

Heparine management tijdens Extra Corporale Circulatie. een prospectieve studie

INLEIDING

Tijdens open-hartoperaties wordt de functie van het hart en de longen in veel gevallen overgenomen door de hart-longmachine (HLM). Tijdens zogenaamde offpump coronaire procedures wordt de HLM niet aangesloten.

Het circuit van de HLM bestaat uit verschillende disposable onderdelen zoals een oxygenator, tubing en filters. Dit is allemaal lichaamsvreemd materiaal. Door het bloedcontact met dit lichaamsvreemde materiaal worden zowel de intrinsieke^{7,11} als de extrinsieke stollingscascade^{2,7} geactiveerd. Om te voorkomen dat stolling tijdens de extracorporale circulatie (ECC) plaatsvindt wordt heparine gegeven. Voorafgaand aan het starten van de ECC wordt een initiële dosis heparine toegediend. De standaard dosis die in ons ziekenhuis wordt gebruikt is 300 IE/kg lichaamsgewicht. De antistolling tijdens en voorafgaand aan de ECC wordt gecontroleerd met behulp van de activated clotting time (ACT, Hemochron Jr Signature⁺, ITC med, Thoratec Europe Limited, Cambridgeshire, United Kingdom). In het Amphia ziekenhuis is de ACT-grens 480 sec. Als m.b.v. de initiële dosis deze ACT niet wordt bereikt, wordt er heparine bijgegeven. Hierdoor is de initiële hoeveelheid heparine per patiënt verschillend. In het Amphia ziekenhuis wordt veel heparine resistentie waargenomen (i.e. initiële heparinedosis > 500 IE/kg). De oorzaak van de resistentie is onbekend. Het doel van dit onderzoek is het zoeken naar een (pre-operatieve) factor om de initiële dosis heparine te voorspellen.

METHODEN

47 electieve CABG-patiënten (coronary artery bypass grafting) zijn gemeten, waarbij de volgende variabelen zijn ge-

analyseerd: leeftijd, pre-operatief, trombocytenaantal, lengte, pre-operatief fibrinogeen, geslacht, pre-operatief Hb, pre-operatief albumine, Hb na inleiding, pre-operatief ASA gebruik, anti-Xa na inleiding, pre-operatief plavix gebruik, antithrombine III (ATIII) na inleiding, basis ACT en de HDR (heparine dose response). De gegevens zijn geanalyseerd met SPSS 14.0. De parameters werden in relatie gesteld met de initiële dosis heparine. Er werd een bivariate correlatie uitgevoerd om de associaties tussen de parameters en heparine behoefte in kaart te brengen.

RESULTATEN EN DISCUSSIE

De analyse toonde aan dat de volgende pre-operatieve variabelen een correlatie hadden met de initiële heparine dosering (tabel 1).

variabele	correlatie-coëfficiënt	variantie
pre-operatieve albumine hoeveelheid	-0,44	0,196
AT III na inleiding	-0,38	0,147
anti-Xa na inleiding	0,35	0,125
pre-operatief trombocytenaantal	0,34	0,118

Tabel 1: pre-operatieve variabele in correlatie met de initiële heparinedosering

Het is bekend dat heparine bindt aan non-specifieke plasma-eiwitten^{3,12,15}. Albumine heeft, net als heparine, een hoge affiniteit met ATIII. Het effect van albumine op ATIII is echter veel lager dan heparine. Een lage plasma albumine concentratie betekent dat er waarschijnlijk veel albumine gebonden is aan het ATIII, wat de werking van heparine bemoeilijkt. Dit zal leiden tot een verhoogde behoefte aan heparine^{3,15}, hetgeen ook gezien is in



C. Megens-Bastiaanse, EKP
Amphia Ziekenhuis Breda

deze studie. Een lage albumineconcentratie kan dus een voorteken zijn van hogere heparinebehoefte.

Uit deze studie kwam naar voren dat een laag ATIII leidt tot meer heparinegebruik. Verschillende studies hebben al aangetoond dat een laag ATIII een verhoogd risico geeft op is van heparineresistentie^{1,3,5,6,13}. Echter, uit dit onderzoek is gebleken dat de patiënten met een laag ATIII wel te hepariniseren zijn, in tegenstelling tot wat sommigen beweren⁹. Andere studies wijzen uit dat er geen correlatie is tussen ATIII en heparinisatie¹⁴.

Patiënten die low molecular weight heparin (LMWH) gebruiken, hebben van aanvang aan een hoger anti-Xa niveau. In de populatie waren er 11 patiënten die LMWH gebruikten. Het verhoogde anti-Xa level in combinatie met LMWH gebruik is bekend⁴. Meer stollingsfactor Xa bevordert de vorming van trombine uit protrombine. Dit betekent dat als het anti-Xa verhoogd is, er meer stolling plaatsvindt. Er zal dus meer heparine nodig zijn bij patiënten met verhoogd anti-Xa om de ACT boven de 480 seconden te krijgen.

Op het moment dat bloed in contact komt met een lichaamsvreemd materiaal worden de trombocyten geactiveerd. Dan komen er verschillende receptoren vrij die de stolling in werking zetten. Een van die receptoren is plaatjesfactor 4 (PF4)^{3,4,8}. Het is een natief anti-heparine, dat wil zeggen, het neutraliseert de werking van heparine. Als heparine pre-operatief gebruikt is, kan dit resulteren in een grote stijging van PF4 na intra-operatieve heparine toediening³. Om toch voldoende te ontstollen, zal er meer heparine toegediend moeten worden. Als er meer trombocyten zijn, zal er meer natief anti-heparine zijn, en dus meer heparine nodig om deze factor weg te vangen.

De standaard initiële heparinedosis is 300 IE/kg. In de onderzochte patiëntenpopulatie lag het gemiddelde op 435 IE/kg (SD 102 IE/kg). Slechts bij 10 van de 47 patiënten (21,3%) bleek de aanvankelijke

hoeveelheid (i.e. 300 IE/kg) voldoende te zijn om de ACT boven 480 sec. te krijgen. De totale hoeveelheid heparine die initieel gegeven is staat in tabel 2.

IE/kg	300	350	400	450	500	>500
Aantal	10	5	11	11	4	6
%	21,3	10,6	23,4	23,4	8,5	12,8
Totale %	21,3	31,9	55,3	78,7	87,2	100

Tabel 2. Totale hoeveelheid heparine (initieel) in de onderzoekspopulatie.

CONCLUSIE

Uit dit onderzoek komt naar voren, dat er niet een enkele voorspellende factor is om de initiële dosis heparine te voorspellen, maar een combinatie van factoren. Als de patiënt pre-operatief een lage albumineconcentratie heeft, een hoog aantal trombocyten, een laag ATIII en een verhoogd anti-Xa-level, zal de kans op een hogere dosis heparine groot zijn. Met betrekking tot een laag ATIII moet ook worden gezegd, dat deze patiënten goed te hepariniseren zijn, wat sommige literatuur bevestigt¹, alhoewel andere studies dit tegenspreken^{6,13}.

Op basis van dit onderzoek kan voorzichtig gesteld worden dat de initiële heparinedosering in dit ziekenhuis wel opgehoogd kan worden naar 450 IE/kg. Uit de onderzoekspopulatie blijkt dat men meer dan 75% voldoende ontstold (tabel 4). Een andere mogelijkheid is dat de ACT grens niet op 480, maar op 450 seconden gesteld zou kunnen worden. Men zou minder heparine bij moeten geven.

Naar aanleiding van dit onderzoek en retrospectief onderzoek¹⁰ is de ACT grens in het Amphia ziekenhuis verlaagd naar 450 seconden.

LITERATUUR

1. Anderson EF. Heparin resistance prior to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol.* 1986 (64;4): 504-507
2. Boisclair MD, Lane DA, Philippou H, Esnouf MP, Sheikh S, Hunt B, Smith KJ. Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993 (82): 3350-3357

3. Chan T, Hwang NC, Lim, CH. A statistical analysis of factors predisposing patients to heparin resistance. *Perfusion* 2006 (21): 99-103
4. Cosmi B, Fredenburgh JC, Rischke J, Hirsh J, Young E, Weitz JI. Effect of nonspecific binding to plasma proteins on the antithrombin activities of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and dermatan sulfate. *Circulation* 1997 (7;95(1)): 118-124
5. DeBois WJ, Liu J, Elmer B, Ebrahimi H, Voevidko L, Lee LY, Krieger KH, Isom WW, Girardi LN. Heparin sensitivity test for patients requiring cardiopulmonary bypass. *J. Extra Corpor. Technol.* 2006 (38;4): 307-309
6. Despotis GJ, Levine V, Joist JH, Joiner-Maier D, Spitznagel E. Antithrombin III during cardiac surgery: effect on response of activated clotting time to heparin and relationship to markers of haemostatic activation. *Anesth. Analg.* 1997 (85): 498-506
7. Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery. *Anesthesiol.* 1999 (91): 1122-1151
8. Dietrich W, Spannagl M, Schramm W, Vogt W, Barankay A, Richter JA. The influence of preoperative anticoagulation on heparin response during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991 (102;4): 505-514
9. Dietrich W, Braun S, Spannagl M, Richter JA. Low preoperative antithrombin activity causes reduced response to heparin in adult but not in infant cardiac-surgical patients. *Anesth. Analg.* 2001 (92;1): 66-71
10. Engst E. Heparine resistentie in het Amphia Ziekenhuis: een retrospectieve studie. *Afstudeeropdracht* 2008
11. Heimark RL, Kurachi K, Fujikawa K, Davie EW. Surface activation of blood coagulation, fibrinolysis and kinin formation. *Nature* 1980 (286): 456-460
12. Gravlee GP. Anticoagulation for cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, Davis RE, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary bypass: principles and practice.* Williams & Wilkins, Baltimore 1993. pp 340-380
13. Linden MD, Schneider M, Baker S, Erber WN. Decreased concentration of antithrombin after preoperative therapeutic heparin does not cause heparin resistance during cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004 (18;2): 131-135
14. Nicholson SC, Keeling DM, Sinclair ME, Evans RD. Heparin pre-treatment does not alter heparin requirements during cardiopulmonary bypass. *Br. J. Anaesth.* 2001 (87;6) 844-847
15. Pulimood TB, Park GR. Debate: Albumin administration should be avoided in the critically ill. *Crit Care.* 2000 (4;3): 151-155.