

Minna Ilmakunnas

LT, erikoislääkäri, verensiirtolääketieteen lisäkoulutus
HYKS ATEK, Meilahden leikkausosasto
minna.ilmakunnas@hus.fi

**Jouni Ahonen**

Dosentti, erikoislääkäri
HYKS ATEK, Naistenklinikka
jouni.ahonen@hus.fi



Kokoveren uusi tuleminen?

Vuotavan potilaan hoidossa pyritään antamaan veren eri komponentteja – punasoluja, plasmaa, trombosyyttejä – fysiologisessa suhteessa. Miksei kolmen eri verivalmisteen sijaan käytettäisi suoraan kokoverta?

Kokoverta käytettiin verensiirtojen keksimisestä lähtien pitkälle 1900-luvulle. Kokoveren erottelu komponenteiksi kehitettiin vasta 1960-luvulla, jolloin komponenttiterapia verensiirroissa yleistyi ja korvasi erityisesti länsimaissa kokoveren 1970-luvun loppupuolella kokonaan. 2000-luvun kokemukset kokoveren käytöstä sotilaallisten konfliktien

yhteydessä ja balansoidun hemostaattisen resuskitaation rooli vuotavan potilaan hoidossa ovat nostaneet kokoveren uudelleen valokeilaan. Kokoveren etuina pidetään hemostaattisesti hyvää tehoa, komponenttiterapian erillisten verivalmisteiden säilytykseen ja käyttöön verrattuna yksinkertaista logistiikkaa hätäverensiirroissa erityisesti ensihoidossa ja komponenttiterapiaa mahdollisesti suotuisampaa turvallisuusprofiilia (1). >>



Kuva 1. Kokoverta lasipulloissa. Veripullojen mukana seurasi aina pieni näytekoeputki ristikoekita varten. Kuva vuodelta 1965 (veripalvelu.fi).



Kuva 2. Juuri luovutettua CPD (sitraatti-fosfaatti-dekstroosi) -kokoverta.

Mitä kokoveri on?

Kokoveriyksikkö (450–500 ± 50 ml) kerätään yhdeltä luovuttajalta ja se sisältää veren kaikkien komponenttien lisäksi antikoagulanttia ja säilytysliuosta (noin 70 ml). Sotilaskäytössä kokoveri on usein paikan päällä luovutettua tuoreverta ("walking blood bank" ja "buddy transfusion"), joka käytetään vuorokauden kuluessa luovutuksesta. Tuoreverta ei jäähdytetä eikä siitä

tehdä infektiotestejä, mutta luovuttajat on kuitenkin testattu etukäteen (2). Siiviliikäyttöön tarkoitettulle kokoverelle puolestaan tehdään normaalit infektioesetit ja se voidaan suodattaa valkosoluttomaksi. Kokoveri säilyy kylmässä (1–6 °C)

21–35 vuorokautta käytetystä säilytysliuoksesta riippuen. Vaikka kokoveri sisältää trombosyyttejä, sitä ei tarvitse säilyttää tasoravistelijassa kuten pelkkää trombosyyttivalmistetta (2–4).

Vaikka kokoverta voidaan kerätä minkä tahansa veriryhmän luovuttajilta, kokoverestä puhuttaessa tarkoitetaan yleisesti (myös tässä artikkelissa) hätäverensiirtoon tarkoitettua O-ryhmän verta, joka on kerätty luovuttajilta, joiden anti-A- ja anti-B-isoagglutiniinititerit ovat matalat (low titre group O whole blood, LTOWB). Näin pyritään rajoittamaan isoagglutiniinien aiheuttaman hemolyysin riskiä potilailla, joiden veriryhmä on A, B tai AB. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole laajaa yhteisymmärrystä siitä, mikä titteritaso on matala tai millä menetelmällä titteri määritetään, joten raja-arvot määritellään paikallisesti (yleisimmin

< 50–200) (4–6). Valkosoluvasta-aineisiin liittyvän TRALI-riskin pienentämiseksi luovuttajina käytetään pääsääntöisesti miehiä, mutta myös naisia, jotka eivät ole olleet raskaana (tai naisia, jotka on testattu HLA-vasta-ainenegatiivisiksi). Näin kerättyä verta siirrettäessä TRALI:n riskiksi arvioidaan 0,4–1:100 000 (7). Vaikka hätäverensiirroissa on totunnaisesti käytetty O RhD -negatiivisia punasoluja, lähes puolet kokoverta käyttävistä keskuksista käyttää ainoastaan O RhD -positiivista kokoverta (6).

Kokoveri ja hemostaasi

Kokoveri vaikuttaa olevan komponenttiterapiaa edullisempi hemostaasin kannalta, mikä puoltaa sen käyttöä erityisesti traumapotilaiden verenpuodon alkuvaiheen hoidossa (1).

Eri verivalmisteiden (erityisesti punasoluyksiköiden) sisältämien säilytysliuosten vuoksi balansoitu hemostaattinen resuskitaatio 1:1:1-komponenttiterapian mukaisesti johtaa väistämättä hyytymistekijäpitoisuuksien laimenemiseen kokovereen verrattuna (Taulukko 1) (8,9). Massiivissa verensiirroissa komponenttiterapiassa verivalmisteiden mukana siirretään arviolta 2,5-kertainen määrä säilytysliuoksia kokovereen verrattuna (9). Kokoveressä onkin esimerkiksi korkeampi fibrinogeenipitoisuus kuin 1:1:1-koosteveressä (8) ja matemaattisen mallin mukaan vuotavalla potilaalla kokoveri pitää veren fibrinogeenipitoisuuden hemostaattisesti riittävällä tasolla (P-Fibr > 1,5 g/l) komponenttiterapiaa paremmin (9).

Trombosyyttivalmisteet on perinteisesti säilytetty 22–24 °C lämpötilassa tasoravistelijassa. Huoneenlämmössä säilytetyt trombosyytit ovat lepotilassa ja pysyvät verenkierrossa pitkään (7–9 vuorokautta), mikä on edullista hematologisten trombosytopenisten potilaiden vuotojen ennaltaehkäisyssä. Kylmässä (1–6 °C) säilytetyt trombosyytit ovat aktivoituneita ja häviävät nopeasti (1–2 vuorokautta) kudoksiin. Kylmässä säilytetyt trombosyytit aggregoituvat *in vitro* ärhäkämmin kuin huoneenlämmössä säilytetyt trombosyytit ja vaikuttavat hemostaattisesti tehokkaammilta myös kliinisesti (4,10,11). Lisäksi kokoveressä on määrällisesti enemmän trombosyyttejä kuin vastaavassa tilavuudessa 1:1:1-koosteverta (Taulukko 1) (8) ja matemaattisen mallin mukaan vuotavalla potilaalla kokoveri pitää veren trombosyyttimäärän hemostaattisesti riittävällä tasolla (B-Tromb > 50 × 10⁹/l) kompo-

Kokoveri vaikuttaa olevan komponenttiterapiaa edullisempi hemostaasin kannalta.

Taulukko 1. Kokoveren ja komponenttiterapian vertailua (8,25–28)

	Kokoveri	Komponenttiterapia 1:1:1
Logistiikka	Yksi valmiste + 2–6°C	Kolme eri valmistetta: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Punasolut + 2–6 °C ▪ Octaplas (sulatettava) tai LyoPlas (liuotettava) ▪ Trombosyytit + 22–24 °C tasoravistelijassa
	4 pussia vastaa 4 + 4 + 1 pussia ¹	
Laimeneminen²	13 %	32 %
Hb tai Hkr	120–140 g/l tai 35–45 %	90 g/l tai 28–30 %
Hapenkuljetuskyky	noin 30 % parempi kuin komponenttiterapiassa	
Trombosyytit	150–250 x10 ⁹ /l Hemostaattinen funktio parempi kuin perinteisissä trombosyyttivalmisteissa	90–120 x10 ⁹ /l
TT tai APTT	90 % tai 33 s	62 % tai 37 s
Fibrinogeeni	2,0–3,5 g/l	1,5–2,0 g/l
Muut hyyttimestekijät	90–140 % (n. 85 % luovutusta edeltävästä tasosta)	60–120 % (n. 62 % siitä tasosta, joka saavutetaan siirrettäessä kokoverta)

¹ Karkea muuntosuhde, todellisuudessa riippuu käytettyjen yksiköiden tilavuudesta

² Säilytysliuoksen aiheuttama laimeneminen verrattuna kiertävään (käsittelemättömään) vereen

nenttiterapiaa paremmin (9). Kokoveren valkosolusuoatus ei merkittävästi vaikuta trombosyyttien määrään tai funktioon (12).

Kokoveren turvallisuus

O-ryhmän kokoveren plasman anti-A- ja anti-B-isoagglutiniinit voivat aiheuttaa hemolyysin A-, B- tai AB-veriryhmän potilaille. Epäsopivan plasman siirrosta aiheutuu kliinisesti merkittävä hemolyysi kuitenkin äärimmäisen harvoin (13). Vaikka trombosyyttivalmisteet sisältävät jopa 100–300 ml luovuttajan plasmaa, O-ryhmän trombosyyttivalmisteita käytetään yleisesti muidenkin veriryhmien potilaille ilman merkittäviä haittoja (5,7). Lisäksi A-ryhmän jääplasmaa käytetään muun muassa Yhdysvalloissa yleisesti osana massiivin verensiirron protokollaa (MTP) silloin, kun potilaan veriryhmä ei ole tiedossa. A-ryhmän jääplasman käyttö ei lisää traumapotilaiden kuolleisuutta eikä siihen liity merkittävä hemolyysiä (14).

Vaikka matalatitterisen O-ryhmän kokoveren (LTOWB) siirtoon liittyy todennäköisesti jopa

pienempi hemolyysin riski kuin sellaisten verivalmisteiden siirtoon, joiden isoagglutiniinititeritasoja ei ole määritetty (trombosyyttivalmisteet, A-ryhmän jääplasma), epäsopivan plasman määrän rajoittamiseksi valtaosa kokoverta käyttävistä keskuksista on asettanut kokoveren käyttöön potilaskohtaiseksi rajaksi tyypillisesti 4–8 yksikköä (6). Kliinisten tutkimusten perusteella ainakaan rajattuun kokoveren käyttöön ei näytä liittyvän merkittävää hemolyysin riskiä (15,16).

Turvallisuuskäytännöstä kokoveren käyttöön liittyy altistus vähemmille luovuttajille ja todennäköisesti myös pienempi verivalmisteisiin liittyvän sepsiksen riski. Bakteerikontaminaation riski on suurin huoneenlämmössä säilytettävillä trombosyyttivalmisteilla, ja kokoveren säilyttäminen kylmässä pienentäneet tätä riskiä (10,17).

Kokoveren logistiset edut

Mitä nopeammin vuotavan potilaan balansoitu hemostaattinen resuskitaatio (1:1:1-komponenttiterapia) päästään aloittamaan, sitä pienempi on kuolleisuus (18). Punasolut ovat jo rutiinikäytössä >>

Taulukko 2. Esimerkki kokoveren siirtokriteereistä traumapotilailla (23)

Lävistävä vamma – vähintään 1 kriteeri

Tylppä vamma – vähintään 2 kriteeriä

Kriteerit

- Systolinen verenpaine ≤ 90 mmHg
- Syke > 120 /min
- Sokki-indeksi $> 1,2$ (syke / systolinen verenpaine)
- Pulssipaine < 45
- Positiivinen FAST-ultraääni
- Laktaattipitoisuus > 5 mg/dl
- Tiedossa oleva antikoagulaatiohoito tai trombosyyttien kaksoisestohoito (DAPT)
- Verenvuodon kliiniset merkit (epäily merkittävästä sisäisestä verenvuodosta tai näkyvä ulkoinen vuoto)

ensihoidossa. Viimeaikaisten tutkimusten perusteella näyttää siltä, että nopean punasolusiirron saaneillakin varhainen jääplasman antaminen (PAMPer-tutkimus) ja trombosyyttisiirrot (PROPPR-tutkimus) vähentävät kuolleisuutta entisestään (19,20). Sekä kuivaplasmaa (21)

että sulatettua jääplasmaa (20) on käytetty hyvin tuloksin ensihoidossa, mutta nykyisten trombosyyttivalmisteiden säilytykseen liittyvät ongelmat rajoittavat niiden käyttöä sairaalan ulkopuolella (Taulukko 1). Ensihoidossa kokoveren käyttö ratkaisisikin erityisesti trombosyyttien saatavuuteen liittyvän ongelman. Lisäksi massiivin verensiirron käytännön toteutus helpottunee sairaalassakin, kun tarvitaan määrällisesti vähemmän valmisteita ja siirtokapasiteettia (suonihteydet, verenlämmittimet).

Tutkimusnäyttö kokoveren hyödyistä

Näyttö kokoveren hyödyistä perustuu toistaiseksi lähinnä takautuviin, satunnaistamattomiin tutkimuksiin sotilaskäytössä, jossa käytetyt kokoverivalmisteet tai toimintaympäristö eivät vastaa siviiliterveystieteiden huolta (2,3). Sotilaskäytössä tuore kokoveri vaikuttaa rajoittavan koagulopatian kehittymistä ja vähentävän kuolleisuutta verrattuna komponenttiterapialla hoidettuihin verrokkeihin (3).

Kokoveren (LTOWB) mahdollisia etuja traumapotilaiden hoidossa on selvitetty pienissä, takautuvissa tapaus-verrokkitutkimuksissa, joissa verrokkit oli hoidettu joko punasolusiirron (15) tai komponenttiterapialla (16). Kokoveria (1–2 yksikköä) saaneiden alkuvaiheen kuolleisuus oli tutkimuksissa hieman pienempi kuin verrokeilla, mutta sairaalakuolleisuudessa ei ollut eroa (15,16). Käytettyjen verivalmisteiden kokonaismäärässä ei ollut ryhmien välillä eroja, joten hoidon alkuvaiheessa annettu kokoveri ei ainakaan näissä tutkimuksissa vaikuttanut rajoittavan vuodon määrää, vaikka tutkimuksissa ei selvitettykään kokoveren koagulopatiaa mahdollisesti hillitseviä vaikutuksia (15,16).

Tutkimusnäyttö kokoveren mahdollisista eduista traumapotilaan verenvuodon alkuvaiheen hoidossa on toistaiseksi siis hyvin vähäistä, ja näyttö muista potilasryhmistä on sitäkin vähäisempää. Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset PPOWER (NCT03477006) ja T-STORHM (22) antanevat vastauksen siihen, vähentääkö kokoveren käyttö ensihoidossa traumapotilaiden kuolleisuutta.

Kenelle kokoverta?

Todennäköisesti vuodon rajoittamisen ja koagulopatian eston kannalta suurin hyöty kokoverestä saadaan, kun vuotavan potilaan hoito aloitetaan kokoverellä jo ensihoidossa, ja sitä jatketaan alkuvaiheessa päivystyspoliklinikalla, minkä jälkeen siirrytään komponenttiterapiaan (9). Kokoveri onkin tarkoitettu ensisijaisesti hätäverensiirtoihin. Komponenttiterapiaan on syytä siirtyä, kun vuoto on hallinnassa ja vastetta komponenttiterapiaan voi seurata laboratorioarvojen (mukaan lukien viskoelastiset testit) perusteella (23). Eriytyisen arvokasta kokoveri saattaisi olla esimerkiksi niissä sairaaloissa, joiden verikeskuksissa ei säilytetä trombosyyttivalmisteita, vaan trombosyytit joudutaan tilaamaan kaukaa toiselta paikkakunnalta.

Kokoveri on käytössä jo yli 30 sairaalassa tai ensihoitojärjestelmässä lähinnä Yhdysvalloissa, mutta myös Norjassa ja Englannissa (6). Kolme neljäsosaa kokoveria käyttävistä keskuksista on rajannut käytön vain traumapotilaille. Neljäsosassa sairaaloista kokoveria käytetään minkä tahansa massiivin verenvuodon, esimerkiksi peripartum-verenvuodon tai runsaan leikkauksivuodon, alkuvaiheen hoidossa (6). Yksiköissä, joissa kokoveri on ensihoidossa ja/tai

päivystyspoliklinikalla käytössä, päätös sen käytöstä tehdään yleensä vammamekanismin ja yksinkertaisten fysiologisten suureiden perusteella, eli kun potilaalla voidaan olettaa olevan kliinisesti merkittävä verenvuoto ja hätäverensiirron tarve (Taulukko 2) (24).

Sopivien luovuttajien valinta ja luovutetun kokoveren jatkoprosessointi ovat varsin suora- viivaisia prosesseja. Suomessa kokoveri ei toistaiseksi ole SPR Veripalvelun valikoimassa eikä konkreettisia suunnitelmia käyttöönotosta vielä ole, vaikka Veripalvelu seuraakin aktiivisesti aihepiirin kansainvälistä kehitystä (Jarkko Ihalainen, Veripalvelu, suullinen tiedonanto). Vaikka kokoveri saataisiinkin lähivuosina käyttöön Suomessa, sen käyttö lienee hyvin niukan tutkimusnäytön vuoksi syytä rajata toistaiseksi vain traumapotilaiden alkuvaiheen hoitoon ensihoidossa ja päivystyspoliklinikalla. Muissa tilanteissa massiivi verenvuoto on syytä hoitaa komponenttiterapialla balansoidun hemostaattisen resuskitation periaatteita noudattaen. ■

Viitteet

1. Yazer MH, Cap AP, Spinella PC. Raising the standards on whole blood. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;84(6S Suppl 1):S14–7.
2. Cap AP, Beckett A, Benov A, ym. Whole blood transfusion. *Mil Med* 2018;183:44–51.
3. Pivalizza EG, Stephens CT, Sridhar S, ym. Whole blood for resuscitation in adult civilian trauma in 2017: A narrative review. *Anesth Analg* 2018;127:157–62.
4. Bahr MP, Yazer MH, Triulzi DJ, Collins RA. Whole blood for the acutely hemorrhaging civilian trauma patient: a novel idea or rediscovery? *Transfus Med* 2016;26:406–14.
5. Yazer MH, Seheult J, Kleinman S, ym. Who's afraid of incompatible plasma? A balanced approach to the safe transfusion of blood products containing ABO-incompatible plasma. *Transfusion* 2018;58:532–8.
6. Yazer MH, Spinella PC. Review of low titre group O whole blood use for massively bleeding patients around the world in 2019. *ISBT Science Series* 2019;14:276–81.
7. Harm SK, Dunbar NM. Immunologic risks of whole blood: ABO compatibility, D alloimmunization, and transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2019;59:1507–11.
8. Ponschab M, Schöchel H, Gabriel C, ym. Haemostatic profile of reconstituted blood in a proposed 1:1:1 ratio of packed red blood cells, platelet concentrate and four different plasma preparations. *Anaesthesia* 2015;70:528–36.
9. Seheult JN, Stram MN, Sperry J, ym. In silico model of the dilutional effects of conventional component therapy versus whole blood in the management of massively bleeding adult trauma patients. *Transfusion* 2019;59:146–58.
10. Waters L, Cameron M, Padula MP, ym. Refrigeration, cryopreservation and pathogen inactivation: an updated perspective on platelet storage conditions. *Vox Sang* 2018;113:317–28.
11. Reddoch-Cardenas KM, Bynum JA, Meledeo MA, ym. Cold-stored platelets: A product with function optimized for hemorrhage control. *Transfus Apher Sci* 2019;58:16–22.
12. Morris MC, Veile R, Friend LA, ym. Effect of whole blood leukoreduction on platelet function and hemostatic parameters. *Transfus Med* 2019;29:351–7.
13. Berséus O, Boman K, Nessen SC, Westerberg LA. Risks of hemolysis due to anti-A and anti-B caused by the transfusion of blood or blood components containing ABO-incompatible plasma. *Transfusion* 2013;53 Suppl 1:1145–235.
14. Dunbar NM, Yazer MH; Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative and the STAT Study Investigators. Safety of the use of group A plasma in trauma: the STAT study. *Transfusion* 2017;57:1879–84.
15. Seheult JN, Anto V, Alarcon LH, ym. Clinical outcomes among low-titer group O whole blood recipients compared to recipients of conventional components in civilian trauma resuscitation. *Transfusion* 2018;58:1838–45.
16. Hazelton JP, Cannon JW, Zatorski C, ym. Cold-stored whole blood: A better method of trauma resuscitation? *J Trauma Acute Care Surg* 2019;87:1035–41.
17. Ketter PM, Kamucheka R, Arulanandam B, ym. Platelet enhancement of bacterial growth during room temperature storage: mitigation through refrigeration. *Transfusion* 2019;59(52):1479–89.
18. Meyer DE, Vincent LE, Fox EE, ym. Every minute counts: Time to delivery of initial massive transfusion cooler and its impact on mortality. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;83:19–24.
19. Cardenas JC, Zhang X, Fox EE, ym; PROPPR Study Group. Platelet transfusions improve hemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial. *Blood Adv* 2018;2:1696–1704.
20. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, ym. Prehospital plasma during air medical transport in trauma patients at risk for hemorrhagic shock. *N Engl J Med* 2018;379:315–26.
21. Sunde GA, Vikenes B, Strandenes G, ym. Freeze dried plasma and fresh red blood cells for civilian prehospital hemorrhagic shock resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78(6 Suppl 1):S26–30.
22. Martinaud C, Tiberghien P, Bégué S, ym. Rational and design of the T-STORHM Study: A prospective randomized trial comparing fresh whole blood to blood components for acutely bleeding trauma patients. *Transfusion Clin Biol* 2019;26:198–201.
23. Holcomb JB, Jenkins DH. Get ready: whole blood is back and it's good for patients. *Transfusion* 2018;58:1821–3.
24. Pokorny DM, Braverman MA, Edmundson PM, ym. The use of prehospital blood products in the resuscitation of trauma patients: a review of prehospital transfusion practices and a description of our regional whole blood program in San Antonio, TX. *ISBT Science Series* 2019;14:332–42.
25. Armand R, Hess JR. Treating coagulopathy in trauma patients. *Transfus Med Rev* 2003;17:223–31.
26. Pidcoke HF, McFaul SJ, Ramasubramanian AK, ym. Primary hemostatic capacity of whole blood: a comprehensive analysis of pathogen reduction and refrigeration effects over time. *Transfusion* 2013;53 Suppl 1:1375–495.
27. Mays JA, Hess JR. Modelling the effects of blood component storage lesions on the quality of haemostatic resuscitation in massive transfusion for trauma. *Blood Transfus* 2017;15:153–7.
28. Spinella PC, Cap AP. Whole blood: back to the future. *Curr Opin Hematol* 2016;23:536–42.