

Hanna Pitkänen

LT, erikoislääkäri,
lasten anestesiolgian ja tehohoitolääketieteen erityispätevyys,
HUS ATeK, Uusi Lastensairaala
hanna.pitkanen@hus.fi



Sydämen apupumppuja, antikoagulaatiota ja uusia tuulia Bostonista

Observership in Boston Children's Hospital

Ajankohta
3.–27.1.2023

Paikka
Boston, USA

Boston Children's Hospital

Boston Children's Hospital (BCH) on vuonna 1869 perustettu Harvard Medical Schoolin opetussairaala. Sairaalassa on 477 vuodepaikkaa. Hoitajaksoja on vuosittain 25 000 ja klinikakäyntejä 779 986. Osallistuin vuoden 2022 heinäkuussa International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) vuosittaiseen kongressiin Lontoossa. BCH:ssa työskentelevä lastenkardiologi Christina VanderPluym piti kongressissa upean luennon sydänvikaa sairastavien lasten antikoagulaatiohoidosta. Kirjeenvaihtomme pohjalta hain kuukauden vierailujaksoa BCH:sta.

Bivalirudiini

Sydänviasta kärsivien lasten (ja lasten yleensäkin) antikoagulaatiohoito on pitkään perustunut fraktoiomattomaan hepariiniin (UFH), varfariiniin ja trombosyyttistäjiin. Uusi Lastensairaala vastaa Suomessa lasten apupumppuhoidoista ja luonnollisesti myös hoitoihin liittyvästä antikoagulaatiohoidosta. UFH jatkuvana infuusiona käytettynä on ollut kultainen standardi apupumppujen antikoagulaatiohoidossa. BCH:ssa alle 30 kg painavien lasten pitkäaikaiset apupumppuhoidot toteutetaan käytännössä Berlin Heart -laitteistolla, sillä HeartMate3 on lapsille liian suuri eikä Jarvik ole tullut kaupalliseen

käyttöön (1). Vastasyntyneiden ja pienten lasten hyytymisjärjestelmä ei ole identtinen aikuisten kanssa (2). Alle puolen vuoden ikäisten APTT on pidentynyt vanhempiin verrattuna (3). Lisäksi hepariinin toiminnan kannalta tärkeitä antitrombiini ja hepariinikofaktori II ovat tuolloin matalat (2).

Olemme työssämme usein kohdanneet hepariinin ongelmia ja

rajoituksia lapsipotilailla, joten uusien antikoagulaatiomallien saattaminen käytäntöön omassa yksikkössämme tuli ajankohtaiseksi. Hepariini on elimistön oma molekyyli, joka sitoutuu antitrombiiniin ja estää globaalisti hyytymistekijöitä, jolloin trombiinin muodostuminen estyy (4).

BCH:ssa sydämen pitkäaikaista tukea vaativien apupumppupotilaiden >>



Kuva 1. Boston Children's Hospital. Kuva Hanna Pitkänen 2023.

Taulukko. Bivalirudiinin annosmuutokset lapsipotilailla.		
APTT (s)		Annosmuutos Pyöristä 2 desimaalin tarkkuuteen. Tarkista APTT 2–3 h tehdyn annosmuutoksen jälkeen
Normaali vuotoriski	Kohonnut vuotoriski	
< 45	< 35	Infuusionopeuden muutos +25%
45–59	35–49	Infuusionopeuden muutos +15%
60–90	50–60	Pidä annos ennallaan
91–105	61–75	Infuusionopeuden muutos -15%
106–120	76–90	Infuusionopeuden muutos -25%
> 120	> 90	15 min tauko, jonka jälkeen -30% infuusionopeuden muutos

Ohjetta voidaan soveltaa potilailla, joiden GFR > 30 ml/min/1,73 m²

(Berlin Heart, HeartMate3) antikoagulaatio toteutetaan alkuun bivalirudiinilla, joka on selektiivinen trombiinestäjä (DTI, direct thrombin inhibitor). Se sitoutuu sekä vapaaseen trombiiniin että jo muodostuneeseen hyytymään. Bivalirudiinin erityisominaisuus kohdentua fibriiniin sitoutuneeseen trombiiniin tarjoaa täsmennettyä hyytymistä estävää lääkehoitoa. Bivalirudiini hajoaa proteolyttisesti ja poistuu munuaisten kautta (5).

Bivalirudiini annetaan potilaalle jatkuvana infuusiona, ja infuusio annetaan suoraan potilaaseen, ei

apupumppuun. Bivalirudiini-infuusion aloitusannos on 0,2–0,3 mg/kg/h. BCH:ssa kertyneen kokemuksen mu-

kaan vastasyntyneille infuusio voidaan aloittaa annoksella 0,5 mg/kg/h ja teini-ikäisille annoksella 0,2 mg/kg/h. Annosmuutokset on kuvattu taulukos-

Uusi Lastensairaala vastaa Suomessa lasten apupumppuhoidoista.

sa. Seurannassa käytettävistä laboratoriotutkimuksista tärkeimpiä ovat APTT ja INR. Pienen vuotoriskin potilailla APTT-tavoite on 60–80 ja INR noin 2. Trombiiniaika on käytännössä yli mittausalueen (> 150 s), joten bivalirudiiniseuranta varten näyte tulisi laimentaa ja kalibroida bivalirudiinille. Samanaikaisesti seurataan verenkuva, fibrinogeeniä ja munuaisfunktioita. BCH käyttää hyytymisjärjestelmän monitoroimiseen myös TEG-tutkimusta. Bivalirudiinin puoliintumisaika on lyhyt, noin 25 minuuttia (vertaa UFH 90 minuuttia). Munuaisten vajaatoiminta pidentää puoliintumisaikaa, joka voi nousta neljään tuntiin potilailla, joiden glomerulussuodos (GFR) on alle 30 ml/min/1,73 m². Mikäli bivalirudiini lopetetaan noin yksi tunti ennen kirurgista toimenpidettä potilailla, joiden munuaistoiminto on normaali, on vaikutus käytännössä poistunut ja toimenpide (esimerkiksi sydämensiirto apupumppupotilailla) on turvallista tehdä.

Berlin Heart ja HeartMate3 potilaille aloitetaan stabiilissa vaiheessa noin viikon kuluttua apupumppuhoidon aloituksesta asetyylisalisyylihappo (ASA) ja klopidogreeli, joiden vaikutusta trombosyyttien toiminnan estoon seurataan VerifyNow-tutkimuksella, annoksia tarvittaessa nostetaan halutun vaikutuksen saamiseksi. HeartMate3 potilaiden antikoagulaatiohoidoksi vaihdetaan ennen kotiutumista apiksabaani (aktivoituneen hyytymistä estäjä X estäjä) bivalirudiinin tilalle ASA:n ja klopidogreelin rinnalle. Berlin Heart on tuonut markkinoille uuden Active Driver -nimisen ohjauksikon. Sen pienempi koko (15 kilogrammaa) ja pidempi akukesto (6–13 tuntia) IKUS-ohjauksikkoon verrattuna mahdollistavat potilaiden liikkumisen, ulkoilun ja jatkossa mahdollisesti myös kotiutumisen. On mahdollista, että stabiilissa vaiheessa olevia Berlin Heart -potilaita hoidetaan jatkossa samalla lääkekombinaatiolla kuin kotona olevia HeartMate3-potilaita.



Kuva 2. Harvard Medical School. Kuva Hanna Pitkänen 2023.

Bivalirudiinia käytetään myös verisuonitukosten hoidossa tilanteissa, joissa vaste hepariinille ei ole riittävä tai hepariini on vasta-aiheinen (6). BCH:ssa on hoidettu sydämen katetrisaatiotoimenpiteitä ja avosydänleikkausta tarvitsevia HIT-potilaita (hepariinin aiheuttama trombosyto-penia ja tromboosi) bivalirudiinilla (7,8). Tällöin tarvitaan suurempia bivalirudiinin annoksia veren hyytymistä estävän vaikutuksen aikaansaamiseksi. Apupumppuhoidoista poiketen sydän-keuhkokoneen käytön aikana bivalirudiini infusoidaan suoraan perfuusiokoneeseen, jotta antikoagulantti saadaan suoraan hyytymien muodostumiselle altteimpaan kohteeseen (9).

Yleistä sydänvikaa sairastavien lasten anestesiasta

Pääsin seuraamaan potilaiden hoitoa myös angiolaboratoriossa ja leikkauksissa. Sydänpotilaat saivat esilääkkeenä midatsolaamia 1 mg/kg (enintään 20 mg) suun kautta ja ketamiinia 5 mg/kg (enintään 100 mg) suun kautta. Anestesia lääkärit antoi-

Sydämen apupumppupotilaiden antikoagulaatio toteutetaan alkuun bivalirudiinilla.

vat esilääkkeen itse ja siirsivät potilaat leikkauksaliin hengitystien auki pysymistä seuraten. Vertailun vuoksi: Uudessa Lastensairaallassa midatsolaamin annos on alle kouluikäisille 0,5 mg/kg suun kautta ja yli kouluikäisille 0,3 mg/kg. BCH:ssa hyvin esilääkityt potilaat indusoiitiin sevofluraanilla (pitoisuus 4–5 %) ja anestesian ylläpito tapahtui isofluraanilla.

Kiitän Suomen Anestesiologiyhdistystä saamastani matka-apurahasta! Lisäksi kiitän BCH:ssa työskenteleviä kollegoitani, joiden ansiosta sain syventää osaamistani lasten antikoagulaatiohoidon ja apupumppuhoitojen saralla. Viimeiseksi mutta ei

suinkaan vähäisemmäksi; kiitos Uuden Lastensairaalan kollegat ja mentorini professori Riitta Lassila. ■

Viitteet

1. Baldwin JT, Adachi I, Teal J, Almond CA, Jaquiss RD, Massicotte MP, et al. Closing in on the PumpKIN Trial of the Jarvik 2015 Ventricular Assist Device. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Feb 4]; 20:9. Available from: /pmc/articles/PMC5189910/
2. Monagle P, Massicotte P. Developmental haemostasis: Secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011; 16(6).
3. Mitchell LG, Röshammar D, Huang F, Albisetti M, Brandão LR, Bomgaars L, et al. Anticoagulant Effects of Dabigatran on Coagulation Laboratory Parameters in Pediatric Patients: Combined Data from Five Pediatric Clinical Trials. *Thromb Haemost* [Internet]. 2022 Aug 28 [cited 2023 Feb 4]; 122(9): 1573–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35909257/>
4. Onishi A, St Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci (Landmark Ed)* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Feb 4]; 21(C7): 1372–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100512/>
5. Young G. Anticoagulants in children and adolescents. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2015 Dec 5 [cited 2023 Feb 4]; 2015(1): 111–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637709/>
6. Salmela B, Albäck A, Räike P, Lepäntalo M, Lassila R. A direct thrombin inhibitor, lepirudin, for thrombophilic patients with inoperable critical limb ischemia. *Thromb Res* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2023 Feb 4]; 123(5): 719–23. Available from: <http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049384808005409/fulltext>
7. Forbes TJ, Hijazi ZM, Young G, Ringewald JM, Aquino PM, Vincent RN, et al. Pediatric catheterization laboratory anticoagulation with bivalirudin. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011 Apr 1; 77(5): 671–9.
8. Goswami D, DiGiusto M, Wadia R, Barnes S, Schwartz J, Steppan D, et al. The Use of Bivalirudin in Pediatric Cardiac Surgery and in the Interventional Cardiology Suite. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Feb 4]; 34(8): 2215. Available from: /pmc/articles/PMC7321892/
9. Zaleski KL, DiNardo JA, Nasr VG. Bivalirudin for Pediatric Procedural Anticoagulation: A Narrative Review. *Anesth Analg* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Feb 4]; 128(1): 43–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461391/>



Kuva 3. Make Way for Ducklings, Boston's Public Garden. Hanna Pitkänen 2023.