

**Mirka Sivula**

LT, erikoislääkäri

HUS Syöpäkeskus, Hyytymishäiriöyksikkö

mirka.sivula@hus.fi

Veren hyytymiskäsitys 2020-luvulla

Vajaan kahdensadan vuoden aikana ymmärrys veren hyytymisestä on edennyt Virchowin triadista hyytymistekijöistä muodostuvan vesiputousmallin kautta solulähtöiseen hyytymismalliin sekä edelleen viimeisen kymmenen vuoden aikana immunotromboosiin ja tromboinflammaatioon. Nykykäsityksen mukaan aivan oleellista on saumaton vuorovaikutus verisolujen, tulehdussolujen, hyytymistekijöiden ja verisuonten seinämien välillä.

S aksalainen lääkäri ja luonnontieteilijä Rudolf Virchow (1821–1902) kuvasi keuhkoveritulppaan johtavan tapahtumaketjun vuonna 1856. Omalla aikakaudellaan hänen teoriasensa ja lääketieteelliset näkemyksensä eivät nauttineet vielä pidäkkeetöntä suosiota niiden ollessa osin varsin radikaaleja, joten vasta vuosikymmeniä hänen kuolemansa jälkeen tromboosin syntyyn vaikuttavat tekijät koostettiin Virchowin triadin nimellä kulkevaksi ”kolminaisuudeksi” (1). Virchowin triadin mukaan kolmella osatekijällä, veren ominaisuuksilla eli verisoluilla ja hyytymistekijöillä, veren virtausolosuhteilla sekä suonon seinämällä, on yhtäläinen vaikutus veren hyytymistapahtumaan. Mikäli mikä tahansa näistä osatekijöistä toimii poikkeavasti, voi veren hyytyminen voimistua, ja tämän seurauksena veritulpan muodostuminen on mahdollista. Virchowin triadi toimii pohjana nykyiselle hyytymiskäsitykselle, joka on eri osa-alueille keskittyneen yksityiskohtaisen tutkimuksen myötä päätynyt jälleen korostamaan eri tekijöiden saumatonta yhteisvaikutusta hyytymän muodostumisen taustalla. (kuva 1)

Veren hyytymisen yleiset periaatteet

Hyytymistapahtuma voidaan jakaa karkeasti neljään osaan, jotka tapahtuvat osin samanaikaisesti

(2). Primaarihemostaasi tarkoittaa hyytymistapahtuman alkuvaihetta, jolloin kudოსvaurio tai muu hyytymistä aktivoiva tekijä saa aikaan pienimuotoisen hyytymän verisuonen endoteelin vauriopaikalle (2, 3). Endoteelivaurion seurauksena verihitaleet kiinnittyvät von Willebrandin tekijän välityksellä endoteelin alta paljastuneisiin kollageenirakenteisiin ja aktivoituessaan muuttavat muotoansa ulokkeellisiksi. Aktivoituneet verihitaleet erittävät välittäjäaineita, jotka houkuttelevat paikalle lisää verihitaleita ja aiheuttavat myös vasokonstriktiota verenvirtauksen vähentämiseksi. Verihitaleiden kertymistä vauriopaikalle ja kiinnittymistä toisiinsa kutsutaan aggregaatioksi ja adheesioksi. Primaarihemostaasin myötä käynnistyy myös veren liukoisten hyytymistekijöiden aktivoituminen, minkä seurauksena alkaa muodostua fibriniverkkoa, johon verihitaleet kiinnittyvät. Tämä vaihe tunnetaan sekundaarihemostaasin nimellä, ja sen tehokas toiminta on kriittisen tärkeä osa hyytymistä, sillä pelkkä primaaritulppa ei riitä vauriopaikan kestävään korjaukseen.

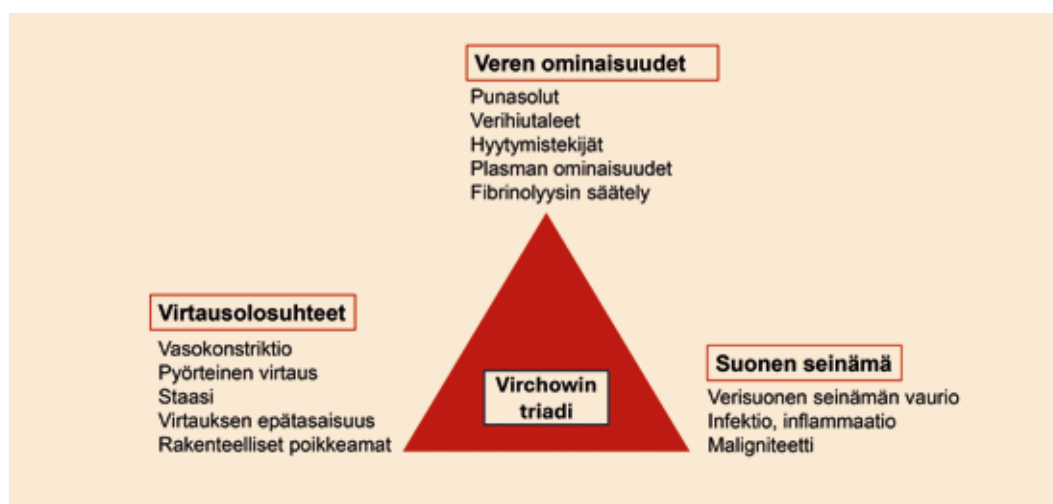
Sekundaarihemostaasin eli ns. hyytymiskaskadin tärkeät osatekijät ovat verenkierrossa kiertävät liukoiset hyytymistekijät, jotka aktivoivat toinen toisiaan tietyssä järjestyksessä. Vaikka vanhaan ”vesiputousmalliin” nähden ymmärrys hyytymistapahtumasta on nykyään merkittävästi monipuolistunut, voidaan hyytymiskaskadia

edelleen kuvata yksinkertaistetusti hyytymisen sisäisen (intrinsic) ja ulkoisen aktivaatioreitin (extrinsic pathway) yhdistymisenä hyytymistekijä X:n kohdalla yleiseksi aktivaatioreitiksi (common pathway) (kuva 2). Tämän mallin muistaminen helpottaa etenkin hyytymistutkimusten tulkin-
taa. Sisäisen aktivaatioreitin merkittävä rooli on vahvistaa ulkoisen reitin aktivaatiota, ja ilman sisäisen reitin tehokasta toimintaa trombiinin tuotanto jääkin riittämättömäksi (4). Jopa yksittäisen hyytymistekijän vaje voi siis pysäyttää veren hyytymisen aktivoitumisen ja johtaa merkittäviin

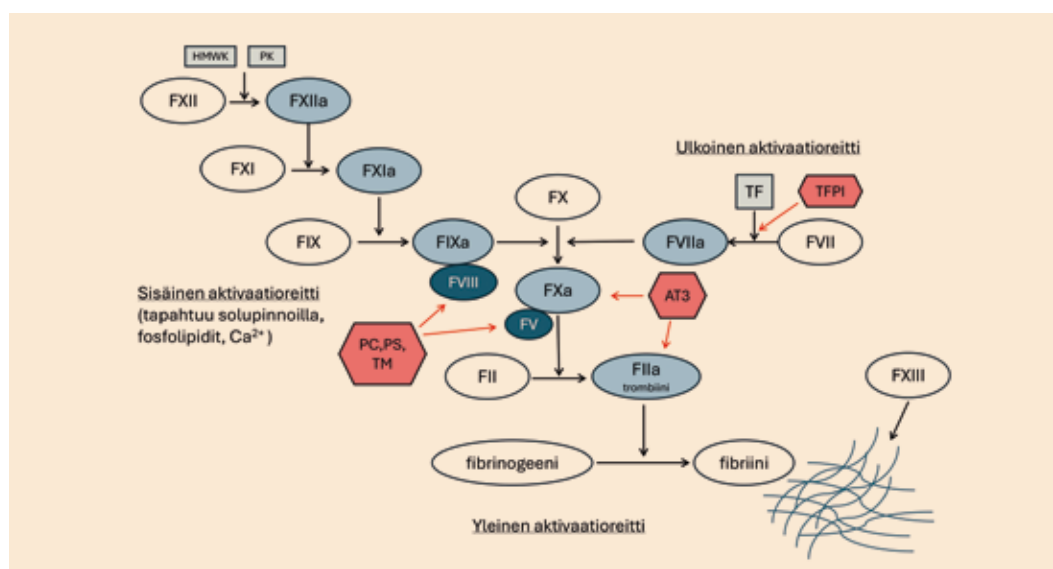
vuoto-ongelmiin, sillä heikko primaaritulppa ei riitä vauriopaikan tehokkaaseen korjaamiseen. Akuutisti vuotavalla potilaalla kyse on yleensä kulutuksesta johtuvasta yleistyneestä hyytymistekijöiden vajeesta.

Sekundaarihemostaasissa merkittävä rooli on trombiinilla eli aktivoituneella hyytymistekijä II:lla (FIIa). Trombiini on kaskadin viimeinen seriiniproteinaasientsyymi, ja se pilkkoo fibrinogeenin fibriniiksi, joka muodostaa vauriopaikalle fibriniiverkon, mihin aktivoituneet verihiutalet voivat kiinnittyä suuremmissa määrin (2).

>>



Kuva 1. Virchowin triadi. Veren poikkeavaan hyytymiseen vaikuttavat tekijät.



Kuva 2. Hyytymiskaskadi. Hyytymisen sisäinen ja ulkoinen aktivaatioreitti yhdistyvät hyytymistekijä FX:n kohdalla ja jatkuvat yleisenä aktivaatioreittinä, jonka lopputuotteena syntyy fibriniverkkoa. Luonnolliset antikoagulantit (punaiset kuusikulmiot) säätelevät hyytymistapahtumaa.

HMWK, korkean molekyylipainon kininogeeni; PK, prekallikreini; PC, proteiini C; PS, proteiini S, TM, trombomoduliini; AT3, antitrombiini; TF, kudostekijä; TFPI, kudostekijätien inhibiittori

Fibriiniverkon vahvistamiseen tarvitaan myös hyytymistekijä XIII:ta (FXIII), joka tekee fibrini-säikeiden välille ristisidoksia. FXIII:n vaje joko tyypillisimmin pitkittyneen kulutuksen tai harvoin perinnöllisen FXIII-vajeen vuoksi tekeekin hyytymäverkosta epästabiilin ja kestäättömän (5).

Hyytymistapahtuman säätely. Luonnolliset antikoagulantit, antitrombiini (AT3), proteiini C (PC) ja proteiini S (PS) sekä kudostekijätien estäjä (tissue factor pathway inhibitor; TFPI) säätelävät hyytymistapahtumaa pitäen sen hallittuna (2). Antitrombiini on näistä merkittävin, sillä se estää sekä trombiinin että FXa:n tuotantoa. Etenkin perinnölliset luonnollisten antikoagulanttien vajeet ilmenevät merkittävästi lisääntyneenä tukostaipumuksena. Vuotavalla potilaalla luonnolliset antikoagulantit saattavat kulua ja hyytymistapahtuman säätely häiriintyä. Myös sepsikseen voi liittyä globaali hyytymistekijöiden kulutus disseminoituneen intravaskulaarisen koagulopatian (DIC) vuoksi. Koska tässä myös luonnollisten antikoagulanttien taso on alentunut, potilas voi olla hyvinkin tukosherkkä poikkeavista hyytymisaikatutkimuksista (P-TT, INR, APTT) ja trombositopeniasta huolimatta (6).

Oleellinen merkitys on myös hyytymää liuottavalla mekanismilla eli fibrinolyysillä, joka aktivoituu hyytymistapahtuman käynnistyessä (7). Fibrinolyysi käynnistyy endoteeliin kiinnittyneellä plasminogeenin aktivaattorilla (t-PA), joka aktivoi plasminogeenin plasmiiniksi, hyytymää pilkkovaksi entsyymiksi. Fibrinolyysin tarkoitus on pitää hyytymä hallitun kokoisena, ja luonnollisten antikoagulanttienkin tavoin säädellä hyytymistapahtumaa kokonaisuutena. Fibrinolyttinen järjestelmä poistaa vauriopaikalle syntyneen hyytymän endoteelin parannuttua ja siivoaa patologiset hyytymät eli veritulpat verisuonia tukkimasta. Fibrinolyysin seurauksena verenkiertoon vapautuu D-dimeeriä eli fibrinin pilkkoutumistuotetta. Tätä voidaan käyttää epäsuorana osoituksena käynnissä olevasta hyytymisaktivaatiosta ja tapahtumasta, mutta etenkin leikkauspotilaalla tai kriittisesti sairaalla sitä ei voi tulkita spesifiksi osoitukseksi veritulpasta.

Solupohjainen hyytymiskäsitys

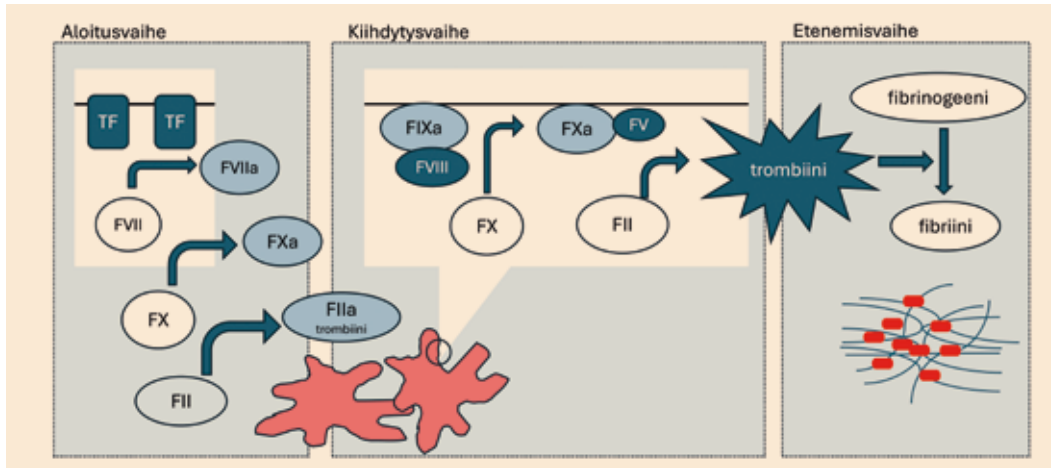
Noin vuosituhanen vaihteesta alkaen hyytymisen klassinen kaskadimalli on korvautunut niin kutsutulla solupohjaisella hyytymiskäsityksellä (cell-based concept of coagulation) (8). Solupoh-

jaisen hyytymiskäsityksen mukaan aiemmin jo tutut hyytymisjärjestelmän reaktiot tapahtuvat aktiivisilla endoteelisolujen ja verisolujen pinoilla, eivätkä erillisenä tapahtumana veriplasmassa, kuten ne usein aiemmin kuvattiin. Nämä solupinnat osallistuvat aktiivisesti hyytymistapahtumaan ja tarjoavat hyytymisen osatekijöille paikan, jossa ne pääsevät vaikuttamaan toinen toisiinsa oikea-aikaisesti.

Solupohjainen hyytymiskäsitys jaetaan kolmeen osittain päällekkäiseen vaiheeseen, jotka ovat alkuvaihe (initiation), kiihdytysvaihe (amplification) ja etenemisvaihe (propagation). Reaktio alkaa endoteelin vauriopaikalta, jossa endoteelin alaisesta kudoksesta paljastuu kudostekijää (tissue factor, TF) ja vauriopaikalle kertyneet verihiutaleet käynnistävät primaarihemostaasin samaan aikaan kun TF käynnistää hyytymistekijöiden aktivaation. Tämän seurauksena syntyy pieni määrä trombiinia, joka mahdollistaa reaktion siirtymisen seuraavaan vaiheeseen. Kiihdytysvaihe tapahtuu ensisijaisesti verihiutaleiden pinnalla. Trombiini alkaa aktivoida lisää verihiutaleita, sekä hyytymistekijöitä FV, FVIII ja FIX, joiden aktiiviset muodot sitoutuvat verihiutaleiden pinnalle ja kiihdyttävät reaktioita entisestään. Kolmannessa eli kiihdytysvaiheessa verihiutaleiden pinnalla muodostuvat tenaasi – (FVIIIa/FIXa) ja protrombinaasikompleksit (FVa/FXa), joista tenaasi aktivoi hyytymistekijää FX ja protrombinaasi pilkkoo protrombiinin trombiiniksi. Tässä vaiheessa trombiinia alkaa muodostua suuria määriä, mikä mahdollistaa vahvan fibriniverkon rakentumisen (9) (kuva 3).

Immunotromboosi ja tromboinflammaatio

Immunotromboosi on evoluutiossa hyvin säilynyt immuniteetin mekanismi, jossa elimistö pyrkii sieppaamaan ja rajoittamaan patogeenien leviämistä hyytymistä aktivoimalla (10). Tromboinflammaatio on elimistön patologinen, immunologiset mekanismit ja hyytymisen yhdistävä reaktiosarja, joka käynnistyy endoteelidysfunktion seurauksena ilman patogeenin läsnäoloa. Tromboinflammaatiossa endoteeli menettää kykynsä toimia antitromboottisena ja anti-inflammatorisena esteenä endoteelin alaisten kudosten ja veren välillä. Tromboinflammaatiolle on tyypillistä proinflammatoristen sytokiiniin, TF:n ja von Willebrandin tekijän vapautuminen ja vWF:n aktivoituminen sekä neutrofiilien aktivoituminen ja interaktio muiden verisolujen



Kuva 3. Solupohjainen hyytymiskäsitys yksinkertaistettuna. Alkuvaihe tapahtuu vaurioituneella endoteelillä ja saa aikaan pienen määrän trombiinia, joka aktivoi verihiutaleet. Kiihdytysvaiheessa reaktio voimistuu ns. sisäisen tien hyytymistekijöiden myötävaikutuksella verihiutaleiden pinnalla ja trombiinia syntyy suuria määriä. Etenemisvaiheessa fibrinogeeni pilkkoutuu fibriniiksi, joka muodostaa tiiviin verkon verihiutaleiden tarttumapinnaksi.

kanssa, mikä johtaa hyytymistapahtuman aktivoitumiseen tarkoituksellisesti (11).

Komplementtijärjestelmällä on tärkeä tehtävä elimistön puolustusjärjestelmän ja hyytymisjärjestelmän yhteistyössä (12). Erilaiset patogeenit aktivoivat komplementin, jonka pääasiallinen tehtävä on vahvistaa elimistön vastustuskykyä patogeeneinvaasiota vastaan. Komplementti saattaa kuitenkin aiheuttaa mm. endoteelisolujen vaurioitumista. Komplementin tekijät C3 ja C5 ovat erityisen tärkeitä tromboinflammaation kehittämisessä. Niiden aktivoituneet muodot C3a ja C5a lisäävät proinflammatoristen sytokiiniin tuotantoa ja muokkaavat neutrofiilien pintaa veren hyytymistä suosivaksi (13). Komplementin aktivaatio stimuloi myös netoosia, joka ilmiönä on immunotromboosin ja tromboinflammaation keskeinen moottori (14).

Netoosi käynnistyy neutrofiilien ja aktivoituneiden verihiutaleiden yhteisvaikutuksesta (15). Se tarkoittaa tilannetta, jossa neutrofiilien ohjelmoidun solukuoleman tai hallitun degranulaatiotapahtuman seurauksena verenkiertoon vapautuu verkkomaisia rakenteita, niin kutsuttuja neutrofiilien solun ulkoisia loukkuja (NETs; neutrophil extracellular traps). Näiden alkuperäinen tehtävä on rajoittaa patogeenien invaasiota sitomalla ja tuhoamalla niitä. NET-rakenteet sisältävät tumasta peräisin olevaa kromatiinia, DNA:ta, histoneita, aktivoituneita verihiutaleita ja tiettyjä hyytymistekijöitä kuten fibriniä ja ovat tämän takia luonteeltaan hyvin tromboogeenisiä ja inflammatorisia. Ilmiönä netoosi onkin liitetty perinteisten tukos sairauksien kuten aivoinfark-

tin, ateroskleroosin ja laskimotukosten lisäksi monien autoimmuunisairauksien kehittymiseen, pre-eklampsiaan, tulehduksellisiin suolistosairauksiin sekä syövän leviämiseen. (16)

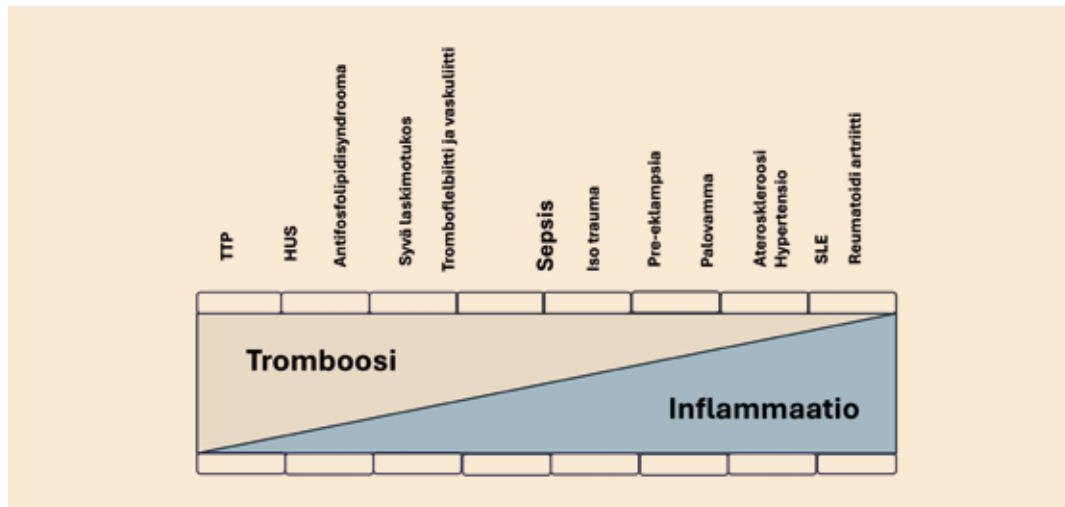
Sepsiksessä tromboinflammaatio voi johtaa elinlähtöön. Käytännössä kaikilla sepsistä sairastavilla tapahtuu ainakin jonkinasteista hyytymisen aktivaatiota, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievistä poikkeamista hyytymistutkimuksissa aina täysimääräiseen DIC:iin saakka (6). Sepsikseen liittyvässä hyytymishäiriössä kudostekijää ilmenee poikkeuksellisesti myös verenkierron kiertävien monosyyttien pinnalla, mikä käynnistää epätarkoituksenmukaisen voimakkaan hyytymisaktivaation. Fysiologisen mekanisminä tämä pyrkii rajaamaan taudinaiheuttajapatoogeenit tiettyyn elimistön osaan, mutta hyytymistapahtuma muuttuu paikallisesta helposti yleistyneeksi hyytymishäiriöksi.

Nykykäsityksen mukaan monien sairauksien patofysiologinen mekanismi perustuu tromboinflammaatioon. Näissä inflammaation ja hyytymisen suhteellinen osuus vaihtelee, mutta huomiotava on, että molemmat ovat mukana patologisen prosessin kehittämisessä. (kuva 4)

Von Willebrandin tekijän moninaiset tehtävät

Von Willebrandin tekijä toimii hyytymistapahtumassa ankkuroiden verihiutaleita vaurioipaikalle. Sen merkitys on suuri etenkin primaarihemostaasin käynnistämisessä. Von Willebrandin taudissa, jossa VWF-aktiivisuus on alentunut, oireet

>>



Kuva 4. Tromboinflammaatio sairauksissa.

Monien sairauksien patofysiologinen mekanismi perustuu mikroverenkierron tromboinflammaatioon, joskin inflammaation ja veren hyytymisen suhteellinen osuus vaihtelee. Kuva muokattu artikkelista Jackson SP ym. (11).

ovatkin tyypillisesti verihutaleiden huonoon aggregaatioon liittyviä eli mustelmataipumusta ja limakalvovuotoja. vWF on myös hyytymistekijä VIII:n kantaja ja suojelija eli ilman vWF:n läsnäoloa FVIII hajoaa verenkierrosta nopeasti.

Viime vuosina on kertynyt näyttöä siitä, että koholla oleva vWF-taso assosioituu lisääntyneeseen tukosriskiin etenkin laskimotukoksen aiemmin sairastaneilla potilailla (17). Koska FVIII:n tukosriskiä lisäävä vaikutus on tunnettu jo aiemmin, vWF:n FVIII:a stabiloivan vaikutuksen vuoksi on pohdittu, johtuuko vWF:n kohonneeseen tasoon liitetty tukosriskin lisääntyminen kuitenkin ensisijaisesti samanaikaisesta FVIII:n kohonneesta aktiivisuudesta (18). Vaikuttaa kuitenkin siltä, että kyseessä olisi vWF:n itsenäinen FVIII-tasosta riippumaton verihutaleita aktivoiva vaikutus.

Hyytymistapahtuman lisäksi vWF osallistuu nykytiedon mukaan myös angiogeneesiin, inflammaation säätelyyn sekä haavojen paranemiseen ja sillä saattaa olla rooli myös useiden sairauksien patogeneesissä (19). vWF osallistuu yhdessä verihutaleiden kanssa myös syövän leviämiseen. Kohonnut verihutale- ja vWF-taso liittyvät syövän huonompaan ennusteeseen ja lisääntyneeseen metastaatisuuteen. Kasvainsolut alkavat ilmentää vWF:ää pinnallaan ja käyttävät tätä tartuntamekanismina endoteeliin ja kudoksiin (20).

Matriksin metalloproteiinaaseihin kuuluva ADAMTS-13-entsyymi on vWF:n toiminnan merkittävin säätelijä. Se pilkkoo verenkiertoon

joutuneita ultra-pitkiä vWF-ketjuja ja estää niitä aggregoimasta verihutaleita. On ehdotettu, että vWF/ADAMTS-13 epätasapainolla olisi merkitystä kardiovaskulaaritautien, etenkin sydän- ja aivoinfarktin, laskimotukoksen ja myös sepsikseen liittyvien elinhäiriöiden kehittämisessä (21,22).

Lipoproteiini A ja tukosriski

Lipoproteiini A on maksan tuottama rakenteellisesti LDL-kolesterolin kaltainen lipoproteiini, joka on proaterogeeninen, proinflammatorinen ja protromboottinen (23). Se sisältää apolipoproteiini A:ta, joka muistuttaa rakenteellisesti plasminogeeniä. Lipoproteiini A kilpailee ”oikean” plasminogeenin kanssa sitoutumisesta fibriniiniin, mikä vähentää plasmiinin tuotantoa ja heikentää fibrinolyysiä. Lipoproteiini A:ta voidaankin kutsua elimistön omaksi traneksaamihapoksi.

Lipoproteiini A:n taso on ihmisellä geneettisesti tarkasti säädelty ja varsin tasainen läpi elämän. Se on itsenäinen kardiovaskulaarisairauksien riskitekijä ja korkeiden lipoproteiini A -tasojen on osoitettu liittyvän rakenteellisesti tiheämpien hyytymien muodostumiseen ja hyytymien huonompaan fibrinolysoitumiseen. Fibrinolyysiä heikentävän vaikutuksensa lisäksi lipoproteiini A kiihdyttää myös endoteeliaktivaatiota, inflammaatiota ja verihutaleiden aggregaatiota, jotka ovat kaikki trombogeenisiä tapahtumia. Tällä hetkellä lipoproteiini A:n tasoa alentavia lääkkeitä on kliinisen faasin tutkimuksissa (24).

Punasolujen moninainen rooli hyytymistapahtumassa

Punasoluilla on aktiivinen rooli veren hyytymistapahtuman mahdollistajana (25). Anemiassa punasolujen määrä laskee ja veren viskositeetin alentuessa verihitaleet eivät enää hakeudu verisuonten sisällä endoteelin lähelle, missä hyytymistapahtuma voi tapahtua. Merkittävä osa trombiinin tuotannosta tapahtuu punasolujen pinnalla. Toisaalta punasolut vapauttavat prokoagulatii-visia mikropartikkeleita ja potentioivat lyyttistä resistenssiä. Erytrosytoosissa veren viskositeetti lisääntyy ja tukosriski kasvaa. Paradoksaalisesti myös anemiassa tukosriski voi kasvaa muun muassa reaktiivisen trombosytoosin myötä (26).

Anemian merkitystä vuotoriskin lisääjänä on tutkittu etenkin perinnöllistä vuototaipumusta sairastavilla sekä esimerkiksi eteisvärinän vuoksi antikoagulaatiohoitoa saavilla potilailla. Jopa lievä anemia nostaa vuotoriskiä, ja hemoglobiinitasolla alle 100 g/l, vuotoriski on 2–3-kertainen ei-aneemiseen potilaaseen verrattuna. Anemian vaikeusaste korreloi vuotoriskiin (27). Vuotokomplikaatioiden lisäksi myös mortaliteetti on korkeampi aneemisilla antikoaguloituilla potilailla.

Nykyisellä potilaskeskeisen verenhoidon (patient blood management, PBM) aikakaudella potilaan anemia tulee tunnistaa, sillä se on merkittävä vuotoriskiä ja muita komplikaatioita lisäävä sekä ennustetta huonontava tekijä. Anemian taustasy tulee selvittää mahdollisuuksien mukaan ja hoito suunnata tähän etupainotteisesti. Punasolusiirtoja tulee käyttää vain merkittävässä oireisessa anemiassa, kun spesifillä syynmukaisella hoidolla ei päästä riittävän nopeasti punasolumassan palauttamiseen (28).

Yhteenveto

Tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisy, hoito ja vuotoriskin minimointi tulee hallita osana potilaan turvallista hoitoa. Pääperiaatteiden ymmärtäminen tarkoittaa muutakin kuin hoitosuosituksen kaavamaista noudattamista. Potilaskeskeisen verenhoidon periaatteiden mukaan veren hyytymisen ennakoiva arviointi on parasta vuotokomplikaatioiden estoa ja se parantaa potilaan ennustetta. Veren hyytyminen käsitetään nykyään verisolujen, hyytymistekijöiden, endoteelin ja immunitietin säätelyyn osallistuvien mekanismien läheisenä yhteisvaikutuksena. Potilaan hoidon kannalta tämä tarjoaa tulevaisuudessa uusia

terapeuttisia vaihtoehtoja niin antikoagulaatioon kuin eri sairauksien ennaltaehkäisyyn. ■

Viitteet

1. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008; 143:180–90.
2. Nevzorov I, Szanto T, Helin T, ym. Veren hyytymisen päivystykselliset laboratoriotutkimukset. *Duodecim* 2022; 138:145–53.
3. Berndt MC, Metharom P, Andrews RK. Primary haemostasis: newer insights. *Haemophilia* 2014; 20:15–22.
4. Grover SP, Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39:331–338.
5. Dickneite G, Herwald H, Korte W, ym. Coagulation factor XIII: a multifunctional transglutaminase with clinical potential in a range of conditions. *Thromb Haemost* 2015; 113(4):686–97.
6. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* 2025; 13(1):32.
7. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev* 2015; 29(1):17–24.
8. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003; 17 Suppl 1:S1–5.
9. Yong J, Toh CH. Rethinking coagulation: from enzymatic cascade and cell-based reactions to a convergent model involving innate immune activation. *Blood* 2023; 142(25):2133–2145.
10. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(1):34–45.
11. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019; 133:906–918.
12. Heurich M, McCluskey G. Complement and coagulation crosstalk - Factor H in the spotlight. *Immunobiology* 2023; 228(6):152707.
13. Iba T, Helms J, Levi M, Levy JH. Thromboinflammation in acute injury: infections, heatstroke, and trauma. *J Thromb Haemost* 2024; 22:7–22.
14. de Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell Mol Immunol* 2019; 16:19–27.
15. Mandel J, Casari M, Stepanyan M, ym. Beyond Hemostasis: Platelet Innate Immune Interactions and Thromboinflammation. *Int J Mol Sci* 2022; 23:3868.
16. Thakur M, Junho CVC, Bernhard SM, ym. NETs-Induced Thrombosis Impacts on Cardiovascular and Chronic Kidney Disease. *Circ Res* 2023; 132:933–949.
17. Poolen GC, Urbanus RT, Roest M, Geersing GJ, de Laat B, Schutgens REG. Elevated levels of (active) von Willebrand factor during anticoagulation are associated with early recurrence of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2025; 23(8):2558–2567.
18. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, ym. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343:457–62.
19. Atiq F, O'Donnell JS. Novel functions for von Willebrand factor. *Blood* 2024; 144:1247–1256.
20. Patmore S, Dhami SPS, O'Sullivan JM. Von Willebrand factor and cancer; metastasis and coagulopathies. *J Thromb Haemost* 2020; 18:2444–2456.
21. South K, Lane DA. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. *J Thromb Haemost* 2018; 16:6–18.
22. Levi M, Scully M, Singer M. The role of ADAMTS-13 in the coagulopathy of sepsis. *J Thromb Haemost* 2018; 16:646–651.
23. Volgman AS, Koschinsky ML, Mehta A, Rosenson RS. Genetics and Pathophysiological Mechanisms of Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc* 2024; 13:e033654.
24. Greco A, Finocchiaro S, Spagnolo M, ym. Lipoprotein(a) as a Pharmacological Target: Premises, Promises, and Prospects. *Circulation* 2025; 151:400–415.
25. Weisel JW, Litvinov RI. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2019; 17:271–282.
26. Coutinho JM, Zuurbier SM, Gaartman AE, ym. Association Between Anemia and Cerebral Venous Thrombosis: Case-Control Study. *Stroke* 2015; 46:2735–40.
27. Westenbrink BD, Alings M, Granger CB, ym. Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J* 2017; 185:140–149.
28. Casselman FPA, Lance MD, Ahmed A, ym.; EACTS/EACTIC/EBPC Scientific Document Group. 2024 EACTS/EACTIC Guidelines on Patient Blood Management in Adult Cardiac Surgery in Collaboration With EBPC. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2025; 39:1964–2018.