

Volumesuppletie bij bloedingen: wees terughoudend

Albertus J. Kooter, Sonja Zweegman en Yvo M. Smulders

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A2306

Patiënten met een ernstige bloeding kunnen hypotensie en tekenen van verminderde orgaanperfusie vertonen. Bijna reflexmatig wordt er in deze situatie direct overgegaan tot volumesuppletie door het intraveneus toedienen van cristalloïde of colloïdale vloeistoffen. In dit artikel zetten wij vraagtekens bij dit beleid en propageren wij terughoudend te zijn met intraveneuze vulling bij bloedingen. Dit geldt met name bij inwendige bloedingen. Intraveneuze volumesuppletie om de bloeddruk te normaliseren heeft namelijk een keerzijde: ze verhoogt de bloedingsneiging en kan om die reden leiden tot meer bloedverlies en een slechtere uitkomst.

TRAUMATISCHE BLOEDING: AANWIJZINGEN UIT HET SLAGVELD

Het gevaar van volumeresuscitatie bij traumatische bloedingen is al lang geleden geïllustreerd door observaties bij soldaten met traumatische armamputaties. De bloeding komt bij deze patiënten vaak vanzelf tot staan, maar kan na intraveneuze vloeistofsuppletie opnieuw optreden.¹ De Amerikaanse fysioloog Walter B. Cannon schreef hier tijdens de Eerste Wereldoorlog het volgende over: 'Injectie van een vloeistof om de bloeddruk te verhogen, is niet zonder gevaar (...) Als de druk stijgt vóór de chirurg klaar is om de bloeding onder controle te brengen, kan schaars bloed verloren gaan.'²

Ook medische literatuur uit de Tweede Wereldoorlog vermeldt dat het bij ernstige bloedingen op het slagveld beter was niet te streven naar een bloeddruk hoger dan 80 mmHg. Hoger dan dat was ineffectief, zo niet gevaarlijk.³ In de Vietnamoorlog werden 2 gerandomiseerde onderzoeken verricht naar beencompressie met een anti-shockbroek ('medical anti-shock trousers' (MAST)) die als doel had bij bloedingen het circulerend volume te verhogen. De mortaliteit, in beide onderzoeken samen, was eerder hoger dan lager in de groep patiënten die een

MAST aangelegd kreeg (relatief risico (RR): 1,13; 95%-BI: 0,97-1,32).⁴

Het principe van 'permissive hypotension' bij ernstige bloedingen is inmiddels gemeengoed in de militair-geneeskundige literatuur. Centraal daarin staat het accepteren van een zekere mate van hypotensie totdat chirurgisch herstel van de bloeding heeft plaatsgevonden. De consequentie hiervan is dat intraveneuze vloeistofsuppletie wordt uitgesteld zolang de radialispols palpabel is en het bewustzijn helder.⁵

De fysiologische reacties bij ernstige acute bloedingen en de reacties op het toedienen van infusievloeistoffen staan vermeld in de tabel.

TRAUMATISCH BLOEDVERLIES

In 1996 werd een retrospectief onderzoek gepubliceerd met een opmerkelijke bevinding: de mortaliteit van ernstig bloedende slachtoffers was, gecorrigeerd voor de ernst van het letsel, 60% hoger indien de patiënten met de ambulance naar het ziekenhuis waren vervoerd dan bij vervoer door familie, vrienden of politie ($p = 0,002$).²³ In een daaropvolgende meta-analyse van prospectief onderzoek, bleek onder bloedende patiënten de sterfte ruim 4 keer zo hoog te zijn als in de ambulance een paramedicus aanwezig was die met name gespecialiseerd was in het verzorgen van intraveneuze toegang.²⁴ Deze bevindingen suggereren dat volumeresuscitatie, vóórdat chirurgische hemostase heeft plaatsgevonden, ongunstig is.

Gerandomiseerd onderzoek om deze hypothese te toetsen, betreft voornamelijk dierexperimenteel onderzoek. In een meta-analyse van onderzoeken bij dieren in hemorragische shock werd hypotensieve resuscitatie vergeleken met normotensieve resuscitatie. In de 9 geïnccludeerde onderzoeken samen, was de overleving in de hypotensieve groep significant beter, met een relatief risico op sterfte van 0,37 (95%- BI: 0,27-0,52).²⁵

Humaan gerandomiseerd onderzoek naar volumeresuscitatie bij traumatische bloedingen blijft beperkt tot 2 klinische onderzoeken waarin vroege volumeresuscitatie wordt vergeleken met uitgestelde volumeresuscitatie. Het eerste onderzoek, waarin hypotensie geen vereiste voor inclusie was, liet geen verschil in mortaliteit zien, ook niet na correctie voor leeftijd.²⁶

In het andere onderzoek, waarin hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mmHg) wel een inclusie criterium was, was de kans op overlijden het grootst in de vroege

VU Medisch Centrum, Amsterdam.

Afd. Interne Geneeskunde: drs. A.J. Kooter en
prof.dr. Y.M. Smulders, internisten.

Afd. Hematologie: dr. S. Zweegman,
internist-hematoloog.

Contactpersoon: drs. A.J. Kooter
(jkooter@vumc.nl).

TABEL Fysiologische reacties bij ernstige acute bloedingen en de reacties op het toedienen van infusievloeistoffen

bloeddruk

Bij een ernstige bloeding bereikt het lichaam op een natuurlijke wijze hemostase door een samenspel van lokale vasoconstrictie, hypotensie, bloedstelping en -stolling. Abrupt en fors bloedverlies kan leiden tot de zogenaamde barcroft-reflex, die bestaat uit gegeneraliseerde vasodilatatie en bradycardie, als gevolg waarvan de bloeddruk nog verder daalt. Het door volumeresuscitatie herstellen van intravasculair volume doet de arteriële én veneuze druk verhogen. Het is eenvoudig voorstelbaar dat dit leidt tot meer bloedverlies.

stelping

Volumeresuscitatie geeft hemodilutie en gaat daardoor gepaard met een verminderd trombocytenaantal. Tevens zorgt de daling van de hematocriet ervoor dat trombocyten meer centraal in het bloedvat stromen. Dit heeft een ongunstig effect op de stelping, omdat hierdoor de afstand van de bloedplaatjes tot het endotheel toeneemt.⁶

Ook zal door koude infusievloeistoffen de lichaamstemperatuur dalen. Hypothermie remt de intracellulaire calciumstijging die normaliter leidt tot trombocytenactivatie en een lichte hypothermie gaat al gepaard met verminderde adhesie en aggregatie van trombocyten en een verlengde bloedingstijd.⁷⁻⁹ Daarnaast hebben colloïde vloeistoffen een direct remmend effect op de trombocytenfunctie en verlagen ze de concentratie van de von-willebrandfactor.^{10,11}

stolling

Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt, indien men bij bloedingen normotensie nastreeft door middel van vulling, het gevormde stolsel nauwelijks fibrine bevat. Daarnaast blijkt de snelheid van stolselvorming veel groter te zijn indien hypotensie wordt geaccepteerd.¹²

Naast verdunning van stolfactoren door hemodilutie, liggen er andere mechanismen ten grondslag aan een verminderde stolactiviteit. De temperatuursdaling door infusievloeistoffen heeft een remmend effect op de enzymatische activiteit van stolfactoren. Stoltijden, zowel klassiek gemeten (protrombinetijd (PT)/geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT)) als met elastografie, beginnen al te stijgen bij geringe hypothermie en stijgen progressief bij verdere afname van de temperatuur.^{13,14} In het laboratorium bepaalde stoltijden zijn hier geen goede reflectie van doordat deze worden vastgesteld bij 37°C en niet bij de actuele temperatuur van de patiënt.

Infusie van NaCl kan, door hyperchloremische acidose, een reeds aanwezige acidose verergeren.¹⁵ Acidose destabiliseert de interactie tussen stolfactoren en negatief geladen fosfolipiden. Bij een pH van 7,0 is de activiteit van factor VIIa met 90% afgenomen in vergelijking met een normale pH (7,35-7,45).¹⁶

Colloïde oplossingen kunnen zowel mechanische eigenschappen van het stolsel negatief beïnvloeden, bijvoorbeeld de elasticiteit, als ook de stolling remmen via specifieke mechanismen.¹⁷ Hydroxyethylzetmeel bijvoorbeeld, remt factor VIII en verlengt de APTT.¹⁷ Daarnaast is bekend uit studies waarbij tromboelastografie wordt verricht dat hemodilutie gepaard gaat met een gestoorde fibrinepolymerisatie. Bij gebruik van colloïden, met name van hydroxyethylzetmeel, is hiervan meer sprake dan bij gebruik van cristalloïden.¹⁸ Gelatinebevattende colloïden verminderen de elasticiteit van het stolsel, dextranen stimuleren de fibrinolyse en albumine heeft een heparineachtig effect en remt fibrinogeenactiviteit.¹⁹⁻²² Erythrocytenconcentraten tenslotte beïnvloeden de stolling negatief doordat ze citraat bevatten, wat calcium bindt, en zuur zijn (pH = 7,16).

resuscitatiegroep (38% versus 30% in de controlegroep; $p = 0,04$)²⁷. Het verschil in toegediend intravasculair volume bedroeg bijna 3 l.

Door deze bevindingen heeft 'permissieve hypotensie' een plek verworven in de trauma-chirurgische literatuur. In de dagelijkse praktijk echter blijkt dat ook bij traumatische bloedingen de 'vulreflex' nog lang niet altijd is uitgedoofd. Dit onderwerp verdient aandacht in nationale en lokale richtlijnen en protocollen.

MAAG-DARMBLOEDINGEN

Een van de meest voorkomende vormen van inwendige bloeding buiten het domein van de traumatologie is de tractus-digestivusbloeding. De nationale richtlijn voor tractus-digestivusbloedingen en de onlangs verschenen conceptrevisie daarvan, geven aan dat de initiële behandeling bestaat uit volumeresuscitatie, zo nodig met plasmavervangers dan wel erythrocytenconcentraat in geval van hemodynamische instabiliteit (<http://www.internisten.nl/uploads/sQ/1u/sQ1upkLgi4wqX09-zdpclg/2010--RL-Bloedingen-website-versie.pdf>). De beknoptheid van de aanbeveling doet vermoeden dat men deze handeling onbetwistbaar acht. Het advies is overigens conform aanbevelingen in tekstboeken, waarin bijvoorbeeld te vinden is dat 'het intraveneuze volume moet worden aangevuld met fysiologisch zout' en dat een colloïdale oplossing moet worden geïnfundeerd 'zo snel als het cardiovasculaire systeem van de patiënt toelaat'.^{28,29} Deze laatstgenoemde aanbeveling wordt gebaseerd op een klein observationeel onderzoek uit 2004. Hierin werd intensieve resuscitatie in een groep met 30 patiënten vergeleken met normale resuscitatie in de periode daarvoor in een even grote groep. In de eerste groep overleed 1 patiënt, in de laatste groep overleden 4 patiënten ($p = 0,04$). Deze p-waarde bleek echter bij nabeschouwing incorrect. De juiste statistische toets leverde een p-waarde van 0,35 op.^{30,31}

In 2006 verscheen een artikel met een persoonlijke visie op ervaringen met een jarenlang restrictief volumeresuscitatiebeleid bij patiënten met bloedingen in het bovenste deel van de tractus digestivus.³ De auteur vergeleek zijn patiënten met die van andere afdelingen binnen hetzelfde ziekenhuis met bloedingen van gelijke ernst, dan wel met patiënten afkomstig van een groot prospectief onderzoek. De zwaktes van een dergelijke beschrijving dargegaten, wezen alle bevindingen in dezelfde richting: een restrictief resuscitatiebeleid gaat gepaard met minder chirurgische interventies, minder bloedtransfusies en een lagere mortaliteit.

Er zijn geen gerandomiseerde klinische onderzoeken uitgevoerd om deze hypothese te toetsen. Een onderzoek dat gebruikt wordt in deze context betreft een onderzoek met 50 patiënten (gemiddeld 62 jaar) met een bloeding in

het bovenste deel van de tractus digestivus. De helft van de patiënten kreeg minimaal 2 eenheden erythrocytenconcentraat gedurende de eerste 24 h; de controlepatiënten kregen dit niet, tenzij het hemoglobinegehalte daalde tot < 5 mmol/l. In de interventiegroep overleden 2 patiënten, tegenover 0 in de controlegroep (verschil niet significant). Daarnaast verlengden de stoltijden in de interventiegroep en kregen 9 patiënten opnieuw een bloeding tegenover 1 in de controlegroep ($p < 0,01$).³² Deze 50 patiënten vormden de belangrijkste bijdrage aan een cochrane-meta-analyse. In deze meta-analyse werd een verhoogd risico gevonden op overlijden indien bij maag-darmbloedingen erythrocytenconcentraat wordt toegevend (RR: 5,4; 95%-BI: 0,27-107).³³

WANNEER DAN WEL VOLUMESUPPLETIE?

In de beschrijving van een consensusbespreking over volumeresuscitatie bij traumapatiënten wordt geadviseerd niet intraveneus te vullen zolang de radialispols palpabel is.³⁴ Een recente Europese richtlijn over bloedingen bij grote traumata is iets liberaler ten aanzien van intraveneuze vulling en suggereert een systolische bloeddruk na te streven van 80-100 mmHg.³⁵

In navolging hiervan is het ons inziens wenselijk om ook bij patiënten met ernstige inwendige bloedingen uitermate terughoudend te zijn met intraveneuze volumesuppletie en een systolische bloeddruk van 80-100 mmHg te accepteren, zeker zolang er nog geen lokale, endoscopische, hemostase is bereikt. Deze aanbeveling mag dan

wel niet evidencebased zijn, het alternatief, snelle intraveneuze vulling, is dat nog veel minder; daarnaast zijn er veel aanwijzingen dat dit beleid zelfs desastreuus kan uitpakken. Bij patiënten bij wie vitale functies bedreigd worden door een gebrek aan perfusie, zoals bij een verlaagd bewustzijn of coronairinsufficiëntie, kan men overwegen een liberaler beleid te hanteren.

CONCLUSIE

Oude klinische observaties, alsmede dierexperimenteel en humaan onderzoek naar volumeresuscitatie bij hemorragische shock, laten bij herhaling zien dat het accepteren van enige hypotensie de prognose gunstig beïnvloedt. De 'vulreflex' van artsen, alsmede richtlijnen zoals die voor maag-darmbloedingen, houdt hiermee evenwel geen rekening.

Wij bepleiten een terughoudend beleid met betrekking tot volumeresuscitatie bij zowel traumatische als niet-traumatische bloedingen, tenminste totdat lokale hemostase verzekerd is.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 20 november 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A2416

[Meer op www.ntvg.nl/opinie](http://www.ntvg.nl/opinie)

LITERATUUR

- 1 Beekley AC, Starnes BW, Sebesta JA. Lessons learned from modern military surgery. *Surg Clin North Am.* 2007;87:157-84.
- 2 Cannon WB, Fraser J, Cowell EM. The preventive treatment of wound shock. *J Am Med Assoc.* 1918;70:618-21.
- 3 Duggan JM. Personal view: crystalloid transfusion in acute gastrointestinal haemorrhage: is it beneficial? An historical perspective. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:493-6.
- 4 Dickinson K, Roberts I. Medical anti-shock trousers (pneumatic antishock garments) for circulatory support in patients with trauma [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001856.
- 5 Emergency War Surgery. Third U.S. revision, 2004. Hoofdstuk 7.
- 6 Turitto VT, Weiss HJ. Red blood cells: their dual role in thrombus formation. *Science.* 1980;207:541-3.
- 7 Kermod JC, Zheng Q, Milner EP. Marked temperature dependence of the platelet calcium signal induced by human von Willebrand factor. *Blood.* 1999;94:199-207.
- 8 Michelson AD, Barnard MR, Khuri SF, Rohrer MJ, MacGregor H, Valeri CR. The effects of aspirin and hypothermia on platelet function in vivo. *Br J Haematol.* 1999;104:64-8.
- 9 Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM III, Hoffman M. A Systematic Evaluation of the Effect of Temperature on Coagulation Enzyme Activity and Platelet Function. *J Trauma.* 2004;56:1221-8.
- 10 Jørgensen KA, Stoffersen E. On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res.* 1980;17:13-8.
- 11 Levi M, De Jonge E. Clinical relevance of the effects of plasma expanders on coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:810-5.
- 12 Rezende-Neto JB, Rizoli SB, Andrade MV, et al. Permissive Hypotension and Desmopressin Enhance Clot Formation. *J Trauma.* 2010;68:42-50.
- 13 Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med.* 1992;20:1402-5.
- 14 Rundgren M, Engstrom M. A thromboelastometric evaluation of the effects of hypothermia on the coagulation system. *Anesth Analg.* 2008;107:1465-8.
- 15 Ho AM, Karmaker MK, Contardi LH, Ng SS, Hewson JR. Excessive use of normal saline in managing traumatized patients in shock: a preventable contributor to acidosis. *J Trauma.* 2001;51:173-7.
- 16 Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM III, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma.* 2003;55:886-91.
- 17 Stump DC, Strauss RG, Henriksen RA, Petersen RE, Saunders R. Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII. *Transfusion.* 1985;25:349-54.

- 18 Brinkman AC, Romijn JW, van Barneveld LJ, et al. Profound effects of cardiopulmonary bypass priming solutions on the fibrin part of clot formation: an ex vivo evaluation using rotation thromboelastometry. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24:422-6.
- 19 Mardel SN, Saunders FM, Allen H, et al. Reduced quality of clot formation with gelatin-based plasma substitutes. *Br J Anaesth.* 1998;80:204-7.
- 20 Eriksson M, Saldeen T. Effect of dextran on plasma tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) during surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995;39:163-6.
- 21 Lucas CE, Ledgerwood AM, Mammen EF. Altered coagulation protein content after albumin resuscitation. *Ann Surg.* 1982;196:198-202.
- 22 Jørgensen KA, Stoffersen E. Heparin like activity of albumin. *Thromb Res.* 1979;16:569-74.
- 23 Demetriades D, Chan L, Cornwell E, et al. Paramedic vs private transportation of trauma patients. Effect on outcome. *Arch Surg.* 1996;131:133-8.
- 24 Nicholl J, Hughes S, Dixon S, Turner J, Yates D. The costs and benefits of paramedic skills in pre-hospital trauma care. *Health Technol Assess.* 1998;2:i-iv, 1-72..
- 25 Mapstone J, Roberts I, Evans P. Fluid Resuscitation Strategies: A Systematic Review of Animal Trials. *J Trauma.* 2003;55:571-89.
- 26 Turner J, Nicholl J, Webber L, Cox H, Dixon S, Yates D. A randomised controlled trial of pre-hospital intravenous fluid replacement therapy in serious trauma. *Health Technol Assess.* 2000;4:1-57.
- 27 Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med.* 1994;331:1105-9.
- 28 Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz DN, Laine L, Owyang C, Powell DW. *Textbook of Gastroenterology*, 4^e editie. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003.
- 29 Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 8^e editie. Amsterdam: Elsevier, Saunders; 2006.
- 30 Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:619-22
- 31 Lim CH. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol: comment.* 2004;99:2502-3.
- 32 Blair SD, Janvrin SB, McCollum CN, Greenhalgh RM. Effect of early blood transfusion on gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg.* 1986;73:783-85.
- 33 Jairath V, Hearnshaw S, Brunskill SJ, et al. Red cell transfusion for the management of upper gastrointestinal haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;9:CD006613.
- 34 Revell M, Porter K, Greaves I. Fluid resuscitation in prehospital trauma care: a consensus view. *Emerg Med J.* 2002;19:494-8.
- 35 Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care.* 2007;11:R17.