SAMENVATTING

Tijdens extracorporale membraanoxygenatie (ECMO) heeft of ontwikkelt een groot deel van de patiënten anemie, trombocytopenie en/of stollingsstoornissen, geïnduceerd door patiënt-, ziekte- en ECMO-gerelateerde factoren. Richtlijnen voor transfusiegrenzen van rode bloedcellen, trombocyten, plasma en stollingsproducten ontbreken, of zijn enkel gebaseerd op 'expert opinion'. De optimale transfusiegrenzen zijn nog niet gedefinieerd. Het ontbreken van onderzoek en richtlijnen leidt tot het toepassen van relatief liberale grenzen voor transfusie in de praktijk ten opzichte van vergelijkbare patiëntenpopulaties, met een grote spreiding tussen centra en landen. Hoewel gerandomiseerde studies ontbreken binnen ECMO-patëntenpopulaties, is er in vergelijkbare patiëntenpopulaties wel bewijs voor het veilig handhaven van restrictieve transfusiegrenzen van rode bloedcellen (hemoglobinegrens van circa 4,3 mmol/l). Bij een transfusie dient de clinicus een afweging te maken of de verwachte baten van de transfusie opwegen tegen de eventuele risico's.

Jorinde Raasveld, Alexander Vlaar

S.J. Raasveld, arts-onderzoeker, Volwassen Intensive Care, Amsterdam UMC, locatie AMC

Prof. dr. A.P.J. Vlaar, internist-intensivist, hoogleraar Translationele Intensive Care Geneeskunde, Volwassen Intensive Care, Amsterdam UMC, locatie AMC

LEERDOELEN

Na het lezen van dit artikel:

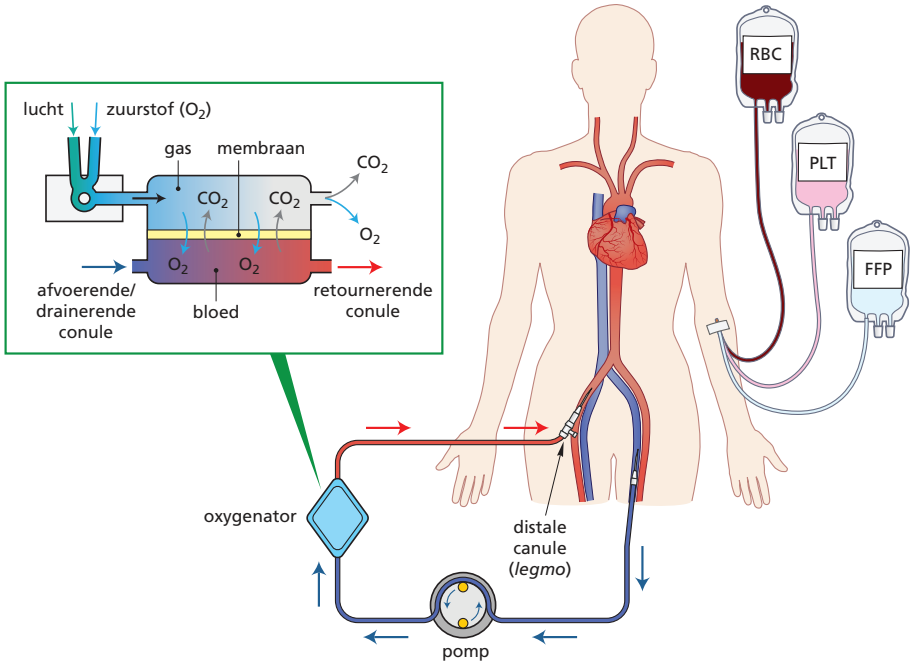
- weet u meer over de achtergrond voor transfusie van rode bloedcellen, trombocyten en plasma bij patiënten aan de ECMO;
- weet u meer over het voorkomen van transfusie van rode bloedcellen, trombocyten en plasma bij patiënten aan de ECMO;
- bent u in staat een differentiaaldiagnose op te stellen bij een (verdenking op) trombocytopenie en/of trombocytopathie bij patiënten aan de ECMO;
- bent u in staat verschillende stollingstesten in te zetten bij de verdenking op ECMO-geassocieerde coagulopathie en kent u globaal de voor- en nadelen;
- ziet u in dat transfusie bij deze kwetsbare patiëntenpopulatie enkel moet worden gegeven wanneer de afweging is gemaakt dat de patiënt hier meer potentiële voor- dan nadelen van gaat genieten.

Transfusie-grenzen in ECMO

Casus

Een 45-jarige man wordt op de IC opgenomen vanwege een ernstige hypoxische respiratoire insufficiëntie ten gevolge van COVID-19. Ondanks maximale ondersteunende therapie, waaronder invasieve beademing, buikligging en neuromusculaire blokkade, is het effect onvoldoende om de oxygenatie en ventilatie te waarborgen met longprotectieve beademing. Vanwege zijn mono-orgaanfalen, leeftijd en blanco voorgeschiedenis wordt er gekozen voor veno-veneuze canulatie aan de extracorporale membraanoxygenatie (VV-ECMO). Tijdens de ondersteuning met VV-ECMO wordt ook standaard therapeutische antistolling met heparine gegeven. Nu met VV-ECMO een stabielere situatie is bereikt met betrekking tot de oxygenatie, valt in de dagelijkse labuitslagen een dalende trend op van zowel hemoglobine (Hb) als het trombocytengetal (op dag van start ECMO respectievelijk Hb 5,5 mmol/l en trombocyten $120{\cdot}10^9$/l). Er is geen actieve bloeding, naast af en toe bij het mobiliseren van de patiënt wat sijpelen bij de insteek van de canule in de vena femoralis. Vanwege alarmen door een te negatieve druk in de afvoerende canule (p1-alarmen) is meermaals vulling gegeven met kristalloïde vloeistof, en is de vochtbalans behoorlijk opgelopen. Op de vierde dag van de ECMO-run wordt op basis van het langzaam dalende Hb, dat nu 4,9 mmol/l is (8 g/dl), een transfusie gegeven van twee eenheden rode bloedcellenconcentraat. Een paar uur later vindt echter een acute respiratoire verslechtering plaats, die gepaard gaat met een opvallende tachycardie. Er wordt een thoraxfoto gemaakt, waarop toename te zien is van de bilaterale consolidaties, verdacht voor long-

' Gedownload door: [anoniem] op 28-03-2024 21:47:12 '



Figuur 1 Extracorporale membraanoxygenatie. RBC rode bloedcellen, PLT trombocyten, FFP fresh frozen plasma.

oedeem. Er wordt gedacht aan een transfusie-gerelateerde bijwerking. Dit leidt tot de volgende vraag: was de rode-bloedceltransfusie wel geïndiceerd, of hebben we nu de patiënt meer schade aangedaan dan baat gebracht met de transfusie?

Inleiding

Dit jaar viert de eerste geslaagde ondersteuning door middel van extracorporale membraanoxygenatie (ECMO) haar vijftigste verjaardag.[1] In 1972 werd in het NEJM de eerste succesvolle casus van ondersteuning met ECMO bij een volwassene gepubliceerd door J. Donald Hill: een 24-jarige man werd gedurende 75 uur ondersteund nadat hij na een motorongeluk ARDS (acute respiratory distress syndrome) ontwikkelde.[1] Sindsdien heeft ECMO steeds meer een vaste rol gekregen in de IC-zorg. Het aantal centra, aantal ondersteuningen ('runs') en het aantal indicaties neemt nog steeds verder toe.[2] Dit laatste wordt onder andere gedemonstreerd door de hernieuwde discussie over de rol van ECMO bij COVID-19 geïnduceerde ARDS.[3,4] Ofschoon in de afgelopen jaren al veel verbeteringen zijn opgetreden in de expertise rondom ECMO, is er nog veel winst te behalen in reductie van morbiditeit en mortaliteit.[5,6] Zo is in Nederland de huidige overleving van patiënten aan de ECMO rond de 50-60%, mede ten gevolge van de vele complicaties die kunnen optreden.

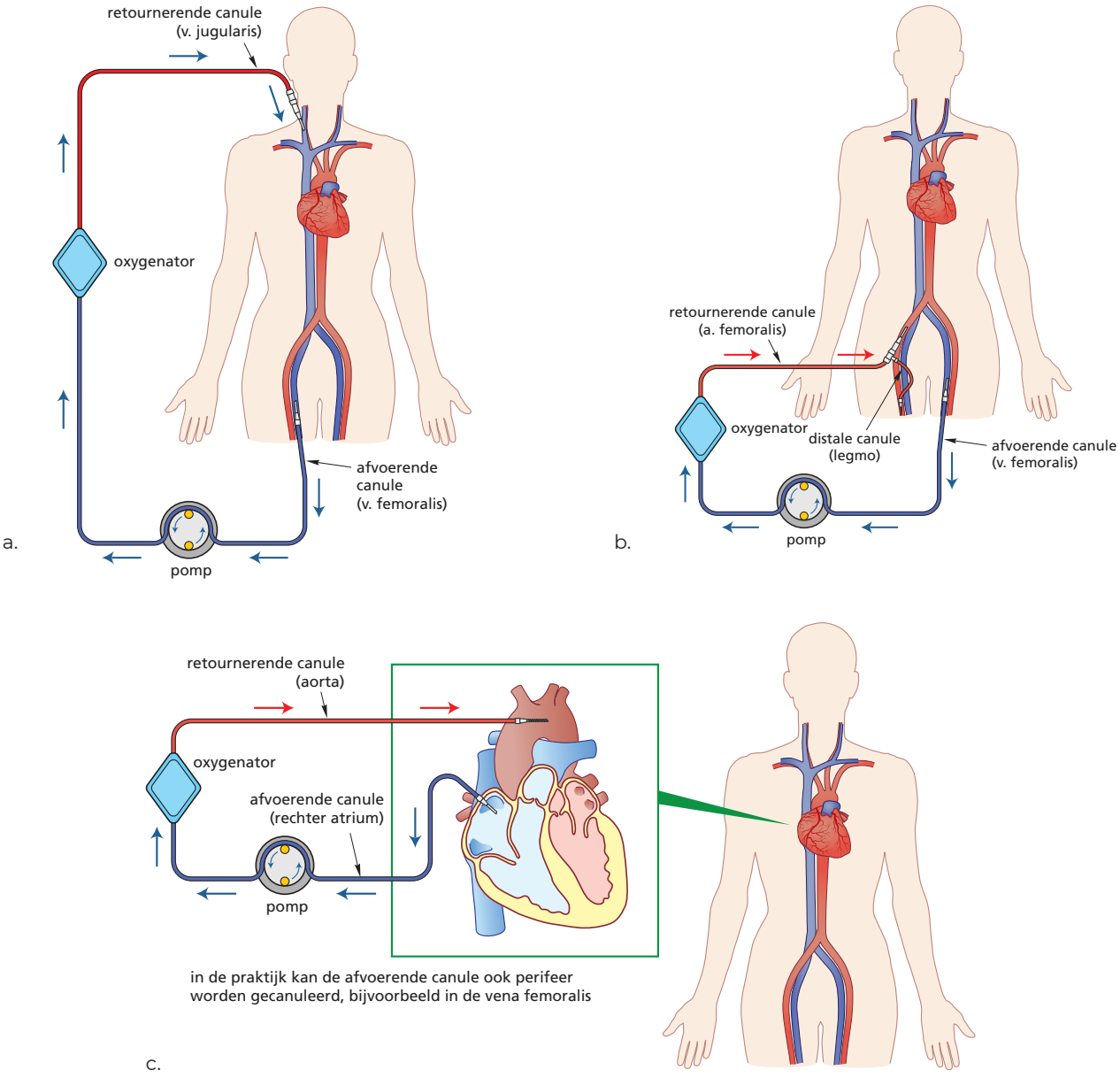
Tijdens ECMO heeft of ontwikkelt een groot deel van de patiënten anemie, trombocytopenie en/of stollingsstoornissen, geïnduceerd door patiënt-, ziekte- en ECMO-gerelateerde factoren. Blootstelling aan het lichaamsvreemde materiaal van de ECMO of het draaien van een hoge bloedflow kan leiden tot hemolyse, activatie en verbruik van trombocyten, en verbruik van stollingsfactoren.[7] Trombotische complicaties speelden in het verleden een relevante rol, wat heeft geleid tot de indicatie voor therapeutische antistolling. Door verbeteringen in de apparatuur en de heparinecoating spelen inmiddels bloedingscomplicaties een grotere rol dan trombotische complicaties.[8] Bloedingscomplicaties komen veel voor, variërend van sijpelen langs de canule-insteek tot een hemorragisch CVA of gastro-intestinale bloeding, en kan een indicatie zijn voor transfusies.[9] Echter, ook bij afwezigheid van een bloeding komt transfusie echter vaak voor. Dit leidt tot de vraag: wanneer en bij welke grenzen is een transfusie geïndiceerd bij patiënten aan de ECMO? In dit artikel wordt een overzicht gegeven van transfusie en transfusiegrenzen van rode bloedcellen (RBC), trombocyten en stollingsproducten bij volwassen patiënten aan de ECMO.

Rode bloedcellen

Anemie

Bij IC-opname heeft reeds bijna 2/3 van de 'reguliere' IC-patiënten een Hb van < 7,5 mmol/L (12 g/dl). Hoe langer

' Gedownload door: [anoniem] op 28-03-2024 21:47:12 '



Figuur 2 Verschillende modi: venoveneus en venoarterieel: a. venoveneus, b. venoarterieel perifeer, c. venoarterieel centraal.

de IC-opname duurt, hoe groter het deel van de patiënten met een anemie wordt.[10,11] Oorzaken van anemie liggen enerzijds bij de gereduceerde productie van rode bloedcellen, anderzijds bij een verkorte levensspanne van de rode bloedcellen. De gereduceerde productie is onder meer te wijten aan inflammatie die een rol kan spelen bij de reden van IC-opname. De verkorte levensspanne van de rode bloedcel kan komen door hemolyse of bloedverlies in de vorm van multipele bloedafnames, gastro-intestinale bloeding en/of lekkage rondom insteekpunten van bijvoorbeeld infusen en drains. [10]

Bij patiënten die ondersteuning ontvangen door middel van ECMO is een groot deel van de risicofactoren op anemie aanwezig. Dit is onder meer terug te zien in de patiëntencategorieën: veel voorkomende indicaties zijn onder meer 'failure to wean' van de cardiopulmonale bypass op OK (VA-ECMO) en ernstige ARDS (VV-ECMO. In eerstgenoemde groep is de cardiothoracale operatie veelal de aanleiding, waarbij bloedverlies optreedt zowel gedurende als na de OK, en tevens hemolyse kan zijn opgetreden ten gevolge van de blootstelling aan de cardiopulmonale bypass. De patiëntengroep met ARDS ligt veelal al langer op de IC en heeft daarbij vaak een septische component die anemie kan indiceren.[12]

' Gedownload door: [anoniem] op 28-03-2024 21:47:12 '

Wat is extracorporale membraanoxygenatie?

Extracorporale membraanoxygenatie (ECMO) is een ondersteunende behandeling die is geïndiceerd bij refractair, potentieel reversibel cardiaal, cardiocirculatoir en/of pulmonaal falen. Door bloed door een extracorporale membraan te leiden wordt het geoxygeneerd en gedecarboxyleerd (figuur 1). Een pomp creëert een bloedflow door de membraan, waarbij het bloed wordt blootgesteld aan de sweep-gasflow. De hoogte van de bloedflow en de sweep-gasflow resulteert in de mate van oxygenatie en decarboxylatie. Afhankelijk van o.a. de locatie van de retournerende canule wordt hierbij ook circulatoire ondersteuning gegeven.
De twee meest voorkomende vormen van ECMO zijn veno-veneuze ECMO en veno-arteriële ECMO.

- Veno-veneuze ECMO is de modus voor pulmonale ondersteuning, bij o.a. ARDS, inhalatietrauma, overbrugging voor longtransplantatie. De drainerende en de retournerende canule bevinden zich beide in een (grote) vene, bv. vena femoralis en vena jugularis interna.
- Veno-arteriële ECMO is de modus voor cardiale en/of cardiocirculatoire ondersteuning, bij o.a. failure-to-wean cardiopulmonale bypass, cardiogene shock of als extracorporale resuscitatie (ECPR) in het geval van een reanimatie. De canulatie is veelal perifeer: de drainerende canule bevindt zich veneus, bv. in de vena femoralis, en de retournerende canule bevindt zich in een arterie, bv. de arteria femoralis. In dat geval wordt ook vaak een distale canule bijgeplaatst, om ook de bloeddoorstroming van het been met de arteriële canule te waarborgen. Ten slotte is centrale canulatie mogelijk, bijvoorbeeld drainerend in het rechteratrium en retournerend in de aorta ascendens.

Een illustratie van deze veel voorkomende modi is te vinden in figuur 2.
Gedurende ECMO wordt standaard therapeutische antistolling gegeven om trombotische complicaties, zowel in de ECMO als bij de patiënt, te voorkomen.

Hemolyse tijdens ECMO

Hemolyse is geassocieerd met verhoogde mortaliteit.[13] Risicofactoren voor het optreden van hemolyse zijn trombose in het pomphoofd en een hele lage of juist hoge bloedflow.[13,14,16] Vrij Hb (fHb) wordt gebruikt als indicator voor hemolyse. De incidentie van een verhoogd fHb (> 50 mg/dl) varieert tussen de 1,7 en 15,5%.[13,14] Naast fHb is ook de H-index te gebruiken: een methode die goedkoper en vaak sneller is.[15] De technische ontwikkelingen van de afgelopen jaren hebben al veel gedaan in de preventie van hemolyse ten gevolge van de ECMO.

RBC-transfusie

Literatuur

Tot dusver zijn er diverse retrospectieve observationele studies gepubliceerd die de hoeveelheid transfusies bij patiënten aan de ECMO beschrijven, maar deze studies worden gelimiteerd door kleine sample sizes, een single-center design en wisselende definities en eenheden.
Tot wel 90% van de patiënten aan de ECMO ontvangt een of meer RBC transfusies gedurende de ECMO-run.[17,18] Dit is ruim het dubbele ten opzichte van de reguliere IC-populatie: daar krijgt 20-40% gedurende opname een of meer RBC-transfusies.[11] Variabelen die geassocieerd zijn met de noodzaak van RBC-transfusie zijn onder meer een lager Hb bij aanvang van ECMO, lager plaatjesgetal pre-ECMO en een acute nierinsufficiëntie ('acute kidney injury', AKI) tijdens de ECMO-run.[17,19,20]

Richtlijnen

Richtlijnen met betrekking tot de aanbevolen Hb-grens voor RBC-transfusie zijn momenteel zeer beperkt. De internationale ECMO-organisatie ELSO (Extracorporeal Life Support Organization), schrijft in haar algemene richtlijn het volgende: 'Thresholds for the transfusion of RBCs vary from center to center and by type of patient, [...] and maintain a near normal to normal hematocrit (> 35-40%) [...]'.[21] Deze hematocrietwaarde (Ht) is te vertalen naar een Hb van 13 g/dl, ofwel 8,1 mmol/l, maar deze grens is slechts gebaseerd op expert opinion; bewijs in de vorm van gerandomiseerde studies ontbreekt.
Recentelijk is de eerste multicenter observationele studie gepubliceerd, die beschrijft dat in centra met liberale transfusiegrenzen de patiënten vaker en meer RBC ontvangen, en een groot deel van de transfusies wordt gegeven al boven de al liberale transfusiegrens [61].
Het ontbreken van strikte richtlijnen heeft tot gevolg dat zowel de gehanteerde Hb-transfusiegrens voor RBC als de variantie tussen de centra hoog is. Martucci en collegae beschreven in 2019 een gemiddelde Hb-transfusiegrens voor VV-ECMO van 5,7 ± 1,1 mmol/l (9,1 ± 1,8 g/dl).22 Een vergelijkbare hoge Hb-transfusiegrens van 5 mmol/l (8,0 [7,0-9,0] g/dl) werd gevonden in de

' Gedownload door: [anoniem] op 28-03-2024 21:47:12 '

TRACE-survey, die tevens beschreef dat de variantie bij patiënten aan de ECMO het hoogst was.[23] Deze hoge transfusiegrens is opvallend, ook aangezien in vergelijkbare patiëntenpopulaties, waaronder patiënten met sepsis, een myocardinfarct of post-cardiothoracale chirurgie, een restrictieve transfusiegrens non- inferieur is gebleken.[24-26] Mede daarom concludeert de European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) in haar transfusierichtlijnen van 2020 dat verder onderzoek sterk geïndiceerd is.[27]

RBC: baat het niet, dan schaadt het niet?

In enkele retrospectieve studies werd een associatie gevonden tussen een hoge hoeveelheid RBC-transfusie tijdens ECMO en mortaliteit.[17,28,29] Ehter, gezien de aard van het type onderzoek kan er geen onderscheid worden gemaakt tussen kip en ei: was het de transfusie die leidde tot de verlaagde overlevingskansen, of waren het de lagere overlevingskansen die leidden tot meer (indicaties tot) transfusie? Alhoewel RBC-transfusie een levensreddende behandeling kan zijn, is de laatste tientallen jaren steeds meer bekend geworden over de potentiële risico's van transfusies, waaronder infecties, transfusiegerelateerde longschade ('transfusion-related acute lung injury', TRALI) en transfusie-geassocieerde circulatoire overload (TACO).[30,31]

Een recente meta-analyse in ECMO-patiënten beschreef een (zwakke) correlatie tussen een hogere transfusiegrens en mortaliteit.[32] Eén kleine, prospectieve studie liet een opvallende verbetering in overleving zien na het invoeren van een restrictiever transfusieprotocol. Tevens was de incidentie van complicaties onveranderd en was er een significante daling van het aantal transfusies en transfusie-gerelateerde kosten:[33] door de kleine populatie en de monocenter opzet is de generaliseerbaarheid echter beperkt. Voordat conclusies kunnen worden getrokken over de aanbevolen Hb-grens voor RBC-transfusie moeten gerandomiseerde studies plaatsvinden. In 2022 start er een eerste gerandomiseerde studie die restrictieve met liberale Hb-grenzen voor RBC-transfusie vergelijkt bij patiënten aan de ECMO, mede ondersteund door de Euro-ELSO.

Trombocyten

Trombocytopenie tijdens ECMO

Gedurende ECMO heeft 1 op de 5 patiënten een trombocytopenie < $150 \cdot 10^9$/l.[34] De eerste daling in trombocytengetal wordt direct na aansluiten van de ECMO gezien. Deze daling blijft doorzetten gedurende ECMO, met het grootste effect in de eerste 2-3 tot 7 dagen.[34] Hoewel initiële monocenterstudies een verband leken te vinden tussen ECMO-duur en het ontwikkelen van een trombocytopenie, werd dit niet gevonden in een grotere studie die corrigeerde voor opnameduur pre-ECMO, APACHE II-score, trombocytentransfusie en potentiële trombocytopenie-inducerende medicatie.[35,36] Wel was er een associatie tussen een grotere daling van het trombocytengetal na aanvang van ECMO en de kans op het ontwikkelen van een ernstige trombocytopenie (trombocytengetal < $50 \cdot 10^9$/l).[36] Het ontwikkelen van een trombocytopenie tijdens ECMO lijkt derhalve eerder afhankelijk te zijn van de ernst van ziekte, orgaandisfunctie en inflammatie die onderdeel zijn van de indicatie voor ECMO dan van de ECMO zelf. Na decanulatie herstelt het trombocytengetal weer binnen 10 dagen bij 70-80% van de patiënten.[37]

Oorzaken van trombocytopenie kunnen worden onderverdeeld in toegenomen verbruik, verstoorde productie, en destructie van trombocyten. Ook is het ontstaan van een trombocytopenie multifactorieel: infectie, hemodilutie, medicatie, consumptie bijvoorbeeld door diffuse intravasale stolling (DIS), en potentieel ook blootstelling aan de ECMO zelf. Medicatie-geïnduceerde trombocytopenie kan voorkomen enerzijds door verminderde trombopoëse, en anderzijds ten gevolge van het actief verkorten van de levensduur van de trombocyten door apoptose te induceren.

Voorbeelden van medicatie die kunnen leiden tot trombocytopenie zijn onder meer thiazidediuretica, ganciclovir en vancomycine.[38] Vanuit historisch perspectief kwam trombocytopenie voor bij de cardiopulmonale bypass door blootstelling van het bloed aan het artificiële materiaal, hypothermie en snelheid van de bloeddoorstroming,[39] maar recentere in-vitrostudies laten zien dat dit met de huidige apparatuur en coating een veel minder voorkomend probleem is.[40] Ten slotte is er ook hier sprake van een bidirectionele relatie tussen trombocytopenie en bloeding: bloeding leidt tot trombocytopenie, wat weer het bloedingsrisico doet toenemen.

HIT tijdens ECMO

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) is een immuungemedieerde, pro-trombotische, potentieel levensbedreigende aandoening die kan optreden gedurende de behandeling met heparine. Langdurige behandeling met heparine doet het risico op HIT toenemen.[38,41] Het risico op HIT wordt weergegeven met de PTPS (de 4T's Pretest Probability Score), bestaande uit

- mate van daling van trombocytengetal,
- timing van daling van trombocytengetal,
- aanwezigheid van trombotische complicatie,
- afwezigheid van andere oorzaken van trombocytopenie.[42]

' Gedownload door: [anoniem] op 28-03-2024 21:47:12 '

HIT komt voor bij circa 1 op de 5000 patiënten ziekenhuisbreed, met een toegenomen incidentie van 1-3 op de 100 postcardiochirurgische patiënten.[41] Tijdens ECMO bestaat standaardantistolling veelal uit heparine,[21] hoewel in sommige centra bivalirudine of nadroparine de voorkeur heeft. Huidige richtlijnen van de American Society of Hematology doen geen uitspraak over HIT bij ECMO.[42]
In de literatuur varieert de incidentie van HIT tijdens ECMO van afwezig tot rond de 20%.[43] In een retrospectieve studie uit 2020 van Arachchillage et al. werd gekeken naar de incidentie van HIT en de 'positive predictive value' (PVV) van de PTPS tijdens ECMO. Zij vonden een incidentie van 6% bij patiënten aan de ECMO, met een gelijkwaardige incidentie tussen VV- en VA-ECMO, maar de PVV van de PTPS was laag met 25%.[37] Dit zou als consequentie kunnen hebben dat ook bij de afwezigheid van typische factoren voor HIT, maar wel een trombocytendaling, al laagdrempelig HIT-testen ingezet zouden kunnen worden en geswitcht kan worden naar bijvoorbeeld argatroban.

Trombocytopathie tijdens ECMO

Ook verstoorde plaatjesfunctie heeft een multifactoriële etiologie tijdens ECMO, waaronder medicatie (bijvoorbeeld plaatjesremmers na een myocardinfarct) en ECMO-gerelateerde factoren zoals blootstelling aan het vreemd materiaal van de ECMO en hoge *shear stress*. Granja et al. vonden een disfunctie in adsorptie en een mechanische verstoring van de trombocyten.[44] Tevens zijn er aanwijzingen voor gereduceerde trombocytenaggregatie tijdens ECMO ten opzichte van gezonde individuen.[45] Omdat het merendeel van de studies gebruik maakte van impedantie-aggregometrie, moeten deze bevindingen voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat een diepe trombocytopenie de resultaten van impedantie-aggregometrie kan beïnvloeden.[45] Tot op heden is niet bekend wat het effect is van een potentieel aanwezige verstoorde plaatjesfunctie op bijvoorbeeld bloedings- en trombotische complicaties, en overleving.

Trombocytentransfusie tijdens ECMO

Ook voor de incidentie van trombocytentransfusie geldt dat het merendeel van de literatuur berust op retrospectieve observationele studies. Het aantal studies dat de incidentie van trombocytentransfusie weergeeft is zelfs op één hand te tellen. Deze studies geven aan dat 20-50% een of meerdere trombocytentransfusies ontvangt gedurende de ondersteuning door ECMO.[34] Over de redenen hiervoor, de hoeveelheden en de frequentie van trombocytentransfusies is echter weinig bekend.

Richtlijnen

Ook het bewijs voor de grens voor trombocytentransfusie is zeer beperkt. De ELSO-richtlijn beschrijft dat spontane bloedingen kunnen optreden onder een trombocytengetal van $20{\cdot}10^9$/l: daarom wordt een grens voor trombocytentransfusie aanbevolen van ≥ $80{\cdot}10^9$/l.[46] Ook dit is enkel gebaseerd op 'expert opinion'; gerandomiseerde studies om deze grens te ontkrachten dan wel te bevestigen ontbreken. In de algemene IC-populatie een studie gepland die bij patiënten met sepsis een transfusiegrens van $20{\cdot}10^9$/l met $50{\cdot}10^9$/l wilde vergelijken. Deze is nog voor de start teruggetrokken ten gevolge van de COVID-19-pandemie. Wel worden binnenkort de resultaten verwacht van de PACER-studie, waarin bij patiënten met een trombocytopenie tussen de 10 en $50{\cdot}10^9$/l wordt gerandomiseerd tussen wel of niet profylactische trombocytentransfusie bij een lijnplaatsing. In de nabije toekomst staan er geen studies geregistreerd voor het vinden van een optimale trombocytentransfusiegrens bij patiënten aan de ECMO.

Plasma

Indicaties voor plasmatransfusie

De meest voorkomende indicaties voor plasmatransfusie zijn het opheffen of voorkómen van stollingsstoornissen. Gedurende de COVID-19-pandemie is daar ook convalescent plasma bijgekomen. In dit artikel zullen we alleen ingaan op de eerstgenoemde indicatie. Van de patiënten op de IC met een INR > 1,5 ontvangt 33% plasma gedurende hun opname, waarbij genoemde redenen bestaan uit profylaxe bij een geplande procedure of, als meest frequente reden, bloeding.[47]
Deze indicaties worden ook aangehaald voor plasmatransfusie bij patiënten aan de ECMO.
De indicaties voor plasma kunnen echter ter discussie worden gesteld; zowel voor profylaxe als voor de behandeling van bloeding lijkt het weinig effect te hebben. Plasmatransfusie geeft geen reductie op bloedingsrisico. Plasma bevat een normale concentratie aan stollingsfactoren, maar ook anticoagulante eiwitten: deze optelsom zorgt voor een volledige balans in pro- en anticoagulante producten, en dus geen stollingsbevorderend effect.[48] Het verwachte effect van plasma ligt waarschijnlijk eerder bij het behoud van vasculaire integriteit.[49] Ook bij ECMO speelt vasculaire integriteit een grote rol, waarbij onder meer alleen al de blootstelling aan ECMO geassocieerd is met een systemische inflammatoire respons, met als gevolg endotheelactivatie, endotheliale hyperpermeabiliteit en oedeem.[50]

' Gedownload door: [anoniem] op 28-03-2024 21:47:12 '

Tabel 1 Overzicht stollingstesten met voor- en nadelen[21,44,53]

type test	voordelen	nadelen
monitoring therapeutische antistolling		
ACT	- optie tot '*bedside monitoring*' beperkte training voor uitvoeren test nodig - klein volume bloed is voldoende - snel resultaat	- beperkte specificiteit, andere factoren dan heparine kunnen leiden tot verlenging, o.a. hypothermie, hemodilutie en stollingsfactor deficiënties
aPTT	- kan in de meeste laboratoria worden gemeten	- door meting in plaatjesvrij milieu kan het lang duren tot resultaat bekend is - kan verlengd zijn door stollingsdeficiënties anders dan enkel heparine-effect - soms slechte correlatie tussen ontstollingseffect en aPTT-waarde, waardoor onterecht lage waarde
anti-Xa	- wordt niet beïnvloed door onder andere deficiënties van stollingsfactoren, trombocytopenie of hemodilutie	- afhankelijk van 1- of 2-stap methode m.b.t. effect anti-trombine - sommige apparatuur wordt beïnvloed door hyperlipidemie, hyperbilirubinemie en hemolyse (vrij Hb) - niet gevalideerd op daadwerkelijke klinische eindpunten
TEG	- geeft snelle, *real-time* resultaten - geeft stolling op meerdere niveaus weer (o.a. fibrinolyse)	- training nodig voor gebruik en interpretatie van resultaten
overige testen coagulopathie		
ROTEM	- geeft snelle, *real-time* resultaten - geeft stolling op meerdere niveaus weer (o.a. fibrinolyse)	- training nodig voor gebruik en interpretatie van resultaten
PT	- kan in de meeste laboratoria worden gemeten	- verschillende referentiewaarden t.g.v. verschillende reagentia - invloed van o.a. temperatuur, hyperlipidemisch bloed
multiple elektrode aggregometrie (Multiplate©)	- relatief snelle bepaling, waarvoor minimale technische kennis en scholing nodig is - biedt informatie over trombocytopathie, monitoring van diens behandeling en monitoring van antiplaatjes-therapie	- kan een variatie geven in plaatjesgetal

ACT = activated clotting time aPTT = activated partial thromboplastin time PT = prothrombin time

ROTEM = rotational thromboelastometry TEG = thromboelastography

bronnen waarvan gebruik is gemaakt van bovenstaande tabel (21, 44, 53)

Plasmatransfusie tijdens ECMO

De ELSO beschrijft in haar richtlijnen een drietal indicaties voor plasma:

- een verdenking van een lage concentratie van of een aangetoond lage concentratie van antitrombine;
- correctie van een verdachte of aangetoonde stollingsstoornis (niet verder gedefinieerd);
- als priming voor het ECMO systeem.[46]

Ook hiervoor geldt dat onderliggend bewijs ontbreekt. In de praktijk ontvangt 7-45% van de volwassen patiënten een of meer transfusies van plasma gedurende hun ECMO-run.[19,51] De hoeveelheden lopen hierin al snel op tot 10 plasma-units per ECMO-run per patiënt.[17] Ondanks de hoge incidentie van bloedingen bij ECMO, zal – mede met het oog op het beperkte bewijs met betrekking tot de rol van plasma

' Gedownload door: [anoniem] op 28-03-2024 21:47:12 '

Tabel 2 Definities en mechanisme van TACO en TRALI[57,58]

<table>
<tr><th>TACO</th><th>TRALI</th></tr>
<tr><td>nieuw onstane of verslechtering van ≥ 3 van de volgende variabelen binnen 6 uur na transfusie:</td><td>type I
patiënten zonder risicofactoren die voldoen aan de volgende criteria:</td></tr>
<tr><td rowspan="3">a. acute respiratoire verslechtering (dyspnoe, orthopnoe, hoesten)
b. positieve vochtbalans
c. verhoogd brain-natriuretic peptide
d. radiografisch bewijs van longoedeem
e. bewijs van linker hartfalen
f. verhoogde centraal veneuze druk</td><td>a. 1. acuut ontstaan
2. hypoxemie, PaO_2/FiO_2 < 300, OF SpO_2 < 90% kamerlucht
3. bilateraal pulmonaal oedeem op beeldvorming (bijv. X-thorax, CT, echo)
4. geen linker atriale hypertensie, of onvoldoende verklaring voor hypoxemie
b. ontstaan gedurende of binnen 6 uur na de transfusie
c. geen temporale verhouding tot alternatieve risicofactor voor ARDS</td></tr>
<tr><td>type II
patiënten met risicofactoren voor ARDS of gediagnosticeerde milde ARDS (P/F 200-300), maar met een acute respiratoire verslechtering:</td></tr>
<tr><td>a. naast a. en b. van type I TRALI
b. een stabiele respiratoire status in de 12 uur vóór de transfusie</td></tr>
<tr><td>first hit: slecht aanpassingsvermogen voor volumebelasting:
- hartfalen
- nierfalen
- positieve vochtbalans

second hit:
- suboptimaal vloeistof-management
- inadequate infusie, bijvoorbeeld te snelle inlooptijd</td><td>first hit: o.a. chronisch alcoholisme, shock, leverchirurgie, hoge piekdrukken invasieve beademing, positieve vochtbalans, systemische inflammatie

second hit: factoren of antileukocyten-antilichamen in het transfusie-product</td></tr>
</table>

als behandeling van bloeding – goed moeten worden overwogen of de keuze voor plasma de beste is. Hierin is wederom ruimte voor de afweging of de transfusie niet meer potentiële schade dan winst kan opleveren.

Stollingscorrectie

Coagulatopathie

Ongeveer 30% van de patiënten op de IC heeft stollingsstoornissen, gedefinieerd als een INR > 1,5.[47] Stolling is afhankelijk van het evenwicht van procoagulante, anticoagulante en fibrinolytische factoren. Pas bij een daling onder de 30% van de individuele stollingsfactoren is er een verlenging van de plasmatische stolling. Wanneer stollingsstoornissen ontstaan tijdens ECMO wordt er gesproken van ECMO-geassocieerde coagulopathie. Naast het ontbreken van een definitie van dit multifactoriële syndroom is er nog veel onduidelijkheid over de samenstelling, de mate en oorzaak van betreffende stollingsstoornissen. Beschreven stollingsstoornissen in ECMO bestaan onder meer uit 'acquired von Willebrand syndrome' (AVWS), disbalans in fibrinolyse en een factor XIII-deficiëntie.[52]

In beeld brengen van coagulopathie

Voor het in beeld brengen van stollingsstoornissen gedurende ECMO zijn er globaal twee categorieën: de

' Gedownload door: [anoniem] op 28-03-2024 21:47:12 '

testen van toepassing op de antistollingsmonitoring, en de testen om coagulopathie in beeld te brengen. Voor de therapeutische monitoring van ongefractioneerd heparine tijdens ECMO worden door de ELSO de volgende opties genoemd: 'activated clotting time' (ACT), 'activated partial thromboplastin time' (aPTT), anti-Xa en trombo-elastografie (TEG).[21,46] Voor- en nadelen staan beschreven in tabel 1.[21,44,53] Tot op heden is er geen advies welke antistolling en antistollings-monitoring de voorkeur heeft bij ECMO. Een stroomschema om ECMO-geassocieerde coagulopathie in beeld te brengen ontbreekt.

Transfusie-gerelateerde complicaties tijdens ECMO

Bloedtransfusie kan gepaard gaan met verschillende complicaties, waaronder TACO en TRALI (tabel 2). TACO en TRALI zijn de voornaamste oorzaken van transfusie-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit.[54] Hoewel de meeste patiënten aan de ECMO bloedtransfusies krijgen gedurende hun ondersteuning, rapporteren de meeste retrospectieve studies geen transfusie-gerelateerde bijwerkingen. Complex in dit type studieontwerp is hier het feit dat men ervan afhankelijk is dat het (h)erkennen van een transfusiereactie wordt genoteerd. Ook is de P/F-ratio fout-positief verhoogd ten gevolge van de ondersteuning van de ECMO zelf, wat de diagnose van TACO of TRALI beïnvloedt. De incidentie van transfusie-gerelateerde reacties in ECMO is onvoldoende bekend. Wel wordt ECMO beschreven in enkele casereports als ondersteunende therapie voor TRALI.[55,56]

Wanneer men kijkt naar de risicofactoren voor zowel TACO als TRALI, ligt het in de lijn der verwachting dat patiënten aan de ECMO een verhoogd risico zouden kunnen hebben op het ontstaan van een transfusie-gerelateerde reactie. Beide verlopen volgens een 'two hit'-model (tabel 2). Onder risicofactoren voor TACO vallen onder meer een voorgeschiedenis met coronarialijden, acute/chronische nierinsufficiëntie en het ontvangen van een diureticum vóór de transfusie.[30] Deze risicofactoren zijn aanwezig bij veel patiënten aan de ECMO. Een aanzienlijk deel van de patiënten aan VA-ECMO ontvangt deze voor 'failure to wean' van de cardiopulmonale bypass bij een cardiothoracale operatie, of in het kader van ECPR (extracorporeal cardiopulmonary resuscitation) en heeft een voorgeschiedenis van coronarialijden. Tevens ontwikkelt rond de helft van de patiënten aan de ECMO een acute nierinsufficiëntie (61% in VA en 46% in VV).[59] Ten slotte is er in veel centra een rol voor het gebruik van diuretica bij verschillende onderliggende indicaties voor ECMO, bijvoorbeeld ARDS. Hetzelfde geldt voor de aanwezigheid van risicofactoren voor het ontwikkelen van TRALI, waaronder directe of indirecte longschade; wat ook een mogelijke indicatie voor ECMO is.[58]
Onder transfusie-gerelateerde risicofactoren is het laatste woord over plasmatransfusie als potentiële risicofactor nog niet geschreven.[30] Wel is er een associatie tussen het optreden van TRALI en een grote hoeveelheid transfusie, onafhankelijk van het type bloedproduct.[60]

Tot slot

Transfusie kan gepaard gaan met risico's. Risicofactoren lijken in hogere mate aanwezig te zijn bij patiënten aan de ECMO, maar exacte weergave van het optreden van transfusie-gerelateerde complicaties en bijwerkingen ontbreekt. De clinicus dient per casus te beoordelen of de verwachte baten van de transfusie meer opleveren dan het aanwezige risico dat de patiënt loopt.

Literatuur

27. Vlaar AP, Oczkowski S, De Bruin S, et al. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 2020; 46(4): 673-96.
32. Abbasciano RG, Yusuff H, Vlaar A, et al. Blood transfusion threshold in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support for cardiac and respiratory failure—a systematic review and meta-analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth [Internet] 2020; 35(4): 1192-1202.
34. Jiritano F, Serraino GF, Ten Cate H, et al. Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med [Internet] 2020; 46(6): 1154-69.
44. Granja T, Hohenstein K, Schüssel P, et al. Multi-modal characterization of the coagulopathy associated with extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care Med 2020; 48(5): e400-8.
56. Lee AJ, Koyyalamudi PL, Martinez-Ruiz R. Severe transfusion-related acute lung injury managed with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in an obstetric patient. J Clin Anesth 2008; 20(7): 549-52.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.a-en-i.nl.

De auteurs hebben geen financiële banden met de farmaceutische industrie, ontvangen geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en hebben geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp.

' Gedownload door: [anoniem] op 28-03-2024 21:47:12 '