

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

dynamisk vurdering af den ukontrollable, livstruende blødning, der defineres ved et transfusionsbehov > 1 blodkomponent pr. 10 kg kropsvægt pr. time. Patienter med ukontrollabel, livstruende blødning behandles med »akuttransfusionspakke« (5 SAG M, 5 FFP, 2 TK), hyppig hæmostasemonitorering, og såfremt hæmostase udebliver på trods af adækvat balanceret blodkomponentterapi og forsøg på kirurgisk hæmostase overvejes anvendelse af rFVIIa i doseringen 100 µg/kg. Behandling med rFVIIa forudgås af indgift af fibrinogenkoncentrat for at sikre fibrinogens tilstedeværelse og dermed mulighed for en effektiv af rFVIIa [4]. H:S Blodbank tillægges en rådgivende og koordinerende funktion for behandlingsalgoritmen og ansvar for udlevering af alle komponenter til at følge algoritmen [4] (dvs. »rFVIIa-pakken« med indhold af rFVIIa, fibrinogen, blodprøveglas til kvalitetssikring etc.).

Konklusion

På baggrund af Rigshospitalets nye anbefalinger for behandling af ukontrollable, livstruende blødninger beskrives en vel-dokumenteret kasuistik, hvor hæmostase opnås efter en systematisk behandling ifølge den nyindførte algoritme.

Korrespondance: Jakob Stensballe, Anæstesi- og operationsklinikken 4231, HovedOrtoCentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: jakob.stensballe@rh.hosp.dk

Antaget: 28. februar 2005

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

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

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

Litteratur

1. Midathada MV, Mehta P, Waner M et al. Recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding. *Am J Clin Pathol* 2004;121:124-37.
2. Clark AD, Gordon WC, Walker ID et al. "Last-ditch" use of recombinant factor VIIa in patients with massive haemorrhage is ineffective. *Vox Sang* 2004;86:120-4.
3. Johansson P, Lethagen S, Lippert F et al. Rationel blodkomponentterapi ved livstruende blødninger. *Ugeskr Læger* 2005;167:2753-5.
4. Stensballe J, Lethagen S, Lippert F et al. Rationel behandling af ukontrollable livstruende blødninger med anvendelse af rekombinant faktor VIIa. *Ugeskr Læger* 2005;167:2756-9.

Betalactamantibiotika kan medføre øget blødningstendens

Reservelæge Martin T. Møllerup, overlæge Niels Eske Bruun & overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen

Amtssygehuset i Gentofte, Københavns Amts Trombosecenter, Klinisk-Biokemisk Afdeling og Kardiologisk Afdeling P

I 1970 blev det påvist, at betalactamantibiotika kan medføre øget blødningstendens. Over en periode på syv måneder har vi diagnosticeret tre tilfælde af formodet betalactaminduceret blødning hos patienter i højdosispenicillinbehandling for endokardit og septisk shock.

Sygehistorier

I: En 68-årig mand, nyligt hemikolektomeret, blev indlagt under diagnosen aortoendokardit. Patienten blev sat i behandling med gentamycin og penicillin 20 MIE pr. døgn. Tolv dage senere opstod der spontant epistaxis samt siveblødning fra ci-

katricen og esophagus, og dag 20 blødte patienten kraftigt fra stomien. Dag 21 blev den antibiotiske behandling suppleret med clarithromycin 1 g × 2 daglig og amoxicillin 0,5 g × 2 daglig på grund af ulcus. Screening for blødningstendens dag 24 viste kapillærblødningstid (simplat bleeding time (SBT)) > 30 min og manglende respons ved adenosindifosfat (ADP)-induceret trombocyttaggregation. Ristocetininduceret trombocyttaggregation var normal. Trombocytter: 305×10^9 pr. l. Aktiveret partiel tromboplastintid (APTT): 61 sek. Penicillin blev erstattet med vancomycin. Herefter ophørte blødningen, og dag 29 fandtes normal ADP-induceret trombocyttaggregation og SBT. Det laveste trombocytaltal i forløbet var 199×10^9 pr. l. Serum (S)-carbamid og S-kreatinin var let forhøjet. Koagulationsparametre var ikke på noget tidspunkt sværere påvirket.

II: En 72-årig mand indlagdes under diagnosen aortoendokardit med svær aortaklapinsufficiens. Patienten blev sat i behandling med penicillin 5 MIE × 3 daglig og gentamycin 60

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

mg \times 3 daglig og blev klapopereret tre dage senere. Efter operationen påbegyndtes antitrombotisk behandling med tinzaparin og warfarin. Efter 11 dages antibiotisk behandling udvikledes der makroskopisk hæmaturi hos patienten. Samme dag blev tinzaparin seponeret, og to dage senere blev warfarindosis mindsket og suppleret med acetylsalicylsyre 75 mg \times 1 dgl. Der blev foretaget intravenøs urografi, som viste normale forhold. Screening for blødningstendens dag 20 viste SBT $>$ 30 min og stærkt nedsat ADP-induceret trombocyttaggregation. Acetylsalicylsyre blev seponeret, og der blev holdt pause med warfarin en dag. Penicillin blev erstattet med vancomycin 1 g \times 2 daglig. Dag 25 ophørte hæmaturien, og der fandtes normal trombocyttaggregationen og SBT. Trombocytallet var ikke på noget tidspunkt under 200×10^9 pr. l. S-carbamid og S-kreatinin var let forhøjet. Koagulationsparametrene var ikke på noget tidspunkt væsentligt påvirkede.

III: En 62-årig mand overflyttedes til intensiv afdeling på mistanke om septisk shock. Patienten havde kronisk nyreinsufficiens og var nyligt hofteopereret og efterfølgende bypassopereret. Aftenen inden overflytningen havde patienten fået foretaget perikardiocentese, samt været i behandling med acetylsalicylsyre 150 mg \times 1 og warfarin. Warfarin og acetylsalicylsyre seponeredes, og patienten blev sat i behandling med piperacillin 4.000 mg \times 2, clarithromycin 500 mg \times 2 og ciprofloxacin 200 mg \times 2. Fra dag 1-3 efter start af antibiotika blødte patienten fra perikardiedrænet samt indstiksteder til et samlet blodtab på 3 liter. Dag 3 blev der foretaget screening for blødningstendens, og screeningen viste SBT $>$ 30 min; ADP-induceret trombocyttaggregation kunne ikke påvises. Ristocetininduceret trombocyttaggregation var ikke påvirket. Herefter seponeredes piperacillin, og der blev givet trombocyt koncentrat og cyklokapron, hvorpå der opnåedes hæmostase.

Dag 11 måltes SBT til 4,5 min. På grund af overflytning til andet sygehus blev der ikke foretaget trombocyt funktionsundersøgelser. Det laveste trombocytalt i forløbet var 76×10^9 pr. l. S-kreatinin: 251 μ M (60-130) og S-carbamid: 23,3 mM (2,5-7,5). Ved debut af blødning var international normalized ratio 2,1 og APTT 62 s (25-36); begge parametre faldt efterfølgende. Øvrige koagulationsparametre var ikke væsentligt påvirkede.

Diskussion

Penicillininduceret blødning blev første gang rapporteret i 1970 [1], men i de seneste 10-15 år har der været publiceret meget lidt om fænomenet. Herhjemme afspejler det formentlig, at de antibiotika, der har den mest udtalte trombocytthæmmende effekt ikke har været anvendt ret meget. Det er dog værd at bemærke, at forbruget af piperacillin (sygehistorie 3) er stigende, og at dette præparat gives hyppigt til kirurgiske patienter.

Forlænget SBT er blevet rapporteret hos op til 70-73% [2, 4]

og alvorlig blødning hos 13% [2] af de patienter, der er blevet behandlet med betalactamantibiotika. I andre studier har man påvist, at årsagen er en hæmning af trombocyt funktionen [3-5]. Den nedsatte trombocyt funktion skyldes formentlig en uspecifik hæmning af trombocytens membranfunktion. Andre mekanismer gør sig imidlertid også gældende, herunder hæmning af tromboksansyntesen og hæmning på post receptor-niveau af den intracellulære stigning i calciumioner [5]. Erfaringer fra både in vitro- og in vivo-studier viser, at trombocyt hæmningen er dosisafhængig, og langt de fleste tilfælde af alvorlige blødninger er rapporteret hos patienter i højdosispenicillinbehandling eller hos patienter, der har nedsat nyrefunktion [3, 4]. Trombocyt funktionen kan være nedsat i op til 12 dage efter seponering af antibiotika [4], og i in vitro-studier er det vist, at hæmningen er irreversibel [5].

Selvom betalactamantibiotika-induceret blødningstendens er veldokumenteret, har det aldrig medført nogle generelle anbefalinger på området vedrørende forebyggelse og behandling. Årsagen er formentlig den, at de til dato mest anvendte trombocyt funktionstest (trombocyttaggregationstest og SBT) er uegnede til screening og har en ringe prædiktiv værdi. I den kliniske dagligdag er det imidlertid værd at huske på, at betalactamantibiotika kan være en mulig årsag til uafklaret blødning hos patienter med uræmi eller hos patienter, der er i behandling med store doser antibiotika.

Korrespondance til: *Martin Møllerup*, Kardiologisk Afdeling P, Amtssygehuset i Gentofte. DK-2900 Hellerup. E-mail: mame@gentoftehosp.kbhamt.dk

Antaget: 18. oktober 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Lurie A, Ogilvie M, Townsend R et al. Carbenicillin-induced coagulopathy. *Lancet* 1970;23;1:1114-5.
2. Fass RJ, Copelan EA, Brandt JT et al. Platelet-mediated bleeding caused by broad-spectrum penicillins. *J Infect Dis* 1987;155:1242-8.
3. Mehta P, Lawson D, Gross S et al. Comparative effects of mezlocillin and carbenicillin on platelet function and thromboxane generation in patients with cancer. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11:286-91.
4. Brown CH, Natelson EA, Bradshaw W et al. The hemostatic defect produced by carbenicillin. *N Engl J Med* 1974;291:265-70.
5. Burroughs SF, Johnson GJ. Beta-lactam antibiotic-induced platelet dysfunction: evidence for irreversible inhibition of platelet activation in vitro and in vivo after prolonged exposure to penicillin. *Blood* 1990;75:1473-80.