

# Maksan vajaatoiminta ja hemostaasi – verenvuotovaaran arviointi

Maksan vajaatoimintaan liittyy sekä veren hyytymistä käynnistävien että sitä estävien järjestelmien häiriöitä. Järjestelmät pyrkivät kuitenkin löytämään uudenlaisen tasapainon, vaikka hyytymiskapasiteettia mittaavat seulontatestit viittaisivat vuototaipumukseen. Tromboplastiini-aika (TT/INR) mittaa vain osaa hyytymistekijöistä eikä huomioi elimistön antikoagulaatiivisia ja fibrinolyysia sääteleviä mekanismeja. Antikoagulaatiivisten mekanismien samanaikainen heikkeneminen näyttää säilyttävän hyytymänmuodostuskyvyn, kunhan veren trombosyyttimäärä on riittävä. Hemodynamiikan muutokset ja infektiot tärkeimpinä tekijöinä voivat herkästi horjuttaa hemostaasin tasapainoa. Koska TT/INR-arvo ei ennusta vuotokomplikaatioita kompensaatiossa olevassa maksakirroosissa ainakaan pientoimenpiteiden yhteydessä, erityisiin turvallisuusrajoihin näiden laboratoriotutkimusten suhteen ei näytä olevan perusteita. Profylaktiseen jääplasmaan antoon liittyvä nestekuormitus voi jopa lisätä vuotovaaraa. Riskin määrittämiseen tarvitaan klinisen tilan ja hyytymisjärjestelmän kokonaisvaltaista arviointia.

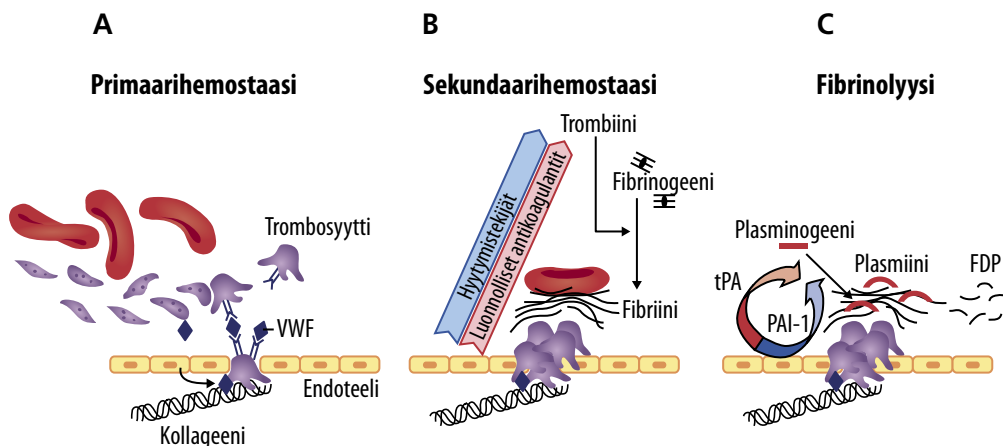
**Verenvuoto** on maksakirroosin pelätty komplikaatio, koska sen hoito on usein vaativaa ja siihen liittyvä kuolleisuus on suuri. Tavallisia ongelmia ovat vuodot ruokatorven variksista, muualta suolistosta tai limakalvoilta. Myös toimenpiteisiin voi liittyä vuotoja. Yleisen käsityksen mukaan maksakirroosia ylipäättään maksan vajaatoimintaa sairastavien vuotoriski on suurentunut hyytymistekijöiden vähentyneen tuotannon vuoksi. Plasman pidentyneen tromboplastiiniajan (P-TT) tai suu-

rentuneen INR-arvon on oletettu ennustavan yleisesti potilaan lisääntyneitä vuotoriskisiä. Siten maksan vajaatoimintaa sairastavillekin on usein sovellettu asiantuntijamielipiteisiin perustuvia turvallisiksi arvioituja TT- tai INR-arvoja, joihin pyritään antamalla jääplasmaa ennen kajoavia toimenpiteitä.

Viimeaikaisten tutkimustulosten valossa nämä käsitykset on kyseenalaistettu. Maksakirroosiin liittyy häiriöitä sekä hyytymistä edistävissä että sitä estävissä järjestelmissä. Seurauksena näyttää olevan uudenlainen, vaikeasti mitattava hemostaasin tasapaino (”re-balanced hemostasis”), joka kuitenkin horjuu herkästi – myös tukosriskin puolelle. Lukuisista in vitro -tutkimuksista huolimatta selkeää kuvaa kaikista hyytymiskaskadin häiriöistä ei ole pystytty saamaan, ja tutkimustulokset ovat osittain ristiriitaisia.

## Normaali hemostaasi

Normaaliin hemostaasiin kuuluvat vaskokonstriktio, trombosyyttitulpan muodostuminen (primaarihemostaasi), hyytymisen eteneminen hyytymiskaskadin välityksellä (sekundaarihemostaasi), hyytymistapahtuman rajoittuminen luonnollisten antikoagulaatiojärjestelmien avulla sekä fibrinolyysi (KUVA 1). Hyytymiskaskadin lopputuote trombiini aktivoi myös osan elimistön hyytymisprosessia rajoittavista luonnollisista antikoagulanteista. Antikoagulaatiota aktivoi ja vahvistaa pienen trombiinimäärän sitoutuminen endoteelisolujen ilmentämään trombomoduliiniin, joka on tarpeen proteiinin C aktivoitumiseen. Siten trombiini itsessään on yksi keskeinen hyytymistasapainon säätelijä. Elimistön tärkein trombiinin estäjä on antitrombiini.



**KUVA 1.** Normaali hemostaasi. Verivirrassa punasolut työntävät trombosyytit lähelle verisuoniseinämää ja tehostavat niiden adheesivisia ominaisuuksia. **A)** Primaarihemostaasissa trombosyytit kiinnittyvät von Willebrand -tekijän avulla verisuonivauriossa paljastuvaan kollageeniin ja muihin verisuonimatriksin rakenteisiin. Trombosyytit aktivoituvat ja aggregoituvat ja muodostavat trombosyyttitulpan. **B)** Sekundaarihemostaasissa trombosyyttien pinnassa muodostuu hyyttymistekijäaktivaation ja luonnollisten antikoagulanttien yhteisvaikutuksesta tietty määrä trombiinia, joka pilkkoo liukoisen fibrinogeenin liukenemattomaksi fibriiniksi ja aktivoi edelleen trombosyyttejä. Muodostamansa säikeisen verkoston avulla fibriini tekee hyttymästä tiiviin ja kestävän. **C)** Fibrinolyysissä plasminogeeni aktivoituu fibriinin pinnalla hyttymää liuottavaksi plasmiiniksi verisuoniendoteelista erittyvän aktivaattorin (tPa) ja sen estäjän (PAI-1) sekä muiden säätelytekijöiden yhteisvaikutuksesta.

Fibrinolyttinen järjestelmä käynnistyy liuottamaan suonensisäistä hyttymää (KUVA 1). Fibrinolyysiä säätelevät plasmiini sekä muun muassa trombiini, trombosyytit ja niiden aktiini-myosiinitoiminta, tPA:n estäjä 1 (PAI-1),  $\alpha_2$ -antiplasmiini ja fibriinirakenteet.

Normaali hemostaasi etsii siten tasapainon, joka on riippuvainen monimutkaisista ja limittäisistä hyttymistä edistävien ja estävien reaktioiden yhteisvaikutuksista. Epätasapaino näiden hemostaasia lisäävien ja estävien järjestelmien välillä johtaa joko vuoto- tai tukostaipumukseen (KUVA 2).

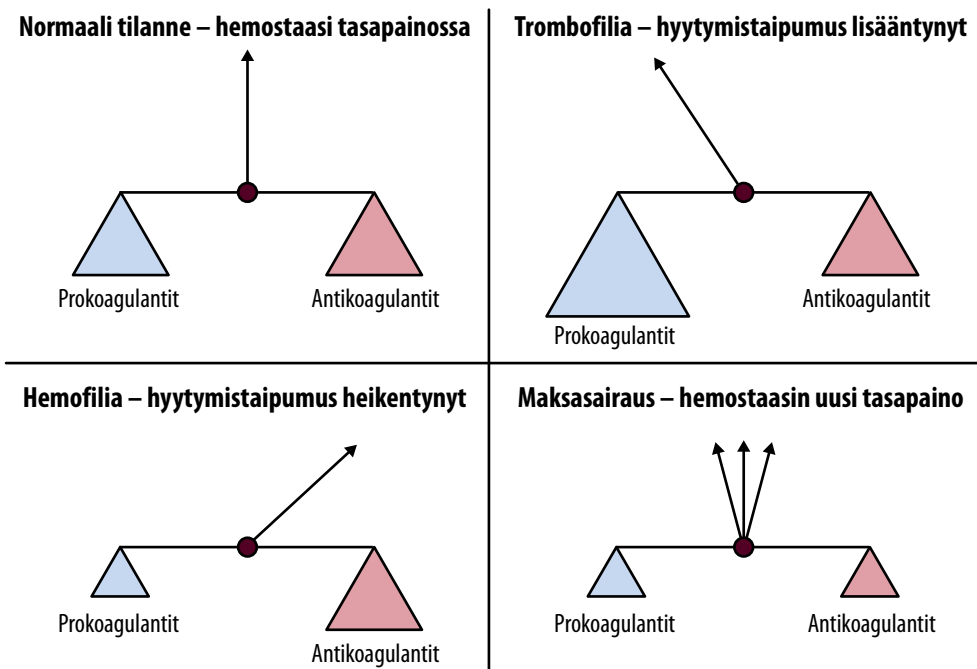
## Hemostaasi maksan vajaatoiminnassa

Maksakirroosiin liittyy häiriöitä sekä hyttymistä käynnistävissä että sitä estävissä järjestelmissä (TAULUKKO 1) (Lisman ym. 2010, Tripodi ja Mannucci 2011). Trombosyyttien vähentyneestä tuotannosta ja lisääntyneestä kulutuksesta johtuvan trombosytopenian vastapainona suurentunut von Willebrand -teki-

jän (VWF) pitoisuus parantaa trombosyyttien adheesiota (Lisman ym. 2006). Monenlaisia trombosyyttien toimintahäiriöitä ja rakenteellisia muutoksia on kuvattu, mutta niiden kliininen merkitys on epäselvä (Violi ym. 2011).

Maksan heikentynyttä kykyä tuottaa hyttymistekijöitä kompensoi osittain samanaikaisesti luonnollisten antikoagulanttien kuten antitrombiinin sekä proteiinien C ja S vähentynyt määrä (Lisman ym. 2010). Kirroosissa hyttymistekijän VIII voimakkaasti suurentunut määrä estää myös verenvuotoa. K-vitamiinin puutteessa hyttymistekijöiden II, VII, IX ja X sekä proteiinien C ja S pitoisuudet voivat olla pienentyneet maksasolujen vähentyneen postribosomaalisen  $\gamma$ -karboksylaation takia. Maksan synteesikyvyn heikentymisen lisäksi aktivoituneiden hyttymistekijöiden ja fibriinin hajoamistuotteiden sekä erilaisten säätelymolekyylien poistuminen hidastuu maksakirroosissa.

Näiden laaja-alaisten pro- ja antikoagulatiiivisten häiriöiden lopputuloksena hemostaasi etsii nykykäsitkymisen mukaan uudenlaisen tasa-



**KUVA 2.** Hemostaasin tasapaino määräytyy hyytymistä edistävien (prokoagulantit) ja sitä estävien (antikoagulantit) reaktioiden yhteisvaikutuksen mukaan. Epätasapaino näiden järjestelmien välillä johtaa joko vuoto- tai tukostaipumukseen.

painon (Lisman ym. 2010, Tripodi ja Mannucci 2011). Tämä käsitys perustuu muun muassa siihen, että trombiinin muodostumista ja aktiivisuutta mittaavilla tutkimusmenetelmillä on maksakirroosissa pystytty osoittamaan normaali tai lähes normaali trombiinin muodostus in vitro, sen jälkeen kun testiin on lisätty proteiini C:n tärkein aktivaattori trombomoduliini (Tripodi ja Mannucci 2011). Kun kuitenkin sekä hyytymistä lisäävät että sitä estävät järjestelmät ovat häiriintyneet, saavutettu uusi tasapaino voidaan herkästi menettää jonkin häiritsevän tekijän vaikutuksesta.

### Hemostaasin seulonta- ja erityistestit

Plasman TT mittaa hyytymistekijöiden II, VII ja X yhteisvaikutusta (ulkoinen hyytymisreitti), ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (P-APTT) hyytymistekijöiden II, V, VIII, IX, X, XI ja XII sekä fibrinogeenin yhteisvaikutusta (sisäinen hyytymisreitti). Kansainvälisessä kirjallisuudessa käytetty protrombiini-

aika (prothrombin time, PT) vastaa käytännössä TT-testiä mutta eroaa testissä käytetyn puskurin ja tuloksen mittasuureen suhteen. Varsinkin PT:stä johdetuissa INR-arvoissa esiintyy maksakirroosissa merkittävää laboratoriodien välistä vaihtelua, koska INR-arvoa ei ole normalisoitu maksasairautta vaan varfariinihoitoa varten. Tässä kirjoituksessa käytetään TT- ja INR-testeistä yhteistermiä TT/INR.

Yhteiskäytössä TT/INR ja APTT antavat melko hyvän kuvan sekundaarihemostaasin kapasiteetista. Kumpikaan testi ei kuitenkaan mittaa maksakirroosipotilaalle tyypillistä luonnollisten antikoagulanttien pienentyntä pitoisuutta, eivätkä ne siten kuvasta kokonaisuhemostaasia (Tripodi ja Mannucci 2011). Maksasairauden alkuvaiheessa hyytymistekijän VIII lisääntynyt pitoisuus säilyttää APTT-tuloksen normaalina. Maksan vaikeassa vajaatoiminnassa hyytymistekijän V ja fibrinogeenin määrän vähentyessä alle tietyn rajan APTT pitenee. Jos TT/INR-arvo ja APTT ovat yhtä aikaa poikkeavat, on luultavasti kyse sellais-

**TAULUKKO 1.** Maksakirroosiin liittyviä muutoksia hyytymisjärjestelmän säätelytekijöissä sekä niiden syyt.

Hyytymistä heikentävät
Trombositopenia Portahypertensioon liittyvä hypersplenismi Trombosyyttien lisääntynyt kulutus Maksan heikentynyt trombopoietiinituotanto Folaatin puute Immuunivälitteiset mekanismit
Trombosyyttien toimintahäiriö Maksan puutteellinen kyky poistaa trombosyyttien toimintaa häiritseviä tekijöitä Munuaisten vajaatoiminta
Anemia Hyytymistekijöiden II, V, VII, IX, X ja XI vähentynyt tuotanto maksassa K-vitamiinin puute Kolestaasi Laajakirjainen mikrobilääkitys Aliravitsemus, imeytymishäiriö
Dysfibrinogenemia Fibrinogeenin vähentynyt tuotanto maksassa $\alpha 2$ -antiplasmiinin, tekijän XIII ja TAFI:n vähentynyt tuotanto maksassa Suurentunut tPA-pitoisuus Endoteelin lisääntynyt erityy Maksan heikentynyt eliminaatiokyky Infektio
Lääkkeet Hypomagnesemia, hypokalsemia
Hyytymistä edistävät
Suurentunut VWF-pitoisuus Lisääntynyt endoteelisoluperäinen tuotanto VWF:iä pilkkovan entsyymin (ADAMTS-13) vähentyminen Suurentunut hyytymistekijän VIII pitoisuus Endoteelin lisääntynyt tuotanto Maksan heikentynyt eliminaatiokyky Luonnollisten antikoagulanttien (proteiini C, proteiini S, antitrombiini, $\alpha 2$ -makroglobuliini, hepariinin kofaktori II) vähentynyt tuotanto maksassa Plasminogeenin vähentynyt tuotanto maksassa

Ks. kohta lyhenteet

ta hyytymistekijävajeesta, jota samanaikainen antikoagulanttivaje ei enää riitä kompensoimaan, ja seurauksena on vuototaipumus.

**Tromboelastometria** pyrkii antamaan kokonaiskuvan hyytymisjärjestelmän toiminnasta. Testin tulos saadaan 30 minuutissa, ja se kuvaa hyytymän muodostumista ja lujutusta sekä fibrinolyysiä (Schramko ym. 2009). Testiä käytetään muun muassa ohjaamaan hyytymistekijäkorvausta maksaleikkauksissa ja anti-

koagulaatiota dialyysien yhteydessä. Testin vertailtavuus eri rutiinimenetelmiin erilaisissa hemostaasihäiriöissä vaatisi kuitenkin kattavaa validointia, jota ei valitettavasti ole tehty.

**Muut testit.** Veren hyytymistä heikentävät olennaisesti maksakirroosissa tavalliset anemiat ja hypomagnesemia. Anemia heikentää trombosyyttiaggregaatiota ja vähentää veren viskositeettia. Magnesium on puolestaan hyytymisreaktioiden kofaktori ja tärkeä tekijä trombosyyttien adheesiossa kollageeniin. Vuotoalittiutta lisäävät hypokalsemia ja hyytymistä stabiloivan tekijän XIII pieni pitoisuus, joka voidaan todeta pitkälle edenneessä maksakirroosissa.

## Fibrinolyysi

Maksan heikentynyttä kykyä tuottaa fibrinolyysiä sääteleviä tekijöitä, kuten  $\alpha 2$ -antiplasmiinia, ja poistaa aktivoituneita fibrinolyysin tuotteita verenkierrosta kompensoi muun muassa huonontunut kyky tuottaa plasminogeenia (TAULUKKO 1) (Roberts ym. 2010). Fibrinolyyttinenkin järjestelmä näyttää etsivän uudenlaisen tasapainon, mutta kliinistä hyperfibrinolyysiä esiintyy kuitenkin arviolta 5–10 %:lla dekompensoitunutta maksakirroosia sairastavista (Kujovich 2005).

Fibriinin hajoamistuotteiden, kuten D-dimeerin, määrät veressä ovat suurella osalla kirroosipotilaista lisääntyneet ilmeisesti hidastuneen eliminaation takia. Tämä ei yksinään merkitse varsinaista hyperfibrinolyysiä. Kliiniseen hyperfibrinolyysiin viittaavat spontaanit tihkuvuodot limakalvoilta, poikkeava mustelmataipumus, punktiohaavan vuodot ja toimenpiteen jälkivuoto.

## Portahypertensio ja infektio

Maksakirroosissa portapaine on koholla ja splanknikusalueelle kehittyvä vasodilataatio endogeenisten vasodilataattoreiden vaikutuksesta. Suurenevaan veritilavuuteen liittyy niin sanottu hyperdynaaminen verenkierto, jonka keskeisiin piirteisiin kuuluvat systeemi-verenkierron vähentynyt vastus, heikko vaso-konstriktiovaste, sydämen suurentunut mi-

nuuttivilavuus, suola- ja nesteretentio sekä portosysteemisten kollateraalien muodostuminen (KUVA 3). Yhdessä endoteelihäiriöiden kanssa nämä altistavat verenvuodoille ja vaikeuttavat verenvuodon tyrehtymistä.

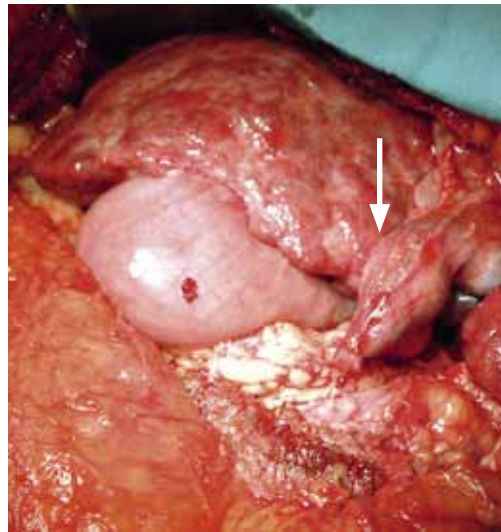
Kirroosipotilaista jopa kahdella kolmasosalta todetaan infektiot suolistovuodon aikana. Infektiot ja erityisesti suolistoperäisten bakteerien endotoksiinit voivat lisätä vuotovaaraa muun muassa aiheuttamalla äkillisen portapaineen nousun, pahentamalla hyperdynamista tilaa ja aktivoimalla endoteelisoluja vapauttamaan hepariinin kaltaisia molekyylejä (Thalheimer ym. 2005). Proteaasit voivat rikkoa suonenseinämää ja trombosyyttien tarttumisreseptoreita. Sepsikseen liittyvä paradoksaalisen fibrinolyysin aktivoituminen ennen hyytymisen käynnistymistä edistää maksapotilaan vuototaipumusta. Infektion haitallinen vaikutus hyytymisjärjestelmään yhdessä sen hyperdynamisten verenkiertoaikutusten kanssa voi olla keskeinen variksvuodon laukaiseva tekijä. Mikrobilääkeprofylaksi vähentää varhaisen variksvuodon uusiutumisen suhteellisen vaaran noin puoleen (Chavez-Tapia ym. 2011).

## Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta on yleinen ongelma maksakirroosipotilailla. Se lisää vuotoriskiä muun muassa anemian ja uremian välityksellä. Uremia heikentää trombosyyttien toimintaa sekä trombosyyttien ja verisuoniseinämän vuorovaikutusta (Smalberg ja Leebeek 2009). Trombosyyttisiirron teho voi jäädä tästä syystä huonoksi.

### Lyhenteet

APTT	= aktivoitu osittainen tromboplastiini aika
PAI-1	= plasminogeeniaktivaattorin estäjä 1
rFVIIa	= aktivoitu rekombinanttihyytymistekijä VII
tPA	= plasminogeenin kudosaktivaattori
TT	= tromboplastiini aika
VWF	= von Willebrand -tekijä
TAFI	= trombiinin aktivoima fibrinolyysin estäjä



**KUVA 3.** Portahypertension laajentama periumbilikaalilaskimo (nuoli) maksakirroosia sairastavalla potilaalla. Kuva otettu maksansiirron yhteydessä.

## Vuotokomplikaatioiden esiintyvyys ja riskitekijät kliinisissä tilanteissa

**Askitespunktiossa ja pleurapunktiossa** merkittävän hematooman esiintyvyys kirrootikoilla on prosentin luokkaa ja vakavan vuodon alle 0,2 %. Laajan tutkimusnäytön mukaan TT-INR ei ennusta vuotokomplikaatioita (McVay ja Toy 1991, De Gottardi ym. 2009, Grabau ym. 2004, Runyon 2009, Roberts ym. 2010). Grabaun ym. (2004) 1 100 (46 % kirroosipotilaista) suuritulavuuksista askitestyhjennystä käsitävässä tutkimuksessa ei esiintynyt yhtään merkittävää vuotoa, vaikka profylaktista hyytymistekijöiden tai trombosyyttien korjausta ei tehty. INR-arvo oli suurimmillaan jopa 8,7 (27 %:lla yli 2,0) ja trombosyyttimääräkin pienimmillään vain  $19 \times 10^9/l$  (54 %:lla alle  $50 \times 10^9/l$ ) – tosin ei samoilla potilailla. Toisissa tutkimuksissa arvoa  $50 \times 10^9/l$  pienempi trombosyyttimäärä on kuitenkin todettu verenvuodon itsenäiseksi riskitekijäksi askitespunktion yhteydessä (De Gottardi ym. 2009).

Näyttää siltä, että askitespunktio voidaan suorittaa turvallisesti TT/INR-arvosta riippumatta, mikäli veren trombosyyttimäärä on enemmän kuin  $50 \times 10^9/l$ , edellyttäen kuitenkin, että kaikkuvauksella on varmistettu sopiva pistokohta.

## YDINASIAIAT

- ▶ Samanaikaiset häiriöt hyytymistä edistävissä ja estävissä järjestelmissä säilyttävät hyytymisjärjestelmän tasapainon maksakirroosissa.
- ▶ Tukos- ja vuotovaaraa heijastavat anamneesi ja löydökset ovat keskeisiä hyytymishäiriöiden riskin arvioissa.
- ▶ Verenvuotovaaraa lisäävät nestekuormitus, portahypertensio, infektiot, anemia, hyperfibrinolyysi ja vaikea trombosytopenia.
- ▶ Tromboplastiiniaika tai INR-arvo ei ennusta verenvuotoa maksan vajaatoimintaa sairastavilla, joten profylaktisen jääplasman annon hyöty maksakirroosipotilaalla on kyseenalainen.

**Maksabiopsia.** Isoissa, yli tuhannen potilaan maksabiopsia-aineistoissa verensiirtoja vaativan vuodon esiintyvyys on ollut 0,05–0,6 %. Kuolleisuus on puolestaan ollut 0–0,14 % (Rockey ym. 2009, Seeff ym. 2010, West ja Card 2010). Verenvuoto alkaa yleensä 2–4 tunnin kuluttua biopsian teosta, mutta myös viivästynyttä, ilmeisesti fibrinolyysiin liittyvää vuotoa on kuvattu (Rockey ym. 2009). INR-arvoa 1,4 tai enemmän on pidetty usein maksabiopsian vasta-aiheena, mutta Segalin ja Dzikin (2005) meta-analyysin mukaan poikkeava TT/INR-arvo ei lisännyt vuotokomplikaatioita. Näyttöön perustuvaa TT/INR-vasta-aiherajaa maksabiopsialle ei ole (Rockey ym. 2009), mutta tuoreessa, 2 740 C-hepatiittia sairastavan maksabiopsiaa käsittävässä selvityksessä verenvuotojen esiintyvyys oli kymmenkertainen niillä potilailla, joilla veren trombosyyttimäärä oli arvoa  $60 \times 10^9/l$  pienempi (5,3 % vs 0,5 %) (Seeff ym. 2010).

**Hampaanpoistoon** ja vastaaviin kajoaviin hammastoimenpiteisiin on liittynyt verensiirtoa vaativa vuoto 20–25 %:lla kirroosipotilaista (Ward ja Weideman 2006). Vastikään julkaistussa tutkimuksessa hampaanpoiston yhteydessä ei ollut tarvetta verensiirtoon kirroosipotilailla, joiden INR-arvo oli

1976 alle 2,5 ja trombosyyttimäärä yli  $30 \times 10^9/l$

(Perdigão ym. 2012). Fibrinolyysin merkitys on limakalvojen alueen toimenpiteissä keskeinen (Lisman ym. 2010).

**Suoliston tähytystutkimukset.** Lähinnä kokemuksen perusteella on esitetty, että arvon 2,5–3 alittava INR olisi turvallinen pienen vuotoriskin toimenpiteissä (rutiinibiopsiat, pienen polyypin poisto) (van Os ym. 1999). Muissa toimenpiteissä (ison polyypin poisto, dilataatiot, variksen hoito, ERCP + papillotomia, PEG-letkun asennus) INR-rajaksi on suositeltu arvoa 1,7. Endoskopioiden yhteydessä vuotoriskiä on tutkittu lähinnä anti-koagulaatiohoitoa saavilla potilailla, joilla INR-arvo ei ole ennustanut vuotoja (Veitch ym. 2008). Polyypin poistojen yhteydessä suurin vuotoriski on yleensä vasta kahden viikon kuluttua polypektomiasta, kun rupi irtoaa.

**Muut toimenpiteet.** Maksan vajaatoiminnan aiheuttamassa koagulopatiassa keskuskaskimokanylointiin liittyvän merkittävän vuodon esiintyvyydeksi todettiin 0,2 %, kun INR oli keskimäärin 2,4 ja trombosyyttimäärä  $83 \times 10^9/l$  (Fisher ja Mutimer 1999). Sydämen katetroinnissa maksakirrootikoilla esiintyi enemmän pseudoaneurysmia (6 %) kuin verrokeilla (1 %) (Sharma ym. 2009). Ison leikkauksen jälkeen haavavuoto voi olla merkittävää mahdollisesti fibrinolyysin ja endoteelihäiriöiden vuoksi (Lisman ym. 2010).

**Ruokatorvivariksen** ollessa vähintään keskisuuria, niiden vuotoriski on 15 % vuodessa. Tärkein ennustekijä on portahypertension vakavuus, eivät poikkeavat hyytymistekijäarvot (Garcia-Tsao ym. 2007, Lisman ym. 2010). Suureen D-dimeeripitoisuuteen liittyi yhdessä tutkimuksessa kahdeksankertainen vuotovaara, joten kiihtyneellä fibrinolyysillä tai fibrinolyysin säätelyhäiriöllä voi olla merkitystä (Violl ym. 1996). Profylaktisessa kumilenkiligatuurahoidossa poikkeava TT/INR-arvo, APTT tai trombosyyttimäärä ei ennustanut vuotokomplikaatioita, jotka tyypillisimmin sattuvat 5–7 vuorokautta toimenpiteestä kumilengin irrotessa (Vieira da Rocha ym. 2009).

Suurimmassa osassa mainituista tutkimuksista koagulopatian määritelmä perustuu lähes yksinomaan poikkeavuuksiin seulontatestien (TT/INR, APTT) tuloksissa, eikä hyytymis-

**TAULUKKO 2.** Maksakirroosipotilaan vuotovaaran ja vuotoprofylaksin arviointi ennen invasiivista toimenpidettä.

Ongelma	Tutkimukset	Toimenpiteet
Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet	Anamneesi	Lääkityksen tauotus tilanteen mukaan
K-vitamiinin puute	Tekijöiden V ja VII pitoisuuksien määrittäminen, hoitokeilu K-vitamiinilla	Suonensisäinen fytomenadioni
Toimenpiteen vuotoriski	Childin luokitus	Pohditaan toimenpiteen ajoitusta ja välttämättömyyttä
Maksan vajaatoiminnan aste		Huolellinen seuranta
Toimenpidetekniset seikat		Punktiot kaikukuvausohjauksessa Käytetään paikallisia hemostaatteja
Plasmatilavuuskuormitus	Gastroskopia, vatsan kaikukuvaus (variksit, kollateraalit)	Optimoidaan hemodynamiikka, vältetään liiallista nesteytystä ja verensiirtoja
Pieni hemoglobiinipitoisuus	Hemoglobiinipitoisuuden määrittäminen	Punasolusiirto, tavoitteena hematokriitti > 30 %
	Anemian syyn selvittely	Hoidetaan anemian perussy
Pieni trombosyyttimäärä	Trombosyyttimäärän mittaus	Keskisuuren vuotoriskin toimenpide: trombosyyttsiirron tavoitteena arvon $60 \times 10^9/l$ ylittävä määrä
Pieni fibrinogeenipitoisuus	Plasman fibrinogeenipitoisuuden määrittäminen	Kriittinen taso (1–)2 g/l; tarvittaessa fibrinogeenikorvaus
Merkkejä fibrinolyysistä	D-dimeeripitoisuuden määrittäminen, limakalvovuotojen tutkiminen	Traneksaamihappo paikallisesti (tai systeemisesti)
Infektiot	Tulehdusarvojen selvittäminen, bakteerinäytteiden otto, neutrofiilimäärän mittaus askiteksesta	Hoidetaan asianmukaisesti
Turvotukset tai askites	Vatsan kaikukuvaus	Suola- ja nesterajoitus, diureetit, askitespunktio
Heikentynyt munuaisten funktio	Plasman kreatiniinipitoisuuden määrittäminen, GFR:n mittaus	
Hypomagnesemia tai hypokalsemia	Plasman magnesium- ja kalsiumpitoisuuden (ionisoitunut) määrittäminen	Magnesium- tai kalsiumkorvaus

Hyödyllisiä hyytymistutkimuksia: perusverenkuva, TT/INR\*, APTT\*, FV, FVII, FVIII\*, D-dimeeri (FiDD)\*, trombiiniaika\*, fibrinogeeni\*, von Willebrand -tekijä, FXIII, tromboelastometria

\*Osana P-Hyytkek-tutkimusta (HUSLAB #8665)

järjestelmän kokonaisvaltaisempaa arviota ole tehty. Toisaalta vaikka pienet hyytymistekijäpitoisuudet eivät välttämättä ennusta verenvuotokomplikaatioita, ne voivat kuitenkin vaikeuttaa merkittävästi vuodon hoitoa. Siksi niiden määrittäminen on osa verenvuodon hoitosuunnitelmaa.

## Keinot vuotojen ehkäisemiseksi

Toimenpiteisiin liittyvässä vuotoprofylaksissa huomioitavia näkökohtia on esitetty **TAULUKOS-**

**SA 2** ja vuodon hoidon pääperiaatteet kuvataan **TAULUKOSSA 3**. Jos maksakirroosi on edennyt pitkälle, potilaalla on merkkejä lisääntyneestä vuototaipumuksesta tai toimenpiteen vuotoriski suuri, kannattaa toimenpide tehdä yksikössä, jossa on valmiudet seurata potilasta ja hoitaa vuotokomplikaatiot.

Riittävä hemoglobiinipitoisuus on hyytymisen kannalta tärkeää. Elektrolyyttiarvot, erityisesti magnesiumin ja kalsiumin osalta, kannattaa korjata viitealueelle ainakin ennen suurempia toimenpiteitä. Hemodynaamisten

**TAULUKKO 3.** Akuutin verenvuodon hoidon tavoitteet ja periaatteet kirroosipotilaalla.

Vältä liiallista plasmatilavuuden kasvua
Paras verenvuodon profylaksi
Suosi konsentraatteja
Verituotteet ja hyytymistekijäkonsentraatit
Hematokriitti $\geq 30\%$
Trombosyttimäärä $\geq 100 \times 10^9/l$
TT $\geq 50\%$
Fibrinogeeni $\geq 1,5\text{ g/l}$
Fibrinolysin esto
Traneksaamihappo
Hyytymisen lisätekijät
Plasman ionisoituneen magnesiumin pitoisuus $\geq 0,6\text{ mmol/l}$
Plasman ionisoituneen kalsiumin pitoisuus $\geq 0,9\text{ mmol/l}$
Ongelmatilanteissa, mikäli vuoto jatkuu massiivisena
Hyytymän stabilisoinniseksi: hyytymistekijä XIII (Hyytymiskaskadin "käynnistys": rekombinantti tekijä VIIa – vaatii hyvät punasolu-, trombosytti- ja fibrinogeeniarvot toimiakseen)

muutosten tulisi olla mahdollisimman hallittuja (TAULUKKO 2). Infektiot pitää etsiä ja hoitaa, ja lisäksi kiinnitetään huomiota mahdolliseen munuaisten vajaatoimintaan.

K-vitamiinin puutteeseen viittaa hyytymistekijä VII:n pieni pitoisuus suhteessa hyytymistekijä V:n pitoisuuteen. Käytännöllinen keino on hoitokeilu suoneen annettavalla fytomenadionilla (10 mg), joka alkaa korjata K-vitamiinin puutteesta johtuvaa osuutta TT:stä 12 tunnissa. Pitkälle edenneessä maksakirroosissa ei saada vastetta K-vitamiiniin, mutta kolestaattisissa maksasairauksissa vaste voi olla voimakas.

**Jääplasman anto.** Verituotteiden rutiinimainen profylaktinen käyttö kirroosipotilailla ennen invasiivisia toimenpiteitä on viime aikoina kyseenalaistettu, koska varsinainen tutkimusnäyttö tämän strategian hyödystä puuttuu (Westerkamp ym. 2009, Lisman ym. 2010). Kirroosipotilaiden vatsan alueen leikkauksissa profylaktinen jääplasman anto liittyi huonoon ennusteeseen eikä TT ennustanut komplikaatioita (Wong ym. 1994). Mikäli potilasta valmistetaan toimenpiteeseen runsaalla hyytymistuotteiden annolla, seurauksena voi olla laimennuksesta johtuva hemoglobiini-

pitoisuuden ja trombosyttimäärän väheneminen sekä hyperdynaamisen tilan paheneminen. TT/INR-arvon normalisoimiseksi valmistetta tarvitaan maksasairauden yhteydessä usein suuria määriä (Youssef ym. 2003, Segal ja Dzik 2005, Abdel-Wahab ym. 2006, Stanworth ym. 2006). Esimerkiksi 70 kg painavalla terveellä aikuisella 200 ml jääplasmaa suurentaa TT-prosenttiosuutta noin 5%. Jääplasman anto voi lisäksi johtaa kallonsisäisen paineen nousuun maksan akuuttia vajaatoimintaa sairastavilla.

Asiantuntijat painottavat nykyään niin sanottua rescue-hoitoa, jossa profylaksin sijasta hoidetaan mahdolliset vuodot niiden sattessa (Westerkamp ym. 2009, Lisman ym. 2010). Tämän strategian hyöty on todettu vähentyneenä vuotona maksaleikkauksissa ja maksansiirroissa (Westerkamp ym. 2009, Feng ym. 2010).

Jääplasma sisältää hyytymistekijöitä ja fibrinolysin säätelijöitä samassa suhteessa kuin niitä on terveen ihmisen plasmassa. Vaikutusaika maksakirroosissa on kuitenkin vain muutamia tunteja. Tutkimustieto ei tue minkään spesifisen TT/INR-raja-arvon käyttöä toimenpiteen tai profylaktisen hyytymistekijäkorvauksen aiheena maksakirroosipotilailla (Lisman ym. 2010, Roberts ym. 2010, Tripodi ja Mannucci 2011). Hyytymistekijäkorvauksen tulisi perustua hyytymisjärjestelmän kokonaisvaltaiseen arviointiin, jota edistää yhteistyö hoitavan yksikön ja laboratorion välillä.

**Hyytymistekijäkonsentraattien** (Cofact, Octaplex) etuna jääplasmaan nähden on niiden vähäisempi tilavuus, mutta tutkimusnäyttöä niiden profylaktisesta käytöstä ei vielä ole. Valmisteiden kallis hinta rajoittaa niiden hyödyntämistä.

**Trombosyytit.** Keskisuuren vuotoriskin toimenpiteissä trombosyyttien tavoitemääräksi on esitetty  $60 \times 10^9/l$  tai enemmän (Rockey ym. 2009, Lisman ym. 2010, Violi ym. 2011). Spontaani verenvuotojen välttämiseksi trombosyyttisiirtoa on pidetty usein aiheellisenä, kun vuotamattoman potilaan trombosyttimäärä on alle  $(5-10) \times 10^9/l$ . Trombosyyttisiirron vaste voi hypersplenismin takia jäädä huonoksi ja kestää vain pari tuntia, minkä



vuoksi trombosyyttien anto tulee ajoittaa mahdollisimman lähelle toimenpidettä odottamatta seuranta-arvoja. Trombopoietiinireseptorin agonistin käyttöä voi harkita erityistapauksissa.

**Muut hemostaatit.** Jos potilaalla on merkkejä kiihtyneestä fibrinolyysistä, voi harkita fibrinolyysiä estävän traneksaamihapon antamista vuotojen yhteydessä tai ennen toimenpiteitä. Systeemikäytössä traneksaamihappo saattaa aiheuttaa tukoksia, mutta yksittäisanoksiin voi turvautua (Kujovich 2005). Paikallisesti käytettynä traneksaamihappo on varsinkin hammastoiimenpiteissä turvallinen ja tehokas esimerkiksi liuoksena (ampulli veteen laimennettuna 1:1) limakalvoille. Vaihtoehtoisesti voi suussa purskutella pureskeltua traneksaamihappotablettia parin minuutin ajan. Leikkauksissa kannattaa käyttää herkästi myös muita paikallisia hemostaatteja.

## Maksan akuutti vajaatoiminta ja hyttymishäiriöt

Maksan akuuttiin vajaatoimintaan liittyvistä hyttymishäiriöistä on huomattavasti vähemmän tutkimuksia, mutta ilmeisesti tässäkin hyttymisjärjestelmä etsii uuden tasapainonsa huolimatta huomattavasti vähentyneistä hyttymistekijäpitoisuuksista (Lisman ym. 2010). Verrattuna maksakirroosiin akuutissa vajaatoi-

minnassa esiintyy yleensä vähemmän trombosytopeniaa. Myös hyttymistekijöiden ja luonnollisten antikoagulanttien määrät pienentyvät enemmän, ja usein vallitsee hypofibrinolyysi (Lisman ym. 2010). Hyttymistekijöiden korvaus rajoittuu invasiivisten toimenpiteiden yhteyteen ja verenvuototilanteisiin.

## Lopuksi

Maksan vajaatoiminta aiheuttaa monimutkaisia häiriöitä lähes kaikkiin hyttymisjärjestelmän osa-alueisiin, ja yhteisvaikutus voi olla arvaamaton. Kirroosipotilaalla TT/INR-arvo kuvaa ensisijaisesti maksan vajaatoiminnan vakavuutta ja ennustetta ja korreloi siksi yleiseen komplikaatiovaaraan toimenpiteissä. Suoraa yhteyttä verenvuotovaaraan sillä ei kuitenkaan ole. Vuotoriski tulee arvioida yksilöllisesti huomioiden vuoto- tai tukosanamneesi, potilaan hemodynaaminen tila sekä toimenpiteeseen liittyvät mahdolliset tekniset hankaludet. Nesteylikuormitusta on vältettävä. Huolellinen toimenpiteen jälkeinen seuranta tulee järjestää asianmukaisessa paikassa. Niin ikään tromboosin riski pitää punnita. Mahdollisten profylaktisten interventioiden tulisi perustua tutkimusnäyttöön, joten selvityksiä aiheesta tarvitaan lisää. ■

**FREDRIK ÅBERG, LT, erikoistuva lääkäri**  
HUS, medisiininen tulosyksikkö, Marian sairaala

**RIITTA LASSILA, dosentti, sisätautien erikoislääkäri**  
HUS, medisiininen tulosyksikkö, hyttymishäiriöyksikkö, hematologian klinikka

**ANNA-MARIA KOIVUSALO, dosentti, anestesiologian erikoislääkäri**  
HUS, ATEK, Meilahden sairaala, teho-osasto 20

**KIRSTI NUMMINEN, LT, radiologian erikoislääkäri, vs. osastonylilääkäri**  
HUS-Röntgen, Meilahden sairaala

**HANNU NUUTINEN, LKT, gastroenterologian erikoislääkäri**  
HUS, medisiininen tulosyksikkö, gastroenterologian klinikka

**HEIKKI MÄKISALO, dosentti, erikoislääkäri**  
HUS, Meilahden sairaala, elinsiirto- ja maksakirurgian klinikka

### SIDONNAISUUDET

**Fredrik Åberg:** Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Astellas, Novartis)

**Riitta Lassila:** Asiantuntijapalkkio (Baxter, Novo Nordisk, Sanquin), luentopalkkio (Baxter, Leo Pharma)

**Anna-Maria Koivusalo:** Luentopalkkio (Nefrologiyhdistys, Suomen Gastroenterologiyhdistys), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Gambro, Novartis, Sanquin)

**Kirsti Numminen:** Ei sidonnaisuuksia

**Hannu Nuutinen:** Ei sidonnaisuuksia

**Heikki Mäkisalo:** Luentopalkkio (Roche, Schering-Plough), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Novartis)

## KIRJALLISUUTTA

- Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006;46:1279–85.
- Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, ym. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding – an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:509–18.
- De Gottardi A, Thévenot T, Spahr L, ym. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:906–9.
- Feng ZY, Xu X, Zhu SM, Bein B, Zheng SS. Effects of low central venous pressure during preanhepatic phase on blood loss and liver and renal function in liver transplantation. *World J Surg* 2010;34:1864–73.
- Fisher NC, Mutimer DJ. Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy—a prospective audit. *Intensive Care Med* 1999;25:481–5.
- Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, ym. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922–38.
- Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, ym. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40:484–8.
- Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin* 2005;21:563–87.
- Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, ym. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006;44:53–61.
- Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, ym. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010;53:362–71.
- McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991;31:164–71.
- Perdigão JPV, de Almeida PC, Rocha TDS, ym. Postoperative bleeding after dental extraction in liver pretransplant patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:177–84.
- Roberts LN, Patel RK, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. *Br J Haematol* 2010;148:507–21.
- Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, ym. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017–44.
- Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087–107.
- Schramko A, Suojaranta-Ylinen R, Niemi T. Tromboelastografia ja sen käyttö sydänkirurgiassa. *Finnanest* 2009;42:38–42.
- Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, ym. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:877–83.
- Segal JB, Dzik WH, Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005;45:1413–25.
- Sharma M, Yong C, Majure D, ym. Safety of cardiac catheterization in patients with end-stage liver disease awaiting liver transplantation. *Am J Cardiol* 2009;103:742–6.
- Smalberg JH, Leebeek FW. Superimposed coagulopathic conditions in cirrhosis: infection and endogenous heparinoids, renal failure, and endothelial dysfunction. *Clin Liver Dis* 2009;13:33–42.
- Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, Murphy MF, McClelland DB. Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:67–82.
- Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005;54:556–63.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147–56.
- Van Os EC, Kamath PS, Gostout CJ, Heit JA. Gastroenterological procedures among patients with disorders of hemostasis: evaluation and management recommendations. *Gastrointest Endosc* 1999;50:536–43.
- Ward BB, Weideman EM. Long-term postoperative bleeding after dentoalveolar surgery in the pretransplant liver failure patient. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:1469–74.
- Veitch AM, Baglin TP, Gerslick AH, Harnden SM, Tighe R, Cairns S. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008;57:1322–9.
- West J, Card TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterology* 2010;139:1230–7.
- Westerkamp AC, Lisman T, Porte RJ. How to minimize blood loss during liver surgery in patients with cirrhosis. *HPB (Oxford)* 2009;11:453–8.
- Vieira da Rocha EC, D’Amico EA, Caldwell SH, ym. A prospective study of conventional and expanded coagulation indices in predicting ulcer bleeding after variceal band ligation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:988–93.
- Violi F, Basili S, Raparelli V, Chowdhary P, Gatt A, Burroughs AK. Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? *J Hepatol* 2011;55:1415–27.
- Violl F, Basili S, Ferro D, Quintarelli C, Alessandrini C, Cordova C. Association between high values of D-dimer and tissue-plasminogen activator activity and first gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *CALC Group. Thromb Haemost* 1996;76:177–83.
- Wong R, Rappaport W, Witte C, ym. Risk of nonshunt abdominal operation in the patient with cirrhosis. *J Am Coll Surg* 1994;179:412–6.
- Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1391–4.

## Summary

## Liver disease and hemostasis – evaluation of bleeding risk

In severe liver disease, simultaneous abnormalities in procoagulant and anticoagulant pathways seem to maintain the hemostatic balance, provided that the platelet level is sufficient. Common coagulation screening tests such as INR fail to measure the concomitant anticoagulant deficiencies and fibrinolytic abnormalities, and do not predict bleeding in patients with compensated liver disease undergoing invasive procedures. Thus, specific INR cut-off levels and prophylactic use of fresh-frozen plasma are discouraged. Volume expansion, hemodynamic disruption, endothelial dysfunction, and infections increase the bleeding risk. Individualized bleeding risk assessment mandates evaluation of the patient's clinical condition and a comprehensive assessment of the hemostatic system.