

Legemidler til reduksjon av transfusjonsbehov ved kirurgi

Blodprodukter er en begrenset og kostbar ressurs. I tillegg er blodtransfusjoner forbundet med komplikasjoner både i form av akutt forekommende immunologiske og ikke-immunologiske transfusjonsreaksjoner og i form av ugunstige langtidseffekter. Det er derfor gode grunner til å ta i bruk tiltak som kan redusere pasienters transfusjonsbehov.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen | Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Både bruk av nye kirurgiske teknikker, ulike former for autotransfusjon og behandling med legemidler kan redusere blødning og transfusjonsbehov i forbindelse med operasjoner. I det følgende redegjøres det for de legemidler det kan være aktuelt å ta i bruk for å redusere transfusjonsbehovet i forbindelse med elektiv og akutt kirurgi.

Traneksamsyre

Lysinanalogen traneksamsyre er en fibrinolysehemmer. Legemidlet binder seg til lysinbindingssteder på plasminogen og hindrer derved at plasminogen omdannes til plasmin og bryter ned fibrin.

Ved hjertekirurgi er den transfusjonsreducerende effekten av behandling med traneksamsyre godt dokumentert (1, 2). Felles for det store flertallet av studier er at traneksamsyre er gitt som en profylaktisk intravenøs bolusdose ved inngrepets start. I flere studier har man i tillegg gitt en vedlikeholdsdose som en kontinuerlig infusjon under inngrepet. Totaldosen i de ulike studiene var 1,5–10 g. De ulike studiene angir den transfusjonsbesparende effekten dels som reduksjon i antall enheter transfundert, og dels som andelen pasienter som helt unngikk transfusjon. Den gjennomsnittlige reduksjonen i antall transfunderte enheter varierte fra en til fire enheter. Ulik studiedesign, med ulike typer hjertekirurgiske inngrep i de forskjellige studiene, er sannsynligvis en viktig årsak til den relativt store forskjellen mellom undersøkelsene. I noen studier har man også undersøkt effekten av å fortsette behandlingen med traneksamsyre inn i den postoperative fasen (3, 4). Man har ikke kunnet vise at slik behandling gir noen ytterligere blødningsreducerende eller transfusjonsbesparende effekt. Brown og medarbeidere har undersøkt den transfusjonsreducerende effekten av traneksamsyre når legemidlet gis profylaktisk først etter det hjertekirurgiske inngrepet (5). Resultatene fra denne studien viste at traneksamsyre gitt kun postoperativt, ikke hadde samme blødnings- og trans-

fusjonsreducerende effekt som når det gis preoperativt, til tross for sammenliknbare doser. Ved hjertekirurgi må altså traneksamsyre gis i starten av inngrepet for å ha maksimal transfusjonsbesparende effekt. Det er ikke gjort studier for å undersøke om behandling med traneksamsyre under pågående stor postoperativ blødning har blødnings- og transfusjonsbesparende effekt. Med den kunnskap som finnes i dag (1–5), er det tvilsomt om traneksamsyre har noen plass i behandlingen av pågående postoperativ blødning etter hjertekirurgi.

Ved ortopediske inngrep er det vist at profylaktisk behandling med traneksamsyre reduserer forbruket av allogene blodprodukter både ved kneprotesekirurgi og ved hofteprotesekirurgi (6). Ved protesekirurgi i hoften har man gitt traneksamsyre som en intravenøs bolusdose ved inngrepets start, mens man ved kneprotesekirurgi har gitt en bolusinjeksjon før opphevelse av blodtomt felt. I et flertall av studiene er bolusdosen blitt fulgt av en infusjon eller av gjentatte bolusdoser gitt intraoperativt og/eller tidlig postoperativt. Totaldosen var 10–135 mg/kg i de ulike studiene. Det er holdepunkter for at en totaldose på over 30 mg/kg er mer effektiv enn en lavere dose (6). Også ved ortopedisk kirurgi har man sett at effekten av traneksamsyre er best når første dose av legemidlet gis ved operasjonsstart i forbindelse med hofteprotesekirurgi og før opphevelse av blodtomt felt ved kneprotesekirurgi. Dosering av traneksamsyre kun postoperativt reduserer ikke transfusjonsbehovet etter disse inngrepene.

Den transfusjonsreducerende effekten av traneksamsyre er også studert i forbindelse med levertransplantasjonskirurgi, om enn i mindre omfang enn ved hjertekirurgi og ortopedisk kirurgi. Undersøkelsene konkluderer med at traneksamsyre reduserer transfusjonsbehovet også ved denne typen inngrep (7). Resultatene fra en studie utført av Caglar og medarbeidere viste at profylaktisk behandling med traneksamsyre ikke reduserte transfusjonsbehovet ved myomektomi

(8). Det er ikke studert om behandling med traneksamsyre reduserer behovet for transfusjoner ved andre kirurgiske inngrep. Det finns heller ikke holdepunkter for at traneksamsyre har noen plass ved behandling av stor blødning i forbindelse med traumer (9).

Det er ikke rapportert om alvorlige komplikasjoner i forbindelse med bruk av traneksamsyre for å redusere transfusjonsbehovet ved kirurgi. Muligheten for at slik behandling kan gi økt risiko for postoperative tromboemboliske komplikasjoner, debatteres imidlertid stadig. Mens man ved koronarkirurgi hovedsakelig diskuterer risikoen for akutt grafttrombose med medfølgende iske-mi og akutt hjerterinfarkt, er man ved ortopedisk kirurgi og ved levertransplantasjonskirurgi bekymret for en potensielt økt risiko for dype venetromboser og lungeembolier. Ved levertransplantasjoner diskuteres også muligheten for at traneksamsyre kan medføre en økt risiko for leverarterietrombose. Så langt er det ikke holdepunkter i litteraturen for noen økt risiko for disse komplikasjonene (2, 6, 10). Imidlertid er de fleste studiene små og dermed lite egnet til å oppdage sjeldne, men potensielt alvorlige bivirkninger.

Aprotinin

Aprotinin er en spesifikk serinproteaseinhibitor som virker antifibrinolytisk gjennom å hemme plasmin. Legemidlet har trolig også en positiv effekt på trombocytffunksjonen i forbindelse med kirurgi ved at det hemmer plasminmediert trombocyttdysfunksjon.

Aprotinins evne til å redusere behovet for blodtransfusjon ved hjertekirurgi ble første gang beskrevet i 1987. Etter denne første rapporten er det publisert en rekke arbeider som viser at profylaktisk behandling med aprotinin reduserer transfusjonsbehovet ved hjerte-

Hovedbudskap

- Traneksamsyre reduserer transfusjonsbehovet ved ortopedisk kirurgi og hjertekirurgi
- Traneksamsyre må gis profylaktisk under inngrepet. Det er ikke vist transfusjonsreducerende effekt når legemidlet gis postoperativt
- Desmopressin reduserer ikke transfusjonsbehovet ved elektiv kirurgi hos pasienter med normal preoperativ hemostase



Medikamentell behandling kan redusere forbruket av blodbankblod ved kirurgi. Profylaktisk behandling med traneksamsyre minsker behovet for allogen transfusjon både ved hjertekirurgi og ved hoft- og kneprotesekirurgi. Illustrasjonsfoto © Barry Slaven, Photo Take/GV-Press

kirurgi (1, 2). Effekten av aprotinin som behandling ved stor postoperativ blødning er undersøkt i et fåtall studier. Resultatene fra disse studiene viser at aprotinin ikke reduserer behovet for blodtransfusjoner når det gis som behandling ved pågående postoperativ blødning (11). Profylaktisk behandling med aprotinin reduserer også behovet for transfusjon av blodkomponenter ved stor ortopedisk kirurgi og ved levertransplantasjoner (6, 7).

Aprotinin er ikke registrert i Norge, men fås på registreringsfritak. Det er betydelig dyrere enn traneksamsyre, kan gi alvorlige anafylaktiske reaksjoner, og har vært assosiert med andre alvorlige bivirkninger (10). I de fleste situasjoner der det er indikasjon for å gi en fibrinolysehemmer vil derfor traneksamsyre være et klart førstevalg.

Desmopressin

Desmopressin er en syntetisk vasopressin-analog. Legemidlet fremmer trombocyttheadesjonen ved å øke konsentrasjonen av von Willebrands faktor og faktor VIII.

Behandling med desmopressin reduserer blødningstiden hos pasienter med mild form av hemofili A og hos pasienter med von Willebrands sykdom type 1 (12). Ved disse tilstandene vil behandling med desmopressin kunne redusere blødning og dermed også behovet for blodtransfusjon i forbindelse med kirurgi. Man har også sett at desmopressin kan redusere blødningstiden hos pasienter med uremi, levertcirrhose og medfødte trombocytffunksjonsdefekter (12). Det er imidlertid uklart om slik behandling kan redusere transfusjonsbehovet ved kirurgi hos disse pasientgruppene (13).

Effekten av profylaktisk behandling med desmopressin hos pasienter med en i ut-

gangspunktet normal hemostasefunksjon er hovedsakelig undersøkt ved hjertekirurgi og ved ortopedisk kirurgi (1, 2, 14, 15). Resultatene viser at desmopressin verken reduserer blødning eller transfusjonsbehov hos pasienter med normal preoperativ hemostase. I tillegg tyder funn på at behandling med desmopressin kan øke risikoen for perioperativt hjerteinfarkt i forbindelse med hjertekirurgi (2). På bakgrunn av eksisterende data foreligger det ikke indikasjon for behandling med desmopressin for å redusere transfusjonsbehovet ved kirurgiske inngrep hos pasienter med normal preoperativ hemostase.

Rekombinant faktor VIIa

Faktor VIIa inngår som et ledd i koagulasjonskaskaden. Ved vevsskade vil rekombinant faktor VIIa (rFVIIa) gitt i farmakologiske, suprafysiologiske doser, binde seg til aktiverte trombocytter og gi en direkte aktivering av faktor IX og X. Dette fører til fritsetting av store mengder trombin som man tenker seg bidrar til danningen av et sterkt og stabilt koagel på stedet for skade. Siden aktiverte trombocytter bare finnes der det er skade på blodkar med endotelskade og eksponering av vevsfaktor, mener man at den trombinfrigjørende effekten av rFVIIa kun finner sted der det foreligger en karskade.

rFVIIa er godkjent for behandling av pasienter med hemofili A eller B som har utviklet inhibitorer mot faktor VIII eller faktor IX, pasienter med faktor VII-mangel og pasienter med Glanzmanns trombasteni.

I løpet av de siste årene er rFVIIa tatt i bruk ved behandling av massive blødninger i forbindelse med traumer, akutt og elektiv kirurgi, obstetriske tilstander og leversvikt, og det er publisert en rekke rapporter om bruken av legemidlet på denne indikasjonen. Det foreligger imidlertid svært sparsomt med dokumentasjon i form av randomiserte og kontrollerte kliniske forsøk ved massiv blødning hos pasienter uten kjent blødersykdom. Siden det er etablert en viss praksis for bruk av rFVIIa ved massiv blødning der man ikke på annet vis lykkes med å oppnå hemostase, og i påvente av resultater fra randomiserte kliniske studier, er det utarbeidet europeiske retningslinjer for bruken av rFVIIa hos pasienter uten kjent blødetilstand (16). Ved massiv blødning bør man primært forsøke å oppnå hemostase ved hjelp av kirurgi og/eller radiologisk embolisering og med tilførsel av blodkomponenter. Dersom det ikke lykkes å oppnå hemostase med denne behandlingen, kan man vurdere behandling med rFVIIa ved stump traume, hjertekirurgi, annen kirurgi når alle andre muligheter er forsøkt og ved livstruende post partum-blødning. Man finner ikke å kunne anbefale behandling med rFVIIa ved massiv blødning på grunn av penetrerende traume, leversvikt eller levertransplantasjonskirurgi, eller for å redusere blødning og transfusjonsbehov ved elektiv kirurgi.

Behandling med rFVIIa ved massiv blødning har vært assosiert med alvorlige trom-

boemboliske komplikasjoner (17). På arteriell side er det rapportert om både hjerneinfarkt, hjerteinfarkt og perifere tromber og embolier, mens det på venøs side er rapportert om dype venetromboser og lungeembolier. Risikoen for alvorlige bivirkninger bør tas med i betraktningen når man vurderer behandling med rFVIIa.

Hilde Pleym

hilde.pleym@stolav.no

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin og
Avdeling for hjerte- og lungekirurgi
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Litteratur

1. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize blood loss in cardiac surgery: meta-analysis using perioperative blood transfusion as the outcome. *Anesth Analg* 1997; 85: 1258–67.
2. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E et al. Pharmacological strategies to decrease blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999; 354: 1940–7.
3. Karski JM, Teasdale SJ, Norman P et al. Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid. Double-blind, randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 835–42.
4. Casati V, Bellotti F, Gerli C et al. Tranexamic acid administration after cardiac surgery. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2001; 94: 8–14.
5. Brown RS, Thwaites BK, Mongan PD. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery operations: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 1997; 85: 963–70.
6. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 2006; 105: 1034–46.
7. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H et al. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2007; 7: 185–94.
8. Caglar GS, Tasci Y, Kayikcioglu F et al. Intravenous tranexamic acid use in myomectomy: a prospective randomized double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; E-publisert 10.5 2007.
9. Coats T, Roberts I, Shakur H. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004896.
10. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006; 354: 353–65.
11. Forestier F, Bélist S, Robitaille D et al. Low-dose aprotinin is ineffective to treat excessive bleeding after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 452–6.
12. Mannucci PM. Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 1988; 72: 1449–55.
13. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007; 356: 2301–11.
14. Porte RJ, Leebeek FWG. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002; 62: 2193–211.
15. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ et al. Desmopressin for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001884.
16. Vincent JL, Rossaint R, Riou B et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European perspective. *Crit Care* 2006; 10, nr. 4: R120.
17. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP et al. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006; 295: 293–8.

Manuskriptet ble mottatt 4.7. 2007 og godkjent 18.1. 2008. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.