

# Rationel blodkomponentterapi ved livstruende blødninger

Afdelingslæge Pär Ingemar Johansson, overlæge Stefan Lethagen, overlæge Freddy K. Lippert, læge Jakob Stensballe & Arbejdsgruppen\* på H:S Rigshospitalet

H:S Rigshospitalet, Blodbank, Hæmofilicentret og Anæstesi- og operationsklinikken 4231/TraumeCentret, og Malmø Universitetshospital, Afdelingen for Koagulationsforstyrrelser

En retrospektiv undersøgelse på H:S Rigshospitalet i 2002 viste en overlevelse på 36% hos 39 akutte, multitransfunderede patienter, der modtog mere end 30 blodkomponenter inden for ti dage fra indlæggelse. Seks patienter fik ikke trombocyttransfusioner, på trods af at de havde blødning med et transfusionsbehov på 31-127 blodkomponenter. Overlevelsen var dårligere hos patienter, der ikke fik trombocyttransfusioner end hos dem, der fik fem eller flere trombocyttransfusioner ( $p=0,042$ ).

Hvis hæmostase var opnået ved afslutning af kirurgien, overlevede ti ud af 11 patienter, mens kun en ud af ni patienter med mikrovaskulær blødning (siveblødning fra flader) ved kirurgiens afslutning overlevede ( $p=0,001$ ) [1]. Endvidere er anvendelsen af rekombinant aktiveret koagulationsfaktor VII (rFVIIa) til ikkehæmofilipatienter stigende, herunder også til patienter, der ikke har modtaget en optimal transfusionsmedicinsk behandling.

Formålet med denne statusartikel er at beskrive H:S Rigshospitalets nye kliniske retningslinjer, hvormed man søger at sikre en ensartet og så vidt muligt evidensbaseret rationel blodkomponentterapi ved livstruende blødninger. Retningslinjer for en rationel anvendelse af rFVIIa ved ukontrollable, livstruende blødninger beskrives i en separat artikel.

## Koagulopati ved livstruende blødninger

Patienter med livstruende blødninger kendetegnes ved svær koagulopati sekundært til:

1. Hæmodilution med krystalloider, kolloider og blodprodukter
2. Forbrugskoagulopati
3. Hypotermi og acidose

Disse koagulopati er til stede samtidig hos majoriteten af akut, massivt transfunderede patienter, og behandling er nødvendig for at undgå udvikling af en irreversibel blødnings-tilstand.

## Hæmodilution

Massiv transfusionsbehandling medfører en uundgåelig hæmodilution. Ved produktion af erythrocytsuspension (SAG M), frisk frosset plasma (FFP) og trombocyt koncentrat (TK) ud fra en bloddonation a 450 ml tilsættes ca. 180 ml opbevaringsvæske. Desuden påfører væskebehandling mere end bare hæmodilution. Indgift af krystalloider medfører initialt en hyperkoagel tilstand, hvis kliniske betydning er uafklaret. Kolloider påvirker koagulationen negativt ved bl.a. at mindske koaglets styrke. Dette gælder især for hydroxyethylstivelse (HAES) og dextranser, der inducerer en von Willebrand (vW) sygdomslignende tilstand med reducerede niveauer af vW-faktor og koagulationsfaktor VIII [2]. Det højmolekylære HAES-produkt påvirker koagulationen mere negativt end det lavmolekylære [2]. Indgift af dextranser medfører endvidere øget grad af fibrinolyse. Derimod påvirker human albumin (HA) ikke koagulationen negativt undtagen ved dilution [3].

## Forbrugskoagulopati

Forbrugskoagulopati udvikles sekundært til systemisk, excessiv aktivering af koagulationssystemet medførende øget trombin-generering og fibrindannelse samt forbrug af koagulationsfaktorer og trombocytter. Forbrugskoagulopati udvikles ved traumer (især hjerne-, pelvis- og leverlæsioner), obstetriske komplikationer, dissemineret intravaskulær koagulation, shock, sepsis og tilstande med kraftigt systemisk inflammatorisk respons.

## Hypotermi og acidose

Hypotermi reducerer den enzymatiske aktivitet i koagulationssystemet med ca. 10% pr. grads sænkning og inducerer en reversibel trombocyt dysfunktion. Acidose reducerer aktivite-

Balanceret transfusionsbehandling skal påbegyndes hurtigst mulig hos patienter med livstruende blødninger (LB)

Ved LB skal substitution med frisk frosset plasma (FFP) påbegyndes, efter at 50% og senest efter at 90% af blodvolumen er substitueret

Ved LB skal substitution med trombocyt koncentrat (TK) påbegyndes, efter at 120% af blodvolumen er substitueret

Akut transfusionspakke (5 erythrocytsuspension (SAG M) + 5 FFP + 2 TK) indgives ved LB og >120% af blodvolumen substitueret

Akut transfusionspakke indgives ved ukontrollable, livstruende blødninger

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ten af plasmakoagulation og mindsker trombocyttaggering. Endvidere induceres forbrugskoagulopati på grund af endotel-dysfunktion og stase relateret til organhypoperfusion.

**Ny anbefaling for transfusionsmedicinsk service**

Denne nye service, baseret på konsensus i arbejdsgruppen, vedrører fire områder:

1. Monitorering og udlevering af blodkomponenter
2. Transfusionsmedicinsk rådgivning
3. Optøede, klargjorte FFP
4. Transfusionsterapi ved livstruende blødninger

**Monitorering og udlevering af blodkomponenter**

En løbende monitorering af udleverede blodkomponenter er afgørende for at sikre en hensigtsmæssig transfusionsbehandling. Dette er implementeret i H:S Blodbank pr. juli 2004. Såfremt der til en patient udleveres 10 SAG M i løbet af 24 timer eller 20 blodkomponenter (SAG M + FFP) i løbet af 24 timer kontaktes den behandlende læge med henblik på afklaring af behovet for substitution med FFP, respektive TK.

**Rådgivning**

Behandling af livstruende blødninger er ofte en specialistopgave, og H:S Blodbank tilbyder koordineret rådgivning, idet blodbankens vagthavende læge ved behov kontakter vagthavende speciallæge på Klinisk Biokemisk Afdeling eller vagthavende koagulationseksperter ved Afdelingen for Koagulationsforstyrrelser, Universitetssygehuset i Malmö.

**Optøede, klargjorte FFP**

Opbevaring af optøede, klargjorte, forlidelige FFP er et nyt behandlingstilbud i H:S Blodbank. Disse FFP kan udleveres umiddelbart ved akut behov. Tidlig indgift af FFP mindsker hæmodilution og udvikling af koagulopati, der er induceret af indgift af kolloider. Såfremt optøet FFP ikke er umiddelbart

tilgængeligt, kan HA anvendes, indtil FFP-substitution påbegyndes.

**Nye anbefalinger for transfusionsterapi ved livstruende blødninger**

Transfusionsmedicinsk behandling af livstruende blødninger udgøres af balanceret blodkomponentterapi (substitution med specifikke blodkomponenter) baseret på monitorering af blodkomponentterapien, resultater af hyppig hæmostase-monitorering, det kliniske billede og eventuel transfusionsmedicinsk rådgivning.

**Transfusionsterapi ved livstruende blødninger**

Transfusionsterapien (Tabel 1) vedrørende erythrocytter følger retningslinjerne fra Sundhedsstyrelsen [4], American Society of Anesthesiologists [5] og arbejdet af *Stainsby et al* [6]. Substitution med SAG M påbegyndes senest efter et blodtab på 30% af blodvolumen, og der stiles mod at opretholde hæmoglobin (Hb) >4,5 mmol/l hos hjerterask patienter og Hb >6,0 mmol/l ved tegn på kardiovaskulær ustabil sygdom. Vi anbefaler, at substitution med FFP påbegyndes, efter at patienten har blødt 50%, senest 90% af blodvolumen. Dette er tidligere, end hvad der anbefales i internationale retningslinjer for at reducere graden af og udskyde indsættelsen af klinisk betydningsfuld koagulopati. Målet er at plasmakoagulation, vævsfaktorinduceret, arbitrær stofkoncentration, P-KVF-I sk (tidligere benævnt P-koagulationsfaktor II + VII + X, arbitrær stofkoncentration) >0,5 arbitrær enheder/l og aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) <40 s. Transfusion med TK rekommanderes, når antallet af trombocytter falder til <50 × 10<sup>9</sup>/l, hvilket skønnes at ske, efter at 1,5-2 blodvolumen er substitueret. Dette svarer til, at en patient på 70 kg har modtaget ca. 20 blodkomponenter.

**Transfusionsterapi ved ukontrollable, livstruende blødninger**

Ukontrollable, livstruende blødninger kendetegnes ved en truet hæmodynamik. Transfusionsterapien stiler mod de samme mål som angivet ovenfor, men dynamikken i blodtabet stiller større krav til balancen mellem de forskellige blodkomponenter. En ny enhed benævnt »akut transfusionspakke« (ATP) er derfor blevet introduceret på H:S Rigshospitalet til anvendelse ved livstruende blodtab på over 120% af blodvolumen eller ved ukontrollable, livstruende blødninger. ATP består af fem SAG M, fem FFP og to TK, og den udleveres samlet fra blodbanken. Pakken anvendes repetitivt, indtil hæmostase er sikret. Indgift af ATP tilfører patienten erythrocytter svarende til et hæmatokrit på 25-30%, trombocytalt på cirka 80 × 10<sup>9</sup>/l og koagulationsproteiner svarende til ca. 30% af normalniveauet. Herved sikres tilstedeværelse af faktorer, der er nødvendige for opnåelse af hæmostase. Behandling med ATP begunstiger også muligheden for effekt af rFVIIa i de tilfælde, hvor dette overvejes som behandling.

Tabel 1. Transfusionsterapi ved livstruende blødninger.

Blodtab (% af blodvolumen)	Erstatning	ml	Blodkomponenter	
			enhed	total
0-20	NaCl isotonisk <sup>a</sup> 1.000 ml × 3	3.000	–	–
20-50	SAG M × 2	600	2	2
	Plasmaekspander <sup>b</sup>	1.000	–	–
50-90	SAG M × 4	1.200	4	6
	FFP × 2	600	2	8
	Plasmaekspander <sup>b</sup>	600	–	–
90-120	SAG M × 3	900	3	11
	FFP × 2	900	3	14
>120	Akuttransfusionspakke (5 SAG M, 5 FFP, 2 TK)			

a) Eller Ringer-laktat; b) Hydroxyethylenstivelse 6% albumin. Macrodex, human albumin. –SAG M: erythrocytsuspension; FFP: frisk frosset plasma; TK: trombocyt koncentrat.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Sikkerhed ved blodtransfusioner**

Transfusion af allogene blodprodukter indebærer risiko for udvikling af transfusionsrelaterede komplikationer hos patienten. I 1:65.000 transfusioner overføres bakteriel smitte fra blodkomponenten til patienten, og i 1:100.000 transfusioner indgives fejlagtigt AB0-uforligeligt blod, hvilket kan medføre fatal hæmolytisk transfusionsreaktion [7]. Overførsel af virus forekommer sjældent (1:500.000-1:10.000.000 transfusioner), ligesom transfusionsrelateret akut lungeskade sker ved 0,3:100.000 transfusioner med en mortalitet på ca. 5% [8]. Hvorvidt indgift af allogene blodprodukter øger infektionsrisikoen, morbiditeten og mortaliteten hos transfunderede patienter debatteres [9, 10]. Idet mortaliteten hos massivt transfusionsbehandlede patienter er >40%, må risikoen for transfusionsrelaterede komplikationer her anses for at være irrelevant.

**Konklusion**

Transfusionsmedicinsk behandling ved livstruende blødninger udgøres af balanceret blodkomponentterapi. Vi anbefaler substitution med FFP efter blodtab på >50% og med TK efter blodtab på >120%. Hyppig hæmostasemonitorering og transfusionsmedicinsk ekspertise (evt. rådgivning) er central for optimal behandling af disse patienter. Ved ukontrollable, livstruende blødninger kan behandlingen optimeres ved at følge en behandlingsalgoritme, hvorfor vi anbefaler indgift af ATP (5 SAG M, 5 FFP, 2 TK). rFVIIa-behandling kan overvejes ved ukontrollable, livstruende blødninger som supplement til adækvat balanceret blodkomponentterapi og kirurgisk intervention.

Vi anbefaler andre sygehuse at etablere samarbejde om retningslinjer for behandling af patienter med livstruende blødninger.

Korrespondance: Pär Ingemar Johansson, H:S Rigshospitalet, Blodbank, DK-2100 København Ø. E-mail: per.johansson@rh.hosp.dk

Antaget: 28. februar 2005

Interessekonflikter: Pär Johansson modtager forskningsmidler fra Novo Nordisk A/S til videnskabelige projekter inden for hæmostase og transfusionsmedicin.

Tak til alle på H:S Rigshospitalet, der har hjulpet ved implementering af retningslinjerne.

En operationel, sammenfattende artikel, der beskriver Rational blodkomponentterapi og anvendelse af rFVIIa ved livstruende blødninger på H:S Rigshospitalet kan downloades på <http://www.traumecenter.rh.dk/> jan 2005 eller <http://www.hs-blodbank.rh.dk/> jan 2005.

*\*) Arbejdsgruppen: Overlæge Peter Arlien-Søborg, overlæge Bjarne Alsbjörn, overlæge Torben Callesen, overlæge Morten Dziegiel, overlæge Vagn Eskesen, overlæge Kurt Espersen, overlæge Henrik Grønberg, afdelingslæge Mette Hyllested, overlæge Niels Jacobsen, overlæge Jens Langhoff-Roos, overlæge Bo Larsen, 1. reservelæge Lars Bo Nielsen, klinikchef Carsten Boe Pedersen, overlæge Allan Rasmussen, afdelingslæge Iben Rosenberg, professor Torben V. Schroeder, professor Daniel Steinbruchel, overlæge Annemarie B. Thomsen, overlæge Sixtus Thorsen og overlæge Karen-Lise Welling.*

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

**Litteratur**

1. Johansson P, Sørensen H. Transfusion practice in massively bleeding patients, time for a change? *Vox Sang* 2005 (i trykken).
2. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M. Transfusion massive et coagulopathie: physiopathologie et implications cliniques. *Can J Anaesth* 2004;51:293-310.
3. de Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001;29:1261-7.
4. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om behandling med blod, blodkomponenter og visse blodderivater samt forholdsregler mod komplikationer herved. [http://www.sst.dk/publ/vejledninger/98/beh\\_blood/vejled.html/november](http://www.sst.dk/publ/vejledninger/98/beh_blood/vejled.html/november) 2004
5. Practice Guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47.
6. Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth* 2000;85:487-91.
7. Ceccherini-Nelli L, Filippini F, Mosca F et al. The risk of contracting an infectious disease from blood transfusion. *Transplant Proc* 2004;36:680-2.
8. Dickmeiss E, Christiansen AH, Smith E. Risiko for smitte med donorblod i Danmark ved årtusindskiftet. *Ugeskr Læger* 2001;163:2628-32.
9. Madjdpour C, Spahn DR. Allogeneic red blood cell transfusions: efficacy, risks, alternatives and indications. *Br J Anaesth* 2004; <http://bj.a.oupjournals.org/cgi/content/abstract/ae9290v1/november> 2004
10. Vamvakas EC. WBC-containing allogeneic blood transfusion and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion* 2003;43:963-73.