



## Mirka Sivula

LT, vs. osastonlääkäri  
HUS, ATeK, Jorvin sairaala  
mirka.sivula[at]hus.fi

# DISSEMINOITUNUT INTRAVASKULAARINEN KOAGULOPATIA KRIITTISESTI SAIRAILLA POTILAILLA

## Mirka Sivula

28.8.2015 Helsingin yliopisto

## Vastaväittäjä

Sisse R. Ostrowski, MD, PhD, Rigshospitalet, Kööpenhaminan yliopisto, Tanska

## Esitarkastajat

Dosentti Jaana Syrjänen, Tampereen yliopisto

Dosentti Pirjo Mustonen, Itä-Suomen yliopisto

► Tehohoitoiset potilaat ovat alttiita sekä veren liiallisesta hyytymisestä aiheutuville komplikaatioille että poikkeavalle verenvuodolle (1).

Hyytymishäiriöiden tiedetään lisäävän potilaan elinvaurioiden kehittymistä ja kuolleisuutta, vaikka tarkkoja patofysiologisia mekanismeja ei toistaiseksi täysin tunneta.

Disseminoituneessa intravaskulaarisessa koagulaatiossa (DIC) tehohoitoon johtanut tila, tyypillisimmin vaikea sepsis, trauma tai laaja kudostuho, aktivoi hyytymisjärjestelmän huomattavasti voimakkaammin kuin on tarkoituksenmukaista. Systeeminen aktivaatio käynnistää tapahtumasarjan, joka saattaa johtaa pienten verisuonten tukkeutumiseen, elinvaurioihin ja myös vuotokomplikaatioihin hyytymistekijöiden ja verihiutaleiden kulutuksen myötä (2).

International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) on julkaissut diagnostiikan tueksi DIC-pisteytyksen, joka koostuu neljästä helposti saatavilla olevasta laboratoriotutkimuksesta (3). ISTH on vahvasti kannustanut myös

vierimenetelmien tutkimiseen DIC:n diagnostiikan tukena.

Nykykäsityksen mukaan hyytymishäiriön lisäksi mm. verisuonten endoteelin dysfunktiolla, solujen välisillä interaktoilla ja organisoituneella solukuolemalla on merkittävä rooli elinvaurioiden kehittymisessä (4). Matriksin metalloproteiinaasit (MMP:t), niitä estävät entsyymit (TIMP:t), sekä myös tumaperäiset, apoptoosissa vapautuvat yhdisteet, histoniin sitoutunut DNA (hcDNA) ja HMGB1 on viimeaikaisissa tutkimuksissa yhdistetty sekä veren hyytymisjärjestelmään että elinvaurioiden kehittymiseen (5,6).

## Tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida ISTH:n luomia DIC:n diagnostisia kriteereitä, muokata niitä kansallisten käytäntöjen mukaisesti muokaten ja selvittää, kuinka ne soveltuvat valikoimattomien tehohoitopotilaiden DIC:n diagnostiikkaan ja ennusteen

## Väitöskirjan osatyöt: Disseminated intravascular coagulation in critically ill patients <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-51-1419-8>

- I Sivula M, Tallgren M, Pettilä V: Modified score for disseminated intravascular coagulation in the critically ill. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1209-1214
- II Sivula M, Pettilä V, Niemi TT, Varpula M, Kuitunen AH: Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 419-426.
- III Sivula M, Hästbacka J, Kuitunen A, Lassila R, Tervahartiala T, Sorsa T, Pettilä V: Systemic matrix metalloproteinase-8 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in severe sepsis-associated coagulopathy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 176-84.
- IV Sivula M, Lakkisto P, Vaara S, Nisula S, Poukkanen M, Kuitunen A, Tikkanen I, Pettilä V, The FINNAKI study group: Histone-complexed DNA and high-mobility group box (HMGB) 1 in severe sepsis-associated thrombocytopenia and acute kidney injury: data from the prospective observational FINNAKI study. Submitted.

## Hyytymishäiriöiden tiedetään lisäävän tehohoitoisen potilaan elinvaurioiden kehittymistä ja kuolleisuutta



Kustos Ville Pettilä, väittelijä Mirka Sivula ja vastaväittäjä Sisse Ostrowski.

arviointiin. Selvitimme myös, soveltuuko kokoveren viskoelastisia ominaisuuksia mittaava tromboelastometria DIC:n varhaisdiagnostiikkaan, ja miten tromboelastometrian antama informaatio vertautuu perinteisiin veren hyytymistäipumusta kuvaaviin laboratoriotutkimuksiin. Lisäksi tutkimme tumaperäisten proteiinien, HMGB1:n ja hcDNA:n, sekä soluvälialuetta pilkkovan entsyymin, MMP-8:n, ja sen inhibiittorin, TIMP-1:n, käyttäytymistä vaikeassa sepsiksessä sekä yhteyttä kehittyvään hyytymishäiriöön, elinvaurioiden vaikeusasteeseen ja kuolleisuuteen.

### Potilaat ja menetelmät

Tutkimus koostui neljästä osatyöstä, joissa oli mukana yhteensä 769 tehohoitopotilasta Suomen eri teho-osastoilta. Osatyö I oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, johon otettiin kaikki Meilahden sairaalan teho-osastolla 1/2001–10/2002 hoidetut potilaat (n=494). DIC-pisteitys laskettiin,

mikäli tehohoitajakson aikana potilaalla oli todettavissa jokin DIC:n syntyyn assosioituva tehohoitosairaus (n=306). ISTH:n pisteytyksestä poiketen käytimme protrombiiniajan sijasta tromboplastiiniaikaa. Potilailta tutkittiin myös antitrombiiniaktiivisuus, jonka suorituskykyä DIC:n diagnostiikassa ja ennustearvioinnissa verrattiin DIC-pisteityksen osatekijöihin.

Osatyö II oli prospektiivinen pilottitutkimus, jossa vaikeaa sepsistä sairastavilta potilailta (n=28) tutkittiin kokoveren tromboelastometria-analyysi ROTEM<sup>®</sup>-laitteella hoitajakson ensimmäisenä päivänä samanaikaisesti perinteisten hyytymistutkimusten kanssa. Potilaat jaettiin kahteen eri ryhmään sen mukaan, täyttyivätkö DIC-kriteerit. Tomboelastometrisiä parametreja, hyytymisaikaa (CT), hyytymän muodostumisaikaa (CFT), alfa-kulmaa ( $\alpha$ ), maksimaalista hyytymän vahvuutta (MCF) ja hyytymän hajoamisindeksiä (LI60) verrattiin

näiden kahden ryhmän välillä. ROTEM-parametrien ennustearvoa DIC:n diagnostiikassa arvioitiin myös ROC-analyysin avulla.

Kolmannessa osatyössä määritimme seerumin MMP-8 ja TIMP-1 pitoisuudet vaikeaa sepsistä sairastavilta potilailta tehohoitajakson 1., 2., 4. ja 7. päivinä samanaikaisesti perinteisten hyytymistutkimusten kanssa. Vertasimme DIC-potilaita niihin, joiden DIC-kriteerit eivät hoitajakson aikana täytyneet.

Neljäs osatyö oli osa prospektiivista, havainnoivaa FINNAKI-tutkimusta, joka toteutettiin 17:llä suomalaisella teho-osastolla viiden kuukauden tutkimusjaksona vuosien 2011–2012 aikana (7). Osatyöhön otettiin ensimmäiset 225 potilasta, joilla vaikean sepsiksen diagnostiset kriteerit täyttyivät 24 tunnin sisällä tehoadmissiosta. Plasmanäytteistä määritettiin ELISA-menetelmällä hcDNA ja HMGB1 pitoisuudet tulo-

>>

nämä tutkittiin osalta potilaista myös 24 ja 48 tunnin kohdalla. Logistisen regressioanalyysin keinoin selvitetiin, mitkä tekijät ennustavat itsenäisesti trombosytopenian ja akuutin munuaisvaurion (AKI) kehittymistä sekä 90 vuorokauden kuolleisuutta.

### Tulokset

Suomen oloihin modifoidun ISTH:n pisteytyksen mukaan määritellyn DIC:n ilmaantuvuus vaihteli osatutkimuksissa 31:sta yli 40:een prosenttiin potilasryhmästä riippuen. Osatyösä IV trombosytopenia (B-Tromb <100x10<sup>9</sup>/l) oli todettavissa kolmasosalla potilaista. DIC-pisteytyksen osatekijöistä verihiuataleiden määrä, tromboplastiiniaika ja D-dimeeri tunnistivat DIC-potilaat hyvin, mutta fibrinogeeni osoittautui hyödyttömäksi. Antitrombiinin aktiivisuus ennusti DIC:n kehittymistä hyvin. DIC-diagnoosi ei ollut kuolleisuutta itsenäisesti ennustava tekijä.

Tromboelastometria osoitti, että DIC-kriteerit täyttävillä, vaikeaa sepsistä sairastavilla potilailla veren hyytyminen oli hitaampaa ja muodostunut hyytymä vahvuudeltaan heikompi. Toisaalta niillä potilailla, joilla veren perinteiset hyytymistutkimukset osoittavat lievän hyytymishäiriön kehittymistä (alentuneet trombosyyttimäärä ja tromboplastiiniaika), hyytyminen on joko normaalia tai jopa paradoksaalisesti voimistunutta. ROC-analyysi osoitti, että CFT,  $\alpha$  ja MCF erottelivat DIC-potilaat kohtalaisen hyvin (AUC:t vastaavasti, 0,82, 0,83 ja 0,89;  $p < 0,001$  kaikille).

TIMP-1 oli huomattavasti koholla hoitajakson alkuvaiheessa DIC-potilailla, kun taas MMP-8 oli koholla vain toisena hoitopäivänä. TIMP-1 korreloi hyytymishäiriön ja muiden elinikäriöiden vaikeusasteen kanssa.

HcDNA ja HMGB1 tasot olivat korkeammat trombosytopenisilla potilailla, niillä joille kehittyi AKI, sekä niillä, jotka kuolivat 90 vuorokauden mennessä. Tulovaiheen hcDNA ennusti itsenäisesti trombosytopenian kehittymistä, kun taas HMGB1 oli AKI:n ja kuolleisuuden itsenäinen ennustekijä.

### Johtopäätökset

Tehohoitopotilaiden hyytymishäiriöt ovat yleisiä ja liittyvät vahvasti lisääntyneeseen elinikäriöiden riskiin ja kuolleisuuteen. DIC-pisteytyksen toimii diagnostiikassa hyvin.

Tromboelastometria-tutkimuksemme osoitti, että perinteiset laboratoriotutkimukset kuvaavat huonosti vaikeaa sepsistä sairastava potilaan hyytymistaipumusta in vivo. Vaikeassa sepsiksessä hyytymisen systeeminen aktivaatio saattaa johtaa trombosytopeniaan ja hyytymistekijävajaukseen. Kliinisesti lievemmässä tilanteessa veren hyytyminen on normaalia tai jopa kiihtynyttä, mikä tukee myös kliinistä käsitystä asiasta. Vasta DIC-diagnoosin täytyttyä potilaat ovat hypokoagulaatiivisia, minkä myöhemmissä tutkimuksissa on osoitettu liittyvän lisääntyneeseen kuolleisuuteen (8).

### Suomen oloihin modifioitu ISTH:n pisteytys toimi hyvin

Vaikeassa sepsiksessä sekä MMP-8 että TIMP-1 olivat huomattavasti koholla etenkin hoitajakson kahtena ensimmäisenä päivänä. DIC:ssä vain TIMP-1:lla oli selvä yhteys hyytymishäiriön vaikeusasteen ja elinikäriöiden kehittymisen kanssa. TIMP-entsyymejä onkin sittemmin tutkittu potentiaalisina biomarkkereina erilaisissa elinikäriöissä (9).

HcDNA:n taso oli korkeampi trombosytopenisilla sepsispotilailla kuin muilla, se korreloi käänteisesti trombosyyttien tasoon ja ennusti itsenäisesti trombosytopenian syntymistä. Tätä löydöstä tukee vastikään julkaistu, osin muilla kuin tehopotilailla tehty tutkimus, jossa nukleosomaalisten histonien osoitettiin korreloivan myös DIC-pisteytyksen kanssa ja ennustavan huonompaa selviytymistä (10).

Tehopotilaiden hyytymishäiriöiden yleisyyden ja ennusteellisen

merkityksen vuoksi ne tulee asianmukaisesti tunnistaa mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, vaikka spesifiä lääkettä ei perussairauden hoitoa ja preventiivistä antikoagulaatiota lukuun ottamatta olekaan toistaiseksi tarjolla. ■

### Sidonnaisuudet:

Tähän tutkimustyöhön liittyen ei sidonnaisuuksia.

Kliinisessä työssä Octapharma, Orion ja Baxter ovat maksaneet koulutuskustannuksia.

### Viitteet

1. Retter A, Barrett NA. The management of abnormal haemostasis in the ICU. *Anaesthesia* 2015;70:121-e41.
2. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2007;35:2191-5.
3. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, ym. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30.
4. Simmons J, Pittet J. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;85:227-36.
5. Lauhio A, Hästbacka J, Pettilä V, ym. Serum MMP-8, -9 and TIMP-1 in sepsis: high serum levels of MMP-8 and TIMP-1 are associated with fatal outcome in a multicentre, prospective cohort study. *Pharmacol Res* 2011;64:590-4.
6. Ostrowski SR, Berg RMG, Windelöv NA, ym. Coagulopathy, catecholamines, and biomarkers of endothelial damage in experimental human endotoxemia and in patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2013;28:586-96.
7. Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, ym. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013;39:420-8.
8. Ostrowski SR, Windelöv NA, Ibsen M, ym. Consecutive thromboelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: A prospective study. *J Crit Care* 2013;28:586-96.
9. Lorente L, Martin MM, Labarta L, ym. Matrix metalloproteinase-9, -10, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 blood levels as biomarkers of severity and mortality in sepsis. *Crit Care* 2009;13:R158.
10. Kim J-E, Lee N, Gu J-Y, ym. Circulating levels of DNA-histone levels and dsDNA are independent prognostic of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 2015;135:1064-9.