

HAE-potilaan hoito kohtauksen ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä

Leila Niemi-Murola

Hereditaarinen angioödeema (HAE, aiemmin kutsuttu myös nimellä HANE) on harvinainen sairaus, jonka hoidosta on viime aikoina ilmestynyt useita artikkeleita¹⁻³. HAE-potilaat tarvitsevat operatiivista hoitoa kuten muutkin ihmiset. Vakavimmillaan kohtaus aiheuttaa hengitystien auki pysymistä uhkaavan tilanteen, jolloin pyydetään anestesialääkäreitä apuun. Tilan harvinaisuudesta johtuen kaikissa anestesiyksiköissäkään ei välttämättä ole omaa HAE-potilaan hoito-ohjetta tai se ei ole helposti saatavilla.

HAE on perinnöllinen sairaus

HAE on periytyvä sairaus (insidenssi 1:50 000), joka aiheuttaa kohtauksittaista turvotusta^{1,4}. Suomessa näitä potilaita on arviolta 100–150. Sairauden aiheuttaa autosomaalinen, dominantisti periytyvä geeni eli potilaan jälkeläisillä on 50 % riski saada HAE. Hereditaarinen angioödeema voidaan jakaa kahteen tyyppiin. Yleisemmässä HAE tyyppi I:ssä (85 %) kyseessä on C1-inhibiittorin puutos. Harvinaisessa HAE tyyppi II:ssä (15 %) puolestaan on kyse C1-inhibiittorin biologisen aktiiviteetin alentumisesta⁴. Taudin fenotyyppi vaihtelee huomattavasti ja lisäksi uusien mutaatioiden määräksi on arvioitu 25 %, joten jopa 30–50 %:lla HAE-potilaista ei ole positiivista sukuanamnesia^{1,4}. HAE-taudin diagnostiset kokeet löytyvät mm. HUS-laboratoriosta (HAE-tutkimus, S-HAE 9433). On huomattava, ettei HAE:n oireiden vakavuus korreloi suoraan plasman C1-inhibiittoritasoon¹.

Terveystieteiden henkilöstö ei aina tunnista tätä kohtauksittain ilmenevää harvinaista sairautta ja HAE-potilaat ovat kokeneet joskus vaikeaksi saada asianmukaista hoitoa. HAE-kohtauksen saattavat laukaista useat eri tekijät (triggers), kuten infektiot, fyysinen tai psyykinen stressi (josta aiempi nimi angioneuroottinen ödeema) sekä erilaiset toimenpiteet, etenkin nielun ja pään alu-

eella tapahtuvat. On viitteitä siitä, että myös pienet traumat saattavat laukaista kohtauksen¹. Naisilla altistavana tekijänä saattavat olla myös kuukautiset tai estrogeenilääkitys (e-pillerit, hormoni-korvaushoito).

Perinnöllisen HAE-muodon lisäksi tunnetaan hankittuja angioödeeman muotoja, joita on tavattu esim. B-solumaligniteetteihin liittyen (C1q-antigeenin pitoisuus alhainen). Tällä hetkellä tunnetaan ainakin ACE-1:n käyttöön liittyvä angioödeema, idiopaattinen, allerginen ja NSAID-käyttöön liittyvä angioödeema (Taulukko 1).

HAE-kohtauksen oireisto

HAE:lle on tyypillistä itsestään rajoittuvat ja toistuvat turvotuskohtaukset (Taulukko1). Kohtauksen alkamista edeltää usein kihelmöivä tuntemus¹. Noin kolmanneksella potilaista kohtaukseen saattaa liittyä tai sitä saattaa edeltää kutisematonta ihottumaa (erythema marginata)¹. Turvotusalueet saattavat vaihdella kohtauksesta toiseen ja saman kohtauksen aikanakin, mikä voi aiheuttaa diagnostisia hankaluuksia^{1,4}. Kohtaus eskaloituu vuorokauden sisällä ja saattaa kestää useita vuorokausia (useimmiten 24–72 h).

Useimmiten kohtaus ilmenee kasvojen ja raajojen iholla, huulissa, kielessä, genitaalisen limakalvolla ja suolen limakalvolla. Vakavimpana komp-

Taulukko 1. Angioödeeman eri muodoissa esiintyvät kliiniset ja laboratoriolöydökset (1).

Tyyppi	Kliiniset löydökset	C4-taso	Antigeeni C1- inhibiittorasotaso	Toiminnallinen C1- Inhibiitto- ritaso	C1q-taso	C3-taso
Perinnöllinen angioödeema (tyyppi 1 ja tyyppi 2)	Kohtauksittain esiintyvä, toistuva angioödeema ja vatsaoireita, joihin liittyy urtikariaa. Alkua lapsuudessa tai nuoruusikässä vaikeutuen puberteetissä. Kohtaukset pitkiä (kesto 72–96h). Potilaista 75%:lla positiivinen sukuanamneesi. Ei vastetta antihistamiinille tai kortikosteroidille.	alentunut	alentunut (tyyppi1) tai normaali (tyyppi 2)	alentunut	normaali	normaali
Perinnöllinen angioödeema, jossa normaalit C1- inhibiittorasot (tyyppi 3)	Angioödeeman sukuanamneesi. Potilaiden enemmistö naisia, saattaa olla estrogeeni-riippuvainen. Tyyppilinen alkua lapsuuden jälkeen. Oireet kasvoissa, kielessä ja raajoissa useammin kuin vatsassa. Ei vastetta antihistamiinille tai kortikosteroidille.	normaali	normaali	normaali	normaali	normaali
Hankittu c1-inhibiittorin vajaus	Kohtaukset samantlaisia kuin perinnöllisessä angioödeemassa. Alku keski-ikässä tai myöhemmin, ei sukuanamneesi. Ei vastetta antihistamiinille tai kortikosteroidille.	alentunut	alentunut tai normaali	alentunut	alentunut	normaali tai alentunut
ACE-1-liittyvä angioödeema	ACE-1 -estäjien käyttäjillä. Angioödeemaa kasvoissa ja kielessä. Tavallisempaa mustarhaisilla ja tupakkoitsijoilla kuin muilla. Potilaat sietävät yleensä angiotensiini- <i>reseptorisalpaajia</i> .	normaali	normaali	normaali	normaali	normaali
Idiopattinen angioödeema	Angioödeemaan toisinaan liittyy urtikaria. Turvotus tyyppillisesti kestää 48 h asti. Kohtauksia saattaa esiintyä päivittäin. Kohtaukset lievitvät antihistamiineilla tai kortikosteroidilla.	normaali	normaali	normaali	normaali	normaali
Allerginen angioödeema	Angioödeemaan useimmiten liittyy urtikaria ja joskus anafylaksia, saattaa olla kutinaa. Liittyy altistukseen ruoka-ainelle, myrkylle, lateksille sekä lääkete- tai ympäristöallergeeneille. Kohtaukset kestävät 24–48 h, lievittyvät antihistamiineilla tai kortikosteroidilla.	normaali	normaali	normaali	normaali	normaali
NSAID:hin liittyvä angioödeema	NSAID-käytön jälkeen ilmenevä angioödeema, johon liittyy urtikariaa. Yleensä luokkaspesifinen reaktio johtuen syklo-oksigenaasi-inhibitiosta, mutta harvoin allerginen.	normaali	normaali	normaali	normaali	normaali
Angioödeema, jossa urtikaria-vaskuliitti	Angioödeemaan useimmiten liittyy urtikaria, ihossa saattaa olla peteekkioita tai purppuraa turvotuksen vähenemisen jälkeen. Usein myös muita oireita vaskuliittiin liittyen.	alentunut	normaali	normaali	alentunut	alentunut

likaationa esiintyy turvotusta kurkunpäässä. Tämä oire on melko harvinainen, mutta yli puolella potilaista on ainakin yksi kurkunpään turvotuskohtaus elämänsä aikana¹. Turvotus saattaa johtaa ilmateden täydellisen tukkeutumiseen ja asfyksiaan.

Jos oireilevana kohtana on suolen limakalvo, anestesialääkäri voi kohdata HAE-potilaan nukkauttaessaan hänet laparoskopialla tai -tomiaa varten. Tällaisen kohtaukseen aikana nestettä siirtyy interstitiumiin tai peritoneaalionteloon, mikä aiheuttaa kliinisesti merkittävää hypotensiota.

Hoito HAE-kohtauksen sattuessa

HAE-kohtauksen sattuessa potilasta hoidetaan joko seuraamalla tilannetta, lääkitsemällä ja/tai siirtämällä tehostettuun hoitoon (Taulukko 2). Kurkunpään turvotukseen viittaavia oireita ovat äänen muuttuminen, nielemisvaikeus tai hengityksen vaikeutuminen. Jos jokin näistä oireista ilmenee, on syytä harkita pikaista intubaatiota trakeostomiavalmiudessa¹. Tässä on myös muistettava, että kurkunpään tähytys voi pahentaa angioödeemaa. Intubaatio on siis syytä tehdä rivakasti, ilman tiedustelua paikallispuudutuksessa.

HAE-kohtauksen sattuessa antihistamiinit tai kortikosteroidit auttavat harvoin (Taulukko 1). Potilasta hoidetaan annostelemalla Suomessa erikoisluvalla saatavilla olevaa C1-inhibiittorikonsentraattia (Cetor[®], valmistaja Sanquin, maahantuojat SPR)^{2,5}. Lääkityksen annon jälkeen oireet lievittyvät 30–60 min aikana (Taulukko 2).

Jollei C1-inhibiittorikonsentraattia ole saatavilla, kohtausta voidaan hoitaa myös antamalla potilaalle jääplasmaa (Octaplas[®])^{1,5}. Tällöin on hyvä muistaa, että jääplasma sisältää proteiineja, jotka saavat toimia kasvualustana bradykiniinin lisääntyneelle tuotolle, mikä voi pahentaa kohtausta joillakin potilailla¹. Tämä on erityisesti otettava huomioon potilailla, joilla esiintyy kurkunpään

turvotusta. Adrenaliinista on joissain tapauksissa ollut hyötyä intubaation siirtämisessä tai ehkäisemisessä¹.

Jatkohoidossa on syytä välttää ACE-estäjiä, estrogeeniä sekä antiandrogeniä².

HAE-potilaan toimenpiteen valmistelu

HAE-potilaan toimenpiteisiin liittyvään lisääntyneeseen kohtausriskiin tulee aina kiinnittää huomiota. Potilaan perusteellinen informoiminen, toimenpiteen aikainen rauhallinen ilmapiiri, kaiken ylimääräisen manipulaation välttäminen ja riittävä jälkiseuranta ovat oleellinen osa HAE-potilaan hoitoa. Joillakin HAE-potilailla saattaa olla huonoja kokemuksia aiemmista sairaalakäynneistään diagnostiikan tai hoidon viivästyessä. Potilaan kanssa keskusteluun on siis hyvä varata riittävästi aikaa. Ennen toimenpidettä on hyvä tehdä suunnitelma profylaksiasta yhdessä potilaan kanssa (esim. preoperatiivisella klinikalla) ja kirjata se sairauskertomukseen / anestesiakaavakkeeseen. Samalla kirjataan myös lääkitys, joka annetaan mahdollisen kohtauksen tullessa.

Profylaksia toimenpiteiden yhteydessä

Pienten toimenpiteiden (esim. hammaslääkärisä) yhteydessä ei tarvita profylaksiaa, jos C1-inhibiittorikonsentraattia (Cetor[®], valmistaja Sanquin, maahantuojat SPR) on tarvittaessa välittömästi saatavilla. Ainakin Meilahden sairaalan akuuttilääkekaapissa on varalla Cetor[®] 4 × 500 IU. Mikäli Cetoria[®] ei ole saatavilla, ohjelmoidaan potilaalle traneksaamihappoa 75 mg/kg/vrk kolmena annoksena (70 kg: 1,5 g × 3 po) 5 päivää ennen ja 2 päivää toimenpiteen jälkeen⁴. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa danatsolia (10 mg/kg/vrk, max. 600 mg/vrk).

Invasiivisten toimenpiteiden yhteydessä ane-

Taulukko 2. HAE-kohtauksen hoito⁴.

	Turvotusta iholla			
	Raajat, vartalo	Kasvot, kaula	Abdomen	Larynx
Seurataan tilannetta	+	+/-	-	-
Traneksaamihappoa (Caprilon [®]) 25 mg/kg 3–4 h välein, maks. 75 mg/kg/vrk	+	+	+	+
C1-inhibiittorikonsentraattia (Cetor [®]) annos painon mukaan (Taulukko 3)	-	+/-	+	+
Intubaatio / trakeostomia, tehohoito	-	-	-	+

taan traneksaamihappoa/danatsolia em. ohjeen mukaisesti. Intubaatio on aina invasiivinen toimenpide! Lisäksi annetaan Cetoria® noin tunti ennen toimenpidettä (Taulukko 3). Lääkkeen vaikutusaika on 3–4 vrk, mutta Cetoria® tulee olla varmuuden vuoksi lisäannos saatavilla, eli SPR:stä tulee tilata valmistetta varalle jo ennen toimenpidettä. Mikäli Cetoria® ei ole saatavilla, voidaan antaa jääplasmaa (Octaplas®) 10 ml/kg (aikuiselle 400 ml) ennen toimenpidettä.

Tietyillä kriteereillä (tiheät kohtaukset, nielun alueen turvotukset) potilaille harkitaan aloitettavaksi pitkäaikaista estolääkitystä, joka Suomessa on joko traneksaamihappo tai androgeenijohdos danatsoli (erityislupavalmiste)^{4,5}. Ulkomailla potilaita myös koulutetaan itse annostelevaan C1-inhiittoria joko kohtauksen estoon (vaikea tauti) tai kohtauksen iskiessä^{2,4}.

HAE on aktiivisen tutkimuksen kohde

Jos kohtaat HAE-potilaan, kannattaa tehdä tuore kirjallisuushaku. Kohtausten estoon on kehitetty uusia lääkkeitä, joista C1-inhiittorikonsentraatit, kallikreiini-inhiittori sekä bradykiniini-2-reseptorin antagonisti ovat faasi III kliinisten tutkimusten kohteena^{1,2,4}. Myyntiluvan saaminen kestää aikansa, mutta uutta tietoa on tulossa. □

Taulukko 3. Cetorin® annostelu potilaan painon mukaan.

Potilaan paino	Cetor® annos
< 50 kg	500 IU
50–100 kg	1000 IU
> 100 kg	1500 IU

Viitteet

1. Zuraw B. Hereditary angioedema. NEJM 2008; 359 (10): 1027–36.
2. Patel N. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. Am J Med 2008; 121 (11): 949–951.
3. Epstein TG, Bernstein JA. Current and emerging management options for hereditary angioedema in the US. Drugs 2008; 68: 2561–73.
4. Bowen et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 2004;114: 629–637.
5. Franzen D, Ursprung T, Wutrich B, Reber A. Idiopathic non-histaminergic angio-oedema after routine extubation successfully treated with fresh frozen plasma. Anaesthesia 2006; 61: 698–70.

Lämmin kiitos ihanalle LT Heidi Erikssonille avusta ja hyvistä ehdotuksista käsikirjoitusta laadittaessa!

Leila Niemi-Murola

kliininen opettaja, erikoislääkäri
Anestesiologian ja tehohoidon klinikka
HUS
leila.niemi-murola[a]hus.fi