

# Perioperativ væsketerapi har indflydelse på koagulation, blodtab og komplikationer

Kirsten Cleemann Rasmussen, Tom Pedersen & Niels H. Secher

## STATUSARTIKEL

Anæstesi- og Operationsklinikken, Abdominalcentret, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2018;180:V06170498

Årsagerne til perioperativt blodtab er komorbiditet, præoperativ medicinering, kompleksiteten af det kirurgiske indgreb, den kirurgiske teknik og den perioperative hæmostatiske terapi. Med den perioperative væsketerapi søger man at vedligeholde vævets perfusion og dermed oxygenering. Behandlingen omfatter infusion af krystalloid, kolloid og/eller blodtransfusion, men den er ikke uden problemer. Et stort volumen infunderet krystalloid fordeles til vævet uden for karbannen med efterfølgende risiko for udvikling af ødem [1, 2]. Kolloider synes at påvirke blodets koagulationsevne [3-5] og kan medføre renale komplikationer [6], mens transfusion af blodkomponenter kan medføre alvorlige komplikationer [5, 7]. Strategien for perioperativ væskebehandling er derfor til debat [8-10]. På den ene side er traumer og kritisk blodtab årsag til mere end 50% af dødsfaldene på operationsstuen, og næsten halvdelen af disse patienter er koagulopatiske ved ankomsten [11]. På den anden side er transfusion af alloogene blodprodukter associeret med øget morbiditet, indlæggelsestid og mortalitet [12].

Formålet med denne artikel er at opdatere viden om perioperativ væsketerapi i relation til koagulation, blodtab og postoperative komplikationer på baggrund af en metaanalyse, der omfattede 32 randomiserede kontrollerede undersøgelser med 2.198 patienter, hvor man gennemgik elektive operationer med risiko for større blodtab i perioden 2000-2015 [13, 14]. Endelig

er resultater fra de nyeste randomiserede undersøgelser og oversigtsartikler medtaget [15, 16].

## PERIOPERATIV KOAGULATIONSKOMPETENCE

Perioperativ koagulationskompetence har betydning for transfusionsbehovet og synes at være prædiktor for såvel morbiditet som mortalitet [5, 7]. De syntetiske kolloider gelatine, dextran og hydroxyethylstivelse (HES) inducerer koagulopati, idet trombocytternes funktion og fibrinens polymerisationsgrad nedsættes in vitro [17]. Disse virkninger ses allerede efter infusion af 1.000 ml HES + natriumchlorid, og ved administration af dextran ses virkningen efter infusion af et mindre volumen [18].

Monitorering af koagulation har været baseret på analyser, hvor man påviste mangel på koagulationsfaktorer, men koagulopati kan vurderes med trombelastografi (TEG), som har været tilgængelig siden 1944. Resultaterne kan ses online på operationsstuen inden for 15 min, og TEG synes at være velegnet til identificering af koagulopati under operationer hos kritisk blødende patienter (Figur 1). Holcomb et al anvendte TEG-analyser hos næsten 2.000 traumepatienter og fandt behovet for blodkomponenttransfusion bedre afspejlet i den maksimale amplitude af koaglets styrke (TEG-MA) end ved de klassiske koagulationstest – vel vidende, at blodtransfusion forbliver en subjektiv afgørelse [19], og at reduktion i TEG-MA ikke nødvendigvis bør medføre anvendelse af blodprodukter. Således er det rapporteret, at behovet for blodtransfusion nedsættes, når den hæmostatiske terapi vejledes af TEG [12], og en *receiver operator characteristic*-kurve viser, at man må have mistanke om et kritisk blodtab (1,5 l), hvis TEG-MA falder 20%, dvs. til ca. 50 mm [13]. I andre undersøgelser har man dog ikke fundet evidens for *point of care*-monitorering med TEG [20].

Litteratur om kolloider og krystalloids effekt på koagulationskompetencen er ekstensiv, men ofte af ældre dato. Ved slutningen af kirurgisk intervention ses de laveste TEG-MA-værdier efter infusion af de syntetiske kolloider HES + natriumchlorid og dextran, mens ændring i koagulationen er minimal og næsten ens efter infusion af Ringers laktat og humant albumin 5%. Således reducerer humant albumin nok udviklingen og

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Perioperativt blodtab afhænger ikke alene af den kirurgiske intervention, men også af den valgte væsketerapi. De syntetiske kolloider hydroxyethylstivelse + natriumchlorid og dextran påvirker koagulationen og øger risikoen for blodtab og transfusionsbehov.
- ▶ Et stabilt centralt blodvolumen udtrykt ved koncentrationen af peptidhormonet plasma-proatrialt natriuretisk peptid kræver et beregnet væskeoverskud på ca. 2,5 l ved afslut-
- ningen af et kirurgiske indgreb med kritisk blodtab ( $> 1,5 \text{ l}$ ).
- ▶ Klinisk kontrollerede undersøgelser viser, at perioperativ blødning bør behandles med administration af krystalloid. Hvis det beregnede væskeoverskud nærmer sig 2 l, kan albumin tilføjes.
- ▶ Blodtransfusion kan anvendes ved hæmoglobinkoncentrationer under 4,5 mM, og/eller hvis den maksimale amplitude falder til under 50 mm ved trombelastografi.

styrken af koaglet, men i væsentlig mindre grad end de nævnte syntetiske kolloider [13].

I metaanalysen er blodets koagulationskompetence vurderet i et næsten ligeligt antal undersøgelser ved hjertekirurgiske, abdominalkirurgiske og ortopædikirurgiske indgreb [14]. Blodtabet varierede fra 0,2 til 1,0 l, antal inkluderede deltagere var 30-202, og TEG-MA varierede i en sådan grad, at heterogeniteten var høj (69%). Kun ét forsøg viste ikke nedsat koagulation efter infusion af HES + natriumchlorid [21]. Her blev koagulationen vurderet hos 34 patienter under kardiopulmonal bypassoperation, hvor forsøgets design ikke synes at forklare det enkeltstående resultat. En tredjedel af studierne var støttet af medicinalindustrien [14]. I de fleste undersøgelser i metaanalysen konkluderede man, at administration af syntetiske kolloider inklusive HES + natriumchlorid nedsatte blodets koagulationsevne i forhold til krystalloid infusion [14]. I et Cochrane-review fra 2012 fandt man dog ikke evidens for, at et kolloid frem for et andet var mere effektivt eller sikkert hos kirurgiske patienter, når endepunkterne var transfusionsbehov, bivirkninger og død [8].

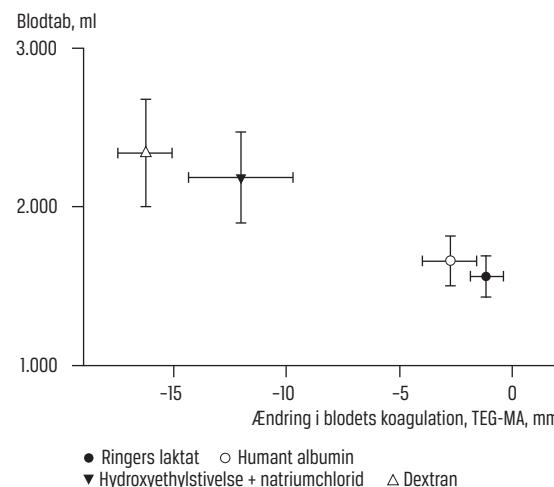
### PERIOPERATIVT BLODTAB

Der er større blodtab efter infusion af HES-produkter end efter infusion af krystalloid [13]. Analyse af undersøgelserne af det nyeste HES-produkt, HES 130/0,4, Voluven, viser fortsat større blodtab efter administration end efter Ringers laktat [14]. I enkelte undersøgelser har man fundet øget blodtab efter administration af krystalloid. Tre af disse fem studier blev udført ved kardiale bypassoperationer med væsentligt forskelligt design, bl.a. *off pump* og *on pump* [14]. Ved anvendelse af *on pump*-hjertekirurgi initieres en inflammatorisk proces, der kan påvirke effekten af den valgte væsketerapi [6]. I de to andre undersøgelser har man sammenholdt infusion af albumin med infusion af krystalloid, og i begge fandt man minimalt øget blodtab efter administration af albumin [22, 23].

Advanced Trauma Life Support anbefaler, at blodtab i klasse I-II behandles med infusion af krystalloid, mens blodtab i klasse III-IV (over 1,5 l) behandles med infusion af både krystalloid og blodtransfusion [24]. Perioperativ hæmoragi tiltog, når der blev givet HES + natriumchlorid og dextran i stedet for Ringers laktat, og flere patienter i disse kolloidgrupper havde et kritisk blodtab, der defineres som et blodtab over 1,5 l, og hvor transporten af ilt er påvirket [13, 25].

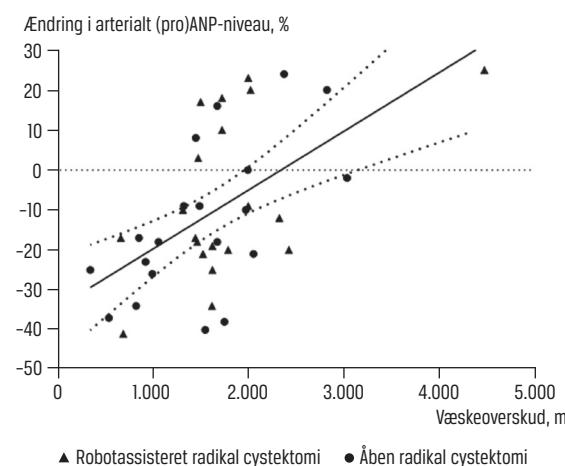
Administration af HES-produkter sammenlignet med administration af krystalloid resulterer i et ca. 5% øget blodtab og et ca. 10% øget blodtab ved infusion af HES over for albumin [13]. Disse undersøgelser er i høj grad ensartede, idet heterogeniteten er 39%.

 FIGUR 1



Blødning i relation til koagulation ved slutningen af en kirurgisk intervention. Ændringer i blodets koagulationsevne er udtrykt ved maksimal amplitude ved trombelastografi (TEG-MA). Patienterne er behandlet med enten hydroxyethylstivelse 130/0,4, dextran, human albumin 5% eller Ringers laktat [13]. Data er mean og standard error of the mean,  $p < 0,02$ .

 FIGUR 2



Plasma-proatrialt natriuretisk peptid ((pro) ANP)-niveau relateret til væskebalancen. Ændringer i plasma-(pro) ANP-niveauet ved robotassisteret radikal cystektomi eller åben radikal cystektomi,  $r = 0,561$  (spændvidde: 0,302-0,740),  $p = 0,001$ . Den horisontale brudte linje indikerer stabilt plasma-(pro)ANP-niveau [13]. Regressionslinjer er vist med 95% konfidens-interval.

### PERIOPERATIV VÆSKEBALANCE, DET CENTRALE

#### BLODVOLUMEN OG PLASMA-PROTRIALT

#### NATRIURETISK PEPTID

I løbet af ti år er der publiceret mere end 100 systematiske review om perioperativ transfusionsstrategi [10], hvilket tyder på, at individualiseret *goal directed*-volumenterapi er en nøgle til reduktion af den humane og økonomiske byrde, der følger med postoperative komplikationer [26]. I en multicenterundersøgelse anføres det, at »restriktiv« perioperativ væsketerapi reducerer komplikationerne efter kolorektale resektioner, men liberal vs. restriktiv perioperativ væsketerapi er ikke veldefineret [27].

Ringers laktat eksanderede blodvolumenet med hele 60% ved kontinuerlig infusion under transuretral resektion af prostata, men der er kun svag evidens for, at administration af væske kan inducere frigørelse af

peptider, der er store nok til at ændre kinetikken ved at afstøde det endoteliale glycocalyxlag [25]. Den beregnede væskebalance ved afslutningen af et kirurgisk indgreb med kritisk blodtab kan være positiv med 2,0 l efter administration af Ringers laktat mod kun 1,2 l efter infusion af et syntetisk kolloid. Således har flere patienter, der er blevet behandlet med Ringers laktat, en positiv væskebalance på over 2 l [13].

Plasma-proatrialt natriuretisk peptid ((pro)ANP), er et polypeptidhormon i humant atrialt væv og frigøres ved distension af atriet, uafhængigt af det centrale venøse tryk. En stigning i plasma-(pro)ANP-niveauet reflekterer derfor intravaskulær volumenekspansion, og modsat indikerer et fald i plasma-(pro)ANP-niveauet et reduceret centralt blodvolumen [28]. Plasma-(pro)ANP-niveauet er associeret med det perioperative blodtab,  $r = -0,475$  (spændvidde: -0,632 til -0,101),  $p = 0,002$  og med væskebalancen  $r = 0,561$  (spændvidde: 0,302-0,740),  $p = 0,001$  [13] (**Figur 2**). Disse resultater indikerer, at et stabilt plasma (pro)ANP kræver et skematisk beregnet væskeoverskud på ca. 2,5 l ved afslutning af en kirurgisk intervention [29, 30].

### PERIOPERATIVE KOMPLIKATIONER

Patienter, der blev behandlet med en ikkesyntetisk intravenøst givet væske, albumin eller Ringers laktat, under en operation, havde hyppigere et ukompliceret postoperativt forløb end patienter, der blev behandlet med syntetiske intravenøst givet væsker, HES + natriumchlorid eller macrodex – 43% mod 19% [13]. Omvendt var 70% af de patienter, som blev reopererer pga. anastomoselækage, blevet behandlet med infusion af Ringers laktat under den primære operation. Hvis patienten ved indgrebets afslutning havde et beregnet væskeoverskud på < 2 l, var hyppigheden af operationskrævende lækage 4% mod 22% hos patienter, hvor det beregnede væskeoverskud var mere end 2 l [13]. Den perioperative væsketerapi havde dog ingen relation til længden af hospitalsopholdet. I litteraturen er data, hvor man identificerer forskelle i komplikationer (mortalitet, liggetid, infektioner, akut nyrepåvirkning samt nyretransplantation) relateret til perioperativt administreret krystalloid eller kolloid, insufficierte [6].

### DISKUSSION OG KONKLUSION

Rationalet for væskebehandling med kolloid eller krystalloid under operationer er komplekst. Her adresseres den væsketerapi, der er mest velegnet til kirurgisk intervention med kritisk blodtab. De ældre HES-produkter som f.eks. pentastarch og tetrastarch påvirker nyrefunktionen og blodets koagulation, men en metaanalyse har vist, at det senest udviklede produkt, HES 130/0.4, Voluven, også i højere grad ned sætter blodets koagulationsevne og øger blodtabet peroperativt end krystalloid [14]. Desuden kan man bedre vedligeholde

plasmavolumenet med albumin end med HES + natriumchlorid [15]. I en nyere metaanalyse, hvis endepunkter var mortalitet og nyrepåvirkning, kunne der dog ikke anføres generelle restriktioner for anvendelse af kolloider [16]. Det er bekymrende, at et væskeoverskud på mere end 2 l synes at være relateret til postoperative komplikationer [13]. Det er derfor ikke hensigtsmæssigt at basere væsketerapi udelukkende på administration af krystalloid ved kirurgiske indgreb med kritisk blodtab. Infusion af et kolloid er nødvendig for ikke at udsætte patienten for postoperative komplikationer i relation til væskeoverskud. Ved valg af kolloid synes administration af albumin at være »sikker«, men hvis HES + natriumchlorid foretrækkes af f.eks. økonomiske grunde, bør administrationen være mindre end 1 l [18]. Blodtransfusion kan anvendes ved hæmoglobinkoncentration under 4,5 mM, og/eller hvis den maksimale amplitude ved trombelastografi falder 20%, dvs. til ca. 50 mm.

### SUMMARY

Kirsten Cleemann Rasmussen, Tom Pedersen & Niels H. Secher: Perioperative fluid therapy influences coagulation, blood loss and post-operative complications  
Ugeskr Læger 2018;180:V06170498

Literature on fluid therapy for surgery is updated in regard to coagulation, blood loss and post-operative complications. Haemorrhage depends on the surgical intervention but also on the chosen fluid therapy with artificial colloids affecting coagulation competence and in turn the blood loss. Furthermore, a stable central blood volume as indicated by plasma pro-atrial natriuretic peptide requires a calculated fluid surplus by approximately 2.5 l. Randomized controlled trials recommend haemorrhage to be treated by administration of a crystalloid; however, if the calculated excess of fluid approaches 2 l, albumin may be added.

**KORRESPONDANCE:** Kirsten Cleemann Rasmussen.

E-mail: dockcr@yahoo.com

**ANTAGET:** 5. oktober 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 21. maj 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Navickis RJ, Haynes GR, Wilkes MM. Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:223-30.
2. Zaar M, Lauritzen B, Secher NH et al. Initial administration of hydroxyethyl starch vs. lactated Ringer after liver trauma in the pig. *Br J Anaesth* 2009;102:221-6.
3. Roberts I, Blackhall K, Alderson P et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD001208.
4. Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al. SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
5. Johansson PI, Ostrowski SR, Secher NH. Management of major blood loss: an update. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:1039-49.
6. Raiman M, Mitchell CG, Biccard BM et al. Comparison of hydroxyethyl starch colloids with crystalloids for surgical patients. *Eur J Anaesthet* 2016;33:42-8.
7. Johansson PI, Stensballe J. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang* 2009;96:111-8.

8. Bunn F, Trivedi D. Colloid solutions for fluid resuscitation. Cochrane Database Syst Rev 2012;7:CD001319.
9. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2:CD000567.
10. Kelleher MC, Buggy DJ. Pendulum swings again: crystalloid or colloid fluid therapy? Br J Anaesth 2014;113:335-7.
11. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J et al. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. J Trauma 2008;64:1177-82.
12. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013;30:270-382.
13. Rasmussen KC. Effect of perioperative colloid and crystalloid fluid therapy on coagulation competence, haemorrhage and outcome. Dan Med J 2016;63(9):B5281.
14. Rasmussen KC, Secher NH, Pedersen T. Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence and outcome. Medicine (Baltimore) 2016;95:e4498.
15. Zazzeron L, Gattinoni L, Cairini P. Role of albumin, starches and gelatins versus crystalloids in volume resuscitation of critically ill patients. Curr Opin Crit Care 2016;22:428-36.
16. Qureshi SH, Rizvi SI, Patel NN et al. Meta-analysis of colloids versus crystalloids in critically ill, trauma and surgical patients. Br J Surg 2016;103:14-26.
17. Jensen MS, Larsen OH, Christiansen K et al. Platelet activation and aggregation: the importance of thrombin activity - a laboratory model. Haemophilia 2013;19:403-8.
18. Petroianu GA, Liu J, Maleck WH et al. The effect of in vitro hemodilution with gelatin, dextran, hydroxyethyl starch, or Ringer's solution on thrombelastograph. Anesth Analg 2000;90:795-800.
19. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML et al. Admission rapid thromboelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. Ann Surg 2012;256:476-86.
20. Afshari A, Wikkelso A, Brok J et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2011;3:CD007871.
21. Schramko A, Suojaranta-Ylinen R, Niemi T et al. The use of balanced HES 130/0.42 during complex cardiac surgery; effect on blood coagulation and fluid balance: a randomized controlled trial. Perfusion 2015;30:224-32.
22. Rasmussen KC, Højskov M, Johansson PI et al. Impact of albumin on coagulation competence and hemorrhage during major surgery. Medicine 2016;95:e2720.
23. Shkirtladze K, Base EM, Lassnigg A et al. Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6%, and Ringer's lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery. Br J Anaesth 2013; 112:255-64.
24. American College of Surgeons. Advanced Trauma Life Support for Doctors (ATLS). Sixth Ed. St Chair, 1997:89-124.
25. Hahn RG. Must hypervolaemia be avoided? Anaesthesiol Intensive Ther 2015;47:449-56.
26. Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH et al. Monitoring of intraoperative fluid administration by individualized goal-directed therapy. Acta Anaesthesiol Scand 2007;51:331-40.
27. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens. Ann Surg 2003;238:641-8.
28. Schütten HJ, Kamp-Jensen M, Nielsen SL et al. Inverse relation between central venous pressure and the plasma concentration of atrial natriuretic peptide during positive-pressure breathing. Acta Physiol Scand 1990;139:389-90.
29. Rasmussen KC, Højskov M, Ruhnau B et al. Plasma pro-atrial natriuretic peptide to indicate fluid balance during cystectomy: a prospective observational study. BMJ Open 2016;6:e010323.
30. Strandby RB, Ambrus R, Secher NH et al. Plasma pro-atrial natriuretic peptide to estimate fluid balance during open and robot-assisted esophagectomy: a prospective observational study. BMC Anesthesiology 2017;17:20.