

Trombo-elastografie

Thromboelastography

W.W.H. Roeloffzen

Samenvatting

Op 25 april 2012 promoveerde dhr. drs. W.W.H. Roeloffzen aan de Rijksuniversiteit Groningen op zijn promotieonderzoek, getiteld 'Thromboelastography', onder begeleiding van promotor mw. prof. dr. J.C. Kluin-Nelemans en co-promotor dr. J.T.M. de Wolf. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

(Ned Tijdschr Hematol 2012;9:294-6)

Summary

The 25th of April 2012, W.W.H. Roeloffzen defended his thesis entitled 'Thromboelastography' at the Rijksuniversiteit Groningen under supervision of promotor J.C. Kluin-Nelemans, MD, PhD, and co-promotor J.T.M. de Wolf, MD, PhD. The most important findings of his investigation are summarized in this report.

Inleiding

Trombo-elastografie (TEG) is een globale hemostasetest die de visco-elastische veranderingen van stolselvorming visualiseert.¹ TEG vindt historisch zijn toepassing in leverchirurgie, cardiovasculaire chirurgie en bij traumata, waarbij de optredende stollingsstoornissen vaak complex en multifactorieel van aard zijn. Daarnaast kan TEG, geïncorporeerd in een transfusiealgoritme, van nut zijn bij de behandeling van patiënten met massaal bloedverlies.² TEG is een test die snel aan populariteit wint bij uiteenlopende disciplines en die wordt ingezet in uiteenlopende deelgebieden van stollings- en tromboseonderzoek. Het belangrijkste doel van dit proefschrift was om het kennisniveau van klinici die gebruik maken van TEG te verbeteren, waarbij het van belang is dat de gebruiker niet alleen op de hoogte is van de mogelijkheden, maar ook van de beperkingen en bezwaren die deze test met zich meebrengt.

'Point-of-care'-hemostasetesten en massaal bloedverlies

Allereerst is een overzicht gegeven van de potentiële

rol van TEG en andere 'point-of-care' (POC)-hemostasetesten bij het voorspellen en behandelen van massaal bloedverlies. Daarnaast is onderzocht welke stollingsparameters specifiek met welke POC-test kunnen worden bepaald en zijn de karakteristieken beschreven waaraan de 'ideale' POC-hemostasetest zou moeten voldoen. Tot op heden ontbreken goede gerandomiseerde studies die een op TEG gebaseerd transfusiealgoritme vergelijken met een gefixeerd en op klassieke stollingstesten gebaseerd transfusiealgoritme in geval van massaal bloedverlies. Wij vinden het vooralsnog prematuur om TEG standaard op te nemen in het behandelalgoritme van massaal bloedverlies, wat ook wordt onderschreven in een in 2011 verschenen 'Cochrane review'.³

Normaalwaarden trombo-elastografie en effecten leeftijd en geslacht

Conform het verzoek van de 'TEG-ROTEM Working Group' om aanvullend validatieonderzoek te verrichten naar TEG, hebben wij eigen referentiewaarden bepaald.⁴ Hierbij hebben wij TEG-parameters bepaald en vergeleken met klassieke stollingstesten, zowel in

Auteur: dhr. dr. W.W.H. Roeloffzen, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Ziekenhuis Bethesda, locatie Hoogeveen, Dr. G.H. Amshofweg 1, 7909 AA, Hoogeveen, tel.: 06 24 47 65 67, e-mailadres: roeloffzen.w@bethesda.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: massaal bloedverlies, point-of-care-hemostasetesten, sikkelcelziekte, transfusie bloedplaatjes, transfusie rode bloedcellen, trombo-elastografie

Key words: massive blood loss, platelet transfusion, point-of-care hemostasis test, red blood cell transfusion, sickle cell disease, thrombo-elastography

volbloed als in citraat-ontstold volbloed.⁵ Onze studie ondersteunt de aanbeveling van de fabrikant dat gebruikers van TEG allereerst eigen referentiewaarden dienen te bepalen voordat zij TEG klinisch gaan toepassen. Verder vonden wij dat TEG-metingen verricht in volbloed niet uitwisselbaar zijn met die verricht in citraat-ontstold bloed. Daarnaast zijn hogere leeftijd, vrouwelijk geslacht en gebruik van orale anticonceptiva variabelen die de stollingsstatus verhogen. Alhoewel deze 'pro-coagulante' effecten subtiel en mogelijk zelfs fysiologisch waren, lijkt het zinvol dat onderzoekers en klinici die gebruik maken van TEG zich bewust zijn van deze effecten bij het interpreteren van testuitslagen.

Effecten van trombocytopenie, gemeten met trombo-elastografie

Een praktisch voordeel van TEG is dat aan het bed van de patiënt een snelle en globale indruk kan worden verkregen van diens stollingsstatus en dat direct een hemostatische behandeling kan worden ingezet. Trombocytopenie ($<50 \times 10^9/l$) geeft een verhoogd risico op bloedingscomplicaties.⁶ Alhoewel de TEG-parameter 'maximale amplitude' (MA) voornamelijk een resultante is van zowel functie als aantallen bloedplaatjes, vonden wij dat deze parameter weinig sensitief was bij patiënten met trombocytopenie (sensitiviteit 79%).⁷ Belangrijk is dat bij diepe trombocytopenie TEG verricht in volbloed in meer dan 40% van de analyses volkomen vlakke, niet-interpreteerbare curves opleverde. Tevens was de trombocytopenie niet alleen van invloed op de parameter MA, maar op alle andere TEG-parameters. Het is om deze reden dan ook riskant om bij diepe trombocytopenie het TEG-profiel en de TEG-parameters (bepaald in volbloed) te gebruiken als leidraad voor hemostatische therapie.

Trombocytentransfusie: effecten op stolling in relatie tot opslagduur

Alhoewel bloedplaatjesproducten in vitro worden getest op kwaliteit, geven deze testen geen informatie over het in vivo hemostatisch potentieel van deze bloedplaatjes.⁸ Door middel van TEG konden wij geen verschil aantonen in hemostatische eigenschappen tussen natieve circulerende en getransfundeerde opgeslagen bloedplaatjes.⁹ Daarnaast suggereerden onze gegevens dat beperkte opslagduur van bloedplaatjes-

producten geassocieerd is met een betere hemostatische capaciteit gedurende ten minste de eerste 24 uur na transfusie. Dit laatste kan klinisch relevant zijn indien sprake is van een acute bloeding, waarbij transfusie van verse bloedplaatjes mogelijk de voorkeur verdient. Bloedplaatjes met langere opslagduur kunnen daarentegen worden gereserveerd voor die gevallen waarin de transfusie profylactisch van aard is.

Effecten van rode bloedcellen op hemostase, gemeten met trombo-elastografie

Alhoewel het primaire doel van een transfusie met rode bloedcellen (RBC) het verbeteren van de zuurstoftoevoer naar de weefsels is, hebben RBC ook effecten op de hemostase. Wij hebben aangetoond dat anemie is geassocieerd met een vertraging in de initiatie van de stolling, waarbij het uiteindelijk gevormde stolsel wel van superieure kwaliteit is.¹⁰ Interessant is dat transfusie met RBC exact het tegenovergestelde effect op hemostase sorteerde, met snellere initiatie van de stolling ten koste van de kwaliteit van het stolsel. Opmerkelijk was dat transfusie van verse RBC met een opslagduur van 2 dagen de initiatie van de stolling niet katalyseerde, terwijl wel de kwaliteit van het stolsel nadelig werd beïnvloed.

Sikkelcelziekte en trombo-elastografie

Alhoewel de verhoogde stollingsstatus bij patiënten met sikkelcelziekte als multifactorieel wordt beschouwd, bestaat er geen unieke test om deze conditie te kwantificeren of te kwalificeren. Met behulp van TEG waren wij in staat om deze verhoogde stollingsstatus te visualiseren en te kwantificeren, waarbij ten tijde van een pijnlijke sikkelcelcrisis deze stollingsstatus nog verder toenam. Ook waren we in staat om door middel van TEG de positieve effecten van behandeling met hydroxy-ureum op deze stollingsstatus aan te tonen. Het blijft overigens nog onzeker of de geobserveerde hemostatische veranderingen causaal zijn aan ziektespecifieke complicaties of dat deze veranderingen eenvoudigweg epifenomenen zijn.

Conclusie

TEG is een veelbelovende techniek voor onderzoek van hemostase, zowel in de klinische als in de exper-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het is prematuur om trombo-elastografie (TEG) standaard op te nemen in het behandelalgoritme van massaal bloedverlies.
2. Bij klinisch gebruik van TEG verdient het aanbeveling allereerst eigen referentiewaarden te bepalen.
3. TEG-metingen verricht in volbloed zijn niet uitwisselbaar met die verricht in citraat-ontstold bloed.
4. In geval van trombocytopenie zijn TEG-parameters (bepaald in volbloed) niet te gebruiken als leidraad voor hemostatische therapie.

rimentele setting, omdat met deze techniek op een unieke en meer fysiologische manier naar stolling kan worden gekeken. In tegenstelling tot klassieke stollings testen en ondanks het globale karakter van de test is TEG goed in staat om de effecten van leeftijd, geslacht en orale anticonceptiva op het stollingsprofiel weer te geven, waarbij het zeer belangrijk is over eigen referentiewaarden te beschikken. Verder is TEG in staat gebleken om de effecten van zowel bloedplaatjes als RBC op hemostase aan te tonen en heeft potentieel als een in-vivo-kwaliteitstest van bloedproducten. Bovendien bestaan er voor TEG toekomstige mogelijkheden op het terrein van analyse en behandeling van patiënten met sikkelcelziekte.

Referenties

1. Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thrombelastography. *Transfus Apher Sci* 2009;40:119-23.
2. Thomas D, Wee M, Clyburn P, et al. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. *Anaesthesia* 2010;65:1153-61.
3. Afshari A, Wikkelslo A, Brok J, et al. Thrombelastography (TEG) or thrombelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD007871.
4. Chitlur M, Sorensen B, Rivard GE, et al. Standardization of thrombelastography: a report from the TEG-ROTEM working group. *Haemophilia* 2011;17:532-7.
5. Roeloffzen WW, Kluin-Nelemans HC, Mulder AB, et al. In normal controls, both age and gender affect coagulability, as measured by thrombelastography. *Anesth Analg* 2010;110(4):987-94.
6. Contreras M. Consensus conference on platelet transfusion. Final statement. *Transfus Sci* 1998;19:111-4.
7. Roeloffzen WW, Kluin-Nelemans HC, Mulder AB, et al. Thrombocytopenia affects plasmatic coagulation, as measured by thrombelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(5):389-97.
8. Bowbrick VA, Mikhailidis DP, Stansby G. Influence of platelet count and activity on thrombelastography parameters. *Platelets* 2003;14:219-24.
9. Roeloffzen WW, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJ, et al. Transfused stored platelets have the same haemostatic function as circulating native platelets. *Vox Sang* 2010;99(2):123-30.
10. Roeloffzen WW, Kluin-Nelemans HC, Bosman L, et al. Effects of red blood cells on haemostasis. *Transfusion* 2010;50(7):1536-44.

Ontvangen 5 juli 2012, geaccepteerd 20 juli 2012.