



Het verband tussen hemolyse en orgaanschade tijdens cardiovasculaire chirurgie: hartlongmachine en erythrocytenconcentraten als risicofactoren

Auteur E.A.M. Beckers

Trefwoorden Hemolyse, cardiovasculaire operaties, transfusie, hartlongmachine

Samenvatting

Op 28 september 2012 promoveerde mw. drs. Iris C. Vermeulen Windsant aan de Universiteit van Maastricht op haar proefschrift 'Connecting hemolysis and visceral injury during cardiovascular surgery: studies on the causes, effects and treatment of hemolysis-induced organ injury'. Promotoren waren prof. dr. W.A. Buurman en prof. dr. M.J.H.M. Jacobs, beide verbonden aan het Maas-

tricht Universitair Medisch Centrum. In het onderzoek worden risicofactoren onderzocht, die leiden tot ischemische orgaanschade na operaties met de hartlongmachine. Een pathofysiologische mechanisme waarin verhoogde hemolyse, verhoogd vrij Hb (onder andere door gebruik van erythrocytenconcentraten) en verminderde nitric oxide (stikstofoxide) centraal staan, wordt aannemelijk gemaakt. (*Tijdschr Bloedtransfusie* 2013;6;24-6)

Inleiding

De technische ontwikkeling van de hartlongmachine en de hartvaat chirurgie maken complexe en langdurige hart- en vaatoperaties mogelijk. Voorbeelden hiervan zijn: herstel van een thoracoabdominaal aneurysma (verwijde grote lichaamsslagader in de borst en in de buik) of gecombineerde bypass/hartklep operaties. Nierfunctie problemen waarvoor (tijdelijke) dialyse, darmdoorbloedingsstoornissen, long- en hartcomplicaties worden frequent gerapporteerd. Ook sepsis en multi-orgaanfalen (systemische inflammatoire respons) zijn bekende postoperatieve complicaties. Het gebruik van de hartlongmachine leidt tot verhoogde afbraak van erythrocyten door mechanische krachten, contact van cellen met lucht of niet-endotheel oppervlaktes en door gebruik van pompen.

Markeerders voor orgaanschade

In het eerste deel van het proefschrift worden het eiwit 'intestinal fatty acid binding protein' (IFABP) en het enzym 'N-acetyl- β -D-glucosaminidase' (NAG) als markeerders voor darmcelschade respectievelijk niercelschade onderzocht. In lijn met eerdere waarnemingen bleek de stijging van beide markeerders

gecorrleerd aan de mate van schade. Een toxische stijging trad alleen op tijdens langdurige en complexe operaties, zoals hierboven beschreven. Bij alleen abdominale operaties trad er geen of weinig stijging van de markeerders op, en evenmin klinische orgaanschade. Twee opvallende nevenbevindingen waren: i.) dat de markeerders niet alleen stegen tijdens de periode aan de hartlongmachine, maar dat de stijging doorging tot twee uur na de operatie; ii.) dat de bepaling van IFABP een voorspellende waarde had 1-2 dagen voor optreden van klinische darmischemie, waarmee preventieve en tijdige behandelinterventies mogelijk worden.

Vrij hemoglobine als maat voor hemolyse

Het tweede deel van het proefschrift beschrijft het onderzoek naar de correlatie van vrij hemoglobine (vHb) en plasma nitric oxide (NO): stikstofoxide. Tijdens hemolyse komen onder andere vHb en arginase-1 in de bloedbaan. Beide stoffen beperken in belangrijke mate de beschikbaarheid van NO. Het molecuul NO (in 1992 gekozen tot molecuul van het jaar, en voor de drie ontdekkers de Nobelprijs voor Geneeskunde in 1998) is de belangrijkste vaatverwijder in ons lichaam en is essentieel voor het behoud van

een adequate weefseldoorbloeding. De daling van het NO door vHb of arginase-1 gebeurt op twee manieren. Het vHb reageert met en inactieveert NO; arginase-1 leidt tot enzymatische afbraak van arginine, het aminozuur waaruit NO wordt geproduceerd.

Bij 19 patiënten die een thoraco-abdominaal aneurysma operatie ondergingen, waarbij een hartlongmachine noodzakelijk was, massale transfusies werden toegediend en ook cell-saving apparatuur werd gebruikt, trad gedurende de tijd aan de extracorporele circulatie een stijging op van het vHb en arginase-1 gehalte, die een piek vertoonde twee uur postoperatief. De hemolyse na afkoppelen van de hartlongmachine wordt gemeten aan de afbraak van reeds beschadigde erythrocyten. De mate van hemolyse, gemeten als vHb, bleek gecorreleerd aan een verminderde bloedvatverwijding wanneer nitroprusside als NO-donor werd geïnfundeed. Dit wijst er op dat in vivo vHb de beschikbare NO wegvangt waardoor er minder bloedvatverwijding kan optreden. Infusie van acetylcholine als positieve controle op het vasodilerende capaciteit van het vaatbed, toonde zoals verwacht geen relatie met het vHb. De verminderde beschikbaarheid van NO kon ook worden bevestigd door verhoogde plasma NO-consumptiemetingen bij verhoogde vHb-waardes.

Bloedtransfusies en vrij hemoglobine

In een apart hoofdstuk, als artikel verschenen in *Critical Care* (2012;16:R95) werd de invloed van bloedtransfusie op de mate van vHb en plasma

NO-consumptie nagegaan. Bij 30 hemato-oncologische patiënten, die 1 of 2 erythrocytenconcentraten ontvingen, werden vóór 15min, 30min, 60min, 120min en 24 uur na transfusie vHb, NO-consumptie bepaald. De belangrijkste bevindingen waren: bewaarduur van de erythrocytenconcentraten correleerde significant positief met het vHb, transfusie van twee eenheden (maar niet van één eenheid) toonde een significante stijging van het vHb en plasma NO-consumptie aan bij de patiënt, de stijging van vHb werd negatief beïnvloed (dus beschermend effect) door een hoger plasma haptoglobine gehalte van de patiënt. Met dit onderzoek kon aannemelijk worden gemaakt dat naast het gebruik van extra-corporele circulatie apparatuur, ook de toediening van erythrocytenconcentraten (met name bij patiënten met aanzienlijke transfusiebehoefte) het vHb kan verhogen met de nadelige gevolgen die hiermee gepaard kunnen gaan.

Samenhang hemolyse en orgaanschade

Na het aantonen van markers van orgaanschade en de relatie van het vHb met de beschikbaarheid van NO, was het derde doel van het proefschrift het aantonen van het verband tussen beide fenomenen (waarmee de lange titel van het proefschrift wordt waargemaakt). Dit werd aannemelijk gemaakt in drie aparte hoofdstukken waarin hemolyse en mate van NO-consumptie, significant gecorreleerd bleken aan het optreden van nierschade en darmschade, ook na correctie van andere beïnvloedende factoren,

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het gasvormig molecuul nitric oxide (stikstofoxide) is de belangrijkste vaatverwijder op weefselniveau.
2. Tijdens complexe hartvaatoperaties met gebruik van de hartlongmachine treedt door hemolyse een stijging op van het vrije hemoglobine.
3. Vrij hemoglobine is aantoonbaar aanwezig in bloedproducten en de concentratie vrij hemoglobine neemt toe tijdens de bewaarduur. Na het toedienen van twee of meer bloedproducten is een significante stijging waargenomen van het vrij hemoglobine in het bloed van de patiënt.
4. Het vrij hemoglobine draagt bij aan verminderde nitric oxide beschikbaarheid, waardoor weefsel-schade kan optreden door verminderde weefseldoorbloeding.
5. De mogelijkheden om te interveniëren en het vrij hemoglobine te verlagen of nitric oxide te verhogen (zoals gebruik kort bewaarde concentraten, wegvangen van vrij hemoglobine, stimuleren van nitric oxide productie, remmen van arginase) zouden in een vervolgonderzoek verder moeten worden geëvalueerd.



zoals leeftijd, pre-operatieve nierfunctie en de tijd aan de hartlongmachine.

Het pathofysiologisch mechanisme wordt dan als volgt voorgesteld: tijdens complexe cardiovasculaire operaties treedt er een verhoogde hemolyse op (multifactorieel bepaald), waardoor verminderde beschikbaarheid van NO, resulterend in verminderde doorbloeding van de weefsels en organen. Waardoor kunnen met name darmcelschade (zich uitend in verhoogde-IFABP) en niercelschade (verhoogde-NAG) optreden.

Voorgesteld vervolgonderzoek

Het beschreven onderzoek heeft aan het probleem van hoge morbiditeit en mortaliteit na complexe hartvaat operaties een vernieuwend inzichtelijk aspect in de pathofysiologie toegevoegd. Hiermee is het probleem nog niet opgelost. De bevindingen zijn aanleiding om interventieonderzoek voor te stellen waarbij een aantal uiteenlopende mogelijkheden worden genoemd: wegvangen en inactiveren van vHb door intraveneus toediening van haptoglobine, stimulatie van haptoglobine productie door corticosteroiden gebruik; en verhogen van de NO-beschikbaarheid door toediening intraveneus nitriet of gebruik van NO-inhalatie. Alleen door interventie onderzoek kan het beschreven verband van hemolyse en orgaanschade tijdens en na complexe hartvaatoperaties en de rol van NO in deze worden bevestigd.

Referenties

1. *Connecting hemolysis and visceral injury during cardiovascular surgery: studies on the causes, effects and treatment*

of hemolysis-induced organ injury. Thesis University of Maastricht. IC Vermeulen Windsant 2012. ISBN: 978-90-9026809-5.

2. Vermeulen Windsant IC, De Wit NC, Sertorio JT, et al., *Blood transfusions increase circulating plasma free hemoglobin levels and plasma nitric oxide consumption: a prospective observational pilot study. Crit Care 2012;16:R95. [Epub ahead of print].*

3. *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998 was awarded jointly to Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro and Ferid Murad "for their discoveries concerning nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system". Te raadplegen via: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1998/.*

Ontvangen 06 november 2012, geredigeerd 25 januari 2013.

Correspondentieadres

Dhr. dr. E.A.M. Beckers, internist-hematoloog,
transfusiespecialist

MUMC+ Maastricht
Afdeling Interne Geneeskunde-Hematologie
P. Debyelaan 25
6229 HX Maastricht
Tel.: 043 387 65 43
E-mailadres: eam.beckers@mumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.