



Alexey Schramko

LT, erikoislääkäri

Hyks, ATEK, Meilahden sairaalan leikkausosoasto

alexey.schramko[a]hus.fi

Hyytymisen monitorointi verenvuodossa

Veren hyytymisen vieritestauksen POC (Point of Care) -testien käyttö antaa paljon tietoa koko hyytymisjärjestelmän toiminnasta ja voi olla oleellinen osa hoitoprotokollaa.

Huolimatta siitä, että verensiirrot ovat tietyissä tilanteissa henkeä pelastavia toimenpiteitä, veren- ja verituotteiden siirroissa on myös omat haittansa. Vuonna 2007 Murphy ym. osoittivat, että punasolusiirtoja saaneiden sydänkirurgisten potilaiden mortaliteetti oli korkeampi ja hoitoajat sekä teho-osastolla että sairaalassa pidemmät, kuin niillä potilailla, joille ei annettu punasoluja (1). Tutkimuksessa seurattiin yli 8 500 potilasta viisi vuotta leikkauksen jälkeen. Hämmästyttävä tulos oli myös se, että viiden vuoden aikana mortaliteettiero kasvoi edelleen. Chaiwat ym. julkaisivat vuonna 2009 retrospektiivisen tutkimuksen, jossa oli mukana yli 14 000 traumapotilasta. Tutkimustulokset osoittivat, että aikainen verensiirto oli hengitysvajausoireyhtymän itsenäinen riskitekijä (2). Hengitysvajasta havaittiin trauman jälkeen 4,6 %:lla potilaista ja heistä yli 66 % oli saanut verensiirron. Lisäksi veren- ja verituotteiden siirtojen todettiin aiheuttavan sekä infektioriskiä että immuunireaktioita.

Yhden punasolupussin hinta on Euroopassa noin 100 euroa. Schander ym. esittivät kuitenkin vuonna 2010 laskelman, jonka mukaan kirurgiselle potilaalle annetun punasolupussin todellinen hinta Sveitsissä ylitti 500 euroa (3). Kustannuksia arvioitaessa oli otettu huomioon kaikki oleelliset

verensiirtoon vaikuttavat kulut. Näitä olivat muun muassa verenluovutuksen kulut, kuten mainokset ja henkilökunnan palkkaus, punasolujen tekniseen käsittelyyn liittyvät kulut sekä verensiirtojen aiheuttamien komplikaatioiden hoitoihin liittyvät kulut. Nämä asiat huomioiden veren hyytymistä täytyy monitoroida tarkoin aiheettomien veren- ja verituotteiden siirtojen välttämiseksi.

Veren hyytymisen monitoroinnissa käytetään sairaalan laboratoriossa yleisesti saatavilla olevia laboratorionkokeita, joita ovat: P-TT (INR), P-APTT, trombosyyttien lukumäärä ja joskus P-fibrinogeeni. Nämä niin sanotut konventionaaliset tutkimukset eivät edes kaikki yhdessä otettuna pysty kuvaamaan koko hyytymisprosessia, vaan antavat tiedon hyytymän muodostumisen alkamisesta tai hyytymisen proteiinikomponentista. Trombosyyttien lukumäärä antaa vain kvantitatiivisen tiedon verihiihtaleiden määrästä, eikä kerro mitään verihiihtaleiden toiminnasta. Testistä ei ole apua, jos potilas esimerkiksi on saanut verihiihtaleiden salpaajia. Lisäksi suurin osa konventionaalisista laboratorionkokeista vaatii pre-analyttistä käsittelyä laboratoriossa, esimerkiksi plasman sentrifugointia, mikä vaikeuttaa tilannetta: kokeet voidaan tehdä vain laboratorioissa joissa on riittävästi koulutettua henkilökuntaa. Tämä pidentää vastausten saamisaikaa: ensimmäiset tulokset hyytymiskokeista saadaan vasta 20-40 minuutin >>



Konventionaaliset tutkimukset eivät edes kaikki yhdessä otettuna pysty kuvaamaan koko hyytymisprosessia, vaan antavat tiedon hyytymän muodostumisen alkamisesta tai hyytymisen proteiinikomponentista.

Taulukko 1. POC menetelmien edut ja rajoitukset

EDUT:

1. POC-testejä varten tarvitaan yleensä määrällisesti vain vähän kokoverta, noin 1-5 ml. Antikoagulanttina toimii joko sitraatti tai hirudiini, mikä varmistaa tarvittaessa verinäytteiden säilyvyyden jopa neljään tuntiin.
2. POC-testejä voidaan tehdä missä tahansa sairaalassa, mikä lyhentää näytteiden käsittelyaikaa, eikä näytteitä tarvitse käsitellä ennen testin tekemistä. Alustavat vastaukset saadaan nopeasti 5–10 minuutissa.
3. POC-testien tuloksilla on suora vaikutus hoitoon ja hoitovaste voidaan nähdä nopeasti.
4. Kuka tahansa hoitotiimistä pystyy tekemään POC-testejä.

RAJOITUKSET:

1. Edes useiden testien yhdistäminen ei ole herkkä yksittäisten hyytymistekijöiden puutteen osoittamiseksi (esim. hyytymistekijät VIII ja vWF, VII, XIII).
2. Varfarinin, suorien ja epäsuorien hyytymistekijä X-estäjien sekä suorien trombiinin estäjien vaikutusta ei voi luotettavasti mitata tavanomaisilla POC-testeillä.
3. POC-testit tehdään yleensä 37° asteen lämpötilassa eikä niillä voida osoittaa lämmön alenemisen tai nousun aiheuttamia hyytymishäiriöitä.
4. POC-testit eivät ole herkkiä plasman pH-, Mg-, eikä Ca-tason muutoksille.

kuluttua näytteiden ottamisesta. Toistaiseksi ei ole erityistä testiä fibrinolyysille eikä konventionaalisilla testeillä pysty arvioimaan, pysyykö hyytymä vakaana ajan kuluessa.

Niin sanotut ”bedside” tai ”point-of-care” -testit (POC) voivat osittain korvata konventionaalisten testien sekä ajallisia että metodologisia heikkouksia. Yksittäiset POC-menetelmät eivät pysty kuvaamaan koko hyytymistä riittävästi mutta testien yhdistäminen auttaa saamaan lähes täydellisen kuvan hyytymisprosessista.

POC-menetelmät

Ensimmäiset POC-menetelmät on tunnettu jo vuosikymmenien ajan, mutta niiden laaja käyttö alkoi pikkuhiljaa vasta 1990-luvulla. POC-testit voidaan tehdä sekä potilaan vieressä (akuuttihuoneessa, leikkaussalissa, teho-osastolla) että laboratorioissa. Niiden tekeminen ei yleensä vaadi laboratoriohoitajan peruskoulutusta. Yleensä lyhyt perusteellinen koulutus riittää, jonka jälkeen sekä hoitajat että lääkärit pystyvät tekemään POC-testejä. POC-testien tulokset valmistuvat jo 10 minuutissa näytteen analysoinnin aloittamisesta ja tuloksilla on usein suora vaikutus potilaan hoitoon. Heti annetun hoidon jälkeen otetun uuden POC-testin tulos pystyy kuvaamaan hoidon

riittävyttä ja tehokkuutta. Lisäksi testitulosten tulkinta on suhteellisen helppoa.

Aggregometrisillä POC-testeillä voidaan tutkia verihiutaleiden toimintaa. Suurin ero aggregometristen POC-testien välillä on erilaisten verihiutaleiden agonistien käyttö (esim. kollageeni, adenosiinifosfaatti, adrenaliini, arakidonihappo, trombiini). Verihiutaleiden agonisteja lisätään kokovereen, jolloin saadaan tietoa verihiutaleiden aggregaatiosta kokoveren tarjoamassa ympäristössä. Aggregometrisillä POC-testeillä voidaan diagnosoida verihiutaleiden toiminnan alenemista spesifisesti ja niiden avulla voidaan monitoroida potilaan lääkeaste aspiriinille, klopidogreelille ja muille verihiutaleiden salpaajille.

Viskoelastiset POC-menetelmät perustuvat tromboelastografiaan/tromboelastometriaan. Menetelmän esittelivät ensimmäisen kerran vuonna 1948 Hartert ym. (4). Sillä mitataan kokoveren hyytymistä. Menetelmän avulla pystytään mittaamaan aikaa hyytymisen alkuun, hyytymän muodostumisen dynamiikkaa ja hyytymän vakautta ajan kuluessa. Suuri viskoelastisten POC-menetelmien etu on se, että niiden avulla on mahdollista seurata fibrinolyysiä, mikä ei onnistu konventionaalisia testejä käyttäen. Testisoluissa käytetään myös erilaisia hyytymisen aktivaattoreita, mikä mahdollistaa spesifisten hyytymishäiriöiden diagnostiikan, kuten esimerkiksi fibrinogeenin tai verihiutaleiden toimintavajauden. Aggregometristen sekä viskoelastisten POC-testien yhdistelmä kuvaa kokoveren hyytymistä varsin kattavasti.

POC-menetelmien vaikutus potilaiden ennusteeseen

Tällä hetkellä isoja satunnaistettuja prospektiivisiä tutkimuksia, jotka vertaavat POC ja konventionaalisten testien käyttöä on meneillään alle kymmenen. Sydän- ja maksakirurgisilla sekä traumapotilailla on osoitettu, että leikkauksen jälkeinen verenhukka ja verituoiteiden tarve (punasolut, jääplasma, trombosyytit) on vähäisempää, kun on käytetty POC-testejä. Lisäksi traumapotilailla POC-testien käyttäminen on vähentänyt verivalmisteiden käyttöä ja myös mortaliteettia verrattaessa tätä päivää aikaan, jolloin POC-testit eivät olleet käytössä. Useimmissa tutkimuksissa esille nousee POC-testien tuloksiin pohjautuvat algoritmit, joiden avulla voidaan ohjata

verivalmisteiden ja hyytymistekijäkonsentraattien antoa. Tuoreessa prospektiivisessä tutkimuksessa randomoitiin 100 sydänkirurgista potilasta (5), joilla oli suurentunut verenvuoto sydänkeuhkokoneen käytön jälkeen (yli 50 ml/10 min). Verituotteiden ja hyytymistekijöiden käyttö perustui POC-testituloksiin. Tutkimuksessa verrattiin kahta ryhmää, joista toisessa 50 potilasta sai verituotteita POC-testituloksiin perustuen. Kontrolliryhmää hoidettiin perinteisesti. Sekä veri- että jääplasma- ja trombosyyttisiirtoja tarvittiin tilastollisesti vähemmän POC-ryhmässä ($P < 0,05$). 24 tuntia leikkauksesta verenvuoto oli keskimäärin 600 ml POC- ja 900 ml kontrolliryhmässä. Kaikki verensiirtojen kulut (verituotteet, hyytymistekijäkonsentraatit, POC-testit ja tarvikkeet), olivat tutkimusryhmässä keskimäärin 1 658 €/potilas ja kontrolliryhmässä 3 109 €/potilas. Tämä tutkimus osoittaa, että POC-testien avulla säästetään merkittävästi rahaa. Vastaavia tuloksia on esitetty retrospektiivisessä tutkimuksessa (6), jonka aineisto koostui 3 865 sydänkirurgisesta potilaasta. Vaikka POC-testien soveltamisen jälkeen hyytymistekijöiden käyttö ja niiden rahalliset kulut nousivat 104,6 %, samanaikaisesti veri- ja verituotteiden kulut laskivat 34,3 %. Kokonaisuudessa kulut laskivat 6,5 %:lla (6). Lisäksi Spalding ym. raportoivat, että elektiiivisen sydänkirurgian yhteydessä (1 442 potilasta) POC-testien soveltaminen on tuottanut jopa 50 % säästöä (7).

Missään tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut riittävästi potilaita vertaamaan primaarista mortaliteettieroa. Weberin tutkimus (5) keskeytettiin, koska kuuden kuukauden mortaliteetti kontrolliryhmässä oli jo 100 potilaan aineistolla 20 % korkeampi kuin POC-ryhmässä (4 %, $P = 0,013$).

Suosituksukset

Vuoteen 2010 loppuun mennessä tehtiin satunnaistettujen, kontrolloitujen tutkimusten sytemaattinen analyysi POC-testien käytöstä erilaisilla kirurgisilla potilailla. Siinä ilmeni POC-testien vähäinen hyöty verenhukan osalta, joka oli vain noin 85 ml (8). Verivalmisteiden käyttöön ei havaittu selkeää vaikutusta. Tämän jälkeen on julkaistu ainakin yksi prospektiivinen (5) tutkimus, jossa POC-testien käytöstä oli selvä hyöty. Lisäksi prospektiivisissä kohorttitutkimuksissa sekä retrospektiivisissä ennen ja jälkeen

tutkimuksissa POC-testien käytöstä on ollut selvä hyöty. POC-testien käytännön hyötyä voi pohtia myös niissä kliinisissä tilanteissa, joissa potilaalla on mikrovaskulaarista vuotoa ja trombosyyttien lukumäärä, TT% ja APTT ovat normaalit. Näiden lisäksi myös kliinisten perusasioiden, joihin kuuluvat muun muassa huolellinen kirurginen tekniikka, oikea lämpötila ja normaalirajoissa olevat Mg, Ca, pH ja hematokriitti ovat kunnossa. Missään tutkimuksessa ei myöskään ole havaittu POC-testien aiheuttavan potilaille haittaa.

Näillä perusteilla POC-menettelmien käyttöä voidaan suositella potilaiden hoidossa, kuten tuore Eurooppalainen suositus esittää esimerkiksi vuotavan potilaan fibrinogeenin korvaamisen osalta. POC-testit toimivat nopeammin ja antavat enemmän tietoa hyytymishäiriöistä kuin perinteiset laboratoriokeet. Kokonaisuudessaan tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että POC menettelmien avulla voidaan antaa parempaa hoitoa, edistää potilaiden selviytymistä, vähentää veren- ja verituotteiden siirtoja sekä alentaa kustannuksia. ■

Kirjoittaja kiittää dosentti Tomi Niemeä avusta katsauksen tarkastamisessa.

Viitteet

1. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, ym. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007; 116: 2544-52.
2. Chaiwat O, Lang JD, Vavilala MS, ym. Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. *Anesthesiology* 2009; 110: 351-60.
3. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, ym. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion* 2010; 50: 753-65.
4. Hartert H. Thrombelastography, a method for physical analysis of blood coagulation. *Z Gesamte Exp Med* 1951; 117: 189-203.
5. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, ym. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117: 531-47.
6. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, ym. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery. A retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011; 115: 1179-91.
7. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, ym. Bedside thrombelastography. Cost reduction in cardiac surgery. *Anaesthesist*. 2007; 56: 765-71.
8. Afshari A, Wikkels A, Brok J, ym. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (3) CD007871.