

Hemostase in balans: Perioperatieve transfusie en groot bloedverlies

Auteurs D. van de Kerkhof en I. Herold

Trefwoorden Bloeding, bloedverlies, cardiochirurgie, cardiovasculair, extracorporale circulatie, hyperfibrinolyse, Multiple Electrode Aggregation, MEA, perioperatief, postoperatief, trombo-elastografie, TEG®, trombocytentfunctie

Samenvatting

Bij groot perioperatief en postoperatief bloedverlies, wordt in een acute situatie vaak blind getransfundeerd, zonder dat er gekeken wordt naar uitslagen van het laboratoriumonderzoek. In het bijzonder speelt dit in centra waar complexe cardiochirurgie of vaatchirurgie plaatsvindt, omdat deze ingrepen vaak gepaard gaan met acuut groot bloedverlies. Dit wordt onder andere verklaard door het feit dat deze ingrepen veelal plaatsvinden onder gebruik van of bij resteffect van trombocytremmers, zoals clopidogrel. Daarnaast worden patiënten vaak gehepariniseerd en wordt de circulatie van de patiënt gereguleerd met extracorporale circulatie, dat een duidelijk negatief effect heeft op de hemostase. Hierbij geeft regulier hemostase-onderzoek onvoldoende informatie over het volledige hemostaseproces met een bij-

komend relatief lange doorlooptijd. Met trombo-elastografie en 'Multiple Electrode Aggregation' kan op snelle wijze een breder beeld van de hemostase verkregen worden inclusief stolselsterkte, fibrinogeenactiviteit, fibrinolyse en specifieke informatie over trombocytentfunctie. Op deze wijze kan de pathofysiologie achter de bloeding geëvalueerd worden, waarmee een specifiek beleid bepaald kan worden. Dit kan transfusie van specifieke bloedproducten zijn, maar ook fibrinolyse-remming, heparine-antagonering of chirurgische reëxploratie. Ondanks dat trombo-elastografie en 'Multiple Electrode Aggregation' nog geen vaste plaats hebben in vigerende richtlijnen en er nog klinische validatie nodig is, kunnen deze technieken wel aanvullend ingezet worden om overmatige en ongerichte transfusie te beperken.

(Tijdschr Bloedtransfusie 2012;5:14-8)

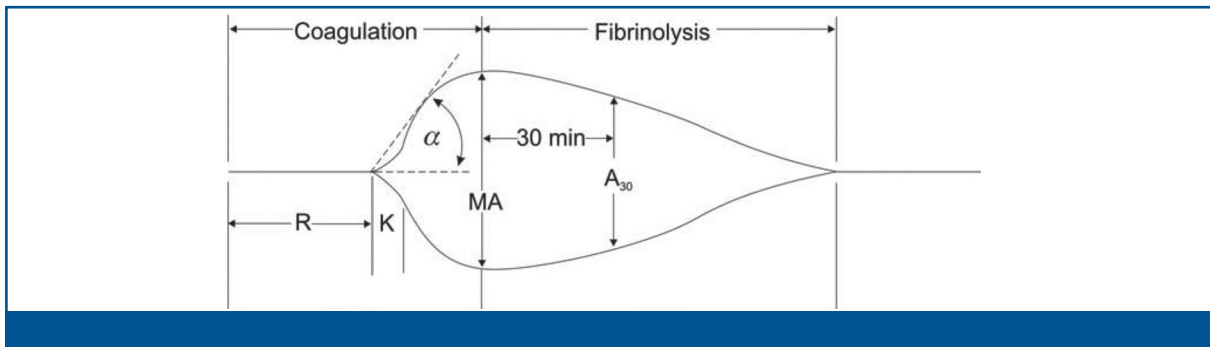
Inleiding

In het Catharina Ziekenhuis te Eindhoven worden jaarlijks ongeveer 15.000 bloedproducten getransfundeerd, waarbij de Intensive Care (IC) ongeveer 25% voor haar rekening neemt. De IC verbruikt relatief veel trombocytconcentraten en plasma, respectievelijk 33% en 40% van het jaarlijkse ziekenhuisverbruik. Dat specifiek deze bloedproducten veel getransfundeerd worden, wordt verklaard door het hoge aantal cardiochirurgische ingrepen, waarbij patiënten frequent trombocytremmende medicatie gebruiken, heparine toegediend krijgen en extracorporale circulatie (ECC) een negatief effect heeft op trombocytentnaantal, -functie en stollingsfactoractiviteit.^{1,2}

Naar schatting treedt bij 20% van de cardiochirurgische ingrepen een nabloeding op waarvoor diverse oorzaken en therapieën te benoemen zijn:

gische ingrepen een nabloeding op waarvoor diverse oorzaken en therapieën te benoemen zijn:

- Nabloeding door oorzaak van chirurgische oorsprong (naar schatting 5% van de cardiochirurgische patiënten ondergaat reëxploratie. Behandeling dient primair gericht te zijn op verhelpen van het chirurgische probleem.³
- Residueel heparine-effect na antagoneren met protamine ('heparine rebound effect'). Therapie dient te bestaan uit toedienen van additionele dosering protamine.
- Slechte trombocytentfunctie en/of laag trombocytentnaantal. Therapie dient te bestaan uit toediening trombocytentconcentraat.
- Lage fibrinogeenconcentratie. Aanhoudende bloeding treedt vaak op door verbruik van fibrinogeen. Therapie kan bestaan uit 'fresh-frozen' plasma



Figuur 1. Voorbeeld TEG®-'tracing' waarbij reactietijd R de tijd weergeeft tot stolselvorming (analoog aan de APTT), K de tijd van begin stolselvorming tot een vaste amplitude (gecorrleerd aan fibrinogeenactiviteit en in mindere mate trombocytenactiviteit), α de hellingshoek van de 'tracing' (gecorrleerd aan fibrinogeenactiviteit en in mindere mate trombocytenactiviteit) en MA de maximale amplitude van de 'tracing' (gecorrleerd aan het trombocytenaantal en trombocytenfunctie).

(FFP), maar ook fibrinogeenconcentraat.

- Lage activiteit stollingsfactoren. Therapie kan bestaan uit FFP of factorconcentraat.
- Hyperfibrinolyse. Mogelijk optredend bij groot bloedverlies en prognostisch zeer slecht voor de patiënt. Therapie dient plaats te vinden met een fibrinolysremmer als tranexaminezuur.

Op basis van de bloeding van de patiënt is geen onderscheid te maken tussen mogelijke oorzaken en dus geen gerichte therapie in te zetten. Transfusie wordt daarom vaak laagdrempelig ingezet met eventueel een vervolgbehandeling Novoseven® (rFVII, Novo Nordisk Farma bv) indien transfusie ineffectief blijkt te zijn. Trombocytenconcentraten worden bij cardiochirurgie frequent aangevraagd bij patiënten die een geschiedenis hebben van Plavix® (Sanofi-Aventis)- en aspirinegebruik, zeker indien deze tot aan de ingreep zijn doorgeslikt. Vanwege de spoedeisende situatie wordt door de anesthesioloog veelal geen acht geslagen op laboratoriumonderzoek als de protrombine tijd (PT) of de geactiveerde partiele tromboplastine tijd ('activated partial thromboplastin time'; APTT), en het trombocytenaantal. Uit retrospectief onderzoek blijkt dat in het Catharina Ziekenhuis in geval van chirurgische patiënten ongeveer de helft van de trombocytentransfusies plaatsvindt bij trombocytenaantallen groter dan $100 \times 10^9/L$. Ook blijken veel FFP's getransfundeerd te worden zonder dat er sprake is van APTT-verlenging of als heparine onvoldoende geantagoneerd is. Novoseven® is bij groot bloedverlies alleen geïndiceerd indien bloedverlies persisteert ondanks adequaat ingesteld transfusiebeleid.

Transfusiebeleid bij cardiochirurgie blijkt in de

Verenigde Staten extreem variabel te zijn over de verschillende centra, waarbij centra die minder ingrepen verrichten gemiddeld meer transfusies uitvoeren.⁴ Het ligt daarom in de lijn der verwachting dat er een bepaalde mate van overtransfusie plaatsvindt en dat standaardisatie van transfusiebeleid bij cardiochirurgie naast een besparing op bloedproducten ook een prognostische winst kan opleveren voor de patiënt door het inmiddels bekende risicoprofiel van bloedtransfusie.

Trombo-elastografie bij peri- en postoperatieve bloeding

Reguliere stollingstesten, zoals PT, APTT en fibrinogeen worden door anesthesiologen voor perioperatief gebruik in acute situaties veelal als ongeschikte technieken gezien. De reguliere testen weerspiegelen slechts een beperkt deel van de stolselvorming, omdat de stoltijd gemeten wordt tot er zich een kleine hoeveelheid fibrine gevormd heeft. Met reguliere stollingstesten wordt dan ook geen informatie ingewonnen over stolselsterkte, stolselgrootte, fibrinolyse en trombocytenfunctie. Daarnaast hebben reguliere stollingstesten een relatief lange doorlooptijd. Monsters moeten voor meting worden gecentrifugeerd en worden daarna bepaald op apparatuur waarop ook andere bepalingen uitgevoerd worden. De logistiek zorgt er daarom vaak voor dat er niet meteen een resultaat wordt gegeneerd. Daarnaast moet, met name bij fibrinogeen, heranalyse plaatsvinden bij een verlaagde fibrinogeenconcentratie. De doorlooptijd van reguliere stollingstesten bedraagt in de meeste laboratoria daarom al gauw 20-30 minuten.

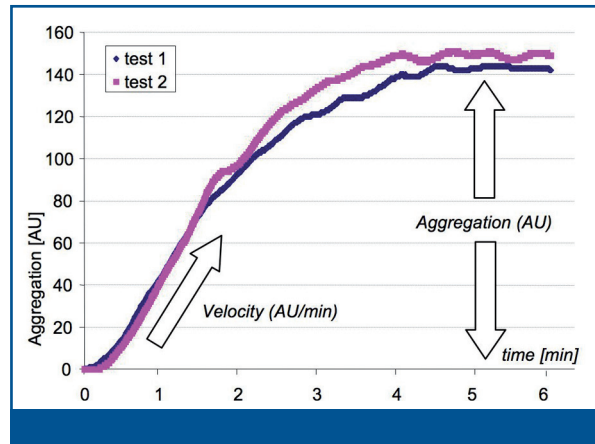
Trombo-elastografie TEG®, Thrombelastgraph® He-

mostasis Analyzer (Haemoscope Corp., Illinois, Verenigde Staten) en trombo-elastometrie zijn technieken die het mogelijk maken om op snelle wijze een weerspiegeling te geven van het volledige hemostaseproces (zie *Figuur 1*).⁵ TEG[®] kan veelal binnen tien minuten afwijkingen in de hemostase aantonen. Daarnaast vindt TEG[®]-analyse plaats op volbloed. De cellulaire component van de hemostase wordt dus meegenomen in de analyse en er wordt informatie ingewonnen over de stolselsterkte, fibrinogeenactiviteit, fibrinolyse en trombocytenuitwerking.

Er zijn reeds een aantal studies gedaan naar het inzetten van TEG[®] bij bloedmanagement en er zijn afkapcriteria gevalideerd voor de verschillende TEG[®]-parameters om therapiebeleid op te baseren.^{6,7} Toepassen van een op TEG[®]-gebaseerd algoritme resulteert bij groot bloedverlies door bijvoorbeeld trauma tot transfusie van meer trombocytencentraten en plasma en minder tot erythrocytencentraten in vergelijking met transfusie op basis van een klinische waarneming. Dit agressieve transfusiebeleid gaat gepaard met een spectaculaire winst in overleving van ongeveer 30%.⁸⁻¹¹ Bij cardiothoracale chirurgie blijkt de winst vooral te zitten in de reductie van het aantal transfusies bij gelijkblijvend bloedverlies. Het verbruik van trombocytencentraten bleek gedaald met 50% en plasma met 75%.^{6,12}

Het Centraal Begeleidings Orgaan (CBO) Richtlijn Bloedtransfusie 2011, adviseert het trombocytenaantal en de PT/APTT aan als testen voor het instellen van transfusiebeleid voor respectievelijk trombocytencentraten en FFP.¹³ TEG[®] wordt hierbij niet aanbevolen voor gebruik bij groot bloedverlies. De CBO-richtlijn geeft de anesthesiologie echter weinig houvast voor het stellen van therapeutisch beleid bij groot bloedverlies, waarbij er behoefte is aan snelle testen die informatie geven over de volledige hemostase inclusief fibrinolyse. Ook wordt door de CBO-richtlijn voorbijgegaan aan het feit dat veel patiënten cardiovasculaire ingrepen ondergaan onder gebruik van of bij resteffect van trombocytremmende medicatie. Bovendien wordt hierbij vaak gebruik gemaakt van ECC, waarbij patiënten worden gehepariniseerd en er een duidelijk negatief effect optreedt voor het trombocytenaantal, trombocytenuitwerking en de activiteit van de stoffactoren.²

In de door anesthesiologen veel gebruikte internationale richtlijn beschreven door Roissaint et al., wordt aangeraden TEG[®] te gebruiken voor stollingsmoni-



Figuur 2. Voorbeeld MEA-'tracing' waarbij in zes minuten de oppervlakte berekend wordt onder de aggregatiecurve. Er zijn twee signalen zichtbaar, omdat er met twee sets elektroden gemeten worden in een monster. Het verschil tussen de curven wordt gemeten als kwaliteitscontrole van de bepaling.

toring bij groot bloedverlies en hierop transfusie- en medicatiebeleid te baseren.¹⁴ Ook wordt aangeraden om therapie met het antifibrinolyticum tranexaminezuur en fibrinogeenconcentraat toe te dienen op basis van trombo-elastografie.

Analyse trombocytenuitwerking bij peri- en postoperatieve bloeding

Trombocytenuitwerking kan worden gemonitord met aggregatiemethoden. De gouden standaard is hierbij de lichttransmissie aggregatiemethode. Nadeel hiervan is dat er in plaatjesrijk plasma gemeten wordt en er dus veel monsternormaal materiaal nodig is voor de analyse, de methode tijdrovend is en geen weerspiegeling geeft van de stolling in volbloed. Een geschikt alternatief is 'Multiple Electrode Aggregation' (MEA), waarbij in volbloed trombocytenuitwerking onder invloed van een agonist aggregeren en hierbij neerslaan op elektroden. Hierbij wordt een weerstandsverandering tussen de elektroden gemeten (zie *Figuur 2*). Deze analyses kosten zes minuten waarbij er vijf bepalingen tegelijk uitgevoerd kunnen worden.

Met agonisten adenosinedifosfaat (ADP), arachidonzuur, 'thrombin receptor activating peptide' (TRAP) en collageen kan simultaan een beeld verkregen worden van de aggregatiebaarheid van de trombocytenuitwerking. Met agonisten-ADP en arachidonzuur wordt de trombocytenuitwerking gemeten dat specifiek wordt geremd door respectievelijk clopidogrel (Plavix[®]) en aspirine. Omdat specifiek bij cardiochirurgische patiënten het vaak onduidelijk is of er plaatjesremmende medicatie is gebruikt, wanneer



Aanwijzingen voor de praktijk

1. Cardiochirurgie gaat vaak gepaard met groot bloedverlies, veroorzaakt door chirurgische complicaties, heparine toediening, gebruik van extracorporale circulatie en Plavix® en/of aspirinegebruik.
2. In de dagelijkse praktijk wordt daarom veelal laagdrempelig getransfundeerd zonder kennis van de aard van het onderliggende bloedingsprobleem.
3. Met reguliere hemostase-onderzoek als de PT en trombocytenaantal wordt een onvolledig beeld gekregen van de stolling.
4. Met alternatief hemostase-onderzoek als TEG® en MEA kan een vollediger beeld van de stolling verkregen worden, waarmee gericht therapeutisch beleid ingezet kan worden.

deze is gestopt of in hoeverre de patiënt reageert op deze medicatie (naar schatting 20% van de Plavix®-gebruikers is hyporesponsief), is MEA bij uitstek een techniek om in peri- en postoperatieve setting vast te stellen in hoeverre de plaatjesfunctie geremd is door medicatie. Bij cardiochirurgie blijkt de MEA met de agonist-ADP voorspellend te zijn voor het aantal getransfundeerde trombocytenconcentraten.¹⁵ Een adequate correlatie tussen deze metingen en het bloedverlies is echter niet beschreven.

De agonisten collageen en TRAP zijn sterkere agonisten. Daarbij geeft aggregatie onder invloed van deze agonisten de maximale trombocytenfunctie aan. Bij gebruik van Plavix® en aspirine of bij toepassing van ECC, wordt vaak één meer of mindere geremde trombocytenfunctie met ADP en/of aspirine gezien. In veel gevallen wordt echter nog een normale aggregatie met collageen en/of TRAP gevonden. De betekenis van dergelijke aggregatiepatronen in het kader van bloedingsrisico is nog onvoldoende onderzocht.

Geprotocolleerd peri- en postoperatieve transfusie in het Catharina Ziekenhuis

In het Catharina Ziekenhuis is er een protocol opgesteld waarbij er bij perioperatief bloedverlies een bepalingenpakket uitgevoerd wordt van reguliere stollingstesten met daarbij een kaoline geïnduceerde TEG®-analyse. Indien het gaat om ingrepen waarbij heparine is gedoseerd, wordt tevens een APTT- en TEG®-analyse ingezet waarbij het bloed is geïncubeerd met heparinase. Bij een vermoedelijke geschiedenis van plaatjesremmers en/of het gebruik van ECC, wordt tevens MEA ingezet met ADP, arachidonzuur, collageen, en TRAP als agonisten. Het laboratorium is verantwoordelijk voor monstertransport en uitvoer van de bepalingen. Communicatie over uitslagen en transfusiebeleid verloopt

rechtstreeks tussen de dienstdoende klinisch chemicus en de verantwoordelijke anesthesioloog.

Toepassing van op TEG®/MEA-algoritme gebaseerde transfusie bij chirurgie met risico op groot bloedverlies, heeft binnen het Catharina Ziekenhuis geleid tot een reductie van 28% trombocytenconcentraten en 23% FFP's op jaarbasis. Ook het verbruik van erytrocytenconcentraten is gereduceerd met 9%.

Conclusie

Bij groot (cardio)chirurgisch bloedverlies wordt in de dagelijkse praktijk laagdrempelig getransfundeerd waarbij vaak onvoldoende rekening gehouden wordt met geldende transfusierichtlijnen en laboratoriumonderzoek. In de huidige praktijk zijn een geschiedenis van clopidogrel- en aspirinegebruik eventueel in combinatie met toepassing van extracorporale circulatie (in het geval van vaat- of cardiochirurgie) belangrijke determinanten voor de beslissing tot transfusie. Hoewel voldoende gerandomiseerde studies nog ontbreken, kan met behulp van stollingsmonitoring, zoals met TEG® en MEA, een therapeutisch beleid ondersteund en toegespitst worden op de actuele pathofysiologie van het bloedingsprobleem bij de patiënt. Naast transfusie kan het therapeutisch ingrijpen hierbij ook gebaseerd zijn op remming van de fibrinolyse of op chirurgische reëxploratie.

Referenties

1. Despotis GJ, Joist JH, Goodnough LT. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. *Clin Chem* 1997;43:1684-96.
2. Despotis GJ, Fillos KS, Zoys TN, et al. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic

transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1996;82:13-21.

3. Taneja R, Fernandes P, Marwaha G, et al. Perioperative coagulation management and blood conservation in cardiac surgery: a Canadian Survey. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:662-9.

4. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2010;304:1568-75.

5. Spiess B, Tuman KJ, McCarthy RJ, et al. Thromboelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Clin Monit* 1987;3:25-30.

6. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88:312-9.

7. Royston D, Von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thromboelastography during cardiopulmonary bypass. *Brit J Anaesthesiol* 2001;86:575-8.

8. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurism: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007;47:593-8.

9. Johansson PI, Swiatek F, Jørgensen L, et al. Intraoperative platelet and plasma improves survival in patients operated for rAAA: a follow-up evaluation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:397-400.

10. Johansson PI. Hemostatic strategies for minimizing mortality in surgery with major blood loss. *Curr Opin Hematol* 2009;16:509-14.

11. Johansson PI, Stensballe S. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sanguin* 2009;96:111-8.

12. Mengistu AM, Wolf MW, Boldt J, et al. Evaluation of a new platelet function analyzer in cardiac surgery: a comparison of modified thromboelastography and whole-blood aggregometry.

J Cardiothor Vasc Anesth 2008;22:40-6.

13. Het Centraal BegeleidingsOrgaan (CBO) Richtlijn Bloedtransfusie 2011. Te raadplegen op: www.cbo.nl (Bekeken op: 10 oktober 2011).

14. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14:R52.

15. Rahe Meyer N, Winterhalter M, Boden A, et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:168-75.

Ontvangen 10 oktober 2011, geaccepteerd 12 januari 2012.

Correspondentieadres

Dhr. dr. ir D. van de Kerkhof, klinisch chemicus

Catharina Ziekenhuis
Algemeen Klinisch Laboratorium
Michelangelolaan 2
5602 EJ Eindhoven
Tel.: 040 239 86 39
E-mailadres: daan.vd.kerkhof@cze.nl

Mw. dr. I. Herold, anaesthesioloog-intensivist

Catharina Ziekenhuis
Afdeling Anaesthesiologie

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.