

KENELLE OYS:SSA SIIRRETÄÄN TROMBOSYYTTEJÄ?

Rönty Samppa
Syventävien opintojen tutkielma
Kliinisen lääketieteen laitos / Sisätaudit
Diagnostiikan laitos / Kliininen kemia
Oulun yliopisto
Maaliskuu 2014
Ohjaajat:
EL Sakari Kakko (Sisätaudit)
OYL Eeva-Riitta Savolainen (Kliininen kemia)

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta
Lääketieteen koulutusohjelma

TIIVISTELMÄ

Rönty Samppa:
Syventävien opintojen tutkielma

Kenelle OYS:ssa siirretään trombosyyttejä?
18 sivua

Trombosyytit eli verihiutaleet muodostavat olennaisen osan elimistön hyytymisjärjestelmää. Niiden alentunut pitoisuus, trombosytopenia, on yleisin lisääntyneen verenvuototaipumuksen aiheuttaja. Trombosyyttisiirrot ovat trombosytopenian olennaisin hoitomuoto, ja niitä käytetään trombosytopenisen potilaan verenvuodon ennaltaehkäisemiseksi, hallitsemiseksi ja hoitamiseksi.

Tässä havainnoivassa tutkimuksessa kartoitettiin Oulun yliopistollisen sairaalan käytäntöjä trombosyyttisiirtojen suhteen. Tutkimuksen aineistona toimivat kaikki aikavälillä 15.8 - 4.9.2013 OYS:ssa annetut trombosyyttisiirrot. Siirtoja oli 58:lle potilaalle yhteensä 118 kappaletta, ja niissä käytettiin 800 yksikköä trombosyyttejä. Siirroista analysoitiin erinäisiä tietoja, kuten siirtopaikka, siirron tyyppi (profylaktinen vai hoidollinen), ja siirtoa edeltävät trombosyytti-, hemoglobiini ja kreatiniinipitoisuudet. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää mm. miten trombosyyttisiirtojen käyttö jakautuu eri yksiköiden välillä, kuinka suuri osa siirroista on profylaktisia ja hoidollisia, mitkä ovat trombosyyttisiirtojen indikaatiot, ja minkälaisia trombosyyttien siirtorajoja profylaktisten siirtojen suhteen käytetään.

Siirroista valtaosa, 68.6%, oli profylaktisia, ja niissä kului 61.5% kaikista aineiston siirretyistä trombosyyttiyksiköistä. Ei-profylaktisia siirtoja oli 28% siirroista, ja niihin käytettiin 35% kaikista trombosyyttiyksiköistä. Lisäksi toimenpidettä edeltäviin siirtoihin kului 3.5% trombosyyttiyksiköistä. Suurin osa siirroista (53.4%) annettiin sisätautien ja hematologian yksiköissä. 22.9% siirroista annettiin teho-osastoilla ja 12.7% siirroista leikkaussaleissa. Loput 11% siirroista jakautuivat päivystyspoliklinikalla, kirurgisilla vuodeosastoilla ja lastenosastoilla annettuihin siirtoihin.

Yleisin trombosyyttisiirtoon johtava sairaus oli akuutti myeloinen leukemia, joka aiheutti 22% kaikista siirroista. Muut leukemiatyypit, myelooma sekä lymfoomat olivat myös aineistossa yleisiä. Ylipäätään veritauteja ja muita maligniteettejä sairastavat potilaat olivat trombosyyttisiirtoja saaneiden joukossa yleisin potilasryhmä. Toinen merkittävä potilasryhmä oli maksakirroosia ja maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joille siirrettiin 17.8% kaikista aineiston trombosyyteistä. Yleisin siirtoon johtava tekijä tässä potilasryhmässä oli gi-kanavan verenvuoto.

Suurimmassa osassa profylaktisia siirtoja käytettiin uusimpaan tutkimustietoon perustuvia siirtorajoja; 8.5%:ssa siirtoja käytettiin korkeampaa siirtorajaa ilman selvää indikaatiota.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO.....	1
2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA.....	2
2.1. Trombosyytit ja niiden tehtävä.....	2
2.2. Trombosytopenia.....	3
2.3. Vuotovaara.....	4
2.4. Trombosyyttisiirrot.....	5
2.5. Siirtorajat.....	6
2.6. Trombosyyttisiirtojen haitat.....	8
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT.....	10
4. AINEISTO JA MENETELMÄT.....	10
5. TULOKSET	11
5.1. Siirtopaikka ja siirron tyyppi.....	11
5.2. Siirrettyjen trombosyyttien määrä ja jakautuminen.....	14
5.3. Trombosyyttisiirtoa edeltävät laboratorioarvot.....	14
5.4. Lääkitys.....	15
6. POHDINTA.....	16
7. LÄHDELUETTELO.....	18

1. JOHDANTO

Trombosyytit eli verihiutaleet ovat elimistön hyytymisjärjestelmän olennainen osatekijä. Niiden liian alhainen pitoisuus, trombosytopenia, voi johtua luuytimen tuotantohäiriöstä, trombosyyttien tuhoutumisesta tai trombosyyttien jakautumisen häiriöstä. Trombosytopenia on lisääntyneen verenvuototaipumuksen yleisin syy.

Trombosyyttisiirtoja on jo 1900-luvun loppupuoliskolta saakka käytetty trombosytopenian eli verihiutaleiden liian alhaisen pitoisuuden aiheuttaman verenvuodon tärkeänä hoito-, hallinta- ja ehkäisymenetelmänä. Niiden käyttöönoton myötä veritaudeissa aiemmin yleiset verenvuotokuolemat ovat käyneet harvinaiseksi. Esimerkiksi 1960 luvulle saakka verenvuoto oli akuuttiin leukemiaan sairastuneiden yleisimpiä kuolinsyitä, ja trombosyyttisiirtojen havaittiin selvästi vähentävän kuolleisuutta tässä potilastyhmässä (Bercovitz ja O'Brien 2012).

Trombosyyttisiirtoja tarvitaan verenvuodon ehkäisyssä potilailla, joilla trombosyyttien määrä on liian alhainen tai trombosyyttien toiminta on häiriintynyt, sekä toisaalta aktiivisesti vuotavien potilaiden hoidossa verenvuodon tyrehtymisen mahdollistamiseksi. Suomessa käytetään kokonaisuudessaan noin 140000 trombosyyttiyksikköä vuosittain (Siitonen ja Koistinen 2004).

Trombosyyttisiirtoja koskevassa tutkimuksessa on pyritty löytämään optimaalista hoitolinjaa, jonka avulla minimoitaisiin toisaalta verenvuotoriski ja toisaalta siirtoihin liittyvät haitat ja kustannukset. Kriteerit etenkin profylaktisten trombosyyttisiirtojen suhteen ovat kiristyneet tutkimustiedon kertymisen myötä, ja nykyään mm. hematologisten sairauksien aiheuttamassa trombosytopeniassa siirtorajat ovat kansainvälisissä suosituksissa aiempaa pienemmät.

Tässä tutkimuksessa analysoitiin Oulun yliopistollisessa sairaalassa (OYS) aikavälillä 15.8 - 4.9.2013 aikana annetut trombosyyttisiirrot, joita oli tutkimusajalla yhteensä 118. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää trombosyyttisiirtojen käyttöä koskevia tekijöitä

OYS:ssa. Tarkastelun kohteena olivat muun muassa trombosyyttien siirtopaikka, siirron tyyppi (hoidollinen vai profylaktinen), siirtojen indikaatiot sekä käytetyt siirtorajat.

2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

2.1. Trombosyytit ja niiden tehtävä

Verihiutaleet eli trombosyytit ovat luuytimessä megakaryosyyteistä muodostuvia, tumattomia soluja. Maksasta ja munuaisista erittyvä trombopoietiini stimuloi niiden tuotantoa. Yhdestä luuytimen megakaryosyytistä fragmentoituu ja siirtyy verenkiertoon yhteensä 1000-1500 2-3 μ m halkaisijaltaan olevia trombosyyttejä. Normaali trombosyyttien veripitoisuus on aikuisella 150-360 $\times 10^9/l$. Tämän lisäksi yhteensä 10-20 % elimistön verihiutaleiden kokonaismäärästä on varastoituneena pernaan. Trombosyytit kiertävät verenkierrossa tavallisesti 8-10 vuorokautta, jonka jälkeen retikuloendoteliaalijärjestelmä tuhoaa ne (Kauppila 2008).

Trombosyyttien tehtävänä on osaltaan huolehtia veren hyytymisestä. Ne muodostavat yhden tärkeän osan elimistön hyytymisjärjestelmää, toimien toisaalta verihyytymien rakenteellisena osana, toisaalta säädellen hemostaasiprosessia erittämiensä välittäjäaineiden kautta. Verisuonen vaurioituessa verihiutaleiden kerääntyminen ja aktivoituminen vauriopaikalle on ensimmäinen hemostaasin tapahtuma (Angiolillo et al. 2010).

Tavallisesti verihiutaleet liikkuvat verenkierrossa inaktiivissa tilassa. Trombosyyttien aktivoituminen on monimutkaisesti säädelty prosessi, jossa tietyt tekijät provosoivat, ja toiset tekijät estävät aktivoitumista. Niiden aktivoitumista estävät endoteelin muodostamat typpioksidei ja prostasykliini. Tärkeimmät trombosyyttitoimintaa aktivoivat tekijä on verisuonten endoteelin vauriokohdasta paljastuvat kollageeni, kudostekijä, von Willebrandin tekijä (vWF), adenosiinidifosfaatti (ADP), serotoniini sekä trombiini. Verihiutaleiden aktivoituessa niiden muoto muuttuu ja niiden pintaan muodostuu pseudopodi-rakenteita (Ting ja Khasawneh 2010). Samalla niiden pinnan glykoproteiinireseptorikompleksit (GP Ib/V/IX ja

GP IIB/IIIa) alkavat interaktoida toisten hiutaleiden glykoproteiinien, vWF:n ja kollageenin kanssa, johtaen trombosyyttien aggregaatioon ja kiinnittymiseen endoteeliin. Aktivoituminen johtaa lisäksi verihiutaleiden sekreetiogranuloiden vapautumiseen, jolloin välittäjäaineet kuten tromboksaani A, ADP ja serotoniini rekrytoivat paikalle lisää trombosyyttejä ja lisäävät verihiutaleiden adheesiota toisiinsa (Angiolillo et al. 2010).

2.2 Trombosytopenia

Trombosytopenia, eli verihiutaleiden liian alentunut pitoisuus veressä, on lisääntyneen verenvuototaipumuksen yleisin syy. Sen määritelmänä on trombosyyttien pitoisuus alle tason $150 \times 10^9/l$. Trombosytopenia voi johtua trombosyyttien vähentyneestä tuotannosta, lisääntyneestä hajoamisesta tai kertymisestä pernaan. Vaikea trombosytopenia johtaa hemostaasin häiriintymiseen. Trombosytopenia on yleensä hankinnainen poikkeavuus, joskin myös harvinaisia perinnöllisiä aiheuttajia tunnetaan (Rajantie ja Juvonen 1998).

Trombosyyttien tuotanto voi häiriytyä monien tekijöiden johdosta. Luuydintä infiltroivat malignit veritaudit, kuten akuutti myeloinen leukemia (AML), estävät trombosyyttien tuotantoa. Luuytimen solutuotantoa lamaavat myös alkoholi sekä monet lääkitykset, kuten lukuisat sytostaatit. Verihiutaleiden kypsymistä häiritsevät myelodysplastiset syndroomat, aplastinen anemia, sekä ravintoaineiden puutokset (foolihappo, B12-vitamiini). Lisäksi monet infektioaudit voivat johtaa verihiutaleiden tuotantohäiriöön, joka on yleensä ohimenevä. Itsestään ajan kanssa korjautuva trombosytopenia onkin yleinen löydös muun muassa monissa lasten virusinfektioissa (Rajantie ja Juvonen 1998).

Trombosytopenian toinen merkittävä taustamekanismi on lisääntynyt kulutus. Tällöin verihiutaleiden tuotanto on normaalia, mutta kiertävien trombosyyttien elinaika on lyhentynyt erinäisistä syistä. Trombosyyttejä kuluu muun muassa massiivissa verenvuodossa, jolloin trombosyyttisiirtoja tarvitaan nopeasti menetettyjen trombosyyttien korvaamiseksi ja hemostaasin mahdollistamiseksi. Trombosyyttien kulutus lisääntyy myös hemolyyttis-ureemisessa syndroomassa, disseminoituneessa intravaskulaarisessa koagulopatiassa,

HELLP-oireyhtymässä ja hepariinin indusoimassa trombosytopeniassa. Idiopaattinen trombosytopenia (ITP) puolestaan johtaa trombosytopeniaan autoimmuuni-mekanismilla, kun trombosyytteihin kohdistuvat autovasta-aineet aiheuttavat trombosyyttien tuhoutumista. ITP:ssa siirtovaste on huono, koska myös siirretyt trombosyytit tuhoutuvat; taudissa trombosyyttisiirtoja tehdäänkin vain vaikeiden vuotojen yhteydessä. Immunologinen trombosytopenia voi syntyä myös reaktiona infekioon, lääkkeeseen tai rokotukseen. Trombosyyttien kertyminen pernaan (hypersplenismi) muuttaa verihiutaleiden jakaantumista elimistössä, ja voi siten merkittävästi vähentää verenkierron trombosyyttipitoisuutta (Kauppila 2008).

Pseudo- tai putkitrombosytopeniassa potilaan todellinen trombosyyttipitoisuus on normaali, mutta näyteputken EDTA aiheuttaa verihiutaleiden aggregaation, johtaen valheellisen matalaan tulokseen. Luotettavan tuloksen saamiseksi trombosyyttimittaus voidaan toistaa ottaen näyte uudelleen sitraattiantikoagulanttia sisältävään koeputkeen ja tutkien se välittömästi ennen kuin trombosyytit ehtivät sakkautua. Pseudotrombosytopeniaan liittyy voimakkaasti vaihtelevat trombosyyttiarvot ja vuoto-oireiden puuttuminen. Mikäli tila jää huomaamatta, voi potilas altistua tarpeettomille tutkimus- ja hoitotoimenpiteille (Rajantie ja Juvonen 1998).

2.3. Vuotovaara

Trombosytopenian aste vaikuttaa olennaisesti vuotovaaran suuruuteen. Lievällä trombosytopenialla ei tavallisesti ole vaikutusta vuotoriskiin. Käytännössä vähäiseen vuotovaaran kohoamiseen johtaa trombosyyttitason lasku alle tason $50 \times 10^9/l$. Tällöin voi ilmetä lisääntyntä vuotoa esimerkiksi kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä. Vuotovaara alkaa olla merkittävä, kun trombosyyttien pitoisuus on laskenut alle tason $5 \times 10^9/l$. Tämä trombosyyttitason verenvuotoja estävä raja-arvo todettiin muun muassa tutkimuksissa, joissa kroonista trombosytopeniaa sairastavalle potilasryhmälle ei annettu lainkaan profylaktisia siirtoja (Schlicter 2007). Muissa tutkimuksissa on lisäksi havaittu, että noin 7×10^9 trombosyyttiä tarvitaan päivittäin endoteelin integriteetin ylläpitoon (Szczepiorkowski ja Dunbar 2013).

Potilaan kokonaisvuotoriskiin vaikuttavat kuitenkin myös monet muut tekijät kuin trombosyyttien pitoisuus veressä. Potilaan käyttämä lääkitys on yksi merkittävä tekijä. Kaikki tulehduskipulääkkeet heikentävät trombosyyttifunktiota ja lisäävät vuotoriskiä. Samoin asetyylisalisyylihappo, klopidogreeli, varfariini, pienimolekulaariset hepariinit ja muut hyytymisjärjestelmän toimintaa estävät lääkkeet lisäävät luonnollisesti kaikki osaltaan potilaan vuotoriskiä eri mekanismein. Kuumeisissa yleisinfektioissa hyytymisjärjestelmän toiminta heikkenee, verihiutaleiden kulutus lisääntyy ja vuotoriski suurenee. Maksan vajaatoiminta ja maksakirroosi lisäävät myös vuotoriskiä, samoin munuaisten vajaatoiminta, uremia ja anemia. Perinnölliset verenvuototaudit luonnollisesti kohottavat vuotoriskiä (Kauppila 2008).

Edellä mainitut tekijät otetaan lukuun trombosyyttitason lisäksi potilaan vuotovaaran arvioinnissa, ja päätökset trombosyyttisiirron tarpeesta tehdäänkin kokonaisriskiin perustuen.

Itse verenvuodon vakavuuden arvioinnissa käytetään yleisimmin WHO:n neliportaista asteikkoa. 1. asteen vuodot sisältävät muun muassa petekkiat, mustelmat ja kehon eritteiden okkultin veren. 2. asteen vuodoilla tarkoitetaan verenvuotoja, joiden hoidossa ei tarvita punasolusiirtoja. 3. asteen vuodoissa vuodon hoidossa tarvitaan punasolusiirtoja ja 4. asteen vuoto määritellään hemodynamiikkaa horjuttavaksi tai vitaalielimiin tapahtuvaksi vuodoksi (Schlicter 2007).

2.4 Trombosyyttisiirrot

Trombosyyttisiirtoja käytetään vaikeasta trombosytopeniasta johtuvien verenvuotojen hoitoon ja ehkäisyyn. Siirto on aina tarpeen, mikäli trombosytopenia aiheuttaa vakavan, henkeä uhkaavan verenvuodon. Tällöin trombosyyttisiirto on hoidollinen. Profylaktisia, eli ennaltaehkäiseviä trombosyyttisiirtoja, käytetään tilanteissa, joissa trombosyyttitaso on laskenut niin alhaiselle tasolle, että vuotovaara on merkittävästi kohonnut.

Yksi trombosyyttivalmiste sisältää neljä yksikköä trombosyyttejä, jotka ovat peräisin neljältä eri luovuttajalta. Trombosyytit kerätään kokoverestä. Yksi trombosyyttiyksikkö sisältää keskimäärin 70×10^9 trombosyyttiä, ja neljä yksikköä sisältävä trombosyytti-siirtovalmiste siten noin 280×10^9 trombosyyttiä. Valmisteen tilavuus on noin 300 ml. Valmisteet säilyvät tasoravistelijassa 5 vuorokautta, mutta hoitopaikkaan toimittamisen jälkeen ne säilytetään huoneenlämmössä ja suositellaan käytettäväksi 24 tunnin kuluessa; tämän vuoksi verihiihtovalmisteiden saatavuus onkin hyvin riippuvaista jatkuvasta katkeamattomasta verenluovutustoiminnasta. Profylaktisissa trombosyyttisiirroissa infusoidaan potilaalle yleensä 4-8 yksikköä trombosyyttejä, aktiivivuojojen hoidossa tarvittaessa suurempiakin määriä. Normaalisti yhden trombosyyttiyksikkö nostaa potilaan veren trombosyyttipitoisuutta noin $5 \times 10^9/l$ (Siitonen ja Koistinen 2004).

Trombosyytit annetaan potilaille yleensä ABO-RhD-veriryhmäidenttisinä. Siirrot voidaan turvallisesti tehdä ABORhD-identtisyden sijasta myös ABORhD-veriryhmäsopivina punasolusiirtojen tapaan. Koska trombosyyttivalmisteissa punasolujen määrä on hyvin pieni, on hemolyysiriski vähäinen, vaikka ABORhD-sopivuutta ei noudatettaisikaan. Siksi trombosyyttisiirto voidaan akuuttitilanteessa tarvittaessa tehdä, vaikkei ABORhD-sopivaa valmistetta olisikaan saatavilla (Siitonen ja Koistinen 2004).

Nykyisin trombosyyttivalmisteista suodatetaan pois valkosolut siirtoreaktioiden, vastainemuodostuksen ja sytomegalovirustartuntojen välttämiseksi. Kantasolusiirron saaneelle tai muusta syystä vakavasti immuunipuutteiselle potilaalle siirrettäessä trombosyytit myös sädetetään, jotta siirron mukana ei siirtyisi kääntheishyljintäreaktion vaaraa aiheuttavia lymfosyyttejä. Aiemmistä trombosyyttisiirroista HLA-immunisoituneelle potilaalle trombosyytit voidaan antaa myös HLA-tyypitettyinä sopivalta luovuttajalta apheresilla kerättynä (Schlicter 2007).

2.5 Siirtorajat

Trombosyyttisiirroilla pyritään nostamaan verihiihtaleiden pitoisuus turvalliselle tasolle jotta verenvuoto voidaan hallita tai ehkäistä. Siirtorajat profylaktisille trombosyyttisiirroille ovat

aiemmasta pienentyneet uusien tutkimustulosten johdosta; laajoissa eri potilasryhmillä toteutetuissa tutkimuksissa todettiin siirtorajan $10 \times 10^9/l$ olevan yhtä turvallinen kuin yleisesti aiemmin käytössä ollut siirtoraja $20 \times 10^9/l$. Nykyään täysin turvallisena siirtorajana pidetäänkin useimmissa tapauksissa trombosyyttien pitoisuutta $5-10 \times 10^9/l$, mikäli potilaalla ei ole muita verenvuotoriskiä lisääviä tekijöitä. Käytäntö on vähentänyt profylaktisten siirtojen määrää ja kustannuksia. Koska hyvin pienillä trombosyyttipitoisuuksilla eräät trombosyyttien määrittämenetelmät voivat yliarvioida trombosyyttipitoisuutta, on käytössä oltava luotettava menetelmä, mikäli siirtorajaksi halutaan asettaa taso $5 \times 10^9/l$ (Szczepiorkowski ja Dunbar 2013).

On esitetty, että joissakin kroonista trombosytopeniaa sairastavissa sairaalahoidossa olevissa potilasryhmissä myös pelkkä seuranta ja aktiivivuotojen hoito niiden ilmetessä on riittävä ja turvallinen hoitostrategia. Tämä on osoitettu joissakin tutkimuksissa allogeenisen kantasolusiirron saaneilla potilailla (Schlicter 2007). Kuitenkin useissa tutkimuksissa, joissa on verrattu hoitolinjaa, jossa trombosyyttitaso pidetään siirroilla yli tason $5 \times 10^9/l$ pelkkään aktiivivuotojen hoitoon, on todettu vuotojen määrä olleen vähäisempi ja vuotojen keston lyhyempää profylaktisia siirroilla hoidettujen potilaiden ryhmässä (Szczepiorkowski ja Dunbar 2013).

Useiden tutkimusten perusteella vaikuttaa siltä, että trombosytopenia johtaisi yksittäisenä tekijänä vain vähemmän vakaviin, WHO luokkien 1.-2. asteen verenvuotoon, ja että vakavampien verenvuotojen ilmenemiseen vaaditaan lisäksi jokin muu tekijä, kuten lääkevaikutus, trauma, verihiutaleiden toimintahäiriö, tai vuotoriskiä kasvattava perussairaus. Tästä syystä vakavien vuotojen ilmenemistä ei pelkillä profylaktisilla verihiutaleiden siirroilla voidakaan välttämättä kokonaan estää. Trombosyyttisiirtojen vaikutus vuotojen ehkäisyssä on siis rajallinen (Schlicter 2007).

Mikäli verenvuotoriski on kohonnut esimerkiksi infektion, perussairauden tai lääkevaikutuksen vuoksi, on yleisesti käytössä olevana turvallisena siirtorajana tavallisesti pitoisuus $15-20 \times 10^9/l$.

Trombosyyttisiirtojarajat ovat korkeammat, mikäli potilaan hoidossa tarvitaan invasiivisia toimenpiteitä tai leikkauksia (Kauppila 2008). Jotta vaarallisia vuotoja ei pääse syntymään, on trombosyyttitaso siirrolla korjattava pehmytkudoskirurgiassa yleensä vähintään pitoisuuteen $50 \times 10^9/l$, sekä silmä- ja neurokirurgisia toimenpiteitä edeltävästi aina tasolle $100 \times 10^9/l$ saakka. Korkean riskin leikkauksissa voidaan tapauskohtaisesti pyrkiä myös korkeampaan leikkausta edeltävään tasoon. Epiduraalipuudutuksen onnistuminen ilman verenvuotoriskiä vaatii vähintään trombosyyttitason $80 \times 10^9/l$. Lumbaalipunktiossa siirtoraja on $40 \times 10^9/l$ ja hammaskirurgisissa toimenpiteissä $30 \times 10^9/l$. Toimenpiteitä koskevista trombosyyttien siirtorajoista ei ole olemassa paljoa täsmällistä tutkimustietoa, vaan ne perustuvat lähinnä asiantuntija-arvioihin.

2.6. Trombosyyttisiirtojen haitat

Trombosyyttisiirtoihin, kuten kaikkeen verensiirtotoimintaa, liittyy tiettyjä vakavienkin haittavaikutusten riskejä. Näitä ovat muun muassa yliherkkyys- ja kuumereaktiot, taudinaiheuttajien välittyminen sekä alloimmunisaatio.

Trombosyyttisiirrot aiheuttavat siirtoreaktion punasolusiirtoja ja plasmavalmisteita useammin (Kiefel 2008). Tyypillinen siirtoon liittyvä haittavaikutus on ei-hemolyyttisen kuumereaktio, jonka oireina on yli 1°C lämmön nousu ja vilunväristykset. Reaktio on harvoin henkeä uhkaava, eikä siitä yleensä jää mitään merkittäviä pitkäaikaisvaikutuksia. Kuumereaktioiden yleisyys on eri tutkimuksissa vaihdellut 0.4 - 4.6 % välillä. Niiden arvioidaan olevan kuitenkin jossain määrin aliraportoituja, ja todellisen insidenssin olevan joidenkin tutkijoiden mukaan jopa 30% kaikista siirroista. Verrattuna kontrollipotilaisiin, kuumereaktion saaneista useammilla on tutkimuksissa todettu HLA- (human leukocyte antigen) ja HPA- (human platelet antigen) vasta-aineita. Valkosolujen poistaminen verihiutalevalmisteista on vähentänyt, muttei kokonaan poistanut kuumereaktioita. Niiden taustalla onkin ajateltu olevan mm. sytokiini-vaikutuksia.

Erilaisten allergisten reaktioiden yleisyys trombosyyttisiirroissa on vaihdellut eri tutkimuksissa 0.09 - 21% välillä (Kiefel 2008). Siirtoihin liittyvien allergia- ja yliherkkyysoireiden

vakavuus vaihtelee paikallisesta nokkosrokosta henkeä uhkaavaan anafylaktiseen shokkiin. Yliherkkyyksireaktion mahdollisina mekanismeina voi olla vastaanottajan aiemmin muodostamat IgE- ja IgG -vasta-aineet ja toisaalta trombosyyttien mukana siirtyvät sytokiinit, kemokiinit ja histamiini. Vakava anafylaktinen reaktio syntyy trombosyyttisiirroissa yleisimmin potilaille, joilla on synnynnäinen IgA-puutos ja siten anti-IgA vasta-aineita, jotka reagoivat siirrettyjen trombosyyttien kanssa.

Verensiirtoon liittyvä keuhkovaurio (Transfusion related lung injury, TRALI) on hyvin harvinainen, potentiaalisesti kuolemaan johtava siirtoreaktio, joka yleensä liittyy luovuttajalta verituotteeseen siirtyneisiin HLA-vasta-aineisiin (Kiefel 2008).

Myös hemolyyttisiä siirtoreaktioita voi ilmetä trombosyyttisiirroissa, mikäli käytetään ABO-sopimatonta verihiutalevalmistetta. Ongelma on nykyisin harvinainen, sillä ABO-sopivia valmisteita on yleensä saatavilla, ja koska punasolujen määrä on verihiutalevalmisteissa vähäinen (Siitonen ja Koistinen 2004).

Kuten kaikkiin verituotteiden siirtoihin, myös trombosyyttisiirtoihin liittyy virusinfektioiden (HIV, hepatiitti B- ja C -virukset) välittymisen riski, joka kehittyneissä maissa on tosin nykyisin moderneja käytäntöjä ja menetelmiä käyttäen hyvin vähäinen. Verituotevalmisteen bakteerikontaminaatio on harvinaista, mutta periaatteessa kontaminaatio voi tapahtua luovuttajan iholta, tai bakteerit voivat siirtyä oireettoman bakteremian aikana luovuttajasta otettuun vereen. Verihiutalevalmisteet säilytetään 22°C lämpötilassa, mikä on yksi edesauttava tekijä. Bakteerikontaminaatio voi johtaa eriasteisiin siirtohaittoihin, pahimmillaan septiseen shokkiin ja potilaan menehtymiseen (Schlichter 2007).

Toistuvien trombosyyttisiirtojen käyttö voi lisäksi johtaa immunisoitumiseen ja HLA-vasta-aineiden muodostumiseen, jonka jälkeen normaali siirtovaste menetetään ja vain potilaan HLA-kudostyyppin mukaan tyypitetyt sopivalta luovuttajalta saadut trombosyytit toimivat normaaliin tapaan. Tämän vuoksi etenkin kroonisessa trombosytopeniassa turhia toistuvia siirtoja on syytä välttää (Siitonen ja Koistinen 2004).

3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää trombosyyttisiirtojen käyttöä ja siirtojen jakautumista OYS:ssa. Tarkoituksena oli saada vastauksia muun muassa seuraaviin kysymyksiin:

- Kuinka paljon ja missä hoitoyksiköissä trombosyyttisiirtoja tehdään?
- Kuinka suuri osa siirroista on hoidollisia ja kuinka suuri osa profylaktisia?
- Mitkä ovat trombosyyttisiirtojen indikaatiot, ja miten trombosyyttisiirrot jakautuvat eri potilasryhmille?
- Noudatetaanko profylaktisissa siirroissa uusimpaan tutkimustietoon perustuvia siirtorajoja?
- Voidaanko tulosten perusteella OYS:n trombosyyttisiirtojen käyttöä vielä optimoida?

Trombosyyttisiirrot tulisi kohdistaa sellaisiin potilasryhmiin, jotka niistä selvästi hyötyvät, ja siirtojen perustua todellisiin indikaatioihin ja tutkimustietoon. Trombosyyttisiirtojen käytön monitorointi on tärkeää, koska aiheettomat siirrot toisaalta lisäävät kustannuksia, toisaalta altistavat potilaita siirtojen haittavaikutuksille. Turhat siirrot saattavat lisäksi pahimmillaan heikentää trombosyyttien saatavuutta niitä akuutisti todella tarvitseville.

4. TUTKIMUSAINESTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

Tutkimusaineistona tutkimuksessa toimi yhteensä 118 ajalla 15.8.2013 - 4.9.2013 Oulun yliopistollisessa sairaalassa (OYS) annettua trombosyyttisiirtoa. Kyseisellä ajalla trombosyyttisiirtoja sai yhteensä 58 yksittäistä potilasta. Yhdeksi trombosyyttisiirroksi katsottiin yhden potilaan yhden vuorokauden aikana saamat trombosyytit. Saman potilaan mahdollisesti useaan kertaan saamia siirtoja käsiteltiin erillisinä siirtoina, mikäli ne tapahtuivat eri vuorokausina.

Trombosyyttisiirtoja saaneet potilaat identifioitiin OYS:n verikeskuksen arkistosta. Trombosyyttisiirtoja koskeneet tiedot - kuten siirtoaika, siirtopaikka, siirron tyyppi (profylaktinen vai

hoidollinen) ja siirrettyjen trombosyyttien määrä - saatiin OYS:n sähköisestä verensiirtotietokannasta ja muut tarvittavat potilastiedot kerättiin OYS:n potilastietojärjestelmästä. Siirto määriteltiin profylaktiseksi, mikäli potilaalla ei ollut siirtoaikana aktiivista verenvuotoa. Mikäli trombosyyttisiirto tehtiin vuotavalle potilaalle, määriteltiin siirto hoidolliseksi. Potilastiedoista kerättiin kunkin trombosyyttisiirron osalta potilaan ikä, sukupuoli, perussairaudet, siirron aikana käytössä ollut antikoagulaatiivinen tai antitromboottinen lääkitys, sekä siirtoa edeltävistä laboratorioarvoista trombosyytti-, hemoglobiini- sekä kreatiniinitasot.

Määrät, tilastolliset osuudet ja keskiarvot laskettiin Microsoft Excel-ohjelmalla. Tutkimuksen teoreettista taustaa varten tehtiin ei-systemaattinen kirjallisuushaku medline-tietokannasta sekä Duodecim- ja Suomen lääkäri-lehdestä. Kirjallisuushaku rajattiin suomen- ja englanninkielisiin artikkeleihin, jotka oli julkaistu vuoden 1990 jälkeen.

5. TULOKSET

5.1 Siirtopaikka ja siirron tyyppi

Trombosyyttisiirtoja oli yhteensä 118 ja trombosyyttejä niissä siirrettiin yhteensä 800 yksikköä. Aineiston 58 potilaasta 35 (60%) oli miehiä ja 23 (40%) naisia. Potilaiden keski-ikä oli 56,8 vuotta. Siirroista 76 (64%) annettiin miehille, ja 42 (36%) naisille. Aineistoa koskevat keskeiset tiedot on havainnollistettu taulukossa 1.

Taulukko 1. Aineiston kuvaus.

	Määrä	Osuus
Siirtoja yhteensä	118	
Siirrettyjä trombosyyttiyksikköjä	800	
Potilaita yhteensä	58	
Miehiä	35	60%
Naisia	23	40%
Potilaiden keski-ikä	56,8	

Valtaosa aineiston trombosyyttisiirroista - yhteensä 63 (53.4% kaikista siirroista) - annettiin sisätautiosastoilla sekä hematologian poliklinikalla. 15 siirtoa (12.7%) tehtiin leikkaussalissa ja 3 (2.5%) kirurgisilla osastoilla. Siirroista 27 (22.9%) annettiin teho-osastoilla. Yhteispäivystyksessä annettiin 2 (1,7%) ja lastenosastoilla 8 (6.8%) siirtoa.

Taulukko 2. Trombosyyttisiirtojen jakauma siirtopaikan mukaan.

Siirtopaikka	Siirtojen määrä	Osuus kaikista siirroista
Sisätautien vuodeosasto / hematologian poliklinikka	63	53,4%
Leikkaussali	15	12,7%
Kirurgian vuodeosasto	3	2,5%
Teho-osasto	27	22,9%
Yhteispäivystys	2	1,7%
Lastentautien vuodeosasto	8	6,8%

Profylaktisia siirtoja oli yhteensä 81 (68,6%), joista suurin osa tehtiin veritautia sairastaville potilaille. Profylaktisiin siirtoihin käytettiin 61,5% kaikista aineiston trombosyyttiyksiköistä.

Yleisin trombosytopenian aiheuttanut sairaus ja trombosyyttisiirron tarpeen aiheuttanut tekijä oli akuutti myeloinen leukemia (AML), jota sairasti aineistossa 7 potilasta, ja joka aiheutti 26 trombosyyttisiirtoa (22% siirroista). AML-potilaille siirrettiin 20.8% koko aineiston trombosyyteistä. Myeloomapotilaita oli 5 ja he osaltaan saivat 14 siirtoa ja 9% käytetyistä trombosyyteistä. 7 aineiston lymfoomapotilasta saivat 12 siirtoa ja 8.5% trombosyyttiyksiköistä. Akuutti lymfaattinen leukemia (ALL) aiheutti viisi siirtoa (3% siirretyistä yksi-köistä). Aineiston trombosyyttisiirtopotilaiden merkittävät veritauti- ja muut sairausryhmät on havainnollistettu taulukkoon 3.

Taulukko 3. Sairausryhmät trombosyyttisiirroissa.

Tauti	Potilaiden määrä ja osuus kaikista potilaista	Siirtojen määrä	Siirrettyjen yksiköiden määrä	Osuus kaikista siirretyistä yksiköistä
AML	7 (12,1%)	26	166	20,8%
ALL	3 (5,2%)	5	24	3%
KLL	2 (3,4%)	4	28	3,5%
Myelooma	5 (8,6%)	14	72	9%
Lymfoomat	7 (12,1%)	12	68	8,5%
Aplastinen anemia	2 (3,4%)	3	24	3%
ITP	1 (1,7%)	4	20	2,5%
TTP	1 (1,7%)	1	8	1%
Aktiivi muu syöpätauti	2 (3,4%)	2	12	1,5%
Maksakirroosi tai maksan vajaatoiminta	7 (12,1%)	17	142	17,8%

Ei-profylaktisia, eli verenvuodon hoitoon tai hallintaan tarkoitettuja trombosyyttisiirtoja oli yhteensä 33 (28%), ja niihin kului 35% kaikista siirretyistä trombosyyteistä. Siirroista gastrointestinaalikanavan vuotoon liittyviä siirtoja oli 9 (7.6%); traumaan liittyvän vuodon hoitoon annettuja siirtoja oli 6 (5.1%); leikkauksenaikaisia siirtoja oli 15 (11.9%); sekä muun vuodon hoitoon annettuja siirtoja 3 (2.5%).

Kaikissa gi-vuodon hoitoon liittyvissä siirroissa potilailla oli alkoholiperäinen maksakirroosi. Ylipäätään aineistossa 17 (14.4%) trombosyyttisiirtoa tehtiin maksakirroosia tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Näihin siirtoihin käytettiin 17.8% koko trombosyyttimäärästä.

Toimenpiteen mahdollistamiseksi tehtyjä trombosyyttisiirtoja aineistossa oli yhteensä 4 (3.4% siirroista). Trombosyyttisiirron tyyppiä koskevat tiedot on koottu taulukkoon 4.

Taulukko 4. Trombosyyttisiirtojen tyypit.

Siirron tyyppi	Siirtojen määrä	Osuus kaikista siirroista	Siirrettyjen yksikköjen määrä	Osuus kaikista siirretyistä yksiköistä
Profylaktinen siirto	81	68,6%	492	61,5%
Toimenpidettä edeltävä	4	3,4%	28	3,5%
Ei-profylaktinen siirto	33	28%	280	35%
-Leikkauksen-aikainen	15	12,7%	132	16,5%
-Gi-vuoto	9	7,6%	68	8,5%
-Traumaattinen vuoto	6	5,1%	60	7,5%
-Muu vuoto	3	2,5%	20	2,5%

5.2 Siirrettyjen trombosyyttien määrä ja jakautuminen

Kokonaisuudessaan aineiston 118 trombosyyttisiirrosta käytettiin 800 yksikköä trombosyyttejä. Yksittäisen potilaan saamien trombosyyttisiirtojen määrä tutkimusajanjaksolla vaihteli välillä 1-11, ja yhden potilaan kokonaisuudessaan saama trombosyyttimäärä välillä 4-90 yksikköä.

Siirrettyjen trombosyyttien määrä trombosyyttisiirtoa kohden vaihteli välillä 4-16 yksikköä, ja oli keskiarvoltaan 6.78 yksikköä. Profylaktisissa siirroissa keskiarvo oli 6.1 yksikköä. Ei-profylaktisissa siirroissa trombosyyttejä siirrettiin keskimäärin 8.5 yksikköä.

10 eniten trombosyyttejä saaneen potilaan yhteenlaskettu siirretty trombosyyttimäärä oli 384 yksikköä (48% siirretyistä trombosyyteistä); täten kuudesosa aineiston eniten trombosyyttisiirtoja tarvinneista potilaista sai lähes puolet kaikista siirretyistä trombosyytti-yksiköistä.

5.3 Trombosyyttisiirtoa edeltävät laboratorioarvot

Koko aineistossa potilaiden trombosyyttisiirtoa edeltävät trombosyyttitaso oli keskimäärin $53 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinitaso keskimäärin 94 g/l.

Profylaktisissa trombosyyttisiirroissa siirtoa edeltävä trombosyyttiarvo oli keskimäärin $20 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinitaso 94 g/l. Yhteensä 20 profylaktisessa siirrossa siirtoa edeltävä trombosyyttitaso oli yli $20 \times 10^9/l$. Suurin osa korkeammalla siirtorajalla tehdyistä siirroista annettiin teho-osastolla olleille potilaille, ja niihin liittyi usein vuotovaaraa lisääviä muita tekijöitä, kuten maksan ja munuaisten vajaatoiminta, spontaani inr-nousu, lääkevaikutus tai huono siirtovaste aiemmille trombosyyttisiirroille.

Kymmenessä profylaktisessa siirrossa (8.5% kaikista siirroista) käytettiin tavallista korkeampaa siirtorajaa (trombosyyttitaso 24-68) ilman potilasiakirjoihin merkittyä selkeää vuotovaaraa lisäävää tekijää tai muuta perustetta siirrolle korkeammalla trombosyyttitasolla.

Ei-profylaktisissa siirroissa edeltävä trombosyyttitaso oli keskimäärin $125 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinitaso 103 g/l. Leikkauksenaikaisissa siirroissa edeltävä trombosyyttitaso oli keskimäärin $174 \times 10^9/l$ ja Hb-taso 117 g/l. Siirtoa edeltävien laboratorioarvojen keskiarvot on koottu siirtotyypeittäin jaoteltuna taulukkoon 5.

Taulukko 5. Trombosyyttisiirtoa edeltävät laboratorioarvot (keskiarvo).

	Trombosyytit ($\times 10$)	Hemoglobiini (g/l)	Kreatiniini ($\mu\text{mol/l}$)
Kaikki siirrot	53	94	73
Profylaktiset siirrot	20	89	69
Ei-profylaktiset siirrot	125	103	84
Leikkauksenaikaiset siirrot	174	117	85

5.4 Lääkitys

Trombosyyttisiirtoja edeltävästi 18 potilaalla (15,3%) oli käytössä ASA, neljällä klopidogreeli, (3,4%), seitsemällä varfafiini (5,9%) ja seitsemällä enoksapariini (5.9%).

6. POHDINTA

Tutkimuksessa analysoitiin kaikki OYS:n trombosyyttisiirrot noin 3 viikon ajalta, sisältäen 58:lle potilaalle annetut 118 trombosyyttisiirtoa.

Tarkastellen sekä siirtojen määrää, että osuutta kaikista aineistossa käytetyistä trombosyyttiyksiköistä, profylaktiset siirrot muodostivat suurimman ryhmän. Tämä heijastuu myös siinä, että suurin osa trombosyyttisiirroista annettiin kroonista trombotopeniaa aiheuttavia sairauksia hoitavissa sisätautien ja hematologian yksiköissä. Pahanlaatuiset veritaudit aiheuttivat suurimman osan profylaktisesta verihäviöiden siirtotarpeesta. Yleisimmät taustalla olevat sairaudet olivat akuutti myeloinen leukemia, multipple myelooma sekä lymfoomat.

Hoidollisista siirroista leikkaussalisiirrot muodostivat aineistossa merkittävimmän osuuden, gastrointestinaalivuotojen ollessa toisella sijalla.

Yksi odottamaton tutkimustulos oli maksakirroosia sairastavien potilaiden suuri osuus trombosyyttisiirtoja saaneiden joukossa. Maksakirroosia tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat saivat 17.8% aineiston trombosyyttiyksiköistä. Tämä potilasryhmä näyttääkin muodostavan merkittävän osuuden trombosyyttisiirtoja tarvitsevien potilaiden joukossa muun muassa gastrointestinaalisten verenvuotojen yleisyyden vuoksi. Tässä tutkimuksessa GI-vuotojen hoitoon käytettiin yhteensä yhdeksässä siirrosta 8.5% kaikista siirretyistä yksiköistä. Kaikissa näistä siirroista maksakirroosi oli alkoholiperäinen. Alkoholiperäiset sairaudet johtavat siten tälläkin mekanismilla merkittäviin sairaanhoidon- ja yhteiskunnallisiin kustannuksiin.

Yksi tutkimuksen tavoitteista oli selvittää OYS:ssa vallalla olevia käytäntöjä trombosyyttien siirtorajojen suhteen. Profylaktisissa siirroissa siirtoa edeltävät trombosyytti- ja hemoglobiiniarvot olivat selkeästi pienemmät kuin hoidollisten siirtojen ryhmässä. Pieni osa profylaktisista siirroista tehtiin kansainvälisiä hoitosuosituksia korkeammilla siirtorajoilla. Näistä siirroista suurimmassa osassa potilailla oli jokin

korkeamman siirtorajan selittävä verenvuotoriskiä kohottava tekijä. Kuitenkin noin 8.5%:ssa siirtoja ei potilasasiakirjoista selvinnyt mitään selvää vuotovaaraa kohottavaa tekijää tai muuta perustetta korkeamman siirtorajan käytölle. Tämän perusteella OYS:ssa olisikin jossain määrin vielä mahdollista optimoida trombosyyttisiirtojen käyttöä ainakin profylaktisten siirtojen yhteydessä.

Tehohoito-potilaat saivat suuren osan trombosyyttisiirroista (22.9%). Siirtorajat teho-osastoilla annetuissa profylaktisissa siirroissa olivat tutkimuksessa korkeammat kuin sisätautiosastoilla annetuissa siirroissa. Tämä kuvastaa luonnollisesti sitä, että kriittisesti sairailta teho-osaston potilailla on usein monia vuotovaaraa kohottavia tekijöitä yhtäaikaisesti, ja trombosyyttisiirtoja joudutaan antamaan siksi herkemmin.

Leikkauksien aikana annettujen siirtojen validiutta oli tässä tutkimuksessa vaikeaa arvioida muun muassa siksi, että leikkauskertomuksista tai muista potilasasiakirjamerkinnöistä ei useinkaan selvinnyt tietoja esimerkiksi vuodon määrästä tai ylipäätään indikaatiota trombosyyttisiirron käytölle.

Tutkimus antoi tietoa myös trombosyyttisiirtojen jakautumisesta. Siirtojen tarve jakautui potilaiden välillä huomattavan epätasaisesti. Potilaiden tutkimusaikana saaneiden siirtojen määrä vaihteli välillä 1-11, ja saatujen trombosyyttien määrä välillä 4 - 90 yksikköä. Liki puolet kaikista siirretyistä trombosyyttiyksiköistä annettiin pienelle joukolle potilaita, jotka tarvitsivat toistuvia siirtoja lyhyellä aikavälillä.

7. LÄHDELUETTELO

Angiolillo D, Masafumi U, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circulation Journal* 2010; 74: 597-607.

Bercovitz R, O'Brien S. Measuring bleeding as an outcome in clinical trials of prophylactic platelet transfusions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:157-60.

Kauppila M. Miten lähestyn trombosytopeniaa? *Suomen Lääkärilehti* 2008; 51-52: 4535-4539.

Kiefel V. Reactions induced by Platelet Transfusions. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2008; 35: 354–358.

Rajantie J, Juvonen E. Trombosytopenian diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 1998; 114: 1203–9.

Schlichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 172-8.

Siitonen T, Koistinen P. Veritautipotilaiden profylaktiset trombosyyttien siirrot. *Duodecim* 2004; 120:877-84.

Szczepiorkowski Z, Dunbar N. Transfusion guidelines: when to transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 638-44.

Ting H, Khasawneh F. Platelet function and Isoprostane biology. Should Isoprostanes be the newest member of the Orphan-ligand family? *Journal of Biomedical Science* 2010; 17:24.

