

Mirka Sivula

LL, erikoislääkäri

HYKS, ATEK, Jorvin sairaala

mirka.sivula[at]hus.fi

Advanced Course in Thrombosis & Hemostasis

7.–10.11.2011

Cascais

Portugal



► Ihminen menee helposti yli siitä, missä aita on matalin. Tulee osallistuttua tuttuihin koulutuksiin, jotka toistuvat miltei samanlaisina vuosi vuodelta. Pääasiassa tehohoitoon keskittyvänä erikoislääkärinä olen kaivannut alallemme enemmän poikkitieteellisyyttä, koska potilaat edustavat lääketiedettä laidasta laitaan. Suoritin hypyn tuntemattomaan osallistumalla European School of Haematology (ESH) ja International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) –järjestön räättälöimälle hyytymishäiriökurssille, joka oli lajissaan ensimmäinen.

Kiinnostukseni hyytymishäiriöihin alkoi jo opiskeluaikana noin 15 vuotta sitten, jolloin jätin opiskelematta hyytymiskaskadin tenttiin miettien, että ulkoa opettelemisen sijaan jokin muu menetelmä täytyy löytyä. Monta vuotta kului, ja pönttämistäkin jouduin ymmärtämisen kustannuksella harjoittamaan. ISTH:n ja ESH:n järjestämä perusasioista lähtevä ja kliinisiin sovellutuksiin etenevä kurssi tuli siis kuin tilauksesta.

ISTH perustettiin vuonna 1969 edistämään tutkimusta ja koulutusta hyytymishäiriöiden laajalla kentällä. Jäseniä on nykyisin yli 3000 yli 80:ssä maassa. Näkyvintä toimintaa ovat kovan luokan lehden (Journal of Thrombosis and Haemostasis) lisäksi kahden vuoden välein järjestettävät maailmankongressit ja vuosittain tapaavat tieteelliset alakomiteat. Näiden tehtävänä on määrittellä ongelmakysymyksiä, laatia konsensuslausumia ja pohtia uusia tutkimusalueita. Alakomiteoita on 20, joista alamme sivuavat mm. uusia antikoagulantteja käyttävien sydänpotilaiden perioperatiivisia hyytymisongelmia ja disseminoitunutta intravaskulaarista koagulopatiaa (DIC) käsittelevät alakomiteat. ISTH:n toiminnasta löytyy tietoa nettisivuilta (<http://www.isth.org>). ESH on voittoa tuottamaton järjestö, joka edistää tutkimusta ja järjestää koulutusta hematologian alalla, joskin siinä on viime vuosiin asti ollut hyytymishäiriöiden mentävä aukko.

Kurssi järjestettiin Cascaisissa, noin 30 km Lissabonista länteen.

Kesäkaudella Cascais on purjehdijagolfareiden unelmakohde ja paikallistenkin keskuudessa suosittu rantakohde. Hotelli sijaitsi 4 km Cascais keskustasta luoteeseen, keskellä ei-mitään, joten kurssiohjelman kanssa kilpailevaa tarjontaa ei juuri ollut. Koulutuspaikka oli viiden tähden hotelli, jossa myös ateriat olivat osa kokonaisuutta. Kurssipäivinä syötiin yhdessä, pöytäseuruetta välillä vaihtaen, joten kollegoihin tuli tutustuttua laajalti. Tästä kurssin intensiivisyys entisestään korostui. Suomalaisen, kun on vaikea jaksaa olla kovin sosiaalinen aamusta iltaan, monta päivää peräkkäin, oli välillä aivan pakko vetäytyä omaan huoneeseen hengähtämään tai karata kävelylle hotellialueen ulkopuolelle.

Kurssipäiviä oli neljä, maanantai-aamusta torstai-iltaan. Osallistujia oli kehoitettu saapumaan paikalle jo sunnuntaina, jotta ohjelmassa päästäisiin heti aamusta reippaasti käyntiin. Suurin osa oli varannut paluulennon vasta perjantaille, joten torstain ohjelmastakin saattoi nauttia myöhäiseen iltaan saakka.

Kurssi ei edellyttänyt kummankaan järjestön jäsenyyttä, eikä siitä ollut taloudellistakaan hyötyä alemman kurssimaksun muodossa. Kurssia ei ollut suunnattu millekään tietylle ryhmälle, joten 150 osallistujan kaarti yli 40 maasta katsoi hyytymisasiota monelta kantilta. Katugallupin perusteella osallistujat olivat pääosin hematologeja, laboratoriolääkäreitä ja muuta laboratorionhenkilökuntaa, onkologeja, tohtorintutkinto-opiskelijoita, jopa biokemistejä, lääkeyritysten tutkijoita, sisätautilääkäreitä sekä myös muutama akutologian alan rohkea. Joukosta löytyi lisäksi yksi anestesioologi, hyytymistutkimusta tekevä ruotsalaiskollega. Olin ainoa Suomesta. Kirjavasta taustasta huolimatta kurssi kohdentui yllättävän hyvin kaikille. Perustutkijat saivat kuulla kliinisistä sovellutuksista, minkä kuvittelisin olleen motivoivaa. Samoin me potilaiden kanssa punnertavat saimme palata takaisin biokemian ja soluopin pariin, minkä

koin kiinnostavaksi ja terveelliseksi vuosien tauon jälkeen.

Kahden ensimmäisen päivän ohjelma painottui perustutkimukseen ja fysiologiaan. Tämän jälkeen käytiin läpi kliinisempiä ongelmia. Päivään kuului kolme kahden tunnin luentosessiota, yleensä 4–6 eri luennoitsijaa. Iltapäivän päätteeksi oli vielä kahden tunnin interaktiivinen sessio, jossa ratkottiin potilastapauksia aiemmin opittua hyödyntäen. Tapaukset käytiin läpi 150 hengen luentosalissa, ja yllättävän innostunutta ja vapaamuotoista keskustelua aiheista kumpusi. Päivällisen jälkeen jatkettiin vielä after dinner -sessioilla, joihin sai ilmoittautua samana päivänä. Kullakin päivän luennoitsijalla oli oma sessionsa, ja keskustelun oli tarkoitus olla vapaata ja epämuodollista. Osallistujia näissä after dinner -sessioissa oli yleensä 10–15 aiheesta riippuen.

Hyytymistekijät ja niiden ongelmat

Ensimmäisenä päivänä aloitettiin hyytymisjärjestelmän biokemiasta eli hyytymistekijöistä ja molekyylogenetikasta. Sitten käsiteltiin tarkemmin hemofiliat A ja B sekä von Willebrandin tauti (vWD), ja puhuttiin harvinaisemmista hyytymistekijäpuutoksista ja niiden diagnostiikasta. Hemofiliapotilaita on Suomessa kolmisen sataa, kun taas perinnöllistä vWD:a sairastaa noin 1700. Perinnölliset muodot ovat usein tiedossa ja hematologin hoidossa, mutta vWD on silti alidiagnosoitu. Oirekuva vaihtelee. Tyypillistä on nenäverenvuoto, mustelmataipumus, runsaat kuukautiset ja runsas postoperatiivinen vuoto. Yleisyydessä ei ole eroa miesten ja naisten välillä (1:1). Von Willebrand -tekijä (vWF) on keskeinen primaarissa hemostaasissa. Se pysäyttää verivirrassa kulkevat verihitaleet spesifisten reseptorien välityksellä (glykoproteiinit Ib ja IIb/IIIa) ja kiinnittää verihitaleet vauriopaikalla paljastuneeseen kollageeniin. vWF toimii myös FVIII: n >>

Päivällisen jälkeen jatkettiin vielä after dinner –sessioilla

kantajana ja estää sen inaktiivaatiota. Tyypillisiä löydöksiä ovat pidentynyt aktivoitu partiaalinen trombiiniaika (APTT) ja vuotoaika. Lisäksi vWD-tutkimuspaketti sisältää vWF-antigeenin ja vWF ristoseitiini-ko-faktorin.

Akutologiaa harrastavan kliinikon ongelmaksi voi muodostua hankinnaisen vWD:n diagnostiikka. Monet myeloproliferatiiviset taudit aiheuttavat erheellisesti vWF:n kulkeutumista syöpäsolujen sisään johtaen matalaan pitoisuuteen ja aktiivisuuden verenkierrossa. Esimerkkinä oli 76-vuotias kroonista lymfaattista leukemiaa sairastava mies, joka ajautui päivystyspoliklinikalle maha-suolikanavan vuodon takia. Vuotokohtaa ei saatu paikallistettua gastro- tai kolonoskopiolla. Myöhemmin videokapselikuvaus paljasti multipelit teleangiektasiat ileumin yläpäässä. Hyytymiskokeista protrombiiniaika (PT) ja trombosyyttiluku säilyivät normaaleina, mutta APTT oli huomattavasti pidentynyt, FVIII aktiivisuus 11% ja vWF:n vain 9%. Hoidoksi tarjottiin lymfooman hoitoa kemoterapialla ja faktoripuutosten korjausta konsentraateilla. Verihiutaleiden siirrosta ja

desmopressiinistä katsottiin tässä tyyppitapauksessa olevan vähemmän hyötyä. Tapauksen take home-message oli taudin yleisyys. Tämän tyyppisiä potilaita tapaamme usein. Diagnoosi voi jäädä tekemättä tai myöhempään vaiheeseen, potilasta hoitaneen anesthesiologin (gastrokirurgista nyt puhumattakaan) väistyttyä jo takavasemmalle.

Toisena ja kolmantena kurssipäivänä käsiteltiin verihitaleita, hyytymistapahtuman säätelymekanismeja, trombofiliaa ja laskimo- sekä valtimotromboosin syvintä olemusta. Neljäs kurssipäivä oli itselleni mieluisin, koska ohjelmassa oli klinisiä sovellutuksia.

Hepariinin indusoima trombosytopenia (HIT)

Alati kiinnostava oli Dr. Greinacherin (Saksa) luento hepariinin indusoidusta trombosytopeniasta, HIT:sta. HIT jaetaan kahteen tyyppiin, joista tyyppi I ei ole immuunivälitteinen. Se on benigini, ja ilmenee trombosyyttien määrän lievänä laskuna heti hepariiniannostelun alkamisen jälkeen. Merkittävämpi on tyyppi II,

joka aiheutuu hepariinin aikaansaa-masta immunologisesta vasteesta noin 5–14 päivän kuluttua hoidon aloituksesta. Trombosyyttitaso alkaa voimakkaasti laskea, ja potilaalle saattaa ilmaantua vasta-aineiden lisäksi myös tukosoireita, jolloin tilaa kutsutaan HIT:ksi. HIT:n immunologia on erikoinen, sillä sekä IgG- että IgM-luokan vasta-aineet nousevat samanaikaisesti. Epäilläänkin, että kyseessä olisi sekundaarinen immunisaatio, ja potilaat olisivat jo aiemmin altistuneet hepariinin kaltaisille antigeeneille jossain toisessa muodossa. Mahdollinen on esim. johonkin bakteeri-infektioon liittyvä immunisaatio. Esimerkiksi periodon-tiitin osuutta on pohdittu.

Greinacherin omassa tutkimuksessa 2405 potilaasta, joilla HIT:a epäiltiin, vain 309 oli antigeeniposiitiivisia. Siis noin 90%:lla epäilyistä ei ollut HIT, vaan jokin muu trombosytopeniaa aiheuttava tila. Tutkimuksessa potilaille oli tehty myös funktionaalisia testejä, joista hepariinin indusoima verihiutaleiden aktiivaatio –testi (HIPA test) oli herkkä ja spesifinen HIT:lle. Luennoitsija korosti, että



pelkkä positiivinen testi ei oikeuta diagnoosiin, vaan potilaalla tulee olla myös tilaan sopivia kliinisiä löydöksiä. Kaikkia vasta-aineita (IgG, IgM ja IgA) mittaava laboratoriotesti voi johtaa huomattavaan yli diagnostiikkaan.

Lopuksi luennoitsija muistutti erinomaisella kaaviokuvalla HIT-potilaiden antikoagulaatiosta. Kun HIT:aa aletaan epäillä, ja hepariinijohdannaiset lopetetaan, tulee välittömästi aloittaa jokin sopiva antikoagulantti. Potilas on HIT:n myötä luisunut protromboottiseen tilaan, ja tarvitsee hyvän trombinestolääkityksen. Myöhemmin kun suunnitellaan parenteraalisen antikoagulaation korvaamista K-vitamiinin antagonistilla (varfariinilla), tulee muistaa, että hoidon ensipäivinä tämä aiheuttaa proteiini C:n puutoksen, jolloin hyytymisjärjestelmä kellahtaa protromboottiseen suuntaan.

Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS)

Toinen Dr Greinacherin esittelemä asiakokonaisuus oli hemolyttis-ureeminen syndrooma (HUS), joka kulkutaudinomaisesti lehahti Saksassa kesällä 2011 enterohemolyttisen *Eschericia coli* O104:H4 epidemian myötä. Syyskuussa Greinacher julkaisi *Lancetissa* selvityksen, jonka 63:sta EHEC-ripuliin sairastuneesta potilaasta 12 joutui tehohoitoon munuaisten vajaatoiminnan ja neurologisten oireiden vuoksi. Näitä potilaita hoidettiin aluksi plasmanvaihdolla, mikä ei korjannut neurologisia oireita. Kun aloitettiin immunoabsorbtihoito (12 litraa plasmaa puhdistettiin erityisellä immunoglobuliineja absorboivalla kelalla), neurologiset oireet väistyivät jo ensimmäisen hoidon myötä useimmilla lähes täysin. Tämä viittaa siihen, että HUS:lle tyypilliset neurologiset oireet olisivat immuunivasteperäisiä. Niiden ilmaantuminen noudattaa samanlaista kaavaa kuin HIT:ssä nähty immuunivaste. Oireet ilmaantuvat vasta 5–12 päivää altistuksen jälkeen, eikä plasmanvaihto yksin riitä korjaamaan tilannetta.

DIC

Hollantilainen hyytymisalan guru Marcel Levi luennoi DIC:stä. DIC on vaikeisiin sairaustiloihin kuten sepsikseen liittyvä, usein hallitsematon hyytymisen aktivoituminen. Edetessään se johtaa mikrotrombien kehittymiseen, elinhäiriöihin pienten suonten tukkeutuessa, ja lisääntyneeseen vuotoriskiin hyytymistekijöiden kulutuksen myötä. Koska hyviä hyperkoagulaation tai alkavien elinhäiriöiden mittareita ei ole, DIC todetaan vuotoon liittyviä laboratoriotuloksia seuraamalla. DIC-pisteytyksen osaksi ovat valikoituneet trombosyyttien absoluuttinen määrä, protrombiini-aika sekä kolmantena jokin fibriniin muodostumista ja edelleen hajoamista kuvaava menetelmä (yleisimmin D-dimeeri). Aiemmin mukana ollut fibrinogeenin määräitys puhtaasti diagnostisessa mielessä voidaan unohtaa, sillä se ei lisää pisteytyksen herkkyyttä millään tavoin.

DIC:iin liittyy samankaltaisia piirteitä kuin muihinkin mikroangiopatioihin. Tyypillisesti tromboottiseen trombosytopeniseen syndroomaan (TTP) liitettyjä vWF-multimeerejä voi esiintyä DIC:ssäkin, sillä esim. sepsis aiheuttaa sytokiinin välityksellä soluseinien hajoamista ja ADAMTS13-entsyymin vähenemistä. Tämä johtaa multimeerien kertymiseen ja mikrotromboosien muodostumiseen. DIC on kuitenkin multimodaalinen oireyhtymä, eikä pelkkä vWF:n kertyminen selitä tukosalttiutta. Hyytymisjärjestelmä järkkyy myös mm. luonnollisten antikoagulanttien vähenemisen myötä ja fibrinolyysin estymisen kautta.

DIC-potilaiden antikoagulaatioon tulisi kiinnittää huomiota. Vaikka potilaat vuototestien perusteella olisivat vuotoriskissä, on kokonaisuus kuitenkin vahvasti protromboottinen. Edes matala tromboplastiiniaika ei saa olla este heparinisatiolle, sillä vain se voi estää mikrotrombien jatkuvan kehittymisen ja trombosyyttien ja hyytymistekijöiden kulutuksen. Juuri markkinoilta poistuneeseen aktivoituneeseen proteiini C:hen Levin kanta oli varovaisen positiivinen.

Hän uskoi aPC:n tulevan uusiin tutkimuksiin vielä jossain muodossa. Tällä hetkellä sekä Euroopassa että Amerikassa tutkitaan liukoista trombomoduliinia sepsispotilailla faasi 2:n lääketutkimuksessa.

Kurssin tärkein opetus minulle oli muistutus lääketieteen monimuotoisuudesta. Asioista tulee usein ajateltua liian yksisilmäisesti tai jopa kuljettua laput

silmillä. Emme ehkä tiedosta, kuinka moninaisia ongelmia potilailla voi olla, kun luokittelemme heidät karkeisiin kategorioihin (sepsis, hengitysvajaus, munuaisten vajaatoiminta, DIC...).

Kuinka moni muistaa mahdolliset geneettiset poikkeamat, hyytymisjärjestelmän harvinaisemmat sairaudet tai edellä mainitun hankinnaisen von Willebrandin taudin vuotavilla syöpäpotilailla, vain muutamia mainitakseni. Osaammeko arvioida pyytämämme tutkimusten vahvuudet ja heikkoudet? Vaikka tätä tietämystä ei tarvitsisi joka päivä, ei ehkä edes joka vuosi, olisi kuitenkin hyvä, että itse kunkin takaraivossa olisi se pieni kello, joka joskus tilanteen eteen sattuessa alkaisi kilkuttaa. Vaikka olisimme kapea-alaisia erikoislääkäreitä tai alalle erikoistuvia, ei yleissivistys ole koskaan pahasta. Aion jatkaa osallistumista koulutuksiin oman alani ulkopuolelta. ■

DIC:ssä antikoagulaatio estää mikrotrombien kehittymistä