

Janne Moilanen

LT, erikoislääkäri
Anestesiologia ja tehohoito, Oulun yliopisto
OYS, Sydän
janne.moilanen@pohde.fi



Kahden eri tavalla aktivoidun hyytymisaikatestin validointi hepariinin hyytymistä estävän vaikutuksen osoittamiseksi sydänkirurgisilla potilailla ja koeputkimallissa

Janne Moilanen

Oulun yliopisto 6.6.2025

Vastaväittäjä

Dosentti Jenni Toivonen, Turun yliopisto

Esitarkastajat

Dosentti Lotta Joutsu-Korhonen, Helsingin yliopisto
Dosentti Kati Järvelä, Tampereen yliopisto

Kustos

Dosentti Tiina Erkinaro, Oulun yliopisto

Tausta

Sydän- ja verisuonikirurgia sekä invasiiviset katetritoimenpiteet lisäävät merkittävästi tromboosiriskiä ja voivat aiheuttaa vakavia komplikaatioita ilman asianmukaista antikoagulaatiohoitoa. Fraktioimaton hepariini (UFH) on yleisimmin käytetty antikoagulantti perioperatiivisesti, koska se on tehokas, vaikuttaa nopeasti, on edullinen ja sen vaikutus voidaan kumota protamiinilla.

Hepariinin vaikutus vaihtelee huomattavasti yksilöstä toiseen (1), minkä vuoksi sen antikoagulaatiovaikutusta on välttämätöntä seurata huolellisesti. Aktivoidu hyytymisaikatesti (activated clotting time, ACT) otettiin käyttöön vuonna 1966, ja se on nykyään yleisimmin käytetty vieritestimenetelmä hepariinihoidon annosteluun ja seurantaan. Vaikka testi on ollut käytössä useiden vuosikymmenten ajan, eri vierituskimusalaitteiden ja testikasettien tuottamat mittaustulokset eivät ole keskenään vertailukelpoisia standardisoinnin puutteen vuoksi (2–4).

ACT-arvoon vaikuttavat monet tekijät, hepariinin lisäksi muun muassa hemodiluutio, hypotermia, hyytymis-tekijöiden puutokset ja korrelaatio laboratoriossa mitatun, kultaisena standardina pidetyn plasman hyytymistekijä Xa:n vaikutuksen eston

(anti-Xa) kanssa on vaihteleva (5–7). Tämän vuoksi ACT ei ole pelkkä yksittäinen lukema, vaan klinikon tulee tulkita arvo ottaen huomioon käytetty laite ja testikasetti sekä kliininen tilanne, jotta hepariinin annostelu olisi turvallista ja tehokasta.

>>

Väitöskirja

Validating two divergent activated clotting time tests of heparin anticoagulation in cardiac surgical patients and in vitro.

Osatyöt

- I Erkinaro T, Moilanen J, Lahtinen J, Mosorin M, Savolainen ER. The Standard Point-of-Care Hemochron Jr. ACT+ Test in Monitoring Heparin Administration for Cardiopulmonary Bypass in Severe Factor XII Deficiency. J Cardiothorac Vasc Anesth 2022;36(7):2031–4 <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053077021004328>
- II Moilanen J, Pada M, Ohtonen P, Kaakinen T, Taskinen P, Savolainen ER, et al. Thromboelastometry and two activated clotting tests in detecting residual heparin after protamine in cardiac surgical patients.

Eur J Anaesthesiol 2025;42(5):398–406. <https://journals.lww.com/10.1097/EJA.00000000000002122>

- III Moilanen J, Pada M, Ohtonen P, Kaakinen T, Pokela M, Savolainen ER, et al. Performance of Hemochron ACT-LR and ACT+ Test Cuvettes in Monitoring Low to Moderate Heparin Concentrations: An In Vitro Study. J Cardiothorac Vasc Anesth 2025;39(2):447–452 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105307702400939X>

Hepariinin vaikutusta voidaan seurata myös perinteisillä laboratorio-testeillä, kuten aktivoitulla osittaisella tromboplastiinijalla (aPTT) ja anti-Xa:lla. Näiden testien vasteajat ovat kuitenkin pitkät, tyypillisesti 45–60 minuuttia, joten ne eivät sovelu leikkauksen tai toimenpiteen aikana tarvittaviin nopeisiin päätöksiin.

Hytytymistekijä XII (FXII) puutos on harvinainen autosomaalinen resessiivinen perinnöllinen tila. Sen esiintyvyys on epäselvä, koska se on useimmiten oireeton, mutta sen arvellaan koskettavan 1,5–3,0 % väestöstä, ja vaikeita puutoksia (aPTT > 120 sekuntia) esiintyy noin 0,3 %:lla (8,9). FXII puutos ei ole yhteydessä lisääntyneeseen verenvuotoriskiin, ei edes sydänleikkausten yhteydessä (10–12), mutta se saattaa lisätä tromboembolisten tapahtumien riskiä (13,14). Sisäisen hytytymisjärjestelmän aktivaatiota mittaavat testit, kuten aPTT ja ACT, pitenevät FXII puutoksessa, ja vaikeassa puutoksessa tulokset voivat olla yli mittausalueen, mikä vaikeuttaa hepariinihoidon seurantaa leikkausten aikana.

Useat häiriötekijät vaikeuttavat hepariini-vaikutuksen kumoutumisen luotettavaa arviointia.

Hepariinin vaikutus voidaan kumota protamiinilla, mutta erityisesti sydänkirurgisilla potilailla protamiiniannoksen tarkka määrittely on ensiarvoisen tärkeää, sillä annosriippuvaisesti protamiinilla on haitallista vaikutusta veren hytytymiseen ja siten voi lisätä verenvuotoriskiä (15). Sydänkirurgiset potilaat muodostavat erityisen haastavan potilasryhmän vieritestien kannalta, sillä useat häiriötekijät vaikeuttavat hepariini-vaikutuksen kumoutumisen luotettavaa arviointia. Kirjallisuuden mukaan ACT-mittausten lähtö- ja loppuarvojen

vähintään 10 prosentin ero voi viitata siihen, ettei hepariinin vaikutusta ole täysin kumottu (16). Tämä perustuu ilmeisesti asiantuntijoiden mielipiteeseen eikä vahvaan tutkimusnäyttöön, sillä kirjallisuudesta ei ole juurikaan löydettävissä tutkimuksia, jotka tukisivat kyseistä näkemystä.

Tavoitteet

Tämän väitöskirjatyön tarkoituksena oli selvittää kahden eri tavalla aktivoitun ACT-testin, Hemochron Signature ACT-LR:n ja ACT+:n soveltuvuutta hepariini-vaikutuksen mittaamiseen vaikeassa hytytymistekijän XII vajauksessa, kykyä havaita jäännöshepariini-vaikutus protamiinin jälkeen sydänkirurgisilla potilailla ja kykyä mitata koeputkimallisissa matalasta kohtalaiseen nousevia hepariini-pitoisuuksia.

Aineisto ja menetelmät

Väitöskirja koostuu tapausselostuksesta ja siihen liittyvästä in vitro -tutkimuksesta (I), prospektiivisesta havainnointitutkimuksesta (II) sekä vapaaehtoisilla tehdystä in vitro -tutkimuksesta (III). Kaikki osatyöt toteutettiin Oulun yliopistollisessa sairaalassa.

Osatyö I perustui kahteen vaikeaa FXII puutosta sairastavaan potilaaseen, joille tehtiin sydänleikkaus sairaalassamme. Myöhemmin vuosikontrollikäynnin yhteydessä toiselta potilaalta otettua verta käytettiin ex vivo -kokeessa, jossa verinäytteen lisättiin hepariinia in vitro 1 IU/ ml lisäyksiin 0–8 IU/ml pitoisuuksiin. ACT-LR ja ACT+ -testeillä määritettiin lähtöarvot sekä hepariinin annosvastesuhde.

Osatyöhön II rekrytoitiin 55 aikuis-ta potilasta, joille oli suunniteltu elektiivinen sydänleikkaus. Asetyy-lisalisyylihapponäkökytystä jatkettiin leikkauspäivään asti, kun taas muut antitromboottiset lääkkeet keskeytettiin vähintään viisi päivää ennen toimenpidettä. Suorat antikoagulantit ja varfariini lopetettiin 2–3 päivää ennen leikkausta. Leikkausta edeltävänä päivänä potilailta määritettiin täydellinen verenkuva, INR- ja aPTT-arvot

sekä leikkauspäivänä anti-Xa määrittäminen ennen hepariinin antoa. Viitearvoista poikkeavat tulokset johtivat tutkimuksesta hylkäämiseen. Ennen hepariini-annostelua määritettiin tutkittavien testien ACT-LR, ACT+ ja ROTEM Hep lähtöarvot. Leikkauksen päättyessä hepariini-vaikutus kumottiin anestesia-lääkärin määrittämällä protamiini-annoksella, minkä jälkeen 10–15 minuutin kuluttua otettiin vertailunäytteet. Jäännöshepariinin havaitsemiskykyä arvioitiin vertaamalla ACT-LR ja ACT+ -testien loppu- ja alkuaajan prosentuaalista erotusta sekä ROTEM-testin INTEM CT/ HEPTM CT -suhdetta anti-Xa tuloksiin. Anti-Xa-aktiivisuus $\geq 0,2$ IU/ml määriteltiin osoittavan jäännöshepariiniaktiivisuutta.

Osatyöhön III osallistui 20 tervettä aikuista vapaaehtoista, joilla ei ollut verenvuototaipumusta eikä käytössä hytytymiseen vaikuttavia lääkkeitä. Heiltä määritettiin täydellinen verenkuva sekä otettuihin verinäytteisiin lisättiin hepariinia in vitro 0,5 IU/ml:n välein pitoisuuksiin 0–2,5 IU/ml. Tämän jälkeen ACT-LR ja ACT+ -testeillä määritettiin näytteiden lähtöarvot sekä muodostettiin annos-vastekäyrä eri hepariini-pitoisuuksille.

Tulokset

Osatyössä I kahden FXII puutteisen sydänkirurgisen potilaan hepariini-annostelu toteutettiin onnistuneesti ACT+ -testin avulla. Koeputkimallisissa ACT-LR-testi odotetusti ei antanut tulosta. Sen sijaan ACT+ -testin lähtöarvot olivat matalat ja annosvastesuhde nouseville hepariini-pitoisuuksille vaikutti lineaariselta. Löydös on erittäin merkittävä, sillä aiemmin kirjallisuudessa ei ole raportoitu ACT-testin soveltuvan hepariini-vaikutuksen mittaamiseen FXII-puutteen yhteydessä.

Osatyössä II tutkittiin 51 sydänkirurgisella potilaalla ACT-LR, ACT+ ja ROTEM sigma -testien kykyä havaita jäännöshepariini-vaikutus 10–15 minuutin kuluttua protamiini-annostelusta. Kaikkien testimenetelmien suorituskyky oli heikko.



Vasemmalta vastaväittäjä dosentti Jenni Toivonen, väittelijä Janne Moilanen ja kustos dosentti Tiina Erkinaro. Kuva Katriina Lanning, 2025.

Kuitenkin ACT+ -testillä oli vähäistä diagnostista suorituskkyä, kun taas ACT-LR ja ROTEM -testeillä ei ollut diagnostista arvoa.

Osatyössä III koehenkilöiltä otettiin verinäytteisiin lisätiini hepariinia pitoisuuksiin 0–2,5 IU/ml, mikä vastaa ACT-LR testin suunniteltua toiminta-alueetta. Vaikka ACT+ testi on optimoitu korkeammille hepariini- pitoisuuksille (1–6 IU/ml), sen suorituskky vastasi ACT-LR testin suorituskkyä hepariini- pitoisuuteen 0,5 IU/ml saakka, minkä jälkeen ACT+ osoittautui ACT-LR-testiä luotettavammaksi.

Johtopäätökset

Nämä havainnot kyseenalaistavat ACT-LR-testin käyttöarvon sydän- kirurgisilla potilailla hepariini- vaikutuksen seurannassa, sillä ACT+ -testin diagnostinen suorituskky on parempi tai vähintään yhtä hyvä sekä kliinisissä että kokeellisissa olosuhteissa jopa alhaisilla ja kohtalaisilla hepariini- pitoisuuksilla. Lisäksi ACT+ -testillä voi seurata hepariini- vaikutusta potilailla, joilla on vaikea FXII vaja-
■

Viitteet

- Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of Action and Pharmacology of Unfractionated Heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Jul;21(7):1094–6.
- Dalton H, Martin M, Garcia-Filion P, ym. Activated clotting time in inpatient diagnostic and interventional settings. *J Thromb Thrombolysis.* 2022 Nov 1;54(4):660–8.
- Dirkmann D, Nagy E, Britten MW, Peters J. Point-of-care measurement of activated clotting time for cardiac surgery as measured by the Hemochron signature elite and the Abbott i-STAT: agreement, concordance, and clinical reliability. *BMC Anesthesiol.* 2019 Dec 6;19(1):174. <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-019-0846-z>
- Helin T, Tirri T, Korkala H, ym. Laboratory Assessment of Unfractionated Heparin (UFH) with Activated Clotting Time (ACT) and Anti-Xa Activity during Peripheral Arterial Angiographic Procedure. *Diagnostics.* 2023 Apr 1;13(8):1489–99.
- Finley A, Greenberg C. Heparin Sensitivity and Resistance. *Anesth Analg.* 2013 Jun;116(6):1210–22. <https://journals.lww.com/00000539-201306000-00007>
- Haselbach S, Maurer J, Vogel V, ym. A novel method for the direct determination of heparin concentration during cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Chem Lab Med.* 2013 Oct;51(10):2037–43.
- Lander H, Zammert M, FitzGerald D. Anticoagulation management during cross-clamping and bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016 Sep;30(3):359–70. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521689616300362>
- Alqahtany FS, Alqahtany FH, Alshehly MM, ym. Factor XII deficiency in asymptomatic Saudi population: A retrospective cohort study. *Saudi J Biol Sci.* 2021 Mar 1;28(3):2004–6.
- Halbmayer WM, Haushofer A, Schön R, ym. The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) deficiency among the normal population: evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors. *Thromb Haemost.* 1994 Jan;71(1):68–72.
- Azaad MA, Zhang Q, Li Y. Factor XII (Hageman Factor) Deficiency: A Very Rare Coagulation Disorder. *Open Journal of Blood Diseases.* 2015;05(04):39–42. <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/ojbd.2015.54006>
- Salmenperä M, Rasi V, Mattila S. Cardiopulmonary Bypass in a Patient with Factor XII Deficiency. *Anesthesiology.* 1991 Sep 1;75(3):539–40. <https://doi.org/10.1097/00000542-199109000-00027>
- Vuckovic J, Zdravkovic R, Babovic Stanic K, ym. Incidental Detection of Factor XII Deficiency Following Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021 Feb 1;35(2):597–9.
- Chaudhry LA, El-Sadek WYM, Chaudhry GA, Al-Atawi FE. Factor XII (Hageman Factor) Deficiency: a rare harbinger of life threatening complications. *Pan African Medical Journal.* 2019;33.
- Pauer HU, Burfeind P, Köstering H, ym. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril.* 2003;80(3):590–4. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001502820300788X>
- Boer C, Meesters MI, Veerhoeck D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2018 May;120(5):914–27. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091218300618>
- Hansley Jr FA GGMDE. A practical approach to Cardiac Anesthesia 5th ed. Hansley Jr FA, Gravlee GP, Martin DE, editors. Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins; 2012.