

Adobe/ACIP

HYYTYMISAKTIVAATIO JA KORONAVIRUS: infektion komplikaatioita voi ennustaa

Hyytymishäiriöissä verenkiertoon vapautuu fibriinin D-dimeeriä, kun sekä hyytymisaktivaatio että fibrinolyysi kiihtyvät. COVID-19-taudissa hoitajakson aikana nousujohteinen FiDD-pitoisuus on yhteydessä inflammaation vaikeusasteeseen, tukostapahtumiin ja kuoleman riskiin. Jopa neljäsosalla tehohoitoon joutuvista potilaista on todettu alaraajojen laskimotukos, joka voi johtaa keuhkoemboliaan.

Veren hyytymisen seurauksena liuottava järjestelmä elimistössä aktivoituu. Hyytymisen lopputuloksena syntyy trombiinia, joka pilkkoo fibrinogeenistä fibriiniä (1). Trombiinin aktivoima hyytymistekijä XIII stabiloi fibriinisäikeet kovalenttisin ristisidoksin lujittaen fibriiniverkkoa. Fibriinin pintaan kiinnittyy myös plasminogeeni, joka endoteelistä vapautuvan aktivaattorinsa (tPA) avulla muuttuu plasmiiniksi. Plasmiini puolestaan pilkkoo fibriiniä ja verenkiertoon vapautuu hajoamistuotteita, kuten D-dimeeriä. Antiplasmiini huolehtii plasmiiniaktiivisuuden säilymisestä paikallisena.

Normaalisti D-dimeeriä ei ole mitattavissa verenkierrossa. Kirjallisuuden mukaan D-dimeeriä sekä muita fibriinin hajoamistuotteita vapautuu kaikissa

hyytymisaktivaatiota ja fibrinolyysiä kiihdyttävissä tilanteissa. Kirjallisuudessa D-dimeerin puoliintumisaika on 4–36 tuntia; yksilöllinen vaihtelu heijastanee trombiinin muodostuksen ja hajoamisen dynamiikkaa erilaisissa kliinisissä tiloissa. Puoliintumisaika voi olla pidentynyt ainakin munuaisten ja maksan vajaatoiminnassa.

D-dimeeritutkimus (P-FiDD) osoittaa herkästi kiihtynyttä fibriinin muodostusta ja hajoamista. Potilasnäytteessä immunologisesti mitattava antigeeni on yleensä hyvin heterogeeninen, joten tutkimusmenetelmiin liittyy analyttisiä haasteita. Kan-

sainvälistä standardimateriaalia on käytetty pitkään. Eri valmistajien testeissä käytetään keskenään erilaisia monoklonaalisia vasta-aineita ja kalibraattoreita, joten herkkyyksissä ja tulostasoiissa nähdään laboratorioden välillä eroja (2). Etenkin vierilaitteilla (pikatestit) saadaan hyvin vaihtelevia tuloksia.

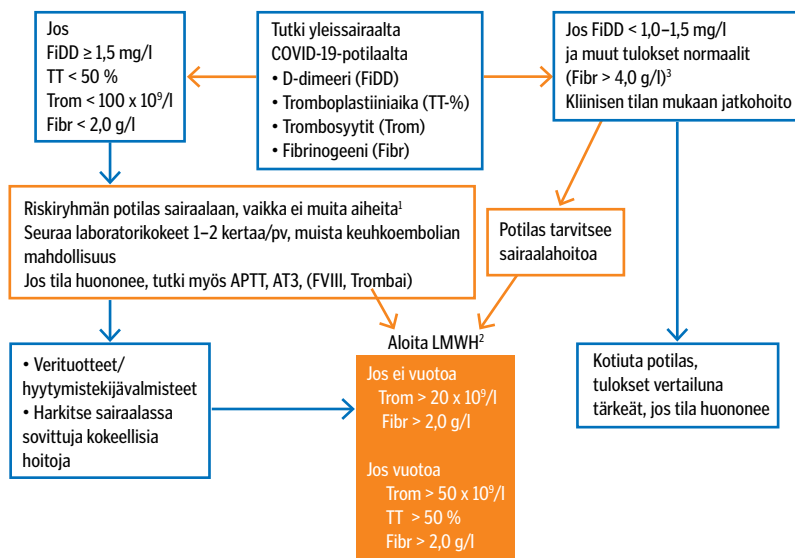
Suurin osa laboratorioista ilmoittaa normaaliksi FiDD-tuloksen < 0,5 FEU mg/l (Fibrinogen Equivalent Units). Kliinisissä tutkimuksissa havaitaan paitsi menetelmästä, myös iästä, sukupuolesta ja raskaudenkestosta riippuvaisia raja-arvoja. Yli 50-vuotiaille ehdotetaan normaalialueen

*Hoitajakson alussa
korkea D-dimeeriarvo
ennustaa
kuolleisuutta.*

Arviointi päivystyksyksikössä potilaan hyyttymishäiriön perusteella

Vaikean COVID-19-infektion riskiryhmään kuuluvat erityisesti sydän- ja verisuonitauti-, immunosuppressio-, diabetes- ja syöpäpotilaat; yli 70 vuoden ikä lisää riskiä. Hyyttymishäiriön tunnistaminen on tarpeen myös laskimo- tai valtimotukoksen tai vaikean verenvuodon sairastaneilla (alle 6 kk).

Mukailtu International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) -suosituksesta (16).



¹ Riskiryhmän potilas otetaan sairaalaan, koska kuolemanriski on merkittävä.

² Pienimolekyylisen hepariinin (enoksapariini tai daltepariini) annos yksilöidään, laskimotukoksen tai keuhkoemboolian mahdollisuus on otettava huomioon. Profylaksin kesto on minimissään 1 kk.

³ Fibrinogeeni nousee normaalisti tulehduksessa, joten sen lasku on patologistista.

ylärajaksi korjattua arvoa 0,01 mg/l x [potilaan ikä] (3).

D-dimeeritutkimus klinikassa

D-dimeeri osoittaa lisääntyneen hyttymisaktiivisuuden ja fibriinin muodostuksen, ja sen taso on suurentunut verisuonitukosten ja mikrotromboosin, vaikeiden infektioiden, sepsiksen, inflammaation, syöpäsairauksien, raskauden, pre-eklampsian, traumausten, leikkauksien ja merkittävien verenvuotojen ja hyttymishäiriöiden yhteydessä. Tasoon vaikuttavat myös tukoksen ikä sekä maksan kautta tapahtuva D-dimeerin eliminoituminen.

Kliinisesti tärkein D-dimeeritutkimuksen käyttöaihe on ollut laskimotukoksen poissulkeminen, yleisimmin syvän laskimotukoksen tai keuhkoemboolian. Koska D-dimeeri on laskimotukok-

sen osoittimena epäspesifinen ja tukosdiagnoosin todennäköisyys on kliininen, tulos tukee diagnostiikkaa (4). D-dimeerin herkkyys ja osuvuus fibriinin muodostuksen ja hajoamisen mittauksessa on yli 90 %, mutta positiivinen ennustearvo laskimotukoksen osoittimena on vain 50 % (5).

Jos laskimotukoksen todennäköisyys on pieni tai enintään kohtalainen, viitealueella oleva FiDD sulkee tukoksen pois 95 %:n todennäköisyydellä. Kohtalaisen vaaran potilailla normaalit D-dimeeri ja kaikututkimus tekevät kuvantamistutkimuksen toistamisen tarpeettomaksi (6). Jos tukoksen todennäköisyys on suuri, kuvantamistutkimukset ovat aiheellisia, vaikka D-dimeeripitoisuus olisi viitealueella.

D-dimeerillä on myös ennustearvo tukoksen uusimisriskin osoittimena. Se

on yhteydessä myös laaja-alaiseen aterotromboottiseen tautiin heijastaen hyttymisaktiivisuutta (7).

Tulehdustilat ja yleistynyt akuutti hyttymishäiriö

D-dimeerin pitoisuus on tyypillisesti suurentunut tulehduksissa ja COVID-19-riskipotilailla, kuten sydän- ja verisuonisairauksissa, diabetesta ja syöpää sairastavilla. Akuutissa COVID-19-taudissa hyttymisaktiivisuus kiihtyy ja sitä arvioimalla voidaan seurata tilan vaikeutta ja hoidon tehoa (kuvio). Hyttymisen paikallinen säätely menetetään disseminoituneessa intravaskulaarisessa koagulaatiossa (DIK), joka kuvastaa inflammaation ja hyttymisen kiihtyvää vuorovaikutusta. Mikrotromboosien ja DIK:n aiheuttamat elinvauriot sekä yleistynyt hemostaasin häiriö heikentävät potilaan tilan nopeasti kriittiseksi.

DIK-diagnosi perustuu monielinvaurioon ja laboratoriotuloksiin: suuri D-dimeeripitoisuus, pienentynyt TT-% (pidentynyt tromboplastiiniaika), trombositopenia ja matala fibrinogeenitaso (8,9) (kuvio) (taulukko). Potilaalla voi olla DIK, vaikka D-dimeeripitoisuus olisi viitearvoalueella: sepsispotilailla matala D-dimeeri-arvo on yhteydessä lisääntyneeseen kuolleisuuteen (10). Tämä kuvastaa fibrinolyysin heikkenemistä, eikä D-dimeeritaso nouse vahvasta hyttymisaktiivisuudesta huolimatta.

D-dimeeri COVID-19-infektiossa

D-dimeeritaso nousee tulehduksissa, ja COVID-19-taudissa pitoisuus on sairaalapotilailla usein yli 0,5 mg/l. Päivystykseen hakeutuneista tehohoitoon joutuneiden potilaiden D-dimeerin lähtötaso oli selvästi korkeampi kuin muilla: mediaani 2,4 mg/l (0,6–14,4 mg/l) vs. 0,5 mg/l (0,3–0,8 mg/l) (11).

Hoitajakson alussa korkea D-dimeeri-arvo on merkittävä kuolleisuutta ennustava markkeri: D-dimeerin ylittäessä 1,0 mg/l kuolleisuus lisääntyi yli 18-kertaiseksi (12). Näillä potilailla D-dimeerin nousu jatkui keskimäärin tasolle 14–42 mg/l (12,13).

Akuutissa hengitysvajausoireyhtymässä (ARDS) inflammaatio aktivoi

hyttymisreitit. Normaalisti kudostekijävälitteinen hyttymisaktivaatio ja fibriinin muodostus paikallisesti keuhkoissa voivat eliminoida taudinaiheuttajia ja suojata nesteen kertymiseltä alveolitiilaan (14). Nouseva D-dimeeritaso ennustaa fataalin ARDS:n ja monielivaurion syntymistä. Myös inflammaatiomarkkeri prokalsitoniini ennusti kuolleisuutta (12). Oletettavasti C-reaktiivinen proteiini (CRP) käyttäytyy samansuuntaisesti.

Hepariinihoito estää hyttymistä ja tulehdusta, joten se voi hyödyttää koronapotilasta ARDS-tilanteessa. Valtaosalle suositellaan pienimolekyylisiä hepariinia tromboosiprofylaksiaksi (14), ellei sille ole vasta-aiheita. Pneumonia voi peittää keuhkoembolian oireita ja jopa neljäosalla tehohoitoon joutuneista potilaista on todettu alaraajan syvä laskimotukos. D-dimeeritasolla 1,5 mg/l oli

95 %:n negatiivinen ennustearvo tukoksen poissulkemisessa näillä potilalla (15). Koronapotilaille (n = 449) varhain annettu pienimolekyylinen hepariini vähensi kuolleisuutta, kun tilaan liittyi sepsiksen laukaisema hyttymishäiriö (13). Profylaksia on syytä jatkaa taudin keston mukaan, vähintäänkin kuukausi.

Hyttymismarkkerit COVID-19-potilaiden seurannassa ja ennusteen arvioinnissa

COVID-19-taudissa jo hoitajakson alussa D-dimeeritason nousu kuvaa inflammaation vaikeusastetta ja ennustaa voimakkaasti kuolleisuutta. Pelkästään D-dimeeritason nousu 3–4-kertaiseksi on aihe sairaalahoitoon (16). D-dimeeri on myös osa DIK-pisteytystä, ja DIK-potilaiden kuolleisuus on 70 %, kun ilman DIK-diagnoosia se on alle 1 % (13).

Hyttymistutkimukset (FiDD, TT-%, trombosyytit, fibrinogeeni) tulee tehdä kriittisesti sairaan potilaan ensiarviossa sekä toistaa seurannassa (kuvio). Kriittisesti sairaan potilaan hoidossa tarvitaan myös muita laboratoriotutkimuksia, sillä mm. lymfopeniaan ja elinlaurioihin viittaaviin markkereihin liittyy huono ennuste (taulukko).

Koronainfektion yhteydessä tai jälkeisurauksena laskimotukos on mahdollinen komplikaatio, kuten vaikeissa infektioidissa yleensäkin. Hyttymistutkimuksia tulee arvioida toistuvasti osana potilaan seuranta ja hoitoa. Tromboosiprofylaksia käytetään tehohoidossa suurennetuina annoksina hyttymistä hillitsemään. Hyttymishäiriöön liittyen vuotokomplikaatiot ovat mahdollisia ja tämän riskin arvioissa myös hyttymistutkimukset auttavat (kuvio). ●

Koronapotilaan tyypillisiä laboratoriolöydöksiä

Tyypilliset laboratoriolöydökset ja yhteys vaikean taudin ja kuoleman riskiin (13,14). Akuutin yleistyneen hyttymishäiriön arvio (DIK-pisteytys) tulee tehdä toistuvasti sairaalapotilaan hoidossa (9). DIK = disseminoinut intravaskulaarinen koagulaatio.

Laboratorio-tutkimus	Suunta	Yhteys vaikeaan tautiin ja kuolleisuuteen: riskin suuruus (OR kuolleisuus)	DIK-pisteytys (yht. > 5 p = DIK)
Kriittiset tutkimukset			
Lymfosyytit, B-Lymf	Lymfopenia varhainen huonon ennusteen merkki	< 0,8 x 10 ⁹ /l: 76 % kuolleilla vs. 26 % selvinneillä	
D-dimeeri, P-FiDD	Varhainen ja jatkuva suureneminen lisää kuoleman riskiä	> 1,0 mg/l lisää kuolleisuutta, huonon ennusteen potilailla OR 20,0, DIK:ssa suurenee	< 0,5 mg/l – 0 p 0,5–5,0 mg/l – 2 p > 5,0 mg/l – 3 p
Tromboplastiiniaika, P-TT (%) (tai INR)	TT-aika pitenee, TT% pienenee (INR-nousu, epäherkkä, varfariinihoidon indikaattori)	13 % kuolleilla vs. 3 % selvinneillä, OR 4,6	> 70 % – 0 p 50–70 % – 1 p < 50 % – 2 p
Fibrinogeeni, P-Fibr	Lähtötaso ei ennusteellinen	Tulehduksessa suurenee, DIK:ssa pienenee	> 1,0 g/l – 0 p ≤ 1,0 g/l – 1p
Trombosyytit, B-Trom	Trombopenia lisää riskiä (toipilailla reaktiivinen trombosytoosi)	Trom < 100 x 10 ⁹ /l: 20 % kuolleilla vs. 1 % selvinneillä	> 100 x 10 ⁹ /l – 0 p 50–100 x 10 ⁹ /l – 1 p < 50 x 10 ⁹ /l – 2 p
Potilaan perussairauksien ja kliinisen tilan mukaan kohdennetusti			
Albumiini, P-Alb	Pienenee; permeabiliteettihäiriö, hyttyminen suonen ulkopuolella johtaa fibroosiin	29,1 g/l kuolleilla vs. 33,6 g/l selvinneillä	
Kreatiniini, P-Krea	Suurenee; munuaistoiminta heikkenee	> 133 µmol/l: 9 % kuolleilla vs. 2 % selvinneillä	
Laktaattidehydrogenaasi, P-LD	Suurenee; kudostuhon ja trombosyyttiaktivaation merkki	> 245 U/l kuolleisuuden riski lisääntyy, OR 45,4	
Troponiini, P-Tnl tai P-TnT	Voi suureta; neljäosalla sydämen vajaatoiminta ja paheneva mikrotromboosi	Korkea taso suuri kuolemanriski, OR 80,1 Tnl > 28 ng/l: 46 % kuolleilla vs. 1 % selvinneillä	
Ferritiini, P-Ferriit	Suureneminen liittyy inflammaation vaikeuteen; hemofagosytoosi, hypofibrinogemia.	> 300 µg/l lisää kuolleisuutta OR 9,1 1 435 µg/l kuolleilla vs 503 µg/l selvinneillä	

LOTTA JOUTSI-KORHONEN

dosentti, kliinisen kemian erikoislääkäri, ylilääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus, HUSLAB, Kliininen kemia ja hematologia

TUUKKA HELIN

LT, kliinisen kemian erikoislääkäri, erikoislääkäri ja kliininen opettaja
HUS Diagnostiikkakeskus, HUSLAB, Kliininen kemia ja hematologia, Hyytymishäiriöyksikkö ja Helsingin yliopisto, kliininen kemia

RIITTA LASSILA

hyttymissairauksien professori, sisätautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Helsingin yliopisto, Research Program on Systems Oncology ja HUS, Syöpäkeskus, Hyytymishäiriöyksikkö

SIDONNAISUUDET

Lotta Joutsi-Korhonen, Tuukka Helin, Riitta Lassila: Ei sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113:2878–87.
- 2 Dempfle CE. D-dimer: Standardization versus harmonization. *Thromb Haemost* 2006;95:399–400.
- 3 Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL ym. Diagnostic accuracy of conventional of age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:1–13.
- 4 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimian ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Laskimotukos ja keuhkoembolia. Käypä hoito -suositus, päivitetty 16.12.2016. www.kaypahoito.fi
- 5 Soto MJ, Grau E, Gadelha T ym. Clinical significance of a negative D-dimer level in patients with confirmed venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2011;9:407–10.
- 6 Wells PS, Anderson DR, Rodger M ym. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227–35.
- 7 Lassila R, Peltonen S, Lepäntalo M ym. The severity of atherosclerosis is associated with fibrinogen and degradation of cross-linked fibrin. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1738–42.
- 8 Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK ym.; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327–30.
- 9 Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007;5:604–6.
- 10 Semeraro F, Ammollo CT, Caironi P ym. Low D-dimer levels in sepsis: Good or bad? *Thromb Res* 2019;174:13–5.
- 11 Huang C, Wang Y, Li X ym. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
- 12 Zhou F, Yu T, Du R ym. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
- 13 Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–7.
- 14 Camprubi-Rimblas M, Tantiya N, Bingué J ym. Anticoagulant therapy in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med* 2018;6:36.
- 15 Cui S, Chen S, Li X ym. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, verkossa 9.4.2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
- 16 Thachil J, Tang N, Gando S ym. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*, verkossa 25.3.2020. doi.org/10.1111/jth.14810



Oikea vastaus
sivulla 1068

Hydroksiklorokiinia COVID-19-potilaille?

Marseillemainen tutkimusryhmä on selvittänyt hydroksiklorokiinin vaikutusta potilaan SARS-CoV-2-löydökseen kuusipäiväisen hoidon jälkeen (1). Tutkimukseen valittiin positiivisen koronatestituloksen antaneita oireettomia henkilöitä sekä ylä- tai alahengitystieinfektion oireita omaavia potilaita.

Aktiivihoidohtaan valikoitui 26 potilasta, ja heille valittiin verrokeiksi potilaita, joille tutkimuslääke oli vasta-aiheinen tai jotka kieltäytyivät tutkimushoidosta. Verrokeista osa oli naapurisairaaloista; yhteensä ryhmään saatiin 16 potilasta.

Kuusipäiväiseksi suunniteltu klorokiinihoito jouduttiin keskeyttämään kuudelta potilaalta. Yksi potilas kuoli

kolmantena päivänä ja kolme joutui teho-osastolle, jolloin klorokiinihoitoa ei voitu jatkaa. Yksi potilas keskeytti hoidon klorokiinin aiheuttaman pahoinvoinnin vuoksi, ja yksi poistui sairaalasta ennenaikaisesti. Näin ollen virustestitulokset 6. päivänä raportoitiin 20 potilaalta.

Verrokkiryhmästä ei jäänyt pois yhtään 16 potilaasta. Viideltä potilaalta tosin jäi ottamatta testi 6. päivänä, mutta heidät tulkittiin aiempien päivien tulosten perusteella viruspositiiviksi.

Ero ryhmien välillä oli selvä hydroksiklorokiinin hyväksi. Hoitoryhmän potilaista 70 % oli virologisesti parantuneita, vertailuryhmän potilaista vain 12 %. Ero oli tilastollisesti erittäin merkitsevä ($p = 0,001$).

Minkä päätelmän tekisit tutkimuksesta?

A) Tulokset ovat erittäin lupaavia. Hyvin mahdollista, että kyseessä on yksi suurimmista edistysaskeleista lääketieteen historiassa. Hoito on otettava viivytyksettä käyttöön.

B) Lääkettä voidaan käyttää hätätilanteessa, jos muuta tutkimuslääkettä ei ole saatavilla.

C) Kyseessä on anekdotaalinen havainto. Tarvitsemme kunnan tutkimuksen.

D) Tutkimus on kelvoton, vaikka se onkin läpäissyt arvostetun lehden arviointiprosessin. Tiedeyhteisön pitäisi jättää se huomiotta.

TIMO MUHONEN
timo.muhonen@mediexpert.fi

ALEKSI REITO
aleksi@reito.fi

KIRJALLISUUTTA

- 1 Gautret P, Lagier JC, Parola P ym. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 20.3.2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>