

Volumeresuscitatie

Transfusiebeleid

Prof. Dr. Marc Sabbe
Dienst Urgentiegeneeskunde
Spoedgevallendienst
UZ Gasthuisberg - KULeuven

Welke vragen ?

■ **Vocht:**

- Acuut of chronisch tekort – teveel?
- In welk compartiment (IV, ECV, ICV)?
- Hoeveel?

■ **Caloriebehoefte:**

- Basale behoefte
- Extra behoefte door aandoening?
- Reserve en inname

Welke vragen ?

■ **Behoefte aan:**

- Oligoelementen
- Ionen
- Vitamines

■ **Behoefte aan:**

- RBC
- Bloedplaatjes

Transfusie

■ Bloedbank problemen:

- Toevoegen anticoagulans – bewaarmiddel (citraat – fosfaat – dextrose – adenine) = levensduur RBC: 35 dagen
 - Afkoelen
- ⇒ *Storage lesions door voortdurend metabolisme*
- ⇒ pH daalt (<> citraat)
 - ⇒ 2,3 DPG daalt
 - ⇒ lekkage K⁺ uit cel (cave: neonatus, NI)

Transfusie

■ Modaliteiten

- Packed cells
 - Totaal bloedvolume = 75 ml/kg
 - 1 unit = stijging 1 g/dl Hb
 - Compatiebel met NaCl 0,9 %, niet met hypo- of hypertoon
- FFP
 - ABO compatiebel
 - Tekort stollingsfactoren
 - Antagoniseren coumarine (5-8 ml/kg)

Transfusie

■ Modaliteiten

- bloedplaatjes
 - Geen cross-matching
 - Rh neg aan Rh neg
 - 1 unit = stijging van 5000/mm³

Transfusie: verwickelingen

■ *Immuun gemedieerde: acuut*

- Intravasc. hemolyse tgv ABO incompatibiliteit
 - Allergische reactie
 - Haemoglobinemie & urine
 - Acute tubulus necrose
 - DIC
- R/ - stop transfusie & wisselen leidingen
 - vocht ifv diurese
 - corticoiden = ?

Transfusie: verwickelingen

■ *Immuun gemedieerde: acuut*

- Gestegen lichaamstemperatuur
 - Antileukocyten & plaatjes antistoffen
 - Bij veelvuldige transfusie
 - R/ leucocyten-arm
- Allergische reactie met urticaria tot anafylaxis
 - Antistoffen tegen plasmaproteïnen donor
- Transfusie gerelateerde acute lung injury = ARDS
 - Transfusie van WBC antistoffen (leukoagglutinines) die reageren met WBC van receptor

Transfusie: verwickelingen

■ *Immuun gemedieerde: laattijdig*

- Extravasculaire hemolytische transfusie reactie
 - Tegen non A of B
- Graft versus host
 - Lymfocyten van donor vallen BM receptor aan (leukemie of lymfoom patiënten)

Transfusie: verwickelingen

- ***Niet immuun gemedieerde: acuut***
 - Overvulling
 - Bacteriële contaminatie (zeldzaam)
 - Versinia enterocolitica bij RBC transfusie
 - Staph. Aureus bij bloedplaatjes transfusie
 - GEEN haemoglobinemie of -urie
 - Hypocalcemie, hyperkaliëmie, acidose, hypothermie
 - Microembolen en coagulopathie

Transfusie: verwickelingen

- ***Niet immuun gemedieerde: chronisch***
 - Transmission-transmitted virus infectie
 - Hepatitis A: 1/1.000.000
 - Hepatitis B: 1/ 30.000 tot 250.000
 - Hepatitis C: 1/30.000 tot 150.000
 - HIV: 1/200.000 tot 2.000.000
 - CMV
 - Hemosiderosis (hart & lever)

Hypovolemie

- **Veroorzaakt door:**
 - **Bloedverlies** (trauma, heelkunde, GI,...)
 - **Vochtverlies** (brandwonden, deshydratie,...)
 - Vasodilatatie
 - Capillair lek
 - Beademing,...

Welke vragen bij hypovolemie ?

- Wanneer vochtbeleid starten?
- Welk soort vocht?
- Hoeveel vocht?
- Wat is het juiste eindpunt?
- Welke parameters volgen?

A never ending story?

Crystalloïden vs colloïden: meta-analyses

- Velanovich (1989) & Bisonni et al (1991)
 - Geen info over soorten vloeistoffen & andere parameters
 - Colloïden = stijging mortaliteit
- = Historische waarde

Crystalloïden vs colloïden: meta-analyses 1998

- Schierhout & Roberts
- Cochrane injuïres group albumin reviewers
 - Goede methode – beperkt aantal – lage mortaliteits ratio 's
- Conclusie: *colloïden uitsluitend voor RCT*

Crystalloiden vs colloiden: meta-analyses 1999

- Choi et al.
 - Algemeen: geen verschil in mortaliteit, longoedeem of LOS
 - Trend naar gestegen mortaliteit colloiden
 - Trauma: significante stijging mortaliteit colloiden

- Conclusie:
"No justification to ban the use of colloids"

Crystalloiden vs colloiden: meta-analyses (2001)

- Wilkes & Navickis
 - Albumine vs crystalloiden bij kritiek zieken
 - 3504 patiënten en 525 doden
 - GEEN verschil – trend in voordeel albumine

- *Trend ten nadele van albumine voor trauma en zware heelkunde*

Crystalloiden vs colloiden: meta-analyses 2003

- Cochrane
 - Early vs delayed; larger vs smaller volume
 - *"There is continuing uncertainty about the best fluid administration strategy"*

- "the myth of the meta-analyses"*

Waarom blijft de discussie bestaan ?

- Experimentele studies
 - Wiggers' model
 - bloeding werd gestopt voor de vochtresuscitatie
 - einddoel = snel herstellen van de bloeddruk
 - "uncontrolled haemorrhage"
 - cellulaire en immunologische response
- Civilian versus military trauma dogma: who do you trust?

Mil Med 1999; 164: 256-260.

Waarom blijft de discussie bestaan ?

- FDA: sinds 1978 geen gelatineoplossingen meer in USA
- Klinische studies
 - alleen onderscheid tussen colloid vs. crystalloid
 - geen onderscheid tussen subklassen
 - geen onderscheid tussen soorten trauma
 - beperkt aantal klinische studies

Cochrane-Database-Syst-Rev 2000; 2: CD000567
albumin: 641 patiënten; HES: 197 patiënten
gelatines: 95 patiënten; dextranen: 668 patiënten

1. Wanneer vochtresuscitatie starten ?

"permissive hypotension"

WB Cannon: 1918

If the pressure is raised before the surgeon is ready to check any bleeding that may take place, blood that is sorely needed may be lost

1. Wanneer vochtresuscitatie starten ?

"permissive hypotension"

- Experimentele studies "uncontrolled haemorrhage":
 - vermindering vasoconstrictie
 - dislocatie van de vroegtijdige thrombus
 - verhoogd bloedverlies
 - dilutie coagulopathie
 - verminderd zuurstoftransport en metabole acidose
 - hypothermie

1. Wanneer vochtresuscitatie starten ?

"permissive hypotension"

- Klinische studie: *Bickell et al, NEJM 1994; 331: 1105-9.*
 - penetrerend thoraxtrauma
 - jonge slachtoffers: gemiddelde leeftijd = 31 jaar
 - uniek EMS
 - extreem korte prehospitaltijden
 - één ziekenhuis

1. Wanneer vochtresuscitatie starten ?

"permissive hypotension"

- Klinische studie: *Turner et al, Health Technol Assess 2000; 4: 1-57.*
 - Randomized controlled study (UK)
 - Blunt trauma
 - 1309 patients (699 vochtresuscitatie)
 - Geen verschil in mortaliteit, verwikkelingen
 - Slechte protocol compliantie

1. Wanneer vochtresuscitatie starten ?

"permissive hypotension"

It would be foolish to replace the long-held dogma of aggressive fluid resuscitation in all situations with the new dogma of minimal volume resuscitation in all situations.

Wat doen we dan wel ?

1. Wanneer vochtresuscitatie starten ?

"permissive hypotension"

- prehospital een IV-lijn?
- dramatisch gestegen mortaliteit bij:
 - CCT (*J Trauma 2000; 48: 376-9*) en lange prehosp. tijden
- minimale voorwaarden:
 - snel herkennen van ongecontroleerde bloeding
 - mogelijkheid tot snelle aangepaste heelkunde
- eindpunten minimale vochtresuscitatie ???

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

■ Ideale vloeistof =

- Snel herstel plasma volume
- Verbetering microcirculatie
- Verhogen zuurstof transport
- Zonder (belangrijke) neveneffecten
- Eenvoudig te transporteren
- Goedkoop

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

■ Parameters in studies?

- Mortaliteit - Morbiditeit
- Stolling - Metabole effecten
- Macro/microcirculatie - Volume distributie
- Orgaan functie (nieren)
 - Absorptie macromoleculen in cel => zwelling tubulaire cellen => obstructie & ischemie
 - Hyperoncotisch => visceuze urine => stase tubulaire flow
 - Directe toxiciteit
- Anafylactische reacties
- *Immuun systeem*

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

1. Crystalloïden

- Onmiddellijke correctie ECV
- Veel chloor = hyperchloremische acidose
- Isotone oplossingen = 25 % intravasculair
 - Significante immuun activatie & inductie cellulaire schade bij > 2 liter
 - Hypercoagulabiliteit (reductie antitrombine III)
- Hypertone zoutoplossingen
 - Onmiddellijk stijging intravascul. volume
 - Stijging HR en contractiliteit, daling PVR

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

1. Crystalloïden

- hypertone zoutoplossingen
 - Daling ICP
 - Klein volume en gewicht
 - Gunstige modulatie inflamm. response op trauma
 - Suppressie T-cel blastogenese
 - Vermindering adhesie leucocyten - endotheel
 - Vermindering neutrofiële oxidatieve burst activiteit

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

2. Colloïden

- **Intravasculair verblijf:** moleculair gewicht, vorm en geïoniseerde toestand
- **Keuze:** kost, houdbaarheid, intravasculair halfleven en neveneffecten

- **Meeste zijn semi-synthetische polymeren met grote range aan moleculaire grootte**

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

2. Colloïden

A. Albumine

- Infectie & daling serum calcium
- Bij kritiek zieke patiënten

B. Gelatines (Haemaccel, Gelofusine, Geloplasma)

- Polypeptiden van rundercollageen
- Snelle renale excretie (klein MW)
- Grootste kans tot anafylaxie? (0,35 %)
- Daling fagocytose activiteit neutrofielen

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

2. Colloïden

C. Dextranen (6 % dextran 70, 10 % dextran 40)

- Heterogeen mengsel van glucose polymeren
- Revival hyperosmolair-hyperoncotisch?
 - 6% dextran 70 + 7,5 % NaCl (Resque Flow)

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

2. Colloïden

C. Dextranen (6 % dextran 70, 10 % dextran 40)

- Daling viscositeit en bloedplaatjesadhesie
- Stijging fibrinolyse en verstoring kruisproef
- Neutrofielen activatie
- Nierinsufficiëntie
 - Hyperoncotisch effect
 - Direct toxisch effect
- Anafylaxie (<> haptendextran)

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

2. Colloïden

D. Hydroxyethyl starch (HES)

- Glycogeen = 14 glc ringen tss aftakkingen
- Starch = 16 glc ringen tss aftakkingen + afbraak door α amylase in minuten
- Substitutie hydroxyethyl ipv -OH C₂ & C₆ positie
 - Meer = tragere afbraak
 - Meer C₂ = tragere afbraak

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

2. Colloïden

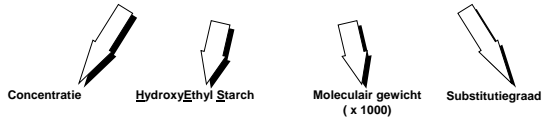
D. Hydroxyethyl starch (HES)

- Kwaliteit:
 - MW
 - Concentratie
 - graad van substitutie
 - C₂/C₆ ratio
- Verschillende soorten en generaties
- Hoog - medium en laag MW
- Verschil in effecten & neveneffecten

2. Colloïden

D. Hydroxyethyl starch (HES)

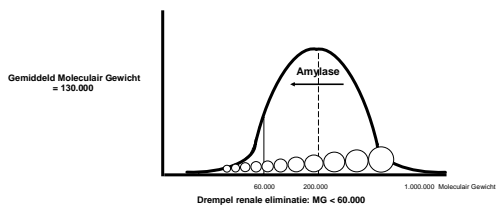
Plasmasteril	6%	HES	450	/ 0.7
eloHAES	6%	HES	200	/ 0.62
HAES-steril	6%	HES	200	/ 0.5
HAES-steril	10%	HES	200	/ 0.5
VOLUVEN	6%	HES	130	/ 0,4



2. Colloïden

D. Hydroxyethyl starch (HES)

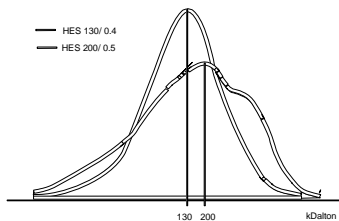
6%	HES	130	/ 0.4
Concentratie	Hydroxyethyl starch	Moleculair Gewicht	Substitutiegraad



2. Colloïden

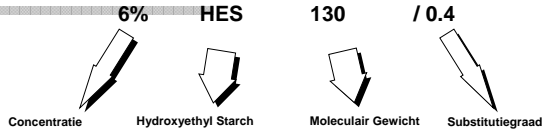
D. Hydroxyethyl starch (HES)

Verdeling van het moleculair gewicht :
VOLUVEN (HES 130/ 0.4) vs. HAESsteril (HES 200/0.5)



2. Colloïden

D. Hydroxyethyl starch (HES)



Waarom gesubstitueerd?

- Waterbindingsvermogen
- Bescherming enzymatische degradatie

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

2. Colloïden

D. Hydroxyethyl starch (HES)

- Stollingsstoornissen?
 - Hoog MW HES en hoge graad van substitutie
 - Opgeslagen in reticulo-endotheliaal systeem
 - Coagulopathie door daling factor VIII
 - Unpaired platelet-related coagulation process
 - NIET BIJ LAATSTE GENERATIE!

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

2. Colloïden

D. Hydroxyethyl starch (HES)

- nierfunctie?
 - Eerste generatie
 - Septische shock
 - Stijging nierinsufficiëntie – niet mortaliteit
 - GEEN EFFECT BIJ 3° GENERATIE

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

3. Zuurstofdragende oplossingen

A. Perfluorocarbonen

- Studies acute normovolemische haemodilutie

B. Hb oplossingen

- Bovien bloed (hemopure)
- Menselijk bloed (hemassist, polyheme, hemolink)
- Recombinant Hb (optro)

- Halfeven 24 u - significant vasopressor effect
- Kostprijs

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

■ Isotone crystalloïden

- grote volumes voor beperkt intravasculair effect
- vochttopstapeling, ionenstoornissen

■ Hypertone zoutoplossing

- minder volume en gewicht
- gunstig effect bij gestegen ICP of spinaal trauma

2. Welke vloeistoffen gebruiken ?

■ Colloïden

- weinig verschil tussen de verschillende soorten
- In combinatie met crystalloïden (cochrane)
- toekomst met hypertoon zout ?

3. Hoeveelheid ?

- cfr permissive hypotension
- ifv intravasculair volume en anemie, maar acute anemie beter verdragen dan hypovolemie
- cave hypothermie
- immunologisch effect
 - activiteit en adhesie van neutrofielen wordt bepaald door de hoeveelheid en soort vloeistof
 - Albumine en hypertoon zout minder effect dan isotone crystalloïden en colloïden

4. Eindpunten en parameters ?

- Hypovolemie vs. anemie

A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Herbert et al, NEJM 1999; 340: 409-417.

- jonger dan 55 jaar; APACHE < 20
- actieve bloeding was uitgesloten
- restrictie tot 7-9 g/dl betere mortaliteit

4. Eindpunten en parameters ?

- klinische parameters
 - venoconstrictie
 - polsfrequentie
 - arterioloconstrictie
 - hypotensie is teken van uitputtingscompensatie
- vullingsdrukken
- transoesofagale doppler

Conclusies

- initieel type vloeistof: soort ondergeschikt aan juiste hoeveelheid
- hypertoon zout reduceert mortaliteit bij CCT
- permissive hypotension kan, behalve CCT en lange transporten

Conclusies

- rekening houden met co-morbiditeit en fysiologische reserves
- bloeding gestelpt, restrictief transfusiebeleid
- Hb-carriers in de toekomst? kostprijs is hier zeker limiterend
