

VEJLEDNING OM TRANFUSIONSMEDICINSK BEHANDLING OG MONITORERING AF BLØDENDE PATIENTER

BEHANDLINGSVEJLEDNING

VERSION 3.0 (ENDELIG), FEBRUAR 2019.

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi ønsker at give en opdateret vejledning for transfusionsmedicinsk behandling og monitorering af blødende patienter med blodprodukter og brug af hæmostatiske lægemidler.

Det overordnede mål er, at sikre optimal og rationel anvendelse af blodprodukter, samt at nedsætte mortalitet og morbiditet som følge af blødningskoagulopati.

Følgende faglige selskaber har bidraget til og støtter vejledningen: Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Thoraxkirurgisk Selskab, Dansk Ortopædisk Selskab, Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin.

For litteraturgennemgang henvises til baggrundsnotatet, der kan findes på DSKI's hjemmeside – <http://www.dski.dk>



DSKI
Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

Anvendelse af ES kan på baggrund af en individuel klinisk vurdering overvejes, når:

Hb. < 5,6 mmol/l ved samtidig

- Livstruende blødning (præget af kredsløbssvigt).
- Akut Koronart Syndrom (AKS) i iskæmisk fase.

Hb. < 4,7 mmol/l og samtidig

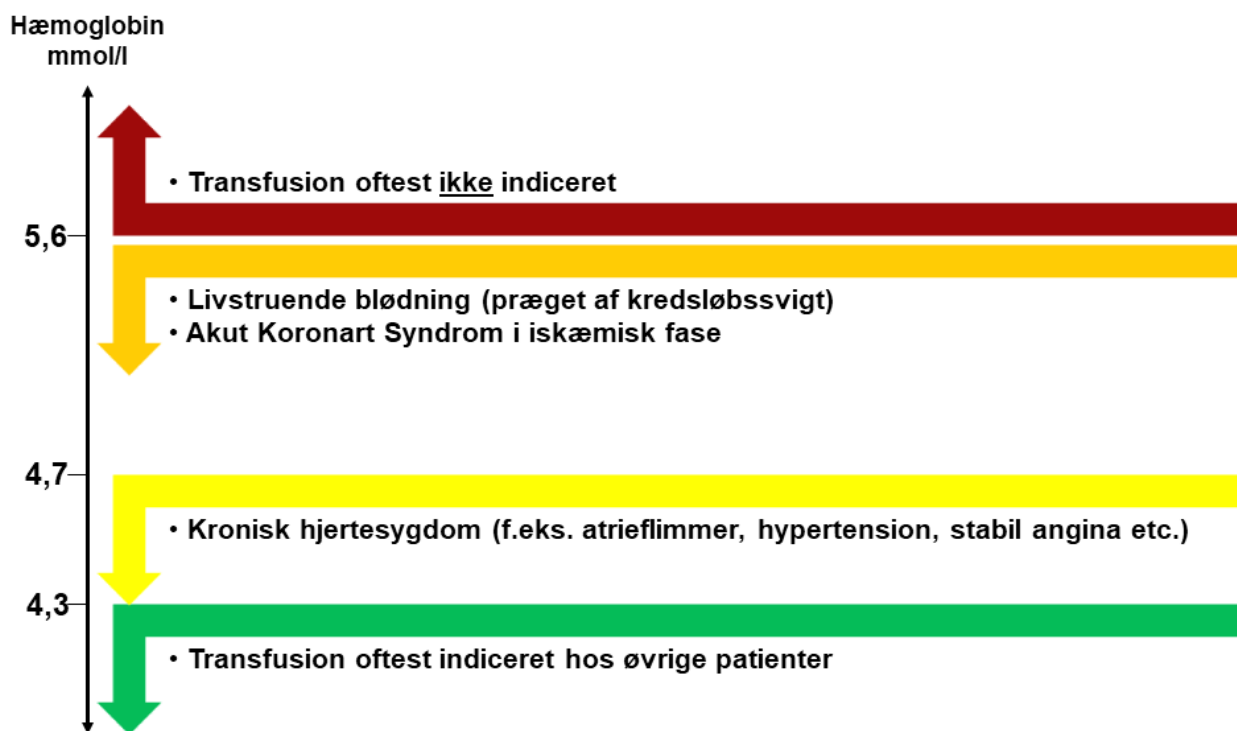
- Kronisk hjertesygdom.

Hb. < 4,3 mmol/l og/eller symptomer på anæmi, der ikke responderer på væskebehandling

- Til alle øvrige patienter. Herunder også til patienter med akut kontrollabel blødning eksemplificeret ved f.eks. akut øvre gastrointestinal blødning.

Erythrocyttransfusion?

Overvejes på baggrund af en klinisk vurdering → mål hæmoglobin!



Figur 2. Illustration af hvornår transfusion med ES overvejes.

BEHANDLINGSANBEFALING 2 - BEHANDLING AF KONTROLLABEL BLØDNING

Behandling af kontrollabel blødning med plasma, TK og hæmostatiske lægemidler baseres på TEG®/ROTEM® analyse med det mål at opnå normal hæmostase vurderet ved TEG®/ROTEM® i blødningsfasen.

TEG® BEHANDLINGSALGORITME VED BLØDNING

Som standard opsættes almindelig TEG-analyse. Ved mistanke om heparinisering (eventuelt endogen) også 'hepTEG'. Hos udvalgte patientgrupper, hvor der erfaringsmæssigt forekommer fibrinogenmangel – f.eks. større blødninger, blødning fra uro-genitalområdet, efter anvendelse af hjerte-lunge-maskine/ECMO eller ved post-partumblødninger – bør der ligeledes analyseres 'funktional fibrinogen' (FF).

TEG-BEHANDLINGSALGORITME VED BLØDNING			
Variabel	Måling	Koagulopati	Behandling
R	9-14 min	Koagulationsfaktorer ↓	Plasma 20 ml/kg
R	>14 min	Koagulationsfaktorer ↓↓	Plasma 30 ml/kg eller cryopræcipitatpool 5 ml/kg
FF _{MA}	<14 mm	Fibrinogen ↓	Cryopræcipitatpool 2-5 ml/kg eller fibrinogenkonc. 20-40 mg/kg
MA	45-49 mm	Trombocytter ↓	1 TK eller TK 5 ml/kg
MA	<45 mm	Trombocytter ↓↓	2 TK eller TK 10 ml/kg
Ly30	>4%	Primær hyperfibrinolyse	TXA 1-2 g IV eller 10-20 mg/kg
Diff. R	hepTEG - TEG R >2 min	Heparinisering	Protaminsulfat 25-50 mg eller Plasma 10-20 ml/kg

FF_{MA}= Funktionel fibrinogen MA; TXA= Tranexamsyre.

Normalområder: R 3-9 min, FF_{MA} 14-27 mm, angle 55-75 grader, MA 51-69 mm og Ly30<4%.

ROTEM® BEHANDLINGSALGORITME VED BLØDNING

Som standard opsættes tre kanaler: EXTEM, INTEM og FIBTEM. Sidste kanal kan anvendes til HEPTEM eller APTEM afhængig af den kliniske situation.

ROTEM-BEHANDLINGSALGORITME VED BLØDNING			
Parameter	Værdi	Koagulopati	Behandling
ExTEM CT	> 80 sek.	Koagulationsfaktorer ↓	Plasma 15-25 ml/kg
InTEM CT	> 200 sek.	Koagulationsfaktorer ↓	Plasma 15-25 ml/kg eller cryopræcipitatpool 5 ml/kg
ExTEM A ₁₀	<42 mm og FibTEM ≥ 10mm*	Trombocytter ↓	1 TK eller 5 ml/kg
ExTEM A ₁₀	< 35 mm	Trombocytter ↓↓	2 TK eller 10 ml/kg
FibTEM A ₁₀	6-9 mm	Fibrinogen ↓	Cryopræcipitatpool 2-3 ml/kg eller fibrinogenkonc. 15 mg/kg
FibTEM A ₁₀	3-6 mm	Fibrinogen ↓↓	Cryopræcipitatpool 4-5 ml/kg eller fibrinogenkonc. 25 mg/kg
FibTEM A ₁₀	0-3 mm	Fibrinogen ↓↓↓	Cryopræcipitatpool 6-7 ml/kg eller fibrinogenkonc. 40 mg/kg
ExTEM Li 30	< 94 %	Hyperfibrinolyse	TXA 1-2 g i.v. eller 10-20 mg/kg
InTEM CT / HepTEM CT	> 1,25	Heparinisering	Protaminsulfat 25-50 mg i.v. eller Plasma 10-20 ml/kg

TXA=tranexamsyre.

Normalområder: CT_{EXTEM} 38-79s, CT_{INTEM} 100-240s, CT_{HEPTEM} 100-240s, A10_{EXTEM} 43-65mm, MCF_{EXTEM} 50-72mm, Funktionelt fibrinogen A10_{FIBTEM} 7-23 mm, LI30 94-100%

* Lav fibrinogen medfører nedsat A10 (MCF) i ExTEM, hvorfor direkte tolkning på trombocytopeni kun sikkert kan anvendes ved normal fibrinogen.

BEHANDLING AF KONTROLLABEL BLØDNING, NÅR TEG®/ROTEM® IKKE ER TILGÆNGELIG:

Ved pågående blødning sikres balanceret blodkomponentterapi fx efter 4-10 princippet, dvs. at der efter transfusion af 4 ES suppleres med plasma og efter 10 transfusioner af ES/plasma i alt suppleres med TK. I de tilfælde hvor en kontrollabel blødningstilstand ændrer sig og bliver livstruende, skiftes der straks til balanceret blodkomponentterapi.

Det anbefales i blødningsfasen løbende at analysere:

- **Trombocytal** (mål 80-100 mia/l, ellers gives trombocyttransfusion 5-10 ml/kg),
- **Fibrinogen** (mål > 6 mikromol/l (=2 g/l) , ellers cryopræcipitatpool 3-5 ml/kg eller fibrinogenkoncentrat 25 mg/kg), og
- **Hæmoglobinkonc.** (mål i henhold til ovenstående afsnit om ES), indtil blødningskontrol er opnået.
- Monitorering med **APTT** og **PT/INR** kan overvejes, dog er den kliniske nytteværdi i blødende patienter begrænset.

Tranexamsyre anbefales rutinemæssigt til alle patienter, der gennemgår blødende kirurgi, uafhængigt af strategi, TEG®/ROTEM® styret eller ej, f.eks. ortopædkirurgi, traumekirurgi, gynækologisk-obstetrisk kirurgi, hjertekirurgi med brug af hjerte-lunge-maskine, leverkirurgi- samt levertransplantation. I forbindelse med ortopædkirurgi og høj risiko for blødning anbefales at første dosis gives 30 min før kirurgistart.

Tranexamsyre er relativt kontraindiceret hos patienter med svær sepsis / septisk shock og hos patienter med øget trombosetendens eller pågående tromboseproces.

BEHANDLINGSANBEFALING 3 - LIVSTRUENDE BLØDNING

Behandlingsmål er at opnå Hb. niveau på 5,0-6,0 mmol/l samt normal hæmostase evalueret ved TEG®/ROTEM®

Det anbefales, at:

- Starte balanceret blodkomponentterapi med plasma, TK og ES, i form af "transfusionspakker", fra den tidligste fase (senest med opstart inden for 15 min. jf. Sundhedsstyrelsen retningslinje 2018) og fortsætte, indtil blødningen kontrolleres.
- En transfusionspakke indeholder ES, plasma og TK i et forhold, der er tilnærmelsesvis ækvivalent til fuldblod – det konkrete forhold kan variere mellem regioner og vil afhænge af fremstillingsproceduren af blodprodukter i den lokale blodbank. Ved børn anvendes bolus 10 ml blodkomponenter/kg fordelt på 4 ml/kg ES, 4 ml/kg plasma og 2 ml/kg TK gentaget efter volumenbehov.
- ES transfunderes for at opretholde et Hb. niveau på omtrent 5,0-6,0 mmol/l for at optimere hæmostasen (dette Hb. niveau sikrer, at trombocytterne kan marginaliseres til karvæggen).
- Der anvendes krystalloider i mindst mulig mængde som volumenterapi i ventetiden på blodprodukter.
- Der afstås fra behandling med syntetiske kolloider.
- Gentagne doser tranexamsyre overvejes i henhold til monitorering og klinisk tilstand, f.eks. i henhold til CRASH-2 (1 g bolus + 1 g infusion over 8 timer) . Børn <12 år: Bolus 15 mg/kg (max 1g) i.v. herefter infusion 2 mg/kg/time eller 15mg/kg per mistet blodvolumen) . Behandling med TXA seponeres, når blødningen er ophørt.

Da det ikke på alle lokaliteter er logistisk muligt at udlevere optøet/frisk plasma inden for de anbefalede 15 min., kan plasma i den første transfusionspakke erstattes med enten én (ca. 100 ml) cryopræcipitatpool eller fire Lyoplas (4 x 200 ml) eller en kombination af Protrombinkomplekxkoncentrat (PCC, 25 IE/kg) + fibrinogenkoncentrat (15-25 mg/kg) i ventetiden på optøet plasma.

MONITORERING MED TEG®/ROTEM® VED LIVSTRUENDE BLØDNING

Patienterne transfunderes balanceret med transfusionspakker og tranexamsyre som ovenfor anført, og der udføres TEG®/ROTEM® snarest muligt og derefter 15 – 30 min. efter hver hæmostatiske intervention - hvis muligt - indtil kontrol af blødningen er opnået. Samtidig analyseres Hb. Ved livstruende blødning skal der *ikke* afventes resultat af TEG®/ROTEM® før der påbegyndes transfusion med plasma, TK og evt. hæmostatiske lægemidler.

MONITORERING VED LIVSTRUENDE BLØDNING NÅR TEG®/ROTEM® IKKE ER TIL RÅDIGHED

Patienterne transfunderes balanceret med transfusionspakker og tranexamsyre som ovenfor anført. Når TEG®/ROTEM® ikke er til rådighed, anbefales løbende analyse af trombocytaltal (mål 80-100 mia/l ellers øges dosis af trombocyttransfusion), fibrinogen (mål >6 mikromol/l ellers suppleres med cryopræcipitatpool 3-5 ml/kg eller fibrinogenkoncentrat 25 mg/kg) og Hb. (i henhold til retningslinjer angivet ovenfor) indtil hæmostase er opnået. Monitorering med APTT og PT/INR kan overvejes, dog er den kliniske nytteværdi i blødende patienter meget begrænset.

LIVSTRUENDE BLØDNING HOS PATIENTER I ANTITROMBOTISK BEHANDLING

Flere potente koagulationshæmmende lægemidler er inden for de seneste år blevet introduceret, herunder præparater der hæmmer koagulationsfaktor X – rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®), edoxaban (Lixiana®) eller de direkte trombinhæmmere – dabigatran (Pradaxa®), bivalirudin®, argatroban (Novastan®). Herudover ses der en øget brug af de potente trombocythæmmere – ticagrelor (Brilique®), cangrelor (Kengrexal®) og prasugrel (Effient®).

Når patienter i behandling med disse præparater udvikler alvorlig eller livstruende blødning anbefales, at den tidligere skitserede strategi med transfusionspakker følges indtil kirurgisk blødningskontrol er opnået. For hvert blodvolumen der substitueres med disse pakker, reduceres koncentrationen af lægemidlerne med 25-50 % (afhængigt af distributionsvolumen). Normal hæmostase kan forventes senest, når 3-4 blodvolumina er erstattet. Undtaget herfra er dabigatran, som har et stort fordelingsvolumen (ca. 60-80 liter), hvilket forlænger effekten yderligere.

Fagudvalget for antitrombotika, Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS), Danske Regioner, er i januar 2016 udkommet med en vejledning: Blødning under antitrombotisk behandling. Bilag til RADS-vejledninger om antitrombotisk behandling, se link

RADS (http://www.regioner.dk/media/1841/bloedningsbilag-januar-2016-230690_1.pdf)

Her gennemgås systematisk hvordan mild, moderat, alvorlig og livstruende blødning hos patienter i forskellige type koagulationshæmmende og trombocythæmmende behandling monitoreres, behandles og evt. reverteres, hvorfor der henvises til dette dokument.