

Hepariinilukko – tukoksen estäjä mutta verenvuodon aiheuttaja?

Munuaisten korvaushoidot toteutetaan usein dialyysikatetrin avulla. Katetri tukkeutuu helposti, jos sen sisälle ei lisätä veren hyytymistä estävää lääkeainetta. Yleisimmin tähän tarkoitukseen käytetään hepariinia. Dialyysikatetriin laitettu lääkeaine voi kuitenkin oikein käytettynäkin päätyä verenkiertoon ja aiheuttaa potilaalle vuoto-ongelmia. Kuvaamme tällaisen potilastapauksen. Hepariinin käyttämiselle on olemassa vaihtoehtoja, joihin liittyy vähäisempi vuotoriski. Ne voivat myös suojata potilaita katetri-infektioilta.

Akuutin munuaisvaurion hoitoon tarvitaan usein munuaisten korvaushoitoa (Munuaisvaurio: Käypä hoito -suositus 2009). Myös kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla on pysyvä veritie (valtimo-laskimoavanne), tulee joskus dialyysihoitoon liittyviä ongelmia (Metsärinne 2006). Näissä tilanteissa hoidon toteuttamiseen tarvitaan keskuslaskimoteitse laitettava veritie (Honkanen ja Alback 2002). Vaikka dialyysikatetrin ontelot ovat selvästi normaalia keskuslaskimokatetria suuremmat, ne tukkeutuvat herkästi ilman asianmukaista käsittelyä. Tähän tarkoitukseen käytetään yleisesti niin sanottua hepariinilukkoa, jonka tarkoitus on pitää katetri auki ja ehkäistä katetri-infektioiden syntyä (Mandolfo ym. 2006). Ennen katettrin käyttöä tulee aina muistaa imeä katettrin sisältämä hepariini ruiskuun, jotta lääke ei pääse potilaaseen. Lukossa käytetään yleensä hepariinia, jonka pitoisuus on 5 000 U/ml, mutta

1928 muitakin käytäntöjä on olemassa.

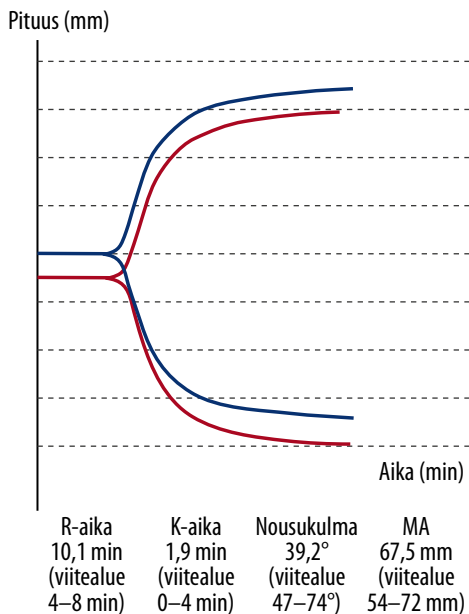
Hepariinilukon sisältämä hepariini voi karata elimistöön lukon asettamisen yhteydessä tai dialyysitauon aikana ja aiheuttaa siten vuotohäiriöitä, vaikka valmistajan mitta- ja muita ohjeita noudatettaisiinkin (Karaaslan ym. 2001). Kuvaamme potilastapauksen, jossa pitkittyneen leikkauksen jälkeisen vuotohäiriön syyksi paljastui dialyysikatetrin hepariinilukon aiheuttama pitkittynyt hepariini-vaikutus.

Oma potilas

Aiemmin terveelle 60-vuotiaalle miehelle tehtiin hätäleikkaus munuaisvaltimotason alapuolisen repeytyneen vatsa-aortan valtimopullistuman vuoksi. Potilaalle kehittyi akuutti munuaisvaurio, ja viidentenä leikkauksen jälkeisenä päivänä hänelle aloitettiin jatkuva munuaisten korvaushoito hemodiafiltraatiolla. Toipumisen edistyttyä potilas siirtyi 12. hoitopäivänä jatkohoitoon verisuonikirurgiselle vuodeosastolle, jolla häntä hoidettiin kahden päivän välein tehtävin kertadialyysiein. Kolme vuorokautta osastolle pääsyn jälkeen väliaikainen dialyysikatetri meni tukkoon, ja potilaalle vaihdettiin tunneloitu dialyysikatetri. Munuaisvaurion hoidoissa käytettyjen katetrien auki pysyminen turvattiin laittamalla katetriin hepariinilukko sairaalan normaalin käytännön ja katetrialmistajan ohjeiden mukaisesti. Hepariinipitoisuus oli 5 000 U/ml.

Kaksi vuorokautta uuden dialyysikatettrin asentamisen jälkeen potilaan vatsaa pingotti, veren hemoglobiinipitoisuus pieneni arvoon 47 g/l ja hänellä oli vuotosokin löydökset. Tietokonetomografiassa vasemmasta lonkkavaltimon haarasta proteesin sauman kohdalta löytyi aktiivinen vuoto. Vuotokohta paikattiin uudessa laparotomiassa. Potilaalle tehtiin tromboelastografiatutkimus (TEG), jossa reaktioaika (R-aika) oli hieman pidentynyt, mutta hepariinivaikutusta ei ollut todettavissa (KUVA 1). Potilas siirtyi uudelleen jatkohoitoon teho-osastolle.

Teho-osastolla potilaalla oli jatkuvaa anemisoivaa diffuusia leikkaushaavavuotoa, ja hän tarvitsi ensimmäisen tehohoitovuorokauden aikana useita yksik-



KUVA 1. Hemostaasileikkauksen lopussa otettu TEG-käyrä, mittausaika 39 minuuttia. Heparinaasientsyymillä käsitelty näyte (sininen käyrä, hepariini vaikutus on kumottu) ja potilaan käsittelemätön samanaikainen normaalinäyte (punainen käyrä). Hepariini vaikutusta ei ole nähtävissä. R-aika eli reaktioaika tarkoittaa aikaa, jolloin ensimmäiset merkit hyytymän muodostumisessa ovat nähtävissä ja käyrät eroavat toisistaan. Tässä näytteessä R-aika on pidentynyt ja nousukulma on alentunut, mutta K-aika ja maksimi-amplitudi (MA) ovat normaalin rajoissa. R-aika kertoo hyytymistekijöiden toiminnasta, K-aika ja nousukulma arvioivat hyytymän muodostumisen nopeutta (lähinnä fibrinogeenin vaikutusta) ja MA kertoo verihiutaleiden toiminnasta.

köjä punasoluja, jääplasmaa ja trombosyyttejä. Munuaisten korvaushoitoa jatkettiin hemodiafiltraatiolla, aluksi ilman antikoagulaatiota. Dialyysipatruunan tukkeuduttua antikoagulaatio toteutettiin sitraattikalsium-hoidolla, mutta tästä huolimatta patruunaa jouduttiin vaihtamaan yhteensä kolme kertaa toisen tehohoitovuorokauden iltaan mennessä.

Toisen tehohoitovuorokauden aikana verenvuoto leikkaushaavasta ei tyrehtynyt ja verituotteiden tarve pysyi jatkuvana. Aktivoitu partialainen tromboplastiiniaika (APTT) piteni yllättäen 165 sekuntiin. INR-arvo oli 1,4, tromboplastiiniaika (TT%) 55 %, trombosyyttimäärä $145 \times 10^9/l$ ja fibrinogeenin määrä 3,8 g/l. TEG-tutkimus on esitetty **KUVASSA 2**. Pidentynyt APTT ja vain heparinaasinäytteessä alkava hyytyminen TEG:ssä viittasi tuoreeseen hepariini vaikutukseen.

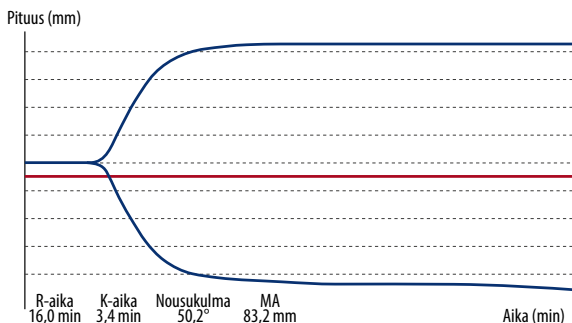
Potilas oli useiden dialyysien ja patruunan vaihtojen välillä saanut dialyysikatetriinsa hepariini-lukon yhteensä kolme kertaa. TEG-tutkimuksessa otetun hepariini vaikutuksen kumoamiseksi potilaalle annettiin 150 mg protamiinia ja neljä yksikköä plas-ma valmistetta. Näiden avulla TEG-käyrä normalistui (**KUVA 3**) ja APTT lyheni 43 sekuntiin. TT% suureni 73:een ja INR pieneni arvoon 1,1. Vuoto-ongelmat loppuivat eikä verituotteita enää tarvittu. Potilas vieroitettiin hengityskoneesta ja verenkierron tukilääkeistä toisen tehohoitovuorokauden aikana.

Aluksi potilaan dialyysikatetrin hepariinilukkoon vaihdettiin lääkeaineeksi pitoisuudeltaan laimeampi hepariini (1000 U/ml). Jatkohoitoa varten tehosastolle tilattiin kaupallista lääkevalmistetta, jossa on 4 % sitraattia ja 500 U/ml hepariinia sekä antimikrobisena aineena taurolidiinia. Vuoto-ongelmia ei enää esiintynyt.

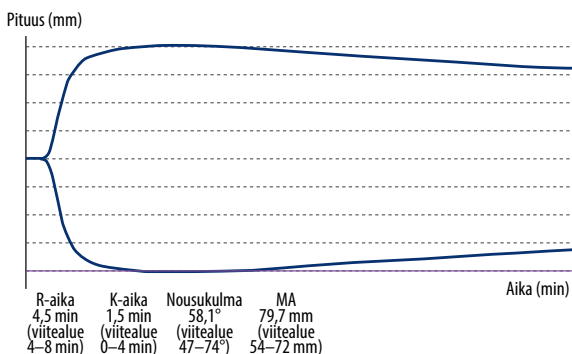
Pohdinta

Hepariniin käytön dialyysikatetrin tukkeutumisen estossa on osoitettu lisäävän vuoto-ongelmia verrattuna 4 %:n tai 30 %:n vahvuiseen sitraatin käyttöön (Wiejmer ym. 2005, Yevzlin ym. 2007) Oikein käytettynäkin hepariini, jonka pitoisuus oli 5000 IU/ml, pidensi pienessä potilassarjassa kuudella potilaalla kymmenestä APTT:tä merkittävästi tunnin kuluttua lukon asettamisesta (Pepper ym. 2007). Useassa tutkimuksessa on havaittu, että kun täytetään valmistajan ohjeen mukainen määrä nestettä dialyysikatetriin, virtaa 15–20 % an-netusta nestemäärästä ulos katetrasta heti lukon asettamisen jälkeen. Jos tutkitun liuoksen määrää lisätään 20 % yli valmistajan suosituk-sen, jopa 40 % lääkkeestä virtaa ulos katetrasta heti täyttämisen yhteydessä. Lisäksi lääkettä voi valua ulos katetrasta vielä myöhemminkin, ja puolen tunnin kuluttua jopa yli 50 % an-netusta nestemäärästä voi olla virrannut ulos katetrasta (Polaschegg ym. 2003, Agharazii ym. 2005, Sungur ym. 2007). Kun hepariinin määrää vähennetään pitoisuuteen 1000 U/ml, näyttävät vuoto-ongelmat vähenevän (Yevzlin ym. 2007) ja katetrit pysyvän yhtä hyvin auki kuin käytettäessä hepariinia, jonka pitoisuus on 10000 U/ml. Tällöin katetrien liuotushoi-don tarve kudoksen plasminogeenin aktivaatorilla (t-PA) voi tosin lisääntyä (Thomas ym. 2007).

TAPAUSSELOSTUS



KUVA 2. Hemostaasileikkauksen jälkeisen päivän aamun TEG-käyrä, mittausaika kaksi tuntia. Normaalinäytteessä (punainen käyrä) hyytymää ei ala hepariini vaikutuksen takia muodostua ollenkaan. Heparinaasilla käsitellyssä näytteessä (sininen käyrä) R-aika on pidentynyt, mutta nousukulma ja maksimiampplitudi ovat normaalin rajoissa.



KUVA 3. Protamiinin ja jääplasman annostelun jälkeen mitattu TEG-käyrä (normaalinäyte).

Sitraattiliuokset näyttävät vähentävän vuotoriskiä merkittävästi, ja katetrit pysyvät vähintään yhtä hyvin auki verrattuna suurempina pitoisuuksina (5 000–10 000 U/ml) käytettyyn hepariiniin. Hypokalsemiaa ei ole raportoitu, kun lukkoliuoksena on käytetty sitraattia. Sitraatin pitoisuudet vaihtelevat huomattavasti eri tutkimuksissa, mutta vaikuttaa siltä, että vähäinenskin (4 %) sitraattipitoisuus riittää vähentämään riskiä eikä isommista pitoisuuksista liene mitään etua (Lee ym. 2012). Sitraatti on selvästi hepariinia halvempaa (Grudzinski ym. 2007) ja saattaa myös estää *Staphylococcus aureus* ja *S. epidermidis* -bakteerien kasvua, kun hepariini taas voi jopa edistää bakteerikasvua (Shanks ym. 2006). Sitraattiliuoksen käytöllä vältetään lisäksi hepariinin aiheuttama trombositopenia (HIT), joka on hepariinihoitoon

liittyvä vakava komplikaatio vakavine vuoto- ja tukosriskeineen. Dialyysihoidossa käyvillä potilailla esiintyy merkittäviä määriä hepariinin aikaansaamia vasta-aineita, jotka altistavat HIT:n kehittymiselle (Palomo ym. 2005). Merkittävän HIT:n kehittyminen on kuitenkin harvinaista.

Lopuksi

Oletamme, että potilaamme sai merkittävän vuotokomplikaation hepariiniinilukon käytön seurauksena, kun leikkaushaavan verenvuoto jatkui teho-osastolla hoidosta huolimatta. Tästä johtuen sairaalassamme on hoidettu muitakin tapauksia, joissa hepariiniinilukon sisältämän hepariinin on epäilty aiheuttaneen verenvuotoa. Tämän takia sairaalamme teho-osastoilla on siirretty käyttämään hepariinin sijasta sitraattia ja taurolidiiniä sisältävää kaupallista valmistetta dialyysikatetrien tukkeutumisen estämiseksi. Tämän valmisteen kustannukset ovat samaa luokkaa hepariinin kanssa. Taurolidiini on antimikrobinen aine, joka estää biofilmin muodostumista katettrin pinnalle ja pitää katettrin ontelot puhtaina vähentäen siten infektoitumisriskiä (Dümichen ym. 2012, Handrup ym. 2013). Tukkeutumisoongelmallisille potilaille voidaan käyttää valmistetta, jossa on sitraatin ja taurolidiinin lisäksi hepariinia 500 U/ml. Tuoreessa kansainvälisessä hoitosuosituksessa suositellaan antimikrobisen aineen lisäämistä lukkoliuokseen, kun potilaalla on maksimaalisesta aseptiikasta huolimatta toistuvia katetriperäisiä infektioita (O'Grady ym. 2011). ■

TIMO KAAKINEN, LT, anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri
OYS, anestesia ja tehohoito

JOUKO LAURILA, dosentti, apulaislääkäri
TERO ALA-KOKKO, professori, osastonylilääkäri
OYS, tehohoito

SIDONNAISUUDET

Timo Kaakinen: Luentopalkkio (Abbott Oy), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Astellas Pharma)

Jouko Laurila: Ei sidonnaisuuksia
Tero Ala-Kokko: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Agharazii M, Plamondon I, Lebel M, Douville P, Desmeules S. Estimation of heparin leak into the systemic circulation after central venous catheter heparin lock. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1238–40.
- Dümichen MJ, Seeger K, Lode HN, ym. Randomized controlled trial of taurolidine citrate versus heparin as catheter lock solution in paediatric patients with haematological malignancies. *J Hosp Infect* 2012;80:304–9.
- Grudzinski L, Quinan P, Kwok S, Pierratos A. Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters—an effective, more cost-efficient alternative to heparin. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:471–6.
- Handrup MM, Möller JK, Schröder H. Central venous catheters and catheter locks in children with cancer: A prospective randomized trial of taurolidine versus heparin. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1292–8.
- Honkanen E, Albäck A. Dialyysin veritiet. *Duodecim* 2002;118:1003–13.
- Karaaslan H, Peyronnet P, Benevent D, Lagarde C, Rince M, Leroux-Robert C. Risk of heparin lock-related bleeding when using indwelling venous catheter in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2072–4.
- Lee T, Lok C, Vazquez M, Moist L, Maya I, Mokrzycki M. Minimizing hemodialysis catheter dysfunction: an ounce of prevention. *Int J Nephrol* 2012;2012:170857.
- Mandolfo S, Borlandelli S, Elli A. Catheter lock solutions: it's time for a change. *J Vasc Access* 2006;7:99–102.
- Metsärinne K. Dialyysipotilas tänään. *Suom Lääkäril* 2006;61:1713–5.
- Munuaisvaurio (akuutti). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Anestesiologiyhdistyksen Teho- ja eläintieteiden alajaoksen ja Suomen Nefrologiyhdistyksen asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2009. www.kaypahoito.fi.
- O'Grady N, Alexander M, Burns L, ym. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52:e162–e193.
- Palomo I, Pereira J, Alarcón M, ym. Prevalence of heparin-induced antibodies in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *J Clin Lab Anal* 2005;19:189–95.
- Pepper RJ, Gale DP, Wajed J, ym. Inadvertent post-hemodialysis anticoagulation due to heparin line locks. *Hemodial Int* 2007;11:430–4.
- Polaschegg HD, Shah C. Overspill of catheter locking solution: safety and efficacy aspects. *ASAIO J* 2003;49:713–5.
- Shanks RMQ, Sargent JL, Martinez RM, Graber ML, O'Toole GA. Catheter lock solutions influence staphylococcal biofilm formation on abiotic surfaces. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2247–55.
- Sungur M, Eryuksel E, Yavas S, Bihorac A, Layon AJ, Caruso L. Exit of catheter lock solutions from double lumen acute haemodialysis catheters an in vitro study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3533–7.
- Thomas CM, Zhang J, Lim TH, Scott-Douglas N, Hons RB, Hemmelgarn BR. Concentration of heparin-locking solution and risk of central venous hemodialysis catheter malfunction. *ASAIO J* 2007;53:485–8.
- Wiejmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJG, ym. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in HD patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2769–77.
- Yevzlin AS, Sanchez RJ, Hiatt JG, ym. Concentrated heparin lock is associated with major bleeding complications after tunneled hemodialysis catheter placement. *Semin Dial* 2007;20:351–4.

Summary

Heparin lock – preventing clots but causing bleeding?

Renal replacement therapies are often conducted by using a dialysis catheter. The catheter may easily become blocked, if no anticoagulant drug is placed into it. Heparin is the most common drug used for this purpose. Even a drug which has been correctly placed into the catheter may, however, end up into the circulation and cause bleeding problems to the patient. We describe a patient case of this type. Alternatives to heparin are available, the use of which is associated with a smaller risk of bleeding. Furthermore, they can also protect the patient from catheter infections.