



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8831

Aanbevelingen voor de preventie en aanpak van massaal bloedverlies

Recommendations for prevention and guidance in case of severe bleeding

1 april 2015

SAMENVATTING

Recente onderzoeken naar de aanpak van de patiënt met massaal bloedverlies hebben de traditionele concepten, de richtlijnen en de klinische praktijkvoering grondig dooreengeschud. Het huidige wetenschappelijke advies onderzoekt de steeds talrijkere bewijzen voor de noodzaak van het zo vroeg mogelijk toepassen van een hemostatische reanimatie. De voorgaande aanpak moet dus worden aangepast, want deze bestond erin een circulerend bloedvolume en een geschikte zuurstoftransportcapaciteit bij traumapatiënten te handhaven vooraleer de coagulopathie te corrigeren. Het advies behandelt de volgende aspecten zoals de implicaties van een relatieve hypofibrinogenemie, de aanwezigheid van een traumagerelateerde acute coagulopathie als voorspellende indicator, monitoring van stollingsstoornissen aan het bed van de patiënt, toename van de postoperatieve tolerantie voor anemie en preoperatieve erythropoëse, de effecten van vochtresuscitatie (hemodilutie), de chirurgische ingrepen in het kader van "damage control"-chirurgie en de rol van gerichte therapie bij de behandeling van mogelijk fatale bloedingscomplicaties naargelang het type en de ernst van de letsels. Hiernaast bekijkt men de wetenschappelijke onderbouwing voor de aanpak van patiënten die antistollingsmiddelen innemen en worden de beschikbare bewijzen beschreven betreffende overtransfusie van vers bevroren plasma in bepaalde situaties. De rechtvaardiging van bepaalde andere therapeutische opties wordt onder de loep genomen, met inbegrip van fibrinogeenconcentraat, protrombinecomplexconcentraten en tranexaminezuur en protocollen voor massieve transfusie. Door het gebrek aan adequate gerandomiseerde controlestudies die de verschillende benaderingen vergelijken wat betreft traumazorg, berusten de huidige gepubliceerde richtlijnen op de ervaring met patiënten in een peri-operatieve context en op het oordeel van experts. Dit wetenschappelijk advies pleit in het voordeel van een globaal bloedmanagement bij patiënten met massaal bloedverlies.

Sleutelwoorden en MeSH termen¹

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Hemorrhage/ blood	Severe bleeding, Critical bleeding, Major bleeding	Massaal bloedverlies	Hémorragie massive	Massivblutung
Blood Loss, Surgical/ prevention & control*	Prevention and control	Preventie en controle	Prévention et contrôle	Vorbeugung und Kontrolle
Hemorrhage/ prevention & control				
	Trauma management	Traumabeleid	Prise en charge du patient polytraumatique	Management von Polytrauma- patienten
Monitoring, Physiologic	Perioperative monitoring	Perioperatieve monitoring	Monitoring périopératoire	perioperative Überwachung
Blood Coagulation Tests	Blood coagulation tests	Bloedstollings- testen	Tests de coagulation sanguine	Blutgerinnungstests
	Acute traumatic coagulopathy	Acute traumatische coagulopathie	Coagulopathie aiguë liée au traumatisme	akute traumainduzierte Koagulopathie
Anticoagulants	Anticoagulants	Antistollings- geneesmiddelen	Anticoagulants	Antikoagulantien
Hemostasis	Haemostasis	Hemostase	Hémostase	Hämostase
Blood Coagulation Factors/ therapeutic use*	Blood coagulation factors	Bloedstollings- factoren	Facteurs de coagulation sanguine	Blutgerinnungs- faktoren
Blood Transfusion/ methods*	Blood transfusion	Bloedtransfusie	Transfusion sanguine	Bluttransfusion
Fibrinogen/ therapeutic use*	Fibrinogen	Fibrinogen	Fibrinogène	Fibrinogen
Hemorrhage/ drug therapy*	Drug therapy for haemorrhage	Geneesmiddel- therapie voor bloedverlies	Pharmaco- thérapie de l'hémorragie	medikamentöse Therapie bei Blutungen
Resuscitation/ methods*	Damage control surgery, Damage control resuscitation	'Damage control'- chirurgie, 'Damage control'- resuscitatie	Chirurgie de contrôle lésionnel, Ressuscitation de contrôle lésionnel	Schadens- begrenzung
Perioperative Care/ methods*	Perioperative care	Peri-operatieve zorg	Soins péri- opératifs	perioperative Versorgung

* MeSH (Medical Subject Headings): controlled vocabulary thesaurus for indexing articles for PubMed.

¹ De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden gebruikt worden als verwijzing en snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen inzake de methodologie kunt u het hoofdstuk "Methodologie" raadplegen.

INHOUDSOPGAVE

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING	5
2. UITWERKING EN ARGUMENTATIE	6
2.1 Methodologie	6
2.1 Uitwerking	7
2.2.1 <i>De fysiopathologie van massaal bloedverlies</i>	7
2.2.2 <i>Hoe massaal bloedverlies voorkomen?</i>	12
2.2.3 <i>Biologische monitoring van hemorragische syndromen</i>	20
2.2.4 <i>Strategieën om massaal bloedverlies te behandelen</i>	24
3. CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN	35
4. REFERENTIES	37
5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP	46

AFKORTINGEN EN SYMBOLEN

2,3-DPG = 2,3-difosfoglyceraat
ADP = adenosine difosfaat
APC = *activated protein C*, geactiveerd proteïne C
aPTT = *activated partial thromboplastine time*, geactiveerde partiële tromboplastinetijd
ARDS = *acute respiratory distress syndrome*
ATC = *acute traumatic coagulopathy*, acute traumatische coagulopathie
C_{max} = maximale plasmaconcentratie na toediening
C_{min} = minimale plasmaconcentratie na toediening
BC = bloedplaatjesconcentraat
DCS = *damage control surgery*, 'damage control'-chirurgie
DDAVP = *deamino-delta-D-arginine vasopressin*
DVT = diepe veneuze trombose
EC = erythrocytenconcentraat
EPO = erytropoëtiene
FFP = *fresh frozen plasma*, vers bevroren plasma
HAS-BLED score = stratificatieschema voor het risico *Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly*; INR = *International Normalized Ratio*
Hb = hemoglobine
LTA = *light transmission aggregometry*; lichttransmissie agregometrie
MHP = *massive haemorrhage protocol*, massaal bloedverliesprotocol
MDRD = *modification of diet in renal disease*
MTP = *massive transfusion protocol*, protocol voor massieve transfusie
NVAF = niet-vasculaire auriculaire fibrillatie
NOAC = nieuwe orale anticoagulantia
NSAID = *non-steroidal anti-inflammatory drug*, niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel
PAI-1 = *plasminogen activator inhibitor-1*
PCC = *prothrombin complex concentrate*; protrombinecomplexconcentraten; concentraat van factoren II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (antihemofilische factor B) en X (Stuartfactor)
POCT = *point of care test*; een test die aan het bed of dicht bij de patiënt wordt uitgevoerd
PT = *prothrombine time*, protrombinetijd
rHu-EPO = recombinant humaan erytropoëtiene
s.c. = subcutaan
TAFI = *thrombine activatable fibrinolysis inhibitor*
TE = trombo-embolisch
TEP = *trauma exsanguination protocol*
TGT = *thrombine generation test*, trombinegeneratietest
TRAP = *thrombin receptor-activating peptide*

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Massaal bloedverlies blijft een belangrijke doodsoorzaak. Over de laatste tien jaar is de aanpak van deze pathologie sterk geëvolueerd. Zowel het onderzoek als de ijver naar een rationeel gebruik van bloedcomponenten strekken tot het optimaliseren van de behandeling van massaal bloedverlies. De laatste ontwikkelingen ter zake zullen nieuwe perspectieven bieden voor de aanpak ervan.

Naar aanleiding van deze recente ontwikkelingen passen meerdere traumacentra een nieuwe strategie toe voor de aanpak van massaal bloedverlies. Die bestaat erin om de toediening van kristalloïden/colloïden te beperken in het voordeel van bloedcomponenten om de schadelijke gevolgen van hemodilutie tegen te gaan. Een verhouding van erythrocyten/plasma/bloedplaatjes van 1:1:1 wordt aangevoerd zonder dat er hierrond unanimité geldt. Dankzij een beter inzicht in de hemostase en de bloedingsgerelateerde coagulopathie is er een betere aanpak van hemorrhagische accidenten mogelijk. Er werd ook veel vooruitgang geboekt wat betreft het monitoren van de hemostase. Er is opnieuw interesse in reeds lang bestaande technieken op het vlak van de hemostase op volledig bloed (trombo-elastografie).

De ingrijpende wijzigingen in de aanpak van massaal bloedverlies verplichten de clinicus ertoe om zich geregeld op de hoogte te houden wil hij deze problematiek optimaal behandelen. Om een uitgebreide wetenschappelijke update voor te stellen onder beoefenaars in de gezondheidszorg heeft de Hoge Gezondheidsraad (HGR) een expertenconferentie georganiseerd om het onderwerp van massaal bloedverlies in zijn globaliteit te bekijken.

De specifieke doelstellingen van de expertenvergadering waren:

- een integraal kader verstrekken voor de klinische argumentatie en reflectie over de basisprincipes in de fysiologie, preventie en het toezicht op ernstig bloedverlies;
- een uiteenzetting geven over de controverse rond bloedtransfusie bij de behandeling van ernstig bloedverlies en een beoordeling maken van de gedane inspanningen om de doeltreffendheid van bloedtransfusieprotocollen te bepalen;
- de waarde bespreken en voorspellen van recent of lopend onderzoek betreffende massaal bloedverlies;
- de deelnemers informeren over de meest strikte praktijkgerichte benaderingen om ernstig of refractair bloedverlies te beheersen en te behandelen;
- de deelnemers informeren over de aard en de beperkingen van de concepten bij een 'damage control'-chirurgie (*damage control surgery*).

2. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

2.1 Methodologie

Na analyse van de vraagstelling bepaalden het College en de voorzitter van de werkgroep de nodige expertises. De experten van de werkgroep hebben een algemene en een ad-hoc belangenverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Om de preventie en de aanpak van massaal bloedverlies uitgebreid te onderzoeken werd de organisatie van een expertenconferentie en de uitwerking van aanbevelingen toevertrouwd aan de werkgroep "Bloed en bloedderivaten" met expertises in bloedtransfusie, intensieve zorgen en urgentiegeneeskunde.

De uitwerking van het advies gebeurde in verschillende stappen: de organisatie van een expertenconferentie, het opstellen van verslagen per uiterst gespecialiseerd thema, de bespreking in de werkgroep van de samengevoegde en geharmoniseerde verslagen. De uitwerking berust op een studie van de wetenschappelijke literatuur en het oordeel van de experten.

De expertenconferentie "*Severe bleeding: from basics to practice*" vond plaats op 28 november 2013 in Brussel. Tijdens deze dag konden de deelnemers up-to-date lezingen volgen die zowel de psychologische, klinische en therapeutische aspecten als de monitoring en de preventie van massaal bloedverlies behandelden. Niet minder dan 9 lezingen werden door internationaal gerenommeerde sprekers gegeven:

Sessie 1: De fysiologie van anemie

"*Bleeding and anaemia: compensatory mechanisms*" (Ph. Van der Linden, Brussel);

Sessie 2: How do I prevent massive bleeding?

"*Erythropoiesis: preventive actions*" (Y. Beguin, Luik);

"*Anticoagulant and antiplatelet agents*" (F. Mullier, Mont-Godinne-Dinant, Namen);

Sessie 3: How do I monitor massive bleeding?

"*Monitoring and point-of-care diagnostic tools*" (S. Eeckhoudt, Brussel);

Sessie 4: How do I treat massive bleeding?

"*Coagulopathy associated with massive haemorrhage*" (K. Brohi, Londen);

"*Red blood cell/plasma/platelet ratio and massive transfusion protocols*" (A. Godier, Parijs);

"*More pharmaceuticals and less plasma?*" (N. Rahe-Meyer, Bielefeld);

"*Damage control surgery*" (D. Ysebaert, Edegem);

Afsluitsessie: Patients with critical bleeding: from basics to practice

"*Do we need protocols, guidelines or personalised therapy?*" (J. Stensballe, Kopenhagen).

Er werd ook een satellietconferentie gehouden door dr. M. Tonglet (Luik) met als titel "*Trauma management and bleeding research in Belgium*".

Er werd een pluridisciplinair symposium beoogd, hetgeen zowel op het vlak van de sprekers als het publiek verwezenlijkt werd. De verschillende interveniërende beroepsbeoefenaars bij de aanpak van massaal bloedverlies waren goed vertegenwoordigd (bloedbank, laboratorium, operatiekwartier, acute geneeskunde, hematologie, enz.). In totaal legden 330 experten een grote belangstelling aan de dag (daarvan waren ongeveer 295 ook werkelijk aanwezig). De 30 buitenlandse deelnemers kwamen uit Nederland, Frankrijk, Duitsland, Luxemburg, Italië, Polen, Libië, Japan en Peru. Wat betreft de Belgische collega's kwamen er vertegenwoordigers van 104 verzorgingsinstellingen, met een dienst voor anesthesie/intensieve zorgen of klinische biologie.

Dankzij deze conferentie kon er een stand van zaken opgemaakt worden over de huidige kennis en de nieuwigheden bij de aanpak van ernstige hemorragische accidenten.

Om deze doelstelling te behalen hebben de leden van het organisatiecomité (V. Deneys, Brussel; R. De Paep, Antwerpen; R. Larbuisson, Luik; S. Loix, Haine-Saint-Paul; Ph. Van der Linden, Brussel en P. Zachée, Antwerpen) de meest relevante bijdragen in de literatuur opgezocht en hebben ze de sprekers verzocht om bij hun lezing in het bijzonder rekening te houden met de beschikbare meta-analyses en de *evidence-based medicine* benadering. Voorts werden de sprekers verzocht om duidelijk aan te geven wanneer het hun persoonlijke mening betrof. Een uitdraai van de lezingen werd aan de moderatoren en de zes verslaggevers bezorgd (V. Deneys, Brussel; J. De Waele, Gent; B. Ickx, Brussel; S. Loix, Haine-Saint-Paul; M. Tonglet, Luik en P. Zachée, Antwerpen), zodat ze hun debatten konden voorbereiden waarvoor ruime tijd werd uitgetrokken.

Na deze conferentie werd een advies over de aanpak van massaal bloedverlies opgesteld dankzij de expertise van de verslaggevers en de leden van de werkgroep "Bloed en bloedderivaten" van de HGR. De verslaggevers hebben zich gebaseerd op de analyses die tijdens de lezingen naar voren werden gebracht en de argumenten of meningen die voortkwamen uit de besprekingen van de rapporten waarin de principes bij de aanpak van massaal bloedverlies werden beschreven. Tot slot werden er belangrijke te onthouden boodschappen en aanbevelingen opgesteld voor een goede praktijkvoering.

De werkgroep keurde het advies goed en Belgische deskundigen die geen deel uitmaken van de HGR voerden een intercollegiale toetsing uit, waarna het advies door het College gevalideerd werd.

2.2 Uitwerking

2.2.1. De fysiopathologie van massaal bloedverlies

Massaal bloedverlies is een zeldzame pathologie met echter een hoog letaal vermogen. Er bestaan verschillende definities om deze pathologie te omschrijven. De bloeding betreft een massaal bloedverlies als het nodig is om

- de helft van het circulerend volume in 3 u. te vervangen;
- het volledig circulerend volume in 24 u. te vervangen.

Er zijn ook nog andere meer praktische definities, zoals bijvoorbeeld het gebruik van meer dan tien erythrocytenconcentraten om de patiënt te stabiliseren. Ongeacht welke definitie er gebruikt wordt, gaat de bloeding gepaard met een hoog sterftecijfer (50 %) (Young et al., 2011).

De aanpak van massaal bloedverlies is de laatste jaren sterk geëvolueerd, dankzij een beter inzicht in de onderliggende fysiopathologie van deze problematiek. De toegenomen kennis heeft geleid tot een rationeel gebruik van bloedproducten waardoor verspilling wordt tegengegaan. De transfusielogistiek bij massaal bloedverlies is immers omvangrijk en een willekeurig beheer van bloedproducten is contraproductief.

Naast de recente ontwikkelingen in de aanpak van massaal bloedverlies blijven er bepaalde fundamentele principes overeind staan. De hoeksteen in de behandeling van massaal bloedverlies blijft het concept van de "letale triade". De letale triade is het verband tussen een coagulopathie en een toestand van hypothermie en acidose (zie Fig.1). Deze drie omstandigheden bestendigen het massaal bloedverlies en verergeren het. Bij traumatisch massaal bloedverlies treedt een coagulopathie op in een vroeg stadium, waarbij het verbruik van stollingsfactoren samenvalt met een belemmering van het klontervormingsproces (cf. *infra*). De hypothermie en de acidose bemoeilijken het stollingsproces door endotheel-, enzym- en plaatjesinhibitie.

Figuur 1. De letale triade “acidose – hypothermie – coagulopathie”.



De letale triade brengt de patiënt met massaal bloedverlies in de greep van een eindeloze spiraal (zie Fig. 2). Bij een circulatoire shock bestaat de eerste behandeling uit het toedienen van vaak koude substitutievloeistof zonder stollingsfactoren. Deze urgentiemaatregel verdunt de stollingsfactoren (verergering van de coagulopathie) en verlaagt de lichaamstemperatuur (invloed op de plaatjes- en endotheelfunctie). Het verergeren van de coagulopathie bevordert vervolgens het aanhouden van of verergert zelfs de aanvankelijke bloeding wat dan weer voor een ernstigere circulatoire shock zorgt.

Figuur 2. De kritieke vicieuze cirkel die de aanpak van de bloeding bemoeilijkt.



Elke maatregel om de letale triade te vermijden (of af te zwakken) is noodzakelijk om elk type bloeding te kunnen stoppen.

Het belang dat aan elk van deze elementen gehecht wordt, is veranderd. De acidose en de hypothermie blijven gelden als verergerende factoren van de bloedingen, maar de gevolgen ervan zijn enkel duidelijk als deze omvangrijk zijn. De coagulopathie daarentegen lijkt het belangrijkste element te zijn waarop de behandeling van massaal bloedverlies gericht moet worden. We zullen hierover een stand van zaken opmaken.

Vanuit fysiopathologisch standpunt is het belangrijk om twee types massaal bloedverlies te onderscheiden:

- traumatisch massaal bloedverlies;
- niet-traumatisch massaal bloedverlies.

Bij het eerste type is de coagulopathie aanwezig vanaf het begin van het bloedingsproces (op het moment van het trauma). Bij het tweede komt ze pas voor na verbruik en verdunning van stollingsfactoren bijvoorbeeld in het kader van een tractus digestivus bloeding (slokdarmzweer of -varices), een aneurysmaruptuur van de aorta abdominalis, tijdens een levertransplantatie of bij obstetrische catastrofes. De fundamentele verschillen tussen deze twee soorten bloedingen worden in de onderstaande Tabel 1 beschreven. Deze twee verschillende types vragen dan ook om een specifieke aanpak. Wat betreft het traumatisch massaal bloedverlies is een begrip van de fysiopathologie van de acute traumatische coagulopathie (*Acute Traumatic Coagulopathy*, ATC) cruciaal.

Tabel 1. Voornaamste klinische verschillen tussen ernstige bloedingen.

	Bloeding tijdens electieve chirurgie	Niet-chirurgische en niet-traumatische bloeding	Trauma
Weefselbeschadiging	Goed begrensd; gecontroleerd	Goed begrensd; gecontroleerd	Slecht begrensd; niet-gecontroleerd
Termijn voor de aanpak	Zonder termijn	Variabel	Variabel
Toestand van de volemie	Gecompenseer de hypovolemie	Hypovolemie	Hypovolemie
Temperatuur	Normothermie	Normothermie	Hypothermie
Coagulopathie	Verdunning	Verdunning	Complex

ATC is een stollingsstoornis die zich reeds manifesteert bij aanvang van het trauma. We kunnen er rekening mee houden dat bij 25 % van de traumapatiënten ATC al voorkomt bij hun opname op de spoeddienst (Brohi et al., 2003). ATC is secundair aan de cytokinencascade veroorzaakt door weefselbeschadiging. De interactie tussen de delen van de stollingscascade en de manier waarop de ontregeling van een element schadelijke effecten op een ander kan hebben wordt grondig onderzocht (Cardenas et al., 2014).

Onder deze pathologie vallen verschillende hemostatische aandoeningen die tot een majeure stollingsstoornis leiden.

Deze aandoeningen zijn:

1. een systemische anticoagulatie;
2. een hypofibrinogenemie en hyperfibrinolyse;
3. een verslechterde plaatjesfunctie;
4. een endotheelactivatie.

1. Systemische anticoagulatie

De traumapatiënt vertoont reeds bij zijn opname stollingsstoornissen (verlenging van PT – *prothrombine time* – en van aPTT – *activated partial thromboplastine time*) en dit lang vóórdat een volemische therapie wordt ingesteld. Dit betekent dat er geen verdunning van de stollingsfactoren plaatsvindt. In een studie verricht op een cohorte van ernstig verwonde polytraumapatiënten werden de niveaus van bepaalde stollingsfactoren bij de opname gemeten (Floccard et al., 2012). Hieruit blijken bepaalde specifieke deficiënties zonder daarom op een *pan-consumption* te wijzen. De eerste betreft Factor V, een factor die nauw verbonden is aan proteïne C.

Op dit ogenblik zijn er steeds meer bewijzen voor de doorslaggevende rol van proteïne C en vooral van de geactiveerde vorm in het optreden van een traumagerelateerde coagulopathie. Bij traumapatiënten met een hypovolemische shock worden lage proteïne C-gehalten gemeten die met hoge gehalten geactiveerd proteïne C (APC) geassocieerd worden, wat wijst op een toegenomen omzetting.

De theorie waarbij proteïne C aan een traumagerelateerde coagulopathie wordt gelinkt, kan als volgt worden samengevat:

- Bij een trauma die gepaard gaat met een orgaanhypoperfusie, drukt het beschadigd endotheel trombomoduline aan het oppervlak uit. Het binden van trombine op trombomoduline verhindert de procoagulerende werking van trombine. Dit complex activeert proteïne C dat een anticoagulerende rol speelt door factoren V en VIII af te remmen en zo de uitbreidingsfase van de coagulatie tegen te houden.
- Deze gedaalde activiteit van trombine verhindert ook de splitsing van fibrinogeen in fibrine, waardoor geen secundaire vorming van klonters mogelijk is. Het probleem gesteld door de traumagerelateerde coagulopathie laat zich dus vertalen in een vermindering van de stolselsterkte (*clot firmness*).

2. Hypofibrinogenemie en hyperfibrinolyse

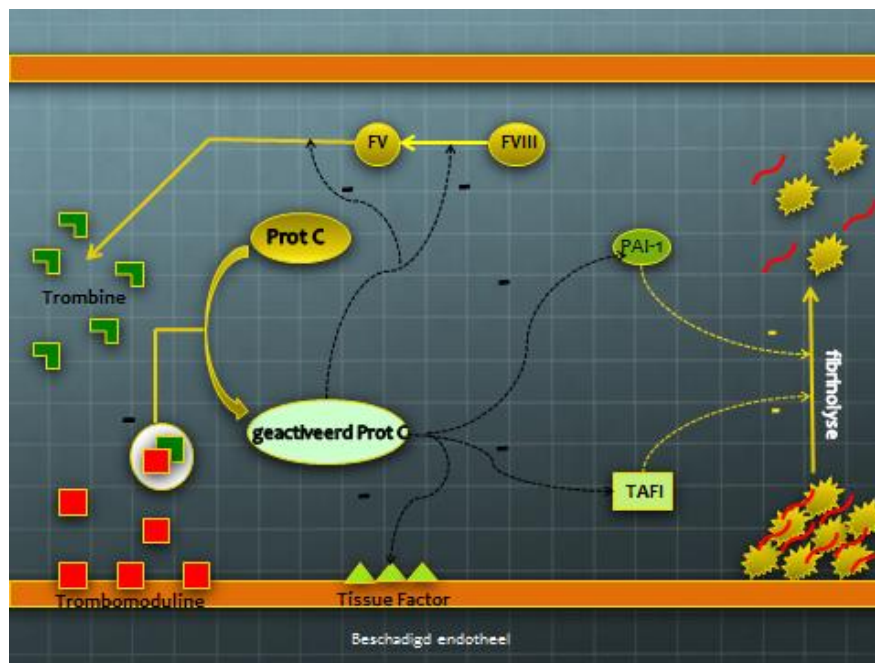
Fibrinogeen is de tweede snel deficiërende factor bij een traumagerelateerde coagulopathie. Het is duidelijk aangetoond dat een laag fibrinogeengehalte een onafhankelijke predictieve factor voor een hoge mortaliteit in het kader van een ernstig trauma is (Rourke et al., 2012). De omzetting van fibrinogeen in fibrine is trombine-afhankelijk. Zoals hierboven toegelicht wordt trombine geremd bij een ATC. Dit nieuwe element draagt ook bij tot de vermindering van de stolselsterkte.

Naast de coagulieremming wordt een ATC ook gekenmerkt door een hyperfibrinolytische toestand waarbij het stolsel in vorming aan een vroegtijdige vernietiging wordt blootgesteld. Deze hyperfibrinolytische toestand werd duidelijk waargenomen aan de hand van trombo-elastografie bij de polytraumapatiënt (Tauber et al., 2011). Zonder in detail te treden lijkt het onderliggende mechanisme ook proteïne C afhankelijk te zijn (Brohi et al., 2008).

Geactiveerd proteïne C speelt een centrale rol in een door trauma voortgebrachte coagulopathie (zie Fig. 3): het gepaard gaan van een hypoperfusie met weefselbeschadiging brengt het vrijkomen van trombomoduline met zich mee via het beschadigd endotheel, hierna wordt proteïne C geactiveerd door het complex tussen trombine en trombomoduline. Vervolgens speelt geactiveerd proteïne C een rol in de verschillende fases van het stollingsproces, van de vorming van de plaatjesprop tot het vroegtijdig afbreken van de klonters.

Figuur 3. De centrale rol van geactiveerd proteïne C bij traumatische coagulopathie.

Geactiveerd proteïne C remt de factoren Va en VIIIa af (versterkers van de trombinevorming), remt de expressie van weefselfactor op de beschadigde bloedvatwand en versnelt de fibrinolyse door inhibitie van PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) en TAFI (thrombine activatable fibrinolysis inhibitor).



FV = stollingsfactor Va; FVIII = stollingsfactor VIIIa

3. Aangetaste plaatjesfunctie

De plaatjesprop is het centrale element in het stollingsproces. De studies verricht bij polytraumapatiënten hebben uitgewezen dat bij opname het bloedplaatjesgehalte dichtbij normaal aanleunt (Stansbury et al., 2013). Hieruit blijkt dat een trombopenie niet bijdraagt tot het ontwikkelen van een ATC, niettemin is een laag aantal plaatjes bij opname een voorspellende waarde voor de mortaliteit. Deze gegevens worden door andere studies bevestigd (Jacoby et al., 2001; Solomon et al., 2011; Kutcher et al., 2012). In de studie van Kutcher et al. (2012) werd de bloedplaatjesfunctie beoordeeld met een impedantie-aggregatietest. Hieruit blijkt een verslechterde plaatjesaggregatie bij bijna 45 % van de polytraumapatiënten. Deze hypo-aggregabiliteit is 120 uur na de opname nog steeds aanwezig. Deze laatste studie toont eveneens aan dat patiënten die met acetylsalicylzuur behandeld werden een nog slechter profiel van plaatjesaggregabiliteit hebben dan andere patiënten. Zonder dat men kan verklaren waarom lijken verschillende studies erop te wijzen dat een hersentrauma een voorspellende factor is voor het optreden van een traumagerelateerde verstoorde plaatjesfunctie (Jacoby et al., 2001; Kutcher et al., 2012).

4. Endotheelactivatie

Het optreden van ATC vereist de aanwezigheid van weefsel schade en weefselhypoperfusie (Frith et al., 2010). Deze twee factoren veroorzaken een ruptuur van de glycocalyx, een netwerk van plasmaproteïnen dat het oppervlak van het endotheel bedekt. De glycocalyx beschermt het endotheel en bevat de nodige adhesiemoleculen voor de diapedese van neutrofielen, de coagulatie en de fibrinolyse. Syndecan-1 is een van deze glycoproteïnen. In het geval van massaal bloedverlies wordt er in het bloed van de patiënt een grote hoeveelheid gefragmenteerd syndecan-1 aangetroffen, wat wijst op een glycocalyxruptuur (Haywood-Watson et al., 2011). Het

blootgelegde endotheel wordt nu geactiveerd door ontstekingsbevorderende circulerende cytokinen en draagt bij tot de verspreiding van de ontstekingsreactie. Het werd ook al duidelijk aangetoond dat een glycocalyxruptuur betrokken is bij verschijnselen van hyperpermeabiliteit van het endotheel (van den Berg et al., 2003). Verschillende studies hebben aangetoond dat het toedienen van vers bevroren plasma bevorderlijk is voor het herstel van de glycocalyx (Haywood-Watson et al., 2011; Kozar et al., 2011).

5. ATC-behandeling

De dominante rol van proteïne C in een traumagerelateerde coagulopathie is welomschreven. Tot op heden is er geen specifieke behandeling voor deze proteïne ontwikkeld.

Dankzij een beter begrip van de fysiopathologie van de traumagerelateerde coagulopathie kon de aanpak van een ernstige traumapatiënt toch geoptimaliseerd worden (zie 2.2.4.). Deze behandeling moet deel uitmaken van een multidisciplinaire aanpak ('damage control'-resuscitatie of *damage control resuscitation*).

Te onthouden

- Massaal bloedverlies is verantwoordelijk voor een hoge mortaliteit;
- In het kader van trauma's vertegenwoordigt de triade "acidose – hypothermie – coagulopathie" een letale vicieuze cirkel;
- In het geval van traumatisch massaal bloedverlies treedt de coagulopathie vroegtijdig op;
- Bij niet-traumatisch massaal bloedverlies treedt de coagulopathie later op en wordt ze gerelateerd aan een verdunning en/of een verbruik van stollingsfactoren;
- Proteïne C speelt een centrale rol bij acute traumatische coagulopathie en draagt bij tot een ontoereikende klontervorming;
- Hyperfibrinolyse is verantwoordelijk voor de vroegtijdige vernietiging van klonters;
- Coagulopathie wordt verergerd door de perfusie van substitutievloeistoffen zonder stollingsfactoren (kristalloïden, colloïden).

2.2.2. Hoe massaal bloedverlies voorkomen?

1. Bloedingen en anemie: compenserende mechanismen

- Transfusietriggers

Aanbevelingen voor de aanpak van bloedingen in geval van een majeur trauma verschenen onlangs in *Critical Care* (Spahn et al., 2013) en voor de behandeling van ernstige perioperatieve bloedingen in het *European Journal of Anaesthesiology* (Kozek-Langenecker et al., 2013). In beide publicaties bevinden de transfusiedrempels zich consequent tussen 7 en 9 g Hb/dL (aanbevelingen van graad 1C: sterke aanbevelingen, lage bewijskracht).

Voor chirurgiepatiënten berust deze aanbeveling hoofdzakelijk op studies en meta-analyses die hebben aangetoond dat een dergelijke restrictieve transfusiestrategie even doeltreffend en veilig is als een liberale strategie (behoud van een hemoglobineconcentratie tussen 9 en 11 g/dL) (Hébert et al., 1999; Hajjar et al., 2010; Carson et al., 2011; Carson et al., 2012).

Voor traumapatiënten wordt verwezen naar een post-hoc analyse van een traumapopulatie uit de TRICC-studie (Hébert et al., 1999). Voor deze specifieke cohorte van 203 patiënten hebben McIntyre et al. (2004) gerapporteerd dat een restrictief transfusiebeleid (hemoglobinedrempel

voor transfusie onder de 7 g/dL) tot minder transfusies leidde tegenover een liberaal transfusiebeleid (hemoglobinedrempel boven de 10 g/dL). De auteurs van deze aanbevelingen hebben echter toegegeven dat de studie niet genoeg bewijskracht heeft om adequaat op de vraag naar de transfusietrigger te antwoorden (Spahn et al., 2013).

Het moet benadrukt worden dat beide aanbevelingen beïnvloed werden door talrijke studies die een verband hebben gerapporteerd tussen de transfusie van erythrocytenconcentraten en een stijging van de morbiditeit en de mortaliteit van de patiënten (Murphy et al., 2007; Gerber, 2008; Marik & Corwin, 2008; Hajjar et al., 2010). Getransfundeerde bewaarde rode bloedcellen geven minder zuurstof af dan normale rode bloedcellen. De bewaring verlaagt de gehaltes 2,3-difosfoglyceraat (2,3-DPG), waardoor het laagste punt van de dissociatiecurve van oxyhemoglobine naar links verschuift (2,3-DPG hecht zich aan desoxyhemoglobine). Deze afwijking lijkt klinisch niet belangrijk, omdat de getransfundeerde rode bloedcellen de 2,3-DPG-gehalten binnen de 6 tot 24 uur na de transfusie terug op het normale niveau brengen en de grootste aanbreng van zuurstof afkomstig is van het hoogste punt van de zuurstofbindingscurve dat ongewijzigd blijft (Vamvakas, 2010; Lelubre & Vincent, 2013). Tot slot houden dergelijke aanbevelingen die gebaseerd worden op een vooraf bepaalde hemoglobineconcentratie een grote beperking in, omdat nu duidelijk wordt toegegeven dat de beslissing om de patiënt al dan niet te transfunderen niet alleen op het biologische resultaat mag berusten (Barr & Bailie, 2011).

- Vervanging van de bloedcelmassa en volumecorrectie

Bij rusttoestand is de zuurstof vrijgavecapaciteit in de weefsels normaal vier keer groter dan de perifere zuurstofconsumptie, wat op een enorme reserve wijst. De correctie van het tekort aan bloedvolume door kristalloïde volumevergroeters laat doorgaans toe om de hemodynamische stabiliteit te behouden, terwijl men bij voorkeur rode bloedcellen transfundeert om de weefseloxygenatie te verbeteren en te behouden (Lundsgaard-Hansen, 1992; Stehling, 1994). Vanuit fysiologisch standpunt is de mens sterk tolerant ten opzichte van anemie op voorwaarde dat het circulerend bloedvolume behouden blijft. De mechanismen voor het in stand houden van een adequate zuurstoftoevoer aan de weefsels zorgen voor een toename van zowel de bloedstroom als van de zuurstofextractiecapaciteit door de weefsels (Van der Linden, 2002). Uit studies bij gezonde vrijwilligers (Lieberman et al., 2000) en bij Jehovagetuigen in een kritieke situatie (van Woerkens et al., 1992) bleek dat hemoglobinegehalten zo laag als 4 tot 5 g/dL konden worden getolereerd vooraleer de weefselconsumptie een bloedaanvoer vereist. Deze waarnemingen kunnen echter niet veralgemeend worden. Enerzijds kunnen er in bepaalde organen zoals de hersenen subtiele wijzigingen optreden bij hemoglobinegehalten die hoger liggen dan bovenvernoemde waarden (Weiskopf et al., 2000). Anderzijds zorgt elke factor die het aanpassingsvermogen van het organisme aantast wat betreft het hartdebiet en/of het zuurstofextractievermogen voor het afnemen van de tolerantie van de patiënt ten opzichte van anemie.

Bij de patiënt die hevig bloedt kunnen verschillende factoren de tolerantie ten opzichte van anemie doen afnemen, meer bepaald de moeilijkheid om een geschikt circulerend bloedvolume te behouden (zie Tabel 2).

Tabel 2. Factoren die de tolerantie van kritieke patiënten ten opzichte van anemie kunnen verlagen.

Afname in de aanpassing van het hartdebiet	<ul style="list-style-type: none"> • Hypovolemie • Aangetaste myocardfunctie
Afname van de zuurstofextractie-capaciteit van weefsels	<ul style="list-style-type: none"> • Aangetaste lokale distributie van de bloedstroom • Microvasculaire stoornissen • Verschuiving naar links van de zuurstofdissociatiecurve
Arteriële hypoxemie	<ul style="list-style-type: none"> • Aangetaste pulmonale gasuitwisselingen
Toegenomen zuurstofconsumptie van de weefsels	<ul style="list-style-type: none"> • Hypermetabolisch proces • Stress, pijn • Ontwaken na sedatie • Heropwarmen • Thoracale fysiotherapie

Al meer dan 50 jaar geleden hebben Richardson & Guyton (1959) aangetoond dat een hypovolemie het aanpassingsvermogen van het hartdebiet ten opzichte van anemie verlaagt. De tolerantie van een patiënt ten opzichte van een "normovolemische anemie" hangt ook af van de zuurstofbehoefte van de weefsels die bij patiënten met een bloeding beïnvloed wordt door de omvang van de ontstekingsreactie, de sedatie of de verdovingsgraad, en door de lichaamstemperatuur (Van der Linden, 2011).

Als tijdens de bloeding het intravasculair volume behouden blijft en de cardiovasculaire status niet verslechtert, zal bijgevolg de zuurstofdistributie naar de weefsels in theorie adequaat zijn zolang de hematocrietwaarde niet onder de 10 % daalt. Dit is omdat een adequaat hartdebiet samen met een toegenomen zuurstofextractie het afgenomen zuurstofgehalte in de slagaderen kan compenseren.

Het verbeteren van de cardiale functie voor een beter bloeddebiet (verhoogd inotropisme en frequentie) samen met een toegenomen longfunctie (verhoogde amplitude en ademhalingsfrequentie), brengt echter een stijging van het algemeen zuurstofverbruik met zich mee. Deze stijging veroorzaakt een hoger kritisch punt van decompensatie, d.i. het hemoglobinegehalte in het bloed waaronder de cardio-vasculaire en respiratoire compensatie niet voldoende is om een normaal zuurstofverbruik van de weefsels te behouden, het zuurstofverbruik wordt dus afhankelijk van het zuurstoftransport en staat in verhouding hiermee.

- Anemiegerelateerde wijzigingen aan het stollingssysteem

De effecten van anemie op de hemostase blijven slecht gekend en werden weinig bestudeerd (Bombeli & Spahn, 2004). De rode bloedcellen nemen deel aan de coagulatie, want ze beïnvloeden de functionele respons capaciteit van bloedplaatjes door hun reologisch effect op de plaatjesmarginatie en ze bevorderen de plaatjesactivatie door ADP af te geven en trombine aan te maken (Ouaknine-Orlando & Samama, 2000). Bij gezonde bloeddonoren veroorzaakt een acute daling van het hematocriet een langere bloedingstijd en wordt die opnieuw normaal na een nieuwe transfusie (Valeri et al., 2001). De bloedingstijd is slechts een zwakke voorspeller voor het risico op een chirurgische bloeding (Lind, 1991). Bij het evalueren van de visco-elastische eigenschappen van bloed via POCT (*point of care test*) werd aangetoond dat een lagere hematocriet geen invloed op de bloedcoagulatie in vitro heeft (Iselin et al., 2001; Bochsén et al., 2011). Het reële effect van een daling van de rode bloedcelconcentratie op een bloeding blijft nog onbekend. De meta-analyses waarin de doeltreffendheid van een normovolemische hemodilutie werd beoordeeld, hebben geen toegenomen bloedverlies tijdens dit proces aangetoond (Bryson et al., 1998; Segal et al., 2004). Bij de patiënt die bloedt moet er met de plasmasubstitutie om het circulerend bloedvolume te handhaven rekening worden gehouden, omdat de kristalloïden en

colloïden de hemostase kunnen verslechteren (Van der Linden & Ickx, 2006). Slechts één gerandomiseerde prospectieve dubbelblinde studie heeft bij traumapatiënten het effect van isotonische kristalloïden vergeleken met dat van synthetische colloïden (James et al., 2011). De resultaten van deze studie zijn moeilijk te interpreteren (James et al., 2011; James et al., 2012). In het algemeen is de hemoglobineconcentratie of de 'optimale' hematocrietwaarde om de hemostase te handhaven bij patiënten met massaal bloedverlies niet gekend en is er meer onderzoek nodig.

Te onthouden

- De transfusiedrempel bij patiënten met bloedingen blijft slecht gedefinieerd. Hoewel recente aanbevelingen pleiten voor het handhaven van een hemoglobineconcentratie tussen 7 en 9 g/dL zijn hier in de literatuur geen op bewijzen steunende robuuste gegevens voor;
- De beslissing tot een transfusie van rode bloedcelconcentraten bij een patiënt met een bloeding mag niet alleen berusten op een vooraf bepaalde hemoglobineconcentratie, maar er moet rekening worden gehouden met het onderliggende fysiopathologische mechanisme, de klinische toestand (met een bijzondere aandacht voor de bloedingsgraad en de comorbiditeiten), de veiligheid van de beschikbare bloedcomponenten en de logistieke instellingsgebonden beperkingen.

2. Preventieve actie: de erytropoëse stimuleren

Anemie wordt vaak vastgesteld in de populatie van chirurgiepatiënten. Op dit ogenblik zijn er tal van bewijzen die een preoperatieve anemie linken aan enerzijds een risico van erythrocytentransfusie en anderzijds een stijging van de perioperatieve morbi-mortaliteit onafhankelijk van de transfusie (Goodnough et al., 2011; Hare et al., 2013). Hoe ernstiger de anemie, hoe groter het risico is. Op basis hiervan is het slechts een kleine stap om te besluiten dat de strategieën voor de behandeling van een preoperatieve anemie de overlevingskansen vergroten.

De meest frequente oorzaak van preoperatieve anemie is een ijzertekort. Andere oorzaken zijn hoofdzakelijk ontstekingsmechanismen (kanker, enz.) of chronische ziekten (terminale nierinsufficiëntie, enz.) (Goodnough et al., 2011). Het is belangrijk om absolute ferriprive anemie te onderscheiden van functionele ferriprive anemie. Absolute ferriprive anemie wordt gedefinieerd als een onvoldoende ijzervoorraad, dus een lage hoeveelheid ferritine (< 20 µg/L bij een individu zonder pathologieën of < 100 µg/L bij een patiënt met kanker, een ontsteking of een chronische nierinsufficiëntie). Een functionele ferriprive anemie wordt geassocieerd met een voldoende ijzervoorraad en dus een normale of toegenomen hoeveelheid ferritine. Twee mechanismen kunnen dit type anemie voortbrengen: ofwel een sekwestratie van niet-buikbaar ijzer in de macrofagen ten gevolge van een ontsteking ofwel een toegenomen medullaire ijzerbehoefte, zoals het geval is na het exogeen toedienen van erytropoëtine. De verzadiging aan transferrine en de hoeveelheid ferritine laten toe om deze twee types anemie te onderscheiden.

Twee categorieën van agentia zijn in staat om de preoperatieve erytropoëse te doen toenemen: het toedienen van erytropoëtine (EPO) of het toedienen van ijzer, de combinatie van de twee bewerkstelligen een synergetisch effect. De gecontroleerde gerandomiseerde studies worden herzien om de doeltreffendheid ervan te steunen.

Erythropoëtine werd voorgesteld aan patiënten met preoperatieve anemieën of in het kader van een preoperatieve autologe transfusie om het afgenomen volume bij niet-anemische patiënten te doen toenemen.

Meerdere gerandomiseerde studies (Weber et al., 2005) of meta-analyses (Laupacis & Fergusson, 1998; Alghamdi et al., 2006; Alsaleh et al., 2013) uitgevoerd voornamelijk in de hart- en orthopedische chirurgie hebben overeenkomstige resultaten opgeleverd die erop wijzen dat het aantal getransfundeerde patiënten significant daalt na preoperatieve toediening van EPO. Meerdere verschillen zijn echter op te merken: de variabele toegediende dosissen, de preoperatieve toedieningsduur, de toedieningen samen met een preoperatieve autologe transfusie of niet, de toedieningswijze (subcutaan (s.c.) of intraveneus), de gelijktijdige toediening van ijzer of niet, het type stimulerende stof, hoewel de meeste studies met recombinant humaan erythropoëtine (rHuEPO) werden uitgevoerd. Het effect is des te groter als de behandeling lang voor de ingreep gestart wordt. De optimale dosis van rHuEPO ligt dicht bij de 300 tot 600 U/kg s.c. per week voor drie tot vier weken, zonder dat er baten bij een hogere dosis worden waargenomen. Het toevoegen van ijzer is noodzakelijk, zonder dat men weet of er een betere doeltreffendheid is na orale of intraveneuze toediening.

De studies die in andere chirurgische contexten werden uitgevoerd (prostatectomie, hysterectomie, allerhande gemengde types chirurgie) hebben meestal een transfusiebesparend effect aangetoond. Het belang van EPO bij colorectale chirurgie voor het transfusierisico werd daarentegen nog niet duidelijk vastgesteld (Devon & McLeod, 2009).

Het trombo-embolisch (TE) risico geassocieerd met de preoperatieve toediening van EPO is weinig gedocumenteerd. In bepaalde studies wordt een stijging van het TE cardiovasculair of veneus risico waargenomen, maar het aantal geanalyseerde patiënten is onvoldoende om uitsluitel te geven (Weber et al., 2005; Stowell et al., 2009; Lepor et al., 2010). Trombofylaxe door heparine met laag molecuulgewicht wordt evenwel aanbevolen voor patiënten die EPO krijgen.

In tegenstelling tot voor de preoperatieve toediening kunnen er op basis van de studies naar de onmiddellijk perioperatieve of postoperatieve toediening van EPO geen conclusies getrokken worden over de doeltreffendheid van deze timing van de toediening. Tegenstrijdige gegevens werden aangetoond na colorectale chirurgie (Qvist et al., 1999; Kosmadakis et al., 2003; Grobmyer et al., 2009), terwijl een kleine studie omtrent hartchirurgie een positief effect heeft aangetoond op het aantal homologe transfusies en het postoperatieve hemoglobinegehalte (Hb) (Weltert et al., 2010).

De huidige kosten-batenverhouding van de preoperatieve EPO-toediening wordt in vraag gesteld en zou met andere recente bloedbesparende methoden moeten worden vergeleken. Geprogrammeerde autologe transfusie zou niet meer mogen worden uitgevoerd gezien de weinig gunstige kosten-batenanalyse, buiten in een aantal klinische goed gedocumenteerde situaties.

De preoperatieve toediening van oraal ijzer is doeltreffend om het hemoglobinegehalte te doen toenemen bij patiënten die lijden aan ferriprievae anemie, voor zover ze geen tekenen van ontstekingen of een functioneel ijzertekort vertonen, in welk geval intraveneus ijzer meer doeltreffend is. Het effect van de preoperatieve toediening van intraveneus ijzer op transfusie werd weinig bestudeerd, maar lijkt minder doeltreffend dan de combinatie van ijzer en EPO bij anemische kankerpatiënten vóór een digestieve ingreep (Braga et al., 1995).

De preoperatieve of postoperatieve ijzertoeiening wijzigt het hemoglobinegehalte en de postoperatieve transfusionele behoeften niet (Sutton et al., 2004; Weatherall & Maling, 2004; Mundy et al., 2005; Parker, 2010). Dit gebrek aan doeltreffendheid is niet verrassend, aangezien een postoperatieve ontsteking de productie van hepcidine bevordert, een proteïne die interfereert met de digestieve absorptie van ijzer en met diens beschikbaarheid voor de erythropoëse. Een

recente observatiestudie van één enkele groep heeft de waarschijnlijke doeltreffendheid van intraveneus ijzer aangetoond, al dan niet geassocieerd met perioperatieve EPO-toediening na orthopedische chirurgie. Er werd geen stijging van de morbi-mortaliteit aangetoond en er werd een gunstige kosten-batenanalyse aangevoerd (Muñoz et al., 2012; Muñoz et al., 2014).

Gunstige resultaten op het beperken van transfusie bleken ook uit een recente systematische review bij een kortstondige preoperatieve EPO-toediening of een eenmalige EPO-dosis samen met intraveneus ijzer onmiddellijk preoperatief of peroperatief (Lin et al., 2013). Deze conclusies moeten echter nog getoetst worden, want de wetenschappelijke waarde van de studies is laag.

Te onthouden

- Het wordt aanbevolen om het hemoglobinegehalte te bepalen 28 dagen voor het plannen van een chirurgische procedure voor de patiënten die in aanmerking komen voor een geplande orthopedische ingreep (graad 1A);
- De doelwaarde vóór de interventie moet zich binnen het normale interval bevinden (graad 2C);
- De oorzaak van de anemie zou moeten worden bepaald en elk voedingstekort zou moeten worden behandeld (graad 1C);
- Preoperatief intraveneus ijzer brengt een snellere stijging van het Hb-gehalte voort dan oraal ijzer bij patiënten met ferriprivee anemie;
- Preoperatief intraveneus ijzer moet worden voorgesteld bij chronische ziekten, maar bijkomende studies zijn noodzakelijk;
- Erytropoëse stimulerende stoffen kunnen worden voorgesteld, als er geen malnutritie werd gediagnosticeerd of als deze behandeld werd. De patiënten die hier het meeste baat bij kunnen ondervinden moeten bepaald worden;
- Een trombo-embolische trombofylaxe wordt aangeraden in het geval van de toediening van erytropoëtine;
- Goed uitgevoerde bijkomende studies zijn noodzakelijk om de plaats van ijzer intraveneus of EPO bij perioperatieve toediening te bepalen;
- Naar alle waarschijnlijkheid is deze aanpak gunstig bij hartchirurgie, maar ook bij andere chirurgische ingrepen waarbij mogelijk bloedingen optreden.

3. Nieuwe anticoagulantia?

Grote gerandomiseerde controlestudies die de directe nieuwe orale anticoagulantia (NOAC) met warfarine hebben vergeleken tonen allemaal aan dat deze niet minder doeltreffend zijn ten opzichte van een conventionele behandeling (Connolly et al., 2009; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011). Deze nieuwe moleculen omvatten directe anti-Xa, rivaroxaban, apixaban en een directe anti-IIa, met name dabigatran etexilaat. Nieuwe anticoagulantia lijken een verstandige keuze te zijn bij patiënten met een lichte of matige chronische nierziekte en die lijden aan voorkamerfibrillatie. Een nauwkeurige opvolging van de nierfunctie is wenselijk, omdat alle anticoagulantia gedeeltelijk via de nieren worden uitgescheiden. Het gebrek aan gegevens over het gebruik van nieuwe anticoagulantia bij patiënten met een vergevorderde chronische nierziekte (clearance van creatine lager dan 30 mL/min) noch bij gedialyseerde patiënten of patiënten in de periode juist voor de dialyse, betekent dat er geen nieuw antistollingsmiddel in deze context is goedgekeurd.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft voor volwassen patiënten een vergunning voor het in de handel brengen uitgereikt voor rivaroxaban, apixaban en dabigatran etexilaat voor de volgende indicaties: de preventie van diepe veneuze trombose (DVT), na een heelkundige

ingreep aan de knie of de heup, de preventie van hersen- en systeemtrombose in het geval van niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. Voor rivaroxaban werd ook een vergunning verkregen voor de behandeling en de secundaire preventie van DVT en longembolie evenals de preventie van trombose na een acuut coronair syndroom. De huidige aanbevelingen geven de voorkeur aan NOAC tegenover vitamine K-antagonisten bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (aanbevelingen van ESC — Camm et al., 2012) en in de nabije toekomst zullen steeds meer patiënten met NOAC behandeld worden (bv. dialysepatiënten — Chan et al., 2015).

In de grote gerandomiseerde controlestudies is het risico op een intracerebrale bloeding lager met drie NOAC en het risico op bloedingen om het even waar is lager met apixaban en dabigatran in vergelijking met warfarine. Het risico op een digestieve bloeding stijgt echter ongeacht welke NOAC. Het onderling vergelijken wat betreft het bloedingsrisico dat met deze nieuwe moleculen geassocieerd wordt, is moeilijk wegens de verschillende doelstellingen en de onvermijdbare biases (Harenberg et al., 2012). Hun doeltreffendheid en het risico op bloedingscomplicaties in het echte leven valt nog te beoordelen. Deze gegevens zullen waarschijnlijk beschikbaar worden dankzij registers waardoor we weldra over de conclusies zullen beschikken.

Het is aannemelijk dat de preventiestrategieën het aan NOAC geassocieerd bloedingsrisico kunnen verlagen: verbeteren van het voorschrift, verbeteren van het waarnemen van patiënten, identificeren van de risicofactoren voor bloedingen, verbeteren van de risico-batenverhouding door een individuele aanpak, perioperatief beheer van deze moleculen.

Deze verschillende aspecten worden hieronder belicht:

- Het voorschrift kwalitatief verbeteren

Het is essentieel om zich strikt te houden aan de gevalideerde indicaties en om het individuele bloedingsrisico van elke patiënt te beoordelen. De fouten op het vlak van dosering en *compliance* kunnen gedeeltelijk verklaard worden door de verschillende toedieningswijzen volgens de indicaties en de context. Bij de gerapporteerde gevallen van fatale bloedingen was dabigatran voorgeschreven voor niet-goedgekeurde indicaties zonder rekening te houden met de graad van nierinsufficiëntie, die mogelijk schommelt in de tijd (Southworth et al., 2013). De formule van Cockcroft-Gault wordt gebruikt om de dosis aan te passen en om de conforme toediening van een NOAC te verzekeren. Andere schattingen van de glomerulusfiltratie door de nieren (bv. MDRD, *modification of diet in renal disease*) hebben een overschatting aangetoond van de nierfunctie met een risico op overdosering van dabigatran.

- De compliance van patiënten verbeteren

Het naleven van de instructies is een belangrijk probleem en de niet-naleving wordt geschat op 50 % (Ten Cate, 2012). Het opvolgen van het voorschrift kan worden verbeterd door audiovisuele campagnes, een klinische anticoagulantiabehandeling en het inlichten van de patiënten door de apothekers.

- Veranderbare factoren voor bloedingsrisico identificeren

Risicofactoren voor bloedingen kunnen helpen om de patiënten die een risico op bloedingen lopen te identificeren. Een HAS-BLED score ≥ 3 moet aanleiding geven tot het onderzoeken van de factoren die het risico op bloedingen vergroten. De combinaties van geneesmiddelen moet besproken worden (NSAID, antiplaatjesagentia, diuretica, enz.). Klinische contexten (digestieve neoplasie, enz.) moeten vóór de introductie van een antistollingsbehandeling onderzocht worden. Een zorgvuldige opvolging van de nierfunctie is wenselijk, omdat alle nieuwe anticoagulantia gedeeltelijk door de nieren uitgescheiden worden. Dit geldt in het bijzonder voor dabigatran met een uitscheidingspercentage van 80 % via de nieren. Een intercurrente ziekte, zoals een ontsteking of een episode van acute hartdecompensatie kan de nierfunctie tijdelijk aantasten en

geeft dan ook aanleiding tot een herbeoordeling (Pfeilschifter et al., 2013). In september 2013 publiceerde het Europees Geneesmiddelenbureau nieuwe contra-indicaties voor het toedienen van NOAC. Het betreft situaties waarin er een risico is op een majeure bloeding: maagzweer, recente ruggengraat- of hersenletsel, recente ruggengraat-, hersen of oogchirurgie, neoplasie met bloedingsrisico, arterio-veneuze misvorming, vaataneurysma, slokdarmvarices.

- Risico-batenanalyse en een individuele behandeling

De interindividuele farmacokinetische variabiliteit van NOAC is belangrijk voor de hoeveelheid en de snelheid van de absorptie via de spijsvertering en voor de mechanismen en de snelheid van de verwijdering, naargelang het geval hoofdzakelijk via de nieren of het hepatobiliair stelsel. Er bestaat een verband tussen de plasmaconcentratie van dabigatran en bloedingscomplicaties (Reilly et al., 2013). Maar de C_{max} en C_{min} van dabigatran bij een dosis van twee maal 150 mg per dag vertonen variatiecoëfficiënten van 70 – 80 % in een evenwichtstoestand (Liesenfeld et al., 2011), een orde van grootte die ook voor rivaroxaban wordt aangetroffen. Voor apixaban is er geen enkel gegeven beschikbaar. Hierbij komt nog het gebrek aan beschikbare biologische controle voor NOAC, wat een struikelblok betekent, aangezien zonder een gestructureerd toezicht, het naleven van de instructie in het algemeen niet boven de 50 % ligt.

Het is niet mogelijk om de effecten van NOAC met een eenvoudige, gestandaardiseerde en biologische test te beoordelen, die toegankelijk is voor alle niet-gespecialiseerde laboratoria. Alle NOAC verstoren de routine stollingstesten met een maximaal effect tijdens de plasmapiiek, dus 2 tot 4 uur na de inname naargelang de molecule. Om deze testen te interpreteren is het essentieel om te weten welk type NOAC er werd toegediend, het tijdstip van de laatste inname en de gevoeligheid van de reagentia die voor de test gebruikt werden. Een verdunde trombinetijd (*hemoclot thrombin inhibitor*) kan worden voorgesteld om de plasmaconcentratie van dabigatran te bepalen (Douxfils et al., 2012; Douxfils et al., 2013a). De protrombinetijd (PT) is niet gevoelig genoeg om de plasmaconcentraties van apixaban te ramen volgens de reagentia. De anti-Xa chromogene testen met een homologe kalibratie worden aanbevolen om de plasmaconcentratie van rivaroxaban en apixaban te ramen (Douxfils et al., 2013b; Douxfils et al., 2013c). Het is dus nodig om een beroep te doen op zeer specifieke testen die in gespecialiseerde laboratoria worden uitgevoerd en waarvan de resultaten vaak niet kunnen worden verkregen binnen nuttige termijnen. Een biologische opvolging zou in meerdere situaties nuttig zijn zoals vóór een dringende heelkundige ingreep, om een risico op accumulatie te vermijden bij nierinsufficiëntie of andere oorzaken die een risico op overdosering met zich meebrengen, na een preoperatieve relais of in het geval van een mogelijke geneesmiddeleninteractie.

- De behandeling onderbreken

Wanneer men de inname van een nieuw anticoagulans moet stopzetten vooraleer een electieve heelkundige ingreep te ondergaan hangt af van het soort chirurgie (invasieve handeling met een laag of hoog bloedingsrisico) en van de eigenschappen van de patiënt (in het bijzonder zijn nierfunctie en trombo-embolisch risico in geval van stopzetting). Bij patiënten met een normale nierfunctie en als de ingreep een laag bloedingsrisico inhoudt, wordt de behandeling meestal 24 uur ervoor stopgezet. Voor dabigatran wordt aangeraden om te stoppen in functie van de glomerulusfiltratie (berekend volgens de formule van Cockcroft-Gault) 1 tot 3 dagen voor de ingreep bij een aanvaardbaar bloedingsrisico en 2 tot 6 dagen bij een hoog risico. Na de ingreep wordt systematisch een profylactische dosis van heparine met een laag molecuulgewicht aanbevolen zolang de inname van NOAC niet wordt hervat. Deze zullen pas opnieuw toegediend worden in eenzelfde dosering wanneer het bloedingsrisico laag is, hetzij op de 2de of 3de dag na de operatie of zelfs later in het geval van een majeure ingreep (Spyropoulos et al., 2012; Weitz et al., 2012). De inname van dabigatran is gecontra-indiceerd bij peridurale of spinale anesthesie. De meeste voorzichtigheid moet in acht genomen worden met rivaroxaban en apixaban in het geval van het uitvoeren van een neuraxiale blok. Voor niet-geplande ingrepen of invasieve handelingen moet het tijdstip van de laatste inname achterhaald worden. Als de ingreep hemorragisch is, moet ze zo lang mogelijk worden uitgesteld tot het tijdstip van ingreep geen

toename van de morbiditeit voor de patiënt betekent. Er kan geen enkele andere algemene aanbeveling verleend worden. Er bestaat geen antidotum voor NOAC in tegenstelling tot de beschikbaarheid van protrombinecomplexconcentraten (PCC) voor anticoagulantia van type vitamine K-antagonisten. De risico's van niet specifieke antagonisten moeten in elke individuele situatie worden afgewogen tegenover de baten.

De protrombinecomplexconcentraten en de recombinante humane factor VIIa (niet als eerste keuze) werden voorgesteld als niet-specifieke antagonisten op basis van een extrapolatie van experimentele en klinische gegevens, maar er zijn slechts een paar anekdotische gegevens beschikbaar over patiënten met bloedingen (Dager et al., 2013; Schulman et al., 2014). Voor dabigatran, als de dosis werd ingenomen laat de orale toediening van actieve kool toe om de absorptie te verlagen en bij hemodynamisch stabiele patiënten kan een dialyse voorgesteld worden.

Te onthouden

- De nieuwe orale anticoagulantia betekenen een zekere vooruitgang in het antistollingsdomein. Een voorschrift buiten de toegelaten indicaties kan bloedingscomplicaties met zich meebrengen;
- Geneesmiddeleninteractie is mogelijk en er moet absoluut rekening worden gehouden met de nierfunctie of de kwetsbaarheid van de behandelde persoon. Dit benadrukt de nood aan opleiding van zowel het medisch korps als de patiënten wat betreft de dosering, posologie, toedieningswijze en de keuze van nieuwe anticoagulantia;
- De risicofactoren voor bloedingen moeten systematisch worden opgespoord voordat een dergelijke behandeling gestart wordt. De individuele risico-batenverhouding moet worden beoordeeld voor een aanpassing van de dosissen en de doeltreffendheid en de veiligheid van de toegepaste behandelingen moeten worden gevolgd;
- De routinematig uitgevoerde coagulatie testen worden verstoord door de nieuwe anticoagulantia en ze geven het werkelijke effect ervan niet correct weer. De specifieke testen verricht in gespecialiseerde laboratoria maken de biologische beoordeling van deze nieuwe moleculen complex;
- De behandeling bij een geplande invasieve handeling is gedocumenteerd, maar nog niet gevalideerd;
- In het geval van een acute bloeding of dringende chirurgie, is er geen enkele specifieke antagonist tegen antibloedstollingsmiddelen op de markt beschikbaar. Op dit ogenblik zijn er geen klinische studies beschikbaar over de voorgestelde alternatieven.

2.2.3. Biologische monitoring van hemorragische syndromen

Een bloeding blijft een majeure oorzaak voor een mogelijk vermijdbaar overlijden. Het is goed aangetoond dat een trauma en massale transfusies in verband staan met een specifieke coagulopathie die secundair is aan het wefselfletsel, de hypoperfusie, de acidose en het verbruik van plaatjes en stollingsfactoren (Noel et al., 2013).

Een ernstige coagulopathie is bij traumapatiënten al aanwezig vanaf de opname in het ziekenhuis en wordt gerelateerd aan een stijging van het mortaliteitsrisico met een factor 4 tot 5 (Johansson et al., 2010). De onmiddellijke aanpak tijdens de eerste minuten van massaal bloedverlies bij een trauma of een chirurgische ingreep is dus cruciaal om het overlijden van de patiënten te voorkomen.

De laboratoria voor klinische biologie kunnen een rol spelen bij het beoordelen van de ernst van de bloeding en het snel opsporen van een coagulopathie. Ze zijn voorts een hulp voor de clinicus bij het kiezen van een transfusiestrategie en het opvolgen van de patiënt.

1. Conventionele stollingstesten

De coagulopathie laat zich definiëren als hemorragische signalen die gerelateerd zijn aan verstoringen van de hemostase. Deze worden gewoonlijk aangetoond door een langere protrombinetijd (PT of Quicktest) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT of geactiveerde cefalinetijd, ACT) en een daling van het fibrinogeengehalte (CAP, 1994). Het is belangrijk om te onderlijnen dat een significante anemie de resultaten van deze testen niet beïnvloedt (Siegel et al., 1998).

Bij massale transfusie kunnen deze conventionele testen echter verstoord worden waardoor een eventueel bloedingsrisico in de microcirculatie niet kan voorspeld worden (McVay & Toy, 1991). Meerdere studies hebben daarentegen aangetoond dat wanneer de afwijkingen groter zijn, ratio van PT tijd en aPTT van 1,5 (Murray et al., 1988) of zelfs 1,8 (Ciavarella et al., 1987), de stollingsfactoren lager worden en het bloedingsrisico erg groot wordt. Een fibrinogeengehalte van lager dan 1 – 1,5 g/L wordt geassocieerd met een verhoogd risico op diffuse bloedingen (Levy & Goodnough, 2015). Bij post-partumbloedingen neemt het risico toe zodra het fibrinogeengehalte onder de waarde van 2 g/L daalt (Charbit et al., 2007).

Conventionele stollingstesten hebben slechts een beperkt nut bij acute bloedingen (HGR, 2007). Ze vereisen het gebruik van plaatjesarm plasma (PT, aPTT, fibrinogeen) wat vraagt om *in-vitro*-bewerkingen zoals het centrifugeren van stalen zodat de resultaten slechts na een bepaald tijdsbestek beschikbaar zijn (45 minuten) (Toulon et al., 2009). Clinici worden hierdoor verplicht om een acute bloeding intuïtief aan te pakken. Verschillende toestellen werden ontwikkeld om PT- en aPTT-testen uit te voeren op biologisch gedelokaliseerd volledig bloed (Godier & Samama, 2008). De resultaten die veel sneller verkregen worden lijken goed overeen te stemmen met de labo-uitslagen. Met deze toestellen kan het verdunningseffect en/of het verbruikseffect van stollingsfactoren tijdens een bloeding of een transfusiebehandeling gevolgd worden (Despotis et al., 1994). De personen die deze toestellen gebruiken moeten hiervoor echter een opleiding hebben gevolgd en het neemt hun tijd in beslag terwijl hun aandacht al sterk wordt opgeëist door de toestand van de patiënt waarvoor ze verantwoordelijk zijn.

Bovendien verstrekt zowel de PT als de aPTT enkel gedeeltelijke informatie over de klontervorming en kan de activiteit betreffende de activatoren en de inhibitoren van de stollingscascade niet gekwantificeerd worden (Tripodi et al., 2009). Voorts zijn al deze testen gebaseerd op de omzetting van oplosbaar fibrinogeen in fibrineklonters en is het nu duidelijk aangetoond dat net fibrinogeen de eerste stollingsfactor is waaraan een tekort optreedt bij een bloeding (Martini & Holcomb, 2007; Sawamura et al., 2009).

De bloedplaatjestelling is een zeer reproduceerbare parameter met een snel verkrijgbaar resultaat. Het geeft het verbruik en/of de verdunning aan plaatjes weer en men gebruikt doorgaans de waarde van 50.000/μL als grens waaronder het bloedingsrisico verbonden is aan de daling van het aantal trombocyten en de drempel om in een traumatische of heelkundige situatie te beslissen om bloedplaatjesconcentraten te transfunderen (Rebulla et al., 2001; BCSH, 2003; HGR, 2005). Het gaat om een puur kwantitatieve meting zonder enige informatie over de kwaliteit van de bloedplaatjes. De clinici zijn er meestal echter van overtuigd dat alle getelde bloedplaatjes functioneel zijn. Het komt daarentegen frequent voor dat patiënten die zich in een hemorragische toestand bevinden een antiaggregerende behandeling krijgen of een trombopathie hebben; in dit geval is het noodzakelijk om de bloedplaatjesfunctie na te gaan.

Tot slot werd het goed aangetoond dat de conventionele stollingstesten slechte voorspellende hulpmiddelen zijn voor massale transfusies en slechte aanwijzers zijn voor de transfusiebehandeling zelf (Holcomb et al., 2012; Brazzel, 2013).

Al deze beperkingen hebben de ontwikkeling van nieuwe testen gestimuleerd om de plaatjesfunctie te beoordelen zoals de impedantie-aggregatietest op volledig bloed, maar ook het opnieuw oppikken en verbeteren van oudere testen, zoals de hemostasetest door visco-elastometrie en de trombinegeneratietest (TGT).

2. Is er een plaats voor nieuwe laboratoriumtesten?

Het beoordelen van de visco-elastometrie werd bijna 50 jaar geleden ontwikkeld en wordt nu nieuw leven ingeblazen, omdat er eenvoudiger toestellen beschikbaar zijn die reproduceerbaardere resultaten leveren. Dit kan worden uitgevoerd door trombo-elastografie of trombo-elastometrie (Lang et al., 2005; da Luz et al., 2013; Whiting & Dinardo, 2014). Deze twee testen worden verricht op volledig bloed, na activatie door verschillende inductoren. Ze maken het mogelijk om de coagulatie globaal te beoordelen, van de initiële klontvorming tot de oplossing ervan, maar ook om de stolselsterkte continu te analyseren tijdens de vorming en afbraak (Godier & Samama, 2008). De resultaten zijn snel beschikbaar en in *real time* voor de klinici, wat een belangrijk voordeel is (Feltracco et al., 2012). Ze worden in de vorm van grafieken weergegeven waarop het mogelijk is om de verschillende parameters te meten die verband houden met het tekort van een of andere component van de coagulatie, en in het bijzonder van fibrinogeen (Innerhofer et al., 2004; Ogawa et al., 2012; Rourke et al., 2012) of aan een hyperfibrinolyse.

Het gebruik van een beoordelingstest van visco-elastometrie in de traumatologie (Rugeri et al., 2007) en in verschillende heelkundige situaties heeft zijn nut getoond en maakt nu deel uit van verschillende aanbevelingsschema's (Kozek-Langenecker et al., 2013). Deze test maakt het voorts mogelijk om de peroperatieve hemostase te controleren en het aantal getransfundeerde bloedcomponenten bij polytraumapatiënten te verlagen (Johansson et al., 2008; Brohi, 2009; Johansson, 2009; Johansson & Stensballe, 2009; Davenport & Khan., 2011; Kashuk et al., 2012), bij een levertransplantatie (Kang et al., 1985; Cerutti et al., 2004) en hartchirurgie (Shore-Lesserson et al., 1999; Royston & von Kier, 2001; Avidan et al., 2004; Anderson et al., 2006; Weber et al., 2013) in het bijzonder bij complexe ingrepen (MacIvor et al., 2013). Het vermogen om de doeltreffendheid te volgen van een substitutiebehandeling met cryoprecipitaat² of fibrinogeenconcentraten bij massaal bloedverlies werd reeds uitgebreid bestudeerd (Lee et al., 2010; Schöchl et al., 2010; Solomon et al., 2011a) en vormt nog het onderwerp van discussies (Lang et al., 2004; Ranucci et al., 2012). De test zou ook nuttig zijn in situaties van hypo- en hypercoagulabiliteit of hyperfibrinolyse (Pivalizza et al., 1998; Levrat et al., 2008; da Luz et al., 2013) en zou toelaten om het antistollingseffect van acidose, hypothermie en hyperthermie op te sporen, aangezien de test bij temperaturen tussen 22 °C et 42 °C kan worden uitgevoerd (Liumbruno et al., 2012).

Hoewel de studie van de visco-elastometrie een krachtig diagnostisch hulpmiddel is, heeft ze een niet te verwaarlozen nadeel: wanneer de test in "standaardsituaties" gebruikt wordt (activatie door kaolien) is hij ongevoelig voor de plaatjesfunctie. Steeds meer patiënten worden met plaquettaire anti-aggregantia behandeld, maar de visco-elastometrie is niet in staat om deze therapeutische effecten op te sporen. Het is ook niet mogelijk om eventuele trombopathieën op te sporen die bijvoorbeeld door de extracorporele circulatie worden voortgebracht. Het is dus interessant om deze test te koppelen aan een andere waarmee de plaatjesfunctie kan worden gemeten (Ranucci et al., 2012).

Volgens NICE (2014) en Hunt et al. (2015) zijn er op dit ogenblik onvoldoende bewijzen voor het aanbevelen van het routinematig toepassen van op visco-elastometrie gebaseerde monitoringstesten in de traumatologie.

² In België is deze optie echter niet meer toegestaan omdat plasma virusgeïnactiveerd moet zijn.

Er bestaan verschillende testen om de plaatjesfunctie na te gaan. Onder deze kunnen we het meten van de bloedingstijd vermelden om het geheel van de primaire hemostase (Harker & Slichter, 1972) te bestuderen en de PFA-100[®], maar beide testen zijn niet geschikt in een noodsituatie of bij massaal bloedverlies. Lichttransmissie-aggregatie (*Light Transmission Aggregometry*, LTA) werd beschouwd als de "gouden standaard" voor het onderzoeken van de plaatjesfunctie (Cattaneo et al., 2009) en werd wijd gebruikt bij het vermoeden van aangeboren of verworven trombopathie (vaak veroorzaakt door geneesmiddelen); om de test uit te voeren wordt er echter kunstmatig plaatjesrijke plasmasuspensie gebruikt, hetgeen niet de omstandigheden in vivo weerspiegelt. Voorts is er voor LTA tijd nodig en wordt de techniek dus niet in noodsituaties toegepast.

Daarom wordt momenteel de voorkeur gegeven aan aggregatietesten op volledig bloed. Deze nieuwe testen kunnen aggregabiliteitsstoornissen opsporen die verband houden met medicamenteuze trombopathieën (Jámbor et al., 2009; Sibbing et al., 2010) en patiënten identificeren die baat kunnen hebben bij bloedplaatjestransfusies (Ranucci et al., 2011). In een studie verricht bij polytraumapatiënten, hebben Solomon et al. (2011b) aangetoond dat men bij het gebruik van ADP of TRAP (*thrombin receptor-activating peptide*) als inductoren voor de test, significant meer abnormale resultaten bij overleden patiënten aantroef dan bij overlevende patiënten. Bovendien wees zelfs een slechts licht verminderde plaatjesfunctie bij de aankomst op de spoedkamer op een coagulopathie die gepaard ging met een toename van de mortaliteit bij traumapatiënten. Dit moet nog in verdere studies bevestigd worden.

De trombinegeneratietest (TGT) is theoretisch gezien de ideale laboratoriumtest om het vermogen te analyseren van een patiënt om trombine aan te maken en zo de concentratie aan nodige stollingsfactoren voor een correcte hemostase (Ranucci et al., 2012). De TGT verstrekt verscheidene gegevens bij bloedingen in geval van een aangeboren of verworven tekort aan stollingsfactoren. De test kan worden gebruikt om de doeltreffendheid van een substitutiebehandeling op te volgen bij aangeboren tekorten aan stollingsfactoren, om de omkeerbaarheid van afwijkingen te beoordelen gerelateerd aan een overdosering van vitamine K-antagonisten door PCC, vers bevroren plasma of cryoprecipitaat. Eventueel kan hij ook gebruikt worden om de doeltreffendheid van een heparinebehandeling te meten en een overdosering aan te pakken (al Dieri et al., 2004; van Veen et al., 2008). Het betreft helaas geen routinetest en de test is niet beschikbaar in alle klinische laboratoria, er is tijd en opgeleid personeel voor nodig. De toepassing ervan is dan ook beperkt tot bepaalde situaties (polytrauma's, zware heelkundige ingrepen).

Te onthouden

- Op dit ogenblik bestaat er geen ideale test om de hemostase van een patiënt op te volgen. Er zijn twee mogelijkheden, de standaard of conventionele testen of de meer gesofisticeerde testen;
- Van de standaard of conventionele testen werd de robuustheid aangetoond, maar er zijn tekortkomingen op het vlak van de doeltreffendheid. Dit vooral door de vereiste minimumtermijn om resultaten te verkrijgen en omdat slechts een deel van het stollingsproces kan geanalyseerd worden. Hierdoor kunnen ze enkel in grote lijnen de transfusiestrategie mee helpen bepalen;
- De nieuwe meer gesofisticeerde testen zijn krachtige hulpmiddelen om de coagulatie bij patiënten met acuut bloedverlies te onderzoeken. Ze zijn dynamisch, meestal bruikbaar op volledig bloed en hoewel ze minder goed reproduceerbaar zijn dan de conventionele testen, geven zij een sneller beeld van de toestand van de patiënt en zouden ze bijgevolg een beter aangepaste transfusieaanpak mogelijk maken;

- De meer gesofisticeerde testen zijn echter duur³, nog niet overal beschikbaar en vereisen een zekere expertise om de resultaten te interpreteren. Hun toepassingsgebied en meer bepaald de toepassing ervan bij het monitoren van de doeltreffendheid van transfusiebehandelingen moet nog onderzocht worden en zeker in een traumatische context nog verder ontwikkeld worden.

2.2.4. Strategieën om massaal bloedverlies te behandelen

De behandeling en meer bepaald de transfusieaanpak bij massaal bloedverlies heeft de laatste decennia een grote evolutie doorgemaakt en is nog steeds verder in ontwikkeling. De hierboven vermelde coagulopathie is zeker een van de spilfactoren die de ernst van het bloedverlies beïnvloedt, een inzicht hierin is noodzakelijk om tot een aangepaste behandeling te komen.

De voortdurende ontwikkelingen zorgen er mede voor dat de behandelingsstrategie bij massaal bloedverlies tot talrijke hevige discussies leidt. Het is moeilijk om tot een consensus te komen, maar het is mogelijk om bepaalde fundamentele elementen naar voren te schuiven ten behoeve van een rationele en meest efficiënte aanpak van patiënten.

1. Het vroegtijdig herkennen van ernstig bloedverlies

Centraal in de behandeling staat het vroegtijdig verkrijgen van de hemostase en het vroegtijdig beoordelen en daarna corrigeren van de coagulopathie.

Sinds 2003 weet men dat een coagulopathie bij een traumapatiënt inherent is aan en onmiddellijk volgt op het trauma (Brohi et al., 2003).

Men weet dat een actieve bloeding hypovolemie, weefselhypoperfusie en weefselhypoxie voortbrengt. Dit leidt tot het bijkomend verergeren van de coagulopathie en is de belangrijkste oorzaak van enerzijds sterfte en anderzijds orgaanfalen.

De eerste gegevens uit de Europese multicentrische studie "*Activation of Coagulation and Inflammation in Trauma*" (ACIT) (Khan et al., 2014) lijken erop te wijzen dat de huidige therapeutische inspanningen in de praktijk nog onvoldoende zijn om de ontwikkeling van een coagulopathie te verhinderen die te laat onder controle wordt gekregen. Dit wijst wellicht nog meer op het belang om zo vroeg mogelijk in te grijpen.

Een belangrijk gegeven is dus het identificeren van patiënten die aan massaal bloedverlies lijden en een specifieke behandeling nodig hebben. Het toepassen van concepten uit de aanpak van ernstig bloedverlies heeft geen zin en houdt gevaren in bij matig of licht bloedverlies (Inaba et al., 2010).

Te onthouden

- Centraal in de behandeling staat het vroegtijdig verkrijgen van de hemostase en het vroegtijdig beoordelen en daarna corrigeren van de coagulopathie;
- Het toepassen van protocollen uit de aanpak van ernstig bloedverlies heeft geen zin en houdt gevaren in bij matig of licht bloedverlies.

³ Dit element moet afgewogen worden tegenover de eventuele winst door een lager aantal te transfunderen bloedcomponenten.

2. De transfusie

- Erythrocytenconcentraten (EC)

Op dit ogenblik zijn EC de enige bron voor zuurstoftransport. Er bestaat geen hemoglobinedrempel voor ernstige bloedingen. De hemoglobinewaarde op zich mag niet als een doorslaggevende factor beschouwd worden voor de opstart van een hemostatische strategie, omdat het risico bestaat deze te vertragen. Het wordt eerder aanbevolen om zich te baseren op het identificeren van signalen van weefselhypoperfusie door enerzijds de hemodynamiek van de patiënt op te volgen en anderzijds de evolutie van de overmaat aan basische stoffen en lactatemie.

- Vers bevroren plasma (FFP)

FFP speelt traditioneel een rol in de aanpak van ernstige bloedingen. FFP is een volumische vergroter, bezit beschermende eigenschappen voor de endotheelpermeabiliteit (Pati et al., 2010) en helpt de coagulopathie door de aanvoer van stollingsfactoren te verbeteren.

In een retrospectieve observatiestudie, echter zonder controlegroep, tonen Gonzalez et al. (2007) de persistentie van een ernstige coagulopathie aan bij patiënten bij hun aankomst op intensieve zorgen. Deze personen waren aanvankelijk opgenomen en behandeld voor hemorrhagische shock, waarvoor hemostase en massale transfusie vereist was. Hun transfusieprotocol voorzag in de toediening van een eerste FFP na zes EC, hun hypothese luidt dat de toediening van FFP vroeger zou moeten gebeuren.

Dezelfde hypothese wordt ondersteund door de PROMMTT-studie (del Junco et al., 2013), een prospectieve multicentrische observatiestudie binnen Amerikaanse traumacentra, waaruit betere overlevingscijfers blijken voor patiënten die sneller FFP kregen toegediend. Met de lopende studie *PreHospital Air Medical Plasma (PAMPer) Trial* (PAMPer, 2013) wil men nog verder gaan en de impact analyseren van de toediening van FFP nog voordat de patiënt in het ziekenhuis aankomt.

Volgens Kozek-Langenecker (2014), is FFP slechts aanbevolen met een niveau van 2C voor perioperative bloedingen. Bovendien ontbreken er kwalitatief hoogstaande bewijzen om te kunnen bevestigen dat FFP de mortaliteit doet dalen bij traumagerelateerd massaal bloedverlies (Murad et al., 2010; Kozek-Langenecker et al., 2011). De resultaten die vandaag beschikbaar zijn, wijzen echter op een positieve invloed in ongeveer de helft van de studies, toegegeven niet gerandomiseerd, bij polytraumapatiënten (Kozek-Langenecker et al., 2011).

Het gebruik van gelyofiliseerd plasma (gevroesdroogd plasma) dat tijdens de tweede wereldoorlog op grote schaal werd aangewend en vandaag door de Franse legerstroepen gebruikt wordt, zal binnenkort misschien in België een bijkomende mogelijkheid worden.

- Bloedplaatjesconcentraten (PC)

PC maken ook deel uit van de behandeling, hoewel gegevens hierover nog erg beperkt zijn. De rol van plaatjes in de ontwikkeling van een coagulopathie is nog slecht gekend. Het lijkt erop dat het plaatjesaantal op zich een zwakke indicator is voor de nood aan een plaatjestransfusie (Brown et al., 2011). Het opsporen van een plaatjesdisfunctie zou waarschijnlijk een betere voorspellende waarde zijn en maakt het onderwerp uit van huidige studies. Op basis van monocentrische retrospectieve observatiestudies (Horsey et al. 1997; Cinat et al., 1999) wordt in de richtlijnen van de Europese *Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma* voor de aanpak van polytraumapatiënten (Spahn et al., 2013) een plaatjestransfusie aanbevolen om het plaatjesgehalte boven de $50 \times 10^9/L$ (graad 1C) te handhaven en boven de $100 \times 10^9/L$ in geval van een schedeltrauma (graad 2C).

- De ratio EC/FFP/PC

In studies uit militaire contexten werd voor het eerst een hoger overlevingscijfer aangetoond bij ernstig verwonde patiënten die getransfundeerd werden met een verhouding van 1:1 FFP/EC (Brogman et al., 2007; Prat et al., 2013). Talrijke studies in een civiele context volgden en toonden dezelfde tendens aan (Holcomb et al., 2008; Duchesne et al., 2010).

Al deze studies zijn op traumapatiënten gericht, slechts een deel daarvan zijn patiënten met ernstige bloedingen. De posttraumatische bloeding gaat gepaard met een vroegtijdige coagulopathie. Deze coagulopathie staat in verband met de weefselschade en de vroegtijdige activering van de stolling en vereist een zo vlug mogelijke correctie. Geen enkele van deze studies brengt echter voldoende bewijzen aan voor een toepassing zonder enig voorbehoud. Sommige vertonen een aantal biases, het merendeel betreft retrospectieve studies.

Het bewijsniveau is tot op heden onvoldoende om een precieze verhouding aan te bevelen die universeel toepasbaar is, maar op basis van de huidige gegevens, is een verhouding die aanleunt bij 1:1:1 zeker gunstig, in het bijzonder in het geval van een traumagerelateerde bloeding (Holcomb et al., 2015).

De ratio moet niet alleen rekenkundig, maar ook in de tijd worden afgewogen. Ten eerste omdat de doeltreffendheid van de behandeling in zijn geheel grotendeels afhangt van de vroegtijdige toepassing ervan. Ten tweede omdat het essentieel is om bij een trauma de coagulopathie vroegtijdig te corrigeren. Voor eenzelfde aantal getransfundeerde eenheden in totaal, zijn 10 getransfundeerde EC gevolgd door 10 eenheden FFP niet gelijkwaardig aan een transfusie van alternerend de twee derivaten. Reeds bij de aanvraag van de transfusie moet de ratio aanleunen bij 1:1 en verder gedurende de gehele acute behandeling. De toediening van plaatjesconcentraten moet snel overwogen worden (1 plaatjesconcentraat voor 6 tot 8 erythrocytenconcentraten).

De mogelijkheid van transfusie van volledig bloed (*fresh whole blood*) werd opnieuw bestudeerd als een optie voor een snelle transfusie met een hoge plasma- en plaatjesratio (Spinella, 2008; Murdock et al., 2014). In België is deze optie echter niet meer toegestaan omdat het plasma virusgeïnactiveerd moet zijn.

Het is belangrijk om hieraan toe te voegen dat de initiële reanimatie een chirurgische ingreep niet mag uitstellen indien die nodig is om de bloeding te controleren (zie *infra*, 'damage control'-chirurgie).

Te onthouden

- Vers bevroren plasma (FFP) geniet de voorkeur bij de behandeling van ernstige bloedingen omdat het een volumische vergroter is, beschermende eigenschappen voor de endotheelpermeabiliteit bezit en helpt de coagulopathie door de aanvoer van stollingsfactoren te verbeteren (graad 2C);
- Met de lopende studies wordt de impact van de toediening van FFP geanalyseerd nog voordat de patiënt in het ziekenhuis aankomt;
- De richtlijnen van de Europese *Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma* voor de aanpak van polytraumapatiënten pleiten voor een plaatjestransfusie om het plaatjesgehalte boven de $50 \times 10^9/L$ (graad 1C) te handhaven en boven de $100 \times 10^9/L$ in geval van een schedeltrauma (graad 2C);
- Het bewijsniveau voor de ratio EC/FFP/PC is tot op heden onvoldoende om een precieze verhouding aan te bevelen die universeel toepasbaar is, maar op basis van de huidige gegevens, is een verhouding die aanleunt bij 1:1:1 zeker gunstig, in het bijzonder in het geval van een traumagerelateerde bloeding;

- De ratio moet niet alleen rekenkundig, maar ook in de tijd worden afgewogen omdat het, zeker bij een trauma, essentieel is de coagulopathie vroegtijdig te corrigeren. Reeds bij de aanvraag van de transfusie moet de ratio aanleunen bij 1:1 en verder gedurende de gehele acute behandeling;
- De initiële reanimatie mag een chirurgische ingreep niet uitstellen indien die nodig is om de bloeding te controleren.

3. De preventie en de behandeling van een coagulopathie

- De volemische aanvulling met heldere vloeistoffen beperken

De standaard volemische aanvulling die wordt aanbevolen bij arteriële hypotensie bij een patiënt met vermoedelijke bloedingen wordt al meerdere jaren terecht bekritiseerd. In het begin van de jaren 1990 werd in meerdere dierstudies (Bickell et al., 1991) en daarna in klinische studies (Bickell et al., 1994) aangetoond dat er bij hemorrhagische shocks een betere overlevingskans was met een beperkte toediening van vloeistoffen voordat een definitieve chirurgische hemostase verkregen werd.

Aanvankelijk betrof het penetrerende thoraco-abdominale trauma's (de Guzman et al., 1999), vervolgens werd de hypothese verbreed naar stompe trauma's en naar hemorrhagische shocks in het algemeen, onafhankelijk van de uitlokkende factoren (Vretzakis et al., 2010). In andere studies werd het *in-vitro*-effect van colloïden op de hemostase bestudeerd, waaruit een negatieve invloed bleek (Hartog et al., 2011). In het geval van een hemorrhagische shock moet dus in afwachting van een definitieve hemostase de toediening van kristalloïden en colloïden beperkt worden in het voordeel onder andere van bloedderivaten.

- Tranexaminezuur

Tranexaminezuur is een analoog aan lysine, een competitieve plasminogeenremmer. De CRASH-2-studie (2010) heeft aangetoond dat vroegtijdig gebruik ervan bij ernstige traumapatiënten het risico op mortaliteit significant verminderde zonder het risico op trombo-embolische complicaties te verhogen (graad 1A) (Shakur et al., 2010). Het gebruik van tranexaminezuur wordt dus in deze context aanbevolen als het binnen de 3 uur na het trauma wordt toegediend. Zijn rol in post-partumbloedingen wordt momenteel bestudeerd. Het gebruik ervan wordt ook bij hartchirurgie aanbevolen (Diprose et al., 2005).

Het optreden bij traumapatiënten van een verborgen vroegtijdige hyperfibrinolyse en de rol ervan in het ontwikkelen van een traumagerelateerde coagulopathie worden steeds meer bestudeerd (Schöchl et al., 2012) en bepaalde toekomstige gegevens zullen misschien de klinische resultaten uit de CRASH-2-studie verklaren. In de huidige lopende Australische PATCH studie wordt eveneens geprobeerd om de rol van een antifibrinolytische behandeling bij ernstige traumapatiënten nader te omschrijven en toe te lichten (Gruen et al., 2013).

- Fibrinogeenconcentraat⁴

Fibrinogeen lijkt een steeds centralere rol te spelen vooral bij bepaalde trauma's en post-partumbloedingen. Daarom kent de toediening van fibrinogeenconcentraat als vervangingstherapie voor het verbruik van fibrinogeen een toename aan populariteit.

⁴ Fibrinogeenconcentraat wordt niet terugbetaald bij verworven tekorten van de hemostase. Dit vormt het onderwerp van lopende besprekingen.

De aanvoer van fibrinogeen is ook mogelijk door middel van vers bevroren plasma. De hoeveelheid fibrinogeen per plasmazakje is echter veel lager (0,4 tot 0,5 g).

De drempelwaarde voor fibrinogeensubstitutie bij een patiënt die bloedt staat nog ter discussie en is in de praktijk variabel en berust op het oordeel van experts. In bepaalde omstandigheden kunnen de drempelwaarden hoger liggen dan de gemiddelde referentiewaarden. Op basis van de beschikbare gegevens is het nog niet mogelijk om hier uitsluitel over te geven; in de praktijk bestaat echter de tendens om een drempel van 2 g/L te hanteren.

Het toedienen van fibrinogeenconcentraat wordt voorgesteld bij een actieve bloeding die gepaard gaat met een kwantitatief (dosering met Claussmethode lager dan 1,5 – 2 g/L) of functioneel tekort (onvoldoende fibrinevorming bepaald door trombo-elastografie) (graad 1C) (Kozek-Langenecker et al., 2013; Spahn et al., 2013).

De vroegtijdige en systematische toediening van fibrinogeenconcentraat wordt momenteel althans niet formeel aanbevolen (Aubron et al., 2013; Harr et al., 2013; Wikkelsø et al., 2013). Naar aanleiding van een systematische verifiëring van alle gegevens besluiten Lunde et al. (2014) nog steeds dat het voordeel van fibrinogeenconcentraat in een traumatische context enkel onderbouwd wordt door niet-gerandomiseerde onderzoeken met ernstige methodologische tekortkomingen. Uit de gerandomiseerde controlestudie geleid door Wikkelsø et al. (2015) bij post-partumbloedingen, is gebleken dat de preventieve toediening van een matige dosis fibrinogeenconcentraat geen gunstig effect had.

- Protrombinecomplexconcentraten (PCC)

Het gebruik van PCC werd gedocumenteerd in geval van een bloeding bij een patiënt die een antistollingsbehandeling volgde met vitamine K-antagonist (Sarode et al., 2013; Khorsand et al., 2015) en geniet de voorkeur over de toediening van FFP in deze bijzondere situatie. Er wordt immers een snellere correctie van de coagulatie waargenomen dan indien plasma zou worden gebruikt.

Bij gebrek aan een geldig alternatief mogen deze concentraten bij patiënten gebruikt worden die nieuwe generatie orale anticoagulantia innemen (zie 2.2.2, 3.). Dialyse is een mogelijkheid in het geval van een bloeding bij een patiënt die dabigatran inneemt, maar is complex qua toepassing. In de toekomst zullen er misschien specifiekere therapiemogelijkheden zijn in deze nieuwe bijzondere situatie.

Het beroep op PCC in geval van een bloeding bij een patiënt die geen anticoagulantia inneemt wordt niet routinematig aanbevolen (Matsushima et al., 2015), maar zou kunnen beoogd worden indien met trombo-elastografie (graad 2C) een vertraagde stollingsvorming wordt aangetoond (Schöchl et al., 2011).

Er mag niet vergeten worden dat fibrinogeen niet de enigste stollingsfactor is waarvan het niveau tot lage waarden daalt bij bloedingen; de niveaus van protrombine, factor FV en factor FVII dalen allemaal significant na bloedverlies en de daaropvolgende volemische aanvulling.

- Recombinant geactiveerde factor VII

Recombinant geactiveerde factor VII is geen hemostatische eerstelijnsbehandeling en mag enkel overwogen worden als alle voorgaande correct uitgevoerde therapieën mislukken (Boffard et al., 2005). De gegevens die pleiten voor het gebruik ervan en die over de toe te dienen dosis zijn zwak en hebben een laag bewijsniveau. Het gebruik ervan houdt bovendien een groot risico op een trombo-embolische complicatie in (O'Connell et al., 2006).

- Factor XIII

Er zijn geen gegevens die het gebruik ervan rechtvaardigen bij de behandeling van een ernstige bloeding.

- Desmopressine (DDAVP)

Er bestaat geen enkel gegeven om het routinematig gebruik van desmopressine te kunnen aanbevelen bij de aanpak van ernstige bloedingen. Hoewel het gebruik ervan al lang wordt aanbevolen bij patiënten met bepaalde primaire pathologieën van de hemostase (Ruggeri et al., 1982) wordt het niet als eerstelijnsbehandeling beschouwd voor acute bloedingen. Uit meerdere studies bleek een verminderde bloeding en was er minder transfusie nodig, zonder een wijziging van de mortaliteit bij het gebruik ervan bij patiënten die aggregatieremmers innamen of bij hartchirurgiepatiënten (Laupacis et al., 1997).

Te onthouden

- De belangrijkste geleverde bijdrage van het idee van de letale vicieuze cirkel van de triade "acidose – hypothermie – coagulopathie" is het beperken van de volemische resuscitatie. Het massaal toedienen van kristalloïden voegt nog een coagulopathie van verdunning toe aan de al bestaande traumagerelateerde coagulopathie;
- Tranexaminezuur is voorgesteld om traumagerelateerde hyperfibrinolyse te beperken. Deze behandeling heeft 1A als aanbevelingsgraad. Reeds bij aanvang van de opname moet de hyperfibrinolyse behandeld worden;
- Om de stolselstevigheid te versterken bij patiënten met een fibrinogeentekort en afhankelijk van de volemische status is het toedienen van fibrinogeenconcentraat aanbevolen (graad 2C);
- De preventie/de behandeling van hypothermie en acidose blijven de basisprincipes in de aanpak van een traumapatiënt.

4. 'Damage control'-chirurgie (damage control surgery)

Polytrauma's blijven de meest voorkomende oorzaak voor overlijden bij jonge patiënten in de moderne wereld. Het overlijden is voornamelijk te wijten aan de hemorrhagische gevolgen van het trauma. Het controleren van de traumagerelateerde bloedingen is dus van kapitaal belang.

Het controleren van de "letale triade" (hypothermie, acidose, coagulopathie) vormt een hoeksteen in de aanpak van traumatisch massaal bloedverlies. Het wordt algemeen erkend dat het niet controleren van deze drie parameters uitmondt in een scala van metabolische verstoringen met als uiteindelijk gevolg het overlijden van de patiënt. Voor een optimale handhaving van een gunstige homeostatische toestand werd het concept van *damage control surgery* (DCS) naar voren gebracht.

Deze chirurgische discipline richt zich voornamelijk op het behouden van de fysiologische condities die gunstig zijn voor een metabolische stabilisatie van de patiënt, de anatomische correctie is slechts een bijkomende doelstelling en kan later worden uitgevoerd. Bijvoorbeeld moet men in bepaalde extreme gevallen van levertrauma overgaan tot een uitgebreide hepatectomie om hemostase te bereiken. Na een algemene stabilisatie ondergaat de patiënt vervolgens een bijkomende levertransplantatie bij leverfalen (Honoré et al., 2011). Geassocieerd met transfusiestrategieën en permissieve hypotensie, worden deze twee elementen (het behoud

van de homeostasie en DCS) verzameld onder het concept "*damage control resuscitation*" (Ball, 2014).

Het concept DCS dook een twintigtal jaar geleden op. De eerste beschrijving ervan verscheen in 1983 (Stone et al., 1983). Dan was het nog tien jaar wachten op een eerste artikel over een gunstig effect van DCS (Rotondo et al., 1993).

De met DCS beoogde doelen kunnen als volgt worden samengevat:

- controle van de bloedingslocaties;
- controle van de besmettingsbronnen;
- preventie van bijkomende letsels;
- tijdelijke sluiting en een nieuwe ingreep nadien.

Alvorens over te gaan op een DCS is het belangrijk om enkele voorbereidende stappen te ondernemen:

- voorafgaande stabilisatie van de patiënt: uitvoeren van alle snelle handelingen om een minimale ventilatoire en circulatoire stabiliteit te behouden (pneumo/hemothorax drainage, ventilatie, volemisatie, *pelvic ring contention*, enz.);
- snelle balans van de letsels: snelle klinische evaluatie, gerichte echografie (FAST) om de te stellen chirurgische handeling te oriënteren. CT-scan indien nodig en uitvoerbaar naargelang de toestand van de patiënt;
- angiografische behandeling: de mogelijkheid om deze minder invasieve technieken aan te wenden moet worden beoordeeld. Deze technieken kunnen complementair zijn aan een DCS.

We staan even stil bij enkele specifieke interventies:

- Bekkenfractuur (*pelvic ring disruption*): Bekkenfracturen hebben een hoog bloedingspotentieel, vooral de zogenaamde open boek fractuur. Dit vereist een dringende reductie. Als de reductie onvoldoende is om de bloeding onder controle te krijgen moet een angiografische procedure overwogen worden.
- Dringende thoracotomie (*damage control thoracotomy*): Zoals hierboven vermeld, moet elke hemo/pneumothorax snel gedraineerd worden. Als bij een hemothorax het debiet boven de 200 cc/u blijft gedurende 3 tot 4 uur of als de afvoer een totaal bereikt van 1.500 cc, moet een thoracotomie worden voorgesteld voor de hemostase.
- Dringende laparotomie (*damage control laparotomy*): De aanwezigheid van intra-abdominaal vocht of een hemorragisch letsel van een intra-abdominaal orgaan geassocieerd met een hemodynamische instabiliteit moet aanleiding geven tot het uitvoeren van een verkennende laparotomie. De incisie moet groot genoeg zijn en kan indien nodig tot een thoracotomie overgaan.

Het verloop van de operatie kan als volgt worden samengevat:

- de vier kwadranten opvullen met gazen (*packing*);
- tijdelijk de aorta klemmen indien nodig;
- kwadrant per kwadrant inspecteren en bloeding(en) lokaliseren;
- chirurgische, mechanische (compressie) of farmacologische (lokale hemostatische middelen) hemostase;
- preventie van secundaire infecties (geen resectie van holle organen, eenvoudige suturae);
- sluiting van het abdomen indien mogelijk (risico op het abdominale compartiment syndroom). Indien onmogelijk een *Bogota bag* plaatsen of een techniek van vacuüm *packing*.

Deze interventies moeten een gemakkelijker herstel van een voldoende homeostase mogelijk maken. De patiënt wordt dan overgebracht naar een eenheid voor intensieve zorgen voor een algemene optimalisatie. Zodra de patiënt zich in een stabiele metabole toestand bevindt, moet er binnen de 24 tot 48 u. een nieuwe ingreep gepland worden om de lokale hemostase te

controleren en de intra-abdominale gazen te verwijderen. De tweede operatietijd moet ook gewijd worden aan de anatomische reconstructie van de initieel hardgemaakte letsels.

Hoewel DCS een logisch onderdeel lijkt van een hemorragische resuscitatie beschikken we niet over een gerandomiseerde studie die de gegrondheid ervan aantoont. Niettemin rapporteren verschillende retrospectieve studies een significant voordeel op het vlak van de reductie van de morbi-mortaliteit bij massaal bloedverlies (Stone et al., 1983; Rotondo et al., 1993; Rotondo & Zonies, 1997; Carillo et al., 1998). Het moet echter onderlijnd worden dat de aanpak van de polytraumapatiënt sterk gewijzigd is in de loop van de voorbije decennia door de strengere transfusieprotocollen en strategieën ter preventie van coagulopathie. Het werd echter duidelijk vastgesteld dat een protocol voor *damage control resuscitation* waartoe DCS behoort het mogelijk maakt om de mortaliteit bij een ernstig trauma te verlagen (Frischknecht et al., 2011; Ball, 2014).

Het valt op te merken dat het vandaag moeilijk is om te bepalen welke patiënt baat heeft bij een chirurgische benadering. Tot op heden berust de beslissing om over te gaan op een DCS enkel op een multidisciplinair overleg tussen de verschillende interveniërende personen aan het bed van de patiënt.

Uit ervaring konden ook complicaties post-DCS nader bepaald worden (Frischknecht et al., 2011). We onthouden de gevallen van sepsis (abdominaal of pulmonair, wondinfecties) en ARDS (*acute respiratory distress syndrome*). De oorzaken van overlijden na 72 uur zijn hoofdzakelijk hersentrauma's en multiorgaanfalen.

De dringendheid van een chirurgische handeling roept de vraag op naar de meest geschikte plaats voor DCS. Een prospectieve studie heeft dit onderzocht en vergeleek de uitkomst van patiënten waarbij een DCS op de spoedafdeling werd uitgevoerd tegenover die van patiënten die een DCS in het operatiekwartier ondergingen (Frischknecht et al., 2011). Hieruit bleek dat de langere termijn tot aan de interventie, te wijten aan het overbrengen naar het operatiekwartier, geen invloed had op de mortaliteit.

De positieve ervaring met DCS bij volwassen traumapatiënten schepte wat enthousiasme in andere chirurgische takken. De principes van DCS werden in bepaalde abdominale spoedgevallen overgenomen zoals bloedingen, peritonites, mesenteriale ischemieën, necrotiserende pancreatites, enz. (Godat et al., 2013; Weber et al., 2014). We vinden ook bepaalde *case reports* van DCS in de pediatrie terug en ook in de neonatale chirurgie (Villalona et al., 2013).

Te onthouden

- 'Damage control'-chirurgie (DCS) is een integraal onderdeel van de strategie voor de aanpak van massaal bloedverlies. Ze gaat vooraf aan de herstellende chirurgie. Ze is een van de schakels in de keten van 'damage control'-resuscitatie (*damage control resuscitation*) en mag niet alleen worden toegepast;
- DCS heeft als doel het bloeden onder controle te krijgen om een homeostase te handhaven die gunstig is om het bloedverlies te controleren (controle van de letale triade);
- Dankzij DCS worden complicaties vermeden (infectie, persistentie van langdurige shock, enz.);
- Er zijn tot op heden geen *evidence-based* gegevens over het toepassen van deze techniek. Er zijn echter steeds meer argumenten en klinische proeven die de relevantie van DCS bevestigen;
- Er bestaan geen klinische criteria om patiënten te selecteren die gebaat zijn met deze aanpak. De beslissing berust op multidisciplinair overleg.

5. Protocollen en gepersonaliseerde therapie

In veel ziekenhuizen zijn specifiek voor transfusie in het kader van levensbedreigende bloedingen in de laatste jaren protocollen ontwikkeld voor “massieve transfusie” (*massive transfusion protocol*, MTP). Zoals het woord het zegt gaat het hier meestal over afspraken over transfusie, en enkel in sommige gevallen worden ook relevante elementen die niet onmiddellijk met transfusie te maken hebben, zoals controletechnieken voor bloedingen, in protocollen opgenomen.

De inhoud van een dergelijk protocol is dus niet omschreven en aangezien er geen eenduidige literatuur is waar *evidence based medicine* richtlijnen uit kunnen worden ontwikkeld, is er in de meeste ziekenhuizen een protocol ontwikkeld dat bepaald werd door bestaande afspraken, geografische factoren (zoals bv. afstand tot de bloedbank), beschikbare middelen (bv. plasma ontdooiers) en lokale expertkennis en opinie.

- Het gebruik van een protocol voor massieve transfusie

In de Verenigde Staten beschikken de meeste grote traumacentra over een protocol voor massieve transfusie. De inhoud ervan en de samenstelling van de sets die door de bloedbank worden geleverd variëren sterk (Schuster et al., 2010). Ook de opstart van een MTP was sterk verschillend. In 81 % van de centra werd op de opstart toegezien door een comité. Over de situatie in België zijn er geen gegevens beschikbaar.

Een protocol kan een duidelijke toegevoegde waarde hebben, met name een snellere beschikbaarheid van bloedcomponenten, minder variatie in beschikbaarheid ervan en minder nood aan tijdrovende communicatie op een moment dat andere acties belangrijker zijn. Het uiteindelijke doel is natuurlijk de morbiditeit en mortaliteit te verminderen.

De literatuur over MTPs en hun effect is vrij jong, en tevens beperkt. De meeste analyses zijn bovendien gedaan bij traumapatiënten en afkomstig uit de VS (met een verschillende traumacontext). De extrapolatie naar ons land is onduidelijk.

Een belangrijk voorbehoud is ook dat het effect van een protocol sterk afhangt van de kwaliteit van de zorg (of het gebrek hieraan) vooraleer het protocol werd ingevoerd.

- Beschikbare studies over een protocol voor massieve transfusie

Hieronder wordt een overzicht gemaakt van de bestaande literatuur met de voornaamste bevindingen. In een studie met historische controles konden Sinha et al. (2013) geen effect op mortaliteit aantonen van de invoering van een MTP. Wel werd er een hogere ratio FFP/EC gehaald en werden meer FFP en trombocyten getransfundeerd.

Nascimento et al. (2013) beschrijven het effect van een *fixed ratio* MTP en vergelijken dit met een strategie waar op basis van conventionele stollingsresultaten de transfusie wordt gestuurd. Het gebruik van een MTP bereikte de 1:1:1 verhouding vaker (57 % versus 6 %), met meer FFP en trombocyten toediening maar ook met meer FFP verlies (ongeveer 2 eenheden per patiënt). Er werd een hogere mortaliteit in de 1:1:1 groep vastgesteld.

Kahn et al. (2013) bestudeerden het implementeren van een *major haemorrhage protocol* (MHP), dat nog verder gaat dan het bestaande MTP in de instelling. Het verschil met een MTP zit in strikte opstartcriteria — het kan reeds prehospitalair geactiveerd worden of door de spoedopname of de staf van het operatiekwartier (het MTP kon enkel door de senior doctor worden geactiveerd) —, in de multidisciplinariteit waarin dit protocol werd uitgewerkt en een betere interactie met de bloedbank. In traumapatiënten was het MHP geassocieerd met een betere FFP/EC verhouding, 1:3 naar 1:2, en met minder verlies van trombocyten. Verblijf in het ziekenhuis was korter: 26 versus 54 dagen.

De introductie van een *trauma exsanguination protocol* (TEP) werd onderzocht door Cotton et al. (2008). Patiënten kregen intra-operatief meer bloedcomponenten (EC, FFP en PC) en hadden een lagere mortaliteit (51 versus 66 %); na correctie voor *confounders*, was het risico op mortaliteit 74 % lager in de TEP groep.

In een tweede studie beschreef dezelfde auteur eveneens minder infecties, minder orgaanfalen en minder abdominaal compartiment syndroom in de TEP groep (Cotton et al., 2009). In deze studie bleek ook de transfusienood in de eerste 24 uur lager te zijn in de TEP groep, ondanks een initieel hogere transfusie.

Dente et al. (2009) beschrijven een gezamenlijke vermindering van mortaliteit (34 versus 55 % na 30 dagen) en vroege coagulopathie na introductie van een MTP dat met name een hogere verhouding FFP/EC nastreefde. Dat doel werd ook gehaald en er werden significant meer FFP en trombocyten toegediend. Er was geen effect op het gebruik van EC binnen de 24 uur, maar het aantal EC dat diende te worden getransfundeerd later dan 24 uur was significant lager in de MTP groep en ook werden er minder FFP en trombocyten laattijdig toegediend. Tevens werd er ook een reductie in het gebruik van kristalloïden gezien.

Johansson & Stensballe (2009) introduceerden het concept van *hemostatic control resuscitatie* bij traumapatiënten, een combinatie van een MTP plus het gebruik van TEG (op de bloedbank). Er werden in deze *before/after* studie meer EC getransfundeerd, maar er was geen verschil in transfusie van FFP en trombocyten. Overleving was significant beter.

Enig effect van een MTP op overall gebruik van bloedcomponenten was afwezig in een studie van Baumann Kreuziger et al. (2014).

In een niet-traumatische populatie (algemene interne geneeskunde en electieve chirurgie) merkten McDaniel et al. (2013) dat er een groot aantal MTP's werden opgestart, zonder implementatie van massieve transfusie (*overactivation*), namelijk bij 54 % van de patiënten tegenover slechts 19 % in een traumapopulatie. De bloedcomponenten waren weliswaar sneller beschikbaar, maar er was ook een nadeel van meer verlies van plaatjes, iets wat in deze studie ook werd gerapporteerd bij traumapatiënten (bij deze laatste was er ook een verhoogd verlies van FFP). Het bereiken van de in het protocol vooropgestelde FFP/EC ratio's was niet verschillend.

- Effect van een protocol voor massieve transfusie

Het effect van MTP in de verschillende studies is moeilijk in te schatten. Vaak ging het implementeren gepaard met andere elementen zoals een meer agressieve aanpak van bloedingscontrole, het gebruik van *damage control surgery*, restrictievere vochtresuscitatie, enz.

Naast de inhoud van het MTP is ook zijn adequate opstart een belangrijk element, waarvan het effect moeilijk is in te schatten maar zeker een effect kan hebben op elementen als verlies van bloedcomponenten.

De tijd tussen de aanvraag en de toediening van bloedcomponenten aan de patiënt lijkt korter te zijn, en hoewel niet gemeten in de beschikbare literatuur lijkt de tijd verloren aan communicatie met de bloedbank minder te zijn.

Sommige studies rapporteren dat de FFP/EC ratio hoger is na het invoeren van een MTP, maar deze waarneming is geen constante. Het effect op de mortaliteit is in sommige studies aanwezig, maar dit lijkt niet consistent te zijn. Sommige studies vermelden daarentegen een toegenomen verspilling van niet-getransfundeerde bloedcomponenten na introductie van een MTP.

Ondanks de afwezigheid van een consistent effect op significante eindpunten zoals mortaliteit, en het risico van een toegenomen verlies van bloedcomponenten lijkt het gebruik van MTP een logische stap indien men de hogere EC/FFP/PC ratio's wil nastreven, de tijd tot transfusie wil verminderen, geen kostbare tijd wil verliezen met communicatie met de bloedbank. Er lijkt geen toename te zijn van het gebruik van bloedcomponenten.

De grote meerderheid van de studies werden uitgevoerd bij traumapatiënten. Het is op dit ogenblik niet duidelijk of de effecten van MTP extrapoleerbaar zijn naar andere categorieën van patiënten, maar de beperkte literatuur suggereert dat het logisch is dit soort protocol ook toe te passen bij niet-traumatische hemorragieën.

Een “gepersonaliseerde behandeling” in het kader van massieve transfusie slaat meestal op een combinatie van een MTP met functionele stollingstesten zoals tromboelastographie of ROTEM[®], maar dit werd slechts beperkt onderzocht. Hoewel het betrekkelijk logisch lijkt, is het niet aangetoond of deze aanpak een meerwaarde biedt bovenop een MTP.

Het lijkt logisch om MTPs die enkel focussen op de inhoud van de pakketten die door de bloedbank worden uitgestuurd uit te breiden naar:

- afspraken rond de opstart (wie en op welke basis);
- *damage control* technieken (bv. bekkensling, tourniquet);
- het gebruik van tranexamine zuur, temperatuurcontrole, kristalloïd toediening, enz.

Te onthouden

- Een toenemend aantal ziekenhuizen beschikt over een “protocol voor massieve transfusie” (MTP). De inhoud van deze protocollen varieert naargelang de (logistieke en technische) beperkingen van elke instelling;
- Dankzij de protocollen voor massieve transfusie worden de middelen voor een optimale behandeling van massaal bloedverlies efficiënt ingezet. Dit positieve effect werd nog niet aangetoond volgens de *evidence-based* methode;
- De weinige literatuur suggereert dat het toepassen van een MTP ook extrapoleerbaar is naar niet-traumatisch massaal bloedverlies;
- De bedoeling van het protocol voor massieve transfusie is om de interne procedures te standaardiseren met het oog op het beperken van de schadelijke effecten die te wijten zijn aan geen communicatie of communicatieproblemen en aan de tussenkomst van meerdere personen;
- Een “gepersonaliseerde behandeling” in het kader van een massieve transfusie betekent meestal een combinatie van een MTP met functionele stollingstesten, maar het is niet duidelijk aangetoond of deze aanpak een meerwaarde biedt bovenop een MTP.

3. CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

De aanpak van massaal bloedverlies is de afgelopen tien jaar sterk geëvolueerd. Een betere kennis van de fysiopathologische aspecten heeft het mogelijk gemaakt om de middelen te rationaliseren bij de aanpak van dit syndroom. Oudere concepten zijn echter actueel gebleven en werden aangepast volgens de recente ontwikkelingen.

Zo blijft de letale triade (acidose - hypothermie - coagulopathie) een van de pijlers bij de behandeling van massaal bloedverlies. Het is vandaag duidelijk omschreven dat een coagulopathie de belangrijkste factor is bij bloedverlies. De acidose en de hypothermie spelen een kleinere rol, maar hun aanwezigheid triggert de negatieve effecten van de coagulopathie.

Bij traumagerelateerd bloedverlies zorgt de weefselschade in combinatie met een toestand van hypoperfusie voor een vroegtijdige coagulopathie (onmiddellijk posttraumatisch). Deze coagulopathie wordt erger gemaakt door elke ingreep die verdere verdunning veroorzaakt. Het beperken van de toediening van heldere vloeistof en het snel aanvoeren van stollingsfactoren is noodzakelijk.

Bij niet-traumatisch bloedverlies treedt de coagulopathie later op en wordt ze dus veroorzaakt door een latere verdunning en verbruik van stollingsfactoren. Naast de klassieke stollingsfactoren is het fibrinogeen heel belangrijk geworden. Deze molecule, die vergeleken wordt met het "cement" van de thrombus, wordt vroegtijdig getroffen door het massaal bloedverlies. Niet alleen het circulerend fibrinogeen gehalte daalt snel, maar ook de afbraak ervan binnen het stolsel (fibrinolyse) wordt versterkt. Daarom bevindt het vroegtijdig toedienen van tranexaminezuur (fibrinolyseremmer) zich onder de internationale aanbevelingen, met het hoogste bewijsniveau in geval van massaal bloedverlies.

De aanbevelingen voor transfusie zijn ook sterk geëvolueerd. Op dit ogenblik is het duidelijk gebleken dat het toedienen van erythrocytenconcentraten bij bloedingen moet worden aangestuurd door het zuurstoftransport op de zuurstofnood van de weefsels af te stemmen. Om het toedienen van erythrocytenconcentraten te optimaliseren is het belangrijk om deze afstemming en de hiervoor ingezette compensatiemiddelen voor anemie te beoordelen. De tolerantie voor anemie van een patiënt is te relateren aan zijn klinische toestand en voorgeschiedenis en moet aan de ontwikkeling van de bloeding worden aangepast.

Het is belangrijk om voor ogen te houden dat een erythrocytenconcentraat geen efficiënte stollingsfactoren bevat. De transfusie van een zakje erythrocytenconcentraat verbetert dan wel het zuurstoftransport, maar door verdunning draagt ze bij tot de coagulopathie. Daarom werd het concept van de transfusieratio geïntroduceerd met de bedoeling om de massale transfusie te optimaliseren waarbij zowel het zuurstoftransport als het stollingsvermogen van het bloed gevrijwaard wordt. Op basis van de gepubliceerde meta-analyses over dit onderwerp is het niet mogelijk om een consensusaanpak te omschrijven, aangezien de analyses louter op retrospectieve studies steunen. Een recente gerandomiseerde klinische studie bevestigt echter dat een transfusieratio van erythrocyten/plasma/bloedplaatjes die 1:1:1 benadert, de aanpak van massaal bloedverlies optimaliseert en de mortaliteit doet dalen.

Het plasma bevat het merendeel aan actoren die het stollen bewerkstelligen. De doeltreffendheid van plasmatoedieningen valt echter te nuanceren door twee niet te verwaarlozen aspecten. Ten eerste moet het worden toegediend in grote hoeveelheden voor een optimaal herstel van de stollingsfactoren. Ten tweede moet het eerst ontdooid worden om te worden toegediend en is het dus afwijkend in gebruik. Om deze moeilijkheden te ontwijken hebben sommige studies een vroegtijdig gebruik van concentraatproducten naar voren geschoven (fibrinogeen, protrombinecomplexconcentraten). Hoewel deze gegevens veelbelovend lijken, moeten ze nog bevestigd worden bij de polytraumapatiënt. Het valt op te merken dat momenteel in België deze plasmaderivaten niet terugbetaald worden bij de aanpak van massaal bloedverlies.

Massaal bloedverlies is een evoluerend verschijnsel. Het voortdurend aanpassen van de behandeling aan dit dynamische aspect betekent dat een regelmatige monitoring vereist is. De klassieke stollingstesten, op basis van gecentrifugeerd plasma, geven een globaal overzicht van de stollingscascade, maar geven geen beeld van de andere elementen die een rol spelen in de coagulatie (bloedplaatjes, erythrocyten, endotheel, enz.). Bovendien duurt het tientallen minuten om de resultaten van deze testen te verkrijgen, waardoor de uitkomst quasi achterhaald is op het moment van vrijgave. Er is een hernieuwde belangstelling voor andere testen (visco-elastometrie) die het onderzoek van het volledig bloed mogelijk maken en die aan het bed van de patiënt en binnen een kortere tijdsspanne dan de klassieke testen uitvoerbaar zijn. Er bestaan ook andere zeer efficiënte testen, maar bij deze zijn er uitvoerige bewerkingen nodig en is er expertise vereist voor de realisatie en de interpretatie. Deze laatste worden dan ook niet routinematig uitgevoerd, noch bij spoedgevallen.

Naast het handhaven van een hemostatische homeostase speelt de anatomische aanpak van eventuele bloedhaarden een essentiële rol. Twee benaderingen zijn mogelijk: de arteriografische en de chirurgische technieken. Een arteriografie kan worden uitgevoerd bij een hemodynamische stabiliteit van de patiënt, in het geval van een actief arterieel letsel. Hiermee kan het bloeden tot staan worden gebracht, maar in geen geval is het mogelijk om een beschadigd orgaan te herstellen. De chirurgische aanpak, genaamd 'damage-control'-chirurgie, laat toe om het bloeden te controleren, indien plaatselijk, of het bloedverlies te beperken om de stabilisatie van de homeostase bij de patiënt te bevorderen (controle van de letale triade) en de secundaire complicaties (van infectieuze of toxische aard) te beperken. In dit specifieke geval zal een tweede, latere ingreep (in betere coagulatie-omstandigheden) worden uitgevoerd om over te gaan tot het volledig herstellen van de verwonde structuren en om de bloedstelpende middelen, die tijdens de eerste ingreep geplaatst werden, te verwijderen.

Om de aanpak van de bloedende patiënt te standaardiseren doen ziekenhuisinstellingen steeds vaker een beroep op een protocol voor massieve transfusie. Het is de bedoeling dat deze protocollen de transfusieprocedures vergemakkelijken en rationaliseren om zo de efficiëntie ervan te verhogen. Hoewel het nut van deze protocollen nog niet *evidence-based* is aangetoond, wordt dit toch erkend door de ziekenhuiscentra die in de aanpak van polytraumapatiënten gespecialiseerd zijn.

Aanbevelingen

De aanbevelingen zijn thematisch geordend in de kaders « Te onthouden »:

2.2.1. De fysiopathologie van massaal bloedverlies	12
2.2.2. Hoe massaal bloedverlies voorkomen?.....	15, 17, 20
2.2.3. Biologische monitoring van hemorragische syndromen.....	23
2.2.4. Strategieën om massaal bloedverlies te behandelen	24, 26, 29, 31, 34

De HGR neemt zich voor om bij nieuwe relevante gegevens zijn aanbevelingen voor de preventie en aanpak van massaal bloedverlies opnieuw te beoordelen.

4. REFERENTIES

- al Dieri R, Alban S, Béguin S, et al. Thrombin generation for the control of heparin treatment, comparison with the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost* 2004;2:1395-1401.
- Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, et al. Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2006;21:320-6.
- Alsaleh K, Alotaibi GS, Almodaimegh HS, et al. The use of preoperative erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in patients who underwent knee or hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Arthroplasty* 2013;28:1463-72.
- Anderson L, Quasim I, Soutar R, et al. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med* 2006;16:31-9.
- Aubron C, Reade MC, Fraser JF, et al. Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients-a systematic review. *J Crit Care* 2014;29:471.e11-7.
- Avidan MS, Alcock EL, Da Fonseca J, et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgment in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004;92:178-86.
- Ball CG. Damage control resuscitation: history, theory and technique. *Can J Surg* 2014;57:55-60.
- Barr PJ, Bailie KE. Transfusion thresholds in FOCUS. *NEJM* 2011;365:2532-3.
- Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Subramanian AT, et al. Not only in trauma patients: hospital-wide implementation of a massive transfusion protocol. *Transfus Med* 2014;24: 24:162-8.
- BCSH. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003;122:10-23.
- Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA, et al. The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. *Surgery* 1991;110:529-36.
- Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *NEJM* 1994;331:1105-9.
- Bochsen L, Johansson PI, Kristensen AT, et al. The influence of platelets, plasma and red blood cells on functional haemostatic assays. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22:167-75.
- Boffard KD, Riou B, Warren B, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005;59:8-15.
- Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth* 2004;93:275-87.
- Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007;63:805-13.
- Braga M, Gianotti L, Vignali A, et al. Evaluation of recombinant human erythropoietin to facilitate autologous blood donation before surgery in anaemic patients with cancer of the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1995;82:1637-40.
- Brazzel C. Thromboelastography-guided transfusion therapy in the trauma patient. *AANA J* 2013;81:127-32.
- Brohi K. Diagnosis and management of coagulopathy after major trauma. *Br J Surg* 2009;96:963-64.
- Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute trauma coagulopathy. *J Trauma* 2003;54:1127-30.
- Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008;64:1211-7.
- Brown LM, Call MS, Margaret Knudson M, et al. A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients. *J Trauma* 2011;71:S337-42.
- Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion ? A meta-analysis. *Anesth Analg* 1998;86:9-15.

- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-413.
- CAP. College of American Pathologists. Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. Fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets administration practice guidelines development Task Force of the College of American Pathologists. *JAMA* 1994;271:777-81.
- Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Hematol* 2014;21:404-9.
- Carillo EH, Spain DA, Wilson MA, et al. Alternatives in the management of penetrating injuries to the iliac vessels. *J Trauma* 1998;44:1024-9.
- Carson JL, Carless PA, Hébert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD002042.
- Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *NEJM* 2011;365:2453-62.
- Cattaneo M, Hayward CP, Moffat KA, et al. Results of a worldwide survey on the assessment of platelet function by light transmission aggregometry: a report from the platelet physiology subcommittee of the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2009;7:1029.
- Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, et al. Thromboelastogram monitoring in the perioperative period of hepatectomy for adult living liver donation. *Liver Transpl* 2004;10:289-94.
- Chambers LA, Chow SJ, Shaffer LE. Frequency and characteristics of coagulopathy in trauma patients treated with a low- or high-plasma-content massive transfusion protocol. *Am J Clin Pathol* 2011;136:364-70.
- Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and Rivaroxaban Use in Atrial Fibrillation Patients on Hemodialysis. *Circulation* 2015;131:*in press*.
- Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5:266-73.
- Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, et al. Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol* 1987;67:365-8.
- Cinat ME, Wallace WC, Nastanski F, et al. Improved survival following massive transfusion in patients who have undergone trauma. *Arch Surg* 1999;134:964-8.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2009;361:1139-51.
- Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, et al. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 2008;64:1177-82.
- Cotton BA, Au BK, Nunez TC, et al. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma* 2009;66:41-8.
- CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
- da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thromboelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;16:21-29.
- Dager WE, Gosselin RC, Roberts AJ. Reversing Dabigatran in Life-Threatening Bleeding Occurring During Cardiac Ablation With Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity. *Crit Care Med* 2013;41:e42-6.
- Davenport R, Khan S. Management of major trauma haemorrhage: treatment priorities and controversies. *Br J Haematol* 2011;155:537-48.
- de Guzman E, Shankar MN, Mattox KL. Limited volume resuscitation in penetrating thoracoabdominal trauma. *AACN Clin Issues* 1999;10:61-8.
- del Junco DJ, Holcomb JB, Fox EE, et al. Resuscitate early with plasma and platelets or balance blood products gradually: findings from the PROMMTT study. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75(1 Suppl 1):S24-30.
- Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 2009;66:1616-24.

- Despotis GJ, Santori SA, Spitznagel E, et al. Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:271-9.
- Devon KM, McLeod RS. Pre and peri-operative erythropoietin for reducing allogeneic blood transfusions in colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD007148.
- Diprose P, Hebertson MJ, O'Shaughnessy D, et al. Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage. *Br J Anaesth* 2005;94:271-8.
- Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012;107:985-97.
- Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2013a;110:283-94.
- Douxfils J, Dogne JM, Mullier F, et al. Comparison of calibrated dilute thrombin time and aPTT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2013b;110:543-9.
- Douxfils J, Tamigniau A, Chatelain B, et al. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2013c;110:723-31.
- Duchesne J, Kimonis K, Marr AB, et al. Damage control resuscitation in combination with damage control laparotomy: a survival advantage. *J Trauma* 2010;69:46-52.
- Feltracco P, Serra E, Ori C. Intra-operative transfusion management: the usefulness of point-of-care coagulation monitoring. *Blood Transfus* 2012;10:398-9.
- Floccard B, Rugeri L, Faure A, et al. Early coagulopathy in trauma patient: an on-scene and hospital admission study. *Injury* 2012;43:26-33.
- Frischknecht A, Lustenberger T, Bukur M, et al. Damage control in severely injured trauma patients – A ten-year experience. *J Emerg Trauma Shock* 2011;4:450-4.
- Frith D, Goslings JC, Gaarder C, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost* 2010;8:1919-25.
- Gerber DR. Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med* 2008;36:1068-74.
- Godat L, Kobayashi L, Costantini T, et al. Abdominal damage control surgery and reconstruction: world society of emergency surgery position paper. *World J Emerg Surg* 2013;8:53.
- Godier A, Samama CM. Monitoring de l'hémostase. In: *Urgences vitales. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2008*:651-63. [accessed 2014 April 23]. Available from: http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/mu08/html/mu08_06/ca08_43.htm.
- Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007;62:112-9.
- Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, et al. Transfusion Medicine – Blood transfusion. *NEJM* 1999;340:438-47.
- Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011;106:13-22.
- Granger C, Alexander J, McMurray J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011;365:981-92.
- Grobmyer SR, Hemming AW, Harris N, et al. A pilot prospective randomized trial of postoperative epoetin alfa in patients undergoing major operation for upper gastrointestinal malignancy. *Am J Clin Oncol* 2009;32:570-3.
- Gruen RL, Jacobs IG, Reade MC, et al. Trauma and tranexamic acid. *Med J Aust* 2013;199:310-1.
- Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1559-67.

- Hare GM, Freedman J, David MC. Risks of anemia and related management strategies: can perioperative blood management improve patient safety? *Can J Anaesth* 2013;60:168-75.
- Harenberg J, Marx S, Dahl OE, et al. Interpretation of endpoints in a network meta-analysis of new oral anticoagulants following total hip or total knee replacement surgery. *Thromb Haemost* 2012;108:903-12.
- Harker LA, Slichter SJ. The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function. *NEJM* 1972;287:155-9.
- Harr JN, Moore EE, Ghasabyan A, et al. Functional fibrinogen assay indicates that fibrinogen is critical in correcting abnormal clot strength following trauma. *Shock* 2013;39:45-9.
- Hartog CS, Reuter D, Loesche W, et al. Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review. *Intensive Care Med* 2011;37:1725-37.
- Haywood-Watson R, Holcomb JB, Gonzalez EA, et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PLoS ONE* 2011;6: e23530.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *NEJM* 1999;340:409-17.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Indicatierichtlijnen voor de toediening van bloedplaatjes. Advies nr. 8068. Brussel: HGR; 2005.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Indicatierichtlijnen voor de toediening van vers bevroren plasma. Advies nr. 8157. Brussel: HGR; 2007.
- Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008;248:447-58.
- Holcomb J, Minei K, Scerbo M, et al. Admission rapid thromboelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg* 2012;256:476-86.
- Holcomb J, Iley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:471-82.
- Honoré C, Deroover A, Gilson N, et al. Liver transplantation for hepatic trauma: Discussion about a case and its management. *J Emerg Trauma Shock* 2011;4:137-9.
- Horsey PJ. Multiple trauma and massive transfusion. *Anaesthesia* 1997;52:1027-9.
- Hunt H, Stanworth S, Curry N, et al. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma-induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD010438.
- Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2010;210:957-65.
- Innerhofer P, Streif W, Kuhbacher G, et al. Monitoring of perioperative dilutional coagulopathy using the ROTEM analyzer: basic principles and clinical examples. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39:739-44.
- Iselin BM, Willmann PF, Seifert B, et al. Isolated reduction of haematocrit does not compromise in vitro blood coagulation. *Br J Anaesth* 2001;87:246-9.
- Jacoby RC, Owings JT, Holmes J, et al. Platelet activation and function after trauma. *J Trauma* 2001;51:639-47.
- Jámbor C, Weber CF, Gerhardt K, et al. Whole blood multiple electrode aggregometry is a reliable point-of-care test of aspirin-induced platelet dysfunction. *Anesth Analg* 2009;109:25-31.
- James MFM, Michell WL, Joubert IA, et al. Hydroxyethyl starch in patients with trauma — Reply from the authors. *Br J Anaesth* 2012;108:322-4.
- James MFM, 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;107:693-702.
- Johansson PI. Hemostatic strategies for minimizing mortality in surgery with major blood loss. *Curr Opin Hematol* 2009;16:509-14.

- Johansson PI, Stensballe J. Effect of hemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang* 2009;96:111-8.
- Johansson PI, Bochsén L, Stensballe J, et al. Transfusion packages for massively bleeding patients: the effect on clot formation and stability as evaluated by thromboelastograph (TEG). *Transfus Apher Sci* 2008;39:3-8.
- Johansson PI, Stensballe J, Vindeløv N, et al. Hypocoagulopathy, as evaluated by thromboelastography, at admission to the ICU is associated with increased 30-day mortality. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:168-74.
- Kang YG, Martin DJ, Marquez J, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985;64:888-96.
- Kashuk JL, Moore EE, Wohlauer M, et al. Initial experiences with point-of-care rapid thromboelastography for management of life-threatening postinjury coagulopathy. *Transfusion* 2012;52:23-33.
- Khan S, Brohi K, Chana M, et al. Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76:561-7.
- Khorsand N, Kooistra HAM, van Hest RM, et al. A systematic review of prothrombin complex concentrate dosing strategies to reverse vitamin K antagonist therapy. *Thrombosis Research* 2015;135:9-19.
- Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, et al. Perioperative erythropoietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer: prospective randomized double-blind study. *Ann Surg* 2003;237:417-21.
- Kozar A, Peng Z, Zhang R, et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg* 2011; 112:1289-95.
- Kozek-Langenecker S, Sorensen B, Hess JR, et al. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care* 2011;15:R239.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270-382.
- Kozek-Langenecker SA. Coagulation and transfusion in the postoperative bleeding patient. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:460-6.
- Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73:13-9.
- Lang T, Toller W, Gütl M, et al. Different effects of abciximab and cytochalasin D on clot strength in thromboelastography. *J Thromb Haemost* 2004;2:147-53.
- Lang T, Bauters A, Braun SL, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:301-10.
- Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The international study for perioperative transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 1997;85:1258-67.
- Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Transfus Med* 1998;8:309-317.
- Lee SH, Lee SM, Kim CS, et al. Use of fibrin-based thromboelastometry for cryoprecipitate transfusion in cardiac surgery involving deep hypothermic circulatory arrest during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:687-91.
- Lelubre C, Vincent JL. Relationship between red cell storage duration and outcomes in adults receiving red cell transfusions: a systematic review. *Crit Care* 2013;17:R66.
- Lepor H, Lipkin M, Slova D. The preoperative use of erythropoietin stimulating proteins prior to radical prostatectomy is not associated with increased cardiovascular or thromboembolic morbidity or mortality. *Urology* 2010;75:1424-8.
- Levrat A, Gros A, Rugeri L, et al. Evaluation of rotation thromboelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 2008;100:792-97.
- Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood* 2015;125:1387-93.

- Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, et al. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂ x kg(-1) x min(-1). *Anesthesiology* 2000;92:407-13.
- Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost.* 2011;9:2168-75.
- Lin D, Lin E, Tran M. Efficacy and safety of erythropoietin and intravenous iron in perioperative blood management: a systematic review. *Transfus Med Rev* 2013;27:221-34.
- Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991;77:2547-52.
- Liunbruno GM, for the Italian Society of Transfusion Medicine and Immunhaematology (SIMTI) Working Party. Thromboelastography and thromboelastometry and the management of intraoperative transfusion therapy in massively bleeding patients. *Blood Transfus* 2012;10:400-1.
- Lunde J, Stensballe J, Wikkelsø A, et al. Fibrinogen concentrate for bleeding - a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:1061-74.
- Lundsgaard-Hansen P. Treatment of acute blood loss. *Vox Sang* 1992; 63:241-6.
- MacIvor D, Rebel A, Hassan ZU. How do we integrate thromboelastography with perioperative transfusion management. *Transfusion* 2013;53:1386-92.
- Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008;36:2667-74.
- Martini W, Holcomb J. Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. *Ann Surg* 2007;246:831-5.
- Matsushima K, Benjamin E, Demetriades D. Prothrombin complex concentrate in trauma patients. *Am J Surg* 2015;209: 413-7.
- McDaniel LM, Neal MD, Sperry JL, et al. Use of a massive transfusion protocol in nontrauma patients: activate away. *J Am Coll Surg* 2013;216:1103-9.
- McIntyre L, Hébert PC, Wells G, et al. Is a restrictive transfusion strategy safe for resuscitated and critically ill trauma patients? *J Trauma* 2004;57:563-7; discussion 8.
- McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991;31:164-71.
- Mundy GM, Birtwistle SJ, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:213-17.
- Muñoz M, García-Erce JA, Cuenca J, et al. On the role of iron therapy for reducing allogeneic blood transfusion in orthopaedic surgery. *Blood Transfus* 2012;10:8-22.
- Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Cuenca J, et al. Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients. *Transfusion* 2014;54:289-99.
- Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2010;50:1370-83.
- Murdock AD, Berséus O, Hervig T, et al. Whole blood: the future of traumatic hemorrhagic shock resuscitation. *Shock* 2014;41(Suppl 1):62-9.
- Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007;116:2544-52.
- Murray DJ, Olson J, Strauss R, et al. Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988;69:839-45.
- Nascimento B, Callum J, Tien H, et al. Effect of a fixed-ratio (1:1:1) transfusion protocol versus laboratory-results-guided transfusion in patients with severe trauma: a randomized feasibility trial. *CMAJ* 2013;185:583-9.
- NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Detecting, managing and monitoring haemostasis: viscoelastometric point-of-care testing (ROTEM, TEG and Sonoclot systems). NICE: London; 2014. [accessed 2014 November 28]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/DG13>
- Noel P, Cashen S, Patel B. Trauma-induced coagulopathy: from biology to therapy. *Semin Hematol* 2013;50:259-69.

- O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, et al. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006;295:293-8.
- Ogawa S, Szlam F, Chen EP, et al. A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion* 2012;52:14-22.
- Ouaknine-Orlando B, Samama CM. Hématocrite et hémostase. In: Samama CM et al. (eds.) *Hémorragies et thromboses périopératoires: Approche pratique*. Paris: Masson; 2000. p. 113-9.
- PAMPer. PreHospital Air Medical Plasma (PAMPer) Trial. Phase III Multicenter, Prospective, Randomized, Open-label, Interventional Trial. [accessed 2014 April 23]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01818427>.
- Parker MJ. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: a randomized trial of 300 patients. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:265-9.
- Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEJM* 2011;365:883-91.
- Pati S, Matijevic N, Doursout MF, et al. Protective effects of fresh frozen plasma on vascular endothelial permeability, coagulation and resuscitation after hemorrhagic shock are time dependent and diminish between days 0 and 5 after thaw. *J Trauma* 2010;69(Suppl 1):S55-63.
- Pfeilschifter W, Luger S, Brunkhorst R, et al. The gap between trial data and clinical practice -- an analysis of case reports on bleeding complications occurring under dabigatran and rivaroxaban anticoagulation. *Cerebrovasc Dis* 2013;36:115-9.
- Pivalizza EG, Abramson DC, King FS Jr. Thromboelastography with heparinase in orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;1305-8.
- Prat N, Pidcoke HF, Saillol A, et al. Evolution of US military transfusion support for resuscitation of trauma and hemorrhagic shock. *Transf Clin Biol* 2013;20:225-30.
- Qvist N, Boesby S, Wolff B, et al. Recombinant human erythropoietin and hemoglobin concentration at operation and during the postoperative period: reduced need for blood transfusions in patients undergoing colorectal surgery--prospective double-blind placebo-controlled study. *World J Surg* 1999;23:30-5.
- Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, et al. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thor Surg* 2011;91:123-29.
- Ranucci M, Baryshnikova E, Colella D. Monitoring prohemostatic treatment in bleeding patients. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:282-91.
- Rebullia P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfus Clin Biol* 2001;8:249-54.
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of Dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients in the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
- Richardson TQ, Guyton AC. Effects of polycythemia and anemia on cardiac output and other circulatory factors. *Am J Physiol* 1959;197:1167-70.
- Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD et al. 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 1993;35:375-82.
- Rotondo MF, Zonies DH. The damage control sequence and underlying logic. *Surg Clin North Am* 1997;77:761-77.
- Rourke C, Curry N, Kahn S, et al. Fibrinogen levels during trauma and hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcome. *J Thromb Haemost* 2012;10:1342-51.
- Royston D, von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thromboelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001;86:575-8.
- Rugeri L, Levrat A, David JS, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thromboelastography. *J Thromb Haemost* 2007;5:289-95.
- Rugeri ZM, Mannucci PM, Lombardi R, et al. Multicentric composition of factor VIII/von Willebrand factor following administration of DDAVP: implications for pathophysiology and therapy of von Willebrand's disease subtypes. *Blood* 1982;59:1272-8.
- Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013;128:1234-43.

- Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, et al. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. *Thromb Res* 2009;124:608-13.
- Schöchl H, Posch A, Hanke A, et al. High-dose fibrinogen concentrate for haemostic therapy of a major trauma patient with recent clopidogrel and aspirin intake. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:453-7.
- Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* 2011;15:R83.
- Schöchl H, Voelckel W, Maegele M, et al. Trauma-associated hyperfibrinolysis. *Hämostaseologie* 2012;32:22-7.
- Schulman S, Ritchie B, Goy JK, et al. Activated prothrombin complex concentrate for dabigatran-associated bleeding. *Br J Haematol* 2014;164:308-10.
- Schuster KM, Davis KA, Lui FY, et al. The status of massive transfusion protocols in United States trauma centers: massive transfusion or massive confusion? *Transfusion* 2010;50:1545-51.
- Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, et al. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion* 2004;44:632-44.
- Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, et al. The WOMAN trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomized, double blind placebo controlled trial. *Trials* 2010;11:40.
- Shore-Lesserson I, Manspeizer HE, DePerio M, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88:312-19.
- Sibbing D, Schulz S, Braun S, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost* 2010;8:250-56.
- Siegel JE, Swami VK, Glenn P, et al. Effect (or lack of it) of severe anemia on PT and aPTT results. *Am J Clin Pathol* 1998;110:106-10.
- Sinha R, Roxby D, Bersten A. Experience with a massive transfusion protocol in the management of massive haemorrhage. *Transfus Med* 2013;23:108-13.
- Solomon C, Cadamuro J, Ziegler B, et al. A comparison of fibrinogen measurement methods with fibrin clot elasticity assessed by thromboelastometry, before and after administration of fibrinogen concentrate in cardiac surgery patients. *Transfusion* 2011a;51:1695-1706.
- Solomon C, Traintinger S, Ziegler B, et al. Platelet function following trauma. A multiple electrode aggregometry study. *Thromb Haemost* 2011b;106:322-30.
- Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *NEJM* 2013;368:1272-4.
- Spahn D, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013;17:R76.
- Spinella PC. Warm fresh whole blood transfusion for severe hemorrhage: U.S. military and potential civilian applications. *Crit Care Med* 2008;36:S340-5.
- Spyropoulos AC, Douketis JD, Gerotziakas G, et al. Periprocedural antithrombotic and bridging therapy: recommendations for standardized reporting in patients with arterial indications for chronic oral anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost* 2012;10:692-4.
- Stansbury LG, Hess AS, Thompson K, et al. The clinical significance of platelet counts in the first 24 hours after severe injury. *Transfusion* 2013; 53:783-9.
- Stehling L. Fluid replacement in massive transfusion. In: Jeffres LC & Brecher ME (eds) *Massive Transfusion*. Bethesda, MD: AABB; 1994. p.1.
- Stone HH, Strom PR, Mullins RJ. Management of the major coagulopathy with onset during laparotomy. *Ann Surgery* 1983;179:532-5.
- Stowell CP, Jones SC, Enny C, et al. An open-label, randomized, parallel-group study of perioperative epoetin alfa versus standard of care for blood conservation in major elective spinal surgery: safety analysis. *Spine* 2009;34:2479-85.
- Sutton PM, Cresswell T, Livesey JP, et al. Treatment of anaemia after joint replacement. A double-blind, randomised, controlled trial of ferrous sulphate versus placebo. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:31-3.

- Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, et al. Prevalence and impact of abnormal ROTEM(R) assays in severe blunt trauma: result of the "Diagnosis and treatment of trauma-induced coagulopathy study". *Br J Anaesth* 2011;107:378-87.
- Ten Cate H. Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? *Thromb Haemost* 2012;107:803-5.
- Toulon P, Ozier Y, Ankri A, et al. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost* 2009;101:394-401.
- Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anticoagulation testing. *Br J Haematol* 2009;147:77-82.
- Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion* 2001;41:977-83.
- Vamvakas EC. Meta-analysis of clinical studies of the purported deleterious effects of "old" (versus "fresh") red blood cells: are we at equipoise? *Transfusion* 2010;50:600-10.
- van den Berg BM, Vink H, Spaan JAE. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ Res* 2003;92:592-4.
- Van der Linden P. The physiology of acute isovolaemic anaemia. *Acta Anaesthesiol Belg* 2002;53:97-103.
- Van der Linden P. Hemodilution. In: Hahn RG (ed.) *Clinical Fluid Therapy in the Perioperative Setting*. New York: Cambridge University Press, 2011:112-9.
- Van der Linden P, Ickx BE. The effects of colloid solutions on hemostasis. *Can J Anaesth* 2006;53:S30-9.
- van Veen JJ, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? *Br J Haematol* 2008;142:889-903.
- van Woerkens ECSM, Trouwborst A, van Lanschot JJB. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human? *Anesth Analg* 1992;75:818-21.
- Villalona GA, Mckee MA, Diefenbach KA. Damage control surgery in a <1 kg neonate: a brief report. *Yale J Biol Med* 2013;86:385-7.
- Vretzakis G, Kleitsaki A, Stamoulis K, et al. Intra-operative intravenous fluid restriction reduces perioperative red blood cell transfusion in elective cardiac surgery, especially in transfusion-prone patients: a prospective, randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg* 2010;24:5-7.
- Weatherall M, Maling TJ. Oral iron therapy for anaemia after orthopaedic surgery: randomized clinical trial. *ANZ J Surg* 2004;74:1049-51.
- Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2013;117:531-47.
- Weber DG, Bendinelli C, Balogh ZJ. Damage control surgery for abdominal emergencies. *Br J Surg* 2014;101:e109-18.
- Weber EW, Slappendel R, Hemon Y, et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:249-57.
- Weiskopf RB, Kramer JH, Viele MK, et al. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 2000;92:1646-52.
- Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation* 2012;126:2428-32.
- Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, et al. Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:621-6.
- Whiting D, Dinardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *Am J Hematol* 2014;89:228-32.
- Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD008864.

- Wikkelsø A, Edwards HM, Afshari A, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. Br J Anaesth 2015;114:623-33.
- Young PP, Cotton BA, Goodnough LT. Massive transfusion protocols for patients with substantial hemorrhage. Transfus Med Rev 2011;25:293-30.

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR benoemd per KB, de leden van het Bureau en het College, en de algemene belangenverklaringen van de experts zijn beschikbaar op onze website www.hgr-css.be (link: samenstelling en werking - link: Belangenconflicten).

BENOIT Yves	pediatrische hemato-oncologie	UGent
BRUSSELMANS Koen	bloed en bloedderivaten; moleculaire biologie en celbiologie	WIV
DENEYS Véronique	immuno-hematologie; transfusie	UCL Mont-Godinne
DE PAEP Rudi	intensieve zorgen	UZA
DE WAELE Jan	intensieve zorgen; reanimatie	UGent
GERARD Christiane	immuno-hematologie; transfusie	CHU Sart-Tilman; ULg ULB
ICKX Brigitte	anesthesiologie	Service du Sang, Croix Rouge de Belgique; ULB
LAMBERMONT Micheline	transfusie	UCL Hôpital Jolimont La Louvrière
LATINNE Dominique	hematologische biologie	UA; UZA; FAGG
LOIX Sébastien	anesthesiologie; intensieve zorgen	KUL
MUYLLE Ludo	bloed, weefsels en cellen	AZBrugge
PEERLINCK Kathelijne	stollings- en bloedvatenziekten	AZ Delta, Roeselare
SELLESLAG Dominik	interne geneeskunde; hematologie	Clinique Reine Astrid Malmédy
STOCKMAN Willem	intensieve zorgen	CHR Citadelle, Liège
SZABO Bertrand	transfusie	CHU Brugmann ZNA
TONGLET Martin	intensieve zorgen; urgentiegeneskunde	
VAN DER LINDEN Philippe	anesthesiologie	
ZACHEE Pierre	hematologie	

De volgende deskundigen hebben een intercollegiale toetsing van het adviesvoorstel uitgevoerd maar namen niet deel aan de goedkeuring van het advies.

GOBLET Michel	klinische biologie	CHA, Libramont
MULLIER François	klinische biologie; farmacologie van hemostase	UCL Mont-Godinne- Dinant, UNamur
STEINKAMM Carsten	urgentiegeneskunde	Imeldaziekenhuis, Bonheiden

De werkgroep werd voorgezeten door Mevrouw Véronique DENEYS en het wetenschappelijk secretariaat werd waargenomen door Roland HÜBNER.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.