Anne Kuitunen
Dosentti, erikoislääkäri
Anestesiologia ja tehohoito, Tampereen yliopisto
anne.hillevi.kuitunen@gmail.com.

Konsumptiokoagulopatiasta ja DIC:sta

Verenvuodon tyrehdyttäminen on elimistön keskeinen vaste useita patologisia tilanteita kohtaan. Akuutti vamma tai kriittinen sairaus aiheuttavat elimistössä mikro- tai makrotukoksia. Vaste on usein toivottava ja hyödyllinen, mutta liiallinen tromboinflammatorinen reaktio voi johtaa kudosten verenkierron heikkenemiseen ja elinvaurioihin.

Ulkoisen tekijän laukaisema veren hyytymisen tehostuminen voi johtaa laajamittaiseen mikroverenkierron hyytymiseen ja siten sekä verihiutaleiden, hyytymistekijöiden että fysiologisten antikoagulanttien kulumiseen. Hyperkoagulaation aiheuttanut ulkoinen tekijä määrittää disseminoituneen intravaskulaarisen koagulopatian (DIC, disseminated intravascular coagulation) patofysiologiaa, ilmiasua ja hoitomahdollisuuksia. Suureen traumaan liittyvä DIC ilmenee usein hyytymistekijöiden kulumisena ja vuototaipumuksena, kun sen sijaan sepsikseen liittyvässä DICissa elintoiminnat heikkenevät verisuonitukosten seurauksena. DIC on dynaaminen tila, joka alkaa hyytymiseen tarvittavien tekijöiden vähenemisestä ja johtaa edetessään kompensoimattomaan hyytymishäiriöön, laajamittaisiin tukoksiin sekä vuototaipumukseen.

Patofysiologia

Vuotava koagulopatia

Traumaan tai synnytykseen liittyvässä hyytymishäiriössä menetetään verenvuodon myötä hyytymistekijöitä. Samanaikaisesti aktivoituu elimistön verta hyydyttävä mekanismi. Trombiinin muodostuminen kiihtyy ja vahvistuu useasta tekijästä johtuen. Kudos- ja endoteelivaurio vapauttaa verenkiertoon partikkeleita (damage-associated molecular patterns, DAMPs) sekä proinflammatorisia sytokiineja, jotka edesauttavat trombiinin muodostumista ja hyytymien syntymistä. Vaurioituneeseen endoteeliin kiinnittyvät trombosyytit aktivoivat osaltaan hyytymistä ja vahvistavat trombiinin muodostumista. Aktivoituneet neutrofiilit ja makrofagit vapauttavat ekstrasellulaarisia siimoja (neutrophil extracellular traps, NETs), joihin trombosyytit tarttuvat ja trombiinin muodostus edelleen vahvistuu. Näin vaurion aiheuttama verenvuoto yhdessä trombiinin muodostumisen kanssa kuluttaa hyytymistekijöitä ja väsyttää trombosyyttejä. Kudostraumassa ja verenvuodossa on aina samanaikaisesti mukana myös fibrinolyysi. Endoteelista vapautuva plasminogeenin aktivaattori (tissue palsminogen activator, tPA) kiihdyttää fibrinolyysia. Hyperfibrinolyysin seurauksena verenvuoto jatkuu.

Hemostaasin kannalta on olennaista, missä kohdassa elimistöä vaurio sijaitsee. Vaurioitunut aivokudos vapauttaa kudostekijän lisäksi hyytymistä edesauttavia fosfolipidejä ja mikrovesikkeleitä, kun taas haimasta, keuhkoista ja urogenitaalielimistä vapautuu tPA:ta kiihdyttämään fibrinolyysia. Istukkasolujen vaurioituessa vapautuu suuri määrä kudostekijää, mutta myös inflammaatio ja fibrinolyysi aktivoituvat. Jatkuva verenvuoto ja sen hoitoon vääjäämättömästi liittyvät tekijät, kuten hemodiluutio, hypotermia,

metabolinen asidoosi ja hypokalsemia, huonontavat hyytymiseen tarvittavien entsyymien aktiivisuutta, trombosyyttien toimintaa, fibriinin polymerisaatiota ja hyytymän lujittumista.

Verenvuotosokkiin liittyvä DIC on alkuvaiheessa hyperfibrinolyyttinen tila, mutta muuttuu jatkuessaan vuotavasta DICin alatyypistä tromboottiseen alatyyppiin. Tähän vaikuttavat sekä verenvuodon hoito verituotteilla ja hyytymistekijöillä että verihiutaleiden muuttuminen tromboottisiksi. Lisäksi muutaman tunnin kuluessa kudostraumasta fibrinolyyttinen aktivaatio sammuu.

Tromboottinen koagulopatia

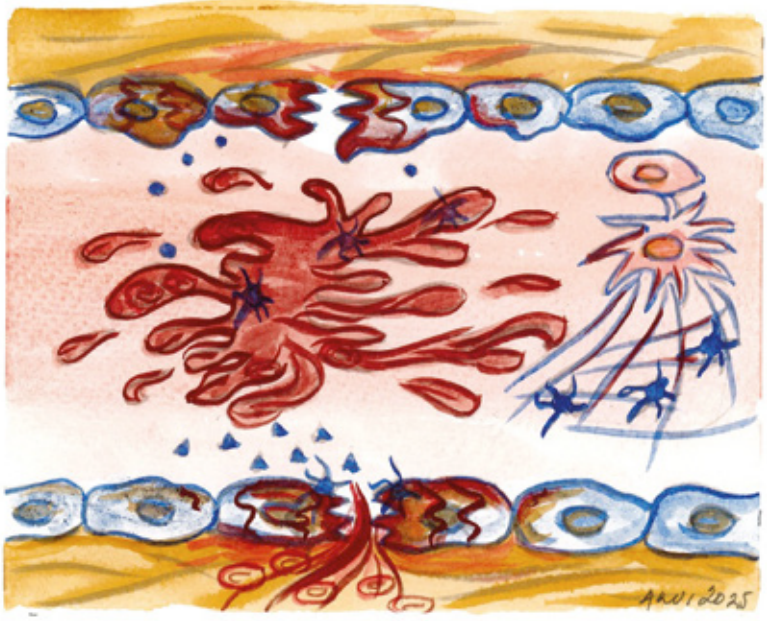
Sepsiksen laukaisema hyytymishäiriö on yleensä tromboottinen tila, jossa elimistöön tunkeutunut patogeeni käynnistää intravaskulaarisen inflammaation ja veren hyytymisen. Tästä reaktiosta käytetään termiä immunotromboosi, joka johtaa intravaskulaariseen koagulaatioon ja mikrotromboosien muodostumiseen. Puolustusreaktion tarkoitus on rajoittaa vauriota ja lokalisoida tunkeutuja. Monosyytit ja makrofagit ovat erityisasemassa patogeenien tunnistamisessa. Niistä vapautuneet proinflammatoriset sytokiinit tuovat kudostekijän esiin endoteelisoluista ja monosyyteistä. Kudostekijä käynnistää koagulaation ja laajamittaisen trombiinin ja fibriinin muodostumisen. Lisäksi patogeenien aiheuttama suora kontaktiaktivaatio ja fibrinolyysin estyminen moninkertaistavat trombiinin muodostumisen. Endoteelista vapautuvat inhibiittorit heikentävät fibrinolyysia, ja fysiologiset antikoagulantit (proteiini C, proteiini S, trombomoduliini, antitrombiini) ja TFPI (tissue factor pathway inhibitor) estävät rajallisesti hyytymän syntymistä. Sepsiksessä tai septisessä sokissa tämä hyödyllinen elimistön puolustusmekanismi voi lyödä yli huolimatta siitä, että muodostunut trombiini säätelee itsessään inflammaatiota ja koagulaatiota. Myös sepsiksen yhteydessä aktivoituneista neutrofiileistä vapautuu neutrofiilielastaasi-siimoja (NETs). Trombosyyteistä ja aktivoituneista leukosyyteistä irtoaa mikrovesikkeleitä. Nämä kaikki edelleen vahvistavat inflammaatiota ja koagulaatiota, mutta myös heikentävät fibrinolyysia.

Sepsikseen liittyvää intravaskulaarista koagulopatiaa nimitetään termillä SIC (sepsis induced coagulopathy) ja traumaan liittyvää veren hyytymistä termillä TIC (trauma induced coagulopathy. Jos hyytymishäiriön aiheuttanut tila vaikeutuu, hyytymishäiriö muuttuu ensin niin sanotuksi kompensoiduksi DICiksi, jolloin hyytymistekijöitä kuluu, ja syntyy hajotettavaa fibriiniä, ja sitten edelleen kompensoimattomaksi DICiksi, jossa tukokset vaikeuttavat kudosten verenkiertoa ja voivat johtaa elinvaurioihin.

DICin diagnostiikka

DIC on määritelty tilaksi, jossa patofysiologinen tekijä laukaisee laajamittaisesti veren hyytymisen. >>

Kuva 1. Tromboottinen DIC. Kuva Anne Kuitunen, 2025.



Kuva 2. Vuotava DIC. Kuva Anne Kuitunen, 2025.

Tutkimus	Laboratorioarvo	Pistemäärä
Trombosyytit x 10^9/l	≥ 100	0
	50–99	1
	< 50	2
D-dimeeri mg/l	< 0,5	0
	0,5–4,0	1
	> 4,0	2
P-TT %	> 70	0
	< 70	1
	< 40	2

Taulukko 1.
DIC-pisteytys Suomessa käytettävissä olevien laboratoriotutkimusten perusteella.
Kompensoimaton DIC, jos pisteitä ≥ 5 ja laukaisijaksi sopiva taustasairaus.

DICin alussa hyytymistekijöitä ei vielä kuluteta, mutta tilan edetessä kuvaan tulee hyytymistekijöiden kulutus, ja DIC diagnosoidaan usein tässä konsumptiovaiheessa. Tämä johtuu osittain siitä, että The International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) vuonna 2001 määritteli selkeän DICin laboratoriomuutosten perusteella: trombosytopenia, pidentynyt protrombiiniaika, lisääntyneet fibriinimerkkiaineet ja mahdollisesti alentunut fibrinogeenipitoisuus.

ISTH:n esittämä määritelmä ei edellyttänyt mahdollista DICin aiheuttanutta taustasairausta; diagnoosiin riitti poikkeavien laboratoriotutkimusten lisäksi vuoto- tai tukosoireet. Nykyisin DIC-diagnoosi vaatii ensisijaisesti taustasairauden, jollaisen tiedetään laukaisevan systeemisen koagulopatian. Tälläisia tiloja ovat yleisemmin sepsis ja vaikea infektio, trauma tai obstetrinen komplikaatio. Muita mahdollisia sopivia syitä ovat muun muassa metastasoitunut syöpä, akuutti leukemia, immunologinen reaktio (vaikea allerginen reaktio, käärmeenpurema, hemolyyttinen verensiirtoreaktio, elinsiirrännäisen hylkiminen), vaikea maksan vajaatoiminta, verisuonianomalia, monielinvaurio ja vaikea haimatulehdus.

Laboratoriotutkimuksilla arvioidaan hyytymistekijöiden kulutusta ja fibriinin muodostumista. Suomessa yleisesti saatavissa olevien laboratoriotutkimusten perusteella on vakiintunut oma DIC-pisteytys. Kompensoimaton DIC on todennäköinen, jos taulukon 1 mukaisesti pisteitä on ≥ 5 ja taustalta löytyy vaadittava DICin syy. Vaatimus DICin aiheuttamasta taustasairaudesta on esitetty myös japanilaisten kompensoimattoman DIC-pisteytyksessä (Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation, JAAM DIC). DIC-diagnoosin kriteereitä haittaa usein se, että mahdolliset erotusdiagnostiset tilat ovat samoja kuin tilat, jotka voivat aktivoida systeemisen hyytymisen. Näitä tiloja, jotka on huomioitava erotusdiagnostiikassa, ovat muun muassa kirurginen verenvuoto, tromboottiset mikroangiopatiat (TMA), TTP, atyyppinen HUS, HIT, maksasairauteen tai massiiviseen verensiirtoon liittyvä vuototaipumus, katastrofaalinen fosfolipidivasta-ainesyndrooma, hematofagosytaarinen syndrooma ja paroksysmaalinen nokturaalinen hemoglobinuria. Erotusdiagnoosin helpottamiseksi Akuuttihoito-opas suosittelee seuraavia laboratoriotutkimuksia: perifeerisen veren sivelyvalmiste, hemolyysikokeet, haptoglobiini, ADAMTS13-aktiivisuus, fibrinogeeni ja ferritiini.

Kriittisesti sairasta potilasta hoidettaessa on muistettava DICin mahdollisuus.

Klassisista DIC-kriteereistä huolimatta vuosikymmeniä on ollut vaatimuksia uudemmista kriteereistä, jotta DIC havaittaisiin varhaisemmin. ISTH määritteli jo vuonna 2001 myös kriteerit DICin varhaisemmalle havaitsemiselle eli niin sanotulle kompensoidulle DICille. Kriteereissä käytetyt merkkiaineet (antitrombiini, proteiini C, trombiini-antitrombiini-kompleksi) eivät ole kuitenkaan vieläkään niin laajassa kliinisessä käytössä, että niiden avulla havaittaisiin varhainen hyytymisen aktivoituminen. Lisäksi tällä kriteeristöllä havaittava kompensoitu DIC ei aina välttämättä etene kompensoimattomaksi DICiksi. Sittemmin sepsiksen uudemmat määritelmät ovat vaikuttaneet DIC-pisteytyksiin. Ensin japanilaisten JAAM DIC-pisteytys uudistettiin liittämällä mukaan SIRS (systemic inflammatory response syndrome) -pisteet. ISTH esitti vuonna 2017 sepsikseen liittyvät DIC-kriteerit, kun sepsiksen määritelmä muuttui infektion aiheuttamaksi, SOFA-pisteillä havaittavaksi elinhäiriöksi (SIC-pisteet). Tässä pisteytyksessä käytettävät laboratoriotutkimukset ovat laajalti rutiinikäytössä olevia menetelmiä ja SOFA-pisteet (huom! SOFA-lasku ilman

trombosyyttipisteitä) ovat kliinisessä tilanteessa helposti laskettavissa. Fibriinin hajoamistuotteet jätettiin pisteytyksestä pois, jotta kriteerit olisivat mahdollisimman yksinkertaiset. Lisäksi sepsiksessä fibriinin hajoamistuotteet kuvaavat huonosti taudin vaikeusastetta, sillä sepsiksessä fibrinolyysi on usein vaimentunut. SIC-pisteytystä tutkittaessa on havaittu jatkumo SIC-pisteillä havaitusta koagulopatista kompensoimattomaan DICiin taudin edetessä. Mutta vielä on osoittamatta kumpi kriteeristö (JAAM DIC vai ISTH SIC) on sepsiksen yhteydessä parempi varhaisemman koagulopatian osoittamiseksi. SIC-kriteerit sopivat vain sepsikseen liittyvään koagulopatiaan. Traumaan liittyen on esitetty omaa TIC-pisteytystä.

Kriittisesti sairasta potilasta hoidettaessa on muistettava DICin mahdollisuus, erityisesti jos potilaalla on merkkejä tromboosien aiheuttamista mikroverenkiertohäiriöistä (äärijäsenten huonontunut verenkierto, akuutti munuaisten vajaatoiminta, happeutumishäiriö, suolistolama), tai hänellä on selkeitä tukoksia tai yleistynyt vuototaipumus. Seurannassa on ensisijaista määrittää trombosyyttien lukumääriä riittävän tiheästi (esimerkiksi kahdesti vuorokaudessa). Nopeasti kehittyvä trombosytopenia voi olla merkki konsumptiokoagulopatiasta. Tällöin on syytä määrittää muut pisteytykseen kuuluvat laboratoriotutkimukset (D-dimeerit, protrombiiniaika). Lisäksi voidaan mahdollisuuksien mukaan määrittää veren antitrombiini- ja proteiini C-pitoisuudet, koska selkeään DICiin liittyy fysiologisten säätelijöiden kulutus. DICin alatyypistä riippuen fibrinolyysi voi olla joko hidastunut tai kiihtynyt. DICissa muutokset edellä mainituissa laboratoriotutkimuksissa ilmenevät yleensä nopeasti, koska mikroverenkiertoon muodostuvat tukokset sitovat trombosyyttejä, hyytymistekijöitä ja fysiologisia säätelijöitä. Mikrotromboosien pilkkoutumisen seurauksena plasman D-dimeerit nousevat, mutta löydös ei ole mitenkään spesifinen DICille. D-dimeerien nouseva trendi on kuitenkin tyypillistä DICille.

Taysin teholla olemme modifioineet DICin diagnosoimiseksi edellä kuvatuista kriteeristöistä oman pisteytyksen, jotta emme unohtaisi DICin mahdollisuutta kriittisesti sairaalla potilaalla.

ISTH on tänä vuonna tarkistanut DIC-pisteytyksen raja-arvoja. Nämä uudet muutokset todennäköisesti jatkossa tulevat hieman muuttamaan Suomessakin käytössä olevaa DIC-pisteytystä.

Sepsikseen liittyvä DIC

Sepsikseen liittyvän DICin esiintyvyys riippuu luonnollisesti käytetystä DIC-kriteeristöistä. Sepsiskohorteissa on selvitetty näitä kriteeristöjen eroja. Gando työtovereineen vertaili 2013 ISTH DIC- ja JAAM DIC-kriteeristöä DICin insidenssin (18,1 % vs 38,1 %) ja mortaliteetin (46,8 % vs 38,4 %) suhteen. Retrospektiivisessä sepsis-kohortissa puolestaan Yamakawa työtovereineen 2019 vertaili ISTH DIC-, JAAM DIC- ja ISTH SIC -kriteeristöjä ja raportoi seuraavat

>>

Tutkimus	Laboratorioarvo	Pistemäärä
Trombosyytit x 10^9/l	≥ 150	0
	100–150	1
	< 100	2
INR	< 1,2	0
	1,2–1,4	1
	> 1,4	2
SOFA (ilman trombosyyttejä)	1	1
	≥ 2	2

Taulukko 2.
Sepsikseen liittyvän koagulopatian pisteytys, SIC (sepsis induced coagulopathy)
The International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)
SIC-diagnoosi on todennäköinen, jos pisteitä ≥ 4
SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

Tutkimus	Laboratorioarvo	Pistemäärä
Trombosyytit x 10^9/l	≥ 100	0
	50–99	1
	< 50	2
D-dimeeri mg/l	< 0,5	0
	0,5–4,0	1
	> 4,0	2
INR	< 1,4	0
	1,4–2,0	1
	> 2,0	2
Lisäpisteitä, jos		
	tromb lkm laskee 30 % edeltävänä 24 h	1
	tromb lkm laskee 50 % edeltävänä 24 h	2
	SOFA (ei tromb) ≥ 2	3

Taulukko 3.
Tampereen yliopistollisen sairaalan teho-osaston DIC-kriteerit
Tehon lääkäriohjeet 2024

DIC-diagnoosi on todennäköinen, jos taulukon perusteella laskettu pistemäärä on ≥ 5.
1. Selkeä DICille altistava tila/sairaus
2. Laboratoriotutkimuksilla osoitettu hyytymistekijöiden kulutus ja SOFA-pisteillä laskettu elinhäiriö. Laboratorioarvojen rajat SCARLET-tutkimuksesta 2019.

Tutkimus	Laboratorioarvo	Pistemäärä
Trombosyytit x 10^9/l	50–99	1
	< 50	2
D-dimeeri mg/l	-	1
	>3 x normaali arvo	2
	> 7 x normaali arvo	3
Protrombiiniaika s	3–6	1
	≥ 6	2

Taulukko 4.
The International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) DIC-pisteytys 2025
DIC-diagnoosi on todennäköinen, jos pisteitä ≥ 5

prevalenssit: 29,3 %, 61,4 % ja 60,8 % sekä kuolleisuudet: 38,4 %, 33,9 % ja 32,5 %. Uusimmassa Sepsis-3-tutkimuksessa Wang työtovereineen 2022 vertaili ISTH DIC-, modifioitua JAAM DIC (SIRS:n tilalla antitrombiinipitoisuus)-, ja ISTH SIC -pisteytyksiä ja raportoi seuraavat DICin prevalenssiluvut: 22,6 %, 43,2 % ja 56,1 % sekä 28 päivän kuolleisuusluvut: 55,2 %, 47,7 % ja 44 %. Raportoiduista luvuista on pääteltävistä, että käytetyt pisteytykset kuvaavat sepsikseen liittyvän koagulopatian eri vaiheita. ISTH SIC-kriteeristöllä sepsikseen liittyvä hyytymishäiriö on todennäköisesti havaittavissa varhaisemmin. Olipa DIC-diagnoosin tekemisen apuna mikä tahansa pisteytystä, sepsikseen liittyneenä DIC lisää kuolleisuutta, ja kuolleisuus on aina yli 30 % riippumatta käytetystä kriteeristöstä.

Jotta käytettävistä pisteytyksistä olisi hyötyä, niiden olisi löydettävä kriittisten sairaiden potilaiden joukosta ne, jotka ovat suuressa kuolemanvaarassa DICiin liittyen. Tätäkin on hiljattain selvitetty retrospektiivisissa kohorteissa. Käytetyistä pisteytyksistä (SIC, modifioitu JAAM DIC, ISTH DIC) mikään ei erotellut 28 päivän kuolleisuutta toisia paremmin (area under the curve AUC 0,730–0,763), mutta kuitenkin yksinkertaisin SIC-pisteytyksen odds ratio (OR) kuolemalle oli korkein: 5,218 (95 % CI: 2,878–9,459). SIC-pisteytyksellä on hyvä negatiivinen ennustearvo 28 päivän kuolleisuuden suhteen (86,9 %). Voidaankin päätellä, että seulontatestinä SIC-pisteytys toimii hyvin; negatiivinen SIC-pisteytys sulkee suurella todennäköisyydellä DICin pois. Vastaavia tuloksia SIC-pisteytyksen toimivuudesta on esitetty muitakin ja päätelty kyseisen pisteytyksen pystyvän erottelemaan sepsispotilaiden joukosta vakavimmin sairaat eli kuvaavan sairauden vaikeusastetta.

Yksinkertaisen SIC-kriteeristön käyttöä haittaavat muiden erotusdiagnoosien mahdollisuus (TMA, TTP, atyyppinen HUS, HIT). Kahdella hyytymistä mittaavalla laboratoriotutkimuksella ei erottelua voine tehdä. ISTH on vuonna 2019 julkaissut kaavion erotusdiagnostiikan helpottamiseksi, jossa trombosytopenian syvyyttä ja protrombiiniajan pitenemistä vertaillaan eri taudeissa. Antitrombiinin määrittäminen helpottanee DIC-diagnoosia. Antitrombiini kuvaa endoteelin vauriota. Sen pitoisuus on matala jo DICin varhaisessa vaiheessa.

Sepsikseen liittyvän, tromboottisen DICin hoito

Sepsikseen liittyvää koagulopatiaa voidaan hoitaa ja näin vaikuttaa taudin ennusteeseen. DICin varhaisella havaitsemisella voisi olla merkistystä ennusteen kannalta. SIC- ja JAAM DIC-kriteeristöt havaitsevat kehittyvän koagulopatian varhaisemmassa vaiheessa kuin perinteinen ISTH DIC-kriteeristö kompensoimattomalle DICille. SIC- ja JAAM DIC -pisteytyksiä voidaankin siten käyttää DICin seulontamenetelminä. Ainakin sepsikseen liittyen tämän koagulopatian monitoroinnin tarkoitus on löytää ajankohta hoidon intervention eli antikoagulaation aloittamiselle.

Sepsiksessä tämä hyödyllinen elimistön puolustusmekanismi voi lyödä yli.

Endoteelin toimintahäiriö on keskeinen sepsikseen liittyvässä DICissa, joten erilaisia endoteelin vauriota kuvaavia merkkiaineita on tutkittu tässä yhteydessä. Tarkoituksena on ollut havaita DIC varhain ja aloittaa mahdollinen antikoagulanttihoito. ISTH pitää näistä merkkiaineista lupaavimpina antitrombiinin ja von Willebrandin tekijän määrityksiä. Näiden merkkiaineiden on osoitettu kuvastavan DICin vaikeusastetta. Lisäksi nämä laboratoriomääritykset ovat klinikassa helposti saatavilla. Antitrombiinin aktiviteetti laskee DICissa erityisesti johtuen endoteelin permeabiliteettivauriosta, ei siksi, että sitä kuluisi muodostuneen trombiinin inaktivoimiseen. Sepsikseen liittyvän DICin varhaisessa vaiheessa havaitaan matalia, alle 40 %:n pitoisuuksia. Antitrombiinipitoisuus onkin mukana uusimmassa, modifioidussa japanilaisten

DIC-kriteeristössä (modifioitu JAAM DIC), vaikka se ei olekaan spesifinen juuri DICille, vaan sen pitoisuuteen vaikuttaa myös maksan toiminta. Von Willebrandin tekijää (vWF) syntetisoidaan endoteelisoluissa ja varastoidaan trombosyyttien granuloissa. Trombiinin muodostus kiihdyttää vWF:n muodostumista ja vapautumista. Verenkierrossa kiertävällä vWF:lla on keskeinen rooli DICin patogeneesissa, koska sen avulla trombosyytit kiinnittyvät subendoteliaaliseen kudokseen. vWF ei ole spesifinen markkeri endoteelivauriosta, mutta erityisesti trombosyyttien ja vWF:n suhteella on osoitettu olevan ennusteellista arvoa DICiin liittyen. vWF kertoo myös trombiinin tuotannon kiihtymisestä.

ROTEMin käyttöä DICin alkuvaiheen eli hyperkoagulopatisen tilan osoittamiseen on myös käytetty. Menetelmä (ROTEM-käyrän paksuus) kykenee erottamaan hyperkoagulaation kompensoimattomasta DICista, ja erityisesti yhdistettynä AT- tai proteiini C -määrityksiin se voi olla hyvä diagnostinen menetelmä identifioimaan varhainen DIC.

Sepsikseen liittyvän DICin hoidossa ensisijaista on infektion hoito. Infektio hoidetaan antimikrobilääkityksellä ja infektion saneerauksella, muuten DIC ei taitu. Tärkeää on myös riittävän kudosperfuusion turvaaminen. Verituotteita annetaan harkitusti, jottei kiihdytetä mikrotromboosien muodostumista. Sepsikseen liittyvän hyytymishäiriön hoidossa ei saa käyttää antifibrinolyyttejä, vaikka laboratoriotutkimuksissa havaitaan merkkejä liiallisesta fibriinin hajoamisesta.

Sepsikseen liittyvä DIC on tromboottinen tila, mutta useimmat DICin hoito-ohjeistuksista eivät ota kantaa antikoagulaation käyttöön, eikä ole olemassakaan vahvaa tutkimusnäyttöä siitä, että antikoagulaatiolla on merkitystä sepsikseen liittyvän DICin ennusteeseen antibioottihoidon ja infektiofokuksen saneerauksen lisänä. Eri antikoagulanteilla (proteiini C, antitrombiini, trombomoduliini) on tehty monia RCT-tutkimuksia sepsiksen yhteydessä ilman merkittäviä tuloksia hyödyistä. Saatuihin tuloksiin on mahdollisesti vaikuttanut septisen taudinkuvan erilaisuus taudin eri vaiheissa. Voi myös olla, että antikoagulanttihoidosta hyötyvät vain ne potilaat, joilla on sepsikseen liittyvä koagulaatiohäiriö yhdistyneenä vaikeaan sairauteen (esimerkiksi korkeat APACHE II -pisteet).

Tehohoitopotilaille annetaan hepariineja lukuisista syistä, ainakin lähes rutiininomaisesti estämään laskimotukoksia. Isoja RCT-tutkimuksia ei ole olemassa hepariinien hyödyistä sepsikseen liittyvän DICin yhteydessä, mutta meta-analyysissa fraktioimaton hepariini on yhdistetty vähäisempään kuolleisuuteen ja vähäisempiin elinhäiriöihin, ainakin vaikeammin sairailla sepsispotilailla. Missään tutkimuksissa ei ole osoitettu hyötyä tromboosiprofylaksiassa käytettävän annoksen suurentamisesta, jos sepsikseen liittyen havaitaan hyytymisen kiihtyminen. Akuuttihoito-opas kehottaa harkitsemaan hepariinien annostelua hoitoannoksilla, jos DIC on tromboosipainotteinen tai potilaalla on laajoja ihonekrooseja. Ainakaan tromboosiprofylaksiaa ei saa unohtaa tai keskeyttää DIC-kriteerien täyttyessä.

Seurannassa on ensisijaista määrittää trombosyyttien lukumääriä riittävän tiheästi.

Trombomoduliini muodostaa trombiinin kanssa kompleksin, joka sekä aktivoi proteiini C:tä että inaktivoi hyytymistekijöitä Va ja VIIIa. Septisessä sokissa trombomoduliinia on endoteelilla vähän, ja näin proteiini C:n toiminta on vajaata. Japanilaiset ohjeistukset suosittelevat rekombinantin trombomoduliinin käyttöä sepsikseen liittyvän DICin hoidossa. Rekombinantilla trombomoduliinilla on tehty laaja, kansainvälinen SCARLET-tutkimus. Tutkimuksessa oli mukana sepsispotilaita, joilla oli osoitettava koagulopatia (trombosyytit 30–150 x 10^9/l (potenssi) tai > 30 % lasku / 24 t ja INR > 1,4) ja elinhäiriö (SIC > 4). Tutkimuksessa rekombinantti trombomoduliini ei ollut selkeästi parempi kuin plasebo, mutta trombomoduliinia saaneilla oli suuntaus parempaan selviytymiseen (28 päivän kuolleisuus), kun luetellut kriteerit täyttyivät ennen lääkityksen aloitusta. Kun meta-analyysissa SCARLET-tulokset yhdistettiin aikaisempiin, pienempiin RCT-tutkimuksiin trombomoduliinilla, niin trombomoduliini selkeästi vähensi kuolleisuutta sepsikseen liittyvässä DICissa. Näillä perusteilla japanilaiset ovat ottaneet trombomoduliinin mukaan ohjeistuksiinsa.

Antitrombiini on myös mukana japanilaisten DIC-hoito-ohjeistuksissa. Laajoissa RCT-tutkimuksissa sepsispotilailla ei sepsikseen liittyvässä DICissä antitrombiinilla ei ole saavutettu selkeää ennusteellista hyötyä. Japanilaisten

>>

suositus perustuu heidän laajaan rekisteritutkimukseensa pneumoniapotilailla, joilla havaittiin sepsikseen liittyvä DIC. Selvityksessä kuolleisuus antitrombiinia saaneilla oli 40,6 % ja kontrollipotilailla 44,2 %. Japanissa on tullut käyttöön 2015 rekombinantti-antitrombiini ja sittemmin he ovat pienissä tutkimuksissa osoittaneet valmisteen hyötyä.

Sepsikseen ja sepsikseen liittyvän DICin kuolleisuus on korkea. Tutkimustieto trombomoduliinin ja antitrombiinin hyödyistä koagulopatian yhteydessä on lisääntynyt, mutta vieläkin yleinen päätelmä on, että tutkimusten määrä ja laatu eivät ole riittäviä suosittelemaan niiden käyttöä sepsikseen liittyvän DICin hoidossa. Sepsiksen yhteydessä on ainakin tarkoin monitoroitava DICin ja koagulopatian kehittymistä, ja hoidettava mahdollinen antikoagulaatio käytettävissä olevalla menetelmällä eli hepariineilla. Mutta hepariinien optimaalista annosta tai lääkityksen kestoa ei ole ollenkaan tutkittu. Britanniassa kuitenkin jo olemassa olevan tutkimusnäytön ja empiirisen tiedon perusteella ohjeistetaan käyttämään hepariineja hoitoannoksella, antamaan antitrombiinia tai tekemään plasman vaihto, jos kompensoimattoman DICin yhteydessä on selkeä vaikea tromboosi – esimerkiksi purpura fulminans tai tukoksen aiheuttama elinhäiriö.

Vuotavan koagulopatian hoito

Vuotavan koagulopatian hoito trauman ja synnytyksen yhteydessä vaatii sokin ja verivolyymin hoitoa, mutta myös hemostaasin hoitoa verituotteilla ja/tai hyytymistekijävalmisteilla. Massiivin verenvuodon hoitoprotokollissa esitetään tavoitteet hyytymistä kuvaaville laboratoriotutkimuksille, mutta optimaalinen annostelu riippuu hemostaattisen ongelman syystä ja vaikeudesta. Hyperfibrinolyysi on keskeistä traumaan ja synnytykseen liittyvässä koagulopatiassa. ESICM:n asiantuntijat suosittelevat traneksaamihapon varhaista käyttöä antifibrinolyyttinä trauman ja synnytykseen yhteydessä.

Yhteenveto

DICin hoito perustuu havaittavaan alatyyppiin. Kliinisesti DIC voidaan jaotella joko vuotavaan tyyppiin, joka on hypokoagulatiivinen ja hyperfibrinolyyttinen tila, tai tromboottiseen tilaan, joka on hyperkoagulatiivinen ja antifibrinolyyttinen. DICin hoito on ensisijaisesti aiheuttaneen sairauden hoitoa, muut hoidot ovat elimistöä tukevia ja vain osittain tehokkaita. Elimistön omat antikoagulaatio- ja fibrinolyysimekanismit on tarkoitettu varmistamaan tasapaino vuodon ja tukoksen välillä. Tämä tasapaino vaihtelee DICin hoidon aikana. Ymmärrys DICin patofysiologiasta ja tutkimustieto hoitomahdollisuuksista on lisääntynyt viime vuosina, mutta kuitenkin on vielä paljon DICiiin liittyviä vastaamattomia kysymyksiä. ■

Viitteet

1. Helms J, Iba T, Connors JM ym. How to manage coagulopathies in critically ill patients? Intensive Care Med 2023; 49: 273.
2. Iba T, Helms J, Connors JM and Levy JH. The pathophysiology, diagnosis, and management of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. Journal of Intensive Care 2023; 11: 24.
3. Taylor FB Jr, Toh CH, ym. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost 2001; 86: 1327.
4. Sivula M, Lassila R. Konsumptiokoagulopatian (DIC) diagnostiikka. Akuuttihoito-opas. 23. painos. Toim. Mäkijärvi M, ym. Duodecim 2025.
5. Iba T, Levy J, Maier CL, ym. Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation 2025: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. J Thromb Haemost 2025; 23: 2356.
6. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, ym. Effect of recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: the SCARLET randomized clinical trial. JAMA 2019 : 321: 1993.
7. Gando S, Iba T, Eguchi Y, ym. Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. Crit Care Med 2006; 34: 625–31.
8. Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, ym. External validation of the two newly proposed criteria for assessing coagulopathy in sepsis. J Thromb Haemost 2019; 119: 203–12.
9. Wang B, Zhang B, Sneb Y, ym. Validation of two revised, simplified criteria assessing sepsis-associated disseminated intravascular coagulation in ICU patients with sepsis-3: a retrospective study. Lab Med 2023; 54: 291.
10. Iba T, Nisio MD, Levy JH, ym. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of nationwide survey. BMJ Open. 2017; :e017046.
11. Iba T, Levy JH, Wada H, ym. Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. Differential diagnosis for sepsis-induced disseminated coagulation: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2019: 17: 415.
12. Iba T, Levy JH, Tachil J, ym. Communication from the Scientific Standardization Committees of the International Society on Thrombosis and Haemostasis on vascular endothelium-related biomarkers in disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost 2023; 21: 691.
13. Muller MCA, Meijers JC, van Meenen DM, ym. Thromboelastometry in critically ill patients with disseminated intravascular coagulation. Blood Coagulation & Fibrinolysis 2019; 30: 181.
14. Fu S, Yu S, Wang L, ym. Unfractionated heparin improves the clinical efficacy in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Anesthesiol 2022; 22: 28.
15. Iba T, Levi M, Thachil J, ym. Communication from the Scientific Standardization Committees of the International Society on Thrombosis and Haemostasis on sepsis-induced coagulopathy in the management of sepsis. J Thromb Haemost 2023; 21: 145–153.
16. Scully M, Levi M. How we manage haemostasis during sepsis. British Journal of Haematology 2019; 185: 209–18.