



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

Trombocytopeni hos kritisk syke pasienter

KLINISK OVERSIKT

ØYVIND BRUSERUD

oyvind.bruserud@helse-bergen.no

Kirurgisk serviceklinikk

Haukeland universitetssjukehus

Han har bidratt med litteratursøk og artikkelskriving.

Øyvind Bruserud er ph.d. og lege i spesialisering i anesthesiologi og i intensivmedisin.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KNUT ANDERS MOSEVOLL

Medisinsk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

Han har bidratt med litteratursøk og artikkelskriving.

Knut Anders Mosevoll er ph.d. og spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EINAR KRISTOFFERSEN

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin

Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 2

Universitetet i Bergen

Han har bidratt med litteratursøk og artikkelskriving.

Einar Kristoffersen er ph.d., spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

REIDAR KVÅLE

Kirurgisk serviceklinikk

Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 1

Universitetet i Bergen

Han har bidratt med litteratursøk og artikkelskriving.

Reidar Kvåle er ph.d., spesialist i anesthesiologi og i intensivmedisin og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HÅKON REIKVAM

Medisinsk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

og

Trombocytopeni er definert som trombocyttemengde $< 150 \cdot 10^9/L$ og forekommer hyppig hos kritisk syke pasienter. Tilstanden utvikles som følge av redusert produksjon, økt destruksjon eller økt forbruk av trombocytter. Hos kritisk syke pasienter er det ofte flere patofysiologiske mekanismer som forårsaker trombocytopeni, og det er nødvendig å påvise disse for å kunne forutsi forløpet og gi riktig behandling.

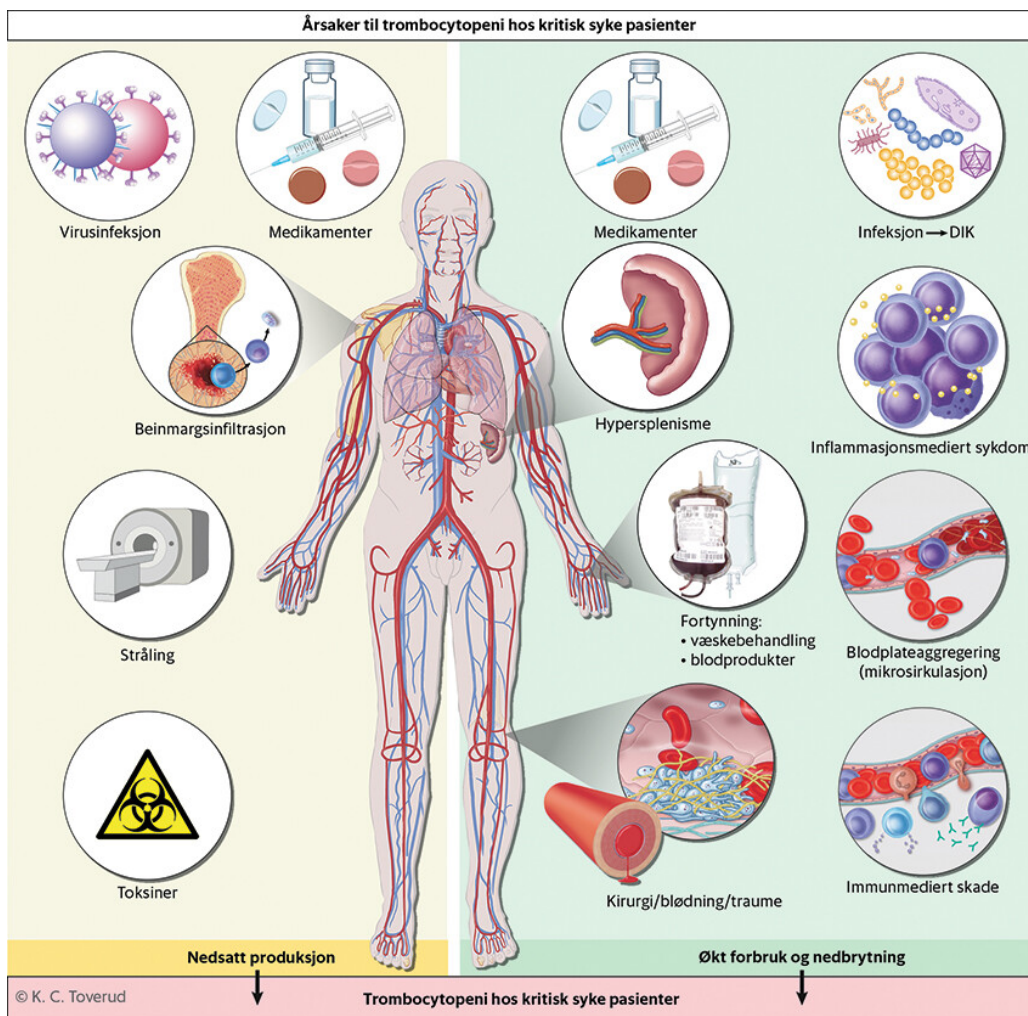
Trombocytopeni forekommer hyppig hos kritisk syke pasienter, og ofte er det flere bakenforliggende årsaker. Artikkelen gir en oversikt over trombocytopeni hos kritisk syke, inkludert patofysiologiske mekanismer, forløp, utredning og forslag til behandling. Artikkelen er basert på ikke-systematiske litteratursøk i PubMed-databasen og egen klinisk erfaring.

Forekomst og definisjon

Insidens og prevalens av trombocytopeni varierer avhengig av studiepopulasjon, sykehusavdeling og hvilke definisjoner man legger til grunn (1). I en fersk klinisk studie av trombocytopeni hos pasienter i intensiv- og overvåkningsavdelinger ble trombocytopeni definert som mild ($100\text{--}149 \cdot 10^9/L$), moderat ($51\text{--}99 \cdot 10^9/L$) eller alvorlig ($< 50 \cdot 10^9/L$), og man fant en insidens på henholdsvis 15,3 %, 5,1 %, og 1,6 % (2). Insidensen av nyoppstått trombocytopeni hos pasienter som er inneliggende i intensivavdelinger, varierer fra 14 % til 44 % (1,3). Over halvparten av dem som ligger lenger enn to uker i en intensivavdeling, utvikler trombocytopeni, som er assosiert med høy dødelighet (4).

Patofysiologiske mekanismer

Trombocytter produseres i beinmargen fra megakaryocytter, har en levetid på 8–10 dager og brytes i hovedsak ned i milten (5). De er avgjørende for hemostase og bidrar også i angiogenese og medfødt immunitet (5). Årsaker til trombocytopeni kan deles i tre hovedgrupper: redusert produksjon, økt destruksjon og økt forbruk av trombocytter. Ofte kan samme pasient ha flere av disse patofysiologiske mekanismene samtidig (figur 1). Dysfunksjonelle trombocytter er relativt vanlig hos kritisk syke pasienter og kan skyldes uremi, leversvikt, medikamenter og bruk av hjerte- og lungemaskin (6).



Figur 1 Trombocytopeni er vanlig hos kritisk syke pasienter, og ofte bidrar flere ulike patofysiologiske mekanismer. Årsakene kan deles i tre hovedgrupper: *redusert produksjon* (beinmargssykdom, bruk av kjemoterapi eller stråleterapi, akutte og kroniske virusinfeksjoner og forgiftninger); *økt forbruk av blodplater* (fysiologisk aktivering av blodplater ved kirurgi/traume/blødning, patologisk aktivering av blodplater som ved disseminert intravaskulær koagulasjon (DIK), som oftest er utløst av alvorlig infeksjon/sepsis) og *økt nedbrytning av blodplater* (hypersplenisme, immunologiske medikamentreaksjoner og dannelse av autoantistoffer, inflammasjonsmediert sykdom, som for eksempel hemofagocytisk lymfohistiocytose, og blodplateaggregering i mikrosirkulasjon som ved trombocytisk mikroangiopati). I tillegg kan det oppstå trombocytopeni som følge av en fortynningseffekt ved massiv transfusjon av væske eller blodprodukter.

NEDSATT PRODUKSJON

Det er uklart i hvilken grad nedsatt produksjon av trombocytter bidrar til trombocytopeni hos kritisk syke pasienter. Beinmargssykdom eller tidligere behandling med cytotoxisk kjemoterapi reduserer produksjonen av trombocytter. Det samme gjør akutt alkoholtoksisitet. Både akutte og kroniske virale infeksjoner, inkludert hepatitt C-virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr-virus og parvovirus B19, kan hemme produksjonen av trombocytter (7). Trombocytopeni er også beskrevet hos pasienter med alvorlig covid-19 (8).

ØKT FORBRUK

Trombocytter kan aktiveres av leukocytter, komplementsystemet, koagulasjonsfaktorer, mikrober eller vevskade. De spiller også en viktig rolle i immunresponsen (9). Trombinmediert aktivering av trombocytter kan være fysiologisk, som ved større kirurgiske inngrep, traume og blodtap. Patologisk aktivering av trombocytter forekommer ved disseminert intravaskulær koagulasjon (DIK) (10), som kan utløses av for eksempel

sepsis eller malignitet (11). Aktiverte trombocytter fjernes raskt fra sirkulasjonen, med trombocytopeni til følge. Pasienter som mottar behandling med ekstrakorporal sirkulasjon, har også et økt forbruk av trombocytter og utvikler ofte trombocytopeni.

ØKT NEDBRYTNING

Over halvparten av tilfellene med trombocytopeni hos kritisk syke skyldes sepsis eller alvorlig infeksjon (12). Immunologiske medikamentreaksjoner som kan forårsake trombocytopeni, er beskrevet både ved bruk av antitrombotiske medikamenter og antibiotika (13). Samlet forekommer dette hos omkring 15 % av pasientene med trombocytopeni i intensivavdelinger (12). Dannelse av antistoffer kan også føre til trombocytopeni. Vanligst er antistoffer mot heparin–platefaktor 4 (PF4)-komplekset, som medfører heparinindusert trombocytopeni (HIT) ved antikoagulasjonsbehandling med hepariner. Dette er likevel forholdsvis sjelden og rapportert hos < 5 % av pasienter med trombocytopeni i intensivavdelinger (14).

Autoantistoffer ved immunologisk trombocytopeni (ITP) er en uvanlig årsak til nyoppstått trombocytopeni hos kritisk syke, men kan også være kjent fra tidligere (15). Alloantistoffer, som kan gi posttransfusjonspurpura, er ekstremt sjelden. Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) kan være kongenital eller sekundært ervervet (16). Hemofagocytisk lymfocytose (HLH) er en svært alvorlig hyperinflammatorisk tilstand med lymfocyt- og makrofagaktivering, der trombocytopeni kan være en del av sykdomsbildet (17,18).

Utredning, diagnostikk og forløp

Sammen med målrettet laboratoriediagnostikk er grundig sykehistorie og kartlegging av det kliniske forløpet ofte tilstrekkelig for å finne underliggende årsak til trombocytopeni. Omkring 25 % av kritisk syke pasienter med trombocytopeni har mer enn én bakenforliggende årsak (12) (figur 1). Det er avgjørende å få oversikt over pasientens tidligere sykdommer, komorbiditet og medikamenter og sette dette sammen med den aktuelle kliniske tilstanden. Man må forsøke å avgjøre om trombocytopeni skyldes aktuell kritisk sykdom med organsvikt, eller er en del av en forutgående grunntilstand, som for eksempel alvorlig malign hematologisk sykdom.

Videre bør man vurdere det absolutte platetallet samt utviklingen og forløpet av trombocytopeni. Spesifikke mønstre vil da ofte kunne gjenkjennes og indikere underliggende årsak (tabell 1). Generelt vil en kronisk underliggende årsak sammen med nytilkomne årsaker gi en mer alvorlig trombocytopeni ($< 50 \cdot 10^9/L$), og stigning i trombocytall etter trombocyttransfusjon kan utebli. På grunn av høy omsetning gir lave trombocytall ved kritisk sykdom sannsynligvis en lavere hemostatisk risiko enn trombocytopeni grunnet beinmargssvikt (19).

Tabell 1

Tabellen beskriver typiske forløp av trombocytopeni hos kritisk syke pasienter og mulige årsaker (4).

Forløp	Sannsynlig årsak
Platetallet er lavt og forblir lavt	Beinmargssvikt Hypersplenisme
Raskt fall i platetall som normaliseres raskt	Kirurgi Bruk av hjerte-lunge-maskin Massive transfusjoner uten trombocytter

Forløp	Sannsynlig årsak
Gradvis fall og normalisering i platetall når den kliniske tilstanden bedres	Sepsis Pankreatitt Inflammatoriske tilstander
Platetallet faller og forblir lavt tross klinisk bedring hos pasienten	Medikamentutløst trombocytopeni
Platetallet faller og forblir lavt hos pasienter med persisterende organsvikt	Sepsis Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIK) Sirkulasjonssvikt

Man bør også være oppmerksom på andre faktorer som kan bidra til at man måler et lavt trombocytall. Eksempler er pseudotrombocytopeni på grunn av aggregater av plater i EDTA-blod, hemodilusjon ved væskeinfusjon, massive transfusjoner av andre blodkomponenter uten trombocytter eller opphopning av trombocytter i milten ved splenomegali eller leversykdom med portal hypertensjon. Ved tromboembolisk sykdom hos en pasient med trombocytopeni bør man undersøke for prokoagulatorisk tilstand.

Behandling

Trombocytopeni eller et raskt fall i trombocytter hos kritisk syke pasienter er en markør for dårlig prognose og økt mortalitet. Pasientens underliggende tilstand må behandles. Dersom trombocytopeni er forårsaket av sepsis, må man prioritere infeksjonskontroll og organstøttende behandling (20), men dersom trombocytopeni skyldes massiv blødning, er hemostase og blodtransfusjoner adekvat behandling.

Det er avgjørende å kjenne til de underliggende årsakene for å kunne gi riktig behandling. Transfusjon av trombocytter kan være riktig ved tilstander som reduserer produksjonen eller øker forbruket og nedbrytningen av trombocytter, mens det samtidig er potensielt skadelig ved tilstander med økt intravaskulær aktivering av trombocytter, som heparinindusert trombocytopeni, trombotisk trombocytopenisk purpura og protrombotisk disseminert intravaskulær koagulasjon (21, 22). Transfusjon av trombocytter kan øke forekomsten av sykehusinfeksjoner og transfusjonsassosierte lungeskader (23–25). Dette gir grunn til å ha en konservativ holdning til trombocyttransfusjon og heller legge mer vekt på behandling av grunntilstanden.

TERAPEUTISK TRANSFUSJON

For å unngå alvorlig trombocytopeni og hemodilusjon av koagulasjonsfaktorer behandles alvorlige blødninger med balansert transfusjon med 1: 1: 1-ratio eller 1: 2: 1-ratio med røde blodceller, plasma og trombocytter. Den optimale ratioen av trombocytter i denne behandlingen er usikker (26), og flere steder bruker man transfusjon av fullblod ved alvorlige blødninger (27). Etter internasjonale retningslinjer bør man vurdere transfusjon av trombocytter til kritisk syke pasienter med blødning og samtidig trombocytall $< 50 \cdot 10^9/L$ eller det er mistanke om/bekreftet nedsatt trombocytffunksjon (20, 25).

PROFYLAKTISK TRANSFUSJON

Trombocyttransfusjon til kritisk syke pasienter blir oftest gitt for å forebygge og unngå blødninger. Det er betydelig variasjon i klinisk praksis, men internasjonale retningslinjer anbefaler trombocyttransfusjon ved platetall $< 10 \cdot 10^9/L$ (20, 25). Det er anslått at transfusjon av trombocytter vil øke platetallet med om lag $15 \cdot 10^9/L$ per transfusjonsenhet (19), men her er det relativt stor variasjon.

PROSEDYRERELATERT TRANSFUSJON

Transfusjon av trombocytter er anbefalt for å minimere risikoen for blødning ved enkelte prosedyrer, for eksempel ved anleggelse av sentralt venøst kateter og trombocytntall $< 20 \cdot 10^9/L$ (25,28). Det finnes likeså retningslinjer og anbefalinger for absolutte platetall ved spinalpunksjon og epiduralanestesi ($> 50 \cdot 10^9/L$), større kirurgi ($> 50 \cdot 10^9/L$) og nevrokirurgi ($> 100 \cdot 10^9/L$). Anbefalingene beror i stor grad på klinisk erfaring, og evidensen er lav (25).

ANDRE BEHANDLINGSMODALITETER

Medikamenter kan påvirke produksjonen og nedbrytningen av trombocytter. Hos kritisk syke kan steroider gis om man mistenker immunologisk genese for lave trombocytter.

Konklusjon

Trombocytopeni er en hyppig tilstand hos kritisk syke pasienter. Ofte skyldes den et samspill av flere ulike patofysiologiske mekanismer som sammen reduserer produksjonen, øker destruksjon og øker forbruket av trombocytter. Den viktigste årsaken er sepsis eller infeksjon. Trombocytopeni er en markør for dårlig prognose og økt dødelighet hos intensivpasienter. Grundig sykehistorie og kartlegging av det kliniske forløpet sammen med målrettet laboratediagnostikk er ofte tilstrekkelig for å finne underliggende årsak. Dette er nødvendig for å kunne estimere forløpet og gi riktig behandling. Behandling av underliggende årsak er viktigst, mens trombocyttransfusjoner i hovedsak brukes for å unngå blødningskomplikasjoner inntil man har fått økt trombocytallet og normalisert hemostasen.

Artikkelen er fagfelleurdert.

LITTERATUR

1. Hui P, Cook DJ, Lim W et al. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 271–8. [PubMed][CrossRef]
2. Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D et al. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes. *Chest* 2013; 144: 1207–15. [PubMed][CrossRef]
3. Williamson DR, Lesur O, Tétrault JP et al. Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Can J Anaesth* 2013; 60: 641–51. [PubMed][CrossRef]
4. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A et al. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 753–6. [PubMed][CrossRef]
5. Thon JN, Italiano JE. Platelets: production, morphology and ultrastructure. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 210: 3–22. [PubMed][CrossRef]
6. Levi M. Platelets in critical illness. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42: 252–7. [PubMed][CrossRef]
7. Franchini M, Veneri D, Lippi G. Thrombocytopenia and infections. *Expert Rev Hematol* 2017; 10: 99–106. [PubMed][CrossRef]
8. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol* 2020; 99: 1205–8. [PubMed][CrossRef]
9. Assinger A, Schrottmaier WC, Salzman M et al. Platelets in sepsis: An update on experimental models and clinical data. *Front Immunol* 2019; 10: 1687. [PubMed][CrossRef]
10. Thachil J. Disseminated intravascular coagulation: A practical approach. *Anesthesiology* 2016; 125: 230–6. [PubMed][CrossRef]
11. Levi M, Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Hematol* 2018; 11: 663–72. [PubMed][CrossRef]

12. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28: 1871–6. [PubMed][CrossRef]
13. Mohammadi M, Jahangard-Rafsanjani Z, Sarayani A et al. Vancomycin-induced thrombocytopenia: A narrative review. *Drug Saf* 2017; 40: 49–59. [PubMed][CrossRef]
14. Rice L. HITs and misses in 100 years of heparin. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2017; 2017: 667–73. [PubMed][CrossRef]
15. Ghanima W, Holme PA, Tjønnfjord GE. Immunologisk trombocytopeni-patofysiologi og behandling. *Tidsskr Nor Legeforen* 2010; 130: 2120–3. [PubMed][CrossRef]
16. Moake J. Thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) and other thrombotic microangiopathies. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 567–76. [PubMed][CrossRef]
17. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2015; 2015: 177–82. [PubMed][CrossRef]
18. Tveiten H, Lehne G, Aukrust P et al. En mann i 40-årene med økende pustevansker. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.19.0692. [PubMed][CrossRef]
19. Lieberman L, Bercovitz RS, Sholapur NS et al. Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia. *Blood* 2014; 123: 1146–51, quiz 1280. [PubMed][CrossRef]
20. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45: 486–552. [PubMed][CrossRef]
21. McCarthy LJ, Danielson CF, Miraglia C et al. Platelet transfusion and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2003; 43: 829–, author reply 829–30. [PubMed][CrossRef]
22. Goel R, Ness PM, Takemoto CM et al. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood* 2015; 125: 1470–6. [PubMed][CrossRef]
23. Aubron C, Flint AW, Bailey M et al. Is platelet transfusion associated with hospital-acquired infections in critically ill patients? *Crit Care* 2017; 21: 2. [PubMed][CrossRef]
24. Tariket S, Sut C, Hamzeh-Cognasse H et al. Transfusion-related acute lung injury: transfusion, platelets and biological response modifiers. *Expert Rev Hematol* 2016; 9: 497–508. [PubMed][CrossRef]
25. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; 162: 205–13. [PubMed][CrossRef]
26. Hallet J, Lauzier F, Mailloux O et al. The use of higher platelet: RBC transfusion ratio in the acute phase of trauma resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 2013; 41: 2800–11. [PubMed][CrossRef]
27. Cap AP, Beckett A, Benov A et al. Whole blood transfusion. *Mil Med* 2018; 183: 44–51. [PubMed][CrossRef]
28. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2017; 176: 365–94. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 11. januar 2021. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0458

Mottatt 19.5.2020, første revisjon innsendt 5.9.2020, godkjent 2.10.2020.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 5. desember 2023.