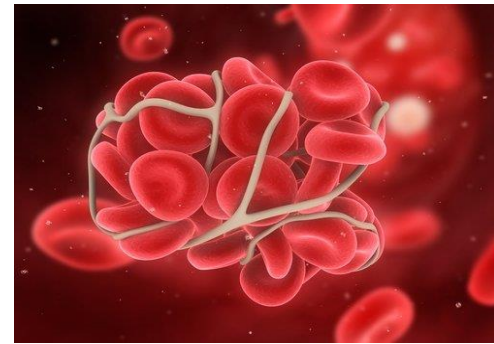


Tukostaipumus (2 tapausta)

Tímea Szántó, LT, erikoislääkäri
Hyytymishäiriöyksikkö
HUSLAB



Yleislääkäripäivät 31.11.2018

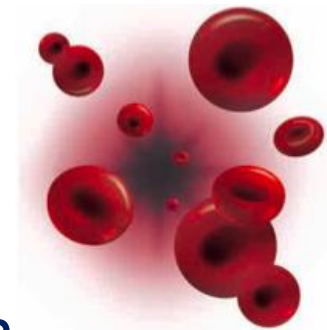
Tromboosin vaaratekijät

Virchowin mukaan

- Suoneen seinämän
 - endoteelin alaiset rakenteet ▶ valtimotukos +++
laskimotukos +/-
 - sairas endoteeli ▶ laskimotukos+++
valtimotukos +
- Hidastunut virtaus ▶ laskimotukos +++
valtimotukos +
- Trombosyytit ▶ valtimotukos +++
laskimotukos +
- Hyytymistekijät ▶ laskimotukos +++
valtimotukos ++

Perinnöllinen tai hankinnainen

Potilastapaus 1.



- 56-v. mies hakeutuu perusterveydenhuollon päivystykseen
 - > arkuutta, turvotusta pohkeessa, kävelykipua
 - > hengenahdistusta
- SLT ja KE epäily

Diagnoosi:

- Kliiniset selvittelyt (vuoto- ja tukosalttius)
- Kuvantaminen

AK-hoidon tarve

- **Arvioidaan vuotoriski**
- Esitiedot, status, laboratorionkokeet

Kokonaistilanteen arviointi on keskeistä



- **Anamneesi**

- RR, Hyperkol, atorvastatiinista lihaskipuja
- 5v. sitten colitis ulcerosa, sigmaperforaatio, Haartmanin operaatio, Haartmanin purku, nyt taas aktiivinen
- Tupakoi, obeseetti (paino 110 kg, BMI 33.5)
- Ei edeltävää immobilisaatiota, leikkauksia, suku –

- Takypnea ja takykardia (syke 96/min)

Tukosriskin arvio

Potilaskohtaiset vaaratekijät ja anamneesi ohjaavat tutkimuksia

- aivohalvaus 18 x
- immobilisaatio 11 x
- infektio 10 x
- aiempi SLT 8 x
- syöpä 7-15 x
- kirurgia 6 x
- tupakointi x5
- obesiteetti 4 x
- ikä 4 x (>40 v. 2–3x 10 ikävuotta kohden)
- raskaus 4 x
- lentomatka 4 x
- nefroottinen sdr 25%
- Myeloproliferaatio 10%



SLT ja KE todennäköisyyden arviointi

SLT		KE	
Kliininen tila	Pisteet	Kliininen tila	Pisteet
Aktiivinen syöpä	1	Laskimotukoksen oireet	3,0
Paralyysi	1	Muut diagnoosit epätodennäköisempiä	3,0
Vuodepotilaana >3 vrk	1	Syketaajuus yli 100/min	1,5
Paikallinen palpaatioarkuus	1	Immob. tai leikkaus 4 vk sisällä	1,5
Koko alarajan turvotus	1	Aiempi laskimotukos tai KE	1,5
Säären ympäröymitta >3 cm	1	Veriyskä	1,0
Kuoppautuva turvotus	1	Syöpä	1,0
Pinnalliset laskimot	1		
Vaihtoehtoinen dg.	-2		

Pisteet	Riski
≥3	Suuri
1-2	Kohtalainen
0	Pieni

Pisteet	Riski
<2	Pieni
2-6	Kohtalainen
≥6	Suuri

LMWH-hoito

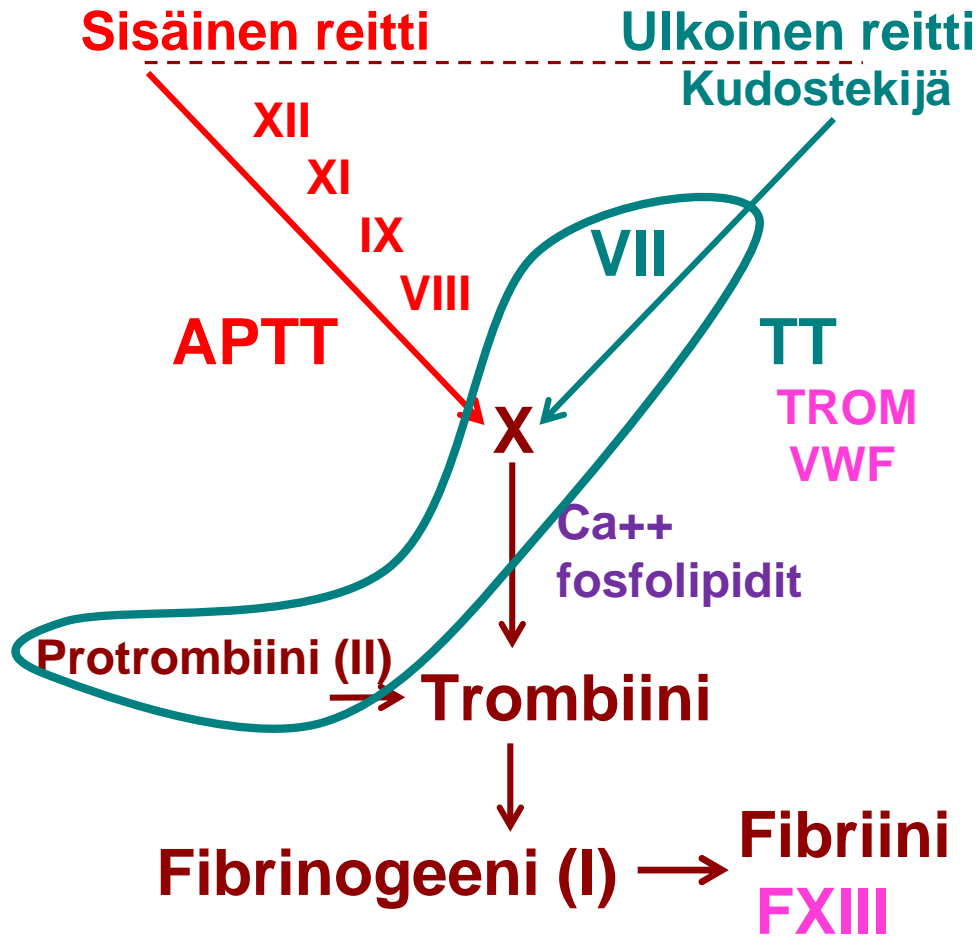
Käypä hoito –suositus: Laskimotukos ja keuhkoembolia, päiv. 2016

Vuotoriskin arvio

AK-hoidon turvallinen aloitus

- Anamneesi
 - Aikaisempi aivohalvaus tai GI vuoto, AMI ja sydämen vajaatoiminta (<1-3kk), diabetes mellitus
 - Lääkitys: trombosyyttiesto, SSRI, SNRI, NSAID, luontaistuotteet, CYP3A4 ja P-gp estäjät (DOAC)
 - HAS-BLED/muu vuotoriskipisteytys
- Laboratorio
 - Anemia, trombosytopenia (**PVKT**)
 - Munuaisten vajaatoiminta (**Krea, GFRe**)
 - Maksatauti (**ALAT, AFOS, Bil**)
 - Poikkeava hyytymisstatus (**TT, APTT, Fibr**)

HYYTYMISEN SEULONTAKOKEET



TT (%)

- Maksafunktio
- K-vit. puute

APTT (s)

- hepariini, suorat AK
- LupusAk

TT ja APTT

- ohjaavat AK-hoitoa

P-Hyyttek

Potilas 1



KUVANTAMINEN

- KE-TT +
- alarajojen kompressiokaikututkimus +

LABTULOKSIA

- Hb 153, tromb 312
 - CRP **12**, Krea 90, GFR_{reEPI} 86 ml/min
 - Ca-albk 2.38, Mg 0.66, Afos 64, Alat 15
 - lipidit: Kol **6.9**, HDL 2.21, LDL **4.2**, trigly 1.45
 - HbA1c 34
 - D-dimeeri (FiDD) **1.2**
 - jos normaali, sulkee pois tuoreen tromboosin n. 95% todennäköisyydellä
- > osastoseuranta, **DOAC?**
- > **Trombofilia tutkimus ?**

Tukostaipumuksen selvittely

4025 P-Trombot

- **VTE**

- nuori potilas (<50v)
- tukos on toistuva tai idiopaattinen (ilman altistusta)
- tukos epätavallisessa paikassa (aivo-, maksa-, perna, portti-, mesenteriaali- tai munuaislaskimo)
- tukos antikoagulaatiohoidon läpi
- jos tuloksella vaikutus hoitolinjaan
- suku

- **Valtimotukos**

- nuori potilas ilman verisuonitautia
- hankala valtimotukostaipumus, esim. DM tyyppi 1

- **VTE + valtimotukos**

Baglin et al. BJH 2010

P-Trombot



TULOKSIA:

• **P-Trombot:**

lupusAk+, FVIII koholla

• Pohditaan ainakin 3 asiaa

– **Näytteenoton ajankohta**

- akuutti SLT + KE, LMWH-hoito

– **AK-hoidon kesto?**

- jatkoon DOAC vs Varfariini?

– **Milloin kontrollitutkimus?**

- FVIII, LupusAk, FiDD

P -APCres

B -FV-D

B -FII-D

P -PC

P -AT3

P -PS-AgV

P -FVIII

P -LupusAk

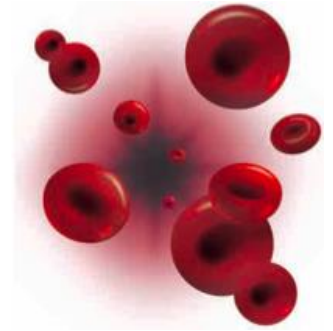
P -B2GPAbG

P -KardAbG

www.huslab.fi/ohjekirja

4025 P-Trombot tulkinta

Vaikuttavat tekijät



- **Näytteenoton ajankohta ja kliininen tilanne**
 - Akuuteissa tilanteissa luonnollisten antikoagulanttien (AT, PC, PS) pitoisuudet voivat laskea ja **FVIII-taso** ↑
- **AK-hoito**
 - LMWH: **lupusAk**, AT ↓
 - Varfariini: lupusAk, PS ja PC↓ (TT↓)
 - DOAC: lupusAk
- **Kontrollitutkimukset**
 - 2-6 kk kuluttua tai kun AK-hoidon päättymisestä >1kk



HELSINGIN JA UUDENMAAN SAIRAANHOITOPUOLUSTUS

Tutkimusohjekirjan etusivu. Hakemisto erikoissalun, nimen, lyhenteen tai tutkimusnumeron mukaan

Tromboositaipumuksen selvittely, plasmasta

4025 P -Trombot

Osatutkimukset

B -FII-D, B -FV-D, P -APCres., P -AT3., P -B2GPAbG, P -FVIII., P -KardAbG, P -LupusAk, P -PC, P -PS-AgV, P -TT. ja P.-Trombai

- 1) Onko nyt akuutti verisuonitukos? (Milloin, minkälainen?)
- 2) Aiemmin valtimo-/laskimotukoksia? (Milloin, minkälainen?)
- 3) Suvussa tukostaipumusta?
- 4) Onko nyt akuutti infektio?
- 5) Onko varfariinihoito?
- 6) Onko fraktioimaton hepariinihoito?
- 7) Onko LMWH-hoito?
- 8) Muu hyytymiseen vaikuttava lääkitys? (esim. dabigatraani, rivaroksabaani, ASA)

Lisäkysymykset naisille: 9) Raskaana tai juuri synnyttänyt? (Milloin?) 10) Toistuvat keskenmenot?

www.huslab.fi/ohjekirja

Oraaliset antikoagulantit

	Varfariini Marevan®	Dabigatraani Pradaxa®	Rivaroksaani Xarelto®	Apiksabaani Eliquis®
Vaikutus	K-vit- metabolia	Trombiini	FXa	FXa
Huippu- pitoisuus	4-5 pvää	1-3 t 175 ng/ml (2,3x)	2-4 t 215 ng/ml 24x	1-2 t 170 ng/ml 3,5x
Jäännös- pitoisuus		90 ng/ml (2,4X)	30 ng/ml 40x	100 ng/ml
Puoliintumis- aika	18-35 t	14-17 t	7-11 t	8-15 t
Munuais- poistuma		80-85 %	27 %	35 %
AK-vaikutus	5 vrk	2.5-3 vrk	1-2 vrk	2.5-3 vrk
Monitorointi	Kyllä	Ei	Ei	Ei
Hyytymisen labrat 24/7	INR/TT	Trombai, P-Dabi TT, INR	P-aFXaRiv TT, INR, APTT	P-aFXaApi TT, INR, APTT

AK-hoidon valinta



- **Varfariini, DOAC kontraindisoitu**
 - Sydämen tekoläppä, mitraalistennoosi
 - Vaikea munuaisten (GFR <30 ml/min)
 - Maksan vajaatoiminta
- **DOAC ei suositella**
 - Useita perussairauksia ja lääkehoitoja
 - Aktiivi maligniteetti (**LMWH**), akuutti sairaspotilas
 - **Aktiivi inflammatorinen sairaus**, IBD, endokardiitti
 - Lapset, raskaana olevat (**LMWH**), ääripainoiset (<50 kg tai >120 kg)
 - Trombofiliat
- **DOAC: monitorointia vain erityistilanteissa**

tulehdus + DOAC lisäävät GI-vuodon riskejä ->
varfariini

AK-hoidon kesto

Tukospotilaan antikoagulaatiohoidon yksilöllisen keston määräävät

- aiempi tukosanamneesi (ensimmäinen vai uusiutunut tukos)
- tukokselle altistavat tekijät (ohimeneviä altistuksia vai **idiopaattinen tukos**)
- tukoksen sijainti ja laajuus (distaalinen vai proksimaalinen SLT tai KE)
- laboratoriokekein todettu tai muu tukosalttius (**trombofilia**)
- verenvuotovaara



Antikoagulaatiohoidon keston päälinjat

Aihe	Kesto
Ensimmäinen tukos potilaalla, jolla on tilapäinen altistava tekijä (esim. leikkaus, trauma, immobilisaatio, hormonaalinen ehkäisy, hormonikorvaushoito tai raskaus)	3 kk
Ensimmäinen tukos ilman altistavaa tekijää	Vähintään 3–6 kk
Ensimmäinen tukos potilaalla, jolla on jokin seuraavista pysyvistä vaaratekijöistä: <ul style="list-style-type: none">• aktiivinen syöpä fosfolipidivasta-aineita 3 kuukauden välein toistetuissa laboratoriomäärityksissä hyytymistekijä V:n tai protrombiinin (tekijä II) homotsygoottinen geenivirhe antitrombiinin tai proteiini C:n pysyvä vajaumus• proteiini S:n pysyvä vajaumus ja laskimotukokset lähisuonissa• kahden tai useamman trombofilian yhdistelmä• yksilöllisen arvion mukaan, jos muu pysyväisluonteinen riskitekijä	Pysyvä*
Ensimmäinen henkeä uhkaava tukos ilman altistavaa tekijää	Pysyvä*
Ensimmäinen tukos ilman altistavaa tekijää epätavallisessa paikassa (esim. vatsan alueen laskimoissa, sinuslaskimotukos)	Pysyvä*
Toistunut tukos ilman altistavaa tekijää	Pysyvä*

*Antikoagulaatiohoidon turvallisuutta ja sopivuutta arvioidaan säännöllisin seurannoin. Esimerkiksi merkittävän verenvuotokomplikaation jälkeen hoidon jatko arvioidaan tapauskohtaisesti.

Potilas 1

AK-hoidon kesto?



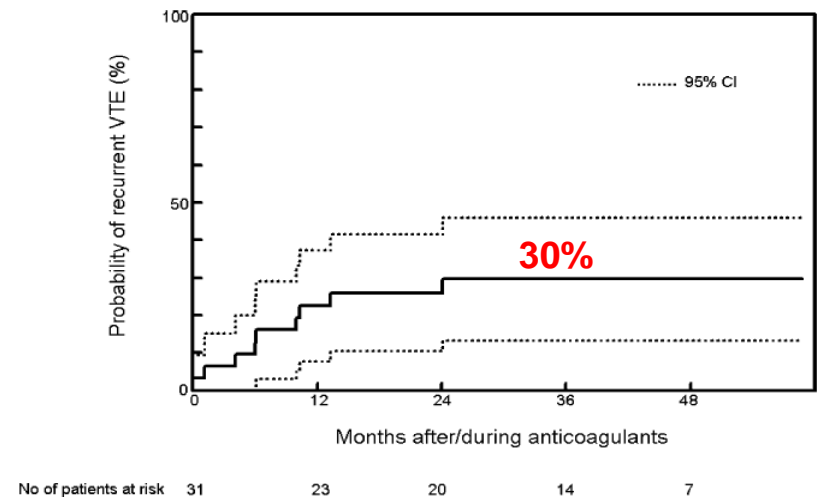
- 1. tukos + monta riskitekijää
- 6-12kk vs. pysyvä AK-hoito (LupusAk)
- Jos riskejä pysty vähentämään
 - suolisairaus rauhoittuu, tupakoi -, hyperkolest
 - FVIII ja FiDD normaali
- > voidaan harkita AK-lopettamista, **6kk**
- labkontrolli **6kk kuluttua**
P-Hyyttek/FVIII, FiDD; LupusAk
 - tukospotilaiden hoitovasteen seurannassa
 - tukoksen uusiutumisriskin arvioinnissa

Idiopaattinen tukos & kohonnut FVIII

Potilailla, joilla ensimmäinen SLT ja/tai KE sekä koholla FVIII:C (> 190%)

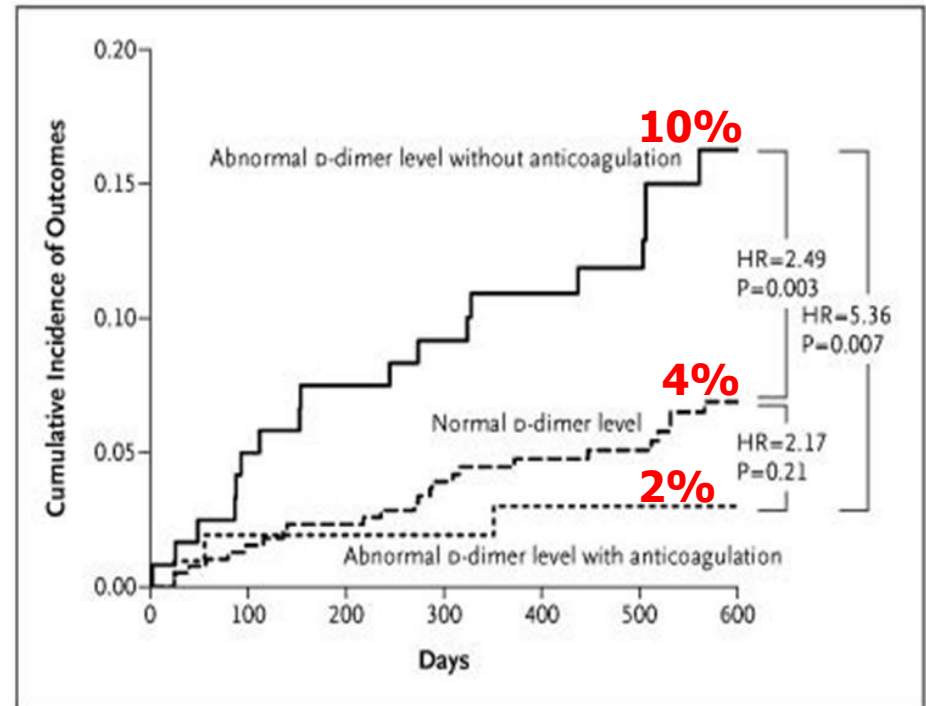
- Kohonnut riski tukoksen uusiutumiseen; 45%:lla
Kyrle et al., 2000; Cristina et al, 2004
- Laskimotukoksen uusiutumisriski 2v. Marevanin lopetuksen jälkeen **30%**
- **Ak-hoidon kesto/pysyvä?**

Tukosriski	<u>FVIII taso%</u>
1.5	150-169%
2.5	170-179%
3.5	180-189
4.0	>190%



PROLONG STUDY

- Pieni uusiutumisriski – **n. 2%/vuosi**-potilailla, joilla Marevan hoitoa jatkettiin FiDD olleessa poikkeava
- Tukoksen uusiutumisriski korkein – **n. 10%/vuosi** -potilailla, joilla Marevan lopetettiin vaikka FiDD poikkeava
- Tukoksen uusiutumisriski **n. 4%/vuosi** potilailla, joilla Marevan lopetettiin FiDD olleessa normaali



Palareti G et al. N Engl J Med 2006;355:1780-1789

Potilastapaus 1

Tilanne 6kk:n kulutta



- FVIII 196%, LupusAk-
- Suolisairaus on rauhoittunut
- Kohonnut FVIII ja inflammaatio lisäävät tukoksen residiiviriskiä
 - AK-hoito jatkuu vähintään 1-2v.
 - Kliinisen arvio 1 v. kuluttua
 - jos FVIII < 190, FiDD normaali voisi harkita ASA +/- statiini sekundaaripreventiona

Kysymyksiä?

Potilastapaus 2.



- 33-v. mies, perusterve
- Oikea alaraajan turvotusta, arkuutta

- Esitiedot:
 - Ei aiempia sairastettua tukoksia
 - Antitrombiinivaje todettu jo lapsuudessa

 - Suku +, isällä

Jatkotutkimukset



LABTULOKSIA

- Hb 140, tromb 213
- CRP <5, Krea 65, GFR_e 124 ml/min
- Ca-albk 2.44, Mg 0.76; Afos 53, Alat 25
- lipidit: Kol 3.5, HDL 1.8, LDL 1.45, trigly 0.55
- TT ja APTT normaalit

KUVANTAMINEN

- oikean alarajan reisitason SLT
 - > Trombofilia tutkimus?
 - > AK-hoidon valinta/kesto?

Antitrombiini

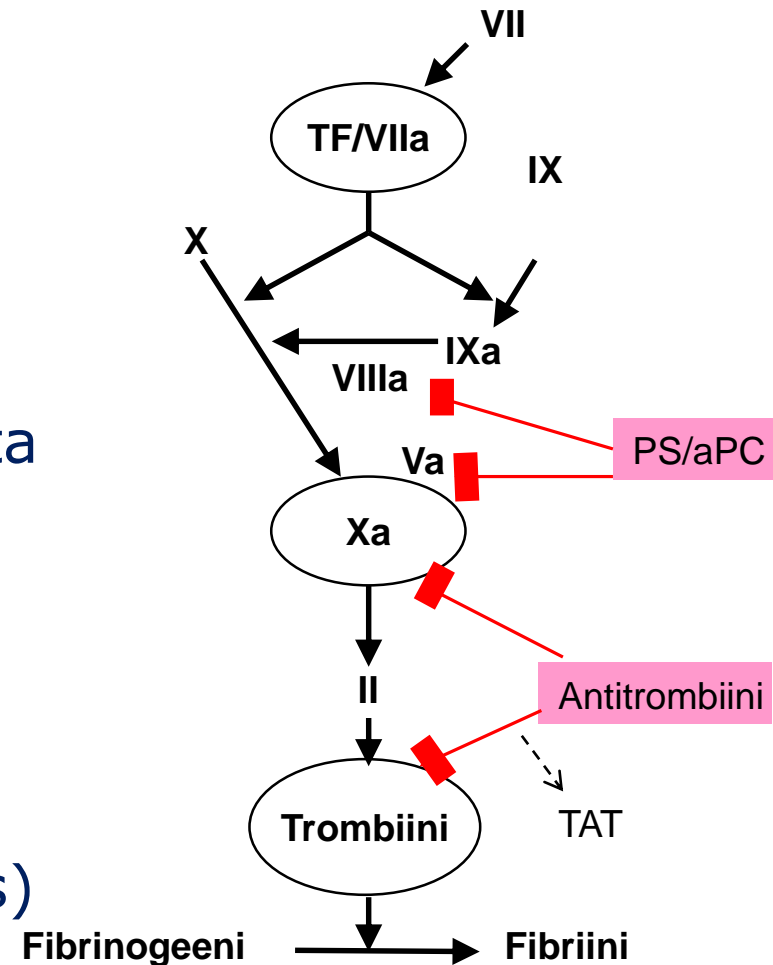
AT-vajaus

Perinnöllinen

- 0,07-0,16 % vs. 1-4% VTE
- Tukosriski 25x
- 1. laskimotukos < 35 ikävuotta
-> pysyvän AK-hoidon aihe
varfariini

Hankinnainen

- Lisääntynyt kulutus (ak. tukos)
- Alentunut synteesi
- LMWH-hoito



Nuori potilas, jolla idiopaattinen tukos

- P-Trombot
 - laskimotukoksen uusiutumiskin
 - AK-hoidon pysyvyyden arvioinnissa

<u>P-TT</u>	<u>25 * %</u>	
<u>P-Trombai</u>	<u>20 s</u>	
<u>P-FVIII</u>	<u>84 %</u>	
<u>P-AT3</u>	<u>52 * %</u>	AT-vaje
<u>P-PC</u>	<u>59 * %</u>	P-AT3-akt ↓
<u>P-PS-AgV</u>	<u>46 * %</u>	P-AT-Ag ↓ (50%)
<u>P-LupusAk</u>	<u>Negat</u>	
<u>P-KardAbG</u>	<u><4 U/ml</u>	Varfariini
<u>P-B2GPAbG</u>	<u><4 U/ml</u>	TT, PS, PC ↓
<u>P-APCres.</u>	<u>3.0</u>	

B-FV-D

Lausunto:

Ei tukostaipumukseen assosioituvaa, APC-resistenssin aiheuttavaa hyytymistekijä V (FV) -geenin mutaatiota R506Q. Normaalilöydös.

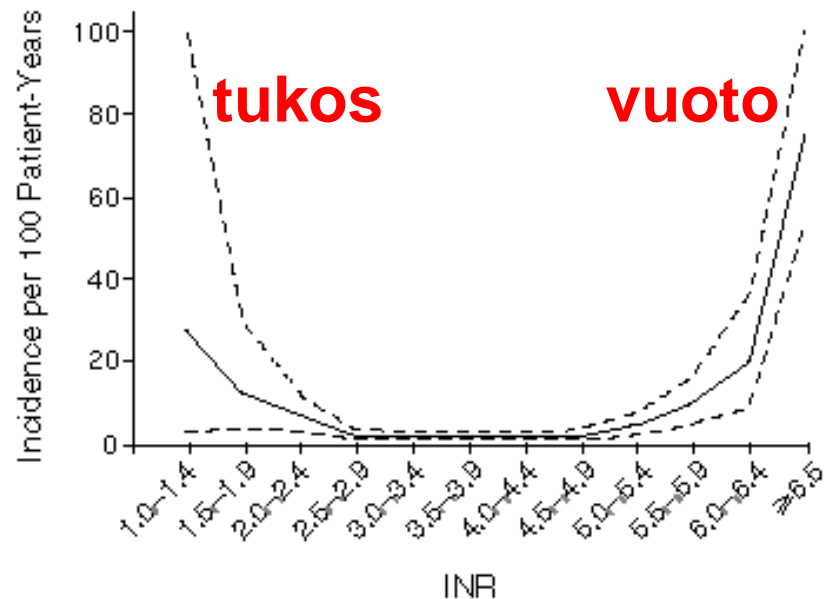
B-FII-D

Lausunto:

Ei tukostaipumukseen assosioituvaa protrombiinigeenin (F II) G20210A-mutaatiota. Normaalilöydös.

Pysyvä Marevan hoito

- Viikkoannos 45 mg
- km. kuukauden välein INR-arvoa seurattu
- INR-tavoitearvo 2,0-3,0
 - Jos INR 1,9 tai alle, rinnalle LMWH 100 IU/kg x 1
 - Jos INR 1,5 tai alle, LMWH 100 IU/kg x 2



Potilaan seuranta

- INR-arvoa tiuhemmin kontrolloitu
 - vahingossa yhtenä päivänä kaksi annosta
 - annosta ensin pienennetty (INR 1.9), sittemmin annosta taas nostettu (INR >3)
 - Hoidon toteutumisen seuranta
 - Time in therapeutic range, TTR**
 - kuvasta aikaa, jona varfariinihoito on ollut terapeuttisella alueella
- > Jos TTR hyvä, viikkoannos säilyy samana
Muista kysyä onko voinnissa muutoksia

HUSLAB - TTR-laskuri

[Takaisin syötettyihin tietoihin](#) / [Tyhjälle laskurin etusivulle](#)

```
TTR = 93 % (hyvä)
INR-tavoitealueen alaraja: 2,0
INR-tavoitealueen yläraja: 3,0
Hyväksyttäviä mittaustuloksia yhteensä: 8
Tavoitealueella olevia mittaustuloksia: 6
Vuorokausia yhteensä: 233
Tavoitealueella olevia vuorokausia: 216
Näytteenottovälin minimi | mediaani | maksimi: 23 | 25 |
60 vuorokautta

07.03.2018  2,3  -----X
08.03.2018  2,3  .
09.03.2018  2,3  .
10.03.2018  2,3  .
11.03.2018  2,3  .
12.03.2018  2,3  .
13.03.2018  2,3  .
14.03.2018  2,3  .
15.03.2018  2,3  .
16.03.2018  2,3  .
17.03.2018  2,3  .
18.03.2018  2,2  .
19.03.2018  2,2  .
20.03.2018  2,2  .
21.03.2018  2,2  .
22.03.2018  2,2  .
23.03.2018  2,2  .
24.03.2018  2,2  .
25.03.2018  2,2  .
26.03.2018  2,2  .
```

Laskennan tulos

Varfariini 45 mg/vko

- INR pysynyt hyvänä
- huomioi joko liikaa otetun annoksen tai ottamatta jääneen annoksen viikon muissa päivissä
- vähentää tai lisää kyseisen annoksen viikon loppupäiviin

Suuntaa-antava tulkinta:

TTR < 60 % huono
TTR 60 % - 70 % kohtalainen
TTR > 70 % hyvä

Yhteenveto

- Tukospotilaan antikoagulaatiohoito perustuu ensisijaisesti anamneesiin ja tukoksen piirteisiin
- Laboratoriotutkimukset ohjaavat ja tukevat päätöksiä
- Trombofilian tutkiminen on aiheellinen vain valikoiduille potilaille
- Klinikan ja laboratorion vuorovaikutus on tärkeää tutkimustulosten kliinisen merkityksen arvioinnissa

Duodecim 2018;134:1609–16

Timea Szanto ja Kirsi Laasila

Timea Szanto ja Kirsi Laasila

Tukostaipumuksen selvittely

Laskimotukos on monitekijäinen sairaus, joka on seurausta perinnöllisten tai hankinnaisten tukostaipumusten (trombofilioiden) ja riskitekijöiden yhteisvaikutuksesta. Tukostaipumuksen selvittelyä ei ole olemassa yksimielistä kansainvälistä käytäntöä. Uusiutumisen riskiä ennustavat parhaiten tukoksen ominaisuudet, esimerkiksi se, onko tukos spontaani vai altistellinen. Jos tukos on spontaani ja potilas on nuori, antikoagulaatiohoidon keston arvioinnissa tukostaipumuksen selvittely on avuksi. Vain 10–15 %:lla normaalista väestöstä on perinnöllinen trombofili, jolloin sukuanamneesi ohjaa tutkimuksia. Tarpeettomia laboratoriotutkimuksia ja niistä aiheutuvia kustannuksia tulisi välttää, ja tukostaipumustutkimukset tulisi rajoittaa potilaisiin, joilla profylaktinen antikoagulaatiohoito vähentää tukoksen kumulatiivista riskiä. Tulosten tulkinta tulee suhteuttaa potilaan kliiniseen tilanteeseen. Siksi kliinisten taustatietojen välittyminen laboratorioon on tärkeää, mutta lopullinen arvio on aina kliininen.

Laskimotukos on kohtalaisen yleinen ja esiintyy yleisimmin alaraajoissa (syvä laskimotukos) ja keuhkoissa (keuhkoembolia), harvemmin epätavallisissa paikoissa (pään alueella, suolisto, maksa), tai raskauteen ja lapsivuodeaikaan liittyvänä komplikaationa (1). Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian ilmaantuvuus on noin 1–2/1000 henkilöä/vuosi. Laskimo- tai valtimotukoksen syntyminen johtuu yleensä yhdestä tai useammasta Virchowin triadin tekijästä. Näihin kuuluvat verisuonen seinämän vaurio, paikallinen hidastunut virtaus ja lisääntynyt tukostaipumus, joka voi olla joko hankinnainen tai harvemmin perinnöllinen trombofili.

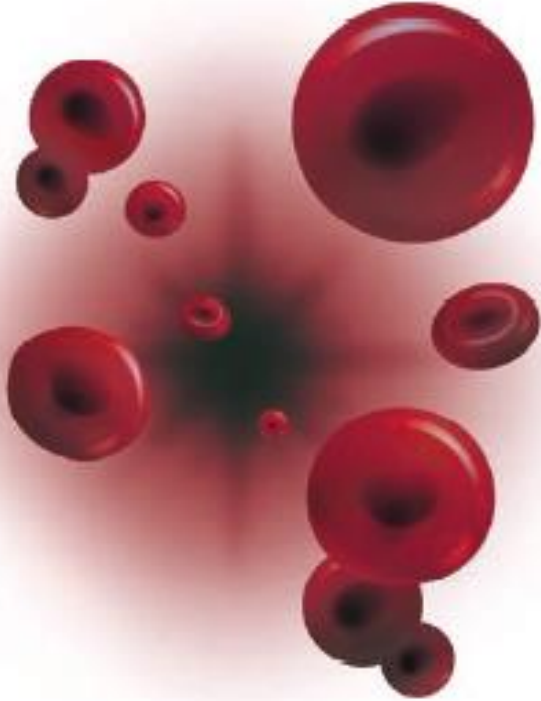
Perinnölliset trombofiliat

Perinnöllinen trombofili on jokin hyyttymistekijän perinnöllinen poikkeavuus, joka altistaa erityisesti laskimotukokselle. Trombofilian aiheuttama tukos- ja uusiutumisen riski on arvioi-

pumuksia yhtä aikaa. Tavallisiin perinnöllisiin lieviin trombofiliioihin (hyyttymistekijän V (FV) R506Q- ja protrombiinin G20210A-Leiden-mutaatioiden heterotsygotia) liittyy vain lievä tukosriski, eivätkä ne yleensä yksinään johda tukoksen muodostumiseen. Tukoksen kehittyminen vaatii useimmiten trombofilian lisäksi jonkin lisäalttiuden tai muiden altistavien tekijöiden yhteisvaikutuksen (TAULUKKO 2). Talloin myös tukoksen uusiutumisen riski suurenee huomattavasti. TAULUKOSSA 1 esitetään, miten perinnölliset trombofiliat lisäävät laskimotukosriskiä ja vuotuista laskimotukoksen ilmaantuvuutta yksinään sekä raskauden, yhdistelmäpillereiden ja hormonikorvaushoidon yhteydessä (2). Myös lisääntynyt hyyttymistekijä VIII:n (FVIII) aktiivisuus voi olla perinnöllistä (3). Kaikkia perinnöllisen trombofilian syntyyn liittyviä tekijöitä ei kuitenkaan tunneta.

Hankinnaiset trombofiliat

Ohje potilaalle ja hoitohenkilökunnalle,
huomioitava hankinnaiset tilat



TAIPUMUS SAADA VERITULPPA

Tietoa potilaalle ja hoitohenkilökunnalle

Hyytymishäiriöyksikkö

Hematologian klinikka

HYKS Syöpäkeskus

*konsultaatiot 09-471-73841

*kons operatiiviset 050-427-1371

www.hus.fi/hyytymishairioyksikko

www.hematology.fi

HUSLAB

Hyytymislaboratorio

* 050 468 3910 tai 09 471

* päivystysaikana 09 471 72645

tai 09 471 74330

Kiitos!



http://tiimit.hus.fi/erikoisalat/hematologia_hyytymishairiot/Potilasohjeet