

Vejledning om transfusionsmedicinsk behandling og monitorering af blødende patienter

Baggrundsnotat

Version 1.0 - 7. Juni 2013



Vejledningen støttes af Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Ortopædkirurgisk Selskab og
Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin

Udarbejdet af en arbejdsgruppe under Transfusionsmedicinsk Udvalg, DSKI, med repræsentanter fra Blodbankerne i alle regionerne:

Region Hovedstaden

Pär I. Johansson, Sisse R. Ostrowski, Jakob Stensballe

Region Midtjylland

Trine-Line W. Korsholm, Bjarne Møller, Kirsten Riisom,

Region Nordjylland

John Bæch, Thure M Haunstrup, Kaspar R. Nielsen

Region Sjælland

Keld M. Homburg

Region Syddanmark

Mette Andersen, Kjell E. Titlestad

Indhold

Definitioner - Blodprodukter og hæmostatiske lægemidler	4
Introduktion og baggrund.....	5
Transfusion med erythrocytsuspension.....	5
Hæmostasemonitorering ved blødning.....	6
TEG®/ROTEM® teknologien	7
Det anbefales, at TEG®/ROTEM® udføres	8
Organisering	8
Livstruende blødning.....	9
Behandlingsanbefalinger – Erythrocytsuspension til blødende patienter	11
Behandlingsanbefalinger - Behandling af kontrollabel blødning	12
Behandling af kontrollabel blødning med FFP, TK og hæmostatiske lægemidler baseret på TEG®/ROTEM®	12
TEG® behandlingsalgoritme ved blødning.....	12
ROTEM® behandlingsalgoritme ved blødning.....	13
Behandling af kontrollabel blødning, når TEG®/ROTEM®	14
analyse ikke er tilgængelig.....	14
Behandlingsanbefaling - Livstruende blødning	15
Monitorering med TEG®/ROTEM® ved livstruende blødning.....	15
Behandling af livstruende blødning hos.....	17
patienter i antitrombotisk (koagulationshæmmende-, trombocythæmmende-) behandling	17
Koagulationshæmmende lægemidler.....	17
Behandlingsanbefaling - Livstruende blødning relateret til koagulationshæmmende behandling	17
Trombocytfunktionshæmmende lægemidler	17
Behandlingsanbefaling - Livstruende blødning relateret til Trombocytfunktionshæmmende lægemidler	18
Appendiks 1. Fuldblodstrombocytaggregometri - Multiplate®	19
Appendiks 2.....	21
Effekten af antitrombotiske (koagulationshæmmende, trombocythæmmende) lægemidler på TEG®/ROTEM® og Multiplate®	21
Reference Liste.....	22
Litteratursøgning.....	25

Definitioner - Blodprodukter og hæmostatiske lægemidler

Denne vejledning beskriver behandling med blodprodukter og hæmostatiske lægemidler hos blødende patienter, hvorimod patienter med anæmi og kroniske mangeltilstande uden blødning ikke beskrives her.

Følgende blodprodukter og hæmostatiske lægemidler anvendes i behandlingen af patienter med blødning:

- *Erythrocytsuspension (ES)* indeholder cirka 200 ml røde blodlegemer opbevaret i 100 ml saltvand-adenosin-glukose-mannitol samt 10 ml plasma. Hæmatokrit på cirka 70 %.
- *Frisk frosset plasma (FFP)* består af 200-300 ml plasma der indeholder samtlige koagulationsfaktorer og er stabiliseret med citrat-phosphat-dextrose.
- *Trombocytkoncentrat (TK)* indeholder 200-300 mia. trombocytter, der enten er A) poollet fra 4 bloddonorer eller B) afereret fra én bloddonor. Trombocytterne opbevares i ca. 300 ml trombocytopbevaringsvæske eller plasma.
- *Cryopræcipitat pool* består af 80-120 ml cryopræcipitat fra 4 portioner donorplasma og indeholder samtlige koagulationsfaktorer (specielt fibrinogen, fibronectin, vW faktor) i en mere koncentreret form end plasma.
- *Tranexamsyre* er et antifibrinolytisk lægemiddel, der inhiberer plasmin dannelse, og er indiceret ved de fleste kirurgiske procedurer (ortopæd-, hjerte-, kar- og leverkirurgi m.v.), svært traume, post-partum blødning, samt andre tilstande med mistænkt/påviselig øget fibrinolytisk aktivitet og blødning.
- *Protrombin kompleks koncentrat (PCC/Octaplex®)* indeholder koagulationsfaktorerne II, VII, IX, X, protein C og S samt heparin. Registreret og godkendt til brug i patienter med mangel på K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer som følge af vitamin K-antagonist behandling.
- *Fibrinogenkoncentrat* indeholder human fibrinogen, og er indiceret ved hypofibrinogenæmi (kongenit eller erhvervet).
- *Protamin sulfat* reverterer effekten af heparin, og gives når akut revertering af antikoagulation, der skyldes ufraktioneret og lavmolekylært heparin, ønskes.
- *rFVIIa* er et lægemiddel, der forbedrer trombingenereringen på trombocytterne. Behandling med rFVIIa kan overvejes ved livstruende blødninger, der ikke responderer på maksimal kirurgi og transfusionsterapi.

Formål

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.

Introduktion og baggrund

Nærværende vejledning består af et baggrundsnotat og en behandlingsvejledning og er udformet af Transfusionsmedicinsk Udvalg under *Dansk Selskab for Klinisk Immunologi* (DSKI), Blodbankernes videnskabelige selskab. Vejledningen tager udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens Vejledning om Blodtransfusion 2007 [1] og er opdateret i henhold til den nyeste viden og evidens.

Siden Sundhedsstyrelsens vejledning blev publiceret i 2007 har transfusionspraksis ændret sig i Danmark såvel som internationalt. I Danmark er forbruget af ES faldet fra 348.000 i 2007 til 277.000 per år i 2012 [2]. Sammenlignet med andre europæiske lande er ES forbruget i Danmark dog stadig højt [3]. Vejledningen fra 2007 anbefaler en generel restriktiv transfusionspolitik, i særdeleshed for ES, men samtidig tidlig balanceret blodkomponentterapi med anvendelse af FFP og TK til den mindre gruppe af patienter med livstruende blødning.

Der er tilsvarende blevet publiceret vigtige videnskabelige studier med fokus på restriktiv anvendelse af ES, på behandling af patienter med livstruende blødning, samt på monitorering af hæmostasen hos patienter med blødning.

Transfusion med erythrocytsuspension

Resultater fra FOCUS studiet [4], der er et randomiseret studie af ældre patienter med kardiovaskulær sygdom¹ i hæmodynamisk stabil fase efter operation for hoftefraktur, viser, at restriktiv transfusion med ES (Hæmoglobin (Hb.) < 4,8 mmol/l) er lige så godt bedømt på overlevelse, sikkerhed og funktion (gangdistance) som liberal transfusion (Hb. < 6,0 mmol/l). Dette er endvidere bekræftet i et Cochranereview om transfusion med ES fra 19 randomiserede studier af 6.264 patienter. Disse studier har givet anledning til revision af transfusionsvejledninger bl.a. fra American Association of Blood Banks [5], som overordnet anbefaler en mere restriktiv transfusionspolitik end tidligere. Herudover er der efterfølgende publiceret et randomiseret studie på 921 patienter med akut øvre gastrointestinal blødning², som viser at restriktiv transfusion med ES (Hb. < 4,4 mmol/l) reducerer

¹ Gennemsnitsalder 82 år, 40 % med iskæmisk hjertesygdom, 20 % hjertesvigt, 25 % med tidligere apopleksi/TCI, 12 % perifer karsygdom, 25 % diabetes, 82 % hypertension, 19 % kronisk lungesygdom m.v.

² 49 % pga. ulcus og 21 % pga. øsophagusvaricer, 31 % havde desuden cirrose

transfusionsbehovet og øger 45-dages overlevelse sammenlignet med liberal transfusionsstrategi (Hb. < 5,6 mmol/l) når disse strategier appliceres fra den tidligste blødningsfase [6]. Patienter med akut koronar syndrom (AKS) er ikke undersøgt i eksisterende studier [7].

Hæmostasemonitorering ved blødning

Inden for de seneste 5-10 år er der sket et skifte i monitorering af blødende patienter med mindsket brug af de traditionelle plasmabaserede analyser som aktiveret partiel tromboplastintid (APTT), protrombintid (PT) og international normalized ratio (INR), til øget brug af viskoelastiske hæmostaseanalyser såsom thrombelastografi (TEG®) og rotations thrombelastometri (ROTEM®). Baggrunden for den bedre korrelation mellem TEG®/ROTEM® og kliniske blødningstilstande end for de plasmabaserede analyser er, at TEG®/ROTEM® udføres på fuldblod dvs. med tilstedeværelse af trombocytter og andre blodceller, hvilket er en forudsætning for at vurdere patienternes evne til at generere trombin in vivo.

Evnen til trombin generering er afgørende for det dannede koagels styrke og dermed for at opnå hæmostase [8, 9]. Ydermere identificerer TEG®/ROTEM®, som de eneste analyser, patologisk øget fibrinolyse (hyperfibrinolyse), som kan optræde ved svære traumer, gynækologiske-obstetriske blødninger, samt ved iskæmi- og re-perfusions indgreb såsom hjertekirurgi med hjerte-lunge-maskine og aortakirurgi [10, 11].

Der er nu publiceret mere end 20 studier, fortrinsvis inden for lever- og hjertekirurgi, men også inkluderende andre typer af massivt blødende patienter, hvor der er vist, at patienter der behandles med blodprodukter baseret på TEG®/ROTEM® monitorering, har mindre blodtab, transfunderes med færre blodprodukter, samt i nogle af studierne lavere frekvens af re-operation og mortalitet, sammenlignet med patienter, der behandles på baggrund af plasmabaserede koagulationsanalyser [12].

I et nyligt studie af 1974 traumepatienter rapporteredes at TEG® analyse bedre identificerer tidligt behov for transfusion af ES, FFP og TK samt fibrinolyse sammenlignet med plasmabaserede koagulationsanalyser. Studiet konkluderer at TEG®/ROTEM® bør erstatte de plasmabaserede analyser til rutinemonitorering af traumepatienter med risiko for blødning [13].

På Rigshospitalet i København, hvor massivt blødende patienter behandles med blodprodukter baseret på TEG® analyse, fandtes, at andelen af traumepatienter med mortalitet på grund af blødning var reduceret med 50 % [14], hvilket er i overensstemmelse med Kashuk et al. som fandt, at TEG® guidet transfusionsterapi reducerede mortaliteten med cirka 50 % hos koagulopatiske traumepatienter. [15].

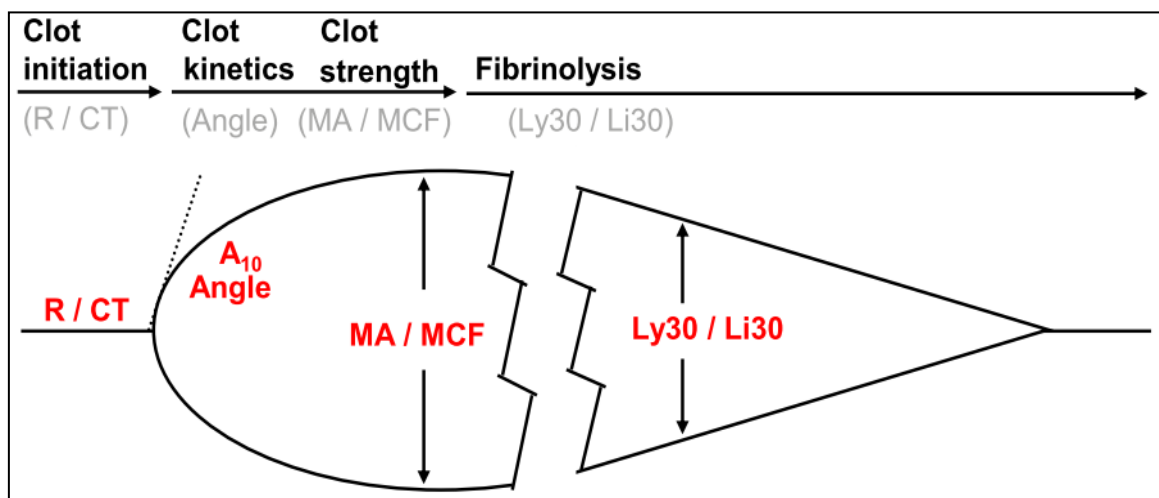
Et Cochranereview undersøgte effekten af TEG®/ROTEM®-styrede algoritmer og viste signifikant reduceret FFP/TK behov og blødning sammenlignet med en transfusionsstrategi styret af klinisk bedømmelse eller konventionelle koagulationsstal [16]. Undersøgelsen opgør ni studier, heraf otte studier inden for thoraxkirurgien med gennemsnitsblødning på 390-960 ml, med varierende interventions- og opfølgingsperiode, og helt eller kun delvis ifølge TEG® eller ROTEM®, og er derfor forbundet med visse begrænsninger i forhold til at udtale sig om f.eks. mortalitet, som bør undersøges yderligere i fremtidige studier. Siden er der i et randomiseret pilot studie vist, at patienter som udvikler diffus sivende blødning efter kompleks hjertekirurgi, som monitoreres og behandles ud fra TEG®/ROTEM®-protokoller, har reduceret transfusionsbehov og mortalitet [17], hvilket bør yderligere bekræftes i fremtidige studier.

Siden 2008 har skandinaviske guidelines anbefalet at svært blødende patienter skal behandles med balanceret blodkomponentterapi, samt at hæmostasen skal monitoreres med TEG®/ROTEM® [18], og samme anbefaling har siden 2010 været givet i amerikanske lærebøger i transfusionsmedicin [19] og i den europæiske guideline for behandling af blødende traumepatienter [20].

TEG®/ROTEM® teknologien

TEG®/ROTEM® er fuldblodsanalyser, der måler koagulationsinitieringen (tiden til et koagel begynder at dannes, R/CT), hvor hurtigt koagelstyrken øges over tid (Angle), den maksimale koagelstyrke (MA/MCF) samt hvor hurtig koaglet opløses (Ly30/Li30), jf. Figur 1. Mangel på eller hæmning af koagulationsfaktorer inklusive fibrinogen og/eller trombocytter samt øget fibrinolytisk aktivitet vil afspejles ved, at en eller flere af ovenstående TEG®/ROTEM® parametre vil være udenfor det validerede referenceområde. Dette afspejler en kompromitteret hæmostase, der er associeret med øget risiko for blødning.

Figur 1. TEG®/ROTEM® parametre i hæmostasens forskellige faser.



TEG®: R, Reaction time; Angle; MA, Maximum Amplitude; Ly30, hyperfibrinolysis efter 30 min.

ROTEM®: CT, Clotting Time; A10, Amplitude efter 10 min; MCF, Maximum Clot Firmness; Li30, hyperfibrinolysis efter 30 min.

Det anbefales, at TEG®/ROTEM® udføres, når disse er tilgængelige:

- På patienter med blodtab >30 % af blodvolumen (sv.t. ca. 1,5 liter ved legemsvægt 70 kg).
- Hvis administration af FFP og/eller TK overvejes.
- Ved sive-blødning.
- Postoperativt hos patienter med fortsat transfusionsbehov.
- Ved komplekse blødningstilstande (DIC, sepsis, ECMO mm).
- Ved vedvarende transfusionsbehov på trods af behandling med blodkomponenter og/eller hæmostatiske lægemidler.
- Ved livstruende blødning (hver ½ time indtil kirurgisk kontrol af blødning).

Organisering

TEG®/ROTEM® er akutte analyser som bør være umiddelbart tilgængelige for den kliniske afdeling, der varetager akut blødende patienter, f.eks. i tilknytning til Fælles Akut Modtagelser (FAM) og hospitaler med akut kirurgi. Analyserne bør udføres i et standardiseret laboratorium med faste rutiner for kvalitetskontrol og med transfusionsmedicinsk ekspertise på speciallægeniveau tilgængelig for rådgivning hele døgnet, men med mulighed for fremvisning af resultat i realtid på PC ved patienten. Målet er at analysen kan startes inden for 10-15 min fra blodprøvetagning, således at tolkning og behandling kan iværksættes, så snart resultaterne foreligger (10-15 min). Anvendelse af citratblodprøve sikrer stabilisering

under transport til laboratorium og tillader analysestart umiddelbart ved ankomst [21].

Livstruende blødning

Patienter med livstruende blødning præges af kredsløbssvigt (faldende blodtryk og stigende puls) og har behov for akut transfusionsbehandling, samt kirurgisk og/eller endovaskulær intervention for at stoppe blødningen. Følgende definitioner for livstruende blødning har været foreslået: Blødning mere end 10 ES inden for 24 timer, blødning større end et blodvolumen inden for 24 timer, blødning større end et halvt blodvolumen inden for 3 timer, samt blødning over 150 ml/min. I den nyere litteratur anvendes hyppigt mere end 10 ES inden for 6 timer; men ofte vil diagnosen stilles på baggrund af konkret klinisk vurdering af tilstanden [22].

Livstruende blødning medfører risiko for udvikling af koagulopati, hvilket er forbundet med dårligere prognose. Mere end 17 studier viser i forskellige patient populationer samstemmigt, at tidlig og aggressiv behandling med FFP og TK, parallelt med ES, er associeret med øget overlevelse sammenlignet med patienter, der får standardbehandling hvor indgift af FFP og TK tidligst sker, når 1 blodvolumen er substitueret [2, 12].

Ydermere er der publiceret flere studier, der beskriver resultatet af tidlig og aggressiv "pakkekoncept"-styret transfusionsbehandling med akutte transfusionspakker eller massive transfusionsprotokoller, hvor optøet FFP er tilgængeligt, så det kan udleveres umiddelbart sammen med TK og ES. Disse studier viser samstemmende en signifikant reduktion i mortaliteten blandt patienter, der modtager mere end 10 ES inden for det første døgn fra ankomst til hospital, sammenlignet med patienter der modtager standardbehandling med FFP og TK [23-26].

Ligeledes har en nylig meta-analyse af publicerede studier i livstruende blødende traumepatienter vist, at tidlig og aggressiv behandling med FFP og TK er associeret med cirka 50 % reduktion i mortalitet [27]. Udover reduceret mortalitet er det rapporteret at behandling efter "pakkekonceptet" er associeret med færre senkomplikationer såsom sepsis og abdominalt kompartmentsyndrom [24].

Inden for de seneste år har der været øget fokus på, at volumenterapi med syntetiske kolloider (HES, Voluven®) til patienter med livstruende blødning ikke er hensigtsmæssigt [28, 29]. Baggrunden for dette er at de syntetiske molekyler som disse kolloider består af, bliver inkorporeret i koaglet og resulterer i et porøst og mindre stabilt koagel. Denne kolloidinducerede koagulopati fører til øget blødning og transfusionsbehov for forskellige typer af patienter [30, 31]. Det er påvist at behandling af kritisk syge patienter med HES er nefrotoksisk og associeret med øget mortalitet sammenlignet med Human Albumin og krystalloider [32-34], samt nefrotoksisk, forbundet med øget blødning, transfusionsbehov og dødelighed hos patienter med svær sepsis [35]. Syntetiske kolloider (HES, Voluven®)

kan derfor ikke anbefales til blødende patienter, hverken med kontrollabel eller livstruende blødning.

Behandlingsanbefalinger – Erytrocytsuspension til blødende patienter

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

Hb. < 6,0 mmol/l ved samtidig

- Svær hjertesygdom inkl. Akut Koronar Syndrom.
- Septisk shock (i den initiale fase, <6 timer).
- Livstruende blødning.

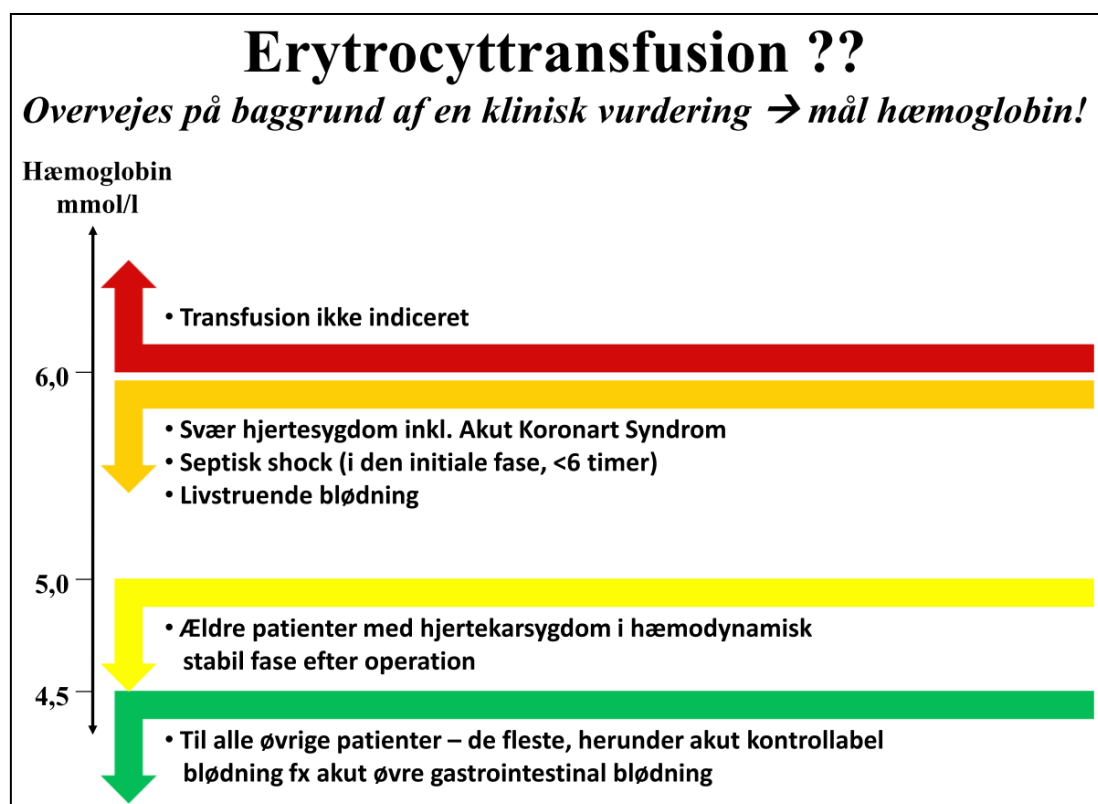
Hb. < 5,0 mmol/l hos

- Ældre patienter med hjertekarsygdom (jf. FOCUS studiet [4]) i hæmodynamisk stabil fase efter operation.

Hb. < 4,5 mmol/l

- Til alle øvrige patienter.
Herunder også til patienter med akut kontrollabel blødning eksemplificeret ved f.eks. akut øvre gastrointestinal blødning. (jf. Villanueva et al [6])

Figur 2. Illustration af hvornår transfusion med ES overvejes.



Behandlingsanbefalinger - Behandling af kontrollabel blødning

Behandling af kontrollabel blødning med FFP, TK og hæmostatiske lægemidler baseret på TEG®/ROTEM® analyse med det behandlingsmål at opnå en normal hæmostase vurderet ved TEG®/ROTEM® i blødningsfasen.

TEG® behandlingsalgoritme ved blødning

Variabel	Måling	Koagulopati	Behandling
R	10-14 min	Koagulationsfaktorer ↓	FFP 20 ml/kg
R	>14 min	Koagulationsfaktorer ↓↓	FFP 30 ml/kg
Angle	<52 grader	Fibrinogen ↓	FFP 20-30 ml/kg
FF _{MA}	<14 mm	Fibrinogen ↓	FFP 20-30 ml/kg eller cryopræcipitatpool 2-5 ml/kg eller fibrinogenkonc. 20-30 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	>8%	Primær hyperfibrinolyse	TXA 1-2 g IV eller 10-20 mg/kg
Diff. R	HepTEG vs. stdTEG R>3 min	Heparinisering	Protaminsulfat 50-100 mg eller FFP 10-20 ml/kg

FF_{MA}, funktionel fibrinogen MA (Normal område: 14-24 mm); TXA, tranexamsyre. Normal område: R 3-8 min, angle 55-75 grader, MA 51-69 mm og Ly30<8%.

ROTEM® behandlingsalgoritme ved blødning

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

Parameter	Værdi	Koagulapati	Behandling
ExTEM CT	80-100 sek.	Koagulationsfaktorer ↓	FFP 15 ml/kg
ExTEM CT	> 100 sek.	Koagulationsfaktorer ↓↓	FFP 25 ml/kg
InTEM CT	200-240 sek.	Koagulationsfaktorer ↓	FFP 15 ml/kg
InTEM CT	> 240 sek.	Koagulationsfaktorer ↓↓	FFP 25 ml/kg
ExTEM A ₁₀	35-42 mm og FibTEM ≥ 10mm*	Trombocytter ↓	1 TK eller 5 ml/kg
ExTEM A ₁₀	< 35mm og FibTEM ≥ 10mm*	Trombocytter ↓↓	2 TK eller 10 ml/kg
ExTEM A ₁₀	< 35 mm	Trombocytter ↓	1 TK eller 5 ml/kg
ExTEM A ₁₀	< 27 mm	Trombocytter ↓↓	2 TK eller 10 ml/kg
ExTEM MCF	< 50 mm og FibTEM ≥ 10mm*	Trombocytter ↓	1-2 TK eller 5-10 ml/kg
FibTEM A ₁₀	6-9 mm	Fibrinogen ↓	FFP 15 ml/kg eller cryopræcipitatpool 2-3 ml/kg eller fibrinogenkonc. 15 mg/kg
FibTEM A ₁₀	3-6 mm	Fibrinogen ↓↓	FFP 25 ml/kg eller 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 IV eller 10- 20 mg/kg
InTEM CT / HepTEM CT	> 1,25	Heparinisering	Protaminsulfat 50-100 mg IV

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® analyse ikke er tilgængelig, skal baseres på ratio forhold mellem ES, FFP og TK:

Det anbefales, at administration af FFP påbegyndes i forholdet 1:1 FFP:ES, når der er blevet transfunderet 4-6 ES. Administration af første TK anbefales, når der er indgivet samlet 10 ES+FFP (f.eks. efter 7 ES+3 FFP), og herefter anbefales indgift af 1 TK for hver 5 ES + 5 FFP administreret. Hvor tidligt transfusion med FFP og TK påbegyndes afgøres af den kliniske blødningssituation. Det anbefales i blødningsfasen løbende at analysere trombocytantal (mål 80-100 mia/l, ellers gives trombocyttransfusion 5-10 ml/kg), fibrinogen (mål > 6 mikromol/l[20], ellers erstattes med dosis FFP 20 ml/kg eller cryopræcipitat 3-5 ml/kg eller fibrinogenkoncentrat 25 mg/kg) og Hb. (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 meget begrænset [36].

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 levetransplantation [37-42]. I forbindelse med ortopædkirurgi og høj risiko for blødning anbefales at første dosis gives 30 min før kirurgistart.

Behandlingsanbefaling - Livstruende blødning

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

Det anbefales, at:

- Starte balanceret blodkomponentterapi med FFP, TK og ES, i form af "transfusionspakker", fra den tidligste fase (senest med opstart inden for 30 min.) og fortsætte, indtil blødningen kontrolleres.
- En transfusionspakke indeholder ES, FFP og TK i forholdet 3:3:1 eller 4:4:1, hvilket for børn sv.t. 25-35 ml/kg ES, 25-35 ml/kg FFP og 10 ml/kg TK.
- ES transfunderes for at opretholde et Hb. niveau på omtrent 6,0 mmol/l for at optimere hæmostasen (dette Hb. niveau sikrer, at trombocytterne kan marginaliseres til endothelet) [43].
- Der anvendes krystalloider 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 CRASH2 (1 g bolus og 1 g infusion over 8 timer) [39].

Da det ikke altid er logistisk muligt at udlevere optøet plasma inden for de anbefalede 30 min., kan FFP i den *første* transfusionspakke erstattes med enten én (ca. 100 ml) cryopræcipitat pool eller alternativt med PCC (25 IE/kg) + fibrinogenkoncentrat (15-25 mg/kg) i ventetiden på optøet plasma.

Alternativt kan første transfusionspakke – i ventetiden på optøet plasma – udgøres af:

- Transfusionspakke (3-4 ES + 100 ml Cryopræcipitat pool + 1 TK + Krystalloid), *eller*
- Transfusionspakke (3-4 ES + 25 IE/kg PCC + 15-25 mg/kg Fibrinogenkoncentrat + 1 TK + Krystalloid).

Monitorering med TEG®/ROTEM® ved livstruende blødning

Patienterne transfunderes balanceret med transfusionspakker og tranexamsyre som ovenfor anført, og der udføres TEG®/ROTEM® snarest efter livstruende blødningen er konstateret og derefter hver ½ time 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 FFP, TK og/eller hæmostatiske lægemidler.

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 erstattes med øget dosis FFP 20 ml/kg eller cryopræcipitat 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 [36].

Behandling af livstruende blødning hos patienter i antitrombotisk (koagulationshæmmende-, trombocythæmmende-) behandling

Koagulationshæmmende lægemidler

Flere meget potente koagulationshæmmende lægemidler er inden for de seneste år blevet introduceret. Herunder præparater der hæmmer koagulationsfaktor X (rivaroxaban, apixaban) eller trombin (dabigatran, bivalirudin, argatroban).

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, der primært fordeles i et blodvolumen med cirka 25-50 % (afhængigt af distributionsvolumen). Normal hæmostase kan forventes senest, når 3-4 blodvolumina er erstattet. Herfra er undtaget dabigatran som har et stort fordelingsvolumen (ca. 60-80 liter), hvilket kan forlænge effekten yderligere.

Behandlingsanbefaling - Livstruende blødning relateret til koagulationshæmmende behandling

1. Erstat det tabte blodvolumen med blodprodukter i forholdet ES:FFP:TK 3:3:1 eller 4:4:1.
2. Indgiv Tranexamsyre 2 g iv. (25 mg/kg).
3. Monitorer hæmostasen og den antitrombotiske effekt med TEG®/ROTEM®.
4. Find årsag til blødning og stop den, hvis kirurgisk muligt (overvej anvendelse af lokale hæmostasemidler).
5. Reverter den antitrombotiske effekt – helt eller delvis – og monitorér.
6. Overvej at reducere absorptionen af nyindtaget lægemiddel (Gælder for FXa- og trombin-hæmmere, indtaget mindre end 2 timer før) ved, at indgive aktiv kul (voksne: 50 g x 1; børn 1 g/kg legemsvægt) samt øge eliminationen ved hæmodialyse/-perfusion af renalt eliminerede lægemidler (især dabigatran).

Trombocytfunktionshæmmende lægemidler

Anvendelsen af trombocyt ADP receptor hæmmere (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) som sekundærprofylakse efter apopleksi, myokardieinfarkt mv. er stigende og brugen af disse lægemidler er associeret med hyppigere blødningskomplikationer end f.eks. som beskrevet for acetylsalicylsyre (ASA) [44].

Når patienter i behandling med trombocythæmmende lægemidler udvikler livstruende blødning anbefales disse behandlet som ovenfor beskrevet (akutte transfusionspakker etc.). Derudover anbefales monitorering med fuldblodstrombocyttagregometri (f.eks. Multiplate® eller lignende, se appendiks 1).

Behandlingsanbefaling - Livstruende blødning relateret til Trombocytfunktionshæmmende lægemidler

1. Erstat det tabte blodvolumen med blodprodukter i forholdet ES:FFP:TK 3:3:1 eller 4:4:1.
2. Tidlig indgift af tranexamsyre 2 g IV (25 mg/kg), som kan gentages for hver blodvolumen erstattet, da dette er påvist delvist at kunne revertere effekten af både ASA og ADP receptor hæmmere [45].
3. Overvej DDAVP (desmopressin), såfremt dette ikke er kontraindiceret hos patienten (OBS øget arteriel tromboserisiko samt hyponatriæmi) [46].
4. Overvej desuden transfusion med TK (5-10 ml/kg) ved livstruende blødning relateret til ADP receptor hæmmere.

Effekten af antitrombotiske lægemidler på TEG®/ROTEM® og Multiplate® ses i appendiks 2.

Ovenstående anbefalinger er i overensstemmelse med vejledningen fra Fagudvalget for Antitrombotika, Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS), Danske Regioner, se link [RADS](http://www.regioner.dk/Sundhed/Medicin/Radet+for+Anvendelse+af+Dyr+Sygehusmedicin+RADS/~media/70E0F8FC31084110ABE8E270FC12958B.ashx) (www.regioner.dk/Sundhed/Medicin/Radet+for+Anvendelse+af+Dyr+Sygehusmedicin+RADS/~media/70E0F8FC31084110ABE8E270FC12958B.ashx; Bilag 4, side 44, Juni 2013).

Appendiks 1. Fuldblodstrombocytaggregometri - Multiplate®

Multiplate® er en trombocytfunktionsanalyse, der måler trombocytaggregation i fuldblod og derved kan identificere øget blødningsrisiko bl.a. hos patienter i trombocythæmmende behandling. Analyseprincippet er at måle trombocytaggregation i fuldblod efter stimulation med forskellige aktivatorer (agonister) og hermed vurdere graden af trombocythæmning sekundært til behandling med acetylsalicylsyre (ASA), NSAID, ADP- og GPIIb/IIIa-receptor hæmmere.

Multiplate® analyse anbefales til blødende patienter/patienter, der skal gennemgå invasive procedurer/kirurgi ved:

1. Kendt/mistænkt trombocythæmmende behandling.
2. Mistænkt trombocytdedefekt/von Willebrand-faktor mangel.

Multiplate® aktivatorer

Navn	Aktivator (agonist)	Trombocytaggregation
TRAPtest	Trombinreceptor aktiverende peptid (TRAP)	Maksimal
ADPtest	ADP	ADP induceret
ASPItest	Arachidonsyre	Cyclooxygenase og thromboxan induceret
COLtest	Kollagen	Kollagen induceret
RISTOtest	RISTOcetin	Ristocetin og vWF induceret

Ved trombocytal << 100 mia/l er variationen af resultatet øget således at der ikke skelnes mellem nedsat respons pga. lavt trombocytal eller behandling med trombocythæmmere.

Multiplate® normalværdier hos raske

Test	Normalværdier raske (CI 5-95 %)	Betydelig øget blødningsrisiko	Påvirkes af
TRAPtest	92-151 U	< 45 U	GPIIb/IIIa hæmmere (Reo-Pro, Integrillin)
ADPtest	55-117 U	< 25 U	ADP rec. hæmmere (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) eller GPIIb/IIIa hæmmere
ASPItest	79-141 U	< 40 U	ASA, NSAID (f.eks. Ipren) eller GPIIb/IIIa hæmmere
COLtest	61-108 U	< 30 U	ASA, NSAID, vWD eller GPIIb/IIIa hæmmere
RISTOtest	Low: 13-69 U High: 65-116 U	< 10 U < 30 U	vWD, Bernard-Soulier ASA, NSAID

vWD, von Willebrand Disease (mangel på/dysfungerende von Willebrand Faktor); Rec, Receptor. U, Unit.

Multiplate® analysen skal suppleres med TEG®/ROTEM® ved vurdering af blødningsrisiko idet Multiplate® udelukkende afspejler trombocyttaggregation og ikke den samlede koageldannelse.

Patienter med Multiplate® samt TEG®/ROTEM® resultater i referenceområdet har oftest ikke øget blødningsrisiko ved invasive indgreb og kirurgi. I de tilfælde er FFP-/TK eller prothrombotisk lægemiddel-intervention sjældent indiceret.

Appendiks 2.

Effekten af antitrombotiske (koagulationshæmmende, trombocythæmmende) lægemidler på TEG®/ROTEM® og Multiplate®

Medicin	TEG®	ROTEM®	Multiplate®
Trombocythæmmere			
GPIIb/IIIa hæmmer (ReoPro®, Integrilin®, Ag-grastat®)	Kun ReoPro® MA↓	Kun ReoPro® MCF↓	TRAPtest ↓, ADPtest ↓ ASPItest ↓
ADP receptor hæmmer (Plavix®, Efient®, Brilique®)	Upåvirket	Upåvirket	ADPtest ↓
ASA, NSAID (Hjertemagnyl®, Kodimag-nyl®)	Upåvirket	Upåvirket	ASPItest ↓
Dipyridamol (Persantin®)	Upåvirket	Upåvirket	Upåvirket
Epoprostenol/Iloprost (Flolan®, Ilomedin®)	Upåvirket	Upåvirket	Upåvirket
Koagulationshæmmere			
Vit. K antagonister (Marevan®, Marcoumar®)	R ↑, α ↓, MA ↓ 1a	CT ↑, α/A10 ↓, MCF ↓1b	Upåvirket
Heparin (UFH), LMWH (Fragmin®, Innohep®, Klex-ane®)	R ↑, α ↓, MA ↓ 1a,2	CT ↑, α/A10 ↓, MCF ↓1b,2	Upåvirket
Indirekte FXa hæmmer (Arixtra®) (Pentasacharid)	R ↑, α ↓, MA ↓	CT ↑, α/A10 ↓, MCF ↓	Upåvirket
Direkte FXa hæmmer (Xarelto®, Eliquis®)	R ↑, α ↓, MA ↓	CT ↑, α/A10 ↓, MCF ↓	Upåvirket
Direkte thrombin hæmmer (Angiox®, Pradaxa®, No-vastan®)	R ↑, α ↓, MA ↓ 1a	CT ↑, α/A10 ↓, MCF ↓1b	TRAPtest ↓
Antitrombin (Antitrombin III®, Atenativ®)	R ↑, α ↓, MA ↓ 1a	CT ↑, α/A10 ↓, MCF ↓1b	TRAPtest ↓
Fibrinolysemidler			
Actilyse®, Metalyse® Rapilysin®, Streptase®	Ly30 ↑	ML ↑ / Li30 ↓	Upåvirket

TEG®: R, Reaktionstid; α, angle; MA, Maximum Amplitude; Ly30, Lysis efter 30 min.

ROTEM®: CT, Clotting Time; α, Angle; MCF, Maximum Clot Firmness; ML30, Maximum Lysis efter 30 min.

Der tages forbehold for at påvirkning af især ROTEM® afventer yderligere dokumentation i litteraturen.

1a) Ved stigende grad af koagulationshæmning vil TEG® ændres progressivt: Først R ↑, herefter α ↓ og endelig MA ↓ påvirkes da den nedsatte trombin generering påvirker både klot opbygningshastighed (α) samt -styrke (MA).

1b) Ved stigende grad af koagulationshæmning vil ROTEM® ændres progressivt: Først CT ↑, herefter α ↓ og endelig MCF ↓ påvirkes, da den nedsatte trombingenerering påvirker både klotopbygningshastighed (α) samt -styrke (MCF).

2) Neutraliseres i Heparinase-TEG eller HepTEM.

Reference Liste

- [1] Sundhedsstyrelsen. Vejledning om blodtransfusion. Copenhagen: Sundhedsstyrelsen; 2007. Report No.: Version 1,0; versiondato: 20. december 2007.
- [2] Sundhedsstyrelsen. Redegørelse for blodprodukt området 2012. Copenhagen: Sundhedsstyrelsen; 2013. In press.
- [3] McClelland DBL, Pirie E, Franklin IM. Manual of Optimal Blood Use. Support for safe, clinically effective and efficient use of blood in Europe. Scottish National Blood Transfusion Service; 2010.
- [4] Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery. *N Engl J Med* 2011 Dec 14.
- [5] Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med* 2012 Jul 3;157(1):49-58.
- [6] Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013 Jan 3;368(1):11-21.
- [7] Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Apr 18;4:CD002042.:CD002042.
- [8] Rivard GE, Brummel-Ziedins KE, Mann KG, Fan L, Hofer A, Cohen E. Evaluation of the profile of thrombin generation during the process of whole blood clotting as assessed by thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2005 Sep;3(9):2039-43.
- [9] Johansson PI, Svendsen MS, Salado J, Bochen L, Kristensen AT. Investigation of the thrombin-generating capacity, evaluated by thrombogram, and clot formation evaluated by thrombelastography of platelets stored in the blood bank for up to 7 days. *Vox Sang* 2008 Feb;94(2):113-8.
- [10] Schochl H, Frietsch T, Pavelka M, Jambor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* 2009 Jul;67(1):125-31.
- [11] Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, Wohlauser M, Pezold M, Barnett C, et al. Primary fibrinolysis is integral in the pathogenesis of the acute coagulopathy of trauma. *Ann Surg* 2010 Sep;252(3):434-42.
- [12] Johansson PI, Stissing T, Bochen L, Ostrowski SR. Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009 Sep 23;17(1):45.
- [13] Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, Radwan ZA, Wade CE, Kozar RA, et al. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg* 2012 Sep;256(3):476-86.
- [14] Johansson PI, Sorensen AM, Larsen CF, Windelov NA, Stensballe J, Perner A, et al. Low hemorrhage-related mortality in trauma patients in a Level I trauma center employing transfusion packages and early thromboelastography-directed hemostatic resuscitation with plasma and platelets. *Transfusion* 2013 Apr 25.
- [15] Kashuk JL, Moore EE, Wohlauser M, Johnson JL, Pezold M, Lawrence J, et al. Initial experiences with point-of-care rapid thrombelastography for management of life-threatening postinjury coagulopathy. *Transfusion* 2012 Jan;52(1):23-33.

- [16] Afshari A, Wikkelso A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD007871.
- [17] Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-Care Testing: A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy in Coagulopathic Cardiac Surgery Patients. *Anesthesiology* 2012 Sep;117(3):531-47.
- [18] Gaarder C, Naess PA, Frischknecht CE, Hakala P, Handolin L, Heier HE, et al. Scandinavian Guidelines--"The massively bleeding patient". *Scand J Surg* 2008;97(1):15-36.
- [19] Hess JR, Johansson PI, Holcomb JB. Trauma and massive transfusion. In: Mintz PD, editor. *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*. 3rd Edition edn. American Association of Blood Banks (AABB); 2010.
- [20] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013 Apr 19;17(2):R76.
- [21] Johansson PI, Bochsén L, Andersen S, Viuff D. Investigation of the effect of kaolin and tissue factor-activated citrated whole blood, on clot forming variables, as evaluated by thromboelastography. *Transfusion* 2008 Jul 22;48(11):2377-83.
- [22] Levi M, Fries D, Gombotz H, Van der LP, Nascimento B, Callum JL, et al. Prevention and treatment of coagulopathy in patients receiving massive transfusions. *Vox Sang* 2011 Aug;101(2):154-74.
- [23] Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, Hilslov TL, Jorgensen L, Secher NH. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007 Apr;47(4):593-8.
- [24] Cotton BA, Au BK, Nunez TC, Gunter OL, Robertson AM, Young PP. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma* 2009 Jan;66(1):41-8.
- [25] Cotton BA, Reddy N, Hatch QM, LeFebvre E, Wade CE, Kozar RA, et al. Damage control resuscitation is associated with a reduction in resuscitation volumes and improvement in survival in 390 damage control laparotomy patients. *Ann Surg* 2011 Oct;254(4):598-605.
- [26] Duchesne JC, Kimonis K, Marr AB, Rennie KV, Wahl G, Wells JE, et al. Damage control resuscitation in combination with damage control laparotomy: a survival advantage. *J Trauma* 2010 Jul;69(1):46-52.
- [27] Johansson PI, Oliveri R, Ostrowski SR. Hemostatic resuscitation with plasma and platelets in trauma. A meta-analysis. *J Emerg Trauma Shock* 2012;5(2):120-5.
- [28] Hartog CS, Kohl M, Reinhart K. A Systematic Review of Third-Generation Hydroxyethyl Starch (HES 130/0.4) in Resuscitation: Safety Not Adequately Addressed. *Anesth Analg* 2011 Mar;112(3):635-45.
- [29] Hartog CS, Reuter D, Loesche W, Hofmann M, Reinhart K. Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review. *Intensive Care Med* 2011 Nov;37(11):1725-37.
- [30] Fenger-Eriksen C, Tonnesen E, Ingerslev J, Sorensen B. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2009 Jul;7(7):1099-105.
- [31] James MF, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe

- Trauma). *Br J Anaesth* 2011 Nov;107(5):693-702.
- [32] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013 Feb 20;309(7):678-88.
- [33] Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013 Feb 15;346:f839. doi: 10.1136/bmj.f839.f839.
- [34] Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2010;14(5):R191.
- [35] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2012 Jun 27.
- [36] Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005 Sep;45(9):1413-25.
- [37] Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Mar 16;(3):CD001886.
- [38] Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2011 Dec;93(12):1577-85.
- [39] Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011 Mar 26;377(9771):1096-101, 1101.
- [40] Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother* 2011 Mar;12(4):503-16.
- [41] Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012 May 17;344:e3054. doi: 10.1136/bmj.e3054.e3054.
- [42] Hutton B, Joseph L, Fergusson D, Mazer CD, Shapiro S, Tinmouth A. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2012 Sep 11;345:e5798. doi: 10.1136/bmj.e5798.e5798.
- [43] Hardy JF, de Moerloose P, Samama CM. The coagulopathy of massive transfusion. *Vox Sang* 2005 Oct;89(3):123-7.
- [44] Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009 Dec 12;374(9706):1967-74.
- [45] Weber CF, Gorlinger K, Byhahn C, Moritz A, Hanke AA, Zacharowski K, et al. Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Anaesthesiol* 2011 Jan;28(1):57-62.
- [46] Weber CF, Dietrich W, Spannagl M, Hofstetter C, Jambor C. A Point-of-Care Assessment of the Effects of Desmopressin on Impaired Platelet Function Using Multiple Electrode Whole-Blood Aggregometry in Patients After Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 2010 Mar;110(3):702-7.

Litteratursøgning

Vi gennemførte en systematisk litteratursøgning elektronisk i PubMed og Cochrane-biblioteket, med brug af følgende "MESH terms": 'blood transfusion', 'critical illness', 'coagulation monitoring', 'transfusion guidelines', 'viscoelastic hemostatic assays' og 'massive bleedings'. Derudover gennemgik vi manuelt reference-lister fra relevant international og national litteratur og vejledninger, og udvalgte både primær, sekundær litteratur og systematiske reviews.



DSKI

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi