

- noma: experience with 234 consecutive procedures. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:1956-66.
14. Balch CM. The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results and controversies. *J Clin Oncol* 1988;6:163-72.
  15. Muller MGS, van Leeuwen M, van Diest PJ et al. No indication for performing sentinel node biopsy in melanoma patients with a Breslow thickness of less than 0.9 mm. *Melanoma Res* 2001;11:303-7.
  16. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996;224:255-66.
  17. Balch CM, Murad TM, Soong SJ et al. Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients. *Cancer* 1979;43: 883-8.
  18. Carlson GW, Murray DR, Greenlee R et al. Management of malignant melanoma of the head and neck using dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe-guided sentinel lymph node biopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:433-7.

# Akut normovolæmisk hæmodilution kombineret med fibrinolyseinhibition og brug af »cellsaver« under indsættelse af total hoftealloplastik

Bjarne L. Øberg, Anne Ø. Lauritsen, Henning S. Gravesen & Henrik Erichsen

## Resumé

**Introduktion:** Transfusion af homologt blod er ikke uden bivirkninger for recipienten. Homolog transfusion vides således at virke immunosupprimerende, og en øget infektionsrisiko må påregnes hos transfunderede operationspatienter. Formålet med dette studie var at belyse, om akut normovolæmisk hæmodilution kombineret med fibrinolyseinhibition og brug af *cellsaver* medførte mindre blodtab under indsættelse af total hoftealloplastik end anvendelse af *cellsaver* alene.

**Materiale og metoder:** I alt 145 patienter, som fik indsat total hoftealloplastik af samme kirurg, indgik i studiet. Hos 64 patienter (gruppe A) anvendtes kun *cellsaver*, mens denne teknik blev kombineret med akut normovolæmisk hæmodilution og indgift af tranexamsyre hos 81 patienter (gruppe B).

**Resultater:** Der var signifikant mindre blodtab og signifikant mindre behov for homolog transfusion i gruppe B end i gruppe A. Der blev ikke observeret betydende bivirkninger i forbindelse med blodtapningsproceduren eller indgiften af tranexamsyre.

**Diskussion:** Selv om autotransfusion ved hjælp af *cellsaver* er en effektiv blodbesparende procedure i forbindelse med indsættelse af total hoftealloplastik, viser denne undersøgelse, at yderligere reduktion af blodtab og homologt transfusionsbehov kan opnås ved kombination med akut normovolæmisk hæmodilution og medikamentel fibrinolyseinhibition.

Det har i mange år været kendt, at transfusion af homologt blod, dvs. blod fra en blodbank, ikke er uden bivirkninger for recipienten. Homolog transfusion vides således at virke immunosupprimerende [1], og en øget infektionsrisiko må påregnes hos transfunderede operationspatienter [2].

Endvidere har de senere års problemer med transfusionsoverførte virale infektioner (hepatitis B og C, hiv, cyto-

megalovirus og Epstein-Barr virus) øget interessen for blodbesparende procedurer i forbindelse med elektiv kirurgi [3]. Der er udviklet flere metoder til dette formål, bl.a. i forbindelse med indsættelse af total hoftealloplastik (THA), hvor de fleste patienter hidtil har haft behov for blodtransfusion, og vi har i flere år rutinemæssigt ved indsættelse af THA anvendt en *cellsaver*, som indgiver opslemmede, vaskede, koncentrerede og filtrerede per- og postoperativt tabte erythrocytter [4].

Akut normovolæmisk hæmodilution (ANH) er en relativ ny metode, som indebærer, at patienten umiddelbart før eller efter anæstesiens indledning tappes for blod. Blodtabet erstattes straks med et tilsvarende volumen kolloid, således at patienten holdes normovolæmisk under hele proceduren. Under det kirurgiske indgreb opbevares blodet på operationsstuen og transfunderes tilbage til patienten umiddelbart efter operationens afslutning [5].

En tredje mulighed for at reducere per- og postoperativ blødning er indgift af en fibrinolyseinhibitor såsom tranexamsyre, hvilket forekommer rationelt, idet al kirurgi medfører en forbigående aktivering af det fibrinolytiske system [6]. I nyere undersøgelser har man påvist, at en sådan medikamentel fibrinolyseinhibition kan reducere blodtabet og behovet for blodtransfusion både ved indsættelse af hofte- og knæalloplastik [7-9].

Det var nærværende arbejdes formål at undersøge, om ANH kombineret med fibrinolyseinhibition og brug af *cellsaver* medførte mindre blodtab under indsættelse af total hoftealloplastik end anvendelse af *cellsaver* alene.

## Materiale og metoder

Alle patienter, som fik indsat primær THA i 1996 og 1997, indgik i undersøgelsen. De blev alle opereret af samme kirurg

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

og med få undtagelser i spinalanæstesi. Protesevalg og operative procedure var ens i begge perioder. Alle patienter fik tromboseprofylakse med et lavmolekylært heparinpræparat, dalteparin.

I 1996 blev der som blodbesparende foranstaltning kun anvendt *cellsaver*, mens der i 1997 tillige blev foretaget ANH og fibrinolyseinhibition ved hjælp af tranexamsyre. *Cellsaveren* blev anvendt både per- og postoperativt.

De patienter, som fik foretaget ANH, blev umiddelbart efter anlæggelse af spinalanæstesi tappet for én eller to portioner blod a 450 ml. Kun én portion blev tappet, hvis patienterne var gamle (>80 år), havde hjertelidelse i anamnesen eller under tapningen af første portion blod fik blodtryksfald >20%. Hver portion blod blev erstattet med 500 ml hydroxyethylstivelse 6%. Det tappede blod blev opbevaret ved stuetemperatur på operationsstuen og tilbagetransfunderet til patienten, når hæmostasen var sikret hen mod operationens afslutning.

Absolutte kontraindikationer mod ANH var anæmi, koronarsygdom, kardial inkompensation, vanskeligt regulerbar hypertension, betydende obstruktiv eller restriktiv lungesygdom, nyreinsufficiens eller cirkulationsforstyrrelser i hjernen.

Tranexamsyre blev givet i en dosis af 10 mg/kg legemsvægt (dog maksimalt 1.000 mg) langsomt i.v. umiddelbart før operationens start. Tre timer efter blev samme dosis givet. Hvis der efter anden dosis var mere end 500 ml blødning i løbet af en time eller 1.000 ml blødning i løbet af fire timer, blev samme dosis givet igen. Patienterne blev ekg-monitoret under injektionerne.

For hver patient blev der registreret: alder, køn, tappet blodmængde, indgivet mængde hydroxyethylstivelse, mængde blod vasket i *cellsaver*, samlet blodtab og behov for homolog blodtransfusion.

### Statistik

Wilcoxon-Mann-Whitneys nonparametriske *two tailed*-test for uparrede grupper blev anvendt til at vurdere, hvorvidt alder, vasket blodvolumen, blodtab, indgivet mængde hydroxyethylstivelse og blod for kontrolgruppen og interventionsgruppen kunne antages at være ens eller at være forskellige. Der kunne ikke anvendes parametrisk test (dvs. Students t-test), da fordelingen af data i hver gruppe trods det store antal patienter jf.  $\chi^2$ -test er signifikant forskellige fra normalfordelingen.

Da antallet af patienter i både kontrol- og interventionsgruppen overstiger ti, kan den normale signifikanstabel for Wilcoxon-Mann-Whitney-testen ikke anvendes, hvorfor der i stedet er anvendt test af kontrolgruppens ranksum i normalfordelingen med middelværdi 4.672 og varians 63.072 [10]. Som statistisk signifikansniveau blev anvendt  $p < 0,05$ .

### Resultater

I undersøgelsen indgik der i alt 145 patienter, heraf 64 i kon-

Tabel 1. Blødningsregnskab. Mængde blod vasket i *cellsaver*, samlet blodtab, indgivet mængde hydroxyethylstivelse og SAG-M samt mængde prætappet blod i gruppe A og gruppe B: median og (range).

	Gruppe A (n=64) <i>Cellsaver</i> alene	Gruppe B (n=81) <i>Cellsaver</i> + ANH + tranexamsyre	p-værdi
Vasket blodvolumen (ml)	266 (0-671)	182 (0-571)	0,01
Blodtab (ml)	572 (300-1.500)	411 (150-1.200)	<0,00005
Givet hydroxyethylstivelse (ml)	664 (500-1.000)	952 (500-1.000)	<0,00005
Givet SAG-M (portioner)	1,0 (0-8)	0,45 (0-6)	0,0089
Prætappet (ml)	0	321 (0-500)	

trolgruppen (*cellsaver* alene) og 81 i undersøgelingsgruppen (*cellsaver* + ANH + tranexamsyre). Man afstod fra ANH hos 15 patienter på grund af én eller flere af de nævnte kontraindikationer.

Der var ingen signifikant forskel på de to grupper med hensyn til alder eller kønsfordeling, idet gennemsnitsalderen i kontrolgruppen var 74 år (36-88 år), i undersøgelingsgruppen 73 år (48-90 år). I begge grupper var der som forventet stor overvægt af kvinder, hhv. 70,1% og 74,1%.

Blødningsregnskabet fremgår af Tabel 1. Der var signifikant mindre blodtab og signifikant mindre behov for homolog transfusion i undersøgelingsgruppen end i kontrolgruppen. Som forventet blev der anvendt signifikant mere hydroxyethylstivelse i undersøgelingsgruppen end i kontrolgruppen. Der blev ikke observeret betydende bivirkninger i forbindelse med blodtappingsproceduren (blodtryksfald) eller indgiften af tranexamsyre (gastrointestinale gener og arytmier).

Merudgiften til blodtappingsposer og tranexamsyre i undersøgelingsgruppen androg 150-350 kroner.

### Diskussion

Selv om autotransfusion ved hjælp af *cellsaver* er en effektiv blodbesparende procedure i forbindelse med indsættelse af THA, viser denne undersøgelse, at yderligere reduktion af blodtab og homologt transfusionsbehov kan opnås ved kombination med ANH og medikamentel fibrinolyseinhibition.

Selv om patienternes gennemsnitsalder var høj, sås der ingen betydende bivirkninger eller komplikationer i forbindelse med hæmodilutionen. Dette kan skyldes de ret skrappe eksklusionskriterier, som til gengæld betød, at 15 patienter ikke blev prætappet. Den indgivne mængde hydroxyethylstivelse overskred hos ingen patienter den anbefalede maksimaldosis på 33 ml/kg legemsvægt.

Autotransfusion ved hjælp af *cellsaver* har i tidligere undersøgelser vist at kunne nedsætte forbruget af bankblod i forbindelse med indsættelse af THA [4, 11]. Ved optimal anvendelse kan 50% af det peroperativt og 70% af det postoperativt tabte

blod gives tilbage til patienten [12]. Det autotransfunderede blod har høj hæmoglobinkoncentration, høj hæmatokrit, normalt middelcellevolumen og normal 2,3-diphosphoglycerat (DPG)-koncentration. Kalium- og pH-værdierne er tæt på de fysiologiske [13].

I et prospektivt, randomiseret, dobbeltblindt studie påviste Janssens [7], at blodtabet ved indsættelse af THA kunne reduceres fra gennemsnitligt 1.943 ml til 1.446 ml ved anvendelse af medikamentel fibrinolyse-inhibition ( $p < 0,05$ ). I et svensk studie [9] medførte profylaktisk tranexamsyrebehandling reduktion af blodtabet ved indsættelse af knæalloplastik fra gennemsnitligt 1.410 ml til 730 ml ( $p < 0,001$ ). Tranexamsyre skal gives mindst to gange i det operative forløb jf. de ovenfor angivne retningslinjer, idet den kirurgisk (traumatisk) udløste aktivering af det fibrinolytiske system er bifasisk med en primært øget aktivitet i de første timer efterfulgt af en sekundær top efter ca. 24 timer [14]. Man har ikke kunnet påvise nogen øget risiko for tromboemboliske komplikationer til tranexamsyrebehandling, selv ikke hos patienter, som blev behandlet i flere dage eller uger. Dette skyldes muligvis, at den fibrinolytiske aktivitet i venevæggene ikke påvirkes af tranexamsyre [15].

Reduktionen i hæmatokrit i forbindelse med ANH har klare fordele i form af bedret mikrocirkulation, øget nyregennemblødning og optimeret iltransport, ligesom risikoen for postoperative tromboemboliske episoder mindskes, når ANH anvendes under indsættelse af THA [1].

Nogle Jehovas Vidner accepterer hæmodilution i forbindelse med kirurgi, hvor et stort blodtab kan forventes, og ANH vil ved disse operationer være et sikrere alternativ end volumenekspansion alene.

Også hos patienter med blodforligelighedsproblemer og hos patienter, som bør undgå bankblod (f.eks. organrecipenter), er teknikken velegnet [16].

Vi kan anbefale den anvendte teknik som en både billig og effektiv metode til reduktion af blodtabet og behovet for blodtransfusion i forbindelse med indsættelse af total hoftealloplastik.

### Summary

Bjarne L. Øberg, Anne Ø. Lauritsen,  
Henning S. Gravesen & Henrik Erichsen:

#### **Acute normovolemic hemodilution combined with inhibition of fibrinolysis and use of cell saver in total hip arthroplasty.**

Ugeskr Læger 2002;165: 2570-2.

**Introduction:** Transfusion with homologous blood is not without costs for the recipient: An increased risk of postoperative infections must be anticipated, and the risk of transfusion-transmitted viral infections is of growing concern. This has increased the interest for methods which can reduce the need for intraoperative blood transfusion. The goal of this study was to

determine if acute normovolemic hemodilution combined with fibrinolytic inhibition and the use of cell saver can reduce the need for homologous blood transfusion in total hip arthroplasty compared to the cellsaver technique alone.

**Material and methods:** 145 patients undergoing total hip arthroplasty in spinal anesthesia were included in the study. They were all operated by the same surgeon. In group A (N=64) *only* the cell saver was used, whereas in group B (N=81) it was *combined* with acute normovolemic hemodilution and use of the fibrinolytic inhibitor tranexamic acid.

**Results:** The total blood loss and the need for homologous blood transfusion were significantly smaller in group B than in group A.

**Discussion:** Although the cell saving technique is effective in total hip arthroplasty, this study demonstrates that a further reduction of blood loss and homologous blood transfusion can be achieved by combining the method with acute normovolemic hemodilution and pharmacological inhibition of fibrinolysis.

Reprints: Bjarne Øberg, Neuroanæstesiologisk Klinik 2091, H:S Rigshospitalet Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.

Antaget den 29. januar 2003.  
Erichsens Klinik, Charlottenlund.

### Litteratur

- Murphy P, Heal JM, Blumberg M. Infection or suspected infection after hip replacement surgery with autologous or homologous blood transfusions. *Transfusion* 1991;31:212-7.
- Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996;334:1685-90.
- Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM et al. Blodtransfusion øger den kirurgiske infektionsrisiko. *Ugeskr Læger* 1993;155:3263-6.
- Ernst C, Röck ND, Ahlquist SE et al. Intraoperativ autotransfusion. *Ugeskr Læger* 1993;155:4004-7.
- Stehling L, Zauder HL. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1991;31:857-68.
- Risberg B. The response of the fibrinolytic system in trauma. *Acta Chir Scand* 1985;151(suppl 522):245-71.
- Janssens M, Joris J, David JL et al. High-dose aprotinin reduces blood loss in patients undergoing total hip replacement surgery. *Anesthesiology* 1994;80: 23-9.
- Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M et al. Tranexamic acid (cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1995;74:534-7.
- Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1996;78-B:434-40.
- Siegel S, Castellan NJ. *Nonparametric Statistics*, 2nd edition. Singapore: McGraw-Hill International Editions, 1988:132.
- Elawad AA, Fredin H. Intraoperative autotransfusion in hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1992;63:367-8.
- Lorentz A, Reinhardt M, Andres FJ et al. Stellenwert der intra- und postoperativen Autotransfusion beim Austausch einer Hüftgelenkendoprothese. *Anaesthetist* 1989;38:1-9.
- McShane AJ, Power C, Jackson JF et al. Autotransfusion: quality of blood prepared with a red cell processing device. *Br J Anaesth* 1987;59:1035-9.
- Kluff C, Verheijen JH, Jie AF et al. The postoperative fibrinolytic shutdown: a rapidly reverting acute phase pattern for the fast-acting inhibitor of tissue-type plasminogen activator after trauma. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45: 605-10.
- Åstedt B, Liedholm P, Wingerup L. The effect of tranexamic acid on the fibrinolytic activity of vein walls. *Ann Chir Gynaecol* 1978;67:203-5.
- Rose D, Coutsoftides T. Intraoperative normovolemic hemodilution. *J Surg Res* 1981;31:375-81.