikön tilavuus ja hyytymistekijäpitoisuudet ovat vakiot, ja tilavuus hieman Veripalvelun jääplasmayksiköitä pienempi (200 ml). Yksikköhinta on molemmilla valmisteilla sama.

### Ensimmäisen Octoplasin käyttövuoden kokemukset KYS:ssä

Vuoden 2004 loppuun mennessä Octoplas-valmistetta käytettiin 2396 pakkausta, kulut 174 178 €. Vertailun vuoksi kolmen vuoden aikana tromboosien keskikulutus sairaalassa oli 2058 pakkausta/vuosi, kulut keskimäärin 603 814 €/vuosi.

Suurimmat Octaplasin käyttäjät olivat: thoraxkirurgia 829 pakkausta, teho-osasto 362, lasten hematologia 134, päivystysalue 125 ja verisuonikirurgia 122.

Koko sairaalan jääplasmakulutus vuonna 2004 lisääntyi 27,6 %:lla verrattuna edelliseen vuoteen.

Esimerkkinä thoraxkirurgia

- Rutiinihoitona warfariinia saaneille potilaille annettiin vuonna 2002 jääplasmaa 910 yksikköä, vuonna 2003 jääplasmaa 692 yksikköä. Vuonna 2004 annettiin Veripalvelun jääplasmaa 99 yksikköä ja Octaplas-valmistetta 829 pakkausta (= yhteensä 927 pakkausta jääplasmavalmisteita).
- Toistaiseksi ei ole ollut tapana titrata tarvittavan jääplasma-annoksen suuruutta INR:n avulla, vaan käytetään rutiinimääräyksenä yleisesti 4 pakkausta. Tämä käytäntö ei muuttunut, vaikka valmiste ja pakkauskoko muuttuivat.

## Palautetta käyttäjiltä

Anestesia- ja teholääkäreiltä on saatu kyselyssä seuraavanlaista palautetta:

- Alkuun pussien rikkoutumista harvakseltaan, ei enää nykyisin
- 1–2 bronkusobstruktiota, ihottumaa ja lämpöreaktiota muutama enemmän
- Ennen vuotta 2004 oli 2 TRALI-epäilyä, viime vuonna ei yhtään
- Yhtään varmaa tuotteeseen liittyvää vakavaa sivuvaikutusta ei ole tiedossa.

Verikeskukseen on kirjautunut 1 lievä lämmön nousu ja horkkareaktio.

Käyttäjät tilaavat tuotteen osastolle VERTTI-verentilausjärjestelmällä. Jääplasmakäytännön muutos on sujunut kitkatta eikä tähän asti ole todettu kliinisiä haittoja. Vastasyntyneiden teho-osasto käyttää edelleen Veripalvelun jääplasmaa (lasten pieniin yksiköihin jaettuna). □

### Kirjallisuutta

1. Meier J et al.: New mathematical model for the correct prediction of the exchangeable blood volume during acute normovolemic hemodilution. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003; 47: 37–45
2. Doyle S. et al. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2003; 14: 283–287.
3. Pamphilon D. *BHJ*. 2000; 109: 680–693.
4. Roseff SD et al. *Transfusion*. 2003; 43: 1176–1177.
5. Beeck H et al. *Vox Sang* 1998; 74, Suppl. 1: 219–223.
6. Nifong TP et al. *Transfusion* 2002; 42: 1581–1584.

---

Otto Pitkänen

LT, apulaisylilääkäri

KYS, anestesia, leikkausyksikkö 2

otto.pitkanen@kuh.fi

---

Eija Mahlamäki

Kliinisen kemian (hematol.lab. tutk.) erikoislääkäri

KYS, Kliinisen kemian osasto

eija.mahlamaki@kuh.fi