

## 2<sup>nd</sup> Annual NATA Symposium 23.-24.4.2001 Berlin

*Sisko Karvonen, Markku Ylikauma, Seppo Hiippala*

NATA (Network for Advancement of Transfusion Alternatives) perustettiin Australiassa huhtikuussa 1998. Perustajina oli ryhmä anesthesiologeja, kirurgeja ja veripalvelun lääkäreitä. Yhteisenä huolena heillä oli veren säilyttämistekniikoiden kehittäminen. Yhdistykseen perustamista koordinoivat professori J.F. Baron (Ranska) ja tohtori R.K. Spence (USA). Ensimmäisen symposiumin NATA järjesti Barcelonassa v. 2000. Osallistujia oli 36:sta maasta yli 700. Toinen kongressi Berliinissä tänä keväänä keräsi noin 500 osanottajaa 32 maasta, kaukaisimmat Kiinasta. Ensi vuonna yhdistys kokoontuu Roomassa. Tietoa NATA:sta saa osoitteesta [www.nataonline.com](http://www.nataonline.com). Sivulla voi tutustua yhdistyksen julkaisemaan kirjaan, yhdistyksen lehteen tai vaikkapa Berliinin symposiumin luentoihin, jotka videoitiin.

Kongressi alkoi verensiirtokäytäntöjä käsittelevillä luennoilla. H Kluten (Faculty of Clinical Medicine Mannheim University of Heidelberg) esitteli trombosyyttitiivisteiden käsittelyä psoralenin ja UVA-valon yhdistelmällä. Hoidolla saadaan tehokkaasti inaktivoitua virukset, bakteerit ja protozoat. Kliiniseen käyttöön menetelmä saattaa tulla jo vuoden parin sisällä. Punasoluvalmisteet ja jääplasma joutuvat odottamaan hoitoa pidempään. Useassa esityksessä pohdittiin verensiirtojen hyötyjä ja haittoja sekä verensiirtokäytäntöjen erilaisuutta. TRICC (Transfusion Requirements in Critical Care) tutkimuksessa on todettu että matalamman Hb-arvon potilaat (= vähemmän verta saaneet) selviytyvät paremmin. Varastoinnin aikana sekä verisoluissa että väliaineissa tapahtuu laatua huonontavia muutoksia.. Vääntö valkosolujen poistamisen hyödyllisydes-

tä/hyödyttömyydestä saanee pian ratkaisun: Kanadassa tulee voimaan maanlaajuinen "leukoreduktio" ennen punasolujen varastointia.

Toinen sessio keskittyi anemian sietoon. Kriittinen hemoglobiini on arvo, jolla hapen kulutus muuttuu tarjonnasta riipuvaiseksi. Terveillä vapaaehtoisilla (?) isovoleeminen hemodiluutio 50:n hemoglobiiniin ei vielä ollut kriittinen (Weiskopf et al. JAMA 1998;279:217-21). Elimistön hapen tarjontaa näissä tilanteissa voidaan parantaa lisäämällä vereen liunneen hapen määrää = hyperoksinen hemodiluutio. Hyperoksian aiheuttama vasokonstriktio kumoutuu hemodiluution indusoiman NO-pitoisuuden kasvun myötä (eläinkoe). Toisaalta anemian sietoa lisää hapenkulutuksen lasku: lievä hypotermia ja anestesia. Molemmat menetelmät kuitenkin laskevat myös hapen tarjontaa, nettovaikutus on vielä selvittämättä. Ja lopuksi, tutkimukset kuvaavat koko kehon selviytymistä anemiasta, yksittäisistä elimistä on rajoitetusti tietoa.

Erytropoietiinin käytöstä puhuttiin esityksissä ja postereissa. Hemoglobiinitaso 70-100 g/l on hyvin siedetty tavallisesti, mutta kriittisesti sairailta ja sydänpotilailla alhainen hematokriitti voi lisätä mortaliteettia, tehopotilailla joudutaan punasolusiirtoihin yli 50 %:ssa. Yli 90 %:lla tehopotilaista on alhainen seerumin rauta Fe, TIBC ja Fe/TIBC -suhde, mutta normaali tai hieman kohonnut ferritiinitaso. Nämä muutokset ovat samantyyppiset kuin kroonisesti sairaan anemiassa, esim. munuaissairailta. Samanaikaisesti seerumin erytropoietiinitaso on vain lievästi koholla ja retikulosyyttiresponsso vähäinen. Tästä päätellen kriittisesti sairaille endogeeninen EPO ei riitä. Corwin (luennoitsija, USA) työryhmineen oli

tutkinut EPO:n käyttöä tehopotilaiden anemian hoitoon: farmakologiset annokset rHuEPO:a vähensi 50%:lla tehopotilaiden punasolusiirtoja ja varastoveren haittavaikutuksia.

Lounasmeetingissä A.Gringeri (USA) puhui uudesta erytropoieesia stimuloivasta proteiinista (NESP), joka valmistunut 1999 . Biologinen aktiviteetti kasvaa, kun hiilihydraatti (sialic acid) pitoisuus lisääntyy. Pirker (Itävalta) kertoi käyttökokemuksista munuais- ja syöpäpotilailla: EPO ryhmä 150 mg/kg 3 kertaa viikossa 12 viikon ajana, NESP ryhmät 0.5, 1.0, 1.5 ja 2.25 mg/kg/viikko 12 viikon ajan. Vuoden seurannassa EPO ryhmän potilaat saivat selvästi enemmän punasoluja kuin NESP ryhmän potilaat, NESP vaste oli annosriippuvainen.

Albumiini puhuttaa edelleen. Todettiin, että se lisää mortaliteettia hypovolemiassa, palovammoissa ja hypoproteinemiasa.

Kirkkaiden liuosten kinetiikasta esitelmöi Crister Svensen, joka on kirjoittanut asiasta useisiin alamme lehtiin, mm. Anesthesiology 1997:ssa Volume kinetics of Ringer Solution, Dextran 70 and hypertonic saline in male volunteers. Trauma ja kirurgia aiheuttaa veren- ja nestehukan lisäksi sisäisiä nesteiden- ja elektrolyyttien siirtymiä, joita nestehoidolla pyritään korjaamaan. Mittareina käytämme verenpainetta ja diureesia, jotka eivät anna tietoa homeostaattisesta tilanteesta. Annamme suuria määriä nesteitä elimistön suuriin nestetiloihin, tuloksena voi olla ongelmia hypervolemiasta, keuhkopöhostä ja myös hypovolemiasta. Tutkijat ovat kehittäneet menetelmän, jolla he pystyvät saamaan selville nesteiden kinettisiä ominaisuuksia elimistössä ja siten ohjaamaan paremmin nesteterapiaa oikeaan suuntaan. Mm. lammaskokeissa on tullut esille isofluraanianestesian sinänsä aiheuttavan muutoksia nesteiden kinetiikassa.

Hyperkloreminen metabolinen asidoosi - muistutuksena liian kloridipitoisten kristalloidien ja kolloidien käytön seurauksena. Oireina gastrointestinaaliset toimintahäiriöt, oksentelu ja kipu, virtsanerityksen väheneminen ja postoperatiivinen kreatiniinin nousu ja keskushermosto-oireet. Tilanne pahenee, jos tähän liittyy hypoperfuusios- ta johtuva metabolinen asidoosi. Balansoituja liuoksia suositeltiin, kloridien seuranta.

Gelatiineista, Dextraaneista ja HES-liuoksista todettiin vertailussa, että kaikilla voi olla sivuvaikutuksena anafylaksiaa ja koagulopatiaa. Gelatii-

nit ja dextraanit metaboloituvat täysin. HES-liuokset poistuvat kehosta vain osittain kertyen retikuloendotelialisysteemiin. HES-valmisteiden käyttöön liittyvät mahdolliset riskit kasvavat, jos antokerrat toistuvat tiheästi ja kumulatiivinen annos kasvaa.

Kokouksessa oli varattu runsaasti luentoaikaa hapetta kuljettaville veren korvikkeille, kuten hemoglobiiniliuoksille ja perfluorokarboni-valmisteille. Tähän oli aihettakin, koska näiden valmisteiden kehitys on kokenut jonkinasteisen renessanssin. Jos odottamattomia sivuvaikutuksia ei ilmene, hapetta kuljettavat veren korvikkeet (HBOCS, hemoglobin-based oxygen carrying solutions) ovat kliinikoiden käytettävissä aivan lähitulevaisuudessa. Vuosikymmen sitten vastaavat lupaukset jouduttiin perumaan juuri odottamattomien sivuvaikutusten takia. Nyt hankkeita on viety eteenpäin vähemmällä julkaisuudella ja vankemmalla kehitysohjelmalla. Toksisia reaktioita aiheuttaneista epäpuhtauksista on pitkälti päästy eroon ja tällä hetkellä kolmen eri valmistajan (Biopure Inc., Hemosol Inc. ja Northfield Inc.) tuotteet ovat edenneet jo faasi III kokeisiin.

Valmisteiden hemoglobiini on peräisin joko vanhentuneesta verestä (Hemosol, Northfield) tai naudoista (Biopure). Tuotekehityksen tavoitteena on ollut suurempi polymeerikoko, joka pidentää vaikutusaikaa ja vähentää vasokonstriktiivista sivuvaikutuskomponenttia. Kookkaat hemoglobiinipolymeerit eivät pääse endoteelin alle yhtä helposti kuin pienet ja näin typpioksidin inaktivaatio hidastuu. Hemosol Inc. valmistama Hemolink™ sisältää o-raffinoosilla yhteenliitettyä Hb-tetrameerejä. Polymeerien molekyylipaino vaihtelee 128 ja 600 kilodaltonin välillä. Ringer-pohjaisen liuoksen Hb-pitoisuus on 100 g/l.

Huolimatta edistyksestä HBOC-liuoksilla on edelleen puutteita ja sivuvaikutuksia. Hypertensio ja annoksesta riippuva keltaisuus ovat sivuvaikutuksista merkittävimmät. Polymeerien koon kasvattaminen on pidentänyt puoliintumisaikaa merkittävästi 12-24 tunnin välille. Valitettavasti toiminnallinen vaikutusaika on edelleen tätäkin lyhyempi, koska Hb-tetrameereilla on huomattava taipumus hapettua methemoglobiiniksi, etenkin sydänkeuhkokoneen käytön yhteydessä. Muutamassa tunnissa 20-30 % Hb-polymeereistä on hapettunut methemoglobiiniksi. Normaalioloissa punasolujen Hb-reduktaasi palauttaa hemoglobiinin redox-tasapainon ja hapenkuljetus-

kyvyn. Plasma ei juurikaan sisällä Hb-reduktaasia, joten HBOC-liuosten hapettuminen on periaatteessa irreversiibeli tila.

HBOC-liuokset eivät voi koskaan toimia pitempiaikaisina veren korvikkeina, niillä ostetaan ainoastaan aikaa elimistön kompensatioille. Tämän takia myös indikaatiot ovat tarkentuneet lyhytaikaisiin hoitoihin, kuten elekttiiviseen normovolemiseen hemodiluutioon. HBOC-liuokset antavat mahdollisuuden pidemmälle vietyyn hemodiluutioon ja oman veren säästöön.

Oman lisänsä verenkorvikeseenaaliin tuo uuden sukupolven perfluorokarboni-liuos Oxygent™, joka on jo saanut myyntiluvan Etelä-Afrikassa. Valmiste on koostuu 58 % perfluoro-oktylbromidista ja 2 % perfluoro-dekylbromidista lesitiiniin emulgoituna. Keskeisin muutos aikaisemmin markkinoilla olleeseen Fluosol-DA:hin on konsentraatio, joka Oxygentin kohdalla on nostettu 60 % (Fluosol-DA 20%). Tällä on luonnollisesti huomattava vaikutus hapenkuljetuskyyntiin. On laskettu, että annos 2.7 g/l vastaa toiminnallisesti noin 40 g/l hemoglobiinia. Kaasunpaineen ollessa 760 mmHg liukenee noin 28 ml happea 100 ml Oxygentia. Oxygentin eliminaation puoliintumisaika on annosriippuvainen pidentyen lineaarisesti annoksen kasvaessa. Eliminaatio tapahtuu pääasiassa RES:n toimesta ja ilmeisesti systeemin kantokyky laskee annoksen noustessa. Esityksestä ei ilmennyt Oxygentin lopullinen eliminaatiokanava. Voisi kuvitella, että teflonin erittäminen elimistöstä ei ole aivan ongelmattonta.

Hemostaasin ja koagulaation osuudessa suurin kiinnostus kohdistui rekombinantiteknikalla valmistetun aktivoitun faktori VII (NovoSeven™) käyttömahdollisuuksiin hoitoresistentin verenvuodon hallinnassa. Valmistetta on käytetty kymmenen vuotta vasta-aineita kehittäneiden hemofilia-A potilaiden hoitoon. Kudostekijän ja aktivoitun faktori VII kompleksin avulla kyetään aktivoimaan faktori X, joka johtaa nopeaan trombiinin muodostukseen. Uusi tutkimustieto antaa viitteitä siitä, että käsitys kokoyhtymistä tapahtumasta, ja erityisesti kudostekijän ja faktori VII roolit (ulkoinen tie) kaipaavat uudel-

leendarviointia.

Israelilainen Uri Martinowitz esitteli suppeiden potilassarjojen avulla NovoSevenin käyttöä korkeaenergisten vammojen hoidossa. Potilaat olivat saaneet vammansa pommi-iskuissa tai taistelukentällä. Tilannekuvauksen perusteella hoitovasteet olivat lupaavia. Hallitsematon vuoto saatiin hallintaan ja luennoitsijan arvion mukaan lukuisia potilaita kyettiin pelastamaan akuutissa tilanteessa, olkoonkin, että osa menehtyi muihin komplikaatioihin. Esityksestä saattoi tehdä johtopäätöksen, että NovoSeven on jo saavuttanut jonkinlaisen ihmehemostaatin aseman hankalissa kliinisissä tilanteissa.

Ainoan RC-tutkimuksen aiheesta esitteli hollantilainen Marcel Levi, joka oli käyttänyt NovoSeveniä raskaassa urologisessa kirurgiassa hemostaasin tukena. NovoSevenin käyttö vähensi vuotoa merkittävästi (45 %) tässä potilasaineistossa.

Kokous oli erittäin tiivis ja luennot pidettiin yhdessä isossa luentosalissa. Esityksiä oli paljon lyhyessä ajassa, osittain samojakin aiheita. Lounastunnitkin käytettiin eväitä syöden rinnakkaisluentoihin, joita oli kahdessa tai kolmessa salissa samanaikaisesti.

Kiitämme SAY:tä saamastamme tuesta ja suosittelemme lämpimästi seuraavia NATA:n kokouksia aiheesta kiinnostuneille kollegoille.

---

Sisko Karvonen, anestesiaerikoislääkäri  
OYS, anestesiaklinikka, Kajaanintie 50, 90220  
Oulu  
e-mail: sisko.karvonen@oulu.fi

Markku Ylikauma, anestesiaerikoislääkäri  
OYS, anestesiaklinikka, Kajaanintie 50, 90220  
Oulu  
e-mail: markku.ylikauma@oulu.fi

Seppo Hiippala, anestesiaerikoislääkäri  
HYKS, Anestesiologian ja tehohoidon klinikka  
Meilahden sairaala/leikkausosasto, PL 340,  
00029 HUS  
e-mail: seppo.hiippala@hus.fi