

Minna Ilmakunnas, Kari Remes, Seppo Hiippala, Heikki Mäkisalo ja Fredrik Åberg

Trombosyyttisiirrot verenvuotojen ehkäisyssä

Trombosyyttivalmisteiden kulutus on Suomessa poikkeuksellisen runsasta. Valtaosa trombosyyteistä siirretään vuodon ehkäisemiseksi trombosytopeenille potilaille ennen toimenpiteitä. Suurin osa pien-toimenpiteistä, kuten keskuslaskimokatetrin laittamisen, pleurapunktion ja maha-suolikanavan tähytykset, voisi kuitenkin tehdä totuttua pienemmillä veren trombosyyttimäärillä tai jopa kokonaan ilman trombosyyttisiirtoja. Sydänkirurgiassa trombosyyttejä käytetään puolestaan trombosyyttien estäjiin liittyvän vuototaipumuksen vuoksi ehkäisemään erityisesti leikkauksenjälkeistä vuotoa. Trombosyyttien estäjät sitoutuvat kuitenkin myös siirrettyihin trombosyytteihin, joten profylaktisia trombosyyttisiirtoja järkevämpää olisikin pidättäytyä tehottomista trombosyyttisiirroista, kunnes trombosyyttiestäjien vaikutus on poistunut. Trombosyyttien profylaktisesta käytöstä hematologisilla ja sydänkirurgisilla potilailla sekä maksakirroosin yhteydessä on julkaistu tuoreita kansainvälisiä hoitosuosituksia.

Suomessa käytetään muuhun Eurooppaan verrattuna paljon trombosyyttivalmisteita, ja kulutus lisääntyy edelleen. Tilastot eivät kuitenkaan viittaa siihen, että verenvuotoja olisi Suomessa enemmän, koska punasolujen kulutus on sama kuin Euroopassa keskimäärin (Ihalainen ym. tässä numerossa). Valtaosa trombosyyttivalmisteista siirretään profylaktisesti eli vuodon ehkäisemiseksi erityisesti toimenpiteiden yhteydessä. Trombosyyttisiirtoihin liittyy hyötyjen lisäksi merkittäviä haittoja, ja trombosyyttivalmisteiden saatavuuteen liittyy ajoittain ongelmia niiden lyhyen käyttöiän vuoksi. Trombosyyttivalmisteiden profylaktisen käytön tulisi siksi olla harkittua ja perustua hoitosuosituksiin. Vaikka hoitosuositukset puoltavat varsin matalia siirtoarvoja, kliinikot sitoutuvat noudattamaan niitä huonosti – tuntuu turvallisemmalta toimia ”varman päälle” ja antaa profylaktinen trombosyyttisiirto suosituksia suuremmilla trombosyyttiarvoilla tai pyrkiä ennen toimenpiteitä tarpeettoman suuriin trombosyyttilukuihin (1). Tällainen käytäntö johtaa huomattavaan trombosyyttien liikakäyttöön, haittojen lisääntymiseen ja merkittäviin kustannuksiin.

Eniten trombosyyttivalmisteita käytetään hematologisten sairauksien hoidossa (KUVA) (2).

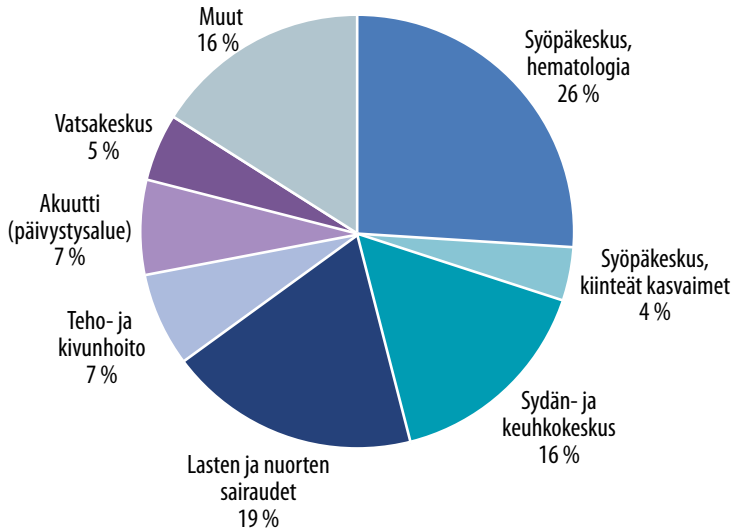
Hematologisiin sairauksiin käytettyjen solunsalpaajien aiheuttamien trombosytopenioiden vuoksi profylaktisiin trombosyyttisiirtoihin turvaudutaan sekä spontaanien verenvuotojen estämiseksi että ennen toimenpiteitä. Myös maksakirroosiin liittyvä trombosytopenia on totunnaisesti korjattu trombosyyttisiirroin ennen toimenpiteitä. Lisäksi trombosyyttivalmisteita kuluu erittäin paljon hoidettaessa sydänkirurgisia potilaita, joilla puolestaan on usein veren normaalista trombosyyttimäärästä huolimatta monen eri tekijän aiheuttama trombosyyttien toimintahäiriö.

Esittelemme näiden potilasryhmien profylaktisiin trombosyyttisiirtoihin liittyviä erityispiirteitä. Tutkimusnäyttö profylaktisten trombosyyttisiirtojen hyödyistä on vähäistä ja ristiriitaista, ja esitetyt hoitolinjat perustuvatkin tuoreisiin kansainvälisiin aikuispotilaiden hoitosuosituksiin.

Trombosytopenia ja vuototaipumus

Vaikka trombosyyttien toiminnan mittaamiseen on tarjolla useita kaupallisia testejä, mikään laboratoriotesti ei toistaiseksi pysty ennustamaan trombosytopeenisen potilaan vuoto-





KUVA. Trombosyyttivalmisteiden käyttö HUS:n eri yksiköissä vuonna 2015. Lasten ja nuorten sairaudet -ryhmässä 54 % trombosyyteista tilattiin kantasolusiirto-osastolle. Teho- ja kivunhoitoryhmässä 78 % trombosyyteista tilattiin tehohoitolinjalle (22 % anestesia-perioperatiiviselle linjalle).

alittiutta (3). Mikäli veren hyytymisen muut osatekijät ovat kunnossa eikä kyse ole akuutista verenvuodosta, näyttäisi niinkin pieni trombosyttimäärä kuin $5-7 \times 10^9/l$ riittävän pitämään hemostaasia yllä ja estämään kliinisesti merkittäviä spontaaneja vuotoja (3,4). Automaattianalysaattoreiden huono tarkkuus, kun trombosyttimäärät ovat hyvin pienet, on toistaiseksi ollut esteenä pienimpien (alle $10 \times 10^9/l$) kynnyсарvojen käyttöön.

Trombosytopeenisen potilaan vuotoherkkyyteen vaikuttaa moni muukin tekijä kuin trombosyttimäärä, joten tärkeämpää kuin trombosyttiarvon tuijottaminen on kliinisen tilanteen ja siihen liittyvän vuotoherkkyyden tarkka arviointi. Potilaan vuotohistoria kertoo yksilöllisestä vuotoherkkyydestä. Tiettyihin trombosytopeniaa aiheuttaviin sairauksiin, esimerkiksi akuuttiin promyelosyyttileukemiaan, liittyy erityisen voimakas vuototaipumus, ja toisaalta joissakin sairauksissa spontaaneja vuotoja ei esiinny, vaikka veren trombosyttimäärät olisivat hyvinkin pienet. Anemia ja uremia aiheuttavat trombosyttien toimintahäiriön ja hypoalbuminemia ja pieni fibrinogeenipitoisuus lisäävät vuototaipumusta. Lääkeaineista trombosyttien estäjät ja hyytymisenestolääkitys (antikoagulaatio) lisäävät vuototaipumus-

ta merkittävästi. Myös muut trombosyttien toimintaan vaikuttavat lääkeaineet, kuten tulehduskipu- ja masennuslääkkeet, statiinit, kalsiuminestäjät, beetasalpaajat ja beetalaktaami-antibiootit voivat lisätä vuototaipumusta. Mikrobilääkkeistä rifampisiini, sulfa-trimetopriimi ja vankomysiini aiheuttavat tyypillisesti trombosytopeniaa. Infektioon ja kuumeeseen liittyy puolestaan lisääntynyt trombosyttien kulutus (3,5).

Hematologisen ja onkologisen potilaan trombosytopenia

Trombosyttisiirtojen yleisin aihe hematologisten ja onkologisten potilaiden hoidossa on trombosytopeniaan johtava luuydinlama (hypoproliferatiivinen trombosytopenia), joka liittyy luuytimen sairaudesta johtuvaan vähentyneeseen verisolujen tuotantoon, luuytimeen infiltroiviin tauteihin, luuytimen toimintaa lamaavaan hoitoon tai kantasolusiirtohoitoihin. Kroonista trombosytopeniaa hoidettaessa trombosyttisiirtoja ei tule käyttää profylaktisesti vaan ainoastaan vuotojen hoidossa. Sen sijaan solunsalpaajahoidoista johtuvan tilapäisen trombosytopenian yhteydessä käytetään profylaktisia trombosyttisiirtoja, joiden teho

TAULUKKO 1. Trombosyyttien profylaktiset siirtorajat hematologisten ja onkologisten potilaiden hoidossa.

Käyttöaihe	Raja	Suositus/viite
Spontaanin vuodon ehkäisy solunsalpaajahoidosta johtuvassa trombosytopeniassa	10 x 10 ⁹ /l	AABB, ASCO, BCSH
Poikkeustilanteet		
Akuutti promyelosyyttileukemia	20 x 10 ⁹ /l	BCSH
Virtsarakkolasvain, gynekologinen syöpä tai muu herkästi vuotava syöpäkasvain	20 x 10 ⁹ /l	ASCO
Kuume, sepsis tai mikrobilääkehoito	20 x 10 ⁹ /l	(5)
Hyytymisenestolääkitys (antikoagulaatio) ¹	20–50 x 10 ⁹ /l	(5,39)
Tukosprofylaksi	10–20 x 10 ⁹ /l	(39)

¹Tarvittaessa annoksen pienentäminen

AABB = American Association of Blood Banks (2015) (6), ASCO = American Society of Clinical Oncology (2001) (24), BCSH = British Committee for Standards in Haematology (2003) (10)

spontaanien vuotojen ehkäisyssä hoidettaessa pahanlaatuisia hematologisia sairauksia on osoitettu satunnaistetuissa tutkimuksissa (**TAULUKKO 1**) (6,7,8).

Millä kynnyksarvolla profylaktinen trombosyyttisiirto sitten on aiheellinen? Aiemmin trombosyyttisiirron katsottiin olevan aiheellinen, kun veren trombosyyttimäärä on pienempi kuin 20 x 10⁹/l, mutta määrän vaihdellessa välillä 10–80 x 10⁹/l ei spontaanin vuodon todennäköisyys vähene trombosyyttimäärän lisääntyessä (4). Siirtorajan 10 x 10⁹/l ottaminen käyttöön 2000-luvulla onkin johtanut trombosyyttisiirtojen vähenemiseen runsaalla 20 %:lla samalla, kun haittavaikutukset ovat vähentyneet. Merkittävät verenvuodotkaan eivät ole lisääntyneet (6,7,8,9).

Trombosyyttien hajoamiseen liittyvissä tilanteissa (ITP eli immunologinen trombosytopenia, TTP eli tromboottinen trombosytopeninen purppura, HIT eli hepariinin aiheuttama trombosytopenia) trombosyyttisiirtoja ei yleensä pidä käyttää, sillä ne ovat paitsi tehotomia myös aktivoivat perustautia ja aiheuttavat komplikaatioita (7,10,11).

Maksakirroosiin liittyvä trombosytopenia

Maksakirroosiin liittyvä trombosytopenia johtuu ensisijaisesti portahypertension seurauksena kehittyneestä hypersplenismistä ja maksan heikentyneestä trombopoietiinin (TPO) tuotannosta (12). Maksakirroosiin liittyy paljon häiriöitä sekä hyytymistä edistävissä että sitä

estävissä järjestelmissä, ja hemostaasi on tasapainossa trombosytopeniasta huolimatta (12). Tämän vuoksi profylaktisia trombosyyttisiirtoja ei tule antaa spontaanin vuodon ehkäisemiseksi vaikeastakaan trombosytopeniasta huolimatta.

Vaikka vuotoriski toimenpiteiden yhteydessä näyttää suurenevan, kun veren trombosyyttimäärä on alle 50 x 10⁹/l, ei trombosyyttisiirtojen ole yksiselitteisesti osoitettu olevan hyödyksi toimenpiteiden yhteydessä (13,14). Vaste trombosyyttisiirtoihin voi olla huono, kun siirretyt trombosyytit jäävät suurentuneeseen pernaan, ja trombosyyttisiirron aiheuttama verenkierron tilavuuskuormitus voi päinvastoin lisätä vuototaipumusta etenkin vatsan alueen toimenpiteiden yhteydessä (12). Mikäli hemostaasi on kokoveren hyytymistä kuvaavan tromboelastometrian perusteella tasapainossa, toimenpiteet vaikuttavat turvallisilta ilman profylaktisia trombosyyttisiirtoja, vaikka veren trombosyyttimäärä olisi pieni (alle 50 x 10⁹/l) (15).

Sydänkirurgia ja trombosyyttien toimintahäiriö

Valtaosa sydänkirurgisista potilaista ei saa hoitojaksonsa aikana lainkaan trombosyyttisiirtoja, vaan siirtoja tarvitaan yleensä vain kiireellisissä leikkauksissa akuuttien sydäntapahtumien yhteydessä. Tällöin trombosyyttisiirron aihe on todettu tai oletettu trombosyyttien toimintahäiriö, joka johtuu akuutin sydäntapahtuman yhteydessä annetusta trombosyyttien aggregaatiota estävästä lääkityksestä (6).

Yleisimmin käytetty trombosyyttien estäjä on asetyyylisalisyylihappo, jonka ei tuoreessa tutkimuksessa todettu lisäävän leikkauvuotoa, vaikka hoito jatkui suunniteltuun leikkaukseen asti (16). Uudempien ja huomattavan tehokkaiden trombosyyttien estäjien prasugreelin ja tikagrelorin käyttö akuuttien sydäntapahtumien yhteydessä perustuu kansainvälisiin ja kansallisiin hoitosuosituksiin. Laajat satunnaistetut tutkimukset ovat osoittaneet näiden lääkkeiden vähentävän kuolleisuutta akuuttien sydäntapahtumien yhteydessä, huolimatta lisääntyneistä vuotokomplikaatioista lääkevaikutuksen aikana leikatuilla potilailla (17). Prasugreelin ja tikagrelorin farmakokinetiikka ja teho poikkeavat huomattavasti klopidoogreelistä, jonka vaikuttava metaboliitti poistuu plasmasta nopeasti ja jonka vaikutukset voidaan tarvittaessa kumota trombosyyttisiirrolla. Prasugreelin ja tikagrelorin aiheuttama aggregaation esto on noin kaksinkertainen klopidoogreeliin verrattuna, ja vaikuttavaa lääkeainetta esiintyy plasmassa pitkään erityisesti akuutin sydäntapahtuman yhteydessä annetun latausannoksen jälkeen (18).

Jos sydänleikkaus tehdään prasugreelin tai tikagrelorin vaikutuksen aikana, on hyvin todennäköistä, ettei trombosyyttisiirroilla saavuteta lainkaan hemostaattista vastetta. Mikäli hyvää hemostaasia ei saavuteta, trombosyyttisiirtoja järkevämpi hoitovaihtoehto olisikin jättää rintakehä auki ja pidättäytyä tehottomista trombosyyttisiirroista, kunnes trombosyyttien estäjien vaikutus on poistunut. Mikäli suoneen annettavan ja lyhytvaikutteisen trombosyyttien estäjän kangrelorin käyttö akuuttien sydäntapahtumien hoidossa yleistyy, helpottuu myös kiireellisesti leikattavien potilaiden hoito.

Trombosyyttisiirrot ovat yleisiä myös uusintaleikkausten ja sydän-keuhkokoneen pitkittyneen käytön yhteydessä. Uusintaleikkauksissa syntyvät laajat arpiset raakapinnat altistavat tihkuvuodolle, joka ilmenee usein vasta leikkauksen jälkeen ja johtaa rintakehän uudelleen avaamiseen. Trombosyyttisiirroilla pyritään kohentamaan hyytymistä ja ehkäisemään jälkivuotoja.

Sydän-keuhkokoneen käyttö aiheuttaa aina hyytymisen käynnistymisen ja trombosyyttien aktivoitumisen hepariinin käyttämisestä ja hyy-

tymistekijöiden laimenemisesta huolimatta. Lyhytkestoinen sydän-keuhkokoneen käyttö tavallisessa sydänleikkauksessa ei aiheuta merkittävää hemostaasin häiriötä, mutta pitkittynyt 3–5 tunnin käyttö johtaa yleensä jonkinasteiseen hyytymishäiriöön, jonka korjaamiseen saatetaan tarvita trombosyyttisiirtoja (19). Tällöin toimintahäiriö on monitahoinen: trombosyyttien lukumäärä on vähentynyt laimentamisen ja aktivoitumisen takia, ja lisäksi niiden tarttumista välittävät kookkaat von Willebrand-tekijät ovat osittain pilkkoutuneet pienemmiksi. Myös hepariinin vaikutuksen kumoamiseen käytetyn protamiinin liiallinen ja kaavamainen annostelu heikentää trombosyyttien toimintaa.

Mikä on riittävä trombosyyttiannos profylaktisessa siirrossa?

Trombosyyttisiirrossa annettavien trombosyyttien määrä voidaan jakaa kolmeen annoskoon: pieneen (150–300 x 10⁹ trombosyyttiä), standardi- (300–600 x 10⁹) ja suureen annokseen (> 600 x 10⁹). Suuren annoksen käyttöön ei liity mitään etuja, sen sijaan pieni ja standardiannos ovat vertailukelpoisia spontaanien verenvuotojen ehkäisyssä (6). Pientä annosta voidaan hyvin käyttää profylaksissa, mutta sen aiheuttama veren trombosyyttimäärän suureneminen on pienempi, ja trombosyyttisiirtoja tarvitaan useammin kuin standardiannosta käytettäessä. Pieneen annokseen näyttää kuitenkin liittyvän vähemmän haittavaikutuksia kuin suurempiin annoksiin (20).

Veripalvelun yhdessä trombosyyttiyksikössä (neljän luovuttajan trombosyytit) on keskimäärin 232 x 10⁹ trombosyyttiä eli pieni annos (21). Suomessa on toistaiseksi ollut yleisesti tapana antaa profylaksissa kaksi trombosyyttiyksikköä eli edellä mainittu standardiannos. Tutkimusnäytön perusteella tätä käytäntöä on kuitenkin syytä tarkistaa.

Toimenpiteiden yhteydessä profylaktisen trombosyyttisiirron tulisi suurentaa veren trombosyyttimäärä suunnitellun toimenpiteen mukaiseen arvoon (**TAULUKKO 2**). Yksi trombosyyttiyksikkö (neljän luovuttajan trombosyy-

TAULUKKO 2. Eri toimenpiteisiin suositellut veren trombosyyttiarvot.

Toimenpide		Raja	Suositus
Luuynibiopsia		Ei alarajaa	AABB, ASCO
Lanepisto		20 x 10 ⁹ /l 50 x 10 ⁹ /l	ASCO AABB, BCSH
Spinaalipuudutus		50 x 10 ⁹ /l 50–80 x 10 ⁹ /l	JPAC SSAI
Epiduraalipuudutus		80 x 10 ⁹ /l 80–100 x 10 ⁹ /l	JPAC SSAI
Keskuslaskimokatettrin asettaminen		20 x 10 ⁹ /l 40–50 x 10 ⁹ /l 50 x 10 ⁹ /l	AABB ASCO JPAC
Valtimopunktio (radiologia)		50 x 10 ⁹ /l	CIRSE
Kuuhkoputkien tähytys	BAL TBB	20 x 10 ⁹ /l 50 x 10 ⁹ /l	ASCO, BTS JPAC
Pleurapunktio ja dreneeraus ¹		50 x 10 ⁹ /l 50–100 x 10 ⁹ /l	CIRSE BTS
Maha-suolikanavan tähytys	Ei biopsiaa Biopsia ERCP	20 x 10 ⁹ /l 50 x 10 ⁹ /l 50–80 x 10 ⁹ /l	ASGE ASGE, JPAC BSG
Askitespunctio ja dreneeraus ¹		Ei selkeää alarajaa 50 x 10 ⁹ /l	EASL, AASLD CIRSE
Maksabiopsia		Ei selkeää alarajaa 50 x 10 ⁹ /l 60 x 10 ⁹ /l	AASLD ASCO, CIRSE, JPAC BSG
Munuaisbiopsia		50 x 10 ⁹ /l	CIRSE, JPAC
Leikkaus		40–50 x 10 ⁹ /l 50 x 10 ⁹ /l	ASCO AABB, JPAC
Neurokirurgia, silmän takaosan kirurgia		100 x 10 ⁹ /l	JPAC

¹Ohut dreeni

Lyhenteet kuten taulukossa 1 sekä AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases (2009) (13,31), ASGE = American Society for Gastrointestinal Endoscopy (2012) (29), BSG = British Society of Gastroenterology (2004, 2008) (40,41), BTS = British Thoracic Society (2010, 2013) (42,43), CIRSE = Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (2012) (44), EASL = European Association for the Study of Liver (2010) (14), JPAC = Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee (2013) (45), SSAI = Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (2010) (46)

BAL = bronkoalveolaarinen huuhtelu, TBB = transbronkiaalinen biopsia, ERCP = endoskooppinen retrogradinen kolangio-pankreatografia

tit) suurentaa veren trombosyyttimäärää noin 20–25 x 10⁹/l lähtöarvosta (**TAULUKKO 3**) (21). Hyödyn maksimoimiseksi trombosyytti siirto tulee antaa siten, että se loppuu juuri ennen toimenpidettä. Veren trombosyyttimäärän laboratoriomääritystä siirtovasteen arvioimiseksi ei kannata jäädä odottamaan.

Tavoiteltava trombosyyttimäärä toimenpiteiden yhteydessä

Tutkimusnäyttö veren turvallisista trombosyyttiarvoista erilaisten toimenpiteiden yhteydessä on hyvin heikkoa ja ristiriitaista (6). Havainnoivissa tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä

TAULUKKO 3. Profylaktinen trombosyytisiirto ennen toimenpidettä.

Arvioi muut hemostaasiin vaikuttavat tekijät
Potilaan aiempi vuotoanamneesi
Anemia
Hyytymistekijäpitoisuudet (APTT, TT/INR)
Hypoalbuminemia
Kuume, infektio
Uremia
Veren hyytymiseen ja trombosyyttien toimintaan vaikuttavat lääkitykset
Mikä on toimenpiteeseen suositeltu veren trombosyyttimäärä?
Yksi trombosyyttisikkö sisältää neljän luovuttajan trombosyytit.
Yksi trombosyyttisikkö suurentaa veren trombosyyttimäärää noin 20–25 x 10 ⁹ /l.
Toimenpide tulisi tehdä jo trombosyytisiirron loppuvaiheessa tai välittömästi sen jälkeen.
Laboratoriotutkimusten aiheuttaman viiveen vuoksi siirtovastetta ei kannata arvioida ennen toimenpidettä.
Mikäli siirtovaste halutaan arvioida, toimenpide tulee kuitenkin tehdä ennen laboratoriovastauksia. Jos siirtovaste on ollut huono, voidaan toimenpiteen jälkeen antaa uusi trombosyytisiirto hemostaasin varmistamiseksi.

APTT = aktivoitu osittainen tromboplastiini aika, TT = tromboplastiini aika

siitäkään, että trombosyytisiirrolla voitaisiin estää merkittävä verenvuoto erilaisten punktioiden tai kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä tai että vuotoja olisi vähemmän, kun trombosyyttiarvot ovat suuremmat (7,22). Kirjallisuudessa esitetyt viitteelliset trombosyyttirajat perustuvatkin lähinnä asiantuntijapäätelmiin, ja erityisesti pientoimenpiteisiin annetut rajat vaihtelevat eri suosituksissa (**TAULUKKO 2**).

Lannepisto. Yleisin suositeltu trombosyyttiraja on 50 x 10⁹/l (**TAULUKKO 2**), mutta lannepisto vaikuttaa olevan turvallinen myös, kun trombosyyttiarvot ovat tätä pienemmät (23). Yhdysvaltalainen suositus pitääkin lannepiston trombosyyttirajana arvoa 20 x 10⁹/l (24).

Keskuslaskimokatettrin asettaminen. Tuore yhdysvaltalainen suositus katsoo veren trombosyyttimäärän 20 x 10⁹/l riittävän keskuslaskimokatettrin asetukseen aiemmin suositellun arvon 50 x 10⁹/l sijaan (**TAULUKKO 2**) (6). Vuotokomplikaatioita voidaan vähentää

kaikukuvausohjatulla punktiolla, ja tekniikkaa tulisikin käyttää aina keskuslaskimokatetria asetettaessa (25). Potilaskohtaisen riskiarvion perusteella keskuslaskimokatettrin poistamisen kynnyksarvoksi on ehdotettu niinkin pientä trombosyyttimäärää kuin 10–15 x 10⁹/l, mikäli potilaalla ei ole infektiota tai minkäänlaista vuoto-oiretta (5,26).

Pleurapunktio. Kaikukuvausohjattu pleurapunktio näyttää olevan turvallinen myös, kun trombosyyttiarvot ovat suositeltua määrää 50 x 10⁹/l pienemmät, eikä arvon korjaamisesta ennen pleurapunktiota ole voitu osoittaa olevan hyötyä (**TAULUKKO 2**) (27).

Tähystystutkimukset. Kudosnäytteen ottamista ja pienen polyyppin poistoa varten veren trombosyyttimääräksi tähystystutkimuksiin suositellaan yleisesti arvoa 50 x 10⁹/l (**TAULUKKO 2**) (28). Pelkän maha-suolikanavan tähystyksen voi tehdä turvallisesti, kun arvo on 20 x 10⁹/l, joskin myös kudosnäytteen otto tällä arvolla lienee turvallista ja mahdolliset limakalvovuodot voidaan tähystyksen aikana helposti hoitaa (29,30).

Askitespunctio. Verenvuoto on harvinaisen askitespunctio komplikaatio, eikä tutkimusnäyttö puolla trombosyyttiarvon korjausta ennen maksakirroosipotilaan askitespunctiota, oli lähtöarvo mikä tahansa (13,14). Muissa potilasryhmissä veren trombosyyttimäärä 50 x 10⁹/l lienee riittävä (**TAULUKKO 2**).

Maksabiopsiaan suositellaan yleisesti trombosyyttiarvoa 50 x 10⁹/l, mutta maksakirroosipotilaiden vuotokomplikaatiot näyttävät lisääntyvän merkittävästi (0,5 % vs 5 %) jo silloin, kun trombosyyttimäärä on pienempi kuin 60 x 10⁹/l (**TAULUKKO 2**) (31,32).

Trombosyytisiirtojen haitat

Trombosyytisiirtoihin liittyy selkeitä riskejä, kuten yliherkkyys- ja kuumereaktiot, hemolyytiset reaktiot, virusinfektioiden välittyminen ja verituotteiden siirtoon liittyvä keuhkovaurio (21). Koska trombosyyttivalmisteet säilytetään 20–24 °C:n lämpötilassa, bakteerikontaminaation ja siten sepsiksen riski on suurempi kuin muita verituotteita käytettäessä (21). Trombosyytisiirtoihin näyttää liittyvän ainakin tietyis-

sä potilasryhmissä lisääntynyt kuolleisuus kohonneen valtimo- ja laskimotukosriskin vuoksi (11). Trombosyyttisiirtojen on myös esitetty lisäävän immunomodulaation seurauksena syöpäkasvaimien uusiutumista ja etäpesäkkeiden ilmaantumista (33).

Kliinisesti merkittävin haitta on myöhemmiltä siirroilta tehoa vievä alloimmunisaatio, jossa HL-antigeenien (HLA, human leukocyte antigen) tai HP-antigeenien (HPA, human platelet antigen) vasta-aineet aiheuttavat siirrettyjen trombosyyttien nopean tuhoutumisen. Allovasta-aineiden kehittymistä voidaan vähentää ABO-veriryhmän mukaisilla (identtisillä) trombosyyttisiirroilla (34). Jos trombosyyttisiirrolle ei saada odotettua vastetta, tulee arvioida, johtuuko refraktorisuus allovasta-aineiden kehittymisestä vai muista syistä, esimerkiksi mikrobilääkkeistä (34). Päinvastoin kuin tilanteissa, joissa huono siirtovaste ei ole immunologista, immunisoituneiden potilaiden hoidossa tulee luopua tehottomista päivittäisistä trombosyyttisiirroista (22). Immunisoituneita potilaita hoidettaessa on tapana pyrkiä parempaan siirtovasteeseen HLA- tai HPA-sopivilla trombosyyteillä tai ristiin testatuilla (cross-matched) trombosyyttiyksiköillä, vaikka näyttö näiden kliinisestä tehosta on ristiriitaista (34).

Mitä trombosyyttisiirtojen tilalle?

Trombopoietiini (TPO) kiihdyttää trombosyyttien tuotantoa luuytimessä. Sekä rekombinantti humanisoitu TPO (rhTPO) että TPO-reseptoriagonistit eltrombopagi ja romiplostiimi vähentävät mutta eivät täysin poista trombosyyttisiirtojen tarvetta hypoproliferatiivisen trombosytopenian hoidossa (35). TPO-reseptoriagonisteja on käytetty myös maksakirroosiin liittyvässä trombosytopeniasa, mutta tässä potilasryhmässä TPO-reseptoriagonistit näyttävät lisäävän porttilaskimotukosia, eikä niiden käyttöä trombosyyttimäärän suurentamiseen ennen toimenpiteitä voi toistaiseksi suositella varauksetta (36).

Traneksaamihappoa käytetään trombosytopenisten hematologisten potilaiden spontaanien vuotojen ehkäisyssä, mutta sen tehosta ei ole selkeää näyttöä (37).

Ydinasiat

- ▶ Valtaosa trombosyyteistä siirretään profylaktisesti ennen erilaisia toimenpiteitä.
- ▶ Eniten profylaktisia trombosyyttisiirtoja annetaan hematologisille ja sydänkirurgisille potilaille.
- ▶ Vuotoalttiuteen vaikuttavat trombosyyttimäärän lisäksi perustauti, anemia sekä trombosyyttien toimintaan ja veren hyytymiseen vaikuttava lääkitys.
- ▶ Trombosyyttisiirrot tai veren korkeat trombosyyttiarvot eivät estä merkittäviä verenvuotoja toimenpiteiden yhteydessä.
- ▶ Suositettuihin trombosyyttirajoihin sitoutuminen vähentää trombosyyttisiirtoja ja kustannuksia ilman, että vuodot lisääntyisivät.

Lopuksi

Turhista trombosyyttisiirroista on pidättäydyttävä niihin liittyvien haittojen välttämiseksi, kustannusten vähentämiseksi ja trombosyyttien saatavuuden turvaamiseksi. Veripalvelun tuoreet tilastot antavat kuitenkin olettaa, että Suomessa annetaan turhia trombosyyttisiirtoja varsin paljon (Ihalainen ym. tässä numerossa). Turhien trombosyyttisiirtojen määrää voidaan tutkitusti vähentää sitoutumalla noudattamaan kansainvälisiä suosituksia profylaktisista trombosyyttisiirroista ja siirtymällä käyttämään profylaksissa myös yhtä trombosyyttiyksikköä totutun kahden sijaan (38). Lisäksi trombosyyttisiirron tarvetta arvioitaessa on hyvä muistaa, että yksittäistä trombosyyttiarvoa tärkeämpää vuotoriskin arvioinnissa on huomioda trombosytopenian aiheuttanut perustauti ja muut vuotoriskiä lisäävät tekijät, kuten anemia ja veren hyytymiseen vaikuttavat lääkkeet. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Butler CE, Noel S, Hibbs SP, ym. Implementation of a clinical decision support system improves compliance with restrictive transfusion policies in hematology patients. *Transfusion* 2015;55:1964–71.
2. Charlton A, Wallis J, Robertson J, Watson D, Iqbal A, Tinegate H. Where did platelets go in 2012? A survey of platelet transfusion practice in the North of England. *Transfus Med* 2014;24:213–8.
3. Fasano RM, Josephson CD. Platelet transfusion goals in oncology patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:462–70.
4. Slichter SJ. New thoughts on the correct dosing of prophylactic platelet transfusions to prevent bleeding. *Curr Opin Hematol* 2011;18:427–35.
5. Kreuger AL, Middelburg RA, Zwaginga JJ, van der Born JG, Kerkhoffs JL. Clinical practice of platelet transfusions in haemato-oncology. *Vox Sang* 2015;109:91–4.
6. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, ym. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015;162:205–13.
7. Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, ym. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion* 2015;55: 1116–27.
8. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C, Hopewell S, Trivella M, Murphy MF. Comparison of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD010983.
9. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, ym. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto*. *N Engl J Med* 1997;337:1870–5.
10. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003;122:10–23.
11. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AA. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood* 2015;125:1470–6.
12. Åberg F, Lassila R, Koivusalo AM, Numminen K, Nuutinen H, Mäkisalo H. Maksan vajaatoiminta ja hemostaasi – verenvuotovaaran arviointi. *Duodecim* 2012;128: 1971–80.
13. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087–107.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397–417.
15. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, ym. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63:566–73.
16. Myles PS, Smith JA, Forbes A, ym. Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery. *N Engl J Med* 2016;374: 728–37.
17. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, ym. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2014;35:1510–4.
18. Ferri N, Corsini A, Bellosa S. Pharmacology of the new P2Y12 receptor inhibitors: insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Drugs* 2013;73: 1681–709.
19. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2011;113: 1319–33.
20. Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, ym. Different doses of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD010984.
21. Trombosyyttivalmisteiden käyttö. Julkaisussa: Sainio S, Sareneva H, toim. Verivalmisteiden käytön opas 2016. Helsinki: Punaisen ristin veripalvelu 2016, s. 27–30. www.veripalvelu.fi.
22. Stanworth SJ, Navarrete C, Estcourt L, Marsh J. Platelet refractoriness – practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. *Br J Haematol* 2015; 171:297–305.
23. Ning S, Kerbel B, Callum J, Lin Y. Safety of lumbar punctures in patients with thrombocytopenia. *Vox Sang* 2016 Feb 2 [Epub ahead of print].
24. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, ym. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1519–38.
25. Estcourt LJ, Desborough M, Hopewell S, Doree C, Stanworth SJ. Comparison of different platelet transfusion thresholds prior to insertion of central lines in patients with thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD011771.
26. Meehan KR, Sharma P, McKenna DR, Dunbar NM. Peridischarge prophylactic platelet transfusions after stem cell transplant: is a transfusion trigger needed? *Transfusion* 2016 Feb 11 [Epub ahead of print].
27. Puchalski J. Thoracentesis and the risks for bleeding: a new era. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:377–84.
28. Peräaho M, Färkkilä M, Heikkinen M, Leino R, Collin P. Maha-suolikalanavan tähyystyksiin liittyvien vuoto- ja tukosriskien hallinta. *Suom Lääkäril* 2010;65:1613–6.
29. ASGE Standards of Practice Committee; Ben-Menachem T, Decker GA, ym. Adverse events of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012;76:707–18.
30. Tong MC, Tadros M, Vaziri H. Endoscopy in neutropenic and/or thrombocytopenic patients. *World J Gastroenterol* 2015;21: 13166–76.
31. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017–44.
32. 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.
33. Blumberg N, Heal JM, Phillips GL, Phipps RP. Platelets – to transfuse or not to transfuse. *Lancet* 2012;380:1287–9.
34. Annen K, Olson JE. Optimizing platelet transfusions. *Curr Opin Hematol* 2015;22: 559–64.
35. Mitchell WB, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: a critical review. *Semin Hematol* 2015;52:46–52.
36. Qi X, De Stefano V, Guo X, Fan D. Thrombopoietin receptor agonists significantly increase the risk of portal vein thrombosis in liver diseases: meta-analysis of RCTs. *Thromb Haemost* 2015;113:1378–80.
37. Estcourt LJ, Desborough M, Brunskill SJ, ym. Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in people with haematological disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD009733.
38. Politsmakher A, Doddapaneni V, Seeratan R, Dosik H. Effective reduction of blood product use in a community teaching hospital: when less is more. *Am J Med* 2013; 126:894–902.
39. Ibrahim RB, Skewes MD, Kuriakose P. “Sailing in troubled waters”: a review of the use of anticoagulation in adult cancer patients with thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016 Mar 4 [Epub ahead of print].
40. Grant A, Neuberger J, Day C, Saxseena S. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology* 2004. <http://www.bsg.org.uk/clinical-guidelines/liver-guidelines-on-the-use-of-liver-biopsy-in-clinical-practice.html>.
41. Williams EJ, Green J, Beekingham I, ym. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2008;57: 1004–21.
42. Havelock T, Teoh R, Laws D, Gleeson F; BTS Pleural Disease Guideline Group. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl 2): i61–76.
43. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, ym. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax* 2013;68 (Suppl 1):i1–i44.
44. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, ym. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:727–36.
45. Norfolk D, toim. Handbook of transfusion medicine. 5. painos. Lontoo: United Kingdom Blood Services 2014. <http://www.transfusionguidelines.org.uk/transfusion-handbook>.
46. Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfússon G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:16–41.

MINNA ILMAKUNNAS, LT, erikoislääkäri

SEPPO HIIPPALA, LT, erikoislääkäri

HYKS Leikkaussalit, teho- ja kivunhoito
Meilahden sairaala, leikkausosasto

KARI REMES, professori, ylilääkäri

TYKS Medisiininen toimialue

Hematologia ja kantasolusiirtoyksikkö

HEIKKI MÄKISALO, dosentti, osastonylilääkäri

FREDRIK ÅBERG, LT, erikoislääkäri

HYKS Vatsakeskus

Elinsiirto- ja maksakirurgian klinikka

SIDONNAISUUDET

Minna Ilmakunnas: Asiantuntijapalkkio (Clinius Oy), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Siemens Healthcare Diagnostics Oy)

Seppo Hiippala: Luentopalkkio (Sanquin Finland Oy)

Kari Remes: Ei sidonnaisuuksia

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

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

SUMMARY

Prophylactic platelet transfusions

The consumption of platelet products in Finland is exceptionally high. For the most part, platelets are transfused pre-operatively to thrombocytopenic patients in order to prevent hemorrhage. Most of the minor procedures could, however, be conducted even if the patients' platelet levels would be lower than usual. In cardiac surgery, platelets are used because of the hemorrhagic diathesis associated with platelet inhibitors. Platelet inhibitors will, however, also bind to transfused platelets, whereby instead of prophylactic platelet transfusions it would be more sensible to leave the thorax open and not carry out ineffective platelet transfusions until the effect of the inhibitors has run out. We outline the prophylactic use of platelets based on recent international clinical practice guidelines.