

# VU Research Portal

## Enhanced hemostasis management strategies in cardiac surgery

Meesters, M.I.

2017

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Meesters, M. I. (2017). *Enhanced hemostasis management strategies in cardiac surgery*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

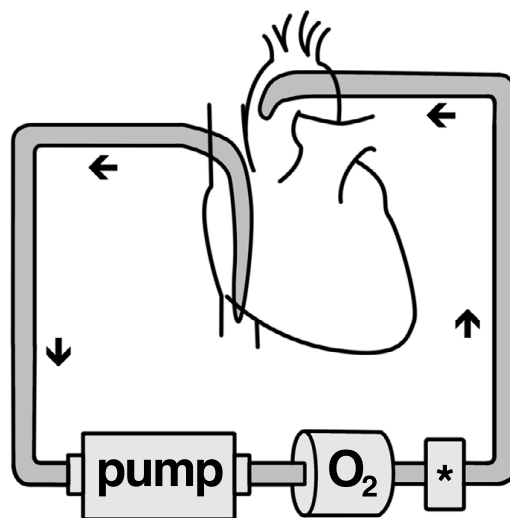
# **Nederlandse samenvatting**

---



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

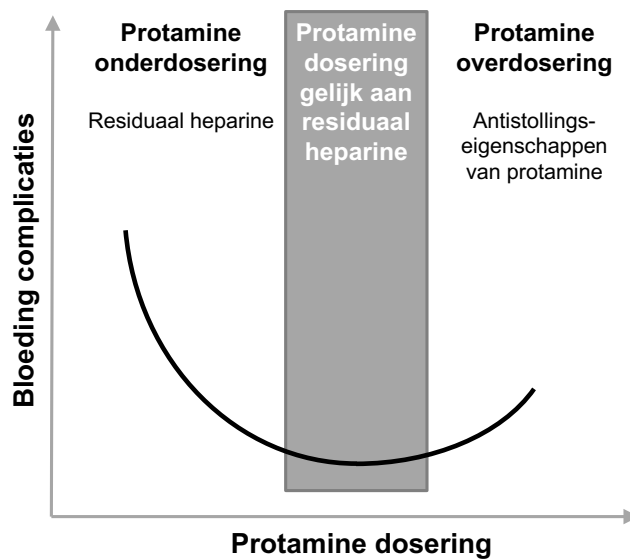
Openhartoperaties worden verricht bij patiënten met ernstige aderverkalking van de kransslagaders van het hart en/of afwijkingen aan een hartklep en/of de grote lichaamsslagader (de aorta). Om de meeste vormen van hartchirurgie te kunnen uitvoeren is het van belang dat er geen bloed door het hart stroomt en het hart stilligt. Dit is noodzakelijk omdat er anders veel bloedverlies op zou treden, en het kloppen van het hart het opereren bemoeilijkt. Daarom wordt de functie van hart en longen overgenomen door een hart-longmachine, zoals schematisch weergegeven in figuur 1. Voordat het bloed via de rechter boezem het hart instroomt wordt het naar de hartlongmachine geleid. Aldaar wordt het bloed van zuurstof voorzien en van koolzuur ontdaan. Vervolgens wordt dit bloed in de grote lichaamsslagader gepompt, waardoor het lichaam van zuurstofrijk bloed wordt voorzien. Wanneer de hart- en longfunctie door de hartlongmachine is overgenomen kan het hart stil worden gelegd.



**Figuur 1.** Een schematische weergave van de hart-longmachine. Bloed wordt voor het hart weggezogen, van zuurstof voorzien en vervolgens het lichaam ingepompt via de grote lichaamsslagader. (Copyright M.I. Meesters 2017)

Als het hart is stilgelegd kan er veilig aan het hart worden geopereerd terwijl het zuurstoftransport wordt gewaarborgd door de hartlongmachine. Om te voorkomen dat er stolsels in de hartlongmachine ontstaan wordt het bloed van de patiënt ontstolt met het medicijn heparine. Als de operatie aan het hart is afgerond en het hart weer zelf het bloed gaat rondpompen moet het bloed weer gaan stollen. Als het bloed ontstolt zou blijven zou er massaal bloedverlies uit de operatiewond optreden.

De antistolling wordt opgeheven door toediening van protamine, een medicament wat heparine bindt en inactiveert. Omdat protamine zelf ook de stolling kan remmen is het van belang dat protamine juist wordt gedoseerd. Een tekort aan protamine leidt tot resterend heparine in het bloed waardoor de stolling geremd blijft. Een overschot aan protamine belemmert ook de vorming van een stolsel door zijn remmende effecten op de stolling. Adequate protamine dosering is dus van belang voor optimale stolsel vorming, zoals weergegeven in figuur 2.



**Figuur 2.** Een schematische weergave van het belang van juiste protamine dosering.

Als de patiënt bloedt ondanks adequate protamine dosering is snelle interventie nodig aangezien bloeding leidt tot verlies van rode bloedlichaampjes en stollingsfactoren. Door verlies van stollingsfactoren kunnen stollingsstoornissen ontstaan, wat tot een negatieve spiraal van nog meer bloedverlies leidt. Daarnaast kan er zoveel bloedverlies optreden dat bloedarmoede ontstaat en bloedtransfusie of zelfs een heroperatie noodzakelijk is. Bloeding, bloedarmoede, bloedtransfusie en heroperaties zijn allen geassocieerd met een verhoogd risico op infectie en overlijden. Dit benadrukt het belang van tijdige behandeling van stollingsstoornissen om verder bloedverlies te voorkomen.

In het geval van een bloeding ten gevolge van stollingsstoornissen is adequate aanvulling van de tekortschietende stollingsfactoren noodzakelijk. Dit kan worden gedaan op basis van snelle specifieke point-of-care stollingstesten zoals tromboelastometrie. Point-of-care testen zijn snelle mobiele meetmethoden die buiten het laboratorium kunnen plaatsvinden. De noodzaak tot het behandelen van

stollingsstoornissen kan ook worden ingeschat op basis van het medicatiegebruik vóór de operatie, en karakteristieken van de patiënt en operatie gezien door de ervaring van de aanwezige anesthesioloog.

**Hoofdstuk 1** beschrijft de complexiteit van alle mogelijkheden om bloeding na openhartoperaties te *voorkomen, voorspellen, monitoren* en *behandelen*. Deze vier componenten worden in de literatuur vaak beschreven als patiëntgericht bloed management. Er zijn verschillende methoden om bloedverlies te voorkomen, waaronder het staken van antistollingsmedicatie (bv. sintrom) voorafgaand aan de operatie, toediening van medicatie die de stollingscapaciteit van de patiënt verbeteren en het behandelen van bloedarmoede waardoor meer bloedverlies kan worden verdragen. De patiënten met een hoog risico op een bloeding na de operatie kunnen worden geïdentificeerd met behulp van risicoscores gebaseerd op eigenschappen van de patiënt, het operatietype en specifieke stollingstesten. In het geval van een oncontroleerbare bloeding zijn er verschillende medicijnen die kunnen worden gegeven om bloeding te behandelen. Welk medicijn of bloedproduct moet worden gegeven kan worden gebaseerd op geavanceerde stollingstesten.

Het proefschrift vervolgt met methode om bloeding te voorkomen, waaronder het optimaliseren van protamine dosering. Zoals eerder beschreven wordt protamine toegediend om heparine te binden en daarmee de antistolling op te heffen. Echter, uit laboratoriumonderzoek is gebleken dat protamine in de afwezigheid van heparine ook antistollingseigenschappen heeft. **Hoofdstuk 2** geeft een overzicht over wat er bekend is van protamine, beginnend bij de ontdekking van het medicament en het heparine neutraliserende effect. De eigenschappen en mogelijke bijwerkingen van protamine worden beschreven, waaronder ernstige allergische reactie en het effect op hart en bloedvaten. De nadruk in dit hoofdstuk ligt met name op het negatieve effect op de stolling, waaronder de bloedplaatjes, stollingsfactoren en afbraak van stolselvorming. Ook het effect van protamine op de specifieke stollingstesten wordt beschreven. Tot slot wordt er een overzicht van de mogelijkheden om protamine te doseren en alternatieven voor protamine besproken.

In **hoofdstuk 3** onderzochten wij of het antistollingseffect van protamine relevant is tijdens openhartoperaties en of de protaminedosering invloed heeft op de hoeveelheid bloedverlies en stollingscapaciteit van de patiënt. Dit hebben we onderzocht door patiënten te loten voor een hoge of een lage protamine dosering. Beide doseringen waren binnen het spectrum van klinisch gebruikte doseringen. De groep die een hoge protamine dosering kreeg had meer bloedverlies en bleek vaker bloedtransfusies nodig te hebben in vergelijking met

de lage doseringsgroep. Dit kon worden verklaard doordat de patiënten in de hoge doseringsgroep meer stollingsafwijkingen vertoonden ten gevolge van een overmaat aan protamine. Dit is de eerste studie die aantoont dat een teveel aan protamine leidt tot stollingsstoornissen met meer bloedverlies tot gevolg.

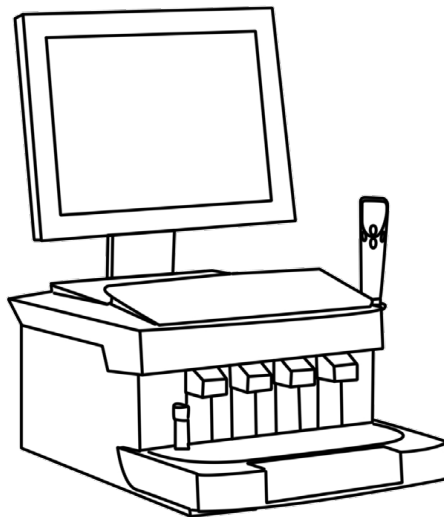
Om het doseren van protamine verder te verbeteren onderzochten we een nieuwe doseringsstrategie. Deze methode schat de hoeveelheid heparine op het moment dat protamine zal worden gegeven. Deze schatting is gebaseerd op een complex farmacologisch model dat het bloedvolume van de patiënt, de hoeveelheid toegediend heparine en het verlies aan heparine meeneemt in een berekening. Als de geschatte hoeveelheid heparine bekend is, is het eenvoudig de benodigde hoeveelheid protamine te berekenen. In **hoofdstuk 4** vergeleken we de stollingscapaciteit en noodzaak tot bloedtransfusies vóór en na de implementatie van de nieuwe doseringsstrategie. De nieuwe protamine doseringsstrategie bleek de hoeveelheid bloedtransfusies te reduceren en de stollingscapaciteit te verbeteren vergeleken met de reguliere methode van protamine dosering.

Vervolgens richt het proefschrift zich op het voorspellen van bloeding na openhartoperaties. In **hoofdstuk 5** evalueren we systematisch de voorspellende waarde van de moderne snelle stollingstest; tromboelastometrie, weergegeven in figuur 3. Deze test is ontwikkeld voor snelle detectie en ondersteuning van de behandeling van stollingsstoornissen in het geval van hevig bloedverlies. Ondanks dat tromboelastometrie ontwikkeld is om stollingstherapie te begeleiden is het onduidelijk of afwijkende test resultaten een risico vormen voor bloeding. Daarom hebben we in ons ziekenhuis de voorspellende waarde van tromboelastometrie onderzocht. Daarnaast hebben we een systematisch literatuuronderzoek gedaan wat resulteerde in 1311 publicaties waarvan er 10 de voorspellende waarde van tromboelastometrie onderzochten. De resultaten van ons onderzoek hebben we gecombineerd met de resultaten van het literatuuronderzoek en de test bleek niet te voorspellen welke patiënten een verhoogd risico op bloeding hadden.

Tijdens openhartoperaties ontwikkelen patiënten vaak stollingsstoornissen ten gevolge van bloedverlies, de operatiewond en het contact van het bloed van de patiënt met de hartlongmachine. Verschillende stollingstesten zijn ontwikkeld om de stollingsstatus van patiënten te onderzoeken en behandeling daarvan te sturen. We onderzochten de mogelijkheden en betrouwbaarheid van verschillende testen om deze stollingsstoornissen te *monitoren*.

Tromboelastometrie bevat verschillende testen welke ieder een verschillend aspect van de stollingscascade analyseert. Deze testen meten de stollingscapaciteit met (INTEM en EXTEM test) of zonder (NATEM test) de toevoeging van

stollingsactivatoren. Anderen tests richten zich specifiek op de hoeveelheid fibrinogeen (FIBTEM test). De HEPTEM test is een geactiveerde test met de toevoeging van heparinase. Heparinase is een enzym dat zorgt voor de afbraak van het medicijn heparine, gebruikt als antistolling tijdens de openhartoperaties (zie eerste alinea). De HEPTEM test onderzoekt hiermee de stollingscapaciteit zonder het effect van heparine. In **hoofdstuk 6** hebben we onderzoek gedaan naar het voorkomen deze afwijkende HEPTEM-resultaten rondom openhartoperaties in 2 universiteitsziekenhuizen. We vonden dat in 15% tot 36% van de gevallen de HEPTEM test afwijkende resultaten toonde. Mogelijk kunnen deze resultaten worden verklaard door een overmaat aan protamine. Toekomstig onderzoek zal hier verder inzicht moeten geven.



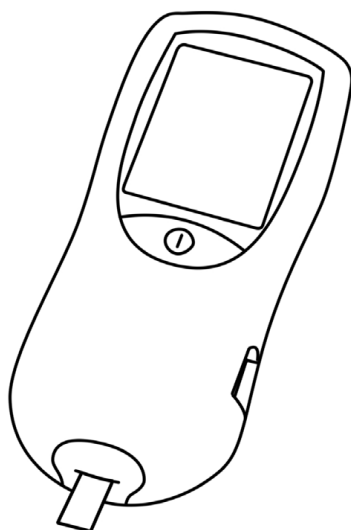
**Figuur 3.** De roterende tromboelastometrie machine. (Copyright M.I. Meesters 2017)

Behalve de HEPTEM test hebben we ook de betrouwbaarheid van de NATEM test onderzocht. De NATEM test onderzoekt de stollingscapaciteit zonder toevoeging van een kunstmatige activator aan het bloedmonster. De test wordt in toenemende mate gebruikt in wetenschappelijk onderzoek vanwege de grote gevoeligheid voor veranderingen van de stollingsstatus. Omdat de test zo gevoelig is voor veranderingen onderzochten we in **hoofdstuk 7** of er een effect van de bewaarduur van het bloedmonster is op de NATEM-resultaten. We hebben hiervoor bloed van gezonde vrijwilligers en intensive care patiënten afgenomen en direct na afname de NATEM test hierop verricht. Na 45 en 90 minuten onderzochten wij hetzelfde bloedmonster opnieuw en bekeken of er verandering in de NATEM test resultaten optrad. Een stolsel bleek zich na 45 en 90 minuten sneller te vormen.



Dit suggereert dat de stolling, gemeten met NATEM, met de tijd geactiveerd raakt. Uit eerder onderzoek bleek dat dit bij de geactiveerde testen (INTEM, EXTEM en FIBTEM) niet het geval was. Helaas konden we de factor verantwoordelijk voor de stollingsactivatie in ons onderzoek niet identificeren. Ons advies is de NATEM test zo snel mogelijk na afname in te zetten om activatie en daarmee verstoring van de testresultaten te voorkomen.

Naast tromboelastometrie zijn er ook andere apparaten welke de stollingsstatus van een patiënt snel kunnen onderzoeken. Een voorbeeld is de point-of-care protrombine tijd (POC-PT), weergegeven in figuur 4. De klassieke protrombine tijd (PT) bepaling is een tijdrovende laboratorium stollingstest. De POC-PT is ontwikkeld om sneller resultaten te verkrijgen. De test is oorspronkelijk ontwikkeld om patiënten die antistolling gebruiken zelf de stollingswaarde te laten meten en zo nodig de medicatiedosering aan te passen. Echter, door het kleine formaat kan het apparaat ook op de operatiekamer gebruikt worden.



**Figuur 4.** De point-of-care protrombine tijd meter. (Copyright M.I. Meesters 2017)

Omdat het na openhartoperaties vaak noodzakelijk is snel inzicht in de stollingsstatus te krijgen onderzochten wij in **hoofdstuk 8** of de POC-PT test ook in deze situatie kan worden gebruikt. Voor en na de openhartoperatie namen wij bloed af en vergeleken de resultaten van de POC-PT met de klassieke PT uit het laboratorium. Voorafgaand aan de operatie was er een goede overeenkomst tussen de testen. Echter, 3 minuten na het toedienen van protamine, na afloop van de operatie, bleek er een groot verschil tussen beide testen. Om te onderzoeken of er 6 of 10 minuten na protamine toediening een betere overeenkomst was met

het laboratorium verrichtte wij nog een onderzoek, zoals beschreven in **hoofdstuk 9**. Echter bleek dat er ook 6 en 10 minuten na het opheffen van het heparine effect middels protamine er een groot verschil tussen de resultaten van de POC-PT en het laboratorium bleef bestaan. Derhalve concludeerde wij dat de POC-PT niet geschikt is voor gebruik na openhartoperaties.

Stollingsstoornissen kunnen worden *behandeld* met transfusie van bloedplaatjes en/of stollingsfactoren in de vorm van bloedplasma. Het is lastig in te schatten of er stollingsstoornissen ten grondslag liggen aan een bloeding of dat er een chirurgische voor bloedverlies is. Een chirurgische oorzaak van bloedverlies kan bijvoorbeeld een grote beschadiging van een bloedvat zijn, zonder dat de stolling gestoord is.

Laboratorium testen kunnen uitwijzen of er een tekort aan stollingsfactoren is, echter deze testen nemen veel tijd in beslag en in het geval van een bloeding is er vaak geen tijd om op deze resultaten te wachten. Derhalve berust de beslissing om bloedplasma te geven vaak op klinische aanwijzingen voor een gestoorde stolling. Deze aanwijzingen zijn onder andere het sijpelen van bloed op verschillende plekken van het operatiegebied, een lange duur aangesloten zijn aan de hartlongmachine en complexe operaties. In **hoofdstuk 10** onderzochten we of de beslissing om bloedplasma toe te dienen op klinische aanwijzingen overeenkomt met de bevindingen van tromboelastometrie. We vonden dat de beslissing van de (ervaren) cardioanesthesioloog om bloedplasma toe te dienen op basis van klinische aanwijzingen van stollingsstoornissen in 95% van de gevallen overeenkwam met de tromboelastometrie test resultaten.

Naast bloedplasma zijn er ook andere methoden om stollingsstoornissen te behandelen, waaronder farmaceutisch geïsoleerde stollingsfactoren zoals fibrinogeen concentraat. Een recent onderzoek door dr. Bilecen en collega's onderzocht het effect van fibrinogeen concentraat op bloedingen na openhartoperaties. (Artikel: *Effect of Fibrinogen Concentrate on Intraoperative Blood Loss Among Patients With Intraoperative Bleeding During High-Risk Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2017 317(7), 738–747) Zij concludeerden dat fibrinogeen concentraat de hoeveelheid bloedverlies tijdens openhartoperaties niet verminderde. In onze ingezonden brief aan de auteurs, in **hoofdstuk 11**, plaatste wij de kanttekening dat bloedverlies tijdens openhartoperaties geen relevante maat is aangezien het meeste bloedverlies na afloop van de operatie optreedt en het toedienen van fibrinogeen dat bloedverlies wel verminderde. Verder hadden de patiënten uit het onderzoek geen tekort aan fibrinogeen in het bloed. Met deze opmerkingen hebben wij gepoogd de sterke conclusies van het artikel wat af te zwakken.

In **hoofdstuk 12** beschrijven we de beperkingen van de studies uit dit proefschrift. Verder plaatsten we de individuele hoofdstukken in perspectief van de huidige literatuur. Eerst geven we een overzicht van de resultaten van andere protamine doseringsstudies waarna we richting geven aan toekomstig onderzoek naar protamine. Hierna bespreken we voorspellers van bloeding na openhartoperaties. Vervolgens benadrukken we dat in de studies die onderzochten of het gebruik van tromboelastometrie leidt tot betere behandeling gelijktijdig een stroomschema voor stollingsbehandeling én stollingsconcentraten werden geïntroduceerd. Hierdoor is niet te bepalen welk van de drie interventies (tromboelastometrie, het stroomschema of de stollingsconcentraten) de oorzaak van betere resultaten was. Ook wordt het bewijs voor het gebruik van fibrinogeen concentraat uiteengezet. Vervolgens gaan we in op andere versturende factoren op tromboelastometrie, naast het effect van de bewaartijd van een bloedmonster en het gebruik van heparinase. De klinische toepasbaarheid van point-of-care stollingstesten wordt besproken. Tot slot beschrijven we de mogelijke nadelige kant van het behandelen van stollingsstoornissen: trombose (overmatige stolselvorming) met mogelijk nadelige consequenties.