

**VON WILLEBRANDIN TAUTI: MUUTTUNEIDEN DIAGNOOSIKRI-
TEEREIDEN VAIKUTUS POTILASMÄÄRÄÄN**

Timo Honkonen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Joulukuu 2016

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

HONKONEN TIMO: von Willebrandin tauti: muuttuneiden diagnoosikriteereiden vaikutus potilasmäärään

Syventävien opintojen opinnäytetyö, 24 sivua.
Ohjaajat: Outi Laine, Marjatta Sinisalo

Joulukuu 2016

Avainsanat: von Willebrandin tauti, von Willebrand disease, vWD, vWFRCo, vWF

Tyypin 1 von Willebrandin taudin (vWD) diagnostiset kriteerit ovat viime aikoina tiukentuneet. Raportin tarkoitus oli selvittää uusien diagnostisten kriteerien vaikutusta 90 TAYS:n sisätautipoliklinikalla vuosina 2012–2013 käyneen vWD-potilaan diagnoosiin. Lisäksi selvitettiin potilaiden vuoto-oireiden ja potilaille annettujen hyytymiseen vaikuttavien lääkkeiden määriä. Raporttia varten analysoitiin retrospektiivisesti potilasasiakirjamerkinnät ja laboratoriotulokset.

Ainoastaan 8,5 %:lla tyypin 1 vWD-potilaista nykyiset diagnostiset kriteerit täyttyivät. Vain 11 %:lla potilaista oli vuoto-oireisto kuvattu systemaattisesti. Vuoto-oirepisteityksessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa eri vWD-tyyppien välillä ($p=0,060$). Suvussa esiintyvä vuototaipumus kävi ilmi 36 %:lla potilaista. Potilaiden vuoto-oireistolla ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta heidän saamiinsa hyytymiseen vaikuttaviin lääkehoitoihin. Tyypin 2 ja 3 potilaat olivat saaneet suhteellisesti enemmän von Willebrand tekijäkorvikkeita kuin tyypin 1 potilaat.

Raportin perusteella useilla aiemmin diagnosoiduilla vWD tyypin 1 potilailla ei tautia nykykäsityksen mukaan ole. Nykyisten diagnostisten kriteerien vaatima suvussa esiintyvä vuototaipumus ja potilaan oma vuoto-oireisto tulisi selvittää ja kirjata aiempaa tarkemmin vuoto-oireiselta potilaalta.

SISÄLLYSLUETTELO

1	Johdanto.....	1
2	Kirjallisuuskatsaus	2
2.1	von Willebrandin tekijä	3
2.2	Tyypit.....	3
2.2.1	Tyyppi 1	4
2.2.2	Tyyppi 3	5
2.2.3	Tyyppi 2.....	5
2.3	Diagnostiikka	6
2.4	Vuoto-oirepisteytys.....	7
3	Aineisto ja menetelmät	7
3.1	Aineisto.....	7
3.2	Poissulkukriteerit	7
3.3	Tilastolliset menetelmät.....	8
3.3.1	Diagnoosin testaukset	9
3.3.2	Vuoto-oireet.....	9
3.3.3	Lääkinnälliset hoidot.....	10
4	Tulokset	10
4.1.1	Diagnoosianalyysit.....	10
4.1.2	Vuoto-oireanalyysit ja vWFRCo-aktiivisuusmittaukset.....	12
4.1.3	Lääkehoito	14
4.1.4	Sukuanamneesi.....	17
5	Pohdinta.....	18
	Viitteet.....	21
	Liite 1: Vuoto-oirepisteytys.....	22

1 JOHDANTO

von Willebrandin tauti (von Willebrand disease, vWD, ICD-10-tautiluokka D68.0) on yleisin verenvuotosairauksista ja taudin esiintyvyydeksi on arvioitu n. 1:1000 (1). Myös korkeampia esiintyvyyksilukuja on esitetty (2). vWD aiheutuu hyytymistäpahtumassa oleellisen von Willebrandin tekijän (von Willebrand factor, vWF) alentuneista pitoisuuksista (tyyppi 1), puutteesta (tyyppi 3) tai toiminnan vajauksesta (tyyppi 2) (1). Taudin diagnostiset kriteerit ovat viime aikoina tarkentuneet ja tyyppin 1 taudin uudelleen arviointi on käynnissä. Tämä tarkoittaa sitä, että osalla aikaisemman diagnoosin saaneista potilaista ei nykykriteerien mukaan ole von Willebrandin tautia.

Nykyhetkellä vWD-diagnoosi perustuu kolmeen pääkriteeriin:

- potilaalla tulee olla merkittävää verenvuototaipumusta tai hyytymisongelmia,
- potilaan suvussa tulee olla joko diagnosoitu vWD tai merkittävää verenvuototaipumusta – paitsi resessiivisesti periytyvissä alatyypeissä, ja
- vWF:n pitoisuuksien tulee olla merkittävän matalat ($P\text{-vWFRCo} < 0,35 \text{ kIU/l}$).

Diagnoosiin vaaditaan kaikkien edellä mainittujen ehtojen täyttymistä. Lisäksi tyyppin 1 vWD-potilailla tulee olla laboratoriomittauksin todennettu vWFRCo/vWF-Ag –suhde korkeampi kuin 0,70.

Menetelmää, jolla vuoto-oire tai hyytymisongelma todennetaan, ei kriteereihin sisälly. Apuna voidaan käyttää esimerkiksi vuoto-oirekyselyä (bleeding score, BS) (3), joka pisteyttää erilaiset vuodot niiden ilmaantumisen ja vaatineen hoidon mukaan. BS pisteyttää vuodot nenästä, iholta, pienistä haavoista, suuontelosta, ruoansulatuskanavasta, hampaan poistosta, leikkauksesta, kuukautisista, synnytyksistä, lihaksista, nivelistä ja aivoista pistein -1–4. Jokaisesta kohdasta ei ole mahdollista saada kaikkia pistearvoja. BS:n teoreettinen minimiarvo on -3 ja maksimiarvo 45. Pisteytys on esitetty liitteessä 1.

vWD tyypeistä tyypit 1, 2B ja 2M ovat autosomaalisesti dominantisti periytyviä ja tyypit 2N ja 3 ovat autosomaalisesti resessiivisesti periytyviä. Tyypistä 2A on sekä resessiivisesti että dominantisti autosomissa periytyvä muoto. (2). Geenivirheitä taudin taustalla on useita ja vuoto-oireiden vaikeus vaihtelee potilaiden välillä

(2, 4). Eriasteisten vuototaipumusten esiintymisen ja suvussa esiintyvien vuototaipumusten kirjaamattomuuden takia tyyppin 1 vWD:n diagnoosi saattaa ajoittain olla haasteellista (4).

Normaalialueella olevilla vWFRCO-aktiivisuuksilla ei ole merkitystä tyyppin 1 vWD-diagnostiikassa. Ainoastaan poikkeavan matalilla vWFRCO-aktiivisuuksilla ja korkeilla vWFRCO/vWF-Ag –suhteilla on diagnostista merkitystä. vWFRCO-aktiivisuuteen liittyy fysiologista vaihtelua. vWFRCO-aktiivisuus myös nousee stressitilanteissa ja esimerkiksi raskauden aikana (5).

vWD:n vuoto-oireiden hoitoon käytössä olevia hyytymistä edistäviä valmisteita ovat: desmopressiini (vasopressiinin analogi), traneksaamihappo sekä vWF/FIII –korvikkeet. Desmopressiini lisää tekijä VIII:n ja vWF:n pitoisuuksia veressä. Traneksaamihappo estää plaminogeeniaktivaattorin toimintaa heikentämällä plasminogeenin tarttumista fibriiniin, jolloin hyytymien hajoaminen vähenee. vWF/FVIII –korvikkeita ovat: Haemate (vWF ja FVIII), Wilate (vWF ja FVIII) ja Wilfactin (pelkkä vWF).

Tämän raportin tarkoituksena on selvittää, kuinka suurella osalla potilaista nykyiset diagnostiset kriteerit eivät täyty. Lisäksi tarkoituksena on selvittää vWD-diagnosoitujen potilaiden vuoto-oireistoa ja potilaiden saamaa hyytymiseen vaikuttavaa lääkehoitoa.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

vWD on yleisin periytyvistä verenvuotosairauksista (5, 2, 6). Tauti aiheutuu hyytymisessä olennaisen vWF:n kvantitatiivisista tai kvalitatiivisista häiriöistä (5, 2, 6). Taudin esiintymisestä on esitetty erilaisia arvioita. Tyypillisesti esiintyvyydeksi arvioidaan n. 1/1000 (1). Kuitenkin myös korkeampia esiintyvyyksilukuja on julkaistu esitetty (2), matalia vWF-tasoja esiintyy jopa 1 %:lla väestöstä (5). Taudin diagnostiset kriteerit ovat lähivuosina tiukentuneet (3). Tiukentuneilla kriteereillä on arveltu olevan vaikutusta potilasmääriin (2). Taudin kuvasi ensimmäisenä ahvenanmaalaisessa suvussa Erik von Willebrand, jonka mukaan tauti on saanut nimensä (5). Toisin kuin X-kromosomissa periytyvä hemofilia, vWD periytyy autosomaalisesti ja vaikuttaa siksi sekä miehiin että naisiin (5, 7). Lievissä tautimuodoissa naisten oireilu on voimakkaampaa kuin miesten (5, 7).

2.1 von Willebrandin tekijä

Endoteelisolut ja megakaryosyytit tuottavat vWF:a, joka on suuri multimeerinen glykoproteiini (5, 2). vWF-geeni sijaitsee kromosomissa 12 (5). vWF toimii akuutin faasin proteiinina ja sen pitoisuus ja aktiivisuus nousevat mm. raskauden, tulehduksen, stressin ja tupakoinnin vaikutuksesta (5). Tekijällä on merkittävä vaikutus verenvuodon tyrehtyttämisessä. vWF välittää verihutaleiden adheesion vaurioituneen endoteelin alta paljastuvaan kollageeniin ja osallistuu näin primaarisen veritulpan muodostamiseen (5, 2, 6). vWF toimii myös hyytymistekijää VIII (FVIII) suojaavana proteiinina verenkierron siten, että aktivoitu proteiini C ei pilko FVIII sen ollessa sitoutuneena tekijään (5, 6). Vakavampiin tautimuotoihin liittyy siksi myös alentunut FVIII-pitoisuus (5, 2).

2.2 Tyypit

vWD:sta voidaan laboriodiagnostisesti erottaa kolme päätyyppiä (5, 2, 6). vWF:n kvantitatiiviseen puutokseen johtavat tyypin 3 (vWD3) ja 1 (vWD1) taudit. Tyypin 2 (vWD2) tauti aiheutuu kvalitatiivisesta häiriöstä (3, 5, 6, 2). Tyypin 3 tauti aiheutuu von Willebrandin tekijää koodaavan geenin toimimattomuudesta ja vWF:n täydellisestä tai lähes täydellisestä puutoksesta (3, 5, 6, 2). Tyypin 1 taudissa vWF on rakenteellisesti ja toiminnallisesti normaali, mutta sen aktiivisuus ja pitoisuus ovat pienentyneet (3, 5, 6, 2). Tyypin 2 taudissa vWF on mitattavissa, mutta se on rakenteellisesti ja toiminnallisesti poikkeava. Tyypin 2 taudista on erotettavissa useita alatyyppejä.

vWD1, vWD2A, vWD2B ja vWD2M periytyvät autosomissa vallitsevina (5, 2). vWD2A:sta on olemassa myös resessiivisesti periytyvä muoto (2). vWD2N ja vWD3 periytyvät autosomissa resessiivisenä (5, 2).

Tyypin 2 ja 3 potilaiden vuoto-oireet ovat vaikeampia ja jopa henkeä uhkaavia. Vuodot kohdistuvat ihon ja limakalvon lisäksi myös pehmytkudoksiin, kuten niveliin ja lihaksiin (5, 3). Oireet tulevat usein esille jo lapsuudessa lievienkin vammojen yhteydessä (5). Koska vuoto-oireistot ovat voimakkaampia kuin tyypin 1 taudissa, ovat tyypin 2 ja 3 taudit paremmin tunnistetut. Tyypin 2N taudissa esiintyy tyypillisiä FVIII matalasta tasosta johtuvia vuotoja kuten nivelvuotoja (5).

Tauti voi aiheutua myös hankinnallisista syistä (5). Tällaisia hankinnallisia tiloja ovat esimerkiksi vWF:n autovasta-aineet, adsorptio kasvaimen tai verihiutaleiden pintaan tai proteolyttinen vWF:n häviäminen (5).

2.2.1 Tyypin 1

Tyypin 1 vWD on tautityypeistä yleisin (n. 70 % tautitapauksista) (3, 5, 2, 6). Taudin kuva on tyypillisesti lievä, minkä takia diagnostiikka monesti viivästyy tai jää tekemättä (5, 2). vWD1 on tautityypeistä myös vaikeimmin diagnosoitava (2). Tyypillisiä vuoto-oireita tyypin 1 taudissa ovat limakalvo- ja ihoverenvuodot, kuten nenäverenvuoto, mustelmataipumus ja menorragia sekä toimenpiteisiin (hampaanpoisto, pienet kirurgiset toimenpiteet) että synnytykseen liittyvät jälkivuodot (5, 3, 2). Oirekuva vaihtelee yksilönkin kohdalla ajallisesti (6, 5). Samoin laboratoriotestit mitattavat von Willebrandin tekijän ristosestiiniaktiivisuus (vWFRCo) ja vWF-antigeenin (vWF-Ag) pitoisuus vaihtelevat (5). vWF-tasoihin vaikuttavat taudin lisäksi myös muut tekijät: ABO-veriryhmä, etnisyys ja vWF:n toimintaa muokkaavat geenit (6). Urheilu ja stressi nostavat vWF-tasoa, samoin tupakointi ja tulehdusprosessit (6, 5). O-veriryhmä on liitetty matalampiin vWF-tasoihin ja voimakkaampiin vuoto-oireisiin (5) kuin muut ABO-luokituksen veriryhmät. Vastaavasti AB-veriryhmällä vuoto-oireita esiintyy vähemmän (5).

Raskaus nostaa vWF-tasoa, minkä pitäisi pienentää synnytykseen liittyvän jälkivuodon esiintymistä (5). Erään katsausartikkelin mukaan kuitenkin 25 %:lla vWD:a sairastavista naisista ilmenee synnytykseen liittyvää sekundaarista jälkivuotoa (>24 tunnin kuluttua synnytyksestä ilmenevä vuoto) (7). Kyseisessä katsausartikkelissa ei ole eritelty, kuinka suurella osalla potilaista on tyypin 1 tauti. Synnä jälkivuotojen ilmaantumiseen saattaa olla nopea vWF-tasojen putoaminen synnytyksen jälkeen (5).

Tyypin 1 taudissa sekä vWFRCo-aktiivisuus että vWF-Ag-pitoisuus ovat pienentyneet (3, 5, 2, 6). Niiden välinen suhde vWFRCo/vWF-Ag on kuitenkin normaali (>0,70) (3, 6). FVIII saattaa olla normaali tai lievästi alentunut (6). Diagnoosiin vaaditaan nykyisin kolmen pääkriteerin täyttymistä (3):

- potilaalla tulee olla merkittävää verenvuototaipumusta tai hyytymisongelmia,
- potilaan suvussa tulee olla joko diagnosoitu vWD tai merkittävää verenvuototaipumusta ja
- vWF-tasojen tulee olla merkittävän matalat (vWFRCo < 0,35 kIU/l).

Lisäksi vaaditaan normaali vWFRCo/vWF-Ag –suhde (3). vWFRCo-aktiivisuuden raja-arvosta on esitetty useita ehdotuksia väillä 0,20-0,40 kIU/l (6). Nykyiset diagnostiset kriteerit Suomessa pohjautuvat Nordic Hemophilia Council esittämään raja-arvoon 0,35 kIU/l. Mikäli FVIII-pitoisuus on matalampi kuin vWF-Ag-pitoisuus tulisi vWD2N-tautityyppi poissulkea (6). vWD1:n kohdalla genotyypin testauksesta ei ole hyötyä diagnostiikan kannalta (6). Tämä johtuu siitä, että mutaatiot vWF-geenissä saattavat sijaita koko geenin alueella eikä kaikkia mutaatioita tunneta (6). Mutaation löytyminen on todennäköistä vasta kun vWF-tasot ovat alle 30 U/dL (6). Lievissä tautitapauksissa mutaatiota ei yleensä löydetä ja on epäselvää, onko kyseessä vWD vai vain alentuneet vWF-pitoisuudet (6). Laboratoriodiagnostiikan haasteellisuudesta johtuen uudistuneet diagnostiset kriteerit vaativatkin vuoto-oireen ilmenemisen sekä potilaalla että hänen suvussaan (6).

2.2.2 Tyyppi 3

Tyypin 3 tauti on tautimuodoista vakavin ja siihen liittyy merkittävä vuototaipumus. Vuotoja ilmenee ihon ja limakalvon lisäksi myös pehmytkudoksissa (5, 6). Vuodot saattavat olla henkeä uhkaavia (5). vWD3:ssa mutaatioita voi olla koko vWF:a koodaavan geenin alueella (5, 6, 2). Osa potilaista on kaksoisheterosygootteja eli he ovat perineet kummaltakin vanhemmaltaan erilaisen viallisen vWF-geenin (5). vWD3 voi aiheutua useista erilaisista mutaatioista, eikä genotyypitys ole diagnostiikan kannalta käyttökelpoinen tai vaadittu (2, 6). Genotyypityksestä saattaa kuitenkin olla hyötyä prenataalitestauksessa (6). Diagnoosi pohjautuu mittaamattoman mataliin vWFRCo-aktiivisuuteen ja vWF-Ag-pitoisuuteen yhdistettynä hyvin matalaan FVIII-pitoisuuteen (6).

2.2.3 Tyyppi 2

Tyypin 2 taudista on sekä vallitsevana että peittyvänä periytyviä alatyyppejä. vWD2A, vWD2B ja vWD2M periytyvät autosomissa vallitsevina ja vWD2N sekä osa vWD2A-tapauksista peittyvänä (5, 2). Tyyppiä karakterisoi osittain madaltunut vWF-aktiiviteetti; joko vWF:n sitoutuminen verihiutaleisiin, FVIII:aan tai kollageeniin on heikentynyt (6). Tautimuodossa vuoto-oireet ovat yleensä vakavampia kuin tyypin 1 taudissa (6, 5).

Tyypin 2A taudissa vWF:n multimeerien synteesi on häiriintynyt, tällöin vWF-multimeerit ovat alttiita proteolyttiselle hajoamiselle (5, 2, 6). Tyypissä multimeerijakauma on poikkeava (6, 5). Tyypin 2B taudissa epänormaalin vWF:n sitoutuminen GPIb-verihiutalereseptoriin on herkistynyt (lisääntynyt vWF -platelet binding, vWF-PB). Tämä johtaa suurten multimeerien nopeaan poistumiseen verenkierrosta. Verihiutaleiden poistuminen saattaa aiheuttaa myös trombosytopeniaa (6). Sekä tyypin 2A että 2B tautimuotoihin liittyy alentunut vWFRCo/vWF-Ag -suhde (6). Tyypin erottaminen toisistaan on hoidon kannalta olennaista, koska tyypin 2A tautiin voidaan käyttää hoitona desmopressiinia, jota ei kuitenkaan tyypin 2B tautiin käytetä (5, 6). Tyypin 2B taudissa vWF-PB ja LD-RIPA (low-dose ristocetin-induced platelet aggregation) ovat suurentuneet (6). Genotyyppityksestä saattaa olla apua sekä tyypin 2A että 2B diagnosoimisessa (6).

Tyypin 2M taudissa vWF:n sitoutuminen GP1b-verihiutalereseptoriin on heikentynyt (5). Kollageeniin sitoutuminen (von Willebrand factor collagen binding, vWF-CB) saattaa olla poikkeavaa (6). Multimeerijakauma on normaali (8, 6). Genotyyppityksestä saattaa olla apua diagnostiikassa, mutta varmaan diagnosiin sillä ei päästä (6).

Tyypin 2N tauti on autosomissa resessiivisesti periytyvä. Tauti aiheutuu FVIII:n sitoutumiskohdan pistemutaatiosta (5). Mutaatio aiheuttaa alentuneen FVIII-tason ja voi kliinisen kuvan perusteella sekoittaa hemofilia A:han (5, 6). Yhden vWD2N-geenin ja esim. toisen vWD1-geenin yhdistelmästä oireena voi alentuneen FVIII-tason lisäksi olla madaltuneet vWFRCo-aktiivisuus ja vWF-Ag-pitoisuus (6).

2.3 Diagnostiikka

Aikaisemmin normaalia matalammat vWF-aktiivisuudet ja -pitoisuudet ovat riittäneet diagnosiin. Nykyisin vaaditaan toistetusti madaltuneen vWFRCo-aktiivisuuden lisäksi vuoto-oire ja vuoto-oireiston tai hyytymishäiriön esiintyminen suvussa (3, 2). Diagnostisten kriteerien tiukentamisen seurauksena terveille potilaille ei aseteta vWD-diagnosia matalien vWF -pitoisuuksien tai -aktiivisuuksien perusteella (2). Toisaalta vWD:n lievästä muodosta kärsiviä jää diagnosoimatta johtuen henkilökohtaisten ja suvussa esiintyvien vuoto-oireiden puutteellisesta dokumentoinnista (2).

2.4 Vuoto-oirepisteytys

Vuoto-oirepisteytyksiä (bleeding score, BS) on kehitetty, jotta verenvuoto-oireista tai hyytymishäiriöistä kärsivien potilaiden oireista saataisiin objektiivisempi ja mahdollisesti vertailukelpoisempi kuva (9, 3). Pisteytykset keräävät tietoa potilaan vuoto-oireiden vakavuudesta ja laajuudesta ja luovat oireiden pohjalta summapisteytyksen kuvaamaan potilaan vuoto-oireen vaikeutta (9). Lievien vuoto-oireiden ilmeneminen sekä terveillä että lievistä verenvuototaudeista kärsivillä tekee pisteytyksen ongelmalliseksi (9). Toinen ongelma BS:n laskemisessa kohdistuu lapsiin. Lapsilla tautihistoria ja mahdollisten vuotojen variaatio ovat vähäisempiä kuin aikuisilla; lapsilla on suhteellisesti vähemmän leikkauksia, hampaanpoistoja, kuukautisia ja synnytyksiä kuin aikuisilla (9), joten vuotojen määrä jää näiltä osin vähäisemmäksi. Lasten kohdalla erillisen pisteytyksen käyttö saattaisi olla suositeltavaa (9). BS:n kasvu on yhdistetty suurempaan vWD:n todennäköisyyteen (3).

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Aineisto

Aineistoksi kerättiin kahden vuoden (2012–2013) välisenä aikana TAYS:n sisätautipoliklinikalla vWD-diagnoosilla esiintyneiden potilaiden potilasasiakirjat. Yhteensä näitä potilasasiakirjoja kertyi 90 kappaletta. Potilasasiakirjoja seurattiin diagnoosivaiheesta toukokuulle 2015.

3.2 Poissulkukriteerit

Kerätyistä 90:stä potilastapauksesta seitsemän (8 %) potilasta poissuljettiin kaikista analyyseistä, koska potilailla ei ollut toukokuulla 2015 voimassa olevaa vWD-diagnoosia. Näistä seitsemästä potilastapauksesta kaksi

paljastui muuksi verenvuototaipumukseksi kuin vWD:ksi. Neljälle potilaalle oli asetettu vWD:n diagnosikoodi epäilyvaiheessa ennen diagnoosin varmistusta ja myöhemmin oli todettu, ettei potilailla ollut vWD:a. Yhdeltä potilaalta ei ollut käytössä ainoatakaan vWFRCo-aktiivisuusmittausta ja ainoa FVIII arvo oli normaaliarvo raskausajalta. Lisäksi potilaalla ei potilasasiakirjojen perusteella ollut vuototaipumusta eikä näin ollen von Willebrandin tautiakaan.

Puutteellisesti tiedossa olevien laboratorioarvojen takia aineistoista jouduttiin vWD:n diagnostiikkaa koskevista analyyseistä poissulkemaan 18 potilasta. Näiltä potilailta ei oltu joko mitattu riittävää määrää vWFRCo-aktiivisuuksia tai nämä arvot eivät muusta syystä olleet näkyvissä Tamlabin tietokannoissa eivätkä käyneet ilmi potilasasiakirjamerkinnöistä. Vuoto-oireita ja potilaiden saamia lääkkeitä koskeviin analyyseihin nämä potilaat kuitenkin kelpuutettiin.

Suvussa esiintyvät vuototaipumukset ja vWD olivat puutteellisesti tiedossa suurelta osalta potilaista. Puutteellisen sukuanamneesin takia potilaita ei kuitenkaan suljettu pois analyyseistä. Poissuljettujen potilastapausten jälkeen käyttöön jäi 65 potilastapausta. Näistä 65 potilaasta naisia oli 55 (85 %) ja miehiä 10 (15 %). Keski-ikä oli 44, mediaani 42 ja keski-ikä keskijajonta 20 vuotta. Nuorin potilas oli 3-vuotias ja iäkkäin 84-vuotias. Tyypin 1 vWD oli 54:llä (83 %), tyypin 2 yhdeksällä (14 %) ja tyypin 3 kahdella (3 %) potilaalla.

3.3 Tilastolliset menetelmät

Tilastolliset analyysit suoritettiin SPSS-ohjelmistolla. Alle 0,05 p-arvoja pidettiin tilastollisesti merkitsevinä.

Analyysit toteutettiin kahdessa osassa. Vuoto-oiretta koskeviin analyyseihin otettiin mukaan 83 potilasta, joilla oli toukokuulla 2015 voimassa oleva vWD-diagnosi. Näistä potilaista yksi jäi analyysien ulkopuolelle, sillä potilaskertomuksesta ei löytynyt lainkaan tietoa vuoto-oireista eikä vuoto-oirepisteytystä pystytty laskemaan. vWD:n diagnoosin tarkistukseen liittyvät analyysit tehtiin potilaille, joilla oli voimassa olevan tyypin 1 diagnoosin lisäksi riittävä määrä (vähintään kaksi) vWFRCo-aktiivisuusmittauksia. Näitä potilaita oli 65.

3.3.1 Diagnoosin testaukset

Tyypin 2 ja 3 potilaiden diagnoosin testausta varten selvitettiin, kuinka monella potilaalla oli vähintään kahteen kertaan mitattu matala vWFRCo-aktiivisuus. Tyypin 1 potilaille suoritettiin erillinen analyysi. Analyysiin otettiin mukaan ne potilaat, joilla oli vähintään kahteen otteeseen mitattu vWFRCo-aktiivisuus (54 potilasta). Näiden potilaiden jakautuminen sukupuolen ja iän mukaan selvitettiin. Laskettiin iän keskiarvo, mediaani ja keskiarvon keskihajonta. Vuoto-oirepisteetyksen (BS) keskiarvo, mediaani ja keskiarvon keskihajonta laskettiin ja keskiarvon normaalijakautuneisuus testattiin Kolmogoro-Smirnov ja Shapiro-Wilk –testeillä.

Tyypin 1 potilaiden matalien vWFRCo-aktiivisuuksien esiintyvyys tilastoitiin ja määritettiin, kuinka suurella osalla potilaista diagnostiset kriteerit matalien vWFRCo-aktiivisuuksien suhteen toteutuivat. Myös diagnostiset kriteerit täyttävät korkeat vWFRCo/vWFAg -suhteet tilastoitiin ja tarkistettiin diagnostiikkaan vaadittavien korkeiden suhdelukujen esiintyvyys. Kaikkien diagnostisten kriteerien täyttäneiden tyypin 1 vWD potilaiden osuus kaikista analyyseihin mukaan otetuista tyypin 1 vWD-potilaista laskettiin. Tarkistettiin vielä näiden potilaiden BS:n jakautuminen ja vuoto-oireiden esiintyminen suvussa.

Laskettiin kuinka suurella osalla tyypin 1 vWD-potilaista, joilla oli vähintään kaksi vWFRCo-aktiivisuusmitausta, oli potilaskertomukseen kirjattu tieto suvussa esiintyvistä vuototaipumuksista tai vWD:sta.

3.3.2 Vuoto-oireet

BS:n keskiarvo, mediaani ja keskiarvon keskihajonta laskettiin vWD-tyypeittäin ja keskiarvon erojen tilastollinen merkittävyys tyyppien välillä testattiin Kruskal-Wallis testillä. Myös vWDRCo-aktiivisuusmittausten lukumäärän keskiarvo, mediaani ja keskiarvon keskihajonta eri vWD-tyypeittäin laskettiin ja keskiarvon eron tilastollinen merkitsevyys tyyppien välillä testattiin Kruskal-Wallis testillä.

BS:n ja vWFRCo-aktiivisuusmittausten lukumäärän välinen korrelaatio selvitettiin Spearmanin korrelaatio-testillä. Tämä analyysi tehtiin kaikille vWD-tyypeille yhtenäisenä.

3.3.3 Lääkinnälliset hoidot

Potilaat jaettiin ryhmiin sen mukaan millaisia lääkinällisiä hoitoja he olivat vuoto-oireisiin saaneet (Taulukko 1). BS:n ja saatujen lääkinällisten hoitojen välistä yhteyttä selvitettiin laskemalla BS:n keskiarvo, mediaani ja keskiarvon keskihajonta eri lääkintäryhmittäin. BS:n ryhmien välisen eron tilastollinen merkitsevyys selvitetiin Kruskal-Wallis testillä. vWD:n tyyppin ja saatujen lääkinällisten hoitojen välistä yhteyttä tutkittiin ristiin taulukoimalla ja merkitsevyys tarkistettiin khiin neliö -testillä. Selvitettiin myös, kuinka moni tyyppin 1 vWD-potilas oli saanut substituutiohoitoa (vWF/FVIII-korvikkeita) (luokat 3 ja 5).

Taulukko 1: Potilaiden jaottelu luokkiin sen mukaan, millaisia lääkinällisiä hoitoja he olivat saaneet.

Potilaan saamat valmisteet	Luokan numero
Ei lääkitystä	0
Desmopressiini	1
Traneksaamihappo	2
Substituutti	3
Desmopressiini ja traneksaamihappo	4
Substituutti ja desmopressiini tai traneksaamihappo	5

4 TULOKSET

4.1.1 Diagnoosianalyysit

Diagnoosin tarkistamista koskevista analyyseistä poissuljettiin liian vähäisten vWFRCo-aktiivisuusmittausten takia 18 potilasta. Analyysiin jäi 65 potilasta, joista 54 (83 %) oli tyyppin 1, yhdeksän (14 %) tyyppin 2 ja kaksi (3 %) tyyppin 3 potilaita.

Tyyppin 2 ja 3 vWD-potilaiden diagnoosi vaatii vähintään kaksi matalaa vWFRCo-aktiivisuusmittausta, merkittävän vuototaipumuksen ja suvussa todetun vuototaipumuksen tai vWD:n. Vähintään kaksi matalaa

vWFRCo-aktiivisuusmittausta oli tyyppin 2 potilaista kahdeksalla (89 %) ja tyyppin 3 potilaista kahdella (100 %).

Tyyppin 1 potilaiden diagnoosintarkistusanalyysiin otettiin mukaan 54 potilasta, joilla oli vähintään kahteen kertaan mitattu vWFRCo-aktiivisuus. Näistä potilaista 46 (85 %) oli naisia ja kahdeksan (15 %) miehiä. Keskimääräinen ikä oli 43 vuotta ja keskimääräisen iän keskihajonta 19 vuotta. Nuorin potilas oli 9-vuotias ja iäkkäin 84-vuotias. BS jakaantui potilaiden kesken välillä -1–10. Keskimääräinen vuoto-oirepisteitys oli 2,6 ja sen keskihajonta 2,5. BS:n normaalijakautuminen testattiin Kolmogoro-Smirnov ja Shapiro-Wilk –testeillä ja p-arvoiksi saatiin 0,000 ja 0,000. BS ei siis ole normaalijakautunut. Tyyppin 1 vWD-potilaiden joukossa vWFRCo-aktiivisuusmittausten lukumäärän ja BS:n välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota ($p=0,682$).

Diagnoosin tarkistamiseksi tyyppin 1 vWD-potilailta laskettiin laboratoriomittaukset, joissa vWFRCo-aktiivisuus oli matalampi kuin diagnoosikriteereiden mukainen 0,35 kIU/l. Tulokset on esitetty taulukossa 2. Valtaosalla potilaista (33 potilasta, 61 %) vWFRCo-aktiivisuudet olivat kaikissa potilaskohtaisissa mittauksissa yli diagnostisen alarajan. Matalat arvot vähintään kahdessa mittauksessa oli ainoastaan yhdeksällä (17 %) potilaalla. Suurimmalla osalla potilaista (45 potilasta, 83 %) eivät nykyiset diagnostiset kriteerit täytyneet.

Taulukko 2: Diagnostisen alarajan allittavien vWFRCo-aktiivisuusmittausten lukumäärät tyyppin 1 vWD-potilailla.

Matalien vWFRCo-mittausten lukumäärä	Potilaat		Kumulaatio	
	n	%	n	%
0	33	61,1	33	61,1
1	12	22,2	45	83,3
2	5	9,3	50	92,6
3	2	3,7	52	96,3
4	1	1,9	53	98,1
5	1	1,9	54	100,0

Tyyppin 1 vWD:ssa tulee matalan vWFRCo-aktiivisuuden lisäksi myös vWFRCo:n ja vWF-Ag:n suhteen ($vWFRCo/vWF-Ag$) olla suurempi tai yhtä suuri kuin 0,7. 54 vWD tyyppin 1 potilaasta 23 potilaalla (43 %) $vWFRCo/vWF-Ag$ –suhde ei ollut yhdessäkään mittauksessa yli 0,7. 18 (33 %) potilaalla $vWFRCo/vWF-Ag$ –suhde oli vähintään kahdessa mittauksessa suurempi tai yhtä suuri kuin 0,7 (Taulukko 3).

Taulukko 3: Diagnostisen ylärajan ylittävien vWFRCo/vWF-Ag –suhteiden lukumäärät tyyppiin 1 vWD-potilailla.

Korkeiden vWFRCo/vWF-Ag -suhteiden lukumäärä	Potilaat		Kumulaatio	
	n	%	n	%
0	23	42,6	23	42,6
1	13	24,1	36	66,7
2	9	16,7	45	83,3
3	7	13,0	52	96,3
4	1	1,9	53	98,1
5	0	0,0	53	98,1
6	1	1,9	54	100,0

Yhdeksästä potilaasta, joilla vWFRCo-aktiivisuus oli toistetusti matala, kuudella (6 %) oli vWFRCo/vWF-Ag –suhde vähintään kahdessa mittauksessa yli diagnostisen ylärajan 0,7. Kaikista analyyseihin mukaan otetuista 71 vWD tyyppi 1 potilaista nämä kuusi potilasta edustavat 8,5 prosenttia. Ainoastaan nämä kuusi potilasta täyttävät tyyppiin 1 vWD:n diagnostiset kriteerit tämän aineiston valossa. Näiden kuuden potilaan BS:n keskiarvo oli 1,3, mediaani 0,5 ja keskiarvon keskihajonta 1,8. Matalin BS oli 0 ja korkein 4.

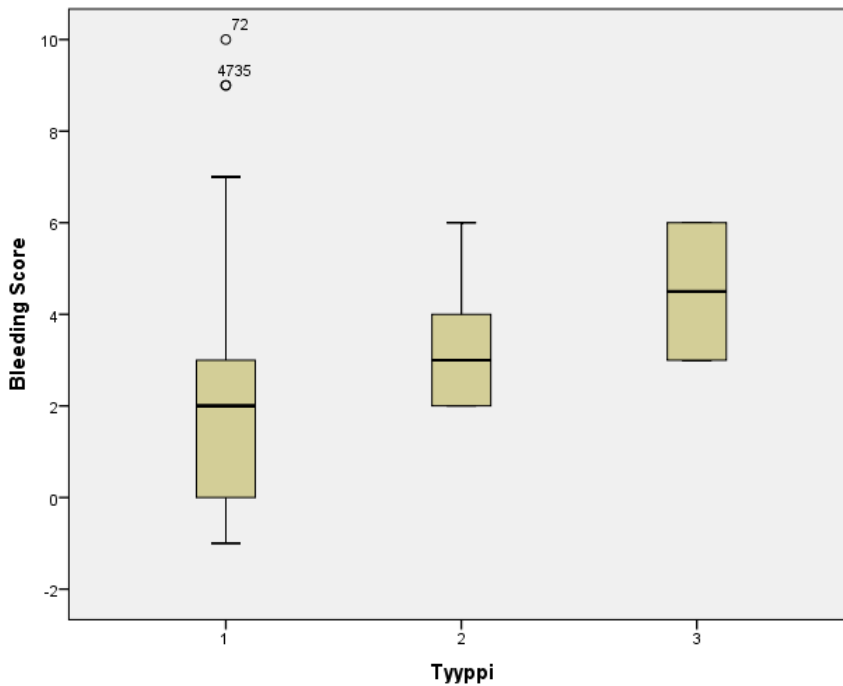
4.1.2 Vuoto-oireanalyysit ja vWFRCo-aktiivisuusmittaukset

Vuoto-oireita ja vWFRCo-aktiivisuusmittausten lukumäärää tarkasteleviin analyyseihin otettiin mukaan 83 potilasta, joilla oli toukokuussa 2015 voimassa oleva vWD-diagnoosi.

Potilaille laskettiin retrospektiivisesti BS. Kattavaksi vuotoanamneesiksi katsottiin potilaskertomuksesta löytyvä tieto nenäverenvuodoista, mustelmataipumuksesta, pienten haavojen vuototaipumuksesta, ruoansulatuskanavavuodoista, hampaan poiston yhteydessä ilmenneistä vuodoista ja leikkausten tai pienten operaatioiden yhteydessä ilmenneistä vuodoista sekä naisilla tieto vuodon määrästä kuukautisten ja synnytysten yhteydessä. Tällainen kattavaksi katsottava vuotoanamneesi löytyi systemaattisesti kirjattuna ainoastaan yhdeksältä (10 %) potilaalta 83:sta.

vWD:a sairastavien 83 potilaan aineistosta tarkistettiin BS:n eroavaisuus eri vWD:n tyyppien välillä. Analyysistä puuttuu yksi vWD tyyppi 1:tä sairastava potilas, jonka vuototaipumuksesta ei ollut lainkaan mainintoja potilaskertomuksessa. vWD:n tyyppiin 1 BS:n keskiarvo oli 2,3, mediaani 2,0 ja keskiarvon keskihajonta 2,4. vWD:n tyyppiin 2 potilaiden BS:n keskiarvo oli 3,2, mediaani 3,0 ja keskiarvon keskihajonta 1,3. Tyypillä 3 keskiarvo oli 4,5, mediaani 4,5 ja keskiarvon keskihajonta 2,1. BS:ssa ei ole tilastollisesti merkittävää eroa eri

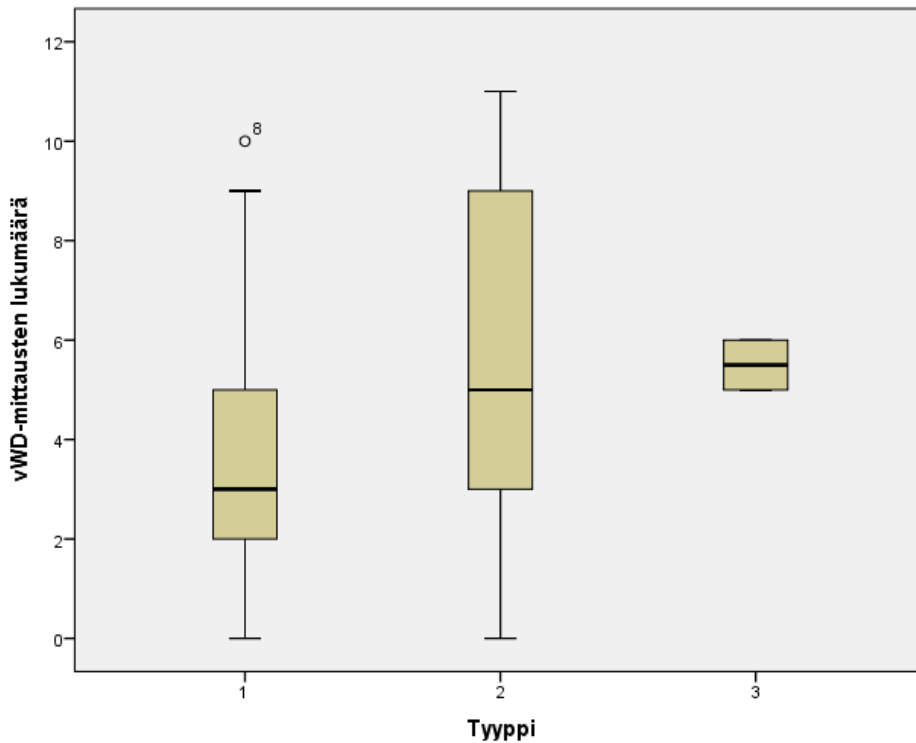
vWD tyyppien välillä (p-arvo 0,060, Kruskall-Wallis). vWD tyyppi 1 potilaat ovat tässä analyysissä yliedustettuina (70; 85 %) suhteessa tyyppiin 2 (10; 12 %) ja tyyppiin 3 (2; 3 %) potilaisiin. Lisäksi tyyppiin 1 potilaiden joukossa on muutama outlier, jotka nostavat tyyppiin 1 BS:n keskiarvoa. Bleeding scoren jakautuminen eri vWD-tyyppien välillä on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1: Bleeding scoren jakautuminen eri tyyppien vWD-potilaiden välillä.

Raportissa analysoitiin myös vWFRCo-aktiivisuusmittausten lukumäärää. vWFRCo-aktiivisuusmittausten lukumäärä laskettiin potilaskertomuskohtaisesti käytettävissä olevalta seuranta-ajalta so. potilaskertomustekstien ja Tamlab-tulosteiden alusta toukokuulle 2015. 83 potilaan joukosta vWFRCo-aktiivisuus oli mitattu keskimäärin 3,8 kertaa, mediaani 3,0, keskiarvon keskihajonta 2,7. Suurin määrä mittauksia oli 11 ja pienin 0.

vWFRCo-aktiivisuusmittausten lukumäärän eroavaisuuksia eri vWD:n tyyppien välillä arvioitiin. Mittausten lukumäärän jakautuminen eri tyypeissä on esitetty kuvassa 2. Tyyppiin 1 potilailla vWFRCo-aktiivisuusmittauksia oli keskimäärin 3,5, mediaani 3,0, keskihajonta 2,5; tyyppiin 2 potilailla keskiarvo 5,6, mediaani 5,0 ja keskihajonta 3,8 ja tyyppiin 3 keskiarvo 5,5, mediaani 5,5 ja keskihajonta 0,7. vWFRCo-aktiivisuusmittausten lukumäärällä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa vWD:n eri tyyppien välillä (p=0,115, Kruskall-Wallis).



Kuva 2: vWFRCo-aktiivisuusmittausten lukumäärän jakautuminen eri vWD tyyppien välillä.

vWFRCo-aktiivisuusmittausten ja BS:n väliseksi korrelaatiokertoimeksi saatiin 0,23 ($p=0,039$, Spearman). BS ja vWFRCo-aktiivisuusmittausten lukumäärä kasvavat samansuuntaisesti ja tämä korrelaatio on tilastollisesti merkitsevä.

4.1.3 Lääkehoito

Lääkehoitoja koskeviin analyyseihin otettiin mukaan 83 potilasta, joilla oli toukokuulla 2015 voimassa oleva vWD-diagnoosi.

Sairauskertomusmerkintöjen pohjalta ei pystytty keräämään tietoa siitä, kuinka usein hyytymiseen vaikuttavia valmisteita yksittäinen potilas oli saanut. Asiakirjoista kuitenkin selvisi, minkä tyyppisiä valmisteita potilas oli saanut. Potilaiden saamien hyytymiseen vaikuttavien lääkkeiden saannin pohjalta tehtiin luokittelu, joka on esitetty taulukossa 1.

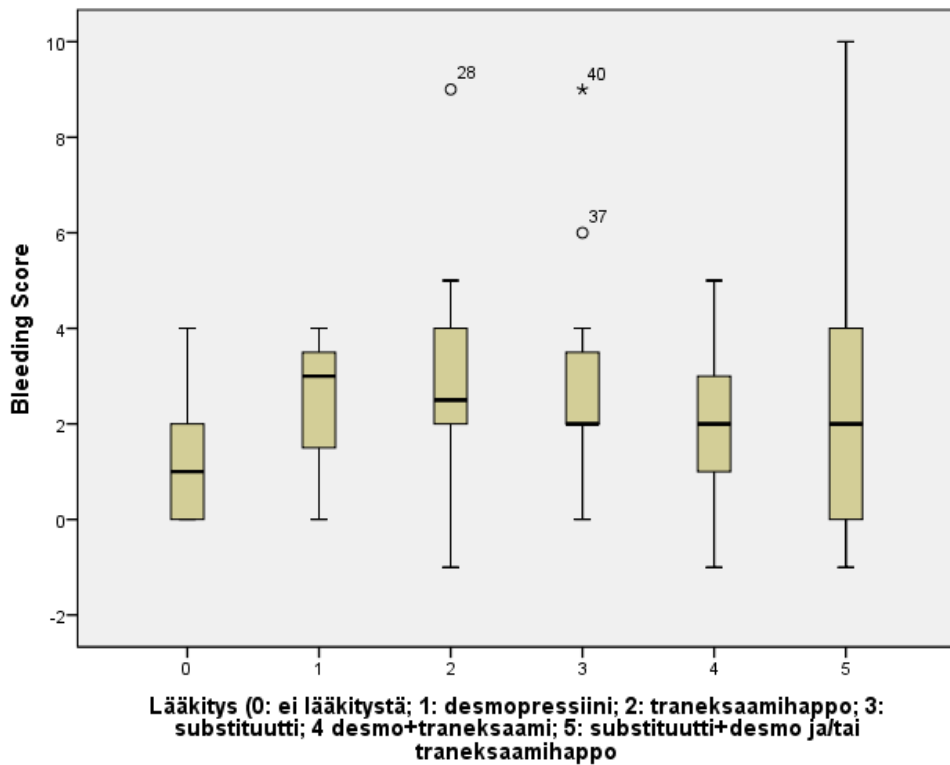
Keskimääräinen BS eri lääkitysryhmissä oli seuraava: ei lääkitystä saaneiden ryhmässä 1,1; desmopressiini-ryhmässä 2,3; traneksaamihapporyhmässä 2,9; vWF-korvikeryhmässä 2,8; desmopressiini ja traneksaamihapporyhmässä 2,0 ja korvike ja desmopressiini tai traneksaamihappo -ryhmässä 3,0. Eri lääkitysryhmien välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa BS:ssa ($p=0,145$, Kruskal-Wallis).

vWD:n tyypin vaikutusta potilaan saamiin lääkinnällisiin hoitoihin arvioitiin. Tulokset on esitetty taulukossa 4. Tyypin 2 ja 3 potilaiden saamat hoidot painottuivat selkeästi korvikehoidon ja desmopressiinin tai traneksaamihapon –yhdistelmäryhmään. Tyypin 1 potilaissa lääkinnälliset hoidot jakaantuivat tasaisemmin. Eri lääkinnällisten hoitojen välillä todettiin tilastollisesti merkitsevä ero tautityyppien välillä ($p=0,017$, khiin neliö – testi). Vaikeammissa tautityypeissä korvikehoidon saaminen on yleisempää kuin tyypin 1 potilailla.

Taulukko 4: Annettujen lääkinnällisten hoitojen jakautuminen eri vWD-tyyppien kesken.

Lääkitys	Tyyppi						Yhteensä	
	1		2		3		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%
0 ei lääkitystä	14	19,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %	14	16,9 %
1 desmopressiini	3	4,2 %	0	0,0 %	0	0,0 %	3	3,6 %
2 traneksaamihappo	12	16,9 %	0	0,0 %	0	0,0 %	12	14,5 %
3 substituutti	12	16,9 %	0	0,0 %	0	0,0 %	12	14,5 %
4 desmopressiini ja traneksaamihappo	13	18,3 %	1	10,0 %	0	0,0 %	14	16,8 %
5 substituutti ja desmopressiini tai traneksaamihappo	17	24,0 %	9	90,0 %	2	100,0 %	28	33,7 %
Yhteensä	71	100,0 %	10	100,0 %	2	100,0 %	83	100,0 %

Tyyppin 1 vWD potilaiden hyytymiseen vaikuttavien lääkkeiden käyttöä suhteessa vuoto-oireeseen kartoitettiin. BS:n jakautuminen eri lääkitysryhmien välillä tyyppin 1 vWD-potilaiden joukossa on esitetty kuvassa 3. BS eri lääkitysryhmissä oli seuraava: ei lääkitystä saaneiden ryhmässä 1,1; desmopressiini-ryhmässä 2,3; traneksaamihapporyhmässä 2,9; korvikeryhmässä 2,8; desmopressiini ja traneksaamihapporyhmässä 2,0 ja vWF-korvike ja desmopressiini tai traneksaamihappo -ryhmässä 2,6. Eri lääkitysryhmien välillä ei ole tilastollisesti merkittävää eroa BS:ssa ($p=0,308$, Kruskal-Wallis).



Kuva 3: Bleeding scoren jakaantuminen eri lääkinnällisten ryhmien välillä tyyppin 1 vWD-potilailla.

4.1.4 Sukuanamneesi

Kaikkien 83:n vWD:a sairastavan potilaan joukosta 30 potilaan (36 %) potilaskertomuksesta kävi ilmi esiintykö ensimmäisen asteen sukulaisilla vWD:a. Toisen asteen sukulaisen kohdalla tilanne kävi ilmi seitsemän (8 %) potilaan kohdalla. Niiden 54:n vWD tyyppin 1 potilaasta, joilla oli vähintään kahteen kertaan mitattu vWFRCo-aktiivisuus, 32:lla (59 %) ei ollut tietoa ensimmäisen asteen sukulaisen vuototaipumuksesta tai vWD:sta ja vain 18 potilaan vuototaipumus oli tiedossa (Taulukko 5). Toisen asteen sukulaisen vuototaipumuksesta ei ollut tietoa 48 potilaalla (89 %) (Taulukko 6).

Taulukko 5: Tyyppin 1 vWD-potilaiden, joilta löytyi riittävä määrä vWFRCo-aktiivisuusmittauksia, ensimmäisen asteen sukulaisilla esiintyvät vuototaipumukset tai hyytymishäiriöt.

Ensimmäisen asteen sukulaisen lukumäärä, joilla on todettu verenvuototaipumus tai hyytymishäiriö	Potilaat	
	n	%
0	4	7,4
1	15	27,8
2	2	3,7
3	1	1,9
Ei tietoa	32	59,3
Yhteensä	54	100,0

Taulukko 6: Tyyppin 1 vWD-potilaiden, joilta löytyi riittävä määrä vWFRCo-aktiivisuusmittauksia, toisen asteen sukulaisilla esiintyvät vuototaipumukset ja hyytymishäiriöt.

Toisen asteen sukulaisen lukumäärä, joilla on todettu verenvuototaipumus tai hyytymishäiriö	Potilaat	
	n	%
0	1	1,9
1	5	9,3
Ei tietoa	48	88,9
Yhteensä	54	100,0

5 POHDINTA

Raportin päätavoitteena oli selvittää kuinka suurella osalla tyypin 1 vWD-potilaista nykyiset diagnostiset kriteerit täyttyvät. Lisäksi haluttiin selvittää vWD-potilaiden vuoto-oireistoa ja potilaisiin kohdistuneiden laboratoriotestien ja lääkinnällisten hoitojen määriä.

Laboratoriodiagnostiikan valossa ainoastaan kuusi (8,5 %) analyysiin mukaan otetuista 71:stä tyypin 1 vWD-potilaista täytti nykyiset diagnostiset kriteerit. Suurella osalla potilaista ei ollut riittävää määrää laboratorioarvoja käytettävissä diagnoosin asettamiseksi. Toisaalta suurella osalla laboratorioarvot eivät täyttäneet nykyisiä tiukentuneita kriteerejä.

vWFRCo/vWF-Ag –suhde on tyypin 1 lisäkriteeri matalan vWFRCo-aktiivisuuden yhteydessä. Niinpä vWFRCo/vWF-Ag –suhde tarkistettiin potilailta, joilla vWFRCo-aktiivisuus oli toistuvasti matala. Huomioitavaa on, että kaikissa mittauksissa, joissa vWFRCo-aktiivisuus oli mitattu, ei ollut samanaikaisesti mitattu vWF-Ag-pitoisuutta. Tällöin vWFRCo/vWF-Ag –suhdetta ei pystytty laskemaan, mikä osalta häiritsi diagnoosin tarkistamista.

Kolmella kuudesta diagnostiset laboriokriteerit täyttävästä potilaasta retrospektiivisesti määritetty BS oli 0, joten mainittavasta vuototaipumuksesta ei voi puhua. BS:n määrittäminen potilaskertomuksen perusteella on tosin epävarmaa. Kattava vuotoanamneesi löytyi systemaattisesti kirjattuna ainoastaan yhdeksältä (11 %) potilaalta 83:sta. Luultavaa on, että vuotoanamneesi on kattavasti useammaltakin potilaalta kysytty, mutta sitä ei ole systemaattisesti potilaskertomukseen kirjattu. Koska BS ei ole vaadittu kriteeri vWD:n diagnostiikassa, ei potilaita voida puutteellisesti määritetyn BS:n perusteella sulkea pois.

Epävarmasti tiedossa olevien vuoto-oireiden lisäksi myös hyytymiseen vaikuttavien lääkkeiden annolla on BS:n määrittämistä vaikeuttava piirre. Hyytymiseen vaikuttavien lääkkeiden annon pitäisi käytännössä nostaa vuoto-oirepisteystystä. BS:n oirekohtaiset pisteet kasvavat, mikäli oire on vaatinut lääkinnällistä hoitoa. Kuitenkin potilasasiakirjamerkinnöistä ei aina käynyt ilmi mihin vaivaan lääkeaineita oli käytetty. Tällöin BS jäi todellista alhaisemmaksi. Sama vaikutus BS:een oli myös, mikäli lääkeaineita oli käytetty useampaan vuoto-oireeseen, mutta vain yhden oireen lääkähoidosta oli kirjaus olemassa. Myös ennakoiva lääkkeiden anto ennen toimenpiteitä oli haasteellinen BS:n määrittämisen kannalta. Mikäli kirurgista toimenpidettä edeltävästi potilas oli saanut hyytymiseen vaikuttavaa lääkettä ja leikkauksessa ei ilmennyt poikkeavia vuotoja, käsiteltiin näitä

tilanteita vuodottomina. Potilasasiakirjamerkintöjen pohjalta on mahdotonta luotettavasti sanoa, millaista vuoto olisi näissä tilanteissa ollut ilman ennakoivaa lääkintää. Mahdollista on, että menettelyn takia BS usealla potilaalla oli alhaisempi kuin todellisuudessa olisi kuulunut olla. Tämä saattaa osaltaan selittää, miksi BS:ssa ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa eri vWD-tyyppien välillä, vaikka aiemmin on todettu ero tyyppien välisissä vuoto-oireissa (5, 3). vWD:n diagnoosin tarkistamiseen tähtäävissä analyyseissä BS:lla ei ollut merkitystä.

Mikäli potilaalla on tiedossa oleva verenvuototaipumus tai hyytymishäiriö, vWFRCo-aktiivisuus usein tarkistetaan tilanteissa, joissa verenvuotoa tai sen uhkaa esiintyy. Koska BS suurenee vuotojen ilmaantumisen myötä, ajateltiin vWFRCo-aktiivisuusmittausten lukumäärän mahdollisesti korreloivan BS:een. Tilastollisesti merkittävää korrelaatiota ei kuitenkaan todettu. Sekoittavana tekijänä ilmeisin on vWFRCo-aktiivisuusmittausten lukumäärän riippuvuus potilaan seuranta-ajasta, joka oli hyvin vaihteleva. Potilaiden sairauskertomusmerkintöjä seurattiin diagnoosivaiheesta toukokuulle 2015.

BS ottaa huomioon laajasti eri vuodot ja antaa niille objektiivisen pisteytyksen, joka helpottaa potilaan vuoto-oireen arvioimista (3). Ennen diagnoosin asettamista systemaattinen vuoto-oireiden kartoittaminen ja kirjaaminen olisi suositeltavaa. Tämä luultavasti helpottaisi diagnostiikan yhtenäistämistä, mahdollistaisi luotettavamman vuoto-oireiden vertailun potilaiden välillä ja toisaalta välittäisi potilasta hoitavien terveydenhuollon ammattilaisten välillä tietoa potilaan vuoto-oireista objektiivisessa muodossa. Vaikkakin BS:n suurin merkitys on diagnoosivaiheessa tapahtuva vuoto-oireiston kartoitus, olisi kuitenkin hyödyllistä selkeyttää BS:n laskeamista esimerkiksi ennakoivien lääkkeiden annon kaltaisissa tapauksissa. Lieväoireisten vWD-potilaiden ja terveiden lievien vuoto-oireiden erottaminen toisistaan on haasteellista (9). Raportin analyyseissä käytettiin samaa vuoto-oirepisteytystä sekä aikuisille että lapsille. Lasten suhteen BS saa herkästi matalampia arvoja kuin aikuisilla, koska lapsilla on suhteellisesti vähemmän toimenpiteitä kuin aikuisilla (9).

Myös suvussa esiintyvien vuoto-oireiden tai vWD:n esiintymisen kirjaamisessa potilaskertomukseen todettiin eroavaisuuksia. Suurella osalla suvussa esiintyvistä vuoto-oireista tai niiden puutteesta ei löytynyt kirjattua tietoa. Nykyisten diagnostisten kriteerien valossa tieto suvussa esiintyvistä vuoto-oireista on tarpeellinen.

Tyyppin 2 ja 3 vWD-potilaista valtaosa oli saanut vWF-korvikkeita jossakin vaiheessa. Tyyppin 1 potilaiden saamat lääkehoidot olivat jakaantuneet tasaisemmin. Kuitenkin 29 (41 %) tyyppin 1 potilaista oli saanut vWF-korvikkeita. Korvikehoitoja annetaan herkästi kirurgisten operaatioiden yhteydessä, mikäli potilaalla on tiedossa oleva vuototaipumus (3).

vWD:n diagnostiikka vaatii ei-akuutissa tilanteessa otettujen laboratoriotestien toistettavaa poikkeamaa normaalialueelta. Mikäli näyte on otettu vuodon yhteydessä, saattaa vWFRCo-aktiivisuus olla todellista suurempi (5). Vuotavien potilaiden lisäksi raskaana olevat muodostavat poikkeusryhmän, joilta vWFRCo-aktiivisuutta mitataan. Raskaus itsessään nostaa vWFRCo-pitoisuuksia (5) ja siten vääristää diagnostiikkaa. Raskauden aikaiset normaalit vWF-lukemat potilaalla eivät sulje pois vWD:n olemassa oloa. Leikkaukseen menevät vWD-potilaat ovat kolmas selkeä ryhmä, joilta poikkeavassa tilanteessa aktiivisuutta mitataan. Elektiivistä leikkausta edeltävä vWFRCo-aktiivisuus saattaa vastata potilaan normaalitilannetta. Toisaalta stressi voi aktiivisuutta nostaa (5).

Raportin perusteella suurin osa tyypin 1 vWD-diagnooseista kaipaa päivitystä. Diagnoosin asettamiseen liittyen vuoto- ja sukuanamneesit tulisi kirjata tarkemmin. Potilaan hoidon kannalta merkittävintä on hänen vuoto-oireensa. Laboratoriodiagnostiikan perusteella vuoto-ongelmia esimerkiksi leikkausta ajatellen voidaan pyrkiä ennakoimaan ja ennakointiin liittyen verivalmisteita tai hyytymiseen vaikuttavia lääkkeitä voidaan varata varalle. Kuitenkin vuotojen ja vuoto-oireiden hoito lopulta jää klinikon tai kirurgin vastuulle.

VIITTEET

1. de Faria FC, Henneberg R, do Nascimento AJ, et al. Von Willebrand Disease Lab Diagnosis. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2016;32:135-40.
2. Federici A,B. Current and emerging approaches for assessing von Willebrand disease in 2016.
3. Lassila R, Holme PA, Landorph A, et al. Nordic Haemophilia Council's practical guidelines on diagnosis and management of von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:495-502.
4. Swystun LL, James P. Using genetic diagnostics in hemophilia and von Willebrand disease. *ASH Education Program Book* 2015;2015:152-9.
5. Porkka K, Lassila R, Remes K, et al. *Veritaudit: Kustannus Oy Duodecim* 2015.
6. Roberts JC, Flood VH. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol* 2015;37 Suppl 1:11-7.
7. Kulkarni R. Improving care and treatment options for women and girls with bleeding disorders. *Eur J Haematol* 2015;95 Suppl 81:2-10.
8. Ruutu T, Alitalo R. *Veritaudit*. Helsinki: Duodecim 2007.
9. O'Brien SH. Bleeding scores: are they really useful?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:152-6.

LIITE 1: VUOTO-OIREPISTEYTYYS

Vuoto-oire / sijainti	-1	0	1	2	3	4
Nenä		Ei merkittävää vuotoa (<5 kertaa vuodessa)	>5 kertaa tai vuoto enemmän kuin 10 minuuttia	Hakeutumisen terveydenhuoltoon vuodon takia (kliininen tarkkailu)	Kompressio, polttaminen,	Verivalmisteet, desmopressiini tai hyytymistekijät
Iho		Ei merkittävää mustelmataipumusta (<1 cm)	>1 cm mustelma ilman traumaa	Hakeutumisen terveydenhuoltoon vuodon takia (kliininen tarkkailu)		
Pienet haavat		Ei merkittäviä vuotoja (< 5 kertaa vuodessa)	> 5 kertaa tai kesto enemmän kuin 5 minuuttia	Hakeutumisen terveydenhuoltoon vuodon takia (kliininen tarkkailu)	Kirurginen hemostaasi	Verivalmisteet, desmopressiini tai hyytymistekijät
Suuntelo		Ei vuotoja	Vuoto useammin kuin kerran	Hakeutumisen terveydenhuoltoon vuodon takia (kliininen tarkkailu)	Kirurginen hemostaasi tai antifibrinolyytit	Verivalmisteet, desmopressiini tai hyytymistekijät

Mahasuolikanava		Ei vuotoja	Ulseraatioon, portahypertensioon, peräpukamiin tai verisuonidysplasiaan liittyvä vuoto	Spontaani vuoto	Kirurginen hemostaasi, verivalmisteet tai desmopressiini tai hyytymistekijät tai antifibrinolyytit	
Hampaan poisto	Ei vuotoa vähintään kahden hampaan poiston yhteydessä	Ei poistoja tai ei vuotoa yhden hampaan poistossa	Vuotoa < 25 % poistoista	Vuotoa > 25 % poistoista, ei hoitoa	Kompressio	Verivalmisteet, desmopressiini tai hyytymistekijät
Kirurgia	Ei vuotoa vähintään kahden kirurgisen toimenpiteen yhteydessä	Ei leikkauksia tai ei vuotoa yhden leikkauksen yhteydessä	Vuotoa < 25 % kirurgisista toimenpiteistä	Vuotoa > 25 % kirurgisista toimenpiteistä	Kirurginen hemostaasi tai antifibrinolyytit	Verivalmisteet, desmopressiini tai hyytymistekijät
Kuukautiset		Ei vuotoa	Hakeutumisen terveydenhuoltoon vuodon takia	Antifibrinolyytit, hormonihoito	Koagulaatio	Verivalmisteet, desmopressiini, hyytymistekijät, hysterektomia
Synnytyksen jälkivuoto	Ei vuotoa vähintään kahdessa synnytyksessä	Ei synnytystä tai ei vuotoa yhden synnytyksen yhteydessä	Hakeutumisen terveydenhuoltoon vuodon takia	Koagulaatio, antifibrinolyytit	Verivalmisteet, desmopressiini, hyytymistekijät	Hysterektomia

Lihakset		Ei vuotoa	Vammaan liittyvä, ei hoitoa	Spontaani vuoto, ei hoitoa	Spontaani tai vammaan liittyvä. Tarve desmopressiinille tai hyytymistekijöille	Spontaani tai vammaan liittyvä. Kirurgian tarve tai verivalmisteet
Nivelet		Ei vuotoa	Vammaan liittyvä, ei hoitoa	Spontaani vuoto, ei hoitoa	Spontaani tai vammaan liittyvä. Tarve desmopressiinille tai hyytymistekijöille	Spontaani tai vammaan liittyvä. Kirurgian tarve tai verivalmisteet
Aivot		Ei vuotoa			Subduraali, mikä tahansa interventio/hoito	ICH, mikä tahansa interventio/hoito