

Opinnäytetyö (AMK)

Terveysala

Sairaanhoitaja (AMK)

2015

Pia Heikkinen & Mari Jaatinen

YLEISIMMÄT PERINNÖLLISET VERENVUOTOTAUDIT JA NIIDEN HOITO



TURUN AMMATTIKORKEAKOULU
TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Pia Heikkinen & Mari Jaatinen

YLEISIMMÄT PERINNÖLLISET VERENVUOTOTAUDIT JA NIIDEN HOITO

Opinnäytetyön tarkoituksena oli systemaattista kirjallisuuskatsausta soveltaen kartoittaa tietoa yleisimmistä perinnöllisistä verenvuototaudeista sekä niiden oireista ja hoidosta. Tavoitteena on kehittää perinnöllistä verenvuototautia sairastavan potilaan hoitotyötä terveydenhuollossa. Työ pohjautuu kahden eri hakuprosessin tuloksiin, tutkittavia julkaisuja oli yhteensä 32+16 (n=48).

Yleisimmät perinnölliset verenvuototaudit ovat von Willebrandin tauti sekä hemofilia A ja B, jotka johtuvat hyttymistekijöiden vajeesta tai niiden toimintahäiriöstä. Hyttymistekijävajaukset aiheuttavat vuotohäiriöitä, jolloin veren hytyminen ei tapahdu kunnolla. Von Willebrandin taudissa tyypillisiä oireita ovat mustelmat, limakalvojen verenvuodot sekä naisien kohdalla myös runsaat kuukautiset. Hemofiliassa suuremmat verenvuodot ovat yleisempiä. Tyypillisiä hemofilian oireita ovat nivelten ja lihasten sisäiset verenvuodot spontaanisti tai vamman seurauksena. Vaikeissa tautimuodoissa yleensä annetaan suonensisäisesti hyttymistekijäkorvaushoitoa joko ennaltaehkäisevästi tai tarvittaessa. Lievissä muodoissa voidaan käyttää myös muita hoitovaihtoehtoja. Vaikea-asteisessa sairaudessa ennaltaehkäisevä hoito on äärimmäisen tärkeää, jotta välttyttäisiin tuki- ja liikuntaelimestön suuremmilta komplikaatioilta, joita ovat krooninen nivelkalvon tulehdus sekä nivelrikko.

Verenvuototautien hoito on haasteellista ja kallista, ja siksi se tulisi keskittää asiantuntijayksiköön, jossa potilaalla on mahdollisuus saada moniammatillinen yhteistyöverkosto ympärilleen. Keskittämällä saavutetaan parempia ja kustannustehokkaampia hoitotuloksia. Verenvuototautien hoitoa tulisi kehittää perusterveydenhuollossa, varsinkin paikoissa, joissa potilaat tarvitsevat kiireellistä hoitoa. Näissä paikoissa henkilökunnalle tulisi järjestää lisäkoulutuksia verenvuototauteihin liittyen. Hoidon toteutus on hoitohenkilökunnan vastuulla ja sen vuoksi myös näihin harvinaisiin sairauksiin tulisi perehtyä.

ASIASANAT:

Veritaudit, verenvuototauti, verenvuoto, hyttymistekijävajaus, hyttymishäiriö, von Willebrand, hemofilia

BACHELOR'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Health Care | Registered nurse (AMK)

May 2015 | 71

Instructor Tuija Leinonen

Pia Heikkinen & Mari Jaatinen

THE MOST COMMON INHERITED BLEEDING DISORDERS AND THEIR TREATMENTS

The purpose of this systematic literature study was to obtain more information about the most common inherited bleeding disorders, their symptoms and treatment. The aim of this study was to help develop the treatment of patients with inherited bleeding disorders in public healthcare. This study was based on two different literature search processes. The number of publications used in this work was 32+16. (n=48)

The most general inherited bleeding disorders are von Willebrand disease and hemophilia A and B, which are caused by deficiency of, or dysfunctional, coagulation factors. These coagulation factor defects cause bleeding disorders and therefore, the coagulation is abnormal. In von Willebrand disease, the most frequent symptoms are spontaneous or tissue injury-related mucocutaneous bleeding events. In women, the most common symptom is menorrhagia. In hemophilia, major bleeding events are more common and the typical symptoms are spontaneous or injury-related joint and muscle bleeding. In severe disease, treatment is usually prophylactic or on-demand coagulation factor administration intravenously. In mild disease forms, also other treatments are possible. In severe disease, it is necessary to avoid musculoskeletal complications, such as arthrosis and synovitis. The treatment of these bleeding disorders should be improved especially in healthcare facilities, which are specialized in emergency treatment. These facilities should get further education about inherited bleeding disorders.

The treatment of inherited bleeding disorders is both challenging and expensive. Therefore, the treatment should be focused to centers with hemophilic patients. In this way, the treatment would improve and become more cost-efficient. The patients need long-term treatment in facilities with expertise in many professional fields. The responsibility in the execution of the treatment is on the personnel and therefore, they should get proper education about these unusual diseases.

KEYWORDS:

Blood disease, blood disorder, bleeding, coagulation factor deficiency, disorder of coagulation, von Willebrand, hemophilia

SISÄLTÖ

KÄYTETYT LYHENTEET	5
1 JOHDANTO	6
2 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITE JA TOTEUTTAMISMENETELMÄ	7
3 MITÄ ON JULKAISTU YLEISIMMISTÄ PERINNÖLLISISTÄ VERENVUOTOTAUDEISTA	19
3.1 Perinnölliset verenvuototaudit ja veren hyytymiseen vaikuttavat tekijät	19
3.2 Von Willebrandin tauti	20
3.2.1 Lääkehoito	25
3.2.2 Oireet ja niiden hoito	30
3.3 Hemofilia A ja B	35
3.3.1 Lääkehoito	39
3.3.2 Oireet ja niiden hoito	45
3.3.3 Tuki- ja liikuntaelimestön komplikaatiot	52
3.4 Tulosten yhteenveto	56
4 OPINNÄTETYÖN EETTISYYS JA LUOTETTAVUUS	58
5 POHDINTA	61
LÄHTEET	64

KUVIOT

Kuvio 1. Vallitseva periytyminen	23
Kuvio 2. Von Willebrandin tauti sekä hemofilia A ja B	57

TAULUKOT

Taulukko 1. Analysoitavien julkaisujen ensimmäinen hakupolku	9
Taulukko 2. Toisen haun hakupolku	11
Taulukko 3. Ensimmäisen haun analysoitavat tutkimusartikkelit	12
Taulukko 4. Von Willebrandin taudin luokitus	22
Taulukko 5. Vuoto-oireiden hoidossa käytettävät valmisteet	28
Taulukko 6. Hyytymistekijäkonsentraattien käyttö erilaisissa kliinisissä tilanteissa	29
Taulukko 7. A- ja B- hemofilian kliiniset piirteet	38
Taulukko 8. A- ja B- hemofiliassa käytettävät hyytymistekijävalmisteet	44
Taulukko 9. Yleisohjeita korvaushoidon toteuttamisesta vuodon tai toimenpiteen yhteydessä	52

KÄYTETYT LYHENTEET

vW	von Willebrand
vWF	von Willebrandin tekijä
F IX	hyttymistekijä yhdeksän
F VIII	hyttymistekijä kahdeksan
vWF:RCo	von Willebrandin tekijän aktiivisuustaso
FVIII:C	hyttymistekijä kahdeksan aktiivisuustaso

1 JOHDANTO

Yleisimmät perinnölliset verenvuototaudit ovat von Willebrandin tauti sekä hemofilia A ja B, jotka johtuvat hyytymistekijöiden vajeesta tai niiden toimintahäiriöistä. Hyytymistekijävajaukset aiheuttavat vuotohäiriöitä, jolloin hyytyminen ei tapahdu kunnolla. (Anttila ym. 2006.) Von Willebrandin tauti (vW- tauti) on yleisin verenvuototauti ja sitä esiintyy Suomessa noin 2000 henkilöllä (Anttila ym. 2006, 17). Hemofiliaa Suomessa sairastaa noin 300 henkilöä (Armstrong ym. 2010, 4081).

Von Willebrandin taudissa tyypillistä ovat mustelmataipumus, limakalvovuodot, esimerkiksi yleisimpänä nenäverenvuoto, sekä naisilla runsaat kuukautisvuodot (Armstrong ym. 2010,4083). Hemofiliassa suuremmat verenvuodot ovat yleisempiä. Tyypillisiä hemofilian oireita ovat nivelten ja lihasten sisäiset verenvuodot spontaanisti tai vamman seurauksena. (Anttila ym. 2006.) Vaikeissa tautimuodoissa yleensä ensisijaisena hoitona käytetään suonensisäisesti annettavaa hyytymistekijäkorvaushoitoa joko säännöllisesti verenvuotojen ehkäisemiseksi tai tarvittaessa spontaanin verenvuodon hoidossa (Österholm ym. 2012, 3015). Lievissä tautimuodoissa hyytymistekijäkorvaushoitoa käytetään tarvittaessa traumojen ja toimenpiteiden yhteydessä tai voidaan käyttää myös muita hoitovaihtoehtoja (Armstrong ym. 2010, 4081, 408).

Opinnäytetyön tarkoituksena on systemaattista kirjallisuuskatsausta soveltaen kartoittaa tietoa yleisimmistä perinnöllisistä verenvuototaudeista sekä niiden oireista ja hoidosta. Tavoitteena on kehittää perinnöllistä verenvuototautia sairastavan potilaan hoitotyötä terveydenhuollossa. Lisäksi tarkoituksena on tehdä tulosten pohjalta selkeä ja lyhyt yhteenveto, josta on toivottavasti hyötyä terveydenhuollon ammattilaisille, verenvuototautipotilaille ja heidän omaisilleen sekä muille verenvuototaudeista kiinnostuneille.

2 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITE JA TOTEUTTAMISMENETELMÄ

Työn tarkoituksena on systemaattista kirjallisuuskatsausta soveltaen kartoittaa tietoa yleisimmistä perinnöllisistä verenvuototaudeista sekä niiden oireista ja hoidosta. Tavoitteena on kehittää perinnöllistä verenvuototautia sairastavan potilaan hoitotyötä terveydenhuollossa.

Kirjallisuudesta haetaan vastauksia seuraaviin kysymyksiin:

1. Mitä on julkaistu yleisimmistä perinnöllisistä verenvuototaudeista?

1.1. Mitkä ovat yleisimpien perinnöllisten verenvuototautien hoitoperiaatteet?

1.2. Mitkä ovat yleisimpien perinnöllisten verenvuototautien oireet ja niiden hoito?

Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa tiivistetään rajatun aihealueen aiempien tutkimusten keskeinen sisältö. Systemaattisella kirjallisuuskatsauksella tarkoitetaan sekundaaritutkimusta aihealueen olemassa oleviin tutkimuksiin. Tarkoitus on kartoittaa tieteellisten tulosten kannalta merkittäviä ja mielenkiintoisia tutkimuksia. Systemaattisella kirjallisuuskatsauksella on selkeä tarkoitus ja tutkimukset valitaan ja analysoidaan erityisen tarkasti, joka erottaa sen muista kirjallisuuskatsauksista. Katsaus voi tuoda esille aiempien tutkimusten puutteita, joiden pohjalta voidaan päätellä uusia tutkimustarpeita. (Johansson ym. 2007, 4-5; CRD 2009; Salminen 2011, 9)

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen vaiheet ovat tarkasti ohjeistettu. Systemaattisuudella pyritään luomaan tutkimukselle tieteellistä uskottavuutta. (Salminen ym. 2011, 10.) Katsaus etenee vaihe kerrallaan suunnitelmasta raportointivaiheeseen. Suunnitteluvaiheessa tutustutaan aikaisempaan tutkimustietoon ja arvioidaan katsauksen tarve sekä laaditaan suunnitelma. Suunnitelmassa tuodaan esille tutkimusongelmat tai -kysymykset, joihin koko tulososio perustuu.

Jos systemaattinen kirjallisuuskatsaus ei vastaa asetettuihin kysymyksiin, voidaan tulokseksi todeta tutkitun tiedon riittämättömyys kyseisellä alueella. (Johansson ym. 2007, 6.) Kysymysten asettamisen jälkeen valitaan tietokannat, joista tietoa haetaan systemaattisesti valittujen hakutermien perusteella. Samat hakutermit toistetaan jokaisessa tietokannassa. Huolellinen hakutermien valinta auttaa rajaamaan hakutulokset siten, että ne vastaisivat mahdollisimman hyvin tutkimuskysymyksiin. Seuraavassa vaiheessa hakutuloksia karsitaan hakukriteerien avulla. Kriteerinä voidaan käyttää esimerkiksi julkaisuvuotta tai haluttua julkaisukieltä. Lisäksi tehdään artikkelien ja tutkimusten laadun arviointi, eli tavoitteena on valita katsaukseen mahdollisimman laadukasta ja luotettavaa materiaalia. (Salminen 2011, 10; Johansson ym. 2007, 6.)

Seuraava vaihe on itse katsauksen suorittaminen, jossa artikkeleista kerätään tietoa standardoitua muotoa noudattaen, jotta katsauksesta saadaan mahdollisimman pätevä ja luotettava. Tiedon keruun jälkeen tutkimuksen tulokset syntetisoidaan eli tämän hetkinen tieto raportoidaan ja löydökset selitetään. Lisäksi osoitetaan mahdollinen tutkimustarve ja kuvataan tutkimuksen laatu. Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa noudatetaan tarkkaa ja systemaattista seulontaa. Jokaisen tutkimuksen kohdalla käytetään samoja asetettuja kriteerejä. Metodia tulee käyttää huolellisesti ja järjestelmällisesti ja lisäksi sen hyödyntäminen tuo uskottavuutta tutkimukselle. (Metsämuuronen 2005: 579; Green ym. 2006: 105.) Kaikkien vaiheiden tarkka kirjaaminen luo hyvän pohjan kirjallisuuskatsauksen onnistumiselle (Johansson ym. 2007, 6). Systemaattinen katsaus pyrkii tutkimuksen toistettavuuteen (Johansson ym. 2007, 46).

Julkaisut haettiin seuraavista tietokannoista: Cinahl Complete, Cochrane Library, MEDLINE ja PubMed. Hakusanoina käytettiin hemophil*, von Willebrand disease, bleeding disorder*, therap*, treatment*, management*, complication*, manifestation* ja symptom*. Haut rajattiin viimeisen kymmenen vuoden aikana ilmestyneisiin julkaisuihin, joista oli saatavilla kokotekstiversio. (Taulukko 1.) Kaikki valitut tutkimukset ovat kansainvälisiä ja julkaisukieli tutkimuksissa on englanti. Hakusanoilla osumia tuli paljon, etenkin PubMed tietokannasta. Tutki-

musartikkeleita oli osumien joukossa, mutta aiheeseen sopivia tutkimuksia löytyi vähän.

Taulukko 1. Analysoitavien julkaisujen ensimmäinen hakupolku.

Tietokanta	Hakusanat	Osumat	Valitut julkaisut	
Cinahl	hemophil* AND therap*	117	2	
	hemophil* AND treatment*	58	1	
	hemophil* AND management*	19	0	
	hemophil* AND complication*	19	0	
	hemophil* AND manifestation*	1	0	
	hemophil* AND symptom*	9	0	
	von Willebrand disease AND therapy*	32	0	
	von Willebrand disease AND treatment*	6	0	
	von Willebrand disease AND management*	8	0	
	von Willebrand disease AND complication*	23	0	
	von Willebrand disease AND manifestation*	2	0	
	von Willebrand disease AND symptom*	7	0	
	bleeding disorder* AND therap*	21	0	
	bleeding disorder* AND treatment*	11	0	
	bleeding disorder* AND management*	9	0	
	bleeding disorder* AND complication*	19	0	
	bleeding disorder* AND manifestation*	2	0	
	bleeding disorder* AND symptom*	5	0	
	Medline	hemophil* AND therap*	130	0
		hemophil* AND treatment*	149	0
hemophil* AND management*		127	0	
hemophil* AND complication*		67	0	
hemophil* AND manifestation*		26	0	
hemophil* AND symptom*		94	0	
von Willebrand disease AND therap*		26	0	
von Willebrand disease AND treatment*		27	0	
von Willebrand disease AND management*		22	0	
von Willebrand disease AND complication*		16	0	
von Willebrand disease AND manifestation*		4	0	
von Willebrand disease AND symptom*		20	0	
bleeding disorder* AND therap*		109	0	
bleeding disorder* AND treatment*		130	0	
bleeding disorder* AND management*		114	0	
bleeding disorder* AND complication*		104	0	
bleeding disorder* AND manifestation*		24	0	
bleeding disorder* AND symptom*		102	0	
PubMed		hemophil* AND therap*	449	3
		hemophil* AND treatment*	556	6
	hemophil* AND management*	138	1	
	hemophil* AND complication*	334	4	
	hemophil* AND manifestation*	30	0	

(jatkuu)

Taulukko 1 (jatkuu).

Tietokanta	Hakusanat	Osumat	Valitut julkaisut	
PubMed	hemophil* AND symptom*	60	0	
	von Willebrand disease AND therap*	408	2	
	von Willebrand disease AND treatment*	470	2	
	von Willebrand disease AND management*	61	0	
	von Willebrand disease AND complication*	232	1	
	von Willebrand disease AND manifestation*	30	0	
	von Willebrand disease AND symptom*	70	1	
	bleeding disorder* AND therap*	244	3	
	bleeding disorder* AND treatment*	299	1	
	bleeding disorder* AND management*	102	2	
	bleeding disorder* AND complication*	131	0	
	bleeding disorder* AND manifestation*	30	0	
	Cochrane	hemophil* AND therapy*	9	0
		hemophil* AND treatment*	8	0
hemophil* AND management*		3	0	
hemophil* AND complication*		6	0	
hemophil* AND manifestation*		0	0	
hemophil* AND symptom*		0	0	
von Willebrand disease AND therapy*		2	0	
von Willebrand disease AND treatment*		1	0	
von Willebrand disease AND management*		6	0	
von Willebrand disease AND complication*		2	0	
von Willebrand disease AND manifestation*		3	0	
von Willebrand disease AND symptom*		9	0	
bleeding disorder* AND therapy*		39	0	
bleeding disorder* AND treatment*		73	0	
bleeding disorder* AND management*		16	0	
bleeding disorder* AND complication*		40	0	
bleeding disorder* AND manifestation*		8	0	
bleeding disorder* AND symptom*	36	0		
Manuaalinen haku	Mazloun, Rahnama & Khayambash. 2014		1	
	Cuesta-Barriuso, Gómez-Conesa & López-Pina, 2013		1	
	Antunes ym. 2014		1	
	De la Corte-Rodriguez, Rodriguez-Merchan & Jimenez-Yuste. 2013		1	
	Laguna & Mital, 2012		1	
Yhteensä			= 32	

Ensimmäisen hakuprosessin jälkeen lähdettiin tutkimaan julkaisuja tarkemmin. Julkaisun tekijät, vuosi, maa, julkaisun nimi, menetelmät, otos ja keskeisimmät tulokset kerättiin taulukkoon, jonka jälkeen pystyttiin vielä tarkemmin tarkastelemaan tutkimusten sisältöä. (Taulukko 3, sivu 12) Tutkimusartikkelit eivät vas-

tanneet riittävän kattavasti tutkimuskysymyksiin ja työ olisi jäänyt suppeaksi. Eheämmän työ saavuttamiseksi lähdettiin hakemaan lisää tietoa aiheesta eli päädyttiin tekemään toinen haku. Tässä haussa valittiin aiheeseen liittyviä luotettavia asiantuntijalausuntoja ja artikkeleita sekä oppaita, jotka löytyivät Google-hakupalvelun kautta. Kyseisen palvelun kautta löytyivät myös Suomen Hemofilia- ja Suomen Hematologiyhdistysten sivut, joista löytyi myös luotettavaa materiaalia. Lisäksi haussa käytettiin Terveysportin lääkärin tietokantaa. Toisessa haussa käytettyjä hakusanoja olivat hemofilia, verenvuototaudit, von Willebrand disease, VWD, treatment, ja patient. Haussa ei käytetty lainkaan aikarajausta. (Taulukko 2)

Taulukko 2. Toisen haun analysoitavat julkaisut

Google hakupalvelu > hakusana: hemofilia > 1. sivu > www.shyry.org > julkaisut ➤ Verenvuototaudit – tietopaketti potilaille 2006 (Anttila ym. 2006)
Google hakupalvelu > hakusana: hemophilia > 2. sivu > www.wfh.org > resources > publications ➤ Guidelines for the Management of Hemophilia (Srivastata ym. 2012)
Google hakupalvelu > hakusana: verenvuototaudit > 1. sivu > www.hematology.fi > SHY > hemofiliaryhmä > suosituksia ja julkaisuja > VWD hoito ➤ Nordic guidelines for diagnosis and management of von Willebrand disease (VWD)- Guidelines of the Nordic Hemophilia Council (Hillarp ym. 2013) ➤ The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Center Doctors Organisation guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology (Laffan ym. 2014) ➤ Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy (Federici ym. 2002)
Google hakupalvelu > hakusana: verenvuototaudit > 1. sivu > www.hematology.fi > hoito-ohjeet > hyytymishäiriöt > HUS suosituksia > verenvuototaudit ➤ Hemofiliat ja von Willebrandin tauti (Armstrong ym. 2012)
Google hakupalvelu > hakusanat: von Willebrand disease AND treatment AND patient > tieteelliset artikkelit haulle ➤ Treatment of patient with von Willebrand disease (Tuohy ym. 2011)
Google hakupalvelu > hakusanat: von Willebrand disease AND VWD > tieteelliset artikkelit haulle > ➤ Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA) (Nichols ym. 2008)
Terveysportti > Hakusana: verenvuototaudit > Lääkärin käsikirja ➤ Verenvuotopotilaan tutkiminen ja hoito (Mäkipernaa 2013)
Terveysportti > Hakusana: verenvuototaudit > Lääkärin käsikirja ➤ Perinnölliset hyytymistekijävajeet (Mäkipernaa 2011)
Terveysportti > Hakusana: verenvuototaudit > Lääkärikirja Duodecim ➤ Tietoa potilaalle: von Willebrandin tauti (Salonen 2013a)
Terveysportti > Hakusana: verenvuototaudit ➤ Sairauksien perinnöllisyys (Salonen-Kajander & Toivanen 2012)
Terveysportti > Hakusana: verenvuototaudit > Lääkärikirja Duodecim ➤ Tietoa potilaalle: Hemofilia (verenvuototauti) (Salonen 2013b)

(jatkuu)

Taulukko 2 (jatkuu).

<p>Terveysportti > Hakusana: verenvuototaudit > Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim Nainen ja von Willebrandin tauti (Hurskainen ym. 2003)</p>
<p>Terveysportti > Hakusana: verenvuototaudit > Lääkärelehti ➤ Verenvuototaipumus ja potilasohjaus (49/10) (Armstrong ym. 2010)</p>
<p>Terveysportti > Hakusana: verenvuototaudit > Lääkärelehti: ➤ Vaikeaa verenvuototautia sairastavat potilaat hyötyvät moniammatillisesta hoidosta (42/12) (Österholm ym. 2012)</p>

Taulukko 3. Ensimmäisen haun analysoitavat tutkimusartikkelit

Tekijä, vuosi, maa	Julkaisun nimi	Menetelmä	Otos (n)	Tulokset
Mulvany ym. 2015, Yhdysvallat.	Effects of a 6-Week, Individualized, Supervised Exercise Program for People With Bleeding Disorders and Hemophilic Arthritis	Poikittais-tutkimus	33	Hemofilia ja muut verenvuototaudit altistavat tuki- ja liikuntaelinvaikeuksille. Yksilöllisen kunto-ohjelman laatiminen auttaa verenvuototautipotilaan kuntoutumisessa ja fyysisessä harjoittelussa. Tutkimuksen perusteella laadittujen suositusten mukaan kunto-ohjelma tulisi laatia yhdessä hoitavan lääkärin ja fysioterapeutin kanssa. Vaikeissa tautimuodoissa on hyvä aloittaa ennaltaehkäisevä hyytymistekijäkorvaushoito ja harjoittelun aikana tulee olla hyytymistä edistävää lääkettä lähettyvillä mahdollisia verenvuoto-oireita varten. Harjoittelun pitää olla mahdollisimman kivutonta ja liiallista painetta niveliin tulee välttää. Harjoittelu tulee aloittaa perusliikkeillä, jotta heikot nivelet ja lihakset vetreytyvät. Harjoittelun tavoitteet tulee tehdä pitkällä tähtäimellä.
Antunes ym. 2014, Yhdysvallat.	Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors	Kokeellinen tutkimus	36	FEIBA profylaksi vähentää huomattavasti kaikenlaisia verenvuotoja verrattuna tarvittaessa annettavaan hoitoon
Mazloun, Rahnama & Khayambash. 2014, Iran.	Effects of Therapeutic Exercise and Hydrotherapy on Pain Severity and Knee Range of Motion in Patients with Hemophilia: A Randomized Controlled Trial	Poikittais-tutkimus	40	Molemmat terapiaryhmät kokivat kipujen laskevan sekä polven liikkuvuuden parantuvan. Vesi-terapia auttoi enemmän kipuun, mutta ero ei ollut tilastollisesti kuitenkaan merkitsevä.

(jatkuu)

Taulukko 3 (jatkuu).

Tekijä, vuosi, maa	Julkaisun nimi	Menetelmä	Otos (n)	Tulokset
Castro ym. 2014, Intia.	The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review	Kirjallisuuskatsaus		Parempia hoitotuloksia saadaan ennaltaehkäisevässä hoidossa verrattuna tarvittaessa annettavaan hoitoon.
Golestani ym. 2014, Iran.	Comparison of Bypassing Agents in Bleeding Reduction in Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Haemophilia and Inhibitors	Kirjallisuuskatsaus		Hemofilia potilaita, joille on kehittynyt vasta-aine puuttuvaa hyyttymistekijää vastaan, hoidetaan aktivoitulla protrombiinikompleksivalmisteella (Feiba®) tai aktivoitulla rekombinantti FVII -valmisteella (Novoseven®) eli ns. "bypassing treatment". Nämä kaksi tuotetta ovat hyvin lähellä toisiaan ja niiden vaikutus nivelvuotoihin on samanlainen. Tulevaisuudessa tarvitaan kuitenkin standardoitu mittari näiden tuotteiden tehokkuuden vertailuun.
Dibenedetti ym. 2014, Yhdysvallat ja Tanska.	Assessing patients' and caregivers' perspectives on stability of factor VIII products for haemophilia A: a web-based study in the United States and Canada	Strukturoitu kysely	145	FVIII tuotteen käytännöllisyydellä, käytöllä ja varastointi mahdollisuuksilla on suora yhteys taudin hoidon tehokkuuteen. Hemofilia A potilaille, joilla esiintyy spontaania tai traumaan liittyvää verenvuotoa tulee olla aina hyyttymistekijä VIII:n valmistetta mukana. Potilaat kokivat tuotteiden käytön hankalaksi matkusteltaessa. Markkinoille tarvittaisiin käytännöllisempi versio tuotteesta FVIII, joka helpottaisi potilaiden päivittäistä elämää ja matkustelua.
De la Corte-Rodriguez ym. 2013, Espanja.	Consecutive radiosynovectomy procedures at 6-monthly intervals behave independently in haemophilic synovitis	Pitkittäistutkimus	78	Jokaisella radiosynovektomialla on omanlainen vaikutuksensa eikä aikaisemmat tulokset välttämättä ennusta millään lailla seuraavan hoitokerran vastetta
Powell ym. 2013, Yhdysvallat.	Phase 3 Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein in Hemophilia B	Potilasasiakirja-analyysi	123	Ennaltaehkäisevä rFIXFc- hoito annettuna kerran tai kaksi kahden viikon aikana vähensi verenvuotoja. Pitempi puoliintumisaika harventaa hoidon tarvetta. Turvallinen ja tehokas hoito, jota ei tarvitse annostella niin usein pitemmän puoliintumisaikansa takia
Zelada ym. 2013, Brasilia.	Viscosupplementation in patients with hemophilic arthropathy	Pitkittäistutkimus	11	Nivelten keittosuolahuuhtelu ei vähentänyt kipua. Hoito paransi nivelen liikkuvuutta ja elämänlaatua. Hyvä ja tehokas hoito hemofiilissä nivelulehduksessa.
Kargarfard ym. 2013, Iran.	The Effect of Aquatic Exercise Therapy on Muscle Strength and Joint's Range of Motion in Hemophilia Patients	Pitkittäistutkimus	20	Tutkimuksesta saatiin näyttöä vesiterapian hyödyille: lisää liikkuvuutta ja lihasvoimaa ja näin parantaa toimintakykyä. Kontrolliryhmässä vaikutus oli päinvastainen, osallistujat kokivat lihasvoiman ja liikkuvuuden heikenneen.

(jatkuu)

Taulukko 3 (jatkuu).

Tekijä, vuosi, maa	Julkaisun nimi	Menetelmä	Otos (n)	Tulokset
Cuesta-Barriuso ym. 2013, Espanja.	Physiotherapy Treatment in Patients with Hemophilia and Chronic Ankle Arthropathy: A Systematic Review	Kirjallisuuskatsaus		Fysioterapia on hyväksi krooniselle nivelsairaudelle. Hemofiliapotilailla tutkittua tietoa ei ole vielä tarpeeksi, jotta voitaisiin sanoa tarkasti millainen terapia olisi parasta. Fysioterapia on hyväksi nilkan liikkuvuudelle, lihasvoimalle ja lisäksi se voi vähentää kipua. Hoito ei saa aiheuttaa verenvuotoja.
Mannucci ym. 2013, Itävalta, Kanada, Yhdysvallat ja Saksa.	Prophylactic efficacy and pharmacokinetically guided dosing of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate in adults and children with von Willebrand's disease undergoing elective surgery: a pooled and comparative analysis of data from USA and European Union clinical trials	Kokeellinen tutkimus	62	Farmakokineettisesti määrätty konsentraattiannostus on käyttökelpoinen, tehokasta ja turvallinen perioperatiivisten verenvuotojen ehkäisyssä.
Galli ym. 2012, Argentiina.	Hemophilic Chronic Synovitis: Therapy of Hemarthrosis using Endovascular Embolization of Knee and Elbow Arteries	Pitkittäistutkimus	27	29/30 embolisoinneista olivat onnistuneita. Embolisointi vähentää huomattavasti verenvuotoja ja vähentää korvaushoidon tarvetta. Toimenpiteen jälkeen potilailla ei ilmennyt verenvuotoja keskimäärin 90 päivään (vaihteluväli 24–250). 3 potilaista selvisi yli 6 kk ilman vuotoja.
Laguna & Mital. 2012, Puola.	Single Higher Dose of Recombinant Activated Factor VII in the Treatment of Hemorrhages in Patients with Hemophilia Complicated by Inhibitors	Tapaus-tutkimus	7	F VII – valmiste pysäytti verenvuodon kaikilla potilailla ilman haittavaikutuksia. Useimmissa tapauksissa yksi annos rFVIIa 270 ug/kg oli tehokkaampi kuin 3-4 pienempää annosta (90 ug/kg). Hoito on vähemmän traumaattinen lapsipotilaille. Yksi suurempi annos rFVIIa on tehokas ja hyvin siedetty hoito verenvuotoihin hemofiliapotilailla, joilla on kehittynyt vasta-aine.
Ak ym. 2012, Turkki.	The Evaluation of Fibrin Sealants and Tissue Adhesives in Oral Surgery Among Patients with Bleeding Disorders	Kokeellinen tutkimus	21	Fibriiniaine ja kudossiima olivat hyödyllisiä suun kirurgisissa toimenpiteissä verenvuodon kontrolloimiseksi, jolloin korvaushoidon tarve oli pienempi.

(jatkuu)

Taulukko 3 (jatkuu).

Tekijä, vuosi, maa	Julkaisun nimi	Menetelmä	Otos (n)	Tulokset
Valentino ym. 2011, Yhdysvallat.	A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management	Pitkittäis-tutkimus	66	Ennaltaehkäisevä hoito vähentää merkittävästi verenvuotojen ilmentymistä verrattuna tarvittaessa hoitoon. Molemmat hoidot ovat tehokkaita ja turvallisia.
Hermans ym. 2011, Belgia.	Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations	Kirjallisuuskatsaus		Nivelpunktiosta voi olla hyötyä kivunlievityksessä ja nivelrikon ehkäisyssä. Korvaushoidosta ei ole tarpeeksi tutkimuksia, jotta voitaisiin vahvaan näyttöön perustuen tehdä hoito-ohjeet jokaiselle hyytymistekijävalmisteelle ja näin saataisiin yhdenmukaiset ohjeet joka puolelle. Nivelvuotojen kohdalla tärkeää on korvaushoito, lepo, kylmähoito sekä nivelen mobilisointi. Vuodon loppuessa on myös tärkeää alkaa käyttämään niveltä, jotta se palautuisi vuotoa edeltäneeseen tilaan mahdollisimman nopeasti. Angiografinen embolisaatio voidaan tehdä, jos vuotoja ei saada kontrolliin korvaushoidolla.
Sajid ym. 2010, Pakistan.	Clinical audit of inherited bleeding disorders in a developing country	Stukturoitu kysely	923	Hemofilia A ja B sekä von Willebrandin tauti olivat yleisimmät perinnölliset verenvuototaudit.
Castaman ym. 2010, Italia.	Pregnancy and delivery in women with von Willebrand's disease and different von Willebrand factor mutations	Kokeellinen tutkimus	23	Raskaana olevilla ja synnyttävillä vW-tautia sairastavilla naisilla on suuri riski saada verenvuoto-oireita. Ennen synnytystä tulisi antaa ennaltaehkäisevää hyytymistekijäkorvaushoitoa. Lievissä tautimuodoissa raskauden loppuvaiheessa hyytymistekijätasot kasvavat yleensä jopa normaali tasolle, tällöin ei tarvita ennaltaehkäisevää hoitoa. Suurimmalle osalle vW-tautia sairastaville naisille desmopressiini on tehokas ja turvallinen tapa ehkäistä merkittävä verenvuoto synnytyksen aikana.
Berkhof & Eik-enboom 2009, Hollandi.	Efficacy of recombinant activated Factor VII in patients with massive uncontrolled bleeding: a retrospective observational analysis	Potilasasiakirja-analyysi	32	F VII - valmiste saattaa auttaa massiivisessa kontrolloimattomassa verenvuodossa edistämällä hyytymistä. Siirtoon tarvittavien punasolujen ja jääplasman määrä väheni merkittävästi. 22 potilasta sai keskimäärin 90 mikrog/kg ensimmäisenä annoksena, 8 sai toisen annoksen, joka oli keskimäärin 88 mikrog/kg. Tutkimuksessa potilaista selvisi 56 %.
Dragani ym. 2008, Italia.	Inherited bleeding disorders: results from the Italian Regional Haemophilia Centre of Pescara	Potilasasiakirja-analyysi	376	Perinnöllisten verenvuototautien hoitoon erikoistuneen yksikön potilastietojen keräämisestä ja niiden analysoimisesta saadaan hyvää tietoa verenvuototautia sairastavien hoidon laadun kehittämiseen.

(jatkuu)

Taulukko 3 (jatkuu).

Tekijä, vuosi, maa	Julkaisun nimi	Menetelmä	Otos (n)	Tulokset
Castaman ym. 2008, Italia, Ruotsi, Yhdistynyt kuningaskunta, Tanska, Espanja, Ranska, Hollanti ja Tseki.	Response to desmopressin in influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (vWd): Results from the European study MCMDM-1vWd	Kokeellinen tutkimus	77	Desmopressiinin vastetta arvioidaan hyytymistekijätasoa mittaamalla, jotka nähdään laboratoriotutkimuksissa. VW-tekijä (vWF) ja hyytymistekijä VIII (FVIII) laboratoriotutkimuksen arvoja seurataan lääkähoidon aikana. Arvot pitäisi olla vähintään 50IU/dl, jotta desmopressiinillä olisi toivottu vaste. Tutkimukseen osallistuneilla 83%:lla oli hyvä vaste desmopressiinille, 13%:lla osittainen vaste ja 4%:lla ei vastetta.
Manco-Johnson ym. 2007, Yhdysvallat.	Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia	Pitkittäistutkimus	65	93 % ennaltaehkäisevän hoidon ja 55 % jaksotaisen hoidon ryhmästä nivelten katsottiin olevan normaalit. Ennaltaehkäisevä hoito hyytymistekijä VII voi ehkäistä nivelvaurioita ja verenvuotoja.
Koglera ym. 2007, Kroatia.	Successful use of activated recombinant factor VII in life-threatening bleeding after thoracic surgery	Tapaus-tutkimus	3	F VII – valmiste (NovoSeven) toimii tehokkaasti massiivisen verenvuodon hoitona Satunnaistettua placebo-kontrolloitua tutkimusta kuitenkin tarvitaan, jotta voidaan tunnistaa paras mahdollinen hoitostrategia
Konkle ym. 2007, Yhdysvallat.	Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors	Pitkittäistutkimus	37	Annosten välillä ei ollut merkittävää eroa, mutta molemmilla annoksilla (90 ja 270 mikrog/kg) kaikki verenvuodot vähenivät lähes yhtä paljon. Vaikutus näkyi erityisesti spontaanien nivelluvuotojen määrässä. Hoidon aikana turvallisuus ei vähentynyt ja tulos näyttää, että ennaltaehkäisevää toissijaista hoitoa tulisi antaa potilaille, joilla on kehittynyt vasta-aine.
Federici ym. 2007, Italia.	Clinical use of Haemate®P in inherited von Willebrand's disease: a cohort study on 100 Italian patients	Potilasasiakirja-analyysi	100	VW-tautia sairastavilla Haemate P on tehokas ja turvallinen lääke spontaanien verenvuoto-oireiden tyrehdyttämisessä ja leikkauksen aikaisen liiallisen verenvuodon ennaltaehkäisemisessä. Lisäksi se on hyvä lääke käytettäväksi pitkäjaksoiseen profylaktiseen hoitoon, jolla pyritään ehkäisemään toistuvat verenvuotokohtaukset. Haemate P on hyvin siedetty lääke, ei aiheuta suuria haittavaikutuksia. Ennen ja lääkkeenannon jälkeen tulee seurata hyytymistekijätasoa, liian suurilla tasoilla tulee välttää. Lääkettä ei tule antaa jos F VIII – taso on yli 150 IU/dl.

(jatkuu)

Taulukko 3 (jatkuu).

Tekijä, vuosi, maa	Julkaisun nimi	Menetelmä	Otos (n)	Tulokset
Habermann ym. 2007, Saksa.	Total hip replacement in patients with severe bleeding disorders A 30 years single center experience	Potilasasiakirja-analyysi	13 henkilöä, 15 lonkkaproteesin laittoa	Lonkan niveltauti on yleistä vaikeaa verenvuototautia sairastavilla, mutta nilkka- ja polviniveltaudit ovat vielä yleisempiä. Hemofiilinen niveltauti kehittyy nivelen sisäisen verenvuodon jälkeen, joka voidaan ehkäistä hyyttymistekijäkorvaushoidolla. Kehittyneet hyyttymistekijäkorvaushoidot ja radiosynovektomian (radioisotooppinen nivel- ja jännetuppikalvojen poistoleikkaus) käyttö on vähentänyt verinivelten esiintyvyyttä verenvuototauti potilailla. Lonkkaniveltaudin hoidossa koko lonkkaproteesin laitto on turvallinen toimenpide, kun se tehdään verenvuototautiteihin erikoistuneessa yksikössä. Toimenpiteellä voidaan helpottaa potilaan kipuja, lisätä nivelen liikkuvuutta ja parantaa potilaan elämän laatua. Hoitohenkilökunnalla tulee olla kokemusta verenvuototautipotilaan hoidosta ja hoitosuunnitelma tulee tehdä yhdessä hematologin kanssa.
James & Jamison 2007, Yhdysvallat	Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease	Potilasasiakirja-analyysi	4067	VW-tautia sairastavilla on 10 kertaa suurempi riski ennen synnytystä tapahtuviin ja synnytyksen aikaisiin verenvuotoihin, joka taas lisää ennenaikaisen synnytyksen riskiä ja lisää lapsen mahdollisuutta kuolla raskauden tai synnytyksen aikana. VW-tautia sairastavilla on suurempi todennäköisyys tarvita verensiirtoa ennen synnytystä tai sen jälkeen. Heillä on myös suurempi todennäköisyys tarvita keisarin leikkausta. Heillä on myös 10 kertaa suurempi todennäköisyys kuolla synnytyksen aikana.
Gouw ym. 2007, Hollanti.	Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study	Potilasasiakirja-analyysi	376	Aikainen altistuminen hyyttymistekijäkorvaushoidolle, jossa lääkeannokset ovat suuria saattaa altistaa vasta-aineen/inhibiittorin kehittymiselle. Säännöllisessä ennaltaehkäisevässä hoidossa on pienempi riski inhibiittorin kehittymiseen kuin korvaushoidolla, joka annetaan vuoto-oireiden yhteydessä.
Santagostino ym. 2006, Italia.	A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors	Kokeellinen tutkimus	20	Suurempi annos F VII:ta verenvuotoon kotona on tehokas ja turvallinen hoitomenetelmä. Tutkimuksessa lopulta tarvittava määrä F VII:ta oli identtinen molemmissa tapauksissa, joten yksi suuri annos ei vähentänyt kokonaistarvetta.

(jatkuu)

Taulukko 3 (jatkuu).

Tekijä, vuosi, maa	Julkaisun nimi	Menetelmä	Otos (n)	Tulokset
Tosetto ym. 2006, Italia, Yhdistynyt kuningaskunta, Espanja, Ranska, Saksa, Tanska, Tseki ja Ruotsi.	A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD)	Pitkittäis-tutkimus	1878	Verenvuototaipumuksen vaikeusasteen arvioimisessa auttaa verenvuoto-oireiden kokonaisvaltainen arvioiminen. Arviointia helpottaa standardoitu vuoto-oire taulukko, jossa arvioidaan potilaan verenvuoto-oireiden historiaa. Taulukon avulla kartoitetaan vuoto-oireet, niiden yleisyys ja vakavuus. Taulukko on hyvä apuväline taudin diagnosoinnissa, oireiden ja vuoto-riskin arvioimisessa.
Mauser-Bunschoten ym. 2005, Hollanti.	Successful treatment of severe bleeding in hemophilic target joints by selective angiographic embolization	Kokeellinen tutkimus	23	Joskus verenvuotoihin käytetty korvaushoito ei tehoa esim. jos kyseessä on vakavasti vaurioitunut nivel tai tekonivelleikkauksen jälkitila, tällöin voidaan tehdä angiografinen embolisaatio. Toimenpide on tehokas, menestyksenkäs, turvallinen ja mahdollisesti tauloudellinen
Türkmen ym. 2005, Turkki.	Radiosynovectomy in Hemophilic Synovitis: Correlation of Therapeutic Response and Blood-Pool Changes	Poikittaistutkimus	20	Radiosynovektomia on yksinkertainen, mutta varsin tehokas ja toimiva hoito verenvuotojen rajoittamisessa hemofiliapotilailla. Veriallaskuvantamisella voidaan hyvin tarkastella tuloksia.
Yoon ym. 2005, Etelä-Korea.	Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee	Pitkittäistutkimus	26	Nivelensisäiset verenvuodot vähenivät artroskooppisen synovektomian jälkeen keskimäärin 5 kerrasta 1 kertaan kuukaudessa, eli hoidolla oli tehokas vaikutus. Hoito myös vähentää korvaushoidon tarvetta ja polven kipua.

3 MITÄ ON JULKAISTU YLEISIMMISTÄ PERINNÖLLISISTÄ VERENVUOTOTAUDEISTA

3.1 Perinnölliset verenvuototaudit ja veren hyytymiseen vaikuttavat tekijät

Yleisimpiin perinnöllisiin verenvuototauteihin kuuluvat von Willebrandin tauti ja hemofilia A ja B (Sajid ym. 2010, 52; Mazloun ym. 2014, 83). Kaikista perinnöllisistä verenvuototaudeista 95–97 % ovat näitä sairauksia (Sajid ym. 2010, 50). A ja B hemofiliaa voivat sairastaa vain miehet, mutta naiset voivat olla kantajia ja kärsiä taudista lievänä muotona. (Sajid ym. 2010, 52; Mazloun ym. 2014, 83.) Von Willebrandin tautia esiintyy sekä miehillä että naisilla (Mäkipernaa 2011, 2169 ; Anttila ym. 2006).

Harvinaiset verenvuototaudit periytyvät peittyvästi eli resessiivisesti ja ne eivät ole sukupuoleen sidonnaisia toisin kuin hemofilia A ja B. Periytyessä poikkeava geeni tulee löytyä molemmilta vanhemmilta, jotta vuototauti ilmenisi lapsella. Vanhemmilla normaalisti ei ilmene vuoto-oireita, koska heiltä löytyy terve perintötekijäparin toinen geeni eli vastingeeni, mutta heillä todetaan kuitenkin hyytymistekijävajaus. Vuototauti ilmenee lapsella, jos hän perii poikkeavan geenin molemmilta vanhemmilta. Poikkeuksia kuitenkin löytyy taudin ilmenemisessä. Harvinaisia verenvuototauteja ovat fibrinogeenin eli veriplasman valkuaisaineen puutos sekä tekijöiden II, V, VII, X, XI ja XIII puutokset. Fibrinogeenin puutos voi esimerkiksi aiheuttaa toistuvia keskenmenoja ja lievän vuototaipumuksen. (Anttila ym. 2006, 22–23)

Terveellä ihmisellä vaurioitunut suonenseinäämä käynnistää hyytymisreaktion. Veressä olevat solut, erityisesti verihiutaleet eli trombosyytit, painautuvat vauriokohtaan punasolujen painaessa niitä pois verivirrasta. Kun trombosyytit ovat kiinnittyneet vauriokohtaan, aktivoituvat niiden pinnassa sijaitsevat hyytymistekijät, jotka alkavat muodostaa hyytymää eli fibriniverkkoa. (Anttila ym.2006, 6; Armstrong ym. 2010, 4082.)

Hyytymistekijävajaukset aiheuttavat vuotohäiriöitä, jolloin hyytyminen ei tapahdu kunnolla. Tällöin fibriiniverkkoa eli hyytymää ei muodostu tarpeeksi nopeasti tai se ei ole riittävän kestävä, jolloin vuoto jatkuu tai voi alkaa myöhemmin uudelleen. (Forsman ym. 2006, 6.) Jos kyseessä on anemia eli punasolujen vähyys, voi potilas vuotaa herkemmin, koska trombosyyttien tarttumisen heikkenee. Samoin trombosyyttien vähyys voi johtaa verenvuotoihin. Verenvuototaudeista kärsivillä potilailla kyseiset vajeet tulisi hoitaa mahdollisimman nopeasti, jotta oireet taudissa eivät pahene. (Anttila ym. 2006, 6).

Hyytymistekijävajauksia esiintyy hankinnaisina sekä perinnöllisinä tiloina. Hankinnaiset tilat ovat ohimeneviä ja liittyvät usein maksan vajaatoimintaan, suolen toiminnan häiriöihin ja K-vitamiinin saannin tai sen imeytymisen vajeisiin. Tavonomaista on myös lääkkeiden aiheuttamat vuoto-ongelmat, joita liittyy esimerkiksi aspiriinin käyttöön. Aspiriinin sisältämä asetyylisalisyylihappo vaikuttaa häiritsevästi trombosyyttien toimintaan ja näin ollen hidastaa hyytymisreaktion käynnistymistä. Todella harvinaista on myös vasta-aineen kehittyminen hyytymistekijöitä kohtaan, jolloin niiden toiminta heikkenee nopeasti, vaikka taustalla ei olisikaan perinnöllistä hemofiliaa. (Anttila ym. 2006, 6).

3.2 Von Willebrandin tauti

Vuonna 1926 suomalainen sisätautilääkäri Eric von Willebrand julkaisi selvityksen ahvenanmaalaisesta suvusta, joka kärsi vaikeista iho- ja limakalvoverenvuodoista. Myöhemmin tutkijat ovat nimenneet von Willebrandin taudin kyseisen lääkärin mukaan. VW-tauti on yleisin verenvuototauti ja sitä esiintyy Suomessa noin 2000 henkilöllä. Suomessa tautia diagnosoidaan vuosittain noin 150-200 uutta tapausta. (Anttila ym. 2006, 17.) Tautityyppejä on kolme eri vaikeusastetta ja niistä lievä tyyppi 1 tautimuoto on yleisin, jota sairastaa noin 75-80 %. Lieviä tautimuotoja jää paljon diagnosoimatta lievien oireiden vuoksi. (Anttila 2007, 17.) Tyypit 2 ja 3 ovat harvinaisia ja asteeltaan vaikeita ja niitä on diagnosoitu Suomessa vain muutama kymmenen (Österholm ym. 2012, 3015). VW-

tauti on autosomissa periytyvä eli periytyminen ei ole sukupuoleen sidoksissa, joten sitä esiintyy sekä miehillä että naisilla (Mäkipernaa 2011, 2169; Anttila ym.2006,17). Useimmat tautimuodoista ovat dominantissa autosomissa periytyviä eli vallitsevasti periytyviä (Frederici ym. 2002, 607;Salonen 2013). Tauti johdetaan perinnöllisen geenimuutoksen aiheuttamasta vW- tekijän vajeesta tai sen laadullisesta häiriöstä (Anttila ym. 2006, 17; Frederici ym. 2002, 607; Hillarp ym. 2013, 4; Salonen 2013). Yleisimpiä oireita ovat pientenkin haavojen ja limakalvojen pitkittyneet verenvuodot ja mustelmataipumus sekä naisten kohdalla myös pitkittynyt runsas kuukautisvuoto (Armstrong ym. 2010).

VW-tekijällä on keskeinen rooli verenhiutelmien muodostamisessa, se on välttämätön verihiutaleiden normaalille toiminnalle verenvuodon tyrehtyttämiseksi. Normaalisti verenvuototilanteessa verihiutaleet liimautuvat yhteen vaurioituneen verisuonen seinämään muodostaen trombosyyttitulpan, mutta vW- tautia sairastavalla tästä tulpasta tulee heikko eikä verenvuoto tyrehdy toivotulla tavalla. VW-tekijää tarvitaan myös suojaamaan verenkierrossa toimivaa hyytymistekijä FVIII, vW- tekijä toimii hyytymistekijä FVIII:n kantaja proteiinina. (Hillarp ym. 2013, 4; Anttila ym. 2006, 17.) VW-tautia sairastavalla lopullinen hyytymä muodostuu hitaammin ja hajoaa nopeammin (Anttila ym. 2006,17).

Tyyppi 1 on yleisin tautimuoto ja sitä sairastaa noin 80 prosenttia. Tautityyppi 1 on lievin ja oireet vaihtelevat yksilöllisesti (Mäkipernaa 2011, 2169; Armstrong ym. 2010, 4081). Oireet ilmaantuvat yleensä vasta tapaturman tai toimenpiteen yhteydessä (Anttila ym. 2006, 18). Tyyppissä 1 vW- tekijän rakenne on normaali, mutta sitä ei ole riittävästi. Useimmat tapaukset periytyvät vallitsevasti. (Hillarp ym. 2013, 17;Laffan ym. 2014, 455; Hurskainen ym. 2003, 33.) Tyyppi 2 jaetaan moneen alaryhmään, joiden tunnistaminen on hoidon kannalta tärkeää, koska hoitomuoto määräytyy tautityypin mukaan (Anttila ym. 2006,18; Mäkipernaa 2011, 2169,2170). Tyyppi 2:n alatyypit ovat 2A, 2B, 2M ja 2N. Alatyypeistä 2N on peittyvästi periytyvä ja muut alatyypit vallitsevasti periytyviä. (Hillarp ym. 2013, 7). VW-tekijä voi määrällisesti olla normaali, mutta sen rakenteellinen vika estää normaalin verenvuodon hyytymisen. Oireiltaan tautityyppi on keskivaikea. (Anttila ym. 2006,18; Mäkipernaa 2011, 2169.) Keskeisintä on erottaa alatyypit

2B, jossa verihutaleiden määrä on normaalia vähäisempi. 2N-alatyypissä vW-tekijäpitoisuus on normaali, mutta hyytymistekijää VIII on liian vähän, jonka vuoksi se voidaan helposti sekoittaa lievään Hemofilia A:han. (Anttila ym. 2006, 18.) Tyyppi 3 on oireiltaan vaikein ja siinä esiintyy samanlaisia lihas- ja nivelvuotoja kuin hemofiliassa (Anttila ym. 2006, 18; Mäkipernaa 2011, 2169). Tyyppi 3:ssa vW-tekijää ei muodostu lainkaan, jonka vuoksi hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus on vähäinen. Tautityyppi on peittyvästi periytyvä. (Mäkipernaa 2011; Hillarp ym. 2013, 20.) Suomessa on diagnosoitu noin 20 potilasta (Mäkipernaa 2011,2169) ja Pohjoismaissa esiintyvyys on noin 2-3 tapausta miljoona asukasta kohti. Vuoto-oireet ovat yleensä keskivaikeita tai vaikeita ja ne vaativat yleensä hyytymistekijäkorvaushoitoa. (Hillarp ym. 2013, 20.)

Seuraavassa taulukossa esitetään vW- taudin oireiden vaikeusasteet, taudin kuvaus ja prosenttimäärä kaikista vW- tautia sairastavista potilaista. VW- tauti jaetaan kolmeen tyyppiin, niistä lievä tyyppi 1 on yleisin ja vaikea tyyppi 3 harvinaisin. (Taulukko 4)

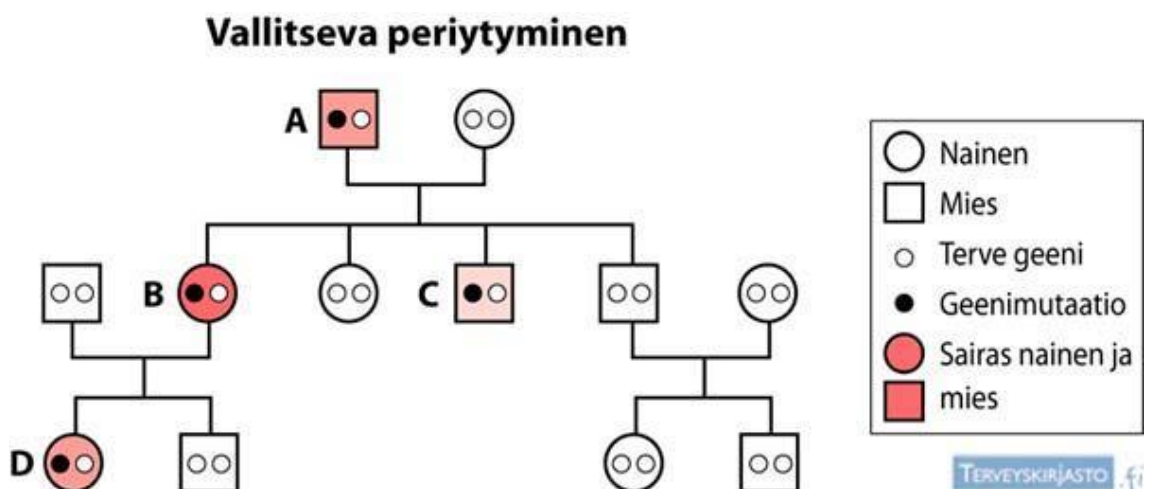
Taulukko 4. Von Willebrandin taudin luokitus. (Anttila ym. 2006, 18)

Tyyppi	Oireiden vaikeusaste	Kuvaus	Osuus potilaista
1	Lievä	vW- tekijän vajaus	75- 80 %
2	Keskivaikea	vW- tekijän rakennevirhe- määrällinen ja laadullinen vaje (useita alatyyppejä)	15- 20 %
3	Vaikea	vW- tekijä puuttuu ja hyytymistekijä VIII:a on hyvin vähän	alle 5 % (Suomessa parikymmentä)

Hankittu vW- syndrooma eli hankittu hyytymistekijävaje ilmenee yleensä vasta vanhemmalla iällä. Hankittu vaje ei ole perinnöllinen, joten muilla perheen jäsenillä ei esiinny oireita. Syndrooman aiheuttaa jokin muu sairaus, oireyhtymä tai lääkitys. Esimerkiksi lymfaattiset ja lisääntyneeseen verisolujen muodostukseen liittyvät häiriöt sekä kasvaimet voivat olla syynä hyytymistekijävajeeseen. (Hillarp. ym. 2013, 20; Frederic ym. 2002, 614.) Hankitun syndrooman yleisin aiheuttaja on kuitenkin kilpirauhasen vajaatoiminta, jolloin vWF:n määrä vähenee.

Tauti paranee tyroksiinihoidolla ja silloin myös vWF:n määrä normalisoituu. Lääkkeistä esimerkiksi valproaatti voi aiheuttaa syndrooman, se pienentää fibrinogeenin ja verihiutaleiden määrää sekä heikentää niiden toimintaa. (Hurskainen ym. 2003, 34.)

Vallitsevassa eli autosomissa dominantissa periytymisessä taudin aiheuttaa yksi sairauden geeni eli silloin perintötekijäparin toinen eli vastingeeni voi olla normaali. Peittyvässä eli resessiivisessä periytymisessä taudin aiheuttaa kaksi sairauden geeniä eli geeniparin kumpikaan geeni ei toimi normaalisti. Silloin lapsella on 25 prosentin mahdollisuus sairastua. Vallitsevasti periytyvää tautia sairastavan lapsella on 50 prosentin mahdollisuus periä tauti vanhemmaltaan. Tällöin lapsella on yhtäläinen mahdollisuus saada vanhemmaltaan geeniparin normaali geeni, jolloin lapsi ei sairastu eikä myöskään hänen lapsensa. Näin periytyvälle taudille on tyypillistä, että se ilmenee useassa peräkkäisessä sukupolvessa sekä miehillä että naisilla. Saman suvun sisällä oirekuva voi vaihdella yksilöllisesti, oireiden alkamisikä ja vaikeusaste vaihtelevat laajasti. Henkilö, joka kantaa tautigeeniä voi olla täysin oireeton, mutta tämä on yleensä aika harvinaista. Tautigeeni voi syntyä myös niin sanotun uuden mutaation kautta, jolloin se ei ole periytynyt kummaltakaan vanhemmalta. Tällöin sairaan henkilön vanhemmat voivat olla terveitä, joten sairaus ei periydy muille lapsille. Mutaation saaneen lapsilla on kuitenkin 50 prosentin mahdollisuus periä sairaus. (Salonen-Kajander & Toivanen 2012.) (Kuvio 1)



Kuvio 1. Vallitseva periytyminen. (Salonen-Kajander & Toivanen 2012.)

VW-tauti voidaan yleensä diagnosoida, jos potilaalla on todettu tyypilliset yleistyneet verenvuoto-oireet ja vWF on merkittävästi alentunut, sekä suvussa on todettu vW- tautia tai merkittäviä verenvuoto-oireita (Hillarp ym. 2013, 8). Verenvuototaipumuksen vaikeusasteen arvioimisessa auttaa verenvuoto-oireiden kokonaisvaltainen arvioiminen. Arviointia helpottaa standardoitu vuoto-oire taulukko, jossa arvioidaan potilaan verenvuoto-oireiden historiaa kartoittamalla vuoto-oireet, niiden yleisyys ja vakavuus. Taulukko on hyvä apuväline taudin diagnosoinnissa, oireiden ja vuoto-riskin arvioimisessa. (Tosetto ym. 2006; Armsrong ym. 2010, 4083.) Laboratoriotutkimuksissa määritellään hyytymistekijäaktiivisuusmääritykset eli vW- tekijän ja hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus, näiden puute tai vajaus viittaa usein vW- tautiin. Tautityypin määrittämiseksi tutkitaan myös vW- tekijän pitoisuus ja rakenne. (Anttila ym. 2006; Mäkipernaa 2011.)

APTT- aika eli tromboplastiiniaika voi olla lievissä tautimuodoissa normaali, mutta vaikeissa tautimuodoissa se on pidentynyt (Mäkipernaa 2011). Trombosyyttien eli verihiutaleiden määrä on yleensä normaali, paitsi alatyyppissä 2B niiden määrä on vähentynyt. Diagnosoinnissa huomioon otettavia asioita, jotka lisäävät vW- tekijän tasoa ovat raskaus, ehkäisytabletit, kuukautisten loppukierros, liikunta ja tupakointi. Kilpirauhasen vajaatoiminta vastaavasti vähentää tasoa. (Hurskainen ym. 2003, 35.) Potilaan ABO- veriryhmä on myös huomioitava, koska O-veriryhmässä vWF:n taso on noin 25 % pienempi kuin muissa veriryhmissä (Laffan ym. 2014, 454). Terveellä henkilöllä plasman vW- tekijän taso vaihtelee 40 IU/dl:n ja 240 IU/dl:n välillä. Alle 30 IU/dl vWF:n aktiivisuus aiheuttaa vuoto-oireita ja silloin voidaan epäillä vW- tautia. (Laffan ym. 2014, 454.) Vaikeissa spontaaneissa ja trauman aiheuttamissa akuuteissa vuotoissa hyytymistekijäaktiivisuustasot (vWF:RCo, FVIII:C) tulee nostaa 80 IU/dl:an (Tuohy ym. 2011,54).

3.2.1 Lääkehoito

Lievässä tautimuodossa ja limakalvovuotojen yhteydessä voi hoidoksi riittää hyytymän liukenemista estävä antifibrinolyytti eli traneksaamihappo, jota käytetään suun kautta, paikallisesti ja suonensisäisesti (Hillarp ym. 2013, 24; Anttila ym. 2006, 20; Armstrong ym. 2012, 7). Sitä käytetään myös muiden verenvuotojen hoidossa lisähoitona, mutta sitä ei voida käyttää potilailla, joilla esiintyy verta virtsassa (Armstrong ym. 2012, 7; Hillarp ym. 20013, 25) tai on taipumusta saada veritulppa (Hillarp ym. 2013, 25). Traneksaamihapon käyttö suurina annoksina voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua vatsakipuja tai ripulia, minkä takia ei suositella annostuksen ylittävän 25mg/kg kolmea tai neljää kertaa vuorokaudessa (Hurskainen ym. 2003; Hillarp ym. 2013, 25). Yleinen annostus limakalvuvuotoihin on suun kautta 20- 25 mg/kg kolme kertaa vuorokaudessa (Mäkipernaa 2011). Traneksaamihapolla on taipumus hävitä kehosta nopeasti, joten sitä tulisi ottaa 6-8 tunnin välein, jotta saavutetaan optimaalinen pitoisuus. Traneksaamihappoa tulisi olla kaikilla vW-tauti potilailla kotona ja heidän tulisi osata käyttää kyseistä lääkettä suositusten mukaisilla annostuksilla ja olla tietoisia käytön vasta-aiheista. (Anttila ym. 2006, 20.)

Desmopressiini eli vasopressiinianalogi on elimistön oman hormonin vasopressiinin vastine eli keinotekoinen jäljitelmä vasopressiinistä (Hillarp ym. 2013, 22). Lievässä tyypin 1 vW- taudissa voidaan aktivoida elimistön omat vW- tekijävarastot desmopressiinin avulla (Anttila ym. 2006, 20). Vaikeassa tyypin 3 tautimuodossa tämä hoito ei tehoa lainkaan ja tyypissä 2 vain harvoin (Hurskainen ym. 2003, 36; Anttila ym. 2006, 20). Desmopressiiniä voidaan käyttää pienissä verenvuodoissa tai ennaltaehkäisevästi ennen toimenpidettä. Desmopressiiniä voidaan annostella ihon alle tai suonensisäisesti 0,2-0,3 µg/kg tai nenäsuihkeena 300 µg aikuiselle ja alle 50 kg painavalle 150 µg. (Mäkipernaa 2011.) Puolen tunnin kuluttua lääkkeen annon jälkeen vWF ja FVIII tasot nousevat 2-4 kertaisiksi ja 6-8 tunnissa saavutetaan korkeat pitoisuudet (Tuohy ym. 2011, 50). Ihon alle laitettavan injektion ja nenäsuihkeen käyttö soveltuvat hyvin kotikäyttöön (Hillarp ym. 2013, 22). Desmopressiiniä käytetään yleensä korkeintaan kahtena peräkkäisenä päivänä, koska toistuvat annokset saattavat altistaa nesteretenti-

olle, hyponatremialle ja kouristuksille (Mäkipernaa 2011). Lääke saattaa varastoida nestettä elimistöön, jonka seurauksena syntyy suolatasapainon häiriöitä (Anttila ym. 2006 ; Hillarp ym. 2013, 24). Pitkittyneessä hoidossa tulee seurata nestetasapainoa ja tarvittaessa nesteiden saantimäärä tulee rajoittaa 1500ml-2000ml:iin vuorokaudessa ja lisäksi tulee seurata seerumin natriumpitoisuutta (Hurskainen ym. 2003, 36). Pitkittynyt hoito saattaa aiheuttaa myös lääkkeen vasteen heikkenemisen (Armstrong ym. 2012, 7; Hillarp ym. 2013, 24). Muita lääkkeen haittavaikutuksia ovat kasvojen punoitus, pahoinvointi, väsymys, päänsärky ja turvotustakin voi esiintyä (Hurskainen ym. 2003, 36).

Ennen varsinaista lääkkeen käyttöä tulee tehdä desmopressiinitesti, jotta nähdään laboratorio- ja kliininen vaste (Mäkipernaa 2011, 2170; Hillarp ym. 2013, 24). Lääkkeen vastetta arvioidaan mittaamalla hyytymistekijätasoa ennen ja jälkeen lääkkeen annon. Hyvä vaste edellyttää vähintään 50 IU/dl tasoa. (Castaman ym. 2008.) Desmopressiini voidaan antaa yhdessä traneksaamihapon kanssa, jolloin yhteisvaikutus tekee hoidosta tehokkaamman. (Anttila 2006, 20). Lääkkeen käytön aloituksessa tulee huomioida tautityypin alatyypin, jos alatyypin on tuntematon, lääkettä ei tule käyttää. Lääkkeen käyttö on vasta-aiheinen tyyppin 2 alatyypissä 2B, koska siihen liittyy trombosytopenian eli verihiutaleiden vähentymisen vaara. Sydän- ja verenpaineongelmista kärsivillä potilailla tai epilepsiaa sairastavilla lääkettä ei tule myöskään käyttää, eikä iäkkäillä tai alle 2-vuotiailla lapsilla. (Anttila ym. 2006, 20; Hillarp ym. 2013, 24.) Desmopressiini on hyytymiskorvaushoitoa halvempi hoitomuoto ja sen käytöllä välteään verituotteille altistuminen (Tuohy ym. 2011, 50).

Suonensisäisesti annettu vW- tekijä stimuloi hyytymistekijä VIII:n muodostumista ja vapautumista elimistössä eli vaikka F VIII taso plasmassa voi olla vähäinen, elimistö kykenee kuitenkin tuottamaan ja vapauttamaan kyseistä hyytymistekijää, kun plasman vW-tekijän taso lisääntyy (Hillarp ym. 2013, 26). Vaikeissa tautityypeissä, eli tyypeissä 2 ja 3, verenvuotoja hoidetaan hyytymistekijävalmisteella eli plasmavalmisteella, joka sisältää joko ainoastaan vW- tekijää tai vW-tekijää ja hyytymistekijää VIII yhdessä. Tyyppin 1 potilaille, joilla desmopressiini ei tehoa tai se on vasta-aiheinen, annetaan toimenpiteen yhteydessä hyytymis-

tekijäkorvaushoitoa. (Anttila 2006, 21; Mäkipernaa 2011, 2170; Nichols ym. 2008, 205.) Annostus määräytyy tautityypin, toimenpiteen, vW- tekijätason ja käytettävän valmisteiden mukaan (Anttila 2006, 21; Mäkipernaa 2011, 2170). Toimenpiteitä ja leikkauksia ennen laaditaan aina suunnitelma hyytymistekijäkorvaushoitoa varten, jotta voidaan ehkäistä mahdolliset verenvuodot (Tuohy ym. 2011, 54; Salonen ym. 2011, 1). Hyytymistekijäkorvaushoito konsentraatti Haemate P on tehokas ja turvallinen lääke spontaanien verenvuoto-oireiden tyrehtyttämiseksi ja leikkauksen aikaisen liiallisen verenvuodon ennaltaehkäisemisessä. Lisäksi se on hyvä lääke käytettäväksi pitkäjaksoiseen ennaltaehkäisevään hoitoon, jolla pyritään ehkäisemään toistuvat verenvuodot. Haemate P on hyvin siedetty lääke, eikä se aiheuta suuria haittavaikutuksia. (Augusto ym. 2007.) Suomessa käytettäviä hyytymistekijävalmisteita ovat Haemate, Wilate ja Wilfactin (Armstrong ym. 2012, 7). (Taulukko 5)

Hyytymistekijäkorvaushoidon tehoa seurataan hyytymistekijäaktiivisuustasoilla eli plasman vWF:RCo ja FVIII:C pitoisuuksilla (Anttila ym. 2006, 30). Korvaushoito voidaan luokitella tehokkaaksi kun hyytymistekijäaktiivisuustasot ovat infuusion annon jälkeen vähintään 50 IU/dl (Tuohy ym. 2011, 50). Hyytymistekijätasoa tulee seurata ennen ja jälkeen lääkkeen annon ja liian suuria tasoa tulee välttää (Augusto ym. 2007 ; Nichols ym. 2008, 206). Jos hyytymistekijä VIII:n taso on yli 150 IU/dl, lääkettä ei voida antaa veritulppavaaran vuoksi (Augusto ym. 2007). Trombosyyttisiirtoa voidaan harkita vaikeaa vW- tautia sairastaville silloin, jos hyytymistekijäkorvaushoito ei ole auttanut verenvuodon tyrehtyttämisessä tai hätätilanteissa trombosyyttitasosta huolimatta (Hillarp ym. 2013, 30).

Taulukko 5. Vuoto-oireiden hoidossa käytettävät valmisteet. (Armstrong ym. 2012, 7)

Hemostaatti eli verenvuotoa tyrehdyttävä aine	Valmiste	Ominaisuus
Traneksaamihappo	Cyklocapron, Caprilon	Hyytymän liukenemista estävä antifibrinolyytti
Desmopressiini	DDAVP, Octostim	Lisää tekijä VIII:n ja von Willebrand -tekijän tasoja veressä > välttämätöntä veren hyytymisen kannalta
Hyytymistekijä-valmiste	Haemate	Sisältää FVIII ja vWF (VWF:a on valmisteessa kaksi kertaa enemmän kuin FVIII:a)
	Wilate	Sisältää FVII:aa ja vWF:ää samassa suhteessa
	Wifactin	Sisältää ainoastaan vW-tekijää. Käytetään potilailla, joilla suuri veritulppa vaara

Säännöllinen ennaltaehkäisevä hyytymistekijäkorvaushoito on tarpeen tyypin 3 potilailla, joilla esiintyy nivelvuotoja. Se on tarpeen myös potilailla, joilla vaikeat nenä-, kuukautis- tai ruuansulatuskanavanvuodot aiheuttavat merkittävää anemisoitumista ja elämänlaadun heikkenemistä (Hillarp ym. 2013, 31; Laffan ym. 2014, 460). Lisäksi sitä tulee käyttää potilailla, joilla on jokin muu verenvuodon riskiä lisäävä tekijä, esimerkiksi verisuonten epämuodostuneisuus (Laffan ym. 2014, 460). Ennaltaehkäisevää hoitoa annetaan polikliinisesti ja silloin hoidossa käytettävä vW- tekijä konsentraatin annostus on yleensä 20-50 IU/kg kolme kertaa viikossa suonensisäisesti annettuna (Hillarp ym. 2013, 31). Korvaushoito on aina suunniteltava yksilöllisesti ja hoidon vastetta seurataan säännöllisesti (Armstrong ym. 2012).

Vasta-aineen eli inhibiittorin kehittyminen vW- taudissa on harvinaista, mutta se on lisääntymässä tyypin 3 vW- taudissa, muissa tautityypeissä sitä ei esiinny.

Vasta-aine voi kehittyä vW- tekijää vastaan monien korvaushoitojen jälkeen. (Laffan ym. 2014, 461; Hillarp ym. 2013, 32.) Säännöllisessä ennaltaehkäisevässä korvaushoidossa on pienempi riski inhibiittorin kehittymiseen kuin korvaushoidossa, joka annetaan vuoto-oireiden yhteydessä (Gouw ym. 2007,4653). Inhibiittorin kehityttyä korvaushoito on tehoton ja lisäksi sen kehittyminen voi aiheuttaa henkeäuhkaavan anafylaktisen eli yliherkkyyksireaktion. Inhibiittori potilailla hoito voidaan toteuttaa niin sanotuilla ”bybass”- valmisteilla (FEIBA ja Novoseven). (Laffan ym. 2014, 461; Hillarp ym. 2013, 32.)

Seuraavassa taulukossa esitetään hyytymistekijävalmisteiden käyttöä erilaisissa kliinisissä tilanteissa. Taulukoon on koottu erilaisia kliinisiä tilanteita ja niissä käytettävän valmisteen annostus, infuusioiden määrä ja vW- tekijän tavoite taso, joka tulisi saavuttaa kyseisellä annostuksella ja määrällä. (Taulukko 6)

Taulukko 6. Hyytymistekijäkonsentraattien käyttö erilaisissa kliinisissä tilanteissa. (Federici ym. 2011, 203)

Kliininen tilanne	Annostus	Infuusioiden määrä	VW-tekijän tavoite taso
Suuri leikkaus	40- 60 IU/kg	Aluksi 12h välein, jonka jälkeen kerran päivässä kunnes haava on parantunut täysin.	0,50- 1,00 kIU/L (ylläpito tasot 3-10 päivää)
Pieni leikkaus	30- 50 IU/kg	Kerran päivässä (yleensä riittää 1-3 päivää)	>0,30 kIU/L
Hampaanpoisto	20- 30 IU/kg	Yleensä yksi annos ennen toimenpiddettä	>0,3 kIU/L yli 12h
Spontaani verenvuoto	20- 60 IU/kg	Yksi annos päivittäin kunnes verenvuoto tyrehtyy. Kliininen monitorointi.	>0,3 kIU/L
Synnytyksen aikana tai sen jälkeen ilmenevä verenvuoto	50 IU/kg	Kerran päivässä	>0,5kIU/L (ylläpito tasot 3-4 päivää)

Useimmat tulehduskipulääkkeet vähentävät verihiutaleiden kykyä liimaantua yhteen verenvuodon aikana, jolloin verihiutaleet eivät pysty muodostamaan tarpeeksi lujaa tulppaa verenvuotokohtaan, ja siksi niiden käyttöä ei suositella verenvuototautipotilailla. Potilaita tulee ohjata välttämään asetyylisalisyylihappoa sisältäviä lääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä ja muita verihiutaleiden toimintaan vaikuttavia lääkkeitä. Verenvuodon riskiä lisäävien lääkkeiden ja luontaistuotteiden käytöstä tulee keskustella hoitavan lääkärin kanssa. (Salonen 2013, 2; Nichols ym. 2008, 212.) Kipulääkkeenä voidaan käyttää parasetamolia tai sen ja kodeiinin yhdistelmää (Mäkiperna 2011, 2167).

3.2.2 Oireet ja niiden hoito

Vaikeimmissa tautimuodoissa vuoto-oireita esiintyy jo lapsena (Salonen 2013a). Lievemmissä tautimuodoissa huomataan yleensä vasta aikuisiässä jonkin toimenpiteen yhteydessä. Yleisimpiä oireita ovat nenä- ja ienvuodot sekä mustelmataipumus, joka saattaa tulla ilmi pienenkin kolauksen jälkeen. Naisilla yleisin oire on runsaat anemisoivat kuukautiset, jotka ovat jatkuneet jo nuoruudesta lähtien. Vuoto-oireita ilmenee yleensä myös invasiivisten toimenpiteiden yhteydessä, esimerkiksi hampaanpoiston tai nielurisaleikkauksen yhteydessä. (Salonen 2013a; Anttila 2006,18.) Synnytyksen aikaiset vuodot tai jälkivuodot ovat myös yleisiä oireita (Salonen 2013a; Anttila 2006,18), joihin varaudutaan etukäteen, jos verenvuototauti on jo diagnosoitu (Anttila ym. 2006, 21). Vaikeissa tautimuodoissa esiintyy lihas- ja nivelvuotoja, jotka ovat tyypillisiä myös hemofilialle. Vuototaipumuksen esiintyvyys voi vaihdella eri aikoina, välillä vuoto voi olla runsaampaa ja välillä vähäisempää. Jos vuoto-oireita ilmenee suvussa, on syytä hakeutua laboratoriotutkimuksiin vW- taudin selvittämiseksi. (Salonen 2013a). Verenvuototautipotilaan oireiden hoidossa on hyvä muistaa kuuden K:n periaate: konsentraatti, kylmä, kohoasento, kompressio, kipulääke ja kuntoutus (Armstrong ym. 2010, 4084).

Erityisesti nuorilla potilailla nenä- ja suuverenvuodot ovat yleisiä. Suun kautta annettava mikstuura tai tabletti sekä paikallisesti annettu traneksaamihappo on usein tehokas tapa pysäyttää nämä vuodot. (Hillarp ym. 2013, 27.) Suuvuodossa esimerkiksi hampaanpoiston yhteydessä esiintyvään verenvuotoon auttaa yleensä traneksaamihapon purskuttelu tai pureskelu. Purskutteluun voidaan käyttää Caprilon injektionestettä 100mg/ml, 5ml liuotetaan 5ml:iin vettä. (Armstrong ym. 2012.) Jos traneksaamihappo ei ole riittävän tehokas, voidaan käyttää desmopressiiniä (DDAVP) tai vWF- konsentraattia eli hyytymistekijävalmistetta. (Hillarp ym. 2013). Mahdollista on myös käyttää paikallisesti fibriiniainetta tai kudoksiimaa, jolla saadaan suun kirurgisissa toimenpiteissä kontrolloitua verenvuotoa ja vähentämällä muiden verenvuotoa hillitsevien tuotteiden tarvetta (Ak ym. 2012). Pitkittynyt ja usein toistuva nenäverenvuoto voidaan tyrehdyttää paikallisesti sähköpolttohoidon (elektrokauterisaatio) avulla. Lisäksi voidaan käyttää traneksaamihappoa pitkäkestoisena hoitona tai kokeilla A- vitamiinitippoja tai vaseliinia paikallishoitona. (Hillarp ym. 2013, 27.)

Paikallisuudutuksessa tapahtuvassa pienessä hampaanpoistotoimenpiteessä riittää yleensä traneksaamihapon käyttö, mutta isommissa yleisanestesiassa tapahtuvissa toimenpiteissä käytetään traneksaamihappoa yhdessä desmopressiinin tai vWF-konsentraatin kanssa. (Laffan ym. 2014, 460; Hillarp ym. 2013, 28.) Desmopressiiniä ja vWF- konsentraattia riittää yleensä kertausannos, mutta traneksaamihapon käyttöä tulisi jatkaa noin 5-7 vuorokautta (Hillarp ym. 2013, 28).

Hedelmällisessä iässä olevia naisia, jotka sairastavat vW- tautia on Suomessa diagnosoitu noin 1000 tapauksella (Huskainen ym. 2003, 33). Runsaiden kuukautisten takia hoitoon hakeutuvista noin yhdellä viidestä on jonkinlainen hyytymishäiriö (Anttila ym. 2006, 21). Verenvuototautia sairastaville naisille on yleistä gynekologiset vuotohäiriöt sekä toimenpiteisiin ja synnytykseen liittyvät verenvuodot (Huskainen ym. 2003, 33; Nichols ym. 2008, 208- 211). Diagnostiikkaan, ehkäisyyn ja hoitoon tulisi kiinnittää huomiota, jotta yllättäviltä komplikaatioilta voidaan välttyä (Huskainen ym. 2003, 33).

Hyytymishäiriötä sairastavien naisten yleisin oire on pitkittynyt ja runsas kuukautisvuoto, joka tarkoittaa yli 80ml yhden kierron aikana (Nichols ym. 2008, 208; Hurskainen ym. 2003, 35). Runsaat vuodot vaikuttavat naisten elämänlaatuun heikentävästi ja johtavat usein anemiaan. Runsaista kuukautisista kärsivä potilas, jolla itsellä tai suvussa esiintyy taipumusta limakalvoverenvuotoihin, on syytä lähettää lisätutkimuksiin hyytymistekijäaktiivisuuden selvittämiseksi. Etenkin runsaista kuukautisvuodoista kärsivät nuoret tytöt tulisi tutkia. (Hurskainen ym. 2003, 35.)

VW- taudissa runsaiden kuukautisten hoitoon voidaan käyttää traneksaamihappoa, desmopressiiniä, vWF-konsentraattia, ehkäisytabletteja tai hormonikierukkaa (Tuohy ym. 2011, 53; Hillarp ym. 2013, 28; Nichols ym. 2008, 208). Ehkäisytabletit ovat ensisijainen hoitovaihtoehto niille naisille, jotka haluavat lapsia vasta myöhemmin tulevaisuudessa. Ehkäisytabletit vähentävät kuukautisvuodon määrää ja lisäävät veren hemoglobiinipitoisuutta. (Nichols ym. 2008, 208). Niiden sisältämä estrogeeni lisää elimistön vW- tekijätasoa (Armstrong ym.2012, 8). Alkuvaiheen hoitona voidaan käyttää myös hormonikierukkaa (Nichols ym. 2008, 208). Traneksaamihappoa käytetään vuotoviikon aikana, mutta jos tämä ei tehoa, otetaan käyttöön desmopressiini ja vWF- konsentraatti, joita käytetään myös vain vuotoviikon aikana. Desmopressiiniä käytetään vain kolmena peräkkäisenä päivänä nesteretentiovaaran vuoksi. (Hillarp ym. 2013, 28.) Traneksaamihapon käyttö eli antifibrinolyttinen hoito on hyvä hoitomuoto, koska kuukautisvuodon aikana fibrinolyttinen toiminta lisääntyy (Hurskainen ym. 2003, 36).

Raskaana olevilla ja synnyttävillä vW- tautia sairastavilla naisilla on suuri riski saada verenvuoto-oireita. Vaikeaa tautityyppiä sairastaville tulisi antaa ennaltaehkäisevää hyytymistekijäkorvaushoitoa ennen synnytystä. (Castaman ym.2010.) Raskauden aikana plasman vW- tekijän ja hyytymistekijä VIII:n tasot lisääntyvät merkittävästi, tyypin 1 vW- taudissa tasot voivat ylittää jopa normaalille tasolle. Tyypissä 3 nämä tasot eivät lisäännä ja siksi ennaltaehkäisevä hoito on tarpeen raskauden ja synnytyksen aikana. (Tuohy. ym. 2011, 53; Hurskainen ym. 2003, 37;Laffan ym. 2014, 461; Castaman ym. 2010.) Tyypin 2 alatyypin 2B

potilailla verihiiutaleiden määrän vähentyminen saattaa lisääntyä raskauden aikana (Hurskainen ym. 2003, 37; Laffan ym 2014, 461).

Kuukausi ennen laskettua aikaa on aiheellista tutkia tyypin 1 potilaan hyytymistekijätasot, jotta tiedetään valmistautua mahdolliseen hyytymistekijäkorvaushoitoon synnytyksen aikana (Anttila ym. 2006, 21; Tuohy. ym. 2011, 54; Nichols ym. 2008, 209; Laffan ym. 2014, 461). Synnytyksen aikainen ennaltaehkäisevä hoito on luultavimmin tarpeeton, kun F VIII:n ja vWF:n aktiivisuus on yli 50 prosenttia (Hurskainen ym. 2003, 38). Alatiesynnytys on turvallinen kun vW-tekijän aktiivisuustaso on yli 40 IU/dl (Hillarp ym.2013, 30). Tyypin 1 potilaille annetaan ennaltaehkäisevää hoitoa vain tarvittaessa ja tyypin 2 ja 3 potilaille yleensä rutiinikäytäntönä (Hurskainen ym. 2003, 38). Limakalvo- ja ihovuodoissa traneksaamihappo on ensisijainen hoito. Toissijaisena lääkkeenä synnytyksessä voidaan käyttää desmopressiiniä, jonka käyttö edellyttää lääkevasteen testausta. Suurimmalle osalle desmopressiini on tehokas ja turvallinen tapa ehkäistä verenvuodot synnytyksen aikana. (Castaman ym.2010.) Jos desmopressiinin teho ei ole riittävä, käytetään vW- tekijä konsentraattia. Synnytyksessä käytettävä suositeltava annostus on 10mg/kg suonensisäisesti tai 20-25mg/kg suun kautta 6-8 tunnin välein. Vastasyntyneillä vuoto-oireet ovat harvinaisia, mutta niitä voi esiintyä tyypin 3 vW- taudissa, jos synnytys on vastasyntyneelle traumaattinen. (Hillarp ym. 2012.)

VW-tautia sairastavilla on 10 kertaa suurempi riski ennen synnytystä tapahtuviin ja synnytyksen aikaisiin verenvuotoihin, joka taas lisää ennen aikaisen synnytyksen riskiä ja lisää lapsen riskiä kuolla raskauden tai synnytyksen aikana. VW-tautia sairastavilla on suurempi todennäköisyys tarvita verensiirtoa ennen synnytystä tai sen jälkeen. Heillä on myös suurempi todennäköisyys tarvita keisarinleikkausta ja 10 kertaa suurempi todennäköisyys kuolla synnytyksen aikana. (James & Jamison 2007.) Ennen synnytystä kaikkien vW- tautia sairastavien naisten tulee tehdä yhdessä hematologin ja verenvuototauteihin perehtyneen hoitohenkilökunnan kanssa suunnitelma mahdollisia synnytyskomplikaatioita varten. Koko raskauden aikana potilaalla tulee olla kontakti verenvuototauteihin

perehtyneeseen hoitohenkilökuntaan. (Nichols ym 2008, 209; Laffan ym 2014, 461.)

Kaikissa isoissa kirurgisissa toimenpiteissä tulee seurata F VIII ja vWF aktiivisuutta, jotta varmistetaan riittävä hyytymistekijätaso ja toisaalta vältetään liian korkeat tasot (Hillarp ym. 2013, 29; Armstrong ym. 2010, 4086). Ennen toimenpidettä tulee korjata mahdollinen K-vitamiinin vajaus ja raudanpuute (Armstrong ym. 2010, 4086). Leikkauksen aikana tai ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä tulisi saavuttaa normaalit hyytymistekijätasot. Suuret toistuvat annokset vWF/FVIII-konsentraatteja lisäävät hyytymistekijän VIII:n tasoa plasmassa, joka altistaa veritulpan syntymiselle. (Hillarp ym. 2013, 29.) VWF aktiivisuustaso ei saa nousta yli 200 IU/dl ja F VIII aktiivisuus ei saa olla yli 250 IU/dl (Nichols ym. 2008, 213). Potilailla, joilla on suurentunut veritulppariski, käytetään hyytymistekijävalmistetta, joka sisältää ainoastaan vW-tekijää (Armstrong ym. 2012, 7). Suuressa leikkauksessa vWF ja F VIII aktiivisuustason tavoite arvo on 100 IU/dl, joko ennaltaehkäisevästi tai vakavan verenvuodon hoidossa. Leikkauksen jälkeen aktiivisuustasot tulee ylläpitää yli 50 IU/dl, kunnes haava on täysin parantunut. (Tuohy ym 2011, 54; Nichols ym. 2008, 213.) Farmakokineettisesti määrätty hyytymistekijäkonsentraatin annostus on käyttökelpoinen, tehokas ja turvallinen perioperatiivisten verenvuotojen ehkäisyssä (Manucci ym. 2013). Suuret leikkaukset tulisi keskittää sairaalaan, jossa on verenvuototauteihin perehtynyt henkilökunta (Nichols ym. 2008, 213).

Verenvuototaudit altistavat tuki- ja liikuntaelinvaivoille. Yksilöllisen kunto-ohjelman laatiminen auttaa verenvuototautipotilaan kuntoutumisessa ja fyysisessä harjoittelussa. Tutkimuksen perusteella laadittujen suositusten mukaan kunto-ohjelma tulisi laatia yhdessä hoitavan lääkärin ja fysioterapeutin kanssa. Vaikeissa tautimuodoissa on hyvä aloittaa ennaltaehkäisevä hyytymistekijäkorvaushoito ja harjoittelun aikana tulee olla hyytymistä edistävää lääkettä lähettyvillä mahdollisia verenvuoto-oireita varten. Harjoittelun pitää olla mahdollisimman kivutonta ja liiallista painetta niveliin tulee välttää. Harjoittelu tulee aloittaa perusliikkeillä, jotta heikot nivelet ja lihakset vetreytyvät. Harjoittelun tavoitteet tulee tehdä pitkällä tähtäimellä. Lisää tutkimuksia kaivattaisiin verenvuototauti-

potilaan kuntoutumiseen liittyen, jotta saataisi yhtenevät hoitosuositukset. (Mullvany ym. 2015.)

Hoito tulee keskittää asiantuntijayksikköön, jossa henkilökunnalla on kokemusta verenvuototautipotilaan hoidosta. Keskitetyllä hoidolla saavutetaan parempia ja kustannustehokkaampia hoitotuloksia. (Österholm ym. 2012, 3015.) Perinnöllisten verenvuototautien hoitoon erikoistuneen yksikön potilastietojen keräämisestä ja niiden analysoimisesta saadaan hyvää tietoa verenvuototautia sairastavien hoidon laadun kehittämiseen (Dragani ym. 2008). Verenvuototauteihin perehtyneellä sairaanhoitajalla on keskeinen rooli potilasohjauksessa. Hän yleensä hoitaa potilaan esitutkimuksen, antaa ohjausta omahoitoon ja informoi potilaan tilanteesta eteenpäin. Yleensä sairaanhoitaja on se, jonka potilas tapaa ensimmäisenä. Hoidossa tulee kiinnittää huomiota kliinisen ohjauksen lisäksi myös henkiseen ja fyysiseen tukemiseen. Erityisesti vaikea tautimuoto voi olla potilaalle henkisesti hyvinkin raskasta. Jatkuva varuillaan olo vaikuttaa potilaan elämänlaatuun heikentävästi. Potilailla voi olla toivottomuuden tunnetta ja jopa kuoleman pelkoa. Potilaat tarvitsevat systemaattista ja pitkäaikaista moniammatillista hoitoa, jossa omaiset on myös huomioitu. (Armstrong ym. 2010, 4084.)

3.3 Hemofilia A ja B

Hemofilia A ja B ovat kliiniseltä kavaltaan lähes samankaltaiset ja esiintyvät vain miehillä X-kromosomisen periytymistapansa takia. Naiset voivat olla vain kantajia, mutta silti kolmasosalla on alentunut hyytymistekijätaso. Tästä johtuen he voivat kärsiä vuoto-oireista toimenpiteissä ja synnytyksessä. (Salonen 2013b; Armstrong ym. 2010, 4081, 4087; Mäkipernaa 2011, 2167.) Tautityyppi voidaan varmistaa vain laboratoriokokeella (Anttila ym. 2006, 11; Sajid ym. 2010, 50). Hemofilia A:ssa hyytymistekijä VIII:a (F VIII) eli kahdeksaa ja hemofilia B:ssä hyytymistekijä IX:ä (F IX) eli yhdeksää on liian vähän tai se ei toimi normaalisti. (Armstrong ym. 2010, 4081.) Hemofilia A on huomattavasti yleisempi, kokonaisuudessaan noin 75 % Suomen hemofiliaväestöstä sairastaa tautia (Mäkipernaa 2011, 2167). Srivastatan tutkimusryhmän mukaan maailmanlaajuisesti he-

mofilia A:ta sairastaa 80–85% koko hemofiliaväestöstä (Srivastata ym. 2012, 7). Vuonna 2012 Suomessa A-hemofiilikkoja oli noin 250 ja heistä noin 150 sairasti vaikeaa tautimuotoa. B-hemofiilikkoja oli noin 70 ja vaikeaa tautimuotoa sairastavia 15. (Österholm ym. 2012, 3015.) Hemofilian esiintyvyyden on arveltu olevan maailmassa noin 1/10 000 kohti. Tämä arvio perustuu World Federation Hemophilia eli maailman hemofiliialiiton vuosittain tekemiin tutkimuksiin, joiden mukaan maailmassa on kokonaisuudessaan noin 400 000 hemofiliaa sairastavaa ihmistä. (Srivastata ym. 2012, 7.) Tyypillisiä oireita hemofiliassa ovat äkilliset nivel- ja pehmytkudosverenvuodot sekä suhteettomat vuoto-oireet traumojen yhteydessä. (Armstrong ym. 2010, 4081; Srivastata ym. 2012, 7.) Noin kaksi kolmasosaa kaikista vuotoista on niveliin kohdistuvia, kun taas lähes kaikki loput kohdistuvat lihaksiin. (Anttila ym. 2006, 52).

Hemofilian hoito on kallista, minkä takia pyritään mahdollisimman kustannustehokkaiseen ratkaisuun. Jotta tässä onnistuttaisiin, tarvitaan hoidossa keskitetty ja monialainen tiimi jokaiselle potilaalle. (Armstrong ym. 2010, 4084.) Potilasta hoitavassa tiimissä tulisi olla erikoislääkäri, sairaanhoitaja, tuki- ja liikuntaelimen asiantuntija esimerkiksi fysioterapeutti, laboratorioasiantuntija sekä sosiaalityöntekijä tai psykologi. Potilaita tulisi seurata vähintään kerran vuodessa ja lapsien kohdalla vähintään kaksi kertaa vuodessa. (Srivastata ym. 2012, 10–11, 14.)

A- ja B- hemofiliat periytyvät X-kromosomisesti. Miehillä ja naisilla yhteen kromosomipariin sisältyy sukupuolten välinen ero solutasolla, eli naisella on kaksi X-kromosomia (XX) ja miehellä X- ja Y-kromosomi (XY). X-kromosomisesti periytyvien sairauksien geeni sijaitsee peittyvästi X-kromosomissa. Jos naisella on sairausgeeni, hän on lähes aina vain kantaja, koska hänellä on todennäköisesti terve geenipari. Miehellä sairausgeeni aiheuttaa välittömästi sairauden, koska X-kromosomilla ei ole ollenkaan geeniparia. Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että ainoastaan miehet voivat sairastua tautiin ja lapsilla on suuri vaihtelu taudin saamisen todennäköisyyden kannalta. (Anttila ym. 2006, 63, 65.) Lisäksi, että uusia tautitapauksia syntyy tunnettuihin hemofiliasukuihin, niitä syntyy myös uusien mutaatioiden seurauksena (Anttila ym. 2006, 11).

Hemofilia voidaan jakaa kolmeen vaikeusasteeseen taudinkuvan mukaan ja laboratoriokokeiden perusteella (Anttila ym. 2006, 11; Mazloum, Rahnama & Khayambash. 2014, 83). Laboratoriokokeet osoittavat hyytymistekijäpitoisuuden plasmassa niin tarkasti, että jopa 1 %:n pitoisuus voidaan osoittaa. Suurella osalla A-hemofiliaa sairastavista on vaikea-asteinen sairaus, kun taas B-hemofiliaa sairastavilla lievä muoto on yleisin. Vaikeusaste ei kuitenkaan anna tarkkaa kuvaa taudinvaikeudesta, sillä siihen vaikuttaa myös esimerkiksi potilaan elämäntavat, luonne, ikä, muut sairaudet, fyysinen kunto, työ ja harrastukset. Nuorilla vuodot ovat yleisempiä ja vähenevät iän myötä, kun ymmärrystä taudista on tullut lisää ja osataan paremmin välttää vuotoja. On myös todettu, että liika rasitus ja huono yleiskunto lisäävät vuotojen esiintymistä. (Anttila ym. 2006, 11–12.)

Vaikea-asteisessa hemofiliassa tyypillisiä oireita ovat spontaanit mustelmat, sisäiset verenvuodot, jälkivuodot haavoista sekä nivel- ja lihasvuodot (Anttila ym. 2006, 11; Mäkipernaa 2011, 2167; Sijad ym. 2010, 50). Vuotoja ilmestyy myös usein tiettyyn niveleen eli niin sanottuun kohdeniveleen, joka voi johtaa nivelsairauteen (Mäkipernaa 2011, 2167). Tauti todetaan keskimäärin 6-9 kuukauden iässä, kun lapsi alkaa saada mustelmia ylösnoustessa tai kaatumisen yhteydessä. Lisäksi suun limakalvoille tulleet rikot voivat vuotaa pitkään. (Anttila ym. 2006, 11; Mäkipernaa 2011, 2167.) Vaikeassa hemofiliassa veren plasmassa ei todeta lainkaan hyytymisaktiivisuutta, koskien hyytymistekijää, jonka vaje on kyseessä. Käytännössä tämä tarkoittaa hyytymistekijäaktiivisuuden olevan alle 1 % normaalista eli alle 0,01 IU/ml, kun normaali aktiivisuus olisi 50–150 %. Vaikka vuodot hankaloittavat hemofiliapotilaiden elämää ja voivat aiheuttaa taudinluokasta riippuen jonkinasteista invaliditeettia, ei eliniän ennuste kuitenkaan eroa tilastollisesti normaalista. Toisin voi olla, jos potilaalle kehittyy hyytymistekijävasta-aine, joka tekee tavanomaisesta korvaushoidosta tehottoman. (Anttila ym. 2006, 11–12.)

Keskivaikeassa hemofiliassa tyypillistä ovat harvoin tapahtuvat spontaanit vuodot sekä loukkaantumisiin ja leikkauksiin liittyvä poikkeava vuototaipumus. Tauti todetaan myöhemmin kuin vaikea hemofilia, elleivät sukutiedot anna syytä

epäillä hyytymishäiriötä. (Anttila ym. 2006, 12). Hyytymistekijäpitoisuus tässä muodossa on 1-5 % (Anttila ym. 2006, 12; Lambing 2012, 7). Lieväasteinen hemofilia ei aiheuta ongelmia normaalissa arjessa. Joskus sairauden toteaminenkin siirtyy myöhemmälle iälle, kun esimerkiksi suurempi vamma tai hampaanpoisto paljastaa vuototaipumuksen. (Srivastata ym. 2012, 7; Anttila ym. 2006, 12.) Hyytymistekijäpitoisuus lievässä muodossa on 5-40 % (Anttila ym. 2006, 12). Lambingin mukaan kyseinen hyytymistekijäpitoisuus on 6-50 % (Lambing 2012, 12). (Taulukko 7)

Taulukko 7. A- ja B- hemofilian kliiniset piirteet. (Anttila ym. 2006, sivu 16).

Kliininen piirre	Vaikea sairaus (F VIII/IX <1 %)	Keskivaikea sairaus (F VIII/IX 1-5 %)	Lievä sairaus (F VIII/IX >5 - <40 %)
Ikä oireiden alkaessa	alle 1 vuotta	tavallisesti alle 2 vuotta	3 vuotta tai enemmän
Tuki- ja liikuntaelimistön vuodot	Spontaanit nivel- ja lihavuodot, useita ns. kohdeniveliä; nivelrikko	Nivel- ja lihasvuotoja vähäisestä vammasta; kohdeniveliä voi esiintyä	Vuodot liittyvät loukkaantumiseen tai leikkaukseen
Leikkausvuoto	Aina poikkeava; myöhäisvuoto	Haavahematooma ja tihkuvuoto; myöhäisvuoto	Haavahematooma ja tihkuvuoto todennäköinen
Pysyvän hampaan poisto	Aina poikkeava vuoto	Usein poikkeava vuoto	Usein poikkeava vuoto
Verta virtsassa	Tavallinen ja hankala	Mahdollinen	Harvinainen ja lievä
F VIII vasta-aine	Kehittyy yli 20 %:lle	Alle 3 %:lla	Erittäin harvinainen
F VIII:n lisääntyminen desmopressiinilla A-hemofiliassa	Ei lainkaan	Alle 10 % -yksikön nousu, ei riitä tavallisesti hoidoksi	2-4 kertainen nousu, voi riittää hoidoksi pienissä vuodoissa

APT-aikaa (APTT) käytetään seulontakokeena sairaaloissa. Se antaa poikkeavan tuloksen vaikeassa ja keskivaikeassa hemofiliassa. (Anttila ym. 2006, 15.)

Näyte testaa sisäistä hyytymismekanismeja mittaamalla fibrinogeeniä, protrombiinia sekä tekijöitä V, VIII, IX, X, XI ja XII. Tulos voi olla normaali lievässä muodossa, koska tulos poikkeaa vasta, kun tekijä vähenee alle 30 %:iin normaalista. (Mäkipernaa 2013). Hemofiliatyypien ja hyytymistekijöiden aktiivisuuksien tarkka määrittely tapahtuu erikoislaboratoriossa, joka Suomessa on Suomen Punaisen Ristin Veripalvelun hemostaasiosasto Helsingissä. (Anttila ym. 2006, 15.) Vaikean A-hemofilian diagnoosin voi tehdä jo napaverinäytteestä, jos poikalapsen vanhempi on kantaja tai kantajaksi epäilty. B-hemofilian toteaminen vastasyntyneeltä on mahdotonta etenkin lievässä muodossa, kun hyytymistekijän aktiivisuus ei ole terveelläkään lapsella iso. Tällöin tutkimus tulisi tehdä vasta 3 kuukauden iässä, jolloin se on luotettava. Kun diagnoosi on tehty, seurataan potilasta vasta-aineiden kehittymisen varalta ottamalla laskimoverinäytteitä. (Anttila ym. 2006, 15–16)

3.3.1 Lääkehoito

Hoitoperiaatteet hemofilia A:n ja B:n välillä eivät eroa suuremmin. Sairauksien välillä eroavat käytettävät hyytymistekijävalmisteet ja näiden lisäksi hemofilia B:ssä annokset ovat isompia suuremmasta tilavuusjakautumisesta johtuen, jolloin ne ovat noin kaksinkertaisia. Hyytymistekijä VIII:n annosväli on 8 tuntia, kun taas hyytymistekijä IX:n on 12 tuntia pitemmästä puoliintumisajasta johtuen. (Anttila ym. 2006, 37; Mäkipernaa 2011, 2169.) Vaikeiden verenvuototautien vuotokomplikaatioiden estämiseksi tärkein hoito on säännöllinen suonensisäinen hyytymistekijäkorvaushoito. Kyseinen hoito on aloitettu noin 50 vuotta sitten. 1970- ja 1980-luvuilla säännöllinen korvaushoito ja kotihoito yleistyivät, kun hyytymistekijäkonsentraatit kehittyivät ja lasten säännöllinen ennaltaehkäisevä hoito alkoi vakiintua. Ensimmäisiä korvaushoitovalmisteiden aiheuttamia komplikaatioita olivat C-hepatiitti ja HIV, joita nykyisin voidaan välttää tehokkailla puhdistus- ja rekombinanttimenetelmillä. (Österholm ym. 2012, 3015.)

Hoitoa on mahdollista antaa joko tarvittaessa tai ennaltaehkäisevästi eli profylaktisesti. Tarvittaessa annettavaa hoitoa annetaan vuotojen yhteydessä ja silloin, kun riski vuodolle on suurentunut. Ennaltaehkäisevä hoitomenetelmä vähentää merkittävästi enemmän verenvuotojen ilmenemistä verrattuna tarvittaessa annettavaan hoitoon. Molemmat hoidot ovat tehokkaita ja turvallisia, mutta paremmat hoitotulokset saadaan ennaltaehkäisevällä eli profylaktisella hoidolla. (Valentino ym. 2011, 364–365; Castro ym. 2014.) Vaikeassa hemofiliassa profylaksi tulisi antaa 2–3 kertaa viikossa, sekä viivytyksettä vuotojen ilmaantuessa taudin vaikeusasteesta riippumatta. Kun korvaushoitoa annetaan 2-3 kertaa viikossa, pyritään usein muutaman prosentin hyytymistekijätasoihin. (Anttila ym. 2006, 34–35.) Annos annetaan aina aamulla, jolloin hyöty on suurin (Anttila ym. 2006, 34–35; Srivastata ym. 2012, 13). Hyytymistekijäkorvaushoidolla voidaan pienentää vuototaipumusta niin, että vaikea hemofilia voi muuttua kovaltaan keskivaikeaksi tai lieväksi (Anttila ym. 2006, 34–35). Hoidon vasteen ja tasapainon seuranta ovat merkittävässä asemassa hoidon onnistumisen kannalta (Srivastata ym. 2012, 9).

Lapsilla ennaltaehkäisevä hoito on äärimmäisen tärkeää, jotta kasvu ja kehitys etenisivät ongelmitta. Lisäksi lapset ovat erityisen herkkiä vammoille, kun harjintakyky ja liikkuminen ovat vielä kehitysvaiheessa. Aikuisilla profylaksihoito aloitetaan, kun vuototaipumus on suuri tai on syntynyt kohdenivel, johon on sattunut verenvuoto muutaman kerran toistuvasti. Hoidolla voidaan ehkäistä toistuvien verenvuotojen aiheuttamaa nivelen vaurioitumista. Ehkäisevä hoito tulee ottaa myös huomioon, kun tulossa on operaatio tai kuntoutus. Profylaksia voi tulla myös kyseeseen, jos edessä on suurempi fyysinen rasitus, esimerkiksi matkailu. Ensimmäisiä pistokertoja harjoitellaan ammattilaisen kanssa ja yleensä löydetään hyviä suoniasioita käsien laskimoista (Anttila ym. 2006, 34-35). Pistämisessä käytetään ohutta siipineulaa, paitsi lapsilla käytössä on keskuslaskimoportti siihen asti, kunnes omatoiminen pistäminen alkaa sujua. Yleensä keskuslaskimoportista pyritään pääsemään eroon neljän ikävuoden jälkeen. (Anttila ym. 2005, 35; Mäkipernaa 2011, 2168.)

Nykyisen korvaushoidon yleisin haittavaikutus on inhibiittorin eli vasta-aineen kehittyminen. Hyytymistekijävasta-aineen kehittyminen on vakava hoidon komplikaatio, varsinkin vaikeaa hemofiliaa sairastaville. (Laguna & Mital, 2012, 519.) Vasta-aine voi kehittyä joko hyytymistekijä VIII:a tai IX:ä vastaan, jolloin potilas ei hyödy korvaushoidosta (Anttila ym. 2006, 40; Laguna & Mital, 2012, 519). Keskimääräisesti joka neljännekselle vaikeaa hemofilia A:ta ja muutamalle prosentille vaikeaa hemofilia B:tä sairastavista potilaista kehittyy vasta-aine puuttuvaa hyytymistekijää kohtaan. Lievemmissä muodoissa inhibiittorin kehittyminen on merkittävästi harvinaisempaa. Kehittyminen tapahtuu usein ensimmäisten korvaushoitokertojen aikana, mutta sen mahdollisuus on myös myöhäisempinä hoitokertoina. Vasta-aineen kehittymistä tulisi aina epäillä, jos aiemmin saatu hyvä hoitovaste yhtäkkisesti menetetään. (Anttila ym. 2006, 40–41.) Kun tavanomaisista valmisteista ei ole hyötyä, käytetään korvaushoidossa vaihtoehtoisia niin sanottuja ”bypass” – valmisteita, joita ovat aktivoitu protrombiinikompleksi-valmiste (FEIBA) tai aktivoitua rekombinantti F VII – valmiste (NovoSeven). Nämä valmisteet ovat erittäin kalliita ja tavanomaisten valmisteiden siedätyshoitoon pyritään aina, kun se on mahdollista. (Anttila ym. 2006, 41; Österholm ym. 2012, 3015; Golestani ym. 2014.) Korvaushoidossa annetaan säännöllisesti valmistetta noin 6-12 kuukauden ajan, joka sisältää hyytymistekijää, jolle inhibiittori on kehittynyt. Jos siedätyshoidosta ei etukäteen sovitun ajan sisällä saada vastetta, se lopetetaan. (Anttila ym. 2006, 40–41.)

F VIII – valmisteet on kehitetty hemofilia A:ta sairastaville potilaille. Suomessa käytössä on yksi plasmaperäinen ja kolme rekombinanttitekniikalla valmistettua puhdasta F VIII – konsentraattia. Näissä valmisteissa annostus on yksilöllinen ja hoidon tehoa seurataan säännöllisesti. Vaarallisissa vuodoissa annostus on 40–50 IU/kg ja sen lisäksi asianmukainen jatkohoito. (Anttila ym. 2006, 28–29, 33.) F IX – valmisteet ovat kehitetty hemofilia B:tä sairastaville. Suomessa käytössä on plasmaperäinen F IX – valmiste ja rekombinanttitekniikalla tuotettu F IX – valmiste. Näissäkin valmisteissa annostus on yksilöllinen, mutta vaarallisissa vuodoissa se on 60–80 IU/kg sekä lisänä jatkohoito. (Anttila ym. 2006, 29, 33.) F VIII tuotteen käytännöllisyydellä, käytöllä ja varastointimahdollisuuksilla on suora yhteys taudin hoidon tehokkuuteen. Hemofilia A potilailla, joilla esiintyy

spontaania tai traumaan liittyvää verenvuotoa, tulee aina olla hyytymistekijä VIII:n valmistetta mukana. Tutkimuksessa, jossa kartoitettiin potilaiden kokemuksia F VIII tuotteen käytöstä tuli esille, että potilaat kokivat tuotteen käytön hankalaksi matkusteltaessa. Markkinoille tarvittaisiin käytännöllisempi versio tuotteesta F VIII, joka helpottaisi potilaiden päivittäistä elämää ja matkustelua. (Dibenedetti ym. 2014.)

Aktivoitu protrombiinikompleksivalmiste eli APCC (FEIBA) on kehitetty A-hemofiilikoille, joille on kehittynyt F VIII:a kohtaan vasta-aine eli inhibiittori (Anttila ym. 2006, 30; Armstrong ym. 2012). Valmiste sisältää aktivoituja K-vitamiinista riippuvaisia hyytymistekijöitä ja sitä käytetään verenvuodon hoidossa. Tehoa ei voida seurata potilailla, koska valmiste sisältää F IX:n lisäksi myös F VIII:a, joten valmisteen käyttö voi lisätä vasta-aineen määrää. Valmistetta ei pidä käyttää vuodon hoitoon, jos potilas odottaa siedätyshoidon aloittamista. (Anttila ym. 2006, 30, 33.) Alkuannoksena on 50–100 IU/kg, mutta vuorokausiannos ei saa ylittää 200 IU/kg tukosvaaran takia. (Anttila ym. 2006, 30, 33; Armstrong ym. 2012.) FEIBA - valmiste vähentää huomattavasti kaikenlaisia verenvuotoja erityisesti ennaltaehkäisevästi annettuna. (Antunes ym. 2014, 69, 71.)

Aktivoitu F VII – valmiste on kehitetty A- ja B- hemofiilikoille, joille on kehittynyt vasta-aine. Lääke ei lisää F VIII:n eikä F IX:n vasta-aineen muodostusta, jolloin valmiste sopii myös potilaille, jotka odottavat siedätyshoitoa. (Anttila ym. 2006, 30–31.) Alkuannostus on 90–120 µg/kg kahden tunnin välein, jonka jälkeen vuoto asettuu usein 2-3 annoksen jälkeen. Vaikeissa vuotoissa aloitetaan suuremmalla annostuksella 200–270 µg/kg, jossa jatkoannokset ovat 90 µg/kg kolmen tunnin välein annettuna. (Armstrong ym. 2012.) (Taulukko 6, sivu 47)

F VII – valmistetta käytettäessä ennaltaehkäisevänä hoitona ei ole väliä onko hoidon kerta-annos 90 vai 270 µg/kg, koska molemmilla annoksilla saadaan lähes sama vaste. Verenvuodot profylaksin määrästä huolimatta vähenevät lähes yhtä paljon, erityisesti spontaanit nivelvuodot. Hoito molempien annoksien kohdalla on turvallista ja hoitoa tulisikin antaa ennaltaehkäisevästi potilaille, joille on kehittynyt vasta-aine. (Konkle ym. 2007, 1912.) F VII – valmiste (No-

voSeven) on myös tehokas hoito pehmytkudos- ja nivelvuodoissa. Yksi suurempi annos 270 µg/kg voi olla tehokkaampi hoito verenvuodon pysäyttämiseen verrattuna pienempiin 90 µg/kg annoksiin, joita annetaan 3-4 kertaa. (Laguna & Mital. 2012, 522.) Molempien annosten kohdalla lopullinen tarvittava määrä on kuitenkin sama, joka puoltaa isomman annoskoon käyttämistä akuuteissa verenvuodoissa. (Santagostino ym. 2006, 370–371.) Normaalista suurempi annos verenvuodoissa on tehokas ja hyvin siedetty hoito (Laguna & Mital 2012, 522; Santagostino ym 2006, 370–371).

Rekombinantti tekijä IXFc (rFIXFc) on hemofilia B:tä sairastaville potilaille kehitetty uusi valmiste, jossa on normaalia pidempi puoliintumisaika. Ominaisuutensa takia annostus on harvemmin, joka tekee potilaiden elämästä mahdollisesti mielekkäämpää. Valmistetta voidaan antaa 1-2 kertaa kahden viikon aikana, jolloin se vähentää verenvuotojen esiintymistä. Valmiste on turvallinen ja tehokas ja sitä voidaan käyttää myös kirurgisissa toimenpiteissä. (Powell ym. 2013, 2321.)

Taulukko 8. A- ja B- hemofiliassa käytettävät hyytymistekijävalmisteet. (Anttila ym. 2006, sivu 33).

Valmiste	Ominaisuudet	Käyttöaihe	Huomautukset
F VIII -valmisteet (Amofil, Kogenate, Recombinate, Refacto)	Plasmaperäinen tai rekombinantti F VIII- konsentraatti	A-hemofilia	Annos yksilöllinen. Vaarallisessa vuodossa 40 - 50 IU/kg ja aina jatkohoito.
F IX -valmisteet (Nonafact, BeneFIX)	Plasmaperäinen tai rekombinantti F IX- konsentraatti	B-hemofilia	Annos yksilöllinen. Vaarallisessa vuodossa 60- 80 IU/kg ja aina jatko- hoito.
Aktivoitu protrom- biinikompleksikon- sentraatti eli APCC (FEIBA)	Sisältää aktivoituja K-vitamiinista riippuvaisia tekijöitä (F II, VII, IX ja X)	Inhibiittorin komplisoima A- hemofilia	Alkuannos 50 - 100 IU/kg. Ei yli 200 IU/kg vuo- ro- kaudessa tukosvaa- ran vuoksi.
F VII -valmiste (NovoSeven)	Rekombinantti aktivoitu F VII-konsentraatti	Inhibiittorin komplisoima A- ja B-hemofilia	Annos 90 µg/kg joka 2. tunti. Alkuannos voi olla suurempi.

Lääkehoidossa ei pidä unohtaa kivunhoitoa. Hemofiliassa äkilliset ja krooniset kiputilat ovat yleisiä. (Anttila ym. 2006, 57; Srivastata ym. 2012, 15.) Äkillistä vuodon alkamisesta johtuvaa kipua hoidettaessa tulee vuotokohta asettaa ensimmäisenä lepoon, joka vähentää vuotoa ja kipua. Kylmähoitoa myös käytetään tässä kohtaa, jolla saadaan samat vaikutukset. Jos lepo ja kylmä eivät auta tarpeeksi kipuun, voidaan sitä hoitaa kipulääkkein. Kipulääkkeiden käytössä vältetään lääkkeitä, jotka voivat lisätä vuotoriskiä. (Anttila ym. 2006, 57–58.) Näitä ovat aspiriini ja muut asetyylisalisyylihappoa sisältävät valmisteet, jotka heikentävät verihiutaleiden toimintakykyä. Turvallinen vaihtoehto on parasetamoli. (Anttila ym. 2006, 57-58; Srivastata 2012, 9.) Äkillisessä kivussa voidaan käyttää lyhytvaikutteisia tulehduskipulääkkeitä esimerkiksi ibuprofeenia. On myös mahdollista käyttää uudentyypisiä tulehduskipulääkkeitä niin sanottuja kobsibeja (esim. rofekoksibi, valdekoksibi), jotka eivät juuri vaikuta verihiutaleiden toimintaan ja ovat toimineet hemofiliapotilailla varsin hyvin. Jos edellä mai-

nitut lääkkeet eivät auta, voidaan käyttää parasetamolin ja keskushermostoon vaikuttavan kodeiinin yhdistelmää. Tulee kuitenkin muistaa, että kodeiini voi aiheuttaa ummetusta ja sappiteiden supistelua sekä väsymystä ja keskittymiskyvyn heikkenemistä. Ibuprofeinia saa myös kyseisenä yhdistelmävalmisteena. Näiden yhdistelmä lääkkeiden lisäksi keskushermostoon vaikuttava Tramadol ei lisää vuotoaaraa. Tämän lääkkeen yleinen haittavaikutus on pahoinvointi. Harvemmin joudutaan akuuteissa kivuissa käyttämään vahvoja morfiinin tapaan vaikuttavia lääkkeitä, joita ovat morfiini ja oksikodoni. Näissä tapauksissa pyritään aina suun kautta annosteluun. (Anttila ym. 2006, 57–58.)

Krooninen kipu vaikuttaa erityisesti jokapäiväiseen elämään ja potilaan elämänlaatuun negatiivisesti. Sen takia hyvä kivunhoito onkin äärimmäisen tärkeää näissä tilanteissa. Lääkkeet ovat samat kuin äkillisessä kivussa, mutta annostelu on säännöllistä. Lisäksi kroonisessa kivussa on mahdollista käyttää kipukynnystä kohottavia lääkkeitä. Nämä lääkkeet vaikuttavat kipuviestin lähettämiseen elimistössä jarruttamalla viestin etenemistä. Välittäjäaineet, jotka elimistössä luonnollisesti vaimentavat kipuviestiä ovat mm. serotoniini ja noradrenaliini. Lääkkeillä pystytään lisäämään näiden välittäjäaineiden määrää ja erityisesti amitriptyliinin käyttöä on tutkittu paljon ja se on todettu monesti tehokkaaksi pitkäaikaisen kivun hoidossa. Gabapentiini ja pregabaliini ovat uusia kroonisen kivun lääkkeitä ja niitä käytetään erityisesti hermovaurion aiheuttamaan kipuun. (Anttila ym. 2006, 59–60.)

3.3.2 Oireet ja niiden hoito

Vuotojen ja niistä aiheutuvien komplikaatioiden ehkäisemisen kannalta tärkeää on ylipainon välttäminen sekä lihaskunnon ylläpito ja vahvistaminen (Anttila ym. 2006, 37). Samalla potilas myös kehittää omaa tasapainoa ja koordinaatiokykyä (Srivastata ym. 2012, 8). Jos nämä toteutuvat, voidaan turhaa nivelrasitusta ja verenvuotoja välttää sekä verenpainetaudin riskiä vähentää. (Anttila ym. 2006, 37.) Vesiterapia on hyödyllinen terapiamuoto, joka lisää liikkuvuutta, lihasvoi-

maa ja näin parantaa hemofiliapotilaiden toimintakykyä. Jos potilaat eivät harasta ollenkaan liikuntaa, lihasvoima ja liikkuvuus heikentyvät. (Kargarfard ym. 2013, 50, 55–56; Mazloum ym. 2014, 83.) Liikunnan vähäisyys voi myös aiheuttaa osteoporoosin eli luukadon kehittymisen, jolloin luuntiheys laskee (Srivastata ym. 2012, 11). Terapeuttinen harjoittelu ja vesiterapia voivat myös vähentää potilaiden kokemaa kipua, vesiterapia mahdollisesti tehokkaammin (Mazloum ym. 2014, 83).

Lääkehoitoa vaativia tilanteita ovat nivel- ja lihasvuodot, kasvojen, silmien, suun, kielen ja kaulan vammat, pääniskut, niskan retkahdusvammat, epätavalliset päänsäryt, kovat kivut tai turvotus sekä kaikki vammat. Hoidon aloitusta tarvitaan myös, kun kyseessä on selvä vamma tai loukkaantuminen, vaikka merkkejä vuodosta ei ilmenisikään. Tarkoituksena tällöin on verenvuotojen ehkäiseminen ja niiden pienentäminen. Jos kyseessä on vakava vamma tai vuoto, se vaatii tehokasta ja nopeaa hoitoa, sekä sairaalaseurantaa, johon liittyy verinäytteitä ja kuvantamistutkimuksia. (Anttila ym. 2006, 35, 37.)

Hemofiliassa vuotojen hoidossa on käytössä kuuden K:n periaate: konsentraatti, kylmä, kohoasento, kompressio, kipulääke ja kuntoutus (Armstrong ym. 2010, 4084; Srivastata ym. 2012, 12). Kylmä edistää haavan paranemista aluksi supistamalla verisuonia ja näin vähentämällä vuotoa, kipua ja turvotusta. Kylmää ei kuitenkaan saa pitää liian kauaa, jotta hyytyminen alkaisi kunnolla. Hyytymisen optimaalinen lämpötila on ruumiinlämpö. (Anttila ym. 2006, 35, 37.) Verenvuotojen yhteydessä korvaushoito tulee aloittaa välittömästi, kun se on mahdollista. Annostelu näissä tilanteissa on profylaksiannokseen verrattuna huomattavasti suurempi ja hoito kestää yleensä muutaman päivän vasteen mukaan. Vuodon tyrehtymiseen tarvitaan 3-4 –ertainen hyytymistekijämäärä. Kun vuoto on loppunut, hoitoa kannattaa jatkaa vaikeusasteesta ja taudista riippuen muutama annos 6-12 tunnin välein, koska jälkivuotojen mahdollisuus on aina olemassa. Kivun loppuminen on merkki vuodon asettumisesta, mutta turvotusta voi jatkua muutaman päivän. Verenvuodon paikasta riippuen tulee raajaa lepuuttaa 1-2 vuorokautta. Liikkumaan kannattaa kuitenkin lähteä ajoissa, jotta välttyttäi-

siin nivelten ja lihasten jäykistymiseltä. Kuntoutuksen yhteydessä korvaushoitoa tulee myös tehostaa. (Anttila ym. 2006, 35–36.)

Lievässä A hemofiliassa vuotoja voidaan hoitaa desmopressiinillä (DDAVP, Octostim), jota voidaan antaa nenäsumutteena, ihon alle pistettynä tai suonensisäisenä (Anttila ym. 2006, 35; Armstrong ym. 2012). Joissakin tapauksissa se voi auttaa myös keskivaikeassa muodossa (Srivastata ym. 2012, 8). Desmopressiini vapauttaa elimistön omista varastoista hyytymistekijä VIII:a normaalilanteeseen verrattuna 2-4-kertaisen määrän. Tämä pysäyttää pienen vuodon tai ennaltaehkäisee vuotoja toimenpiteiden yhteydessä. (Anttila ym. 2006, 36.) Vaste kannattaa kuitenkin testata etukäteen, koska desmopressiinistä ei välttämättä ole apua (Armstrong ym. 2012; Srivastata ym. 2012, 8). Annos suonensisäisesti tai ihon alle pistettynä on 0.3 µg/kg ja sumutteena aikuisille 300 µg ja alle 50 kiloille 150 µg. (Anttila ym. 2006, 36; Armstrong ym. 2012). Tämä hoito ei sovellu pienille lapsille tai potilaille, joilla taustalla on verenpainetauti tai sydän- ja verisuonisairaus. Hoidon yhteydessä vältetään ylimääräisen nesteen nauttimista ja suolaa tulisi lisätä, koska on olemassa hyponatremian riski. Desmopressiiniannoksia tulisi ottaa korkeintaan 2-3 kertaa 12 tunnin välein, koska hoidolle ominaista on hoitovasteen heikkeneminen. (Anttila ym. 2006, 36.)

Vaikeassa ja keskivaikeassa A hemofiliassa annetaan hyytymistekijäkorvaushoitoa. Yksi yksikkö painokiloa kohti nostaa hyytymistekijätasoa 2 % - yksikköä. Pieniä vuotoja ovat limakalvovuodot, haavojen vuodot sekä spontaanit nivel- tai lihasvuodot, jotka korjaantuvat nopeasti korvaushoidolla. (Anttila ym. 2006, 36; Armstrong ym. 2012.) Nämä hoituvat hyytymistekijätason nostamisella 20–30 % tasolle. Tavallisesti taso saavutetaan yhdellä annoksella. (Anttila ym. 2006, 36.) Armstrongin työryhmän mukaan hyytymistekijäaktiivisuus tulisi nostaa 20–40 %:iin (Armstrong ym. 2012). Jos hoidon aloittaminen viivästyy tai vuoto on suurempi, tulee hyytymistekijätason nousta yli 50 %:n ja hoidon tulee jatkua pidempään. Erityisesti lihasvuodot tarvitsevat pitkäjänteisempää hoitoa. Raajaa kannattaa tällöin pitää levossa kunnes kipu helpottuu. Kuntoutuksen yhteydessä on hyvä ottaa profylaktisesti hyytymistekijävalmistetta, joko muutaman kerran tai säännöllisesti. Jos nivel pingottuu hankalasti verenvuodosta, voidaan tehdä

myös nivelpunktio, jolloin nivel tyhjennetään verestä. Hoito kuitenkin tulee toteuttaa tuoreen vuodon yhteydessä ja korvaushoidon turvin. (Anttila ym. 2006, 36; Mäkipernaa 2011, 2168.) Nivelpunktio voi vähentää kipua ja ehkäistä nivelrikon kehittymistä (Hermans ym. 2011, 387).

Nivel- ja lihasvuodoissa mahdollisimman varhain aloitettu korvaushoito on erittäin tärkeää ja sen lisäksi vuotokohdan läheisyydessä olevien nivelien tulee olla levossa ja tätä voidaan edesauttaa lastoituksella. Kylmähoitot ovat myös tarpeellisia turvotusten ja vuodon ehkäisemisessä. (Anttila ym. 2006, 53.) Kun verenvuoto on lakannut, on hyvä aloittaa liikehoito, jolloin pyrkimys on päästä vuotoa edeltäneeseen tilaan toiminnallisesti. (Anttila ym. 2006, 53; Srivastata ym. 2012, 12.) Liikehoidon aikana tulee myös antaa korvaushoitoa, jotta hoito ei aiheuttaisi lisää vuotoja (Anttila ym. 2006, 53).

Nivelvuoto on tyypillisin vaikeassa hemofiliassa ja se aiheuttaa hemartroosin eli verinivelen (Anttila ym. 2006, 13). Kaikista A- ja B- hemofiilikoiden vuodoista noin 80 % on niveliin kohdistuvia (Mazloun ym. 2014, 84). Vuotoja tapahtuu eniten suuriin sarananiveliin, joita ovat nilkka-, polvi- ja kyynärnivelet (Anttila ym. 2006, 13; Mauser-Bunschoten ym. 2015, 2654; Mazloun ym. 2014, 84). Ilman korvaushoitoa vuotoja voi olla vuosittain nivelissä jopa 20 - 30 kertaa. Nivelvuodon ensioireita ovat erilaiset tuntemukset nivelessä ja liikkeiden estyminen, jotka kokenut potilas tunnistaa jo varhain. Vuodon jatkuessa tulee turvotusta, kuumotusta ja kipua. Hoitamaton pieni vuoto paranee oireettomaksi muutamassa päivässä, mutta vaikean vuodon paraneminen voi viedä viikkoja. (Anttila ym. 2006, 13.) Korvaushoidolla pyritään nostamaan hyytymistekijäaktiivisuus 50–80 %:iin ja hoito joudutaan usein jatkamaan useampi päivä (Armstrong ym. 2012). Korvaushoidon antamisen lisäksi tarvitaan lepoa, kylmää paikallishoitona sekä nivelen stabilointi hyvään asentoon. Stabilointi saisi kestää enintään viisi päivää. Kun verenvuoto on asettunut, tulisi niveltä alkaa varovaisesti käyttää, jotta päästäisiin mahdollisimman nopeasti verenvuotoa edeltäneeseen tilaan. (Hermans ym. 2011, 387.)

Verenvuoto aiheuttaa tulehdusreaktion, joka tekee nivelkalvosta eli synoviasta turvonneen ja verisuonirikkaan, mikä taas altistaa nivelen uudelle vuodolle. Nopeasti annettu hoito voi merkittävästi vähentää paranemisaikaa ja ehkäistä vuoto kierrettä. (Anttila ym. 2006, 13.) Vaikeaa hemofiliaa sairastavilla tyypillistä on kohdeniveliön syntyminen, joihin verenvuotoja ilmenee entistä useammin (Anttila ym. 2006, 13; Mauser-Bunschoten ym. 2015, 2654; Mazloum ym. 2014, 84). Jos kohdenivelessä ilmenee jatkuvasti uusia verenvuotoja, voi kierteen saada lopetettua lyhytaikaisella ennaltaehkäisevällä hoidolla. Tässä hoitoa annetaan 4-8 viikkoa ja siihen voidaan yhdistää myös fysioterapia. (Srivastata ym. 2012, 13.)

Ensimmäiset nivelvuodot eivät aiheuta haittaa, mutta toistuvasti ne vaurioittavat niveltä, kun tulehdusreaktion takia nivelen voitelu kärsii ja luita peittävät liukupinnat, eli rustot, vaurioituvat (Anttila ym. 2006, 13, Galli ym. 2012, 964–965). Tilanteen pahentuessa nivel vuotaa yhä herkemmin ja vähitellen nivelen liikerrata pienenee, siihen kehittyy virheasento ja samalla niveltä liikuttavat lihakset alkavat heiketä. Pahimmassa tapauksessa nivel jäykistyy ja tuhoutuu. Nykyään hyvän ennaltaehkäisevän hoidon myötä voidaan tällaiset tilanteet estää. Tärkeintä on ennaltaehkäistä nivelrikon alkua, koska yleensä sillä on taipumus edetä vaikka vuodot saataisiinkin hallintaan. (Anttila ym. 2006, 13.) Endovaskulaarinen eli suonensisäinen embolisointi on tehokas tapa vähentää nivelissä ilmeneviä verenvuotoja ja siten vähentää korvaushoidon tarvetta hemofiliaa sairastavilla potilailla. Toimenpiteessä laskimon tai valtimon tarkasti määritettyyn kohtaan ruiskutetaan katetrin kautta ainetta, joka saa aikaan tukoksen. (Galli ym. 2012, 967–969; Mauser-Bunschoten ym. 2005, 2655.) Toimenpide on myös turvallinen ja varoja säästävä. Hoito voi tulla kyseeseen, kun korvaushoito ei jostain syystä tehoa, esimerkiksi jos kyseessä on vakavasti vaurioitunut nivel tai tekonivelleikkauksen jälkitila. (Mauser-Bunschoten ym. 2005, 2656.)

Lihavuodot ovat myös mahdollisia ja ne alkavat joko spontaanisti tai vamman seurauksena. Vuotanut veri pingottaa lihaksen kapselia, mikä aiheuttaa kipua sekä käytön estymistä ja jälkitilana lihaksen heikentymistä ja pienenemistä. Varsinkin vaurioalueen arpeutuminen vähentää lihaksen venyvyyttä ja voimaa

sekä rajoittaa läheisten nivelten liikkuvuutta. (Anttila ym. 2006, 52,14.) Ahtaissa paikoissa vuoto aiheuttaa puristusta lihasta sivuaviin kudoksiin, hermoihin ja verisuoniin, josta seurauksena voi olla tunnottomuutta, halvausoireita tai verenkiertohäiriöitä. (Anttila ym. 2006, 14.) Jos suuria lihasvuotoja ei hoideta, saattaa nestettä kertyä onteloihin, jolloin muodostuu pseudokystiä. Kystista johtuva krooninen paine voi surkastuttaa ympäröiviä lihaksia, aiheuttaa hermovaurioita sekä mahdollisesti myös tuhota paineen alla olevaa luuta. Kystat ovat myös mahdollisia luun sisäisinä, varsinkin reisiluun alaosassa ja säären yläosassa. Pseudokystat voidaan tarvittaessa poistaa kirurgisesti. (Anttila ym. 2005, 52–53.)

Muita vuotoja kuin nivel- ja lihasvuotoja hemofiilikoilla on vain noin 5 %. Näistä ehkä tavallisin on virtsatievuoto eli hematuria, joka ilmenee verisenä virtsana. Vuoto voi alkaa spontaanisti tai esimerkiksi vamman tai voimakkaan ponnistuksen seurauksena. Vuoto voi olla hankala ja pitkäkestoinen. (Anttila ym. 2006, 37.) Ensimmäisenä hoitona on muutaman vuorokauden vuodelepo ja runsas nesteytys (Anttila ym. 2006, 37; Armstrong ym. 2012). Vuoto asettuu yleensä viikon kuluessa (Armstrong ym. 2012). Jos vuoto ei edellä mainitun hoidon kanssa lakkaa parin päivän jälkeen tai se on runsasta, aloitetaan korvaushoito 2-3 kertaa päivässä muutaman vuorokauden ajan. Muissa limakalvovuodoissa käytetään traneksaamihappoa (Caprilon, Cyklokapron), mutta virtsatievuodossa sitä tulee välttää. (Anttila ym. 2006, 37.) Ruoansulatuskanavan vuodot ovat myös mahdollisia ja ne ilmenevät verisinä tai mustina oksennuksina tai ulosteina (Anttila ym. 2006, 14). Hyytymistekijäaktiivisuus näissä tapauksissa ylläpidetään 80–100%:ssa. Hyytymistekijäpitoisuutta seurataan hoidon aikana laboratoriotesteillä, joiden perusteella määritetään hoidon kesto. (Armstrong ym. 2012.)

Vaikeassa hemofiliassa nenäverenvuotoja on tavallista enemmän (Anttila ym. 2006, 14). Niiden hoidossa voidaan tarvittaessa käyttää desmopressiiniä A-hemofiliaa sairastavalla potilaalla tai antaa hyytymistekijää kerta-annoksena F VIII 10–15 IU/kg tai F IX 20–30 IU/kg. Traneksaamihappo on myös mahdollinen annoksella 1 g kolme kertaa päivässä suun kautta tai suonensisäisesti 10–25

mg/kg kolmesti päivässä. Käytössä on myös harsot ja tamponit, jotka kannattaa kastella traneksaamihapolla ennen käyttöä. (Armstrong ym. 2012.) Tamponien ja harsojen sijaan suositellaan kuitenkin sianihraa, jonka hyvä puoli on se, ettei se revi vuotokohtaa uudelleen auki. Palasta säilytetään pakastimessa ja käytettäessä se irtoaa itsestään, kun vuoto on tyrehtynyt. Limakalvovuotojen kohdalla käytössä oleva traneksaamihappo (Cyklokapron, Caprilon) estää hyytymää liuottavaa järjestelmää toimimasta. Traneksaamihapon purskuttelu auttaa suun limakalvovuodoissa ja esimerkiksi hammaslääkärissä sitä voidaan käyttää vuotojen estämiseksi. Haavojen hoidossa traneksaamihapolla kostutettu harso haavapinnalla vaikuttaa myös myönteisesti nopeuttamalla paranemisprosessia. (Anttila ym. 2006, 14, 38.) Suun kirurgisissa toimenpiteissä paikallisesti käytetty fibriniaine ja kudossiima ovat osoittautuneet hyödyllisiksi kontrolloimalla verenvuotoa ja vähentämällä korvaushoidon tarvetta. (Ak ym. 2012, 44–46.)

Vaarallisiin vuotoihin kuuluu kallonsisäinen verenvuoto, jonka voi aiheuttaa päähän kohdistunut isku tai valtimopullistuman puhkeaminen lukinkalvon alla. Tämänkaltainen verenvuoto voi aiheuttaa hengenvaaran, ellei sitä todeta ja hoideta aikaisin. Myös kasvojen, kielen, suuontelon ja kaulan pehmytosavuodot tulee hoitaa välittömästi ilmäteiden ahtautumisen vaaran vuoksi. Jälkivuoto hyytymishäiriöille on tyypillistä vielä 2-3 vuorokauden kuluttua hyytymisestä, kun elimistön tukoksia hajottava mekanismi eli fibrinolyysi purkaa hyytymän vuotokohdassa. (Anttila ym. 2006, 14–15.) Massiivisissa kontrolloimattomissa verenvuodoissa hemofiliaa sairastavilla F VII – valmisteesta (NovoSeven) voi olla hyötyä. Valmiste edistää tehokkaasti hyytymisaikaa. Valmisteen käytössä myös punasolujen ja jääplasman tarve vähenee merkittävästi. (Berkhof & Eikenboom 2009, 575; Kogler ym. 2007, 409–410.) Keskimäärin puolet potilaista selviää massiivisista verenvuodoista, jos he saavat osana hoitoa F VII – valmistetta noin 90 µg/kg ensimmäisenä annoksena ja tarvittaessa noin 88 µg/kg toisena annoksena. Erityisesti protrombiiniaika parani. (Berkhof & Eikenboom 2009, 572, 574–575.)

Alla olevassa taulukossa on Anttilan tutkimusryhmän kokoamia yleisohjeita korvaushoidon toteuttamisesta vuotojen tai toimenpiteiden yhteydessä. Taulukossa on eritelty hoidon aiheet, niihin liittyvät alkuannoksen jälkeiset tavoitepitoisuudet hyytymistekijälle, annostusohje F VIII:lle ja F IX:lle sekä hoidon keskimääräinen kesto. (Taulukko 9)

Taulukko 9. Yleisohjeita korvaushoidon toteuttamisesta vuodon tai toimenpiteen yhteydessä. (Anttila ym. 2006, 36).

Hoidon aihe	Alkuannoksella tavoitettu pitoisuus(%-yks)	FVIII annos (yks/kg) +	FIX annos (yks/kg) +	Hoidon kesto (vrk)
Vaikea nenäverenvuoto++	20–30	10–15	20–30	kerta-annos
Suuri limakalvovuoto++	20–30	10–15	20–30	kerta-annos
Nivelvuoto, pieni, tuore	20–30	10–15	20–30	kerta-annos
Nivelvuoto, iso, vanha	30–50	15–25	30–50	1-3 annosta
Lihavuoto	40–60	20–30	40–60	1-3 annosta
Verivirtsaisuus	30–50	15–25	30–50	1-useita
Ruuansulatuskanavan vuoto++	40–60	20–30	40–60	useita
Vatsaontelon takainen vuoto	40–60	20–30	40–60	useita
Vamma, vaikka ei vuotoa	40–60	20–30	40–60	2-3
Hampaanpoisto++	50	25	50	1-2
Kielen tai nielun vuoto	50–80	25–40	50–80	3-4
Vammasta johtuva vuoto, leikkaus++	80–100	40–50	80–100	7-14
Kallonsisäinen vuoto	100	50	100	vähintään 14
+ jatkohoitoannos on sama tai puolet alkuannostuksesta, FVIII 8-12h ja FIX 12-24h välein vaikeudesta riippuen				
++ hoitoon liitetään antifibrinolyytti				

3.3.3 Tuki- ja liikuntaelimestön komplikaatiot

Hemofiliaan liittyy tuki- ja liikuntaelimestöön liittyviä komplikaatioita, jotka voivat aiheuttaa eriasteista invaliditeettia (Anttila ym. 2006, 37). Näitä komplikaatioita ovat niveltulehdus, krooninen nivelkalvon tulehdus ja nivelrikko (Anttila ym. 2006, 52-53; Hermans ym. 2011, 389). Ortopediset ongelmat aiheutuvat nivelvuodoista, joita yleisimmin esiintyy polvi-, kyynär- ja nilkkanivelissä. Noin 80 %

nivelvuodoista ilmenee näissä nivelissä. Seuraavina tulevat lonkka- ja olkanive-
len vuodot. (Anttila ym. 2006, 52.)

Niveltulehdus eli artriitti voi syntyä toistuvien vuotojen seurauksena. Vuodot saavat aikaan kierteen, jossa verenvuodon aiheuttama tulehdusreaktio herkistää nivelen uusille vuodoille. Verenvuoto myös aiheuttaa painetta, joka helpottuu nivelen ollessa lievässä koukistusasennossa. Tämän seurauksena niveleen voi kehittyä ojennusvajaus ja myöhemmin myös muut liikkeet voivat rajoittua. Vähitellen nivelkalvo alkaa korvautua sidekudoksella, jolloin se menettää fysiologisen toimintansa ja nivelen jo ennestään vaurioituneet rustorakenteet tuhoutuvat lopullisesti. (Anttila ym. 2006, 52.) Niveltulehdusta voidaan hoitaa nivelen keittosuolahuuhtelulla, jonka jälkeen niveleen ruiskutetaan kordikosteroidia ja Hylania. Hoito ei vähennä kipua, mutta edistää nivelen liikkuvuutta ja parantaa potilaiden elämänlaatua. Hoito on turvallinen, hyvä ja tehokas hemofiilissä niveltulehduksissa. (Zelada ym. 2013, 16–17.) Nivelen ja nivelkalvon ollessa toistuvien ja pitkittyneiden vuotojen seurauksena jatkuvasti turvoksissa, tulee sairas nivelkalvo poistaa synovektomialla. Synovektomia voidaan toteuttaa kirurgisesti tai ruiskuttamalla radioaktiivista ainetta niveleen, jolloin tarkoitus on poistaa herkästi vuotava tulehtunut nivelkalvo. Tällä tavalla on mahdollista saada kipu ja vuototaipumus kontrolliin. (Österholm ym. 2012, 3018.) Kirurginen synovektomia voidaan tehdä avoimesti, jolloin liikerajoitusten mahdollisuus on suurempi, tai tähystyksellä, jossa taas liikerajoitusten ilmeneminen on pienempää. Mahdollisuuksien mukaan pyritään tähystykselliseen toimenpiteeseen. (Yoon ym. 2005, 296; Anttila ym. 2006, 53). Radioaktiivisen aineen ruiskuttaminen niveleen on potilaalle helpompi toimenpide ja korvaushoidon tarve tällöin on pienempi. Tulokset verrattuna kirurgiseen synovektomiaan eivät kuitenkaan yllä samalle tasolle, mutta injektio voidaan kuitenkin toistaa pariin otteeseen muutaman kuukauden välein. Hoito on turvallinen eikä seurantatutkimuksissa ole esiintynyt kromosomimuutoksia tai pahanlaatuisia kasvaimia. Oikeaan ajankohtaan tehty synovektomia voi tuoda vuosia lisää toiminta-aikaa nivellelle pysäyttämällä sen tuhoamisprosessin. Polven niveltulehdusta hoidetaan myös polven luudutusleikkauksella. Toimenpidettä voidaan ajatella nuorilla potilailla,

joilla toisen alaraajan nivelet ovat terveet. Useimmiten ongelmia kuitenkin löytyy molemmista raajoista. (Anttila ym. 2006, 53).

Nivelkalvon krooninen tulehdus eli synoviitti voi olla seurausta monille nivelvuodoille. Silloin nivelkalvo on paksuuntunut ja siihen kehittyy tulehdusmuutos, joka aiheuttaa niveleen kipuilua ja turvotusta. Nivelen rasittamista tulisi nivelvuodon ajan välttää ja sen lisäksi vielä 1-2 viikkoa vuodon loppumisen jälkeen, jotta voitaisiin ehkäistä kroonista synoviittia. (Anttila ym. 2006, 48) Synovektomia on mahdollinen hoitomuoto, joka vähentää merkittävästi verenvuotoja sekä korvaushoidon tarvetta ja kipua (Yoon ym. 2005, 299-300; Türkmen ym. 2005, 369). Radiosynovektomia on yksinkertainen, mutta varsin tehokas ja toimiva hoito kroonisen nivelkalvontulehduksen hoidossa, jonka tuloksia voidaan tarkastella veriallas-kuvantamisella (Türkmen ym. 2005). Hoidon tehoa ei välttämättä voida kuitenkaan ennustaa, koska hoidon vaste voi olla joka kerta erilainen. Jos siis ensimmäisellä kerralla saadaan hyviä tuloksia, voi seuraavalla kerralla sama toimenpide samaan niveleen olla hyödytön. (De la Corte-Rodriguez ym. 2013, 258–259.)

Kasvuikäisillä toistuvat nivelvuodot voivat iän myötä johtaa vaikea-asteiseen nivelrikkoon, jonka takia asianmukainen ennaltaehkäisevä hoito on tärkeää. Verenvuotojen tuoma nivelen lisääntynyt verekyys kiihdyttää kasvualueiden toimintaa, joka aiheuttaa luun pään epämuotoisuutta, raajojen eripituisuutta ja akselivirheitä. Akselivirheille ominaista on pihtipolvisuus, jolloin polvet kääntyvät sisäänpäin. (Anttila ym. 2006, 52.) Ennaltaehkäisevällä hoidolla on saatu hyviä tuloksia vaikeaa hemofilia A:ta sairastavilla kasvuikäisillä lapsilla seuraamalla nivelien kehitystä ja verenvuotojen esiintymistä. Ennaltaehkäisevässä hoidossa on annettu 25 IU tekijä VIII:a infuusiona joka toinen päivä, joka on tehokkaasti ehkäissyt verenvuotoja ja nivelvaurioita. Hoitomuoto mahdollistaa lapsella normaalin kehityksen ja pitää todennäköisemmin nivelet terveinä. Verenvuotojen ilmaantuessa annettava hoito tuo samoja tuloksia, mutta ei ole yhtä tehokas verrattuna ennaltaehkäisevästi annettavaan hoitoon. Jos korvaushoito annetaan vasta verenvuotojen ilmaantuessa, lapselle annetaan 40 IU/kg välittömästi, 20 IU/kg 24 tunnin sekä 72 tunnin jälkeen vuodon alkamisesta. Vanhempia on

kannustettu jatkamaan hoitoa antamalla 20 IU/kg niin kauan, kunnes kipu on hävinnyt ja nivelen toimintakyky palautunut ennalleen. (Manco-Johnson ym. 2007, 535–537.)

Artropatiassa eli nivelrikossa nivel jäykistyy ja siihen tulee kipua sekä toiminnallisia rajoituksia. Artropatia tuo ongelmia työ- ja toimintakykyyn ja voi vaikuttaa monella tapaa päivittäiseen elämään hankaloittaen sen sujumista. (Österholm ym. 2012, 3018; Konkle ym. 2007, 1904.) Artropatiaa syntyy, kun nivelvuotoja esiintyy useamman kerran nivelessä, ennaltaehkäisevä hoito ei ole riittävää ja kun vuotoja ei hoideta kunnolla (Türkmen ym. 2005, 364; Konkle ym. 2007, 1904; Mazloun, Rahnama & Khayambash 2014, 84; Hermans ym. 2011, 383). Vaivan hoito on pääasiassa konservatiivista ja sen tavoitteena on uusien vuotojen ehkäisy sekä kivun ja toimintakyvyn hallitseminen (Österholm ym. 2012, 3018). Ennaltaehkäisevä hoito vähentää vuotoja, joka saattaa hidastaa nivelrikin etenemistä ja parantaa elämänlaatua (Srivastata ym. 2012, 13). Fysioterapiaa käytetään nivelrikkopotilailla parantamaan lihasvoimaa, asento- ja liiketuntoa, koordinaatiota ja nivelten liikeratoja sekä lisäksi se voi hallita kipuja. Terapia tulee kuitenkin tapahtua hyytymistekijäkorvaushoidon suojissa. Fysioterapeutti voi kuntoutuksen yhteydessä myös kartoittaa nivelten kuormitusta ja tarvittaessa ohjata toiminnan kautta kuormittavuuden vähentämistä. Apuvälineet voivat olla myös tarpeen, jos fysioterapeutti niin arvioi. (Österholm ym. 2012, 3018.) Kun nivelrikko on edennyt jo niin pitkälle, että nivelkalvon tilalle on tullut sidekudosta ja rustopinnat ovat tuhoutuneet, ovat verenvuodot jo harvinaisia. Näissä tapauksissa on mahdollista, että nivelen kivut ovat siinä määrin siedettäviä, että potilas voi pärjätä jopa vuosia kohtuullisen hyvin. (Anttila ym. 2006, 53–54.)

Jos konservatiivinen hoito ei tuo riittävää apua, arvioidaan leikkaustarve. Arviointi tulee kyseeseen, jos vuotoja ei saada hallintaan, kivut voimistuvat tai toimintakyky alenee huomattavasti. Radiosynovektomialla tai kirurgisella synovektomialla on mahdollista saada kipu ja vuototaipumus kontrolliin. (Österholm ym. 2012, 3018.) Mahdollinen hoitomuoto on myös tekonivelleikkaus. Ne kohdistuvat hemofiilikoilla useimmiten polveen ja lonkkaan (Anttila ym. 2006, 54; Öster-

holm ym. 2012, 3018). Kipu ja liikuntakyky ratkaisevat hoidon tarpeen ja tärkeimmät syyt leikkaukselle ovatkin kipu, virheasento ja jäykkyys. Lonkan tekonivelleikkaus ei yleensä eroa normaalista, mutta polven leikkaus on usein haasteellinen liikerajoituksen, lihasten ja nivelsiteiden kiristymisen sekä osteoporoosin takia. (Österholm ym. 2012, 3018.) Leikkaus on turvallinen toimenpide, kun se tehdään verenvuototauteihin erikoistuneessa yksikössä (Habermann ym. 2007). Lonkan ja polven tekonivelleikkaus usein lievittää eniten kiputuntemuksia, kun taas liikkeiden laajeneminen on vaihtelevaa. (Österholm ym. 2012, 3018.) Tekonivelleikkauksella saadaan keskimäärin hyvä tulos, joka kestää vuosia. Oli tekonivelleikkaus mikä tahansa, voi se aiheuttaa myöhäisvuotoja ja näihin voi auttaa edellä mainitut radiosynovektomia-injektiot. (Anttila ym. 2006, 54.) Toisena vaihtoehtona on suonensisäinen embolisaatio, jos korvaushoito ei riitä vuotojen kontrolloimisessa (Mauser-Bunschoten ym. 2015, 2656; Hermans ym. 2011, 388). Jos tekonivelleikkaukseen päädytään, tulee se uusia 10–15 vuoden välein, koska tekonivelelle tyypillistä on sen aseptinen irtoaminen ennen pitkään. (Anttila ym. 2006, 54)

Nilkan nivelrikoissa fysioterapia on hyödyllistä. Tutkittua tietoa ei kuitenkaan ole vielä tarpeeksi, jotta voitaisiin sanoa, minkälainen terapia olisi parasta. Fysioterapia edistää nilkan liikkuvuutta, lihasvoimaa sekä vähentää kipuja. Hoidon aikana on äärimmäisen tärkeää ennaltaehkäistä terapian aiheuttamia verenvuotoa, jolloin korvaushoito on merkittävässä asemassa. (Cuesta-Barriuso ym. 2013.) Hoidossa vaihtoehtona voi olla nilkan luuduttaminen sopivaan asentoon (Anttila ym. 2006, 54). Mahdollista on myös harkita tekonivelleikkausta, joista kokemuksia on vielä vähän hemofiliapotilailla, mutta muilla potilailla kestävyys ei ole osoittautunut kovin hyväksi. (Österholm ym. 2012, 3018.)

3.4 Tulosten yhteenveto

Seuraavalla sivulla on koottu tärkeimmät tulokset posterin muotoon. (Kuvio 2) Posterissa on eritelty von Willebrandin tauti sekä hemofilia A ja B. Yhteenvetossa on kerrottu taudin taustaa, oireet ja keskeisimmät hoitoperiaatteet.

Kuvio 2. Von Willebrandin tauti sekä hemofilia A ja B

Von Willebrandin tauti sekä hemofilia A ja B

Ovat yleisimmät perinnölliset verenvuototaudit, jotka johtuvat hyytymistekijöiden vajeesta tai niiden toimintahäiriöistä. Hyytymistekijävajaukset aiheuttavat vuotohäiriöitä, jolloin hyytyminen ei tapahdu kunnolla. Näitä tauteja sairastaa Suomessa runsas 2000 ihmistä.

VON WILLEBRANDIN TAUTI	HEMOFILIA A JA B
<p>Johtuu perinnöllisen geenimuutoksen aiheuttamasta vW- tekijän vajeesta tai sen laadullisesta häiriöstä. Tekijällä on keskeinen rooli veren hyytymisprosessissa, jossa se on välttämätön verihituleiden normaalille toiminnalle verenvuodon tyrehtyttämisessä. Tauti periytyy autosomisesti, joten sitä esiintyy sekä miehillä että naisilla.</p> <p>TAUTILUOKITUS: Lievä tyyppi 1, keskivaikea tyyppi 2, jossa neljä alatyyppeä (2A,2B,2M ja 2N) ja vaikea tyyppi 3. Yleisin näistä on tautityyppi 1.</p> <p>OIREET: Tyypillisimpiä oireita ovat pientenkin haavojen ja limakalvojen pitkittyneet verenvuodot sekä mustelmataipumus. Naisilla yleisin oire on pitkittynyt runsas kuukautisvuoto.</p> <p>HOITO: Lievässä muodossa ja limakalvovuotoihin voi hoidoksi riittää hyytymän liukenemista estävä antifibrinolyytti eli traneksaamihappo. Tyypin 1 vW- taudissa voidaan aktivoida elimistön omat vW- tekijävarastot desmopressiinin avulla. Vaikeassa tyypin 3 tautimuodossa tämä hoito ei tehoa lainkaan ja tyypissä 2 harvoin. Alatyypissä 2B desmopressiini on vasta-aiheinen. Vaikeissa tautityypeissä, eli tyypeissä 2 ja 3, verenvuotoja hoidetaan pääasiassa hyytymistekijävalmisteella.</p> <p>LÄÄKEHOITO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traneksaamihappo - Desmopressiini - Hyytymistekijävalmisteet 	<p>Johtuu hyytymistekijä VIII:n ja hemofilia B hyytymistekijä XI:n vajeesta tai toimintahäiriöstä. Sairaudet periytyvät X -kromosomisesti, jonka takia ainoastaan miehet voivat sairastua tautiin. Naiset voivat olla taudin kantajia, mutta silti kolmasosalla on alentunut hyytymistekijätaso, joka voi näkyä vuoto-oireina toimenpiteissä ja synnytyksissä.</p> <p>TAUTILUOKITUS: Vaikea-asteinen, keskivaikea ja lievä. Hemofilia A:ssa yleisin tautimuoto on vaikea ja hemofilia B:ssä lievä.</p> <p>OIREET: Tyypillistä nivelten ja lihasten sisäiset verenvuodot spontaanisti tai vamman seurauksena. Oireet vaihtelevat vaikeusasteen mukaan. Lievässä hemofiiliassa normaali arki ei aiheuta oireita.</p> <p>HOITO: Vaikea-asteisessa hemofiiliassa isommat vuodot ovat yleisiä, jonka takia ennaltaehkäisevä säännöllinen hoito on tärkeää. Lievemmissä hemofiilioissa voidaan pärjätä tarvittaessa annettavalla hoidolla. Vuotojen ilmaantuessa hyytymistekijäkorvaushoito tulee aloittaa välittömästi ja sen tarve määräytyy vuodon suuruuden mukaan. Pienissä verenvuodoissa voidaan pärjätä desmopressiinillä (hemofilia A) ja traneksaamihapolla.</p> <p>LÄÄKEHOITO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyytymistekijävalmisteet - Desmopressiini - Traneksaamihappo
<ul style="list-style-type: none"> • Verenvuototautipotilaan oireiden hoidossa on hyvä muistaa kuuden K:n periaate: konsentraatti, kylmä, kohoasento, kompressio, kipulääke ja kuntoutus. • Kivunhoidossa ensisijainen lääke on parasetamoli. Asetyyilisalisyylihappoa sisältäviä valmisteita tulee välttää. • Hyytymistekijäkorvaushoidon yleisin komplikaatio on vasta-aiheen eli inhibiittorin kehittyminen puuttuvaa hyytymistekijää vastaan. jolloin tavanomainen korvaushoito ei tehoa. 	

Pia Heikkinen ja Mari Jaatinen



TURUN AMMATTIKORKEAKOULU
TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

4 OPINNÄTETYÖN EETTISYYS JA LUOTETTAVUUS

Hyvän tieteellisen käytännön periaatteiden mukaisesti tulee noudattaa rehellisyyttä, yleistä huolellisuutta ja tarkkuutta. Tutkimusten tuloksia julkaistaessa toteutetaan avointa ja vastuullista tiedeviestintää. Lisäksi tutkijoiden tulee kunnioittaa muiden tutkijoiden töitä ja viitata niihin asianmukaisella tavalla. (TENK 2012.) Työssä on noudatettu hyvän tieteellisen käytännön periaatteita. Opinnäytetyössä ei ole erityisiä eettisiä ongelmia, koska työ tehdään kirjallisuuskatsauksena ilman erillistä tutkimuslupaa ja käytetyt lähteet ovat kaikkien saatavilla. Työhön on haettu tietoa luotettavista tietokannoista ja käytetty lähteitä vääristämättä alkuperäistä tietoa. Lähdeviitteet ja -merkinnät ovat merkitty asianmukaisesti. Opinnäytetyö on tekijöiden ensimmäinen, jonka vuoksi perehtyminen tutkimusmetodiikkaan on ollut olennaista työn luotettavuuden kannalta.

Systemaattinen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tehdä mahdollisimman kattava katsaus valitun aiheen aikaisempaan tutkimustietoon ja tehdä sen pohjalta synteesi. Katsauksen tekemisessä pyritään tutkimuksen toistettavuuteen ja virheettömyyteen. Kirjoittajan tulee kirjata mahdollisimman tarkasti jokainen työvaihe, jotta katsauksesta tulee toistettava. Lukijoiden on pystyttävä seuraamaan työprosessia vaihe vaiheelta voidakseen arvioida saatujen tulosten luotettavuutta. Luotettavan katsauksen saavuttamiseksi on tehtävä huolellista työtä. (Johansson ym. 2007, 46, 54)

Tutkimushaussa ei löytynyt riittävästi tutkimuksia, jotka olisivat vastanneet tutkimuskysymyksiin, joten päädyttiin tekemään aiheesta myös toinen haku. Ensimmäinen haku noudattaa tarkasti systemaattisen kirjallisuuskatsauksen vaiheita, mutta toisessa haussa tietoa on haettu myös tietokantojen ulkopuolelta, joka heikentää tiedonhaun systemaattisuutta. Hakuvaiheet on kuitenkin pyritty tarkasti kirjaamaan, jotta hakuprosessi on toistettavissa.

Tutkimusten valintakriteerit tulee kuvata tarkasti, koska johdonmukainen hakuprosessi ehkäisee systemaattisia virheitä. Hakuprosessin aikana tehdyt virheet vaikuttavat katsauksen tulosten luotettavuuteen, tulokset voivat antaa epäluotet-

tavan kuvan aiheen aiemmasta tutkitusta tiedosta. Hakuprosessilla saavutettu tutkimusmateriaali tulisi olla mahdollisimman kattava. (Johansson ym. 2007, 48)

Ensimmäisen hakuprosessin olisi voinut toteuttaa eri vuosirajauksella, koska kymmenen vuoden rajauksella ei löytynyt riittävästi tutkimuksia, jotka olisivat vastanneet asetettuihin tutkimuskysymyksiin. Laajemmalla vuosirajauksella olisi voitu saada enemmän tutkimusmateriaalia. Hakusanoina käytettiin yleisimpiä perinnöllisiä verenvuotauteja ja niihin lisättiin lisähakusanoja, jotta saatiin hakutulos rajattua vain aiheeseen liittyviin tutkimuksiin. Hakusanat olivat kattavat ja hakuosumia tuli paljon. Hakusanoja muuttamalla tuskin olisi päästy parempaan tulokseen.

Tiedon laadun arviointi on erittäin tärkeää tutkimuksen luotettavuuden kannalta. Laatua arvioitaessa kiinnitetään huomiota tutkimuksen antaman tiedon luotettavuuteen ja tutkimuksen tulosten tulkintaan sekä niiden kliiniseen merkitykseen. (Johansson ym. 2007, 101). Verkkosivuilta haettuun tietoon tulee aina suhtautua kriittisesti, luotettavuutta voidaan arvioida joidenkin teknisten tunnusmerkkien avulla. Tiedon tuottajana voi olla tunnettu virasto, organisaatio tai asiantuntija, jonka perusteella voidaan päätellä tiedon olevan luotettavaa. (Hirsjärvi ym. 2003, 87-88).

Ensimmäisessä haussa on käytetty ainoastaan luotettavia tietokantoja ja valitut tutkimukset on julkaistu luotettavissa tutkimustietoa julkaisevissa lehdissä. Toisessa haussa on käytetty Google-hakupalvelua ja Terveysportin lääkärin tietokantaa. Hakupalvelun avulla verenvuototauteihin liittyvää materiaalia löydettiin myös yhdistysten sivulta. Näillä sivuilla materiaali on ollut lääketieteen asiantuntijoiden laatimaa, joten tieto on ollut luotettavaa.

Aiheesta ei löytynyt lainkaan suomenkielistä tutkimustietoa, kaikki valitut tutkimukset ovat englanninkielisiä. Tutkimus tulosten luotettavuuden arvioimisessa korostuu kielitaidon merkitys. Tekijöiden kielitaito on hyvää keskitasoa, joten luotettavuutta voidaan arvioida sen mukaan. Tekijöiden hyvä perehtyminen aiheeseen jo suunnitteluvaiheessa on auttanut tutkimuksien lukemisessa ja ym-

märtämisessä. Lisäksi Terveysportin lääketieteen terminologian sanakirjasta on ollut paljon hyötyä vaikeiden termien selvittämisessä.

Kirjallisuuskatsauksen kirjoittajan on pysyteltävä uskollisena asettamilleen rajoituksille ja pidettävä mielessä työlle asetettu tavoite ja tarkoitus (Johansson ym. 2007, 58). Tässä työssä on pyritty vastaamaan ainoastaan asetettuihin tutkimuskysymyksiin. Tutkimuskysymykset olivat aika laajat ja siksi lisärajaukset olisivat olleet paikallaan. Lisäksi työn jäsentely tuotti vaikeuksia laajan kokonaisuuden vuoksi. Verenvuototauteja olisi voinut tarkastella hieman suppeammasta näkökulmasta, jotta olisi saavutettu selkeämpi kokonaisuus. Työ on toteutettu työn tavoitteen ja tarkoituksen mukaisesti. Työssä on pyritty kartoittamaan tietoa mahdollisimman kattavasti yleisimmistä verenvuototaudeista sekä niiden oireista ja hoidosta.

5 POHDINTA

Opinnäytetyön tarkoituksena oli systemaattista kirjallisuuskatsausta soveltaen kartoittaa tietoa yleisimmistä perinnöllisistä verenvuototaudeista sekä niiden oireista ja hoidosta. Tavoitteena on kehittää perinnöllistä verenvuototautia sairastavan potilaan hoitotyötä terveydenhuollossa. Yleisimmät perinnölliset verenvuototaudit ovat von Willebrandin tauti sekä hemofilia A ja B. (Sajid ym. 2010, 52; Mazloum ym. 2014, 83).

Von Willebrandin taudissa tyypillisiä oireita ovat mustelmat, limakalvoverenvuodot sekä naisilla runsaat kuukautisvuodot (Armstrong ym. 2010,4083). Hemofiliassa suuremmat verenvuodot ovat yleisempiä. Tyypillisiä oireita ovat spontaanisti tai vamman seurauksena alkaneet nivel- ja lihasvuodot. (Anttila ym. 2006.) Näiden hoidossa käytetään monenlaisia valmisteita tilanteesta riippuen. Jos on tarve, potilas käyttää hyytymistekijävalmisteita profylaktisesti eli ennaltaehkäisevästi, joko esimerkiksi ennen toimenpiteitä tai jatkuvasti suuren vuototaipumuksen takia (Österholm ym. 2012, 3015, Armstrong ym. 2010, 4085, 4086). Näin pystytään tehokkaasti ehkäisemään toimenpiteisiin liittyviä verenvuotoja, spontaaneja ja vammoista johtuvia verenvuotoja sekä niistä aiheutuvia komplikaatioita. Verenvuotojen yhteydessä annetaan lähes aina hyytymistekijävalmistetta ja lisäksi muut tavanomaiset keinot ovat käytössä.

Verenvuotoihin ja vammoihin auttaa kylmähoito, kohoasento ja kompressio (Armstrong ym. 2010, 4084; Srivastata ym. 2012, 12). Lisäksi lepo on merkittävässä asemassa, koska mahdollisuus pitkittyneeseen vuotoon ja jälkivuotoihin on olemassa. Vammojen ja verenvuotojen ehkäisyssä tärkeintä varmaankin on potilaan ohjaaminen. Potilas tietää parhaiten, ja oppii lopulta tunnistamaan vuodot jo varhaisessa vaiheessa. Potilaan tietämys ja ymmärrys voikin olla suuri tekijä onnistuneessa ja asianmukaisessa hoidossa. Potilaan on ymmärrettävä ennaltaehkäisevän hoidon ja käyttäytymisen sekä akuutissa tilanteessa nopean hoidon merkitys. Näillä toimilla voidaan taata mahdollisimman normaali ja hyvä elämä. Sairaanhoidajalla on suuri rooli potilaan ohjaamisessa, minkä takia täytyy olla hyvä tietämys sairaudesta ja sen hoidosta.

Suomessa näitä sairauksia sairastetaan melko vähän, mutta sairaanhoitajan työssä niihin tullaan törmäämään jossakin vaiheessa elämää suurella todennäköisyydellä. Vaikea-asteinen verenvuototauti voi olla hyvinkin hankala ja kaikki potilaat tautiluokituksesta riippumatta tarvitsevat erityisosajia ympärilleen taudin hoidossa (Österholm 2012, 3020). Sairaanhoitaja on merkittävässä asemassa, jossa potilaan kanssa keskustelu ja informointi ovat tärkeässä osassa hoitoa (Armstrong ym. 2010, 4084). Mielestämme sairaanhoitajan olisikin hyvä tietää verenvuototautipotilaan hoidosta ja sairauden tilasta paremmin ja nimenomaan tämänhetkisestä tiedosta. Varsinkin paikoissa, jossa tietämys verenvuototaudeista on erityisen hyödyllistä, tulisi pitää koulutuksia aina silloin tällöin. Tällaisia työpaikkoja voisivat olla kiireelliset ensihoito, päivystys, terveyskeskukset, leikkaussali ja synnytysosasto, jossa tilanteiden hektisyys on jatkuvasti läsnä. Hoidoissa on tapahtunut paljon muutoksia ja jatkuvasti uutta tutkimustietoa tulee lisää. Tästäkin syystä tietoperustaa tulee ajoittain päivittää, jotta pysyttäisiin tilanteen tasalla. Sairaanhoitajien koulutuksessa voitaisiin jo kiinnittää enemmän huomiota verenvuototautien hoitoon. Hoidon toteutus on hoitohenkilökunnan vastuulla ja siksi myös harvinaisten sairauksien hoitoon tulisi perehtyä.

Verenvuototautia sairastava potilas voi tuntea olonsa hyvin toivottomaksi, jatkuva pelko verenvuotojen ilmaantumisesta voi olla varsinkin vaikeaa verenvuototautia sairastavalla läsnä. Potilas tarvitsee toivottomalla hetkellä sekä omaisten että hoitohenkilökunnan tukea. Potilaalla ja omaisilla tulisi olla jatkuva hoitokontakti, johon olla yhteydessä ongelmatilanteissa. Tarvittaessa tulisi järjestää apua myös henkisen hyvinvoinnin tueksi. Sairaanhoitajan tulee osata tunnistaa tällaiset tilanteet ja koordinoita tarvittaessa eteenpäin. (Armstrong ym. 2010, 4084.) Verenvuototautipotilaille olisi varmasti myös tärkeää järjestää vertaistukea. Sairaus on niin harvinainen, että vertaistukea on varmasti vaikea saada. Vertaistukiryhmiin ja -tapahtumiin voisi myös omaiset ottaa osaa. Yhteisillä tapaamisilla olisi varmasti suotuisa vaikutus potilaan ja hänen läheistensä elämään. On hyvä huomata, että ei ole asian kanssa yksin. Kokemuksien jakaminen avartaa omia

ajatuksia ja auttaa näkemään asioita toisin. On tärkeää, että potilas kykenee hyväksymään sairautensa ja oppii elämään sen kanssa. Tukihenkilö voisi olla hyvä vaihtoehto potilaille, joilla ei ole omaisia tukena. Potilaiden kokemusten kautta saadaan myös selville kehittämisen kohteita. Mahdollisiin hoidon epäkohtiin tulisi puuttua ja pyrkiä keksimään niihin ratkaisu. Siksi onkin tärkeää tehdä tutkimusta myös potilaiden kokemuksiin liittyen. Potilaiden kokemuksia voisi kartoittaa esimerkiksi kotona käytettävästä hyytymistekijäkorvaushoidosta ja sen käytännöllisyydestä. Aiheesta löytyi yksi tutkimus, jossa selvisi että potilaat kokevat korvaushoidon hankalaksi erityisesti matkustaessa. Hyytymistekijäkorvaushoito on erittäin kallista ja vaativaa, joten kehitettävää tältä saralta varmasti löytyy. Halvempi ja käytännöllisempi korvaushoito voisi olla tulevaisuuden tavoite.

Tutkimuksiin perehtyessämme huomasimme myös useammassa lähteessä puhuttavan yhteisten näyttöön perustuvien hoitokäytäntöjen puuttumisesta. Vaikka aihetta onkin jo tutkittu laajasti, tarvitaan edelleen lisää tutkimusnäyttöä, jotta voitaisiin määritellä yhtenevät ohjeet, joita käytettäisiin joka puolella. Tällä hetkellä hoitokäytännöt voivat erota suurestikin riippuen siitä, missä tautia hoidetaan.

LÄHTEET

Ak, G.; Başkırt, E.; Kürklü, E.; Koray, M.; Tanyeri, H & Zülfikar, B. 2012. The Evaluation of Fibrin Sealants and Tissue Adhesives in Oral Surgery Among Patients with Bleeding Disorders. *Turk J Hematol* 2012, Vol. 29, 40-47.

Anttila, V-J.; Armstrong, E.; Färkkilä, M.; Hurskainen, R.; Inkilä, A.; Kallio, M.; Kalso, E.; Kaukoranta, J.; Koivunen, E.; Kontuniemi, T.; Lanning, M.; Lassila, R.; Lehesjoki, A-E.; Lindqvist, A.; Mäkipernaa, A.; Norio, R.; Paavilainen, T.; Peltola, P.; Pohjolainen, T.; Rajaniemi, S.; Rasi, V.; Rovasalo, A.; Siimes, M.; Somer, M.; Toiviainen, M.; Torstila, I. & Villanen, S. 2006. Verenvuototaudit – Tietopaketti potilaille. Suomen hemofiliayhdistys r.y.

Antunes, S.; Tangada, S.; Stasyshyn, O.; Mamonov, V.; Phillips, J.; Guzman-Becerra, N.; Grigorian, A.; Ewenstein B. & Wong, W. 2014. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014, Vol. 20. 65-72.

Armstrong, E.; Laasila, K.; Lassila, R. & Lepäntalo, A. 2012. Hemofiliat ja von Willebrandin tauti. Viitattu 23.1.2015
<http://hematology.fi/system/files/Heman%20kansion%20ohje%20Hemofiliat%20ja%20VWD%202012.pdf>

Armstrong, E.; Joutsu-Korhonen, L.; Mäkepernaa, A.; Pinomäki, A.; Asmundela, H.; Niemistö, S. & Lassila, R. 2015. Pysyvä verenvuototaipumus – tietoa potilaalle ja hoitohenkilökunnalle. Helsingin ja uudenmaansairaanhoidopiiri. Opas.

Armstrong, E.; Joutsu-Korhonen, L.; Pinomäki, A.; Mäkipernaa, A.; Peltoniemi, A.; Asmundela, H.; Niemistö, S. & Lassila, R. 2010. Verenvuototaipumus ja potilasohjaus. Suomen lääkärilehti Vol.65 No 49/2010, 4081-4089.

Berkhof, F. & Eikenboom, J. 2009. Efficacy of recombinant activated Factor VII in patients with massive uncontrolled bleeding: a retrospective observational analysis. *Transfusion* 3/2009, Vol. 49. 570-577.

Castaman, G.; Lethagen, S.; Federici, A.; Toso, A.; Goodeve, A.; Budde, U.; Batlle, J.; Meyer, D.; Mazurier, C.; Fressinaud, E.; Goudemand, E.; Eikenboom, J.; Schneppenheim, R.; Ingerslev, J.; Vorlova, Z.; Habart, D.; Holmberg, L.; Pasi, J.; Hill, F.; Peake, I. & Rodeghiero, F. 2008. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD. *Blood*. Vol. 111, No 7, 3531-3539.

Castaman, G.; Toso, A. & Rodeghiero, F. 2010. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand's disease and different von Willebrand factor mutations. *Hematologica*. Vol. 95, No 8, 963-969.

Castro, H.; Bricenõ, M.; Casas, C. & Rueda, J. 2014. The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2014, Vol. 30, 1-11.

CRD 2009. Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. Viitattu 20.2.2014 http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf

Cuesta-Barriuso, R.; Gómez-Conesa, A. & López-Pina, J. 2013. Physiotherapy Treatment in Patients with Hemophilia and Chronic Ankle Arthropathy: A Systematic Review. *Rehabilitation Research and Practise*. 2013, Vol. 2013, 1-10.

De la Corte-Rodriguez, H.; Rodriguez-Merchan, E. & Jimenez-Yuste, V. 2013. Consecutive radiosynovectomy procedures at 6-monthly intervals behave independently in haemophilic synovitis. *Blood Transfus* 2013, Vol. 11. 254-259.

De Moerloose, P.; Fischer, K.; Lambert, T.; Windyga, J.; Batorova, A.; Lavignelissalde, G.; Rocino, A.; Astermark, J. & Herman, C. 2012. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012,18, 319-325.

Dibenedetti, D.; Coles, T.M.; Sharma, T.; Pericleous, L. & Kulkarni, R. 2014. Assessing patients' and caregivers' perspectives on stability of factor VIII products for haemophilia A: a web-based study in the United States and Canada. *Haemophilia*. Vol. 20, 296-303.

Dragani, A.; Malizia, R.; Iuliani, O.; Marzio, I. & Davi, G. 2008. Inherited bleeding disorders: results from the Italian Regional Haemophilia Centre of Pescara. *Blood Transfus*. Vol.6, 136-142

Federici, A.; Castaman, G.; Franchini, M.; Morfini, M.; Zanon, E.; Coppola, A.; Tagliaferri, A.; Boeri, E.; Mazzucconi, M.; Rossetti, G. & Mannucci, P. 2007. Clinical Use Of Haemate[®] P In Inherited Von Willebrand's Disease: A Cohort Study On 100 Italian Patients. *Haematologica*. Vol.92, 944-951.

Federici, A.B.; Castaman, G. & Manucci, M. 2002. Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemophilia* 2002, 8, 607-621.

Galli, E.; Baques, A.; Moretti N.; Candela, M. & Caviglia, H. 2012. Hemophilic Chronic Synovitis: Therapy of Hemarthrosis using Endovascular Embolization of Knee and Elbow Arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013, Vol. 36, 964–969.

Golestani, M.; Eshghi, P.; Rasekh, H.; Cheraghali, A.; Salamzadeh, J. & Imani, A. 2014. Comparison of Bypassing Agents in Bleeding Reduction in Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Haemophilia and Inhibitors. *Iran Red Crescent Med*. Vol. 16, No 12, 1-6.

Gouw, S.; Bom, J. & Marijke van den Berg, H. 2007. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Vol. 109, No 11, 4648-4654*

Green, Bart N., Claire D. Johnson & Alan Adams. 2006. Writing Narrative Literature Reviews for Peer Reviewed Journals: Secrets of the Trade. *Journal of Chiropractic Medicine*. Vol.5. No 3, 101–117.

Habermann, B.; Eberhardt, C.; Hovy, L.; Zichner, L.; Scharrer, I. & Kurth, A. 2007. Total hip replacement in patients with severe bleeding disorders A 30 years single center experience. *International Orthopaedics* Vol. 31, 17–21.

Hermans, C.; De Moerloose, P.; Fischer, K.; Holstein, K.; Klamroth, R.; Lambert, T.; Lavigne-Lissalde, G.; Perez, R.; Richards, M. & Dolan, G. 2011,. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011, Vol. 17, 383-392.

Hillarp, A.; Landorph, A.; Holme, P.A.; Petrini, P.; Lassila, R. & Ölundarson, P.T. 2013. Nordic guidelines for diagnosis and management of von Willebrand disease (VWD). Viitattu 23.1.2015
http://www.hematology.fi/system/files/NHC_VWD_Guidelines_rev_Final_121212_0.pdf

Hirsjärvi, S.; Remes, P. & Sajavaara, P. 2003. Tutki ja kirjoita. 10., uudistettu painos. Helsinki: Tammi.

Hurskainen, R.;Halmesmäki, E.;Rasi, V. & Mäkipernaa, A. 2003. Nainen ja von Willebrandin tauti. Lääketieteen Aikakauskirja Duodecim. Viitattu 23.1.2015
http://www.terveysportti.fi.ezproxy.turkuamk.fi/dtk/ltk/koti?p_haku=nainen%20ja%20von%20Willebrand

James, A. & Jamison, M. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Vol. 5, 1165–1169.

Johansson, K.; Axelin, A.; Stolt, M. & Ääri, R-L. 2007. Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja sen tekeminen. *Hoitotieteen laitoksen julkaisuja. Tutkimuksia ja raportteja A:51/2007*. Turun yliopisto.

Kargarfard, M.; Dehghadani, M. & Ghias, R. 2013. The Effect of Aquatic Exercise Therapy on Muscle Strength and Joint's Range of Motion in Hemophilia Patients. *International Journal of Preventive Medicine*. 1/2013. Vol. 4, 50-56.

Koglera, V.; Slobodnjakb, Z.; Samarzijac, M.; Macana, J.; Karadzaa, V. & Jakopovicc, M. 2007. Successful use of activated recombinant factor VII in life-threatening bleeding after thoracic surgery. *SWISS MED WKLY* 2007, Vol. 137, 407-410.

Konkle, B.; Ebbesen, L.; Erhardtsen, E.; Bianco, R.; Lissitchkov, T.; Rusen, L. & Serban, M. 2007. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007. Vol 5, 1904-1913.

Kulnarni, R. 2013. Comprehensive care of the patient with haemophilia and inhibitors undergoing surgery: practical aspects. *Haemofilia* 2013; 19, 2-10.

Laffan, M.;Lester, W.;O'Donnel, J.;Will, A.;Tait, R.;Goodeve, A.;Millar, C. & Keeling, D. 2014. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kindom Haemophilia Center Doctors Organisation guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *British journal of haematology*. 167, 453-465.

Laguna, P. & Mital, A. 2012. Single Higher Dose of Recombinant Activated Factor VII in the Treatment of Hemorrhages in Patients with Hemophilia Complicated by Inhibitors. *Adv Clin Exp Med* 2012, Vol. 21. 519-524.

Lambing, A. 2012. Advances in the Treatment of Patients with Hemophilia: Understanding the Importance of Comprehensive Care and of the NP Role. *The American Journal for Nurse Practitioners*. 3-4/ 2012, Vol. 16, 6-14.

Lobet, S.; Hermans, C. & Lambert, C. 2014. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *Journal of Blood Medicine* 2014:5, 207-218.

Manco-Johnson, M.; Abshire, T.; Shapiro, A.; Riske, B.; Hacker, M.; Kilcoyne, R.; Ingram, D.; Manco-Johnson, M.; Funk, S.; Jacobson, L.; Valentino, L.; Hoots, W.; Buchanan, G.; DiMichele, D.; Recht, M.; Brown, D.; Leissing, C.; Bleak, S.; Cohen, A.; Mathew, P.; Matsunaga, A.; Medeiros, D.; Nugent, D.; Thomas, G.; Thompson, A.; McRedmond, K.; Soucie, M.; Austin, H. & Evatt, B. 2007. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *New England Journal of Medicine*, 8/2007, Vol. 9.

Mannucci, P.;Kyrle, P.;Schulman, S.;Paola, J.;Schneppenheim, R. & Gill, J. 2013. Prophylactic efficacy and pharmacokinetically guided dosing of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate in adults and children with von Willebrand's disease undergoing elective surgery: a pooled and comparative analysis of data from USA and European Union clinical trials. *Blood Transfus*. Vol. 11, 533-540

Mauser-Bunschoten, E.; Zijl, J.; Mali, W.; van Rinsum, A.; van den Berg, H. & Roosendaal, G. 2005. Successful treatment of severe bleeding in hemophilic target joints by selective angiographic embolization. *BLOOD* 4/2005, Vol. 105, NO 7, 2654-2657.

Mazloum, V.; Rahnama, N & Khayambash, K, 2014. Effects of Therapeutic Exercise and Hydrotherapy on Pain Severity and Knee Range of Motion in Patients with Hemophilia: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Preventive Medicine*. 01/2014, Vol. 5, 83-88.

Metsämuuronen, J. 2005. Näyttöön perustuva päätöksenteko ja systemoitu kirjallisuuskatsaus. *Psykologia*. No 40/2005, 5–6, 578–581.

Mulvany, R.; Zucker-Levin, A.R.; Jeng M.; Joyce, C.; Tuller, J.; Rose, J.M. & Dugdale, M. 2015. Effects of a 6-week, individualized, supervised exercise program for people With bleeding Disorders and Hemophilic Arthritis. *Journal of the American Physical Therapy Association*. Vol. 90. No 4, 509-526.

Mäkipernaa, A. 2011. Perinnölliset hyytymistekijävajeet. Lääkärin käsikirja. *Duodecim* 2011. Vol. 127, 2167–2170.

Mäkipernaa, A. 2013. Verenvuotopotilaan tutkiminen ja hoito. Lääkärin käsikirja. http://www.terveysportti.fi.ezproxy.turkuamk.fi/dtk/ltk/avaa?p_artikkeli=ykt00380&p_haku=v erenvuototauditf

Nichols, W.L.; Hultin, M.B.; James, A.H.; Mango-Johnson, M.J.; Montgomery, R.R.; Ortel, T.L.; Rick, M.E.; Sadler, J.E.; Weinstein, M. & Yawn, B.P. 2008. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 14, 171-232

Powell, J.; Pasi, K.; Ragni, M.; Ozelo, M.; Valentino, L.; Mahlangu, J.; Josephson, N.; Perry, D.; Manco-Johnson, M.; Apte, S.; Baker, R.; Chan, G.; Novitzky, N.; Wong, R.; Krassova, S.; Allen, G.; Jiang, H.; Innes, A.; Li, S.; Cristiano, L.; Goyal, J.; Sommer, J.; Dumont, J.; Nugent, K.; Vigliani, G.; Brennan, A.; Luk, A. & Pierce, G. 2013. Phase 3 Study of Recombinant Factor IXFc Fusion Protein in Hemophilia B. *The New England Journal of Medicine*. 12/2013, Vol. 369, 2313-2323.

Salminen, A. 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyyppeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan yliopiston julkaisu. Vaasan yliopisto.

Salonen, J. 2013a. Tietoa potilaalle: von Willebrandin tauti. Lääkärikirja *Duodecim*. Viitattu 22.1.2015 http://www.terveysportti.fi.ezproxy.turkuamk.fi/dtk/ltk/avaa?p_artikkeli=dlk00803

Salonen, J. 2013b. Tietoa potilaalle: Hemofilia (verenvuototauti). Lääkärikirja *Duodecim*. Viitattu 23.1.2015. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00813

Salonen, J. 2013c. Tietoa potilaalle: Verenvuotohäiriöt. Lääkärikirja *Duodecim*. Viitattu 23.1.2015. <http://www.terveysportti.fi.ezproxy.turkuamk.fi/dtk/ltk/ava>

Salonen-Kajander, R & Toivanen, L. 2012. Tietoa potilaalle: Sairauksien perinnöllisyys. Lääkärikirja *Duodecim*. Viitattu 23.1.2015. http://www.terveysportti.fi.ezproxy.turkuamk.fi/dtk/ltk/koti?p_haku=periytyminen

Sajid, R.; Khalid, S.; Mazari, N.; Bin Azhar, W. & Khurshid, M. 2010. Clinical audit of inherited bleeding disorders in a developing country. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 3/2010, Vol. 53, 50-53.

Santagostino, E.; Mancuso, M.; Rocino, A.; Mancuso, G.; Scaraggi, F. & Mannucci, P. 2006. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006, Vol. 4, 367-371.

Srivastata, A.; Brewer, A.; Mauser-Bunschoten, E.; Key, N.; Kitchen, S.; Llinas, A.; Ludlam, C.; Mahlangu, J.; Mulder, K.; Poon, M-C. & Street, A. 2012. WFH 2012. Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of hemophilia. 2012.

TENK 2012. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkasepäilyjen käsitteleminen Suomessa. Viitattu 27.2.2015. http://www.tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK_ohje_2012.pdf

Tosetto, A.; Rodeghiero, F.; Castaman, G.; Goodeve, A.; Federici, A.; Batlle, J.; Meyer, D.; Fressinaud, E.; Mazurier, C.; Goudeman, J.; Eikenboom, J.; Scheppenheim, R.; Budde, U.; Ingerlev, J.; Vorlova, Z.; Habart, D.; Holmberg, L.; Lethagen, S.; Pasi, J.; Hill, F. & Peake, I. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Vol.4: 766-773

Tuohy, E.; Litt, E. & Alikhan, R. 2011. Treatment of patients with von Willebrand disease. *Journal of Blood Medicine*. 2011, 2, 49-57.

Türkmen, C.; Zülflkar, B.; Tas, er, Ö.; Tokmak, H.; Kılıçog̃ lu, Ö.; Mudun, A.; Ünal, S.; Adalet, I. & Cantez, S. 2005. Radiosynovectomy in Hemophilic Synovitis: Correlation of Therapeutic Response and Blood-Pool Changes. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*. 2012, Vol. 20, 363-370.

Valentino, L.; Mamonov, V.; Hellmann, A.; Quon, D. V.; Chybicka, A.; Schroth, P.; Patrone, L. & Wong, W-Y. 2011. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011, Vol. 10, 359-367.

Wiedel, J.; Stabler, S.; Geraghty, S. & Funk, S. Joint replacement surgery of hemophilia. *Treatment of Hemophilia* 50/2010, 1-12.

Yoon, K.; Bae, D.; Kim, H. & Song, S. 2005. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *International Orthopaedics*. 2005, Vol. 29, 296-300.

Zelada, F.; de Almeida, A.; Pailo, A.; Neto, R.; Okazaki, E. & de Rezende, M. 2013. Visco-supplementation in patients with hemophilic arthropathy. *The Acta Ortopédica Brasileira journal*. 2013, Vol. 21, 12-17.

Österholm, K.; Puustjärvi-Sunabacka, K.; Lassila, R.; Alberty, A. & Armstrong, E. 2012. Vainkeaa verenvuototautia sairastavat potilaat hyötyvät moniammatillisesta hoidosta. *Suomen lääkirilehti*. Vol.67 No 42/2010.