



Mirka Sivula

LT, erikoislääkäri, EDIC
HUS Tehoklinikka
mirka.sivula@hus.fi

18th Annual NATA Symposium

20.–21.4.2017

Firenze

Italia

NATA eli the Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis on 1998 perustettu yhdistys, joka pyrkii edistämään verivalmisteiden järkevää ja tutkimusnäyttöön pohjautuvaa käyttöä. NATA:n kongressi keväällä Firenzessä houkutteli paikalle yllättävän monta suomalaisanestesiologia. Poikkeuksellisesti julkaisemme kaksi matkakertomusta jotka tarjoavat eri näkökulman samaan kokoukseen.

Näkymä Santa Maria del Fioren katolta eli Cupolasta. Kuva Mika Virtanen, 2017.



► Viime vuosina NATA:n missio on ollut vahvasti Patient Blood Managementin (PBM) eli vapaasti suomennettuna potilaslähtöisen ennakoivan verensiirtohoidon tietoisuuden levittämisessä.

PBM on moniammatillinen hoitostrategia, jonka avulla verensiirtoa mahdollisesti tarvitsevat potilaat pyritään tunnistamaan ennakoivasti ja hoitamaan heidät siten, että verensiirtojen lopullinen tarve tulee minimoitua. PBM:n peruspilarit ovat anemian tunnistaminen hyvissä ajoin ennakoita, sen hoitaminen ensisijaisesti muilla keinoin verensiirtojen välttämiseksi, verenhukan minimointi sekä fysiologisten resurssien tukeminen anemian aikana ja verivalmisteen tutkittuun tietoon pohjautuva käyttö.

PBM konsepti on viety pisimmälle Australiassa, Yhdysvalloissa ja Keski-Euroopassa, missä sen noudattaminen kuuluu ”käypään hoitoon”, ja hoitostrategiasta poikkeaminen tulkitaan protokollarikkeeksi. Euroopan Unioni on lähettänyt jäsenmaidensa terveysviranomaisille huhtikuussa 2017 suosituksen, jossa vahvasti kannustetaan kansallisten PBM-ohjelmien organisoitua käyttöön.

Vuodesta 2000 alkaen NATA on järjestänyt vuosittain kaksipäiväisen symposiumin vaihtuvissa Euroopan kaupungeissa. Olen osallistunut kokoukseen nyt kahtena peräkkäisenä vuonna ja ne ovat toimineet hyvänä jatkumona toisilleen. Kun vuosi sitten Dublinin kokouksessa vielä monipolvisesti perusteltiin, miksi anemia on haitallista ja miksi sen ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi voi ja kannattaa tehdä muutakin kuin antaa punasoluja, oli nyt siirrytty selvästi seuraavalle tasolle. Painopiste oli siirtynyt PBM-ohjelman kansalliseen ja paikalliseen implementointiin ja organisatorisiin haasteisiin. Lisäksi erillisissä lyhyissä sessioissa käsiteltiin kliinisempiä kysymyksiä.

Anemia ja PBM-strategia tehohoidossa

Kriittisesti sairaiden potilaiden PBM-strategiasta oli oma luentokokouksensa. Anestesiologian ja tehohoidon professori Sigismund Lasocki Ranskasta käsiteli tehohoitosen potilaan anemian diagnostiikkaa ja syitä. Tehopotilailla kuten muissakin potilasryhmissä raudanpuutteen määritelmä on epäselvä. Ferritiini kuvaa raudanpuutetta huonosti sairaalapotilailla, sillä se vapautuu infektioissa, inflammatioitiloissa ja kudostuhossa solujen ulkopuolelle. Seerumin hepsidiiniin, eli rautatasapainoa säätelevän hormonin määrittämisestä odotetaan apua inflammatioanemian ja raudanpuutteen erotusdiagnostiikkaan. Raudanpuutetta voi ilmetä myös ilman anemiaa ja tutkimuksissa onkin todettu pelkän raudanpuutteen assosioituvan potilaiden väsymykseen ja lihasheikkouteen. Raudanpuute on yleistä tehohoidon admissiovaiheessa, ja edelleen tehohoidon aikana potilaiden hemoglobiini pyrkii laskemaan useista syistä johtuen. Verenmenetykset esimerkiksi toistuvien rutiininäytteiden johdosta lisäävät anemisoitumisriskiä. Professori Lasockin tutkimusryhmä on selvittänyt tehopotilaiden rautavajetta ja sen yhteyttä väsymykseen ja lihasvoimaan (1). Heidän tutkimuksessaan 28 päivää tehohoidon päättymisestä raudanpuute voitiin todeta 25%:lla, ja näillä potilailla oli enemmän väsymystä ja lihasheikkoutta korjaantuvasta hemoglobiinitasosta huolimatta. Piakkoin julkaistaan tehohoitopotilaiden (n = 1570) pitkäaikaiselvytyksistä ja siihen assosioituvia tekijöitä kartoittava FROG-ICU -tutkimus (2). Lasockin mukaan etukäteistietojen perusteella raudanpuute on osoitettavissa tehohoidon loppuvaiheessa hepsidiinitasojen perusteella jopa 37%:lla potilaista.

IRONMAN –tutkimus

Yksi PBM:n sanansaattajista, sydän- ja thoraxkirurgi Toby Richards University College of Londonista, esitteli 2016 julkaistun IRONMAN-tutkimuksen tuloksia (3). IRONMAN toteutettiin Australian ja Uuden-Seelannin tehohoitoyhdistyksen tutkimusryhmän toimesta neljällä teho-osastolla Perthissä, Western Australian osavaltiossa. Kyseessä oli randomoitu, placebo-kontrolloitu, sokkoutettu kliininen tutkimus, jossa 140 tehohoitopotilasta (Hb < 100 g/l) saivat joko suonensisäistä rautaa tai placeboa toistetusti tehohoitajakson aikana. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla epäiltiin

Seerumin hepsidiiniin määrittämisestä odotetaan apua anemian erotusdiagnostiikkaan.

vaiketta sepsistä tai joiden ferritiini- ja transferrinisaturaatiotasot olivat merkittävän korkeat. Ensisijainen päätetapahtuma oli punasolusirtojen määrä. Toissijaisina päätetapahtumina olivat hemoglobiinitaso sairaalasta poistuessa, tehohoito- ja sairaalahoitoaika, verensiirtoja saaneiden potilaiden suhteellinen osuus, kuolleisuus ja infektiot. Annettujen punasoluyksiköiden määrät eivät eronneet ryhmien välillä, mutta tutkijaryhmä halusi painottaa, että verensiirtojen suhteen tutkimuksen voima oli riittämätön, sillä ennalta arvioitu verensiirtojen määrä jäi neljäsosaan ennustetusta. Kotiutusvaiheen hemoglobiinitaso oli korkeampi rautaa saaneiden ryhmässä, mutta hoitoaikoihin, sairaalakuolleisuuteen tai uusien infektioiden määrään raudalla ei ollut vaikutusta. Tutkimuksen tulos voidaan nähdä kahdella tavalla. Toisaalta tehohoitopotilaiden

>>

verentarve ei näyttänyt vähenevän raudan saannin myötä, mutta tuloksen perusteella ei voida myöskään todeta rautahoidon olevan tehontonta, etenkin kun rautaa saaneiden potilaiden hemoglobiinitaso oli korkeampi. Elämänlaatukysymyksiin tai pitkäaikaismorbiditeettiin tutkimus ei

Endogeeninen heparinisaation ajatellaan ehkäisevän potilaan hyytymistä ”umpeen”.

ottanut kantaa. Rauta oli turvallista eikä lisännyt infektiokomplikaatioita. Tuloksen myötä useat kesukset maailmalla ovat siirtyneet aktiivisempaan rautatasojen korjaamiseen tehohoitopotilailla, tosin mikään kaikille sopiva rutiinihoito suonensisäinen

rautainfuusio ei toistaiseksi nykyisen tutkimusnäytön perusteella ole. IRONMAN-tutkimuksesta on tulossa vielä jatkajulkaisu, jossa tarkastellaan potilaiden hepsidiinitasoja. Toby Richards totesi provokatiivisesti, että tehohoidon puolella anemian hoidossa ja raudan korjauksessa ollaan noin kymmenen vuotta jäljessä muusta kliinisen lääketieteen kentästä. Myös elämänlaatututkimukset puuttuvat.

Vuotoihin liittyvä koagulopatia

Montréal'n yliopiston anestesiologian professori Jean-Francois Hardy luennoi kirurgisten ja traumaattisten vuotojen eroista. Ultramassiveista, yli 20 punasoluyksikköä vaatineista vuodoista traumojen aiheuttamia onkin ehkä yllättäen alle viidennes. Muita merkittävämpiä vuotojen aiheuttajia ovat yleiskirurgia, sydän- ja verisuonikirurgia sekä elinsiirrot. Mikä ero on kirurgisella massiivilla vuodolla ja trauman aiheuttamalla vuodolla? Kirurgisessa vuodossa trauma on yleensä kontrolloitu, hoito

päästään aloittamaan viiveettä, potilaat ovat normovoleemisia ja yleensä normotermisiä sekä hyytymishäiriö yleensä lähinnä hyytymistekijöiden vajauksesta aiheutuva. Kirurgisessa massiivissa vuodossa resuskitaatio aloitetaan usein kirkailla nesteillä, josta seuraa hemoglobiinin, hyytymistekijöiden ja verihutaleiden laimeneminen. Hyytymisen kannalta optimaalista hematokriittitasoa ei tiedetä. Huomattavankaan aneemiset potilaat eivät voita ilman kudospvauriota, mutta vaurion tapahtuessa tilanne saattaa muuttua. Hypotermia aiheuttaa reversiibelin hyytymisjärjestelmän hidastumisen, kiihdyttää fibrinolyysia ja aiheuttaa verihutaleiden dysfunktion. Professori Hardy halusi muistuttaa, että hypotermisesta potilaasta otettu laboratoriossa 37 asteessa määritetty protrombiiniaika saattaa olla täysin normaali, vaikka se hypotermisen potilaan lämpötilassa olisi merkittävästi poikkeava. Kirurgisen ja traumaattisen massiivin vuodon



Auringonsäteiden valaisema Firenzen tuomiokirkko Santa Maria del Fiore. Kuva Mika Virtanen, 2017.

hoidon ideologiat poikkeavat toisistaan. Elektiivisessä kirurgiassa potilaiden tulisi saada pienin mahdollinen määrä verivalmisteita ja hyytymistekijöiden korvaus tapahtuu yleensä hieman viivästyneesti vasta kliinisen vuotohäiriön ilmaannuttua. Vastikään julkaistun tutkimuksen mukaan verensiirtohoidon korvaussuhteella ei ole vaikutusta intraoperatiivisten, ei-traumaattisten vuotopotilaiden kuolleisuuteen (4). Trauman aiheuttamissa massiiveissa vuodoissa sen sijaan suositaan tarkkasuhteisia massiivin vuodon protokollia, koska niillä päästään parempaan tulokseen kuin ”vapaalla kädellä” annetulla verensiirtohoidolla.

Sokin aiheuttama endoteliopatia

Anestesiologian ja kliinisen immunologian professori Pär I. Johansson (Rigshospitalet, Kööpenhamina) puhui sokin aiheuttamasta endoteliopatiasta, joka aiheuttavasta syystä (sepsis tai trauma) riippumatta yhdistää kriittisesti sairaita, monieliinvaurion kehittäviä potilaita. Trauman vaikeusasteen lisääntyessä potilaiden TEG:llä tutkittu vuotoprofiili muuttuu normokoagulaatiosta hyperkoagulaation kautta hypokoagulaatioksi ja vaikeimmassa tilanteessa hyperfibrinolyttiseksi. Endoteeli on elin, jolla on hyvin aktiivinen rooli sekä fysiologisissa että patofysiologisissa prosesseissa. Endoteliumin glykokalyksi muodostuu glykoproteiineista ja proteoglykaaneista, ja se tarjoaa ehjänä antikoagulaatiivisen pinnan. Glykokalyksin hajoaminen aiheuttaa potilaassa endogeenisen heparinisaation. Mitä vaikeampi trauma on kyseessä, sitä merkittävämpi katekoliamiinien aktivoituminen ja tämän myötä endoteelin aktivaatio tapahtuu. Potilaassa tapahtuvan endogeenisen heparinisaation ajatellaan ehkäisevän potilaan hyytymistä ”umpeen”. Johanssonin ryhmän hypoteesi onkin, että hapentarjonnan turvaaminen on evolutiossa asetettu hyytymisen edelle. Syndekaani-1:n ja liukoisen trombomoduliinin tasot kuvaavat

endoteelivaurion astetta ja assosioituvat vahvasti mortaliteettiin. Nämä ovat myös itsenäisiä munuais- ja maksavaurion sekä monieliinvaurion ennustajia (5).

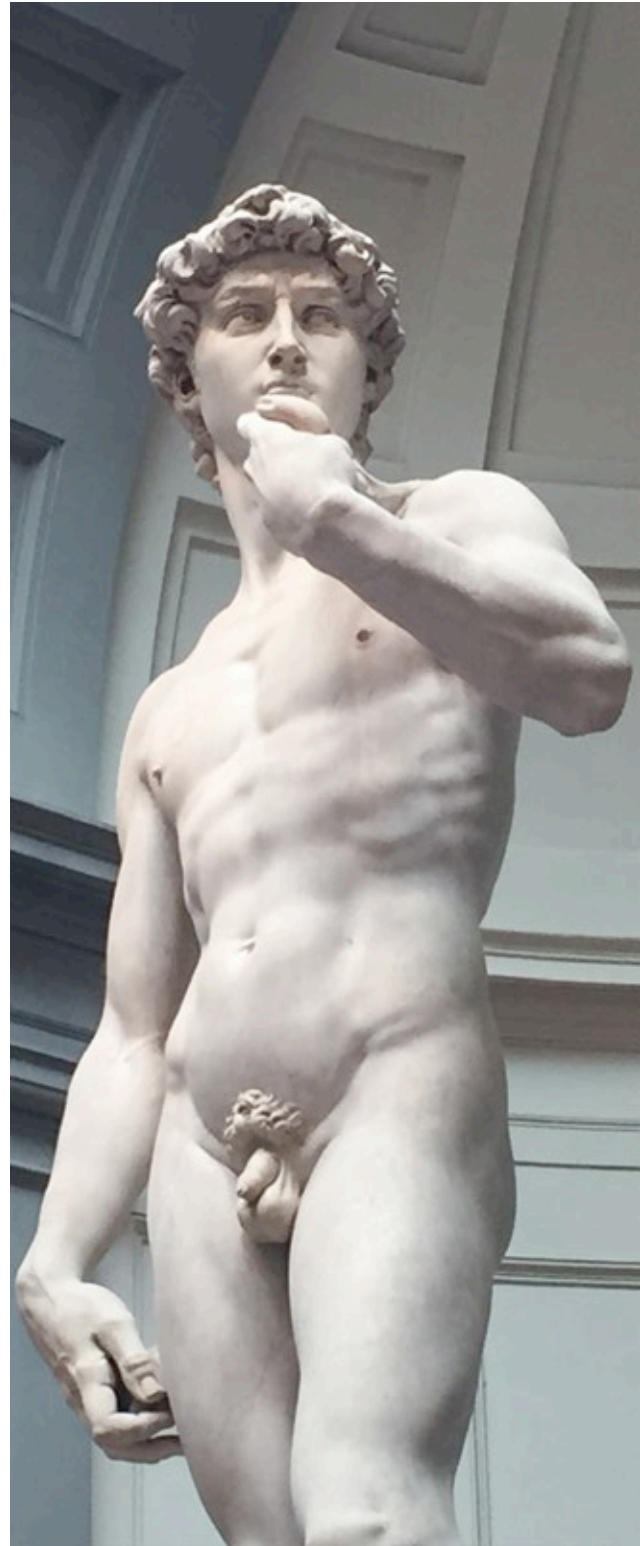
Hyvä hoitokäytäntö

Vapaasti käännettynä AABB:n hyvän hoitokäytännön lausuma kuuluu seuraavasti: ”Yksittäisen potilaan verensiirtotarvetta arvioitaessa hemoglobiinitason lisäksi tulee selvittää myös potilaan kliininen tilanne ja vaihtoehtoiset terapiamuodot. Lääkärin tulee huomioida etenkin hemoglobiinitason muutoksen nopeus, intravaskulaarinen volyymi, mahdolliset hengitysvaikeudet, huonontunut rasituksen sieto, akuutit rintakivut, hemodynaaminen instabiileetti ja potilaan omat toiveet tilanteessa.” (6). Jokaisen hoitoketjun jäsenen tulee tiedostaa yhteinen tavoite PBM:n hengessä. Muista olla klinikko!

Kiitän SAY:tä saamastani matka-apurahasta.

Viitteet:

1. Lasocki S, Chudeau N, Papet T, ym. Prevalence of iron deficiency on ICU discharge and its relation with fatigue: a multicenter prospective study. *Crit care* 2014; 18: 542.
2. Mebazaa A, Casadio MC, Azoulay E, ym. Post-ICU discharge and outcome: rationale and methods of the The French and euRopean Outcome registry in Intensive Care Units (FROG-ICU) observational study. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 143.
3. Litton E, Baker S, Erber WN, ym. Intravenous iron or placebo for anaemia in intensive care: the IRONMAN multicentre randomized blinded trial: A randomized trial of IV iron in critical illness. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1715-22.
4. Mesar T, Larentzakis A, Dzik W, ym. Association between ratio of fresh frozen plasma to red blood cells during massive transfusion and survival among patients without traumatic injury. *JAMA Surg* 2017; 152: 574-80.
5. Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness – a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care* 2017; 21: 25.
6. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, ym. Clinical practice guidelines from the AABB red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA* 2016; 316: 2025-35.



Michelangelon David-patsas. Kuva Mirka Sivula 2017.