

Hypovolemisk flebotomi vid stor leverkirurgi – systematisk översikt

Frågeställning

Är det några fördelar att genomföra hypovolemisk flebotomi hos patienter som ska genomgå en större leverkirurgi eller reresektion jämfört med att inte göra det?

Frågeställare

Per Sandström, professor och överläkare, Kirurgiska kliniken,
Universitetssjukhuset i Linköping

Bakgrund

Leverkirurgi genomförs huvudsakligen på grund av malign tumörsjukdom där målsättningen är att ta bort hela tumörbördan makro- och mikroskopiskt. Detta kan innebära allt från mindre ingrepp med laparoskopi eller värmebehandling med nål (ablation) till mycket stora ingrepp där mer än halva levern tas bort. Generellt vid leverkirurgi blöder det idag ca 2 dl, och blodtransfusion är därmed ovanligt. Vid större ingrepp eller multipla lokala resektioner samt vid reresektioner vid recidiv av tumör så kan större blödningar förekomma och här är risken för blodtransfusion större. Blodtransfusion anses onkologiskt ogynnsamt vid operation av kolorektala levermetastaser då det belastar immunförsvaret vilket, i alla fall teoretiskt, kan ha en negativ inverkan på tumörprognos [1]. Transfusion är också kostsamt.

En mängd metoder har därför utvecklats för att minska blödning vid leverkirurgi vilket visat sig i mindre komplikationer och lägre postoperativ mortalitet [2]. En ny metod har utvecklats där man hos högriskpatienter för peroperativ blödning tappar en viss mängd av det egna blodet i samband med sövning. Blodet sparas i avsedd blodpåse under operationen för att återtransfundera det i slutet av operationen, så kallad hypovolemisk flebotomi. Detta skulle kunna innebära mindre peroperativ blödning, färre infektioner, mindre transfusionsbehov, lägre kostnader samt ha positiva onkologiska effekter.

I Sydöstra sjukvårdsregionen utförs cirka 20 operationer om året enligt frågeställningen.

Frågeställningen definieras utifrån följande PICO:

P1 = Patient i behov av större leverresektioner

P2 = Patient i behov av reresektioner

I = Hypovolemisk flebotomi

C = Gängse rutiner (treatment as usual), där CVP oftast sänks

O1 = Transfusionsrate

O2 = Morbiditet

O3 = Mortalitet 30 dagar

Litteratursökning

Utgångspunkten för den här systematiska översikten är en tidigare systematisk litteraturöversikt publicerad av Park et al 2020 [3], vilken identifierade 8 studier, varav 4 stämmer för den här rapportens frågeställning. Därför gjordes en sökning för de senaste 5 åren, utförd 250301.

Söksträng

((hepatectomy) OR (liver resection) OR (liver surgery)) AND ((phlebotomy) OR (hypovolemic phlebotomy))

Sökresultat

46 potentiellt relevanta artiklar identifierades varav ytterligare 1 bedömdes relevant utifrån uppställt PICO, utöver de som redan var inkluderade i den systematiska översikten. Det medför att följande artiklar granskas avseende risk-of-bias:

- | | | |
|--------------------------------|---|--|
| • Park et al, 2020 [3] | → | Den tidigare systematiska översikten |
| • Yao et al, 2006 [4] | } | Enskilda studier från den tidigare systematiska översikten |
| • Putchakayala et al, 2013 [5] | | |
| • Baker et al, 2019 [6] | | |
| • Al Khaldi et al, 2019 [7] | | |
| • Martel et al, 2025 [8] | → | Nyligen publicerad RCT-studie |

Granskning av studier

Park et al är en systematisk sammanställning med sökning gjord 2019. Den uppfyller de flesta kriterier enligt granskningsmallen AMSTAR. Den har identifierat fyra studier för den aktuella frågeställningen [4-7]. Av dessa faller dock Yao et al [4] och Putchakayala et al [5] bort vid vår granskning då båda har bedömts ha hög risk för bias i den systematiska sammanställningen [3]. Yao et al [4] finns dessutom endast på kinesiska, och den här rapportens egna bedömning av Putchakayala et al [5] påvisar också hög risk för bias.

Baker et al [6] och Al Khaldi et al [7] är båda retrospektiva kohortstudier. De bedöms ha låg eller måttlig risk för bias, och kan därför inkluderas. Båda dessa påvisar att hypovolemisk flebotomi minskar behovet av transfusioner, men studierna visar inte entydiga resultat vad gäller utfallsmåttet blodförlust.

Martel et al [8] är en nyligen publicerad RCT om totalt 486 patienter som undersökt om hypovolemisk flebotomi jämfört med standardbehandling medför mindre blodförlust och färre blodtransfusioner vid leverresektion. Resultatet visar signifikanta skillnader för båda utfallsmått till fördel för flebotomi och författarna menar att det är troligt att resultatet är allmänt generaliserbart. En granskning visar på låg risk för bias avseende studieupplägg avseende randomisering, blindning, bortfall och mätmetoder.

Evidensgradering

Evidensgradering görs utifrån GRADE, separat för varje utfallsmått. För det primära utfallsmåttet transfusionsrate har alla tre inkluderade studier påvisat en signifikant reduktion, vilket gör att evidensen bedöms påvisa hög tillförlitlighet (++++). Vad gäller utfallsmåtten morbiditet och mortalitet inom 30 dagar är det endast en studie som inkluderat detta [8], vilket sänker tillförlitligheten till låg (++00), se tabell 1 nedan.

Tabell 1. Bedömning av tillförlitlighet i vetenskapligt underlag utifrån GRADE för frågeställningen hypovolemisk flebotomi vid stor leverkirurgi.

Utfallsmått	Antal individer respektive studier	Sammanvägt resultat	Tillförlitlighet i vetenskapligt underlag	Kommentarer
Transfusionsrate	1511 individer 1 RCT [8] och 2 retrospektiva cohortstudier [6, 7]	Alla studier visar lägre transfusionsrate vid hypovolemisk flebotomi	++++ Hög tillförlitlighet	Alla studier är samstämmiga att behovet av transfusion minskar
Morbiditet 30 dagar	486 individer 1 RCT [8]	Studien av Martel et al påvisar ingen skillnad (61% vs 52%, p=0,37)	++00 Låg tillförlitlighet	Avdrag (-1) för endast en studie, och (-1) för oprecisa resultat
Mortalitet 30 dagar	486 individer 1 RCT [8]	Studien av Martel et al påvisar att ingen dog i någon av grupperna	++00 Låg tillförlitlighet	Avdrag (-1) för endast en studie, och (-1) för inga händelser (studiens power räcker inte)

Diskussion

Denna genomgång av tillgänglig litteratur rörande hypovolemisk flebotomi inför leverkirurgi visar att metoden kan minska transfusionsbehov och blödning jämfört med konventionella metoder men man såg inga effekter på komplikationer eller postoperativ mortalitet. Långtidsdata rörande överlevnad finns ännu ej tillgänglig men studien hade inte som mål att svara på den frågeställningen.

’Numbers needed to treat’ indikerar att det behöver behandlas 11 patienter för att undvika en transfusion, vilket i ett lokalt perspektiv skulle leda till ca 2 fall/år som skulle undvika transfusion.

Även om inte Martel et al. inkluderar långtidsöverlevnad så täcker översiktsartikeln av Hallet et al. [1] detta ämne. De finner att, även efter korrigering för prognostiska faktorer, så kvarstår en signifikant överlevnadsvinst hos de där man kunnat undvika transfusion. De fann också ett-dos-respons samband där ju fler transfusioner som behöver ges desto sämre långtidsöverlevnad, även efter att 90 dagars postoperativ mortalitet tagits bort [1].

Preoperativ flebotomi fungerar väl i den kliniska vardagen då den kräver mycket begränsat med utrustning till låg kostnad. Komplikationer direkt kopplade till

flebotomin eller retransfunderingen beskrivs inte och metoden synes kostnadseffektiv, men något djupare analys av detta har inte gjorts.

Slutsats

Hypovolemisk flebotomi i samband med elektiv leverkirurgi där risk finns för stor perioperativ blödningsrisk och transfusionsbehov är en enkel metod för att minska risken för större blödning och också behovet av blodtransfusion utan att äventyra det postoperativa förloppet.

Medverkande

Ann-Britt Wiréhn, Thomas Davidson, Per Sandström, Bergthor Björnsson

Referenser

1. Hallet, J., Tsang, M., Cheng, E.S., Habashi, R., Kulyk, I., Hanna, S.S., et al., The Impact of Perioperative Red Blood Cell Transfusions on Long-Term Outcomes after Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*, 2015. 22(12): p. 4038-45.
2. Ratti, F., Cipriani, F., Reineke, R., Catena, M., Paganelli, M., Comotti, L., et al., Intraoperative monitoring of stroke volume variation versus central venous pressure in laparoscopic liver surgery: a randomized prospective comparative trial. *HPB (Oxford)*, 2016. 18(2): p. 136-144.
3. Park, L., Gilbert, R., Baker, L., Shorr, R., Workneh, A., Turcotte, S., et al., The safety and efficacy of hypovolemic phlebotomy on blood loss and transfusion in liver surgery: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*, 2020. 22(3): p. 340-350.
4. Yao XH, W.B., Xiao ZK, Zhou P, Chen CY, Qing ZH., Acute normovolemic hemodilution combined with controlled hypotension in patients undergoing liver tumorectomy. *Nan fang yi ke da xue xue bao – J South Med Univ*, 2006. 26: p. 828-830.
5. Putchakayala, K. and DiFronzo, L.A., Acute hemodilution is safe in patients with comorbid illness undergoing partial hepatectomy. *Am Surg*, 2013. 79(10): p. 1093-7.
6. Baker, L., Bennett, S., Rekman, J., Workneh, A., Wherrett, C., Abou-Khalil, J., et al., Hypovolemic phlebotomy in liver surgery is associated with decreased red blood cell transfusion. *HPB (Oxford)*, 2019. 21(6): p. 757-764.
7. Al Khaldi, M., Gryspeerdt, F., Carrier, F.M., Bouchard, C., Simoneau, E., Rong, Z., et al., Effect of intraoperative hypovolemic phlebotomy on transfusion and clinical outcomes in patients undergoing hepatectomy: a retrospective cohort study. *Can J Anaesth*, 2021. 68(7): p. 980-990.
8. Martel, G., Carrier, F.M., Wherrett, C., Lenet, T., Mallette, K., Brousseau, K., et al., Hypovolaemic phlebotomy in patients undergoing hepatic resection at higher risk of blood loss (PRICE-2): a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2025. 10(2): p. 114-124.