

Koiran immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia - kirjallisuuskatsaus

Immune-mediated hemolytic anemia in dogs - Review

► YHTEENVETO

Immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia (immune-mediated hemolytic anemia, IMHA) johtuu elimistön käynnistämästä autoimmuunireaktiosta. Elimistö tuottaa vasta-aineita punasolujen pinnan antigeenejä vastaan, jolloin punasoluja tuhoutuu. IMHA voi olla etiologialtaan joko primäärinen eli idiopaattinen tai sekundäärinen, jolloin jokin tulehdus- tai kasvainsairaus tai lääkeaine laukaisee punasolujen tuhoutumisen. Oireet alkavat yleensä akuutisti, ja niihin kuuluvat apatia ja anoreksia. Yleistutkimuksessa yleisin löydös on limakalvojen kalpeus tai ikterus. Diagnoosi varmistuu, kun potilaalla todetaan anemia sekä viitteitä punasolujen immuunivälitteisestä tuhoutumisesta ja hemolyyysistä. Verisivelyssä todettuja sferosyyttejä, positiivista veren agglutinaatiotestiä ja positiivista Coombsin koetta käytetään yleisesti diagnostiikassa. Ensiapuna annetaan tarvittaessa punasoluja. Hoito perustuu immunosuppressiivisiin ja veren hyytymistä estäviin lääkkeisiin. Mahdollinen altistava sairaus on tärkeää hoitaa. Ennuste on varauksellinen.

► SUMMARY

Immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) results from autoimmune-mediated destruction of red blood cells. It can be primary or secondary to infectious, inflammatory or neoplastic diseases or medications triggering the red blood cell destruction. Signs usually start acutely, and they include apathy and anorexia. The most common physical examination finding is mucosal pallor or jaundice. The diagnosis is confirmed if anemia and signs of immune-mediated red blood cell destruction and hemolysis are present. Spherocytes in the blood smear, a positive saline agglutination test and a positive Coomb's test can be used for diagnosis. Red blood cell transfusion is frequently needed as a first aid. Treatment is based on immunosuppressive and antithrombotic medications. It is also important to treat any possible triggering disease. Prognosis is guarded.

JOHDANTO

Tavoitteenamme on selvittää, mitä tällä hetkellä tiedetään koiran immuunivälitteisestä anemiasta (IMHA) ja koota kattava suomenkielinen tietopaketti helpottamaan eläinlääkäreitä kliinisessä työssä. Aihe on ajankohtainen, sillä American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) on julkaissut vuonna 2019 suositukset koiran IMHA:n diagnosoinnista ja hoidosta.^{1,2}

ETIOLOGIA

Yksilön alttius sairastua IMHA:an riippuu genetiikan ja ympäristötekijöiden monimutkaisesta yhdistelmästä.³ Koiran leukosyyttiantigeeni 79:n (dog leucocyte antigen 79, DLA-79) tietty alleelimuoto on yleisempi IMHA-potilailla kuin terveillä koirilla.⁴ Threlfallin ym. mukaan DLA-DQB1-geenin tai sytotoksisen T-lymfosyyttiantigeeni 4:n (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA4) alleeleissa ei ole eroja terveiden tai IMHA:an sairastuneiden koirien välillä.⁵ Neutrofiilien toimintaan, veren hyttymiseen, solusyklin säätelyyn ja hematopoieesiin liittyvien tiettyjen geenien ilmentymisen IMHA:a sairastavilla koirilla on todettu lisääntyneen ja lymfosyyttien toimintaan liittyvien geenien ilmentymisen vähentyneen terveisiin koiriin verrattuna.⁶

IMHA:n prevalenssista koirilla ei ole julkaistua tietoa. IMHA-tapauksista 75–87 % on taustasyyltään idiopaattisia eli primäärejä.^{1,7,8} Sekundäärisiä syitä ovat infektiiviset, inflammatoriset ja kasvainsairaudet sekä lääkeaineet.^{1,9} Altistavan tekijän selvittäminen ja hoitaminen on tärkeää hoidon onnistumisen kannalta.

Babesia gibsoni voi suurella todennäköisyydellä laukaista koirilla IMHA:n.^{1,10} Ainakin *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia* sp., *Borrelia* sp., *Bartonella* sp., *Dirofilaria immitis*, *Neospora caninum*, *Leishmania infantum* ja *Leptospira* sp. -infektiot on todettu IMHA:n yhteydessä.^{1,11–18} On epäilty, että pankreatiitti, artriitti, kystiitti, muut tulehdukselliset sairaudet, kasvaimet ja tiineys voisivat altistaa IMHA:lle, mutta niiden yhteyttä ei ole varmuudella pystytty osoittamaan.^{1,8,19,20} Lääkeaineista IMHA:an on yhdistetty esimerkiksi beetalaktaamiantibiootit, sulfaa sisältävät lääkkeet, barbituraatit sekä rokotteet.^{1,8,21–23}

Vaikka sekundääristä taustasyystä ei löydetäisi, se voi kuitenkin olla vaikeaa sulkea pois. Jos potilaalla todetaan IMHA-diagnoosin kanssa samaan aikaan muu sairaus tai altistuminen lääkeaineelle, on vaikea osoittaa syy-seuraussuhdetta. Tästä

YDINKOHDAT

- IMHA diagnosoidaan toteamalla potilaalla anemia sekä viitteitä hemolyyseistä ja punasolujen immuunivälitteisestä tuhoutumisesta verisivelyn sferosyyttien, positiivisen veren agglutinaatiotestin ja Coombsin kokeen avulla.
- Taustasyyt selvitetään tapauskohtaisesti esitetietojen, virtsaja verinäytetutkimuksien, rintaontelon röntgenkuvauksen ja vatsaontelon ultraäänitutkimuksen avulla.
- Infektiiviset sairaudet suljetaan pois spesifeillä testeillä.
- IMHA:n hoidon kulmakivet ovat verensiirto, immunosuppressiiviset ja veren hyttymistä estävät lääkkeet sekä sekundääristen syiden hoito.

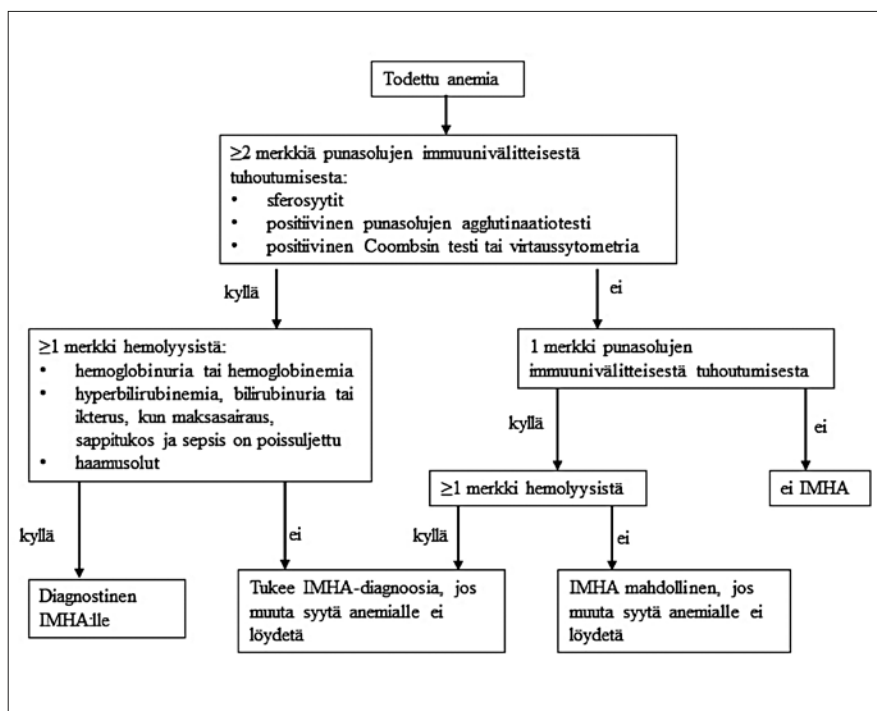
Käsitkirjoitus tuli toimitukseen 31.5.2021

syystä ACVIM:n suosituksessa IMHA:n diagnosoinnista ehdotetaan uutta luokitusta, jonka mukaan IMHA-potilaat jaetaan assosiatiivisiin ja ei-assosiatiivisiin.¹ Assosiatiivisiin kuuluvat kaikki potilaat, joilta on löytynyt yhtäaikaista sairautta riippumatta siitä, onko se aiheuttanut IMHA:n vai todetaanko se yhtä aikaa IMHA:n kanssa. Ei-assosiatiivisiin kuuluvat potilaat, joilta altistavaa sairautta ei ole syytä tai toisesta löydetty.

PATOFYSIOLOGIA

IMHA:ssa potilaan elimistö käynnistää autoimmuunireaktion ja tuottaa vasta-aineita punasolujen pinnan antigeenejä vastaan.^{3,24} Vasta-aineet käynnistävät bakteereja ja vieraita soluja tuhoavan entsyymijärjestelmän eli komplementtikaskadin ja fagosytoosin, jolloin normaaleja punasoluja tuhoutuu.^{3,24} Kun iso määrä vasta-aineita sitoutuu punasoluihin ja tarttuu muihin punasoluihin sitoutuneisiin vasta-aineisiin, syntyy autoagglutinaatio.²⁴

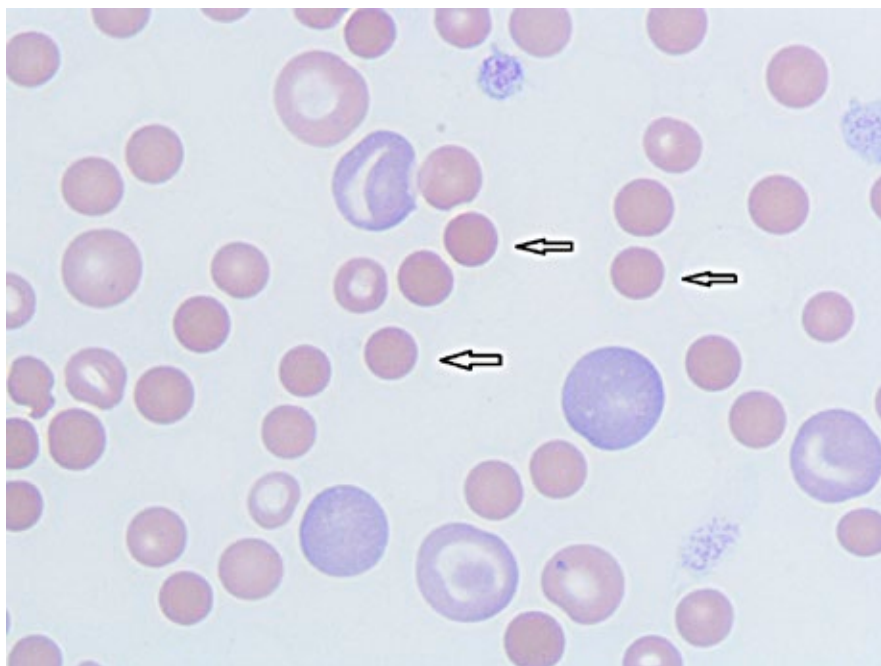
IMHA-potilailla on yleistä verisuonten ulkopuolinen hemolyyysi, jossa makrofagit fagosytoivat punasoluja pernassa, maksassa ja luuytimessä.^{3,24} Fagosytoosin voivat aiheuttaa komplementtimolekyylit tai punasolujen pintaan muodostuneet patogeeniset IgG- tai IgM-autovasta-



KUVA 1 FIGURE

Vuokaavio: IMHA:n diagnostiikka. Muokattu Garden ym. 2019.¹

Flow diagram: IMHA diagnostics. Modified after Garden et al 2019.¹



KUVA 2A FIGURE

Verisively, jossa on sferosyyttejä (nuolet), x 100.
Blood smear with spherocytes (arrows), x 100.

neet.^{3,24} Harvinaisempi on verisuonten sisällä tapahtuva hemolyysi, jossa suuri määrä vasta-aineita aktivoi komplementin ja aiheuttaa punasolujen tuhoutumisen.^{3,24}

Laskimoveritulppien riski on lisääntynyt IMHA-potilailla, ja veritulpat lukeutuvat myös yleisimpiin kuolinsyihin.^{3,21,25} Tarkkaa mekanismia laskimoveritulppien syntyyn ei tiedetä, mutta on epäilty, että esimerkiksi punasolujen sisällön vapautuminen, vasculiitti ja veren hyytymistä lisäävä vapaa hemoglobiini vaikuttaisivat tulpan muodostumiseen.³ Laskimoveritulpat koostuvat pääasiassa fibriniinistä, ja verihiutaleet vaikuttavat niiden muodostumiseen vähemmän kuin valtimoveritulppissa.²⁶

IMHA-potilailla anemia on yleensä regeneratiivinen eli retikulosyyttien määrä veressä on lisääntynyt.^{3,27} Usein niillä esiintyy samanaikaisesti myös immuunivälitteistä trombositopeniaa, jolloin oireyhtymää kutsutaan Evansin syndroomaksi.^{3,24} Noin kolmasosalla potilaista anemia on aluksi pre-regeneratiivinen, kun uusien punasolujen tuotanto ei ole vielä ehtinyt käynnistyä.²¹ Tämä tulee erottaa luuytimessä punasolujen esiasteisiin kohdistuvasta immuunivälitteisestä anemiasta (PIMA, precursor-targeted immune-mediated anemia), jolle ominaista on persistoiva ei-regeneratiivinen anemia, luuytimen vähentynyt erytropoiesi ja usein hemolyyysin puute.²⁸

KLIININEN KUVA

Rotuja, joilla on todettu muita suurempi riski sairastua IMHA:an ovat cockerspanieli, skotlanninpaimenkoira, kääpiösnautseri, maltankoina, suomenpystykorva, unkarinvizsla, bichon frise', pinseri, airedalenterrieri ja englanninspringerspanieli.^{29,30} Naaraat ovat yliedustettuina uroksiin verrattuna.^{27,29,30} Sairastuneiden keski-ikä on noin 6 vuotta.^{27,29,30}

Oireet alkavat yleensä akuutisti, ja niihin lukeutuvat apatia, heikkous, pyörtäminen, takypnea, rasisuksensietokyvyn heikentyminen, lisääntynyt juominen ja virtsaaminen, vatsakipu, huonontunut ruokahalu, pica eli ruuaksi tarkoittamattomien asioiden syöminen, tummanpunainen virtsa ja oksentelu.^{27,31}

DIAGNOSTIIKKA

IMHA:n diagnoosiin vaaditaan, että potilaalla on anemia sekä viitteitä punasolujen immuunivälitteisestä tuhoutumisesta ja hemolyyysistä (kuva 1).¹

Potilaiden tutkiminen aloitetaan anamneesilla ja kliinisellä yleistutkimuksella.¹ Anamneesiin tulisi sisällyttää oireiden selvittelyn lisäksi myös matkustus- ja lääkityshistoria sekä altistus punkeille.¹ Kliinissä yleistutkimuksessa voidaan todeta limakalvojen tai ihon kalpeus tai ikterus, sydämen sivuääni, takykardia, takypnea,

lämmön nousu tai lasku, lymfadenopatia ja vatsaontelon palpaatiossa laajentunut perna.^{9,22,27,31} Evansin syndrooman yhteydessä voidaan todeta myös petekkioita ja ekkymooseja limakalvoilla ja iholla.³¹

ACVIM:n suosituksessa kehoitetaan, että kaikilta potilailta tulisi tutkia verinäytteistä laaja verenkuvasta, verisively, seerumin biokemia ja veren hyytymisajat sekä tehdä punasolujen vasta-ainetutkimukset sekä virtsanäytteestä kemiallinen seulonta, sedimentin mikroskooppitutkimus ja bakteeriviljely.¹ Tutkimuksia suositellaan mahdollisten laukaisevien tekijöiden, ennusteen ja potilaan lähtötilanteen selvittämiseksi ennen lääkitysten aloittamista. On tärkeää ottaa kaikki tarvittavat näytteet ennen hoitoa, koska hoito voi vaikuttaa tuloksiin.

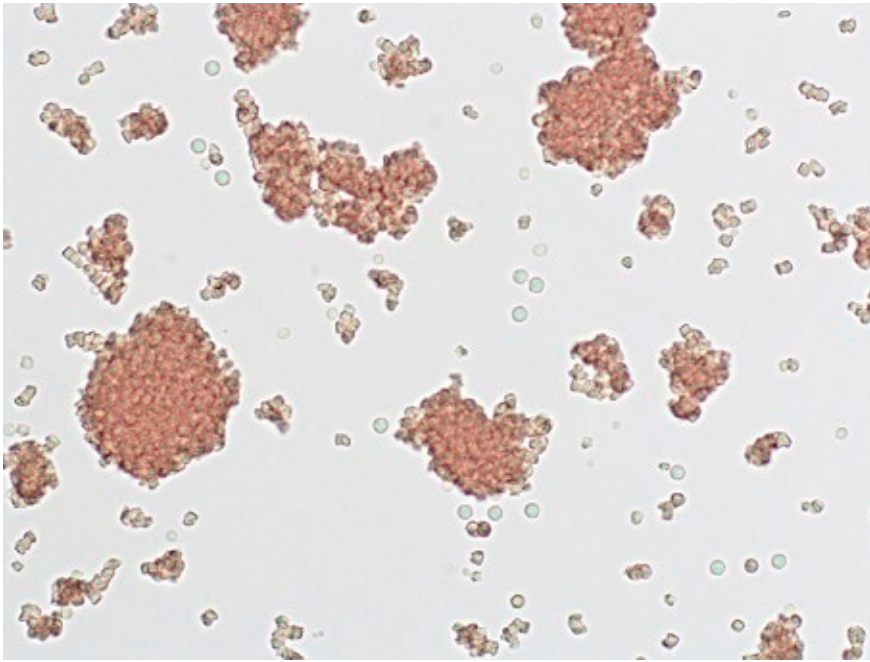
Laaja verenkuvasta, seerumin biokemia ja virtsatutkimukset

Verenkuvassa todetaan tyypillisesti vakava regeneratiivinen anemia ja usein myös trombositopenia.^{1,9,27} Anemian toteamiseksi suositellaan lingottua hematokriittia, sillä laboratoriolaitteet voivat laskea hematokriitin väärin agglutinaation takia ja näyttää liian matalia lukemia.^{1,32} Lisäksi verinäytteissä voidaan usein todeta leukosytoosi, neutrofilia, neutrofiilien vasemalle siirtymä ja monosytoosi.^{24,31}

Verinäytteissä todetaan suonten ulkoisessa hemolyyysissä usein hyperbilirubinemia ja suonten sisäisessä hemolyyysissä hemoglobiinia ja vastaavasti virtsanäytteissä bilirubinuria tai hemoglobiinia.^{24,31} Veren hyytymisajoista sekä aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (APTT) että protrombiiniaika (PT) voivat pidentyä.^{22,31} C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus seerumissa on usein sairauden alkuvaiheessa merkittävästi suurentunut.³³

Verisively

Verisivelyn tutkiminen on tärkeää punasolujen morfologisten muutosten ja infektiota aiheuttavien alkueläinten tunnistamiseksi. Verisivelyssä nähdään tyypillisesti hemolyyysistä ja punasolujen immuunivälitteisestä tuhoutumisesta kertovia sferosyyttejä.^{1,21,31} Sferosyytit ovat punasoluja, jotka ovat menettäneet solukalvonsa ja joiden keskusta ei ole enää vaalea, koska makrofagit ovat poistaneet niistä palan (kuva 2a).²⁴ Jos öljyimmersio-objektiivilla nähdään yli viisi sferosyyttiä näkökenttää kohti satakertaisella suurennuksella, tämä tukee diagnoosia, mutta pienemmät määrät eivät sulje pois IMHA:a.¹ Sferosyytit ei-



KUVA 2B FIGURE

Positiivinen agglutinaatiotesti, x100.
Positive agglutination test, x100.

vät kuitenkin ole diagnostisia IMHA:lle, vaan niitä voi esiintyä myös esimerkiksi säilötyn veren siirtämisen jälkeen, pernan lymfomassa, sinkin aiheuttamassa oksidatiivisessa vauriossa ja kultaishanoutajalla perinnöllisen spektriinipuutteen seurauksena.^{1,24,34} Verisiveilyssä voidaan nähdä myös verisuonten sisäisestä hemolyysistä kieliviä haamusoluja.^{1,35}

Punasolujen vasta-ainetutkimukset

Punasoluihin tarttuneet IgG- ja IgM-vasta-aineet tai komplementtimolekyylit aiheuttavat punasolujen agglutinoitumisen, mikä voidaan todeta autoagglutinaatiotestillä.^{1,36} Jotta agglutinaatio voidaan erottaa raharullasta, lisätään ensin objektilasilla EDTA-veeren fysiologista suolaliuosta.^{27,36} Tämän jälkeen agglutinaatiota arvioidaan makroskooppisesti ja mikroskooppisesti (kuva 2b).^{1,36} ACVIM:n suosituksessa ohjeistetaan käyttämään veren ja suolaliuoksen suhteeksi yhtä tippaa verta ja neljää tippaa suolaliuosta eli laimennosta 1:4.¹ Paesin ym. mukaan testin spesifisyys on tällöin 100 %.³⁷ Sunin ja Jefferyn mukaan laimennoksella 1:4 spesifisyys on vain 49 %, ja se nousee 97 %:in, jos käytetään laimennosta 1:49, mutta samalla sensitiivisyys laskee 88 %:sta 67 %:in.³⁶

Jollei autoagglutinaatiota tapahdu, voidaan vasta-aineet tai komplementtimo-

lekyylit todeta suoran Coombsin kokeen avulla.^{20,35,38,39} Coombsin kokeessa pestyt punasolut agglutinoituvat, kun niihin lisätään reagenssia, joka sisältää vasta-aineita IgG-, IgM- tai komplementtimolekyylejä vastaan.^{3,38} Testit voivat olla polyvalenttisia eli sisältää vasta-aineita useita eri molekyylejä vastaan tai monovalenttisia, jolloin vasta-aineita on vain yhtä molekyylä vastaan.³⁸ Luotettavin tulos saadaan tekemällä sekä monovalenttiset että polyvalenttiset testit sekä +4 °C:ssa että +37 °C:ssa.^{20,35} Overmannin ym. tutkimuksessa pelkän polyvalenttisen testin spesifisyys oli 100 % ja sensitiivisyys 61 %, mutta monovalenttisen ja polyvalenttisen yhdistelmän spesifisyys oli 95 % ja sensitiivisyys 82 %.⁴⁰ Kortisonilla lääkityillä potilailla tulos voi olla virheellisesti negatiivinen ja verensiirron saaneilla potilailla virheellisesti positiivinen.^{35,40} Caviezelin ym. mukaan verinäytteiden säilyttäminen +4 °C:ssa viikon ajan ei vaikuta tuloksiin.⁴¹

Vaihtoehtona Coombsin testille vasta-aineet tai komplementtimolekyylit voidaan todeta myös virtausmittauksen avulla.^{1,35,39} Siinä molekyylit todetaan punasolujen pinnan fluoresenssireaktioita käyttämällä.^{1,35,39}

Taustasyyn selvittäminen

IMHA:n sekundaaristen syiden selvittämiseksi suositellaan jatkodiagnostiikkaa.

Diagnostiset kuvantamiset, kuten rintaontelon röntgenkuvas ja vatsaontelon ultraäänitutkimus, tulee tehdä potilaskohtaisesti etsittäessä infektiopaikkaa tai kasvainta.^{1,3,7,42} Kaikkien koirien verinäytteistä on suositeltavaa tehdä PCR-tutkimus akuutin anaplasmoosin poissulkemiseksi ja testata vasta-aineet borrelioosin, erlichioosin ja kroonisen anaplasmoosin varalta.^{1,12,15,16} Lisäksi endeemisillä alueilla oleskelleille koirille tulisi tehdä PCR-tutkimus babesioosin varalta ja tutkia sydänmatoantigeenit sekä Bartonella- ja Leishmania-spesifiset vasta-aineet.^{1,10,11,13,14}

HOITO

Punasolujen siirto

Hoidon akuutissa vaiheessa tulee harkita punasolujen siirtoa.^{2,21,43} ACVIM:n suosituksessa todetaan, ettei punasolujen antolalle ole tiettyä hematokriitin raja-arvoa, vaan niitä tulisi antaa potilaskohtaisesti silloin, kun oireiden perusteella kudosten hapettuminen on heikentynyt.² Punasolujen antotarpeeseen vaikuttavat rotu sekä oireiden vakavuus ja etenemisnopeus.^{2,43} Goggs suosittelee punasolujen antamista oireista riippumatta viimeistään, kun potilaan hematokriitti on alle 12–15 %.⁴³

Ennen verensiirtoa potilaan veriryhmän selvittäminen on suositeltavaa verensiirtoreaktioiden vähentämiseksi.^{2,43,44} Ristitestausta täytyy harkita, jos potilas on saanut veritruotteita yli 3 vuorokautta aikaisemmin.^{43,44} Ristitestauksessa luovuttajan ja vastaanottajan seerumia ja pestyjä punasoluja sekoitetaan keskenään ja tutkitaan agglutinaation ja hemolyysin varalta.⁴⁴

Ensisijaisesti tulee hypervolemian välttämiseksi antaa pelkästään punasoluja kokoveren sijaan, sillä potilas on menettänyt vain punasoluja.^{2,43} Suositus on antaa korkeintaan 10 vuorokautta vanhoja punasoluja, koska punasolujen korkea ikä on yhteydessä hemolyyttisiin verensiirtoreaktioihin.^{2,43} Jos punasoluja on säilötty pitkään, hyötymishäiriöiden ja veritulpan riski kasvaa ja IMHA-potilaiden selviämisen huononee.⁴⁵

Punasolut annetaan suonensisäisesti perifeeriseen suoneen verensiirtoon tarkoitetun ja hyötymäsiepparilla varustetun tippalaskurin avulla.⁴⁴ Tarvittavan punasolumäärän laskemiseksi on olemassa useita kaavoja. Siirrettävä veritilavuus saadaan esimerkiksi seuraavasti: siirrettävä veritilavuus = [(haluttu hematokriitti – potilaan hematokriitti) / punasolupus-

TAULUKKO 1 TABLE

IMHA:n hoidossa yleisimmin käytetyt lääkkeet. ^{2,8,52,58,70}

Medications commonly used for IMHA treatment. ^{2,8,52,58,70}

Lääkeaine Medication	Aloitussanos Starting dose	Annostapa ja -väli Administration	Yleisimmät haittavaikutukset Most common side effects
Prednisoloni Prednisolone	2-3 mg/ kg	Suun kautta tai laskimonsisäisesti kerran päivässä tai jaettuna kahteen päivään Orally or intravenously once daily or divided into two doses	Polyuria, polydipsia, polyphagia, läähättely, letargia, ihomuutokset kuten ihon oheneminen, alopesia ja calsinosis cutis, infektiöherkkyys, rasvan kertyminen vatsaonteloon ja lihasten surkastuminen Polyuria, polydipsia, polyphagia, panting, lethargy, skin changes, sensitivity to infections, abdominal fat accumulation, muscle atrophy
Atsatiopriini Azathioprine	2 mg/ kg	Suun kautta kerran päivässä kaksi viikkoa, sitten joka toinen päivä Orally once daily for two weeks, then every other day	Luuydinlama, pankreatiitti, ruuansulatuskanavan oireet ja maksatoksisuus Bone marrow suppression, pancreatitis, gastrointestinal signs and hepatotoxicity
Siklosporiini Cyclosporin	5 mg/ kg	Suun kautta kerran päivässä Orally once daily	Ruuansulatuskanavan oireet, infektiöherkkyys, ienhyperplasia, hypertrikoosi ja kasvainmuutokset Gastrointestinal signs, sensitivity to infections, gingival hyperplasia, hypertrichosis and neoplasia
Mykofenolaatti Mycophenolate	8-12 mg/ kg	Suun kautta kahdesti päivässä Orally twice daily	Ruuansulatuskanavan oireet ja luuydinlama Gastrointestinal signs and bone marrow suppression
Leflunomidi Leflunomide	2 mg/ kg	Suun kautta kerran päivässä Orally once daily	Ruuansulatuskanavan oireet, letargia, lymfopenia, trombositopenia ja anemia Gastrointestinal signs, lethargy, lymphopenia, thrombocytopenia and anemia
Ihmisen immunoglobuliini G Human immunoglobulin G (IVIG)	0,5-1 g/ kg	Laskimonsisäisesti kerta-annos hitaana infuusiona Once intravenously by slow infusion	Verenpaineen muutokset, allerginen reaktio ja veritulpan muodostus Changes in the blood pressure, allergic reactions and thromboembolism
Fraktioimaton hepariini Unfractionated heparin	100 yksikköä/ kg, jatko 900 yksikköä/ kg/ 24 tuntia (laskimonsisäinen) tai 150-300 yksikköä/ kg (nahanalainen) 100 units/ kg, then 900 units/ kg/ 24 h (intravenous) or 150-300 units/ kg (subcutaneous)	Laskimonsisäisesti ensin bolus, sitten jatkuvana infuusiona tai nahan alle neljästi päivässä Intravenously first as a bolus, then as a constant rate infusion or subcutaneously four times daily	Verenvuoto ja trombositopenia Bleeding and thrombocytopenia
Pienimolekyylinen hepariini enoksapariini Low-molecular weight heparin enoxaparin	0,8-1 mg/ kg	Nahan alle 3-4 kertaa päivässä Subcutaneously 3-4 times daily	Verenvuoto, pahoinvointi ja trombositopenia Bleeding, nausea and thrombocytopenia
Rivaroksabaani Rivaroxaban	1-2 mg/ kg	Suun kautta kerran päivässä Orally once daily	Verenvuoto Bleeding
Asetyylisalisyylihappo Acetylsalicylic acid	1-2 mg/ kg	Suun kautta kerran päivässä Orally once daily	Ruuansulatuskanavan verenvuoto, pahoinvointi ja anoreksia Gastrointestinal bleeding, nausea and anorexia
Klopidogreeli Clopidogrel	1,1-4 mg/ kg	Suun kautta kerran päivässä Orally once daily	Verenvuoto ja ruuansulatuskanavan oireet Bleeding and gastrointestinal signs
Omepratsoli Omeprazole	1 mg/ kg	Suun kautta tai laskimonsisäisesti kahdesti päivässä Orally or intravenously twice daily	Ruuansulatuskanavan oireet ja proteiuria Gastrointestinal signs and proteinuria
Doksisykliini Doxycycline	10 mg/ kg	Suun kautta kerran päivässä tai jaettuna kahteen annokseen Orally once a day or divided into 2 doses	Ruuansulatuskanavan oireet ja maksa-entsyymien nousu Gastrointestinal signs and elevated liver enzymes

sin hematokriitti] x 90 x potilaan paino kilogrammoissa.⁴⁴ Punasolut annetaan yleensä 4 tunnin kuluessa, mutta hätätilanteessa ne voidaan antaa nopeammin.⁴⁴ Siirron aikana potilaan elintoimintoja on seurattava verensiirtoreaktioiden, kuten allergisen reaktion, hemolyysin ja ylinesteytymisen varalta.⁴⁴

Immunosuppressiiviset lääkkeet

Yleisimpien IMHA:n hoidossa käytettyjen lääkkeiden annokset, antotavat ja haittavaikutukset on esitetty taulukossa 1. Hoidon kulmakivenä ovat immunosuppressiiviset lääkkeet, joiden avulla vähennetään autoimmuunivastetta punasoluantigeeneja vastaan.^{2,9,21} ACVIM:n suosituksessa ohjeistetaan, että ensisijaisena lääkkeenä aloitetaan prednisoni- tai prednisolonihoito immunosuppressiivisella annoksella.² Jos potilas vastaa hoitoon eli hematokriitti ei enää laske, aloitusannosta ei tule jatkaa 1–2 viikkoa pidempään haittavaikutusten takia.²

Kortisonin lisäksi suositellaan vakavasti sairailta eläimillä toisen immunosuppressiivisen lääkkeen lisäämistä hoitoon, jos hematokriitti laskee vähintään 5 % vuorokaudessa ensimmäisen hoitoviikon aikana tai jos potilaalla on vakavia haittavaikutuksia kortisonista.^{2,43} Vakavaan sairauteen viittaavat esimerkiksi ikterus, hyperbilirubinemia tai seerumin suuri ureapitoisuus.⁴⁶ Lääkitysvaihtoehtoja ovat atsatiopriini, siklosporiini, mykofenolaatti ja leflunomidi.^{2,8,9,21,43,47} Mitään näistä ei ole tutkimuksissa todettu yksiselitteisesti toista paremmaksi.^{2,8,9,21,43,47}

Useamman kuin kahden immunosuppressiivisen lääkkeen yhteiskäyttöä ei suositella, koska se lisää infektioriskiä.^{2,43,48} Jos lääke aiheuttaa luuydinlamaa, sen anto täytyy heti lopettaa.² Infektioita ehkäisevä antibioottihoito on syytä aloittaa, jos neutrofiilejä on alle 1000/µl.²

Tutkimustietoa hoidon kestosta tai lääkitysten asteittaisesta vähentämisestä ei ole. Kun hematokriitti on 2 viikon ajan pysynyt tasaisena ja yli 30 %, potilas on oireeton ja muut IMHA:an liittyvät laboratoriomuutokset ovat normalisoituneet, voidaan kortisoniannosta vähentää 20–25 % 2–3 viikon välein.² Jos koiralla on lisäksi toinen immunosuppressiivinen lääkitys, sitä tulisi joko jatkaa samalla annoksella vielä 4–8 viikkoa kortisonihoidon lopet-

tamisen jälkeen tai vähentää samoin kuin kortisonia.² Hoitoa jatketaan yhteensä 4–8 kuukautta.²

Veren hyyttymistä estävät lääkkeet

Laskimoveritulppia estävät ensisijaislääkkeet ovat hyyttymistekijöiden toimintaa estävät fraktioimaton ja pienimolekyylinen hepariini sekä rivaroksabaani.^{2,25,26,43,49} Trombosyyttien toimintaa estävät lääkkeet, kuten klopidooreeli ja asetyylisalisyylihappo estävät valtimoveritulppia, mutta niiden vaikutukset laskimoveritulppiin ovat vähäisempiä.^{2,26} Hyyttymisenestolääkkeitä ei tule käyttää potilaille, joilla on trombosyyttejä alle 30 000/µl suurentuneen veren vuotoriskin takia.²

Fraktioimattoman tai pienimolekyylisen hepariinin, esimerkiksi enoksapariinin, annokset ovat yksilöllisiä.^{2,25,49,50} Hoidon aikana on kontrolloitava veren hyttymisarvoja.^{2,51} Ensisijaisesti annosta tulisi säätää plasman hepariiniipitoisuudesta kertovan anti-Xa-aktiivisuusmittauksen mukaan, mutta koska tätä ei ole laajalti saatavilla, voidaan mitata APTT-arvoja.^{2,25}

Kolmas vaihtoehto laskimoveritulppien ehkäisyyn on hyyttymistekijä Xa:ta estävä rivaroksabaani.^{2,49,52} Uchidan ym. tapausselostussarjassa rivaroksabaani esti kahdella koiralla veritulpan muodostumista paremmin kuin hepariini.⁵² Morassin ym. mukaan se on todettu turvalliseksi pienellä annoksella ja se on teholtään ainakin asetyylisalisyylihapon ja klopidooreelin yhdistelmää vastaava.⁵³ Myös Evans ym. totesivat rivaroksabaanin pienellä annoksella turvalliseksi, mutta sillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta veren hyttymiseen.⁵⁴ Anti-Xa-aktiivisuusmittaus on ensisijainen menetelmä rivaroksabaanin hyttymistä estävän tehon arvioimiseen, mutta alustavan tutkimustiedon avulla tehoa voidaan arvioida myös PT-mittauksella.⁵⁵

Trombosyyttien toimintaa estävistä lääkkeistä ensisijainen on klopidooreeli.^{2,43,56} Jotta asetyylisalisyylihappo toimisi, sitä tulisi antaa suuria annoksia, sillä vain noin kolmasosa koirista vastaa pienempiin annoksiin.^{2,57} Suuri annos kortisoniin yhdistettynä lisää ruuansulatuskanavan haavaumien riskiä.^{2,57} Jos asetyylisalisyylihappoa siitä huolimatta käytetään, tulee annoksen olla pieni haittavaikutusten vähentämiseksi.^{2,57}

Hyttymisenestolääkitystä jatketaan, kunnes potilas on remissiassa ja kortisonilääkitys on lopetettu, ellei potilaalla todeta vakavaa trombosytopeniaa (trombosyytit alle 30 000/µl) ennen sitä.^{2,21} Potilailla, jotka vaativat elinikäistä kortisonilääkitystä, suositellaan hyttymisenestolääkityksen lopettamista 6 kuukauden kuluttua remissiosta, jollei muita riskitekijöitä ole.²

Muu tukihoito

Happosalpaajien ja protonipumpunestäjien käyttöä suositellaan IMHA-potilailla ainoastaan, jos eläimellä on ruuansulatuskanavan haavaumiin viittaavia oireita tai jos riski saada haavauma on suuri, esimerkiksi kun potilaalla on todettu hyttymishäiriö tai krooninen suo- listo- tai maksasairaus.^{2,43,58} Ensisijaisesti tulisi käyttää protonipumpun estäjiä, ja lääkitystä tulisi jatkaa mahdollisimman lyhyen aikaa.^{2,43,58,59}

Jos potilaalla epäillään veri- tai punkki- välitteistä tautia, on antibioottihoito hyvä aloittaa jo tutkimustuloksia odotellessa.^{1,2,43} CRP-arvon nousu ja lisääntyneet leukosyytit liittyvät yleensä immuunivälitteiseen tulehdukseen, eikä antibioottihoito tällöin ole tarpeen.³³

Immunosuppressiiviseen hoitoon vastaamaton potilas

Jos potilas ei vastaa kahteen samanaikaisesti annettavaan immunosuppressiiviseen lääkkeeseen, voidaan antaa yksittäinen suonensisäinen annos immunomodulatorista ihmisen immunoglobuliini G:tä (intravenous human immunoglobulin G, IVIG).^{2,9,43,60} Parkin ym. tutkimuksessa IVIG:n lisääminen hoitoon ei parantanut potilaiden selviytymisennustetta verrattuna pelkällä prednisolonilla hoidettuihin potilaisiin.⁶¹ Whelanin ym. mukaan IVIG ei paranna potilaiden hoitovastetta tai selviytymisennustetta eikä lyhennä sairaalassaoloaikaa.⁶² Gerberin ym. tutkimuksessa IVIG:llä hoidetuilla potilailla oli vakavampi taudinkuva kuin sitä ilman hoidetuilla, mutta tästä huolimatta potilaiden kuolleisuudessa ja sairaalassaoloajassa ei ollut eroa.⁶³ Oggier ym. totesivat, että IVIG:tä saaneilla potilailla hematokriitti nousee nopeammin kuin pelkästään kortisonilla ja mykofenolaatilla hoidetuilla, mutta tämä ei kuitenkaan vaikuta potilaan selviytymisennusteeseen.⁶⁴

Hoitoon vastaamattoman potilaan kohdalla voidaan harkita pernan kirurgista poistoa.^{2,43,65} Horganin ym. 10 koiraa kattavassa tutkimuksessa potilaiden hematokriitit olivat selkeästi korkeammat ja verensiirtoja tarvittiin vähemmän pernan poiston jälkeen kuin ennen sitä.⁶⁵

Terapeuttisessa plasmanvaihdoissa potilaalta poistetaan omaa veriä, joka korvataan kristalloideilla, synteettisillä kolloideilla, ihmisen albumiiniinvalmisteella tai toisen koiran luovuttamalla veriplasmalla.^{43,66} Näin saadaan vähennettyä esimerkiksi veren vasta-aine-, komplementti- ja bilirubiinipitoisuuksia.^{43,66-68}

Monoklonaaliset vasta-aineet voivat tulevaisuudessa olla osa IMHA:n hoitoa.⁶⁹ Ne kohdistuvat immuunipuolustuksen yksittäiseen osaan sen sijaan, että ne lamaisivat koko immuunipuolustuksen.⁶⁹ Ihmisille on kehitetty IMHA:n hoidossa tehokkaaksi todettu rituksimabi, monoklonaalinen vasta-aine B-solujen CD20-molekyyliä vastaan.⁶⁹ Monoklonaalinen vasta-aine on lajikohtainen, ja samanlaista vasta-ainetta on kehitelty myös koirien CD20-molekyyliä vastaan.⁶⁹

Oireiden uusiutuminen

Noin 11–23 %:lla potilaista sairaus uusiutuu.^{2,21,27} Ellei lääkennosta ole juuri pienennetty, on tärkeää selvittää, ettei taustalla ole altistavaa tekijää, kuten rokotus, kasvain tai infektio.² Jos potilaalla on vain yksi immunosuppressiivinen lääke, voidaan lisätä toinen.^{2,43} Mikäli immunosuppressiivisia lääkkeitä on jo kaksi ja koiralla on lievät oireet, palataan takaisin aikaisempiin lääkennoksiin.² Jos oireet ovat voimakkaat, palataan takaisin lääkkeitä aloitusannoksiin.² Kun potilas on remissiossa, kaksinkertaistetaan aika lääkennosten vähentämisen välillä.² Jos sairaus kaikesta huolimatta uusiutuu toistuvasti, on immunosuppressiivista lääkitystä jatkettava mahdollisimman pienellä annoksella elinikäisesti.² Jos kiimalla on yhteys sairauden uusiutumiseen, suositellaan sterilointia.²

ENNUSTE

Potilaan vointi helpottaa yleensä selvästi 1–4 vuorokauden kuluessa kortisonin aloittamisesta.²⁴ Suurin riski kuolemalle on ensimmäisten 2 viikon aikana diagnoosin jälkeen.^{2,27,31} IMHA-kuolleisuus lähetesai-

raaloiden potilasmateriaaleissa vaihtelee 50 ja 70 %:n välillä.^{9,21,27,29,31}

Hyperbilirubinemia, ikterus ja seerumin suuri ureapitoisuus on useissa tutkimuksissa todettu ennustetta heikentäviksi tekijöiksi.^{9,21,31,46} Trombosytopenian ja saatumaisten neutrofiilien suuren määrän todettiin heikentävän ennustetta kahdessa tutkimuksessa.^{21,31}

POHDINTA

Sekundäärinen IMHA:n prevalenssista ei ole julkaistua tutkimustietoa. Tauti saattaa olla harvinaisempi kuin yleensä oletetaan. Woodwardin ja Whiten 78 IMHA-koiraa kattavassa retrospektiivisessä tutkimuksessa vain 13 %:lla todettiin sekundäärinen IMHA, mutta vektorivälitteisiä tai muita infektioita ei tutkittu, mikä on voinut vaikuttaa tuloksiin.⁷ Rintaontelon röntgenkuvat oli otettu 70 koirasta, eikä yhdelläkään ollut sekundääriseen taustasyyn viittaavia löydöksiä.⁷ Andresin ym. retrospektiivisessä, 64 koiraa kattavassa tutkimuksessa arvioitiin diagnostisen kuvantamisen hyötyä sekundääristen syiden kartoittamisessa.⁴² 68 %:ssa rintaontelon röntgentutkimuksista ja 25 %:ssa vatsaontelon ultraäänitutkimuksista ei todettu mitään poikkeavuuksia.⁴² Tästä syystä taustasyiden selvittämiseksi tehtäviä tutkimuksia tulee harkita tapauskohtaisesti.

Positiivista veren autoagglutinaatiotestistä pidetään osoituksena punasolujen immuunivälitteisestä tuhoutumisesta ja sitä käytetään yleisesti IMHA:n diagnosoimiseen. Suositellut veren ja suolaliuoksen suhteet vaihtelevat huomattavasti eri lähteissä. Sunin ja Jefferyn³⁶ mukaan autoagglutinaatiotestin spesifisyys on paras, kun veren ja suolaliuoksen suhde on 1:49. Paesin ym.³⁷ mukaan testin spesifisyys on laimennossuhteella 1:4 jopa 100 %, minkä takia ACVIM:n suosituksessa on ohjeistettu käyttämään tätä laimennossuhdetta. Paesin ym. tutkimuksessa oli mukana 19 IMHA-potilasta, kun taas Sunin ja Jefferyn tutkimuksessa vain yhdeksän. Kummankaan tutkimuksen otoskoko ei salli tehdä varmoja johtopäätöksiä oikeasta laimennossuhteesta.

Koska laskimoveritulppa on IMHA-potilaiden yleisimpiä kuolinsyitä,³ trombopropyfaksia on tärkeää mutta sopivan veren hyytymistä estävän lääkkeen valinta on vaikeaa. American College of Veterinary Emergency and Critical Care (ACVE-

CC) on laatinut suosituksen hyytymistä estävien lääkkeiden käytöstä.⁴⁹ Siinäkin ei esitetä yksinkertaista ratkaisua.

Hepariini olisi ensisijainen lääke, mutta riittävän ja turvallisen annoksen löytäminen on hankalaa ilman anti-Xa-aktiivisuuden mittaamista, eikä mittausta ole helposti saatavilla.² Rivaroksabaani voi olla tulevaisuudessa tehokas ja turvallinen vaihtoehto. Uchidan ym. tapauselostussarjassa rivaroksabaanin avulla onnistuttiin luottamaan kahden koiran veritulpat paremmin kuin hepariinilla ilman vakavia haittavaikutuksia.⁵² Morassi ym. totesivat sen myös turvallisesti pienellä annoksella.⁵³ Uchidan ym. tapauselostussarja kattoi vain kaksi koiraa, ja Morassi ym. olivat verranneet rivaroksabaanin tehoa ainoastaan trombosyyttien toimintaa estäviin lääkkeisiin, joiden teho IMHA:ssa on hepariinia huonompi. Evans ym. eivät todenneet pieniannoksisen rivaroksabaanin vaikuttavan veren hyytymisaikoihin ollenkaan.⁵⁴ Rivaroksabaanin tehosta ja isompien annoksien turvallisuudesta tarvitaan lisää tutkimustietoa, ennen kuin sillä voidaan korvata hepariini.

IMHA:n aiheuttama kuolleisuus vaihtelee tutkimuksesta riippuen 50 ja 70 %:n välillä.^{9,21,27,29,31} Tutkimukset on tehty lähetesairaaloissa, joissa hoitomahdollisuudet ovat laajemmat kuin monilla muilla klinikoilla tai kunnaneläinlääkärivastaanoilla, joten kuolleisuus voi todellisuudessa olla suurempi.

Terapeuttinen plasmanvaihto voi tulevaisuudessa olla osa vakavasti sairaiden IMHA-potilaiden hoitoa.⁴³ Plasmanvaihdoista IMHA:n hoidossa on viime vuosina julkaistu muutama tapauselostus ja yksi retrospektiivinen tutkimus.⁶⁶⁻⁶⁸ Koska julkaisujen potilaita hoidettiin samaan aikaan lääkkeillä, ei voida varmasti sanoa, onko potilaiden paraneminen liittynyt plasmanvaihtoon vai muuhun hoitoon. Franceyn ym. tutkimuksessa ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa ainoastaan lääkkeellisesti hoidettujen ja plasmanvaihdoilla hoidettujen välillä.⁶⁶ Plasmanvaihto oli tehty seitsemälle IMHA-potilaalle, joten pieni otoskoko voi olla syynä siihen, että merkitsevää eroa ryhmien välille ei saatu. Tutkimus oli retrospektiivinen, ja plasmanvaihtoon oli valikoitunut vakavasti sairaita tai muuhun hoitoon vastuumattomia potilaita.

Lähdeviitteet

- Garden OA, Kidd L, Mexas AM, Chang Y, Jeffery U, Blois SL ym. ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2019;33:313-34.
- Swann JW, Garden OA, Fellman CL, Glanemann B, Goggs R, LeVine DN ym. ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019;33:1141-72.
- Mitchell K, Kruth S. Immune-mediated hemolytic anemia and other regenerative anemias. Kirjassa: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, toim. Textbook of veterinary internal medicine. 8. painos. St. Louis: Elsevier; 2017, 761-71.
- Friedenberg SG, Buhrman G, Chdid L, Olby NJ, Olivry T, Guillaumin J ym. Evaluation of a DLA-79 allele associated with multiple immune-mediated diseases in dogs. *Immunogenetics* 2015;68:205-17.
- Threlfall AJ, Boag AM, Soutter F, Glanemann B, Syme HM, Catchpole B. Analysis of DLA-DQB1 and polymorphisms in CTLA4 in Cocker spaniels affected with immune-mediated haemolytic anaemia. *Canine Genet Epidemiol.* 2015;2:8.
- Borchert C, Herman A, Roth M, Brooks AC, Friedenberg SG. RNA sequencing of whole blood in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) reveals novel insights into disease pathogenesis. *PloS One.* 2020;15:e0240975.
- Woodward G, White J. The utility of screening diagnostic tests in identifying associative immune-mediated haemolytic anaemia in dogs. *Aust Vet J.* 2020;98:586-90.
- Wang A, Smith JR, Creevy KE. Treatment of canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia with mycophenolate mofetil and glucocorticoids: 30 cases (2007 to 2011). *J Small Anim Pract.* 2013;54:399-404.
- Swann JW, Skelly BJ. Evaluation of immunosuppressive regimens for immune-mediated haemolytic anaemia: a retrospective study of 42 dogs. *J Small Anim Pract.* 2011;52:353-8.
- Kozo A, Mika T, Yoichiro H, Hiroshi N, Takamasa S, Susumu M. Elevated erythrocyte-bound IgG value in dogs with clinical Babesia gibsoni infection. *J Vet Med Sci.* 1994;56:757.
- Breitschwerdt EB, Blann KR, Stebbins ME, Munana KR, Davidson MG, Jackson HA ym. Clinicopathological abnormalities and treatment response in 24 dogs seroreactive to Bartonella vinsonii (berkhoffii) antigens. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2004;40:92.
- Qurollo BA, Buch J, Chandrashekar R, Beall MJ, Breitschwerdt EB, Yancey CB ym. Clinicopathological findings in 41 dogs (2008-2018) naturally infected with Ehrlichia ewingii. *J Vet Intern Med.* 2019;33:618-29.
- Ciaramella P, Oliva G, Luna RD, Gradoni L, Ambrosio R, Cortese L ym. A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by Leishmania infantum. *Vet Rec.* 1997;141:539-43.
- Werner LL, Halliwell R, Jackson RF, Needham TC, Limpach M. An investigation of the role of immunologic factors in anemia associated with canine heartworm disease. *Vet Immunol Immunopathol.* 1984;7:285-92.
- Bexfield NH, Villiers EJ, Herrtage ME. Immune-mediated haemolytic anaemia and thrombocytopenia associated with Anaplasma phagocytophilum in a dog. *J Small Anim Pract.* 2005;46:543-8.
- Whitney MS, Schwan TG, Sultemeier KB, McDonald PS, Brillhart MN. Spirochetemia caused by Borrelia turicatae infection in 3 dogs in Texas. *Vet Clin Pathol.* 2007;36:212-6.
- Tommaso Furlanello, Ida Reale. Leptospirosis and immune-mediated hemolytic anemia: A lethal association. *Vet Res Forum.* 2019;10:261-5.
- Magaña A, Sánchez F, Villa K, Rivera L, Morales E. Systemic neosporosis in a dog treated for immune-mediated thrombocytopenia and hemolytic anemia. *Vet Clin Pathol.* 2015;44:592-6.
- Fernandez Y, Sharman MJ, Seth M. Pregnancy-associated immune-mediated hemolytic anemia in a dog. *J Vet Emerg Crit Care.* 2020;30:308-11.
- Warman SM, Murray JK, Ridyard A, Eastwood J, Silva S, Day MJ. Pattern of Coombs' test reactivity has diagnostic significance in dogs with immune-mediated haemolytic anaemia. *J Small Anim Pract.* 2008;49:525-30.
- Weinkle TK, Center SA, Randolph JF, Warner KL, Barr SC, Erb HN. Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226:1869-80.
- Goggs R, Boag AK, Chan DL. Concurrent immune-mediated haemolytic anaemia and severe thrombocytopenia in 21 dogs. *Vet Rec.* 2008;163:323-7.
- Duval D, Giger U. Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the Dog. *J Vet Intern Med.* 1996;10:290-5.
- Catharine J, Scott_Moncrieff R. Immune-mediated disorders. Kirjassa: Nelson RW, Couto CG, toim. Small Animal Internal Medicine. 6. painos. St. Louis: Elsevier; 2020, 1283-440.
- Helmond SE, Polzin DJ, Armstrong PJ, Finke M, Smith SA. Treatment of immune-mediated hemolytic anemia with individually adjusted heparin dosing in dogs. *J Vet Intern Med.* 2010;24:597-605.
- Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest.* 2012;122:2331-6.
- Weingart C, Thielemann D, Kohn B. Primary immune-mediated haemolytic anaemia: a retrospective long-term study in 61 dogs. *Aust Vet J.* 2019;97:483-9.
- Assenmacher TD, Jutkowitz LA, Koenigshof AM, de A Lucidi C, Scott MA. Clinical features of precursor-targeted immune-mediated anemia in dogs: 66 cases (2004-2013). *J Am Vet Med Assoc.* 2019;255:366-76.
- McAlees TJ. Immune-mediated haemolytic anaemia in 110 dogs in Victoria, Australia. *Aust Vet J.* 2010;88:25-8.
- Miller SA, Hohenhaus AE, Hale AS. Case-control study of blood type, breed, sex, and bacteremia in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;224:232-5.
- Piek CJ, Junius G, Dekker A, Schrauwen E, Slappendel RJ, Teske E. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: treatment outcome and prognostic factors in 149 dogs. *J Vet Intern Med.* 2008;22:366-73.
- Zandeki M, Genevieve F, Gerard J, Godon A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part II: white blood cells, red blood cells, haemoglobin, red cell indices and reticulocytes. *Int J Lab Hematol.* 2007;29:21-41.
- Griebsch C, Arndt G, Raila J, Schweigert FJ, Kohn B. C-reactive protein concentration in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Vet Clin Path.* 2009;38:421-5.
- Slappendel RJ, van Zwieten R, van Leeuwen M, Schneijdenberg CT. Hereditary spectrin deficiency in golden retriever dogs. *J Vet Intern Med.* 2005;19:187.
- MacNeill AL, Dandrieux J, Lubas G, Seelig D, Szlodovits B. The utility of diagnostic tests for immune-mediated hemolytic anemia. *Vet Clin Path.* 2019;48:7-16.
- Sun PL, Jeffery U. Effect of dilution of canine blood samples on the specificity of saline agglutination tests for immune-mediated hemolysis. *J Vet Intern Med.* 2020;34:2374-83.
- Paes G, Paepe D, Meyer E, Kristensen AT, Duchateau L, Campos M ym. The use of the rapid osmotic fragility test as an additional test to diagnose canine immune-mediated haemolytic anaemia. *Acta Vet Scand.* 2013;55:74.
- Wardrop KJ. Coombs' testing and its diagnostic significance in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2012;42:43-51.
- Quigley KA, Chelack BJ, Haines DM, Jackson ML. Application of a direct flow cytometric erythrocyte immunofluorescence assay in dogs with immune-mediated hemolytic anemia and comparison to the direct antiglobulin test. *J Vet Diagn Invest.* 2001;13:297-300.
- Overmann JA, Sharkey LC, Weiss DJ, Borjesson DL. Performance of 2 microtiter canine Coombs' tests. *Vet Clin Path.* 2007;36:179-83.
- Caviezel LL, Raj K, Giger U. Comparison of 4 direct Coombs' test methods with polyclonal antiglobulins in anemic and nonanemic dogs for in-clinic or laboratory use. *J Vet Intern Med.* 2014;28:583-91.
- Andres M, Hostnik E, Green E, Langston C, Parker VJ, Gilor C ym. Diagnostic utility of thoracic radiographs and abdominal ultrasound in canine immune-mediated hemolytic anemia. *Can Vet J.* 2019;60:1065-71.
- Goggs R. Therapeutic strategies for treatment of immune-mediated hemolytic anemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2020;50:1327-49.
- Kisielewicz C, Self IA. Canine and feline blood transfusions: controversies and recent advances in administration practices. *Vet Anaesth Analg.* 2014;41:233-42.
- Hann L, Brown DC, King LG, Callan MB. Effect of duration of packed red blood cell storage on morbidity and mortality in dogs after transfusion: 3,095 cases (2001-2010). *J Vet Intern Med.* 2014;28:1830-7.
- Swann JW, Skelly BJ. Systematic review of prognostic factors for mortality in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Intern Med.* 2015;29:7-13.
- Sato M, Veir JK, Legare M, Lappin MR. A retrospective study on the safety and efficacy of leflunomide in dogs. *J Vet Intern Med.* 2017;31:1502-7.
- Gregory CR, Kyles AE, Bernstein L, Mehl M. Results of clinical renal transplantation in 15 dogs using triple drug immunosuppressive therapy. *Vet Surg.* 2006;35:105-12.
- Goggs R, Blais M, Brainard BM, Chan DL, deLaforcade AM, Rozanski E ym. American College of Veterinary Emergency and Critical Care (ACVECC) consensus on the rational use of antithrombotics in veterinary critical care (CURATIVE) guidelines: Small animal. *J Vet Emerg Crit Care.* 2019;29:12-36.
- Panek CM, Nakamura RK, Bianco D. Use of enoxaparin in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia: 21 cases. *J Vet Emerg Crit Care.* 2015;25:273-7.

51. Thompson MF, Scott-Moncrieff JC, Brooks MB. Effect of a single plasma transfusion on thromboembolism in 13 dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2004;40:446-54.
52. Uchida M, Ohmi A, Fujiwara R, Fukushima K, Doi A, Azuma K ym. Treatment with rivaroxaban and monitoring of coagulation profiles in two dogs with venous thromboembolism. *J Vet Med Sci.* 2020;82:1271-6.
53. Morassi A, Bianco D, Park E, Nakamura RK, White GA. Evaluation of the safety and tolerability of rivaroxaban in dogs with presumed primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Emerg Crit Care.* 2016;26:488-94.
54. Evans LA, Tansey C, Wiebe M, Sloan CQ, Patlogar JE, Northcutt S ym. A prospective evaluation of rivaroxaban on haemostatic parameters in apparently healthy dogs. *Vet Med Sci.* 2019;5:317-24.
55. Lynch AM, Ruterbories LK, Griffith EH, Hanel RM, Stablein AP, Brooks MB. Evaluation of point-of-care coagulation tests as alternatives to anti-Xa activity for monitoring the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy dogs. *J Vet Emerg Crit Care.* 2021;31:18-24.
56. Brainard BM, Kleine SA, Papich MG, Budsberg SC. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of clopidogrel and the carboxylic acid metabolite SR 26334 in healthy dogs. *Am J Anim Vet Sci.* 2010;71:822-30.
57. Dudley A, Thomason J, Fritz S, Grady J, Stokes J, Wills R ym. Cyclooxygenase expression and platelet function in healthy dogs receiving low-dose aspirin. *J Vet Intern Med.* 2013;27:141-9.
58. Marks SL, Kook PH, Papich MG, Tolbert MK, Willard MD. ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2018;32:1823-40.
59. Tolbert K, Bissett S, King A, Davidson G, Papich M, Peters E ym. Efficacy of oral famotidine and 2 omeprazole formulations for the control of intragastric pH in dogs. *J Vet Intern Med.* 2011;25:47-54.
60. Whelan MF, O'Toole TE, Chan DL, Rozanski EA, DeLaforcade AM, Crawford SL ym. Use of human immunoglobulin in addition to glucocorticoids for the initial treatment of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Emerg Crit Care* 2009;19:158-64.
61. Park S, Kim H, Kang B, Kang J, Yang M. Prognostic factors and efficacy of human intravenous immunoglobulin G in dogs with idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study. *Korean J Vet Res.* 2016;56:139-45.
62. Whelan MF, O'Toole TE, Chan DL, Rozanski EA, DeLaforcade AM, Crawford SL ym. Use of human immunoglobulin in addition to glucocorticoids for the initial treatment of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Emerg Crit Care* 2009;19:158-64.
63. Gerber B, Steger A, Hässig M, Glaus TM. Use of human intravenous immunoglobulin in dogs with primary immune mediated hemolytic anemia. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2002;144:180-5.
64. Oggier D, Tomsa K, Mevissen M, Glaus T. Efficacy of the combination of glucocorticoids, mycophenolate-mofetil and human immunoglobulin for the therapy of immune mediated haemolytic anaemia in dogs. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2018;160:171-8.
65. Horgan JE, Roberts BK, Schermerhorn T. Splenectomy as an adjunctive treatment for dogs with immune-mediated hemolytic anemia: ten cases (2003–2006). *J Vet Emerg Crit Care* 2009;19:254-61.
66. Francey T, Etter M, Schweighauser A. Evaluation of membrane-based therapeutic plasma exchange as adjunctive treatment for immune-mediated hematologic disorders in dogs. *J Vet Intern Med.* 2021;35:925-35.
67. Heffner GG, Cavanagh A, Nolan B. Successful management of acute bilirubin encephalopathy in a dog with immune-mediated hemolytic anemia using therapeutic plasma exchange. *J Vet Emerg Crit Care* 2019;29:549-57.
68. Scagnelli AM, Walton SA, Liu C, Acierno MJ. Effects of therapeutic plasma exchange on serum immunoglobulin concentrations in a dog with refractory immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Vet Med Assoc.* 2018;252:1108-12.
69. Swann JW, Garden OA. Novel immunotherapies for immune-mediated haemolytic anaemia in dogs and people. *Vet J.* 2016;207:13-9.
70. Plumb DC. Plumb's veterinary drug handbook. 9. painos. Tukholma: PharmaVet Inc; 2018.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Taru Tikkanen, ELL

Pyynikin eläinlääkärit, Sotkankatu 20, 33230 Tampere, taru.tammela@fimnet.fi

Artikkeli on osa kirjoittajan erikoistumiskoulutusohjelmaa.

Susanne Kilpinen, ELT

pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri, kliininen opettaja

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto