

VISKOELASTIČNI TESTI V PERIOPERATIVNEM OBDOBJU (ROTEM)

Ssimpozij z mednarodno udeležbo



KOLOFON

Viskoelastični testi v perioperativnem obdobju, simpozij z mednarodno udeležbo
Zbornik; 1. izdaja; Maribor, december 2023.

Avtorji:

Marko Lokar, dr. med; doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., DESAIC; Vesna Sok, dr. med.; Domen Kogler, dr. med.; dr. Jožica Wagner Kovačeč, dr. med.; Klaus Görlinger, dr. med.

Recenzenta:

izr. prof. dr. Dušan Mekiš, dr. med.; doc. dr. Peter Poredoš, dr. med., DESAIC, EDRA

Urednica:

doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., DESAIC

Tehnična urednica: doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med, DESAIC

Naslovna fotografija: osebni arhiv urednice

Elektronska izdaja:

Dostopno na URL: <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

Izdajatelj: UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Maribor, december 2023

Kataložni zapis o publikaciji (CIP)
Univerzitetna knjižnica Maribor

61(082)

VISKOELASTIČNI testi v perioperativnem obdobju (Rotem) [Elektronski vir] : simpozij z mednarodno udeležbo / [urednica Andreja Möller Petrun]. - E-zbornik. - Maribor : UKC, 2023

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

ISBN 978-961-7196-21-4

COBISS.SI-ID 177831427

BESEDA UREDNICE	5
RECENZIJA	6
VISKOELASTIČNI TESTI (TEG, ROTEM): TEORETIČNE OSNOVE IN KLINIČNA UPORABA	9
S POŠKODOBO POVZROČENA KOAGULOPATIJA IN UPORABNOST VISKOELASTIČNIH TESTOV PRI POŠKODOVANCIH – ZNANSTVENI PREGLED LITERATURE	19
UPORABA VISKOELASTIČNIH TESTOV V SRČNO-ŽILNI KIRURGIJI	31
MOTNJE STRJEVANJA KRVI PRI VELIKIH ABDOMINALNIH POSEGIH IN PRI BOLNIKIH Z JETRNO CIROZO	42
VLOGA VISKOELASTIČNIH TESTOV PRI ZDRAVLJENJU POPORODNE KRVAVITVE	58
ROTEM APPLICATIONS IN THE INTENSIVE CARE UNIT	68
ROTEM APPLICATIONS IN THE EMERGENCY ROOM	72

AVTORJI

Marko Lokar, dr. med.;
Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin
Univerzitetni klinični center Maribor
marko.lokar@ukc-mb.si

Vesna Sok, dr. med.;
Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin
Univerzitetni klinični center Maribor
vesna.sok@ukc-mb.si

doc. dr. **Andreja Möller Petrun**, dr. med., DESAIC;
Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin
Univerzitetni klinični center Maribor
Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru
andreja.moeller@um.si

Domen Kogler, dr. med.;
Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin
Univerzitetni klinični center Maribor
domen.kogler@ukc-mb.si

dr. Jožica Wagner Kovačec, dr. med.;
Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin
Univerzitetni klinični center Maribor
jozica.wagnerkovacec@ukc-mb.si

Klaus Görlinger, dr. med.;
Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany
Tem Innovations, Munich, Germany
kgoerlinger@ilww.com

BESEDA UREDNICE

Pred vami je zbornik, ki obsega prispevke s področja najnovejših znanstvenih dognanj o patofiziologiji motenj strjevanja krvi v perioperativnem obdobju. Zajeta so najpomembnejša področja perioperativne medicine, kjer se lahko razvijejo za bolnika usodne krvavitve ter motnje strjevanja krvi: od hudih poškodb do velikih operativnih posegov v trebušni votlini, srčno-žilnih operacij ter obporodnih krvavitev, ki so eden vodilnih vzrokov za perinatalno umrljivost porodnic po svetu. Prav tako so predstavljeni najnovejši z znanstvenimi dokazi podprtji podatki o uporabnosti viskoelastičnih testov, še posebej rotacijske trombelastometrije, pri ciljanem zdravljenju masivne krvavitve ter različnih motenj strjevanja krvi v perioperativnem obdobju.

Posebej ponosni smo, da smo k sodelovanju pri pripravi predavanj ter prispevkov za zbornik pritegnili enega od vodilnih strokovnjakov na področju viskoelastičnih testov v svetovnem merilu, anesteziologa Klausja Görlingerja iz Nemčije. Prav on je prispeval tudi prve podatke o uporabnosti viskoelastičnih testov pri diagnostiki in zdravljenju motenj strjevanja krvi, s katerimi se srečujemo pri kritično bolnih, ter potencial za uporabo rezultatov viskoelastičnih testov pri napovedovanju prognoze kliničnega izhoda pri določenih skupinah kritično bolnih.

Z zbornikom želimo doseči tako zdravnike, ki so na tem področju popolni začetniki in bi radi nekaj praktičnih nasvetov, kot tudi tiste, ki jih zanimajo podrobnejša znanstvena dognanja zadnjih let.

RECENZIJA

Peter Poredoš

Zbornik, posvečen viskoelastičnim testom perioperativnem obdobju, predstavlja pomemben delček v mozaiku literature s področja anesteziologije, intenzivne medicine in urgentne medicine. Zajema stanja od velikih krvavitev ob poškodbah, med operativnimi posegi, vse do obravnave pacientov po vzpostavitevi učinkovite hemostaze v enotah intenzivne terapije. Z zelo sistematskim in razumljivim pristopom k vsebini je namenjen tako klinikom brez poznavanja viskoelastičnih metod, kot tudi tistim z znanjem in izkušnjami na tem področju.

Prihod viskoelastičnih testov (ROTEM in TEG), še posebej pa naprav za obposteljno preverjanje stanja koagulacijskega sistema pacienta, je prinesel revolucionarni premik v smeri hitre in varne obravnave krvavitev in motenj strjevanja krvi. Vsi predhodni (standardni) laboratorijski parametri koagulacije so namreč bili in so še v domeni centralnih laboratoriјev, časi do rezultatov nesprejemljivo dolgi, vrednosti ne odražajo dejanskih in vivo stanj, poleg tega so njihove vrednosti slabi napovedniki krvavitve ali izhoda pacienta. Prav krvavitve predstavljajo enega najpomembnejših preprečljivih vzrokov obolenosti in umrljivosti v svetu. Primarni cilj zdravljenja krvavitev je vzpostavitev hemostaze, pri tem po mnenju avtorjev prispevkov igra ključno vlogo zgodnja diagnostika koagulopatije. Kot najpomembnejšo prednost viskoelastičnih testov prepoznavajo kratek čas od odvzema vzorca krvi do dobljenega izvida, možnost pogostega ponavljanja testa in ocenjevanja predhodnih ukrepov ter vodenje nadaljnjih ukrepov. Hkrati omogočajo ciljano nadomeščanje posameznih komponent hemostaze (fibrinogena, trombocitov, koncentrata koagulacijskih faktorjev), pri čemer poudarjajo pomen uporabe algoritmov, saj je zelo pomembno zdravljenje v pravilnem vrstnem redu. Posamezni parametri precej zanesljivo napovedujejo potrebo po masivni transfuziji. Potrebno pa je zavedanje, da viskoelastični testi odgovarjajo na vprašanje, zakaj patient krvavi in ne, ali bo krvavel. Poleg odkrivanja in zdravljenja motenj hemostaze so se viskoelastični testi nakazali kot dobra možnost odkrivanja posameznih patoloških stanj (diseminirane intravaskularne koagulacije) in napovedovanja njihovih izhodov.

V poglavju s poškodbo povzročene koagulopatije avtorica pove, da trenutno še vedno ni na voljo enoznačnega laboratorijskega testa, s katerim bi lahko zagotovo potrdili s poškodbo povzročeno koagulopatijo. Kljub temu pa nam viskoelastični testi omogočajo ciljano nadomeščanje ustrezne komponente krvi ob pravem času in izbiro ustreznega odmerka le-te.

Na koagulacijo v srčno-žilni kirurgiji vpliva več dejavnikov: zunajtelesni krvni obtok, posegi na žilah in dajanje antikoagulantnih/antiagregacijskih zdravil. Viskoelastični testi so se izkazali kot zelo učinkoviti pri zmanjševanju potreb po transfuziji krvnih pripravkov in zmanjševanju incidence krvavitev po poseghih s posledično zmanjšano umrljivostjo pacientov. Avtorica predstavi tudi dodatno možnost testiranja funkcije trombocitov, ki je po srčnih operacijah pogosto vzrok motenega strjevanja krvi.

Avtor poglavja o abdominalnih poseghih skuša ovreči mite o hipokoagulabilnosti pacientov s kronično okvaro jeter, na kar napačno nakazujejo standardni testi koagulacije in število trombocitov ter vodijo v nepotrebno zdravljenje teh pacientov. Poda priporočila za obravnavo pacientov za različne posege v področju trebuha s poudarkom na pacientih z okvaro jeter.

Sledi pomembno poglavje o preprečevanju ter zdravljenju obporodnih krvavitev, ki so lahko resna grožnja porodnici. Tudi na tem področju imajo viskoelastični testi vedno bolj pomembno vlogo pri usmerjenem nadomeščanju posameznih komponent krvnih pripravkov ter s tem zmanjševanju neželenih učinkov slepega nadomeščanja po protokolu masivne transfuzije.

Sledi še zelo pomembno poglavje o pomenu viskoelastičnih testov za nadaljevanja zdravljenja motenj koagulacije po veliki krvavitvi v enotah intenzivne terapije. Avtor opozarja na prehod iz hipokoagulabilnega v hiperkoagulabilno stanje z izključitvijo fibrinolize kot posledico reakcije akutne faze. Viskoelastični testi omogočajo pravočasno uvedbo antikoagulantnih učinkovin s posledičnim zmanjšanjem pojavnosti tromboemboličnih dogodkov.

Poglavlja zbornika prinašajo nazorno obrazložitev viskoelastičnih testov za vse, ki se želijo spoznati z osnovami in naprednejšimi podrobnostmi metode. Kot eno največjih nevarnosti avtorji navajajo napačno interpretacijo rezultatov s posledičnim neustreznim ali nepotrebnim zdravljenjem. Za pravilno interpretacijo je ključnega pomena korelacija s kliničnim stanjem in ne smemo pozabiti, da je prvi korak interpretacije rezultatov prisotnost klinično pomembne krvavitve! Nikoli ne zdravimo zgolj izvidov.

Dušan Mekiš

Zbornik vabljenih predavanj z naslovom »Viskoelastični testi v perioperativnem obdobju« je zbirka pisnih prispevkov, ki so bila predstavljena v obliki predavanj na znanstvenem simpoziju decembra 2023 na Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru.

V prvem prispevku so predstavljene teoretične osnove viskoelastičnih testov in pregled klinične uporabe. Sledi prispevek s pregledom najnovejših znanstvenih doganj s področja patofizioloških dogajanj pri poškodovancih, ki povzročijo s poškodbo povzročeno koagulopatijo in pregledom uporabnosti ter interpretacije viskoelastičnih testov, kar usmerja klinične terapevtske odločitve. Naslednja dva prispevka predstavita vzroke motenj strjevanja krvi in strokovne smernice za klinično uporabo viskoelastičnih testov v srčno-žilni kirurgiji in pri velikih abdominalnih operativnih posegih. Posebno poglobljeno je napisan prispevek o motnjah strjevanja krvi pri bolnikih z jetrno cirozo. Sledi prispevek, ki usmerjeno in celovito predstavi vzroke obporodnih motenj strjevanja krvi ter uporabo viskoelastičnih testov za usmerjanje zdravljenja obporodnih krvavitev. Zbornik zaključuje prispevek s pregledom strokovnih smernic za klinično uporabo viskoelastičnih testov za usmerjanje zdravljenja motenj strjevanja krvi pri kritično bolnih v enoti intenzivne medicine.

Prispevki v zborniku so zelo premišljeno izbrani, z namenom celovitega znanstvenega prikaza motenj strjevanja krvi ter diagnostike in usmerjenega zdravljenja v izbranih kliničnih situacijah, pri katerih izguba krvnega volumna predstavlja velik klinični problem in izziv tudi za izkušenega zdravnika.

Zbornik znanstvenega simpozija predstavlja celovit pregleden prispevek, namenjen specialistom in specializantom »Anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine«, »Intenzivne medicine«, »Kirurgije«, »Ginekologije in porodništva« in »Urgentne medicine« ter vsem zdravnikom, ki se pri svojem zdravljenju bolnikov srečujejo z motnjami strjevanja krvi.

VISKOELASTIČNI TESTI (TEG, ROTEM): TEORETIČNE OSNOVE IN KLINIČNA UPORABA

VISCOELASTIC TESTS (TEG, ROTEM): THEORETIC BASICS AND CLINICAL USE

Marko Lokar

IZVLEČEK

Krvavitve v svetu predstavljajo pomemben vzrok smrti in obolenosti. Etiološko so najpogosteje posledica kirurškega posega, travme ali pridobljene koagulopatije z zdravili. Cilj zdravljenja krvavitev je vzpostavitev hemostaze, kar pa je pri večjih krvavitvah težko doseči le z nadomeščanjem krvnih pripravkov (eritrocitov, plazme in trombocitov). Zato je priporočljiva uporaba algoritmov vodenih z viskoelastičnimi testi koagulacije (rotacijska elastometrija - ROTEM, ali trombelastogram - TEG), ki podajo informacijo o nastajanju in razgradnji strdka v realnem času. ROTEM in TEG sta preiskavi, ki za razliko od standardnih testov koagulacije, analizirata vzorec polne krvi, ter tako bolje simulirata in vivo pogoje strjevanja krvi. Prav tako je prednost hiter prikaz rezultatov. Na podlagi analize omenjenih testov je moč stopenjski pristop k zdravljenju koagulopatij.

Ključne besede: krvavitev, masivna krvavitev, kirurgija, travma, viskoelastični testi, tarčno zdravljenje

ABSTRACT

Bleeding is still a major contributor to mortality and morbidity worldwide. They are most often a consequence of the surgical procedure itself, trauma or a drug acquired coagulopathy. Therapeutic goal of each bleeding is correction of hemostasis, which can be hard to achieve by the use of blood components alone (red blood cells, plasma and platelets) in the setting of a massive bleeding. Use of algorithms based on viscoelastic testing (rotational elastometry - ROTEM or thromboelastogram - TEG) is recommended. ROTEM and TEG are tests that analyze clotting process of whole blood, unlike standard tests of coagulation. This better mimics in vivo conditions. Test turnaround time is also shorter which enables quicker correction of coagulation abnormalities. Using these tests, treatment can be managed with a stepwise, goal oriented approach.

Key words: bleeding, massive bleeding, surgery, trauma, viscoelastic testing, goal directed therapy

UVOD

Masivna krvavitev je eden glavnih vzrokov potencialno preprečljivih smrti na svetu. V razvitem svetu so najpogosteji vzroki veliki operativni posegi, poškodbe in krvavitve ob porodu. Ocenuje se, da bi z optimalnejšimi ukrepi za nadzor krvavitve bilo moč preprečiti 10-20% smrti povezanih s krvavitvami (1,2).

V primerih večjih travmatskih krvavitev je pomembno omeniti, da je lahko pri teh bolnikih že ob prihodu v bolnišnico prisotna s poškodbo povzročena koagulopatija (angl. trauma-induced coagulopathy, TIC). V primeru TIC povzroči direktna poškodba tkiv disfunkcijo žilnega endotela, kar privede do disfunkcije fibrinolitičnega in koagulacijskega sistema (3,4). Ko se temu pridružita še hipotermija in acidoza, pa je sposobnost tvorjenja strdka še bolj okrnjena. Zgodnja diagnostika in zdravljenje koagulopatije igrata ključno vlogo v obravnavi krvavečega pacienta. V ospredje so v zadnjem desetletju stopili terapevtski algoritmi vodení z obposteljnimi testi koagulacije, za katere velja, da dokazano zmanjšajo količino transfundiranih krvnih preparatov, s čimer znižamo možnost pojava neželenih učinkov povezanih z le-temi.

Predstavnika obposteljnih testov koagulacije sta rotacijska trombelastometrija (ROTEM) in trombelastografija (TEG). Oba omenjena testa omogočata analizo nastajanja in razgradnje strdka iz vzorca polne krvi, rezultate pa prikazujeta v realnem času (5).

TROMBELASTOGRAM (TEG) IN ROTACIJSKA TROMBELASTOMETRIJA (ROTEM)

TEG in ROTEM sta najpogosteje uporabljeni obposteljni viskoelastični metodi, ki podata oceno kvalitete strdka. Analizator v obeh primerih ustvarja pogoje, ki so prisotni pri počasnem venskem toku krvi, ter meri kinetiko nastajanja, trdnosti in razpada strdka. Manjši vzorec patientove krvi se odmeri v merilno čašico, na sredo vzorca pa se potopi merilna paličica. Proses koagulacije se v primeru TEG-a aktivira s kaolinom in tkivnim faktorjem, v primeru ROTEM-a pa s tkivnim faktorjem ali elagično kislino (odvisno ali gre za oceno ekstrinzične ali intrinzične koagulacijske poti). Nato se glede na vrsto testa vrati bodisi čaša (TEG) ali merilna paličica (ROTEM), medtem pa v čašici nastaja strdek. S strjevanjem krvi se v čašici spreminja viskoznost vzorca, kar vpliva na hitrost vrtenja oz. upor proti vrtenju čašice ali

paličice. Spremembo hitrosti in vzorec spremembe hitrosti vrtenja analizator izmeri in na podlagi meritev izriše graf nastajanja strdka (6,7,8).

Uporaba različnih reagentov omogoča ocenjevanje različnih komponent procesa koagulacije in na podlagi tega tarčno zdravljenje motenj. Kartuše ROTEM analizatorja z različnimi kombinacijami reagentov omogočajo sledeče ocene procesa koagulacije:

EXTEM - aktivacija s tkivnim faktorjem in ocena ekstrinzične poti koagulacije ter polimerizacije fibrina,

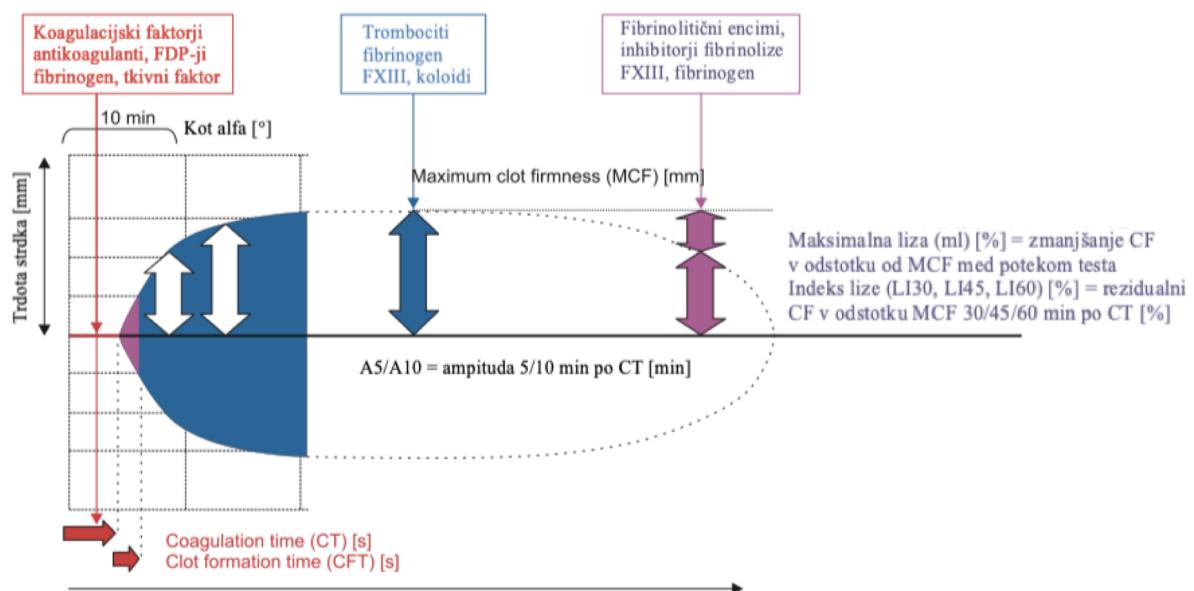
INTEM - aktivacija z elagično kislino in ocena intrinzične poti koagulacije ter polimerizacije fibrina,

FIBTEM - kombinirana aktivacija koagulacijske kaskade s tkivnim faktorjem in trombocitnim inhibitorjem citohalazinom D, kar omogoča oceno količine fibrinogena,

APTEM - aktivacija s tkivnim faktorjem v kombinaciji z aprotininom (inhibitor plazmina) omogoča, ob sočasni uporabi EXTEM-a, oceno stopnje fibrinolize,

HEPTEM - aktivacija z elagično kislino v kombinaciji s heparinazo (inhibitorjem heparina) omogoča, ob sočasni uporabi INTEM-a, oceno učinka heparina v vzorcu.

Ne glede na to, katera kartuša je uporabljen, vidimo v grafičnem izrisu podobo "pecljatega kozarca" (7).



Slika 1: ROTEM izvid oz. temogram, ki prikazuje klinično najpomembnejše parametre. FDP: fibrinski razgradni produkti (7).

Z analizo dobljenega prikaza je moč oceniti:

- **CT** (angl. clotting time) - čas do začetka nastajanja strdka, ki je odvisen predvsem od delovanja faktorjev intrinzične ali ekstrinzične poti koagulacije,
- **CFT** (angl. clot formation time) - čas od začetka nastajanja strdka do dosežene trdnosti strdka z izmerjeno amplitudo 20 mm, kar nudi oceno polimerizacije fibrina ter stabilizacijo strdka s faktorjem VIII in trombociti,
- **Alfa kot** (angl. α -angle) - tangenta na krivuljo strjevanja pri trdnosti strdka z izmerjeno amplitudo 2 mm, iz česar je moč razbrati hitrost nastajanja strdka,
- **A5, A10, A20** - amplitudo krivulje strjevanja po 5, 10 in 20 minutah merijo trdnost strdka, h kateri v največji meri prispevata fibrinogen in trombociti,
- **MCF** (angl. maximal clot firmness) - čas, ko je dosežena največja amplituda tvorjenja strdka; je čas, ki je potreben, da strdek doseže maksimalno trdnost,
- **LI30, LI45, LI60** (angl. Lysis index) - odstotek razgradnje strdka po 30, 45 in 60 minutah v primerjavi z maksimalno trdnostjo strdka (9).

TEG izvid se v samem grafičnem izrisu ne razlikuje bistveno od ROTEM-a, razlikujejo se termini za označevanje specifičnih parametrov nastajanja strdka in referenčne vrednosti.

ROTEM	TEG
Clotting time (CT)	R value (reaction time)
α -angle in clot formation time (CFT)	K value and α angle
Maximum clot firmness (MCF)	Maximum amplitude (MA)
Clot lysis (CL)	Y30

Tabela 1: Korespondenčna terminologija v primeru uporabe TEG

INTERPRETACIJA ROTEM-a

Prva pridobljena vrednost ROTEM-a poda informacijo o hitrosti začetka nastajanja strdka. Ta faza je prikazana na levem linearinem delu grafa (slika 1), z vrednostjo CT. Kljub temu, da je

ta del koagulacijske kaskade zelo kompleksen, je za namen urgentne krvavitve dovolj, da jo zožimo na eno številčno vrednost - CT. Podaljšan CT v INTEM-u lahko zdravimo s transfuzijo plazme, v EXTEM-u pa tudi protrombinskega kompleksa (PCC) (7, 10).

Sekundarno ocenjujemo trdnost nastalega strdka, na katero vplivata dve komponenti; fibrin in trombociti. Strdek je v osnovi sestavljen iz trombocitnega zamaška, ki je okrepljen s prepletenimi polimernimi fibrinskimi verigami. Pomanjkanje fibrina ali trombocitov se bo odražalo v šibkosti strdka. Trdnost ocenjujemo z maksimalno amplitudo v srednjem delu grafa (slika 1), z vrednostjo ki jo angleško imenujemo “maximum clot formation” (MCF). Če je vrednost v mejah normale, težava najverjetneje ni v trdnosti strdka. Če je MCF nizek oz. je strdek prešibek, ti dve komponenti ocenjujemo ločeno. Komponento fibrina ocenjujemo s FIBTEM testom in sicer z amplitudo strdka po petih (A_{5FIB}) ali desetih minutah (A_{10FIB}) oz. z maksimalno amplitudo MCF_{FIB} . Če primanjkuje fibrinogena, opravimo korekcijo fibrinogena, v odmerkih, ki so navedeni v tabeli (1). Če je amplituda krivulje v FIBTEM-u primerna, je celokupna trdnost strdka v EXTEM-u (MCF_{EX}) pa je znižana, lahko predvidimo, da obstaja primanjkljaj trombocitov in jih je potrebno nadomeščati (7,11,12).

Ciljno povečanje FIBTEM A5 (A10) (mm)	Odmerek fibrinogena (mg/kgTT)	Volumen fibrinogenskega koncentrata (ml/kgTT)
2	12,5	0,6 (1g na 80 kg)
4	25	1,2 (2g na 80 kg)
6	37,5	1,9 (3g na 80 kg)
8	50	2,5 (4g na 80 kg)
10	62,5	3,1 (5g na 80kg)
12	75	3,8 (6g na 80 kg)

Tabela 2: FIBTEM vodeno nadomeščanje fibrinogena. TT – telesna teža, A5 in A10 – amplitudi trdnosti strdka po 5 oz. 10 minutah (7).

V nekaterih primerih je prisoten primanjkljaj fibrina in trombocitov. Da lahko zaznamo slednjega, moramo primarno zdraviti primanjkljaj fibrinogena, nato ROTEM test ponoviti in s ponovno oceno ugotavljati primanjkljaj trombocitov (7,13).

Pomanjkanje fibrinogena je velikokrat povezano s podaljšanim CT v EXTEM-u (CT_{EX}). CT_{EX} pa je lahko primerno interpretiran le, če je amplituda strdka v A_{5FIB} oz. A_{10FIB} primerna. To pomeni, da morajo biti rezultati ROTEM-a interpretirani v smiselnem zaporedju (npr. A_{5FIB}

pred CT_{EX}) glede na algoritem, in ne glede na hitrost razpoložljivosti vrednosti (vrednost CT_{EX} bo na voljo pred $A5_{FIB}$). S tem se izognemo potencialni napačni razlagi rezultata. Prav tako pa se lahko koncentracija fibrinogena v primeru hude krvavitve zmanjša, preden je prizadeta tvorba trombina (razen pri krvavitvi v primeru antikoagulantov ali hemofilije) (7,11).

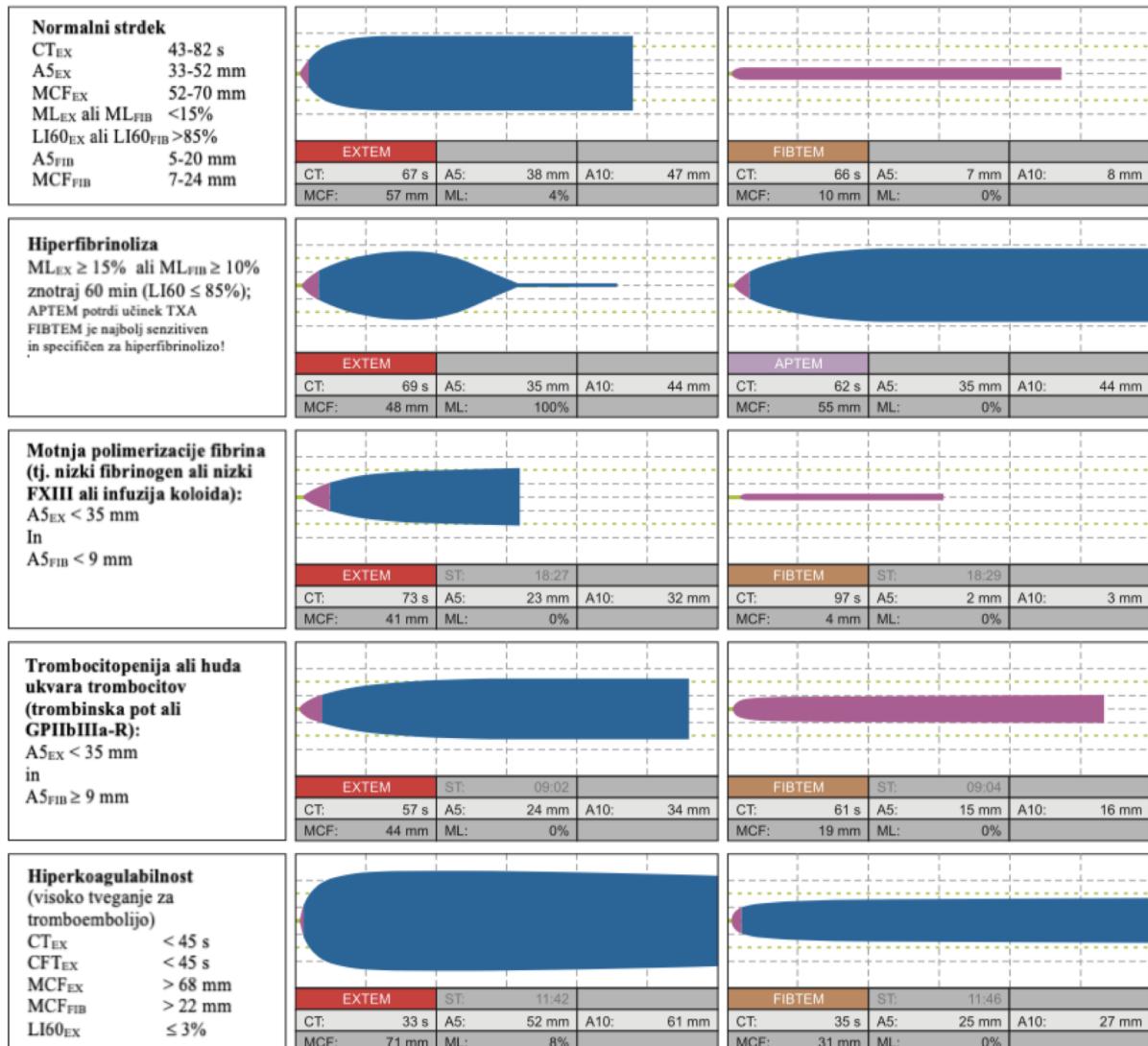
Zadnja pridobljena informacija iz ROTEM-a je ocena vzdržljivosti nastalega strdka oz. ocena hitrosti njegovega raztpljanja, kar imenujemo fibrinoliza. Ocenuje se na desnem delu grafa, kjer se prične amplituda strdka ponovno zmanjševati (slika 1). Za zaznavanje hiperfibrinolize se uporablja indeks lize (angl. lysis index) pri 30 minutah (LI_{30}) (7,13,14).

Del ROTEM izvida je tudi HEPTEM test, s katerim ugotavljamo aktivnost heparina. INTEM in HEPTEM sta v osnovi enaka testa, ki je narejen z ali brez heparinaze. Uporablja se v situacijah, kjer je pacient hepariniziran (npr. na zunajtelesnem krvnem obtoku), kjer nas zanima stopnja preostale koagulopatije, ki jo lahko pričakujemo po nevtralizaciji herapina s protaminom. Pomembno skrajšan CT_{HEP} v primerjavi s CT_{INT} nakazuje še aktivni učinek heparina (tj. CT je skrajšan ob dodatku heparinaze) (7.)

KLINIČNA UPORABA

Krvavitve so pogost zaplet po srčno-žilnih operacijah, zato je uporaba viskoelastičnih testov v teh primerih zelo razširjena in proučevana. Uporaba algoritmov, kjer se glede na izvide viskoelastičnih testov ciljano zdravi koagulopatija, zniža potrebo po transfuzijah takoj eritrocitov kot sveže zamrznjene plazme v primerjavi z empiričnim nadomeščanjem krvnih pripravkov. Namesto omenjenih produktov se za korekcijo koagulopatije uporablja koncentrat fibrinogena, protrombinski kompleks ter koncentrat trombocitov. Izkazalo se je da takšno, ciljno nadomeščanje elementov koagulacije, zmanjša volumen izgube krvi v primerih, ko je potrebna masivna transfuzija. Prav tako je z uporabo določenih ROTEM kartuš možno ocenjevanje rezidualnega učinka heparina ter tako določanje potrebe po protaminu. V primeru večjih poškodb se pogosto razvije TIC, za katero je značilna sistemska antikoagulacija in hiperfibrinoliza, povzročena s poškodbo endotela in aktivacijo proteina C. Ob sočasni izgubi večjega volumna krvi ter nadomeščanja volumna s hladnimi tekočinami in krvnimi derivati, se lahko TIC še dodatno poslabša, saj je nastajanje strdka še dodatno inhibirano zaradi hipotermije in metabolne acidoze. Tako ROTEM kot TEG sta uporabna za zgodnjo diagnostiko TIC, ter zgodnjo prepoznavo hiperfibrinolize. TIC in hiperfibrinoliza ob prihodu v bolnišnico sta povezana z višjo smrtnostjo teh pacientov, v primeru TIC je ta celo 10-krat višja. Uporaba ROTEM in TEG omogočata tudi zanesljivejše predvidevanje potrebe

po masivni transfuziji kot to omogočajo standardni testi koagulacije ali klinična presoja. Enako kot pri kardiokirurškem bolniku pa omogočata zgodnje in tarčno zdravljenje koagulopatije.



Slika 2: Tipični ROTEM izvidi. CT: coagulation time, A5: amplituda trdnosti strdka 5 minut po CT, A10: amplituda trdnosti strdka 10 minut po CT, MCF: maximum clot firmness, ML: maksimalna liza, LI60: index lize 60 min po CT, TXA: traneksamična kislina, FXIII: koagulacijski faktor XIII, GPIIbIIIa-R: GPIIbIIIa-receptor, CFT: clot formation time, PCC: protrombinski kompleks, EX: EXTEM, FIB: FIBTEM, HEP: HEPTEM, IN: INTEM (7).

Poporodna krvavitev je vodilni vzrok smrti mater po porodu. Zaradi potrebe po hitri informaciji o sposobnosti strjevanja krvi in nezanesljivosti standardnih testov koagulacije v primeru masivne poporodne krvavitve, se vse pogosteje uporablja viskoelastični testi. Omogočajo

zgodnjo zaznavo nizkih vrednosti fibrinogena in hiperfibrinolizo, ki sta pogosta pojava ob poporodnih krvavtivah (6,7,9,15-17).

PREDNOSTI, SLABOSTI, OMEJITVE

V primerih masivnih krvavitev je čas bistvenega pomena, s standardnimi testi koagulacije pa so rezultati na voljo šele po 45-60 minutah. Najpomembnejša prednost viskoelastičnih testov je vsekakor kratek čas od odvzema vzorca krvi do dobljenega izvida, ter možnost pogostega ponavljanja testa in ocenjevanja predhodnih ukrepov ter vodenje nadalnjih.

Četudi se za viskoelastične teste uporablja vzorec polne krvi, je pomembno dejstvo, da in vitro ni prisotnosti žilnega endotela. Aktivacija le-tega je pomemben faktor pri razvoju TIC, zato je potrebno laboratorijske teste interpretirati pazljivo. Vedno je potrebno rezultate testov povezati s klinično sliko. ROTEM preiskava se opravi pri 37°C, tako da test ne poda natančne informacije o stanju koagulacije in vivo v primerih hipotermije. Prav tako ni mogoče oceniti ali vpliva na in vivo strjevanje hipokalcemija, saj se vzorcu za potrebe testa doda kalcij (6,15) Pomembna omejitev ROTEM in TEG je tudi, da ne omogočata prepoznavo učinkov antiagregacijskih zdravil ali motenj agregacije (npr. von Willebrandova bolezen). Zato je potrebno v primeru vztrajajoče krvavitve pomisliti na prisotnost omenjenih učinkov in opraviti dodatne specifične preiskave agregacije in po potrebi nadomeščati trombocite.

V ROTEM izvidu vidimo tudi učinek neposredno delujočih peroralnih antikoagulantov (NOAK), vendar je v teh primerih njegova uporaba nejasna, saj rezultati ne sovpadajo s kliničnim učinkom in plazemske koncentracijo inhibitorjev faktorja Xa (npr. rivaroksaban, apiksaban). V primerih uporabe direktnega inhibitorja trombina (tj. dabigatran) bi naj ROTEM-ova CT vrednost korelirala s podaljšanim CT v EXTEM-u in INTEM-u. Z ROTEM-om bomo sicer pravilno identificirali koagulopatijo, povzročeno z DOAC-i, vendar se moramo zavedati, da bodo terapevtski ukrepi, ki so predlagani v opisanih algoritmih, veliko slabše učinkoviti. Pri teh pacientih je izrednega pomena natančna anamneza in aplikacija tarčnega antidota, v kolikor le-ta obstaja (npr. idarucizumab) (18,19)

Za razliko od NOAK-ov pa je z ROTEM preiskavo mogoče zaznati povišane vrednosti INR v primerih uporabe warfarina.

ZAKLJUČEK

Glede na smrtnost in obolenost zaradi masivnih krvavitev ter koagulopatije, ki se v teh primerih razvije, je hitra diagnostika le-te bistvenega pomena za ciljano zdravljenje. V ta namen so bili razviti viskoelastični testi koagulacij kot sta ROTEM in TEG. Na našem področju

je v uporabi predvsem ROTEM, ki omogoča hitro identifikacijo problematike nastajanja strdka, njegove obstojnosti in nato razkroja. Dobljeni rezultati nas usmerijo ali je potrebno nadomeščanje faktorjev koagulacije, fibrinogena, trombocitov ter ali je že razvita hiperfibrinoliza. Dodatno nam omogoča identifikacijo prisotnosti učinka heparina ter usmeri v potencialno prisotnost učinka antikoagulantnih zdravil.

Vse omenjeno nam omogoča ciljano nadomeščanje elementov koagulacije ter tako zmanjšanje potrebe po krvnih derivatih in z njimi povezanimi tveganji.

LITERATURA

1. Lin VS, Sun E, Yau S. Definitions of massive transfusion in adults with critical bleeding: a systematic review. *Crit Care*. 2023;27:265.
2. Shah A, Kerner V, Stanworth J. Major haemorrhage: past, present and future. *Anaesthesia*. 2023;78:93-104.
3. Ho VK, Wong J, Martinez A, et al. Trauma induced coagulopathy: Mechanisms and clinical management. *Ann Acad Med Singap*. 2022;51:40-8.
4. Stephens CT, Gumbert S, Holcomb JB. Trauma-associated bleeding: management of massive transfusion. *Curr Opin Anesthesiol*. 2016;29:250-5
5. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *Am J Hemato*. 2014;89:228-32.
6. Jones CP, Keene DD, Normann GR. Viscoelastic Testing of Coagulation. *Int Anesthesiol Clin*. 2017;55(3):96-108.
7. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, et. al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(4):297-322.
8. Veigas PV, Callum J, Rizoli S. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24(114).
9. Nath SS, Pandey CK, Kumar S. Clinical application of viscoelastic point-of-care tests of coagulation-shifting paradigms. *Ann Card Anaesth*. 2022;25:1-10.
10. Topf HG, Strasser ER, Breuer G, et al. Closing the gap - detection of clinically relevant von Willebrand disease in emergency settings through an improved algorithm based on rotational Thromboelastometry. *BMC Anesthesiol*. 2019 10;19(1):10.
11. Nickson C. Thromboelastogram (TEG) (Internet). Life in the fast lane; 2023 avgust (citirano 3.10.2023). Dostopno na: <https://litfl.com/thromboelastogram-teg/>.
12. Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson PI. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products - A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017; 13;25(1):39.
13. Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2015;19(58):1-228.
14. Sankarankutty A, Nascimento B, Teodoro da Luz L, et al. TEG® and ROTEM® in trauma: similar test but different results? *World J Emerg Surg*. 2012 22;7 Suppl 1(Suppl 1):S3.
15. Schmidt AE, Israel AK, Refaai MA. The Utility of Thromboelastography to Guide Blood Product Transfusion. *Am J Clin Pathol*. 2019;152:407-22.
16. Brill JB, Brenner M, Duchesne J, Roberts D, Ferrada P, Horer T, et. al. The role of TEG and ROTEM in damage control resuscitation. *Shock*;2021;56(1):52-61.
17. Jokinen S, Kuitunen A, Uotila J, Yli-Hankala A. Thrombelastometry-guided treatment algorithm in postpartum haemorrhage: a randomised, controlled pilot trial. *Br J Anaesth*. 2023;130(2):165-74.

18. Yartsev A. Interpretation of abnormal ROTEM data (Internet). Deranged physiology; 2015 september (citrano 3.10.2023). Dostopno na: <https://derangedphysiology.com/main/required-reading/haematology-and-oncology/Chapter%201.2.0.1/interpretation-abnormal-rotem-data>
19. Schmidt DE, Holmström M, Majeed A, Näslin D, Wallén H, Ågren A. Detection of elevated INR by thromboelastometry and thromboelastography in warfarin treated patients and healthy controls. Thromb Res. 2015;135(5):1007-11.

S POŠKODOBO POVZROČENA KOAGULOPATIJA IN UPORABNOST VISOKELASTIČNIH TESTOV PRI POŠKODOVANCIH – ZNANSTVENI PREGLED LITERATURE

**TRAUMA INDUCED COAGULOPATHY AND USEFULNESS OF
VISCOELASTIC TEST IN TRAUMA - STATE OF THE ART**

Andreja Möller Petrun

IZVLEČEK

Vsaka poškodba sproži strjevanje krvi kot obrambni mehanizem telesa. Večje poškodbe povzročijo sistemsko aktivacijo sistema strjevanja krvi in imunskega sistema, ki sta med seboj tesno povezana, in lahko vodijo v različne motnje strjevanja krvi od hipokoagulabilnih do hiperkoagulabilnih. Prednost viskoelastičnih testov je v hitrosti ter v možnosti ocenjevanja posameznih delov koagulacijske kaskade in ustrezeno ciljano nadomeščanje posameznih komponent. Za njihovo pravilno interpretacijo pa je ključnega pomena korelacija s kliničnim stanjem.

Namen tega preglednega znanstvenega članka je povzeti najnovejša dognanja iz literature glede s poškodbo povzročene koagulopatije ter klinične uporabnosti viskoelastičnih testov pri poškodovancih.

Ključne besede: s poškodbo povzročena koagulopatija, hiperfibrinoliza, disfunkcija endotela, viskoelastični testi, masivna krvavitev, masivna transfuzija

ABSTRACT

Activation of the coagulation cascade is a consequence of every traumatic injury as a defense mechanism. Major trauma causes systemic activation of the coagulation system and the immune system as well since both are close related to each other and can lead to various coagulopathies from hypocoagulable to hypercoagulable states. The advantages of viscoelastic tests are the speed, possibility to look at particular parts of the coagulation cascade and to replace the target component. For appropriate interpretation of the test correlation to the clinical picture of the patients is a key factor.

The aim of this scientific review article is a summary of the state of the art regarding trauma induced coagulopathy and clinical usefulness of viscoelastic tests in traumatic injury.

Keywords: trauma induced coagulopathy, hyperfibrinolysis, endothelial dysfunction, viscoelastic test, massive hemorrhage, massive transfusion

UVOD

Poškodbe so kljub velikim napredkom pri razumevanju patofizioloških procesov, ki jih sproži poškodba tkiva, ter izboljšav na področju oskrbe v zadnjih letih še vedno vodilni vzrok smrti in invalidnosti. Nekontrolirana krvavitev je vodilni vzrok smrti tako pri civilnih kot vojnih poškodbah, ki ga je možno preprečiti (1,2). S poškodbo povezane motnje strjevanja krvi so eden od vodilnih dejavnikov tveganja za smrt. Poškodbena koagulopatija je prisotna pri 25-35% hudo poškodovanih (politratmatiziranih) ob prihodu v urgentni center (3). Za to vrsto motenj v strjevanju krvi se v literaturi uporabljam različni izrazi: s poškodbo povzročena koagulopatija (angl. trauma-induced coagulopathy), akutna travmatska koagulopatija (angl. acute traumatic coagulopathy), zgodnja travmatska koagulopatija (angl. early-trauma coagulopathy), akutna koagulopatija travmatskega šoka (angl. acute coagulopathy of trauma shock) (4). Za poenotenje izrazoslovja je leta 2020 Mednarodno združenje za trombozo in hemostazo (angl. International Society for Thrombosis and Haemostasis) določilo izraz s poškodbo povzročena koagulopatija (PPK) – angleško Trauma Induced Coagulopathy (TIC), ki ga bomo uporabljali tudi v tem prispevku (5). Glavno težavo pri poenotenju definicije ter izrazoslovja predstavlja širok klinični spekter motenj strjevanja krvi, ki se pojavljam pri poškodovancih. Motnje strjevanja krvi so lahko hipokoagulabilne ali hiperkogulabilne, tip motnje se tekom obravnave poškodovanca lahko hitro spreminja. Tip motnje strjevanja krvi je namreč odvisen od vrste ter obsežnosti poškodbe, časa od začetka poškodbe do prvih terapevtskih ukrepov, vrste terapevtskih ukrepov, razvoja šokovnega stanja ipd (6,7).

Namen tega preglednega znanstvenega članka je povzeti najnovejša dognanja na področju s poškodbo povzročene koagulopatije ter uporabnosti viskoelatičnih testov pri oceni PPK in nadomeščanju ustreznih krvnih pripravkov.

PATOFIZIOLOGIJA S POŠKODOBO POVZROČENE KOAGULOPATIJE

S poškodbo povzročena koagulopatija (PPK) nastane kot posledica skupka različnih vzrokov, ki se med seboj kompleksno prepletajo in lahko v nepopravljivo fulminantno motnjo strjevanja krvi, ki se klinično kaže kot diseminirana intravskularna koagulacija (DIK) (6). Poškodovanci s PPK imajo 10-krat večjo smrtnost v primerjavi s poškodovanci brez nje (8). Na fenotip in potek PPK vplivajo karakteristike poškodbe, karakteristike bolnika ter način in

hitrost začetne oskrbe (resuscitacije) (5). Pri tem pomembno vlogo igrajo obseg poškodbe, področje poškodbe telesa (tip poškodovanega tkiva, možen dodaten neugoden vpliv na strjevanje krvi zaradi poškodbe možganov), mehanizem poškodbe (penetrantna, topa, obsežnost krvavitve), stopnja hemoragičnega šoka ter čas, ki je pretekel od nastanka poškodbe. Na PPK prav tako pomembno vplivajo bolnikovi dejavniki, ki so prisotni že pred poškodbo in nanje največkrat ne moremo vplivati: starost, spol, prirojene ter pridobljene motnje strjevanja krvi (antiagregacijska in antikoagulatna terapija), pridružene bolezni (predvsem srčnožilne), prisotnost toksinov (npr. alkohol). Dejavniki, na katere imamo največ vpliva, so povezani s strategijo resuscitacije: kirurška oskrba (obseg in čas, patofiziološko gre za dodatno poškodbo tkiva), vrsta uporabljenih tekočin, vazopresorjev, krvnih komponent in uporaba traneksaminske kisline ter uporaba antidotov za antikoagulacijska zdravila. Čeprav natančen patofiziološki mehanizem nastanka PPK še vedno ni znan, k PPK prispevajo:

- sistemski endoteliopatija - uničenje endoteljskega glikokaliksa ter sproščanje s trombinom bogatih mikropartiklov iz poškodovanega tkiva, še posebej iz poškodovanega možganskega tkiva - kot posledica poškodbe tkiva, ishemije ter terapevtskih ukrepov med začetno stabilizacijo
- sistemski vnetni odgovor (angl. systemic inflammatory response syndrome, SIRS) kot posledica same poškodbe.

S poškodbo povezani molekularni vzorci (angl. damage-associated molecular patterns, DAMPs) namreč akutivirajo vnetni odgovor ter dodatno sistem strjevanja krvi (5,9-11). Sistem strjevanja krvi in imunski sistem sta namreč tesno funkcionalno povezana med seboj, saj razvojno najverjetnejše izhajata iz istega sistema (12). Posledično pride do aktivacije ter disfunkcije trombocitov, neuravnane aktivacije faktorjev strjevanja krvi (predvsem trombina in aktiviranega proteina C) ter spremenjene fibrinolize (sproščanje tkivnega aktivatorja plazminogena (t-PA) in/ali njegovega inhibitorja – plazminogen-aktivator inhibitorja 1 (PAI-1)) (5).

PPK lahko razdelimo na primarno in sekundarno. Primarna PPK je endogena motnja strjevanja krvi povzročena s samo poškodbo tkiva ter aktivacijo prirojenega vnetnega odgovora na poškodbo in šokovno stanje (13). Sekundarna PPK je posledica anemije, dilucije, hipotermije in acidoze ter še dodatno poslabša primarno PPK (14). PPK lahko razdelimo tudi na zgodnjo in pozno (5). Največ poškodovancev umre v prvih treh urah (1), ko se primarni PPK glede na obsežnost poškodbe tkiva in krvavitve ter terapevtskih ukrepov v različnem obsegu pridruži sekundarna PPK (5). Zato je pri prečevanju smrtnosti ključnega pomena zgodnja resuscitacija.

Pozna PPK se razvija ure po poškodbi, običajno med ali po kirurški oskrbi, ko je v ospredju sekundarna PPK, ki lahko vzdržuje in poslabšuje motnje strjevanja krvi. V tej fazi je pomembno prepoznavanje motenj strjevanja krvi ter ustrezno biokemično ukrepanje (5). Ker sama resuscitacija preko dodatne kirurške poškodbe, dilucije faktorjev strjevanja krvi zaradi nadomeščanja tekočin, reperfuzije in nadomeščanja krvnih pripravkov dodatno vpliva na vnetni sistem in sistem strjevanja krvi, lahko igrajo terapevtske odločitve ključno vlogo pri razvoju zgodnjih in poznih motenj strjevanja krvi, razvoju disfunkcije organskih sistemov, poznih zapletov ter smrtnosti (5).

Vsaka (tudi majhna) poškodba sproži kompleksen mehanizem strjevanja krvi, pri katerem se v normalnih pogojih uravnovesita hemostaza in fibrinoliza (4). Tako ravnovesje preprečuje nekontrolirano krvavitev iz poškodovanega tkiva na eni strani in prekomerno nastajanje strdkov ter posledično ishemijo tkiva na drugi strani. Pri obsežnejših poškodbah omenjeno ravnovesje v grobem rušijo trije mehanizmi, poznani pod imenom Virchow-ova ali »smrtna« triada:

- metabona acidoza (laktatna acidoza zaradi poškodbe tkiva in ishemije),
- hipotermija
- PPK. PPK se pojavi bistveno bolj zgodaj, kot se lahko v polni meri razvije Virchow-ova triada. Glavni mehanizmi, ki povzročajo PPK ter hkrati pospešujejo začarani krog, so obsežna poškodba tkiv (s pripadajočo lokalno in sistemsko poškodbo žilnega endotelija), krvavitev, ki vodi v hipovolemični šok s posledično hipoksijo tkiv, SIRS, motnje v funkciji trombocitov, motnje v koagulacijski kaskadi ter motnje fibrinolize (4,5).

Pri večjih poškodbah se lahko razvije hipokoagulabilna ali hiperkoagulabilna PPK. Tekom obravnave poškodovanca se lahko en tip prelevi v drugega, spremembe pa se lahko zgodijo v nekaj minutah, urah ali celo dneh (5,15). Pri hipokoagulabilnem tipu PPK najverjetneje k motnji strjevanja krvi prispevajo poškodba endotelija in posledična motena funkcija le-tega, okrnjeno nastajanje trombina, okrnjena funkcija trombocitov, pomanjkanje fibrina in/ali strukturno in funkcijsko pomanjkljiv fibrinogen ter povečana fibrinoliza. K hiperkoagulabilnemu tipu PPK pa najverjetneje prispevajo poškodba endotelija, prekomerno nastajanje trombina, prekomerna aktivnost trombocitov ter posledično njihovo izčrpanje, prekomerno nastajanje fibrinogena ter motena fibrinoliza (5).

LABORATORIJSKI TESTI ZA POTRDITEV TER PROGNOZO PPK

Ne glede na to, katerih laboratorijskih testov za oceno motenj strjevanja krvi se poslužimo, je potrebno rezultate testov vedno interpretirati v skladu s klinično sliko ter preveriti ali ni morda med odvzemom krvi in testiranjem prišlo do tehničnih napak! Trenutno še vedno ni na voljo enoznačnega laboratorijskega testa, s katerim bi lahko zagotovo potrdili PPK. Delno je za to kriv širok spekter možnih fenotipov PPK, ki se raztezajo od hiperkoagulabilnega stanja do hipokoagulabilnega stanja ter vse do nepopravljive DIK. Po priporočilih iz literature se je tradicionalno smatralo, da gre pri masivni krvavitvi za moteno strjevanje krvi, če so bili standardni testi strjevanja krvi (protrombinski čas, parcialni tromboplastinski čas) podaljšani za 1,5-krat ali več, kjub temu da za to ni trdnih znanstvenih dokazov. Priporočila glede nadomeščanja ustreznih krvnih komponent v tem primeru pa imajo širok razpon: od nadomeščanja sveže zmrznjene plazme, do nadomeščanja koncentratov s faktorji strjevanja krvi (protrombinski kompleks, fakotr VII). Ker omenjeni pripravki neredko povzročajo tudi resne neželene učinke (alergična reakcija, tromboze), je odločitev za uporabo določenega pripravka potrebno zelo dobro pretehtati (16). Pri politravmatiziranih in šokiranih bolnikih je v literaturi sicer največ podatkov za mednarodno normalizirano razmerje (angl. international normalized ratio (INR)). Povečana vrednost INR ($>1,5$) je namreč najboljši prognostični dejavnik smrtnosti, 30-dnevnega preživetja ter dolžine obravnave v enoti intenzivne terapije (EIT) (5,17). Ni pa jasno, ali so 1,5.krat povečane vrednosti standardnih testov strjevanja krvi bile povezane s stopnjo krvavitve in povečano potrebo po masivni transfuziji. PČ in APTČ, ki sta podaljšana za 1,5-krat ali več, namreč nista pomembno povezana s klinično pomembno krvavitvijo . Tudi pri presežku baz $> - 6$ se priporoča nadzor strjevanja krvi ter iskanje okultnih krvavitev, saj gre za znak slabe kompenzacije laktatne acidoze kot posledice krvavitve in ishemije (13). Glavne pomanjkljivosti standardnih koagulacijskih testov so (16, 18-20):

- kri je za testiranje potrebno ogreti na 37 stopinj C, s čimer se izniči vpliv hipotermije, ki je praviloma prisotna pri hudo poškodovanih in ima negativni vpliv na strjevanje krvi
- standardni testi so bili narejeni za spremljenje učinkovitosti antikoagulantnih zdravil (antagonistov vitamina K in heparina) in ne ustreznosti strjevanja krvi ob poškodbi
- čas od odvzema krvi do rezultatov je povprečno 60-90 min, v tem času pa se razmere pri hudo poškodovanem zaradi krvavitve same ter resuscitacije lahko že bistveno spremenijo, zato nam rezultati ne morejo biti v pomoč pri kliničnem odločanju.

V zadnjih letih na pomenu vse bolj pridobivajo viskoelastični testi (rotacijska trombelastografija), katerih glavna prednost je hitrost analize ter neke vrste in-vivo pogoji testiranja strjevanja krvi (8, 21-25). Na tržišču sta dve v osnovi podobni različici: TEG in ROTEM, uporaba prvega je bolj razširjena v Severni Ameriki, medtem ko se ROTEM bolj uporablja v Evropi. Nadomeščanje krvnih komponent pri krvavitvi zaradi poškodbe, ki temelji na rezultatih viskoelastičnih testov, je temelj tako imenovane skrbi za bolnikovo kri (angl. patient blood management) (26). Glavni namen zdravljenja krvavitve pa je preprečevanje masivne krvavitve ter masivne transfuzije krvnih komponent, ki je povezana s povečano obolenostjo in smrtnostjo (27,28). Motnje fibrinolize so povezane z negativnim kliničnim izhodom politravmatiziranih (29). Prav tako s protokoli vodeno nadomeščanje krvnih komponent pri masivni krvavitvi v fiksni razmerju posameznih krvnih komponent ne pripomore k ustavitevi krvavitve, zmanjšanju motenj strjevanja krvi ali zmanjšanju umrljivosti, ampak si z njim le kupujemo čas (30). Obstajajo dokazi o tem, da nadomeščanje krvnih komponent, ki temelji na ROTEM, celo zmanjšajo umrljivost pri poškodovancih (21,24). Po drugi strani pa večja randomizirana multicentrična raziskava ITACTIC ni pokazala razlike v kliničnem izhodu med protokolom, ki je temeljal na viskoelastičnih testih, in protokolom, ki je temeljal na standardnih koagulacijskih testih (31). Dve tretjini s transfuzijo povezanih smrtnih primerov je povezanih s (32):

- s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (angl. transfusion-related acute lung injury, TRALI),
- s transfuzijo povezano volumsko preobremenitvijo (angl. transfusion-associated circulatory overload , TACO),
- s transfuzijo povezana imunomodulacijo (angl. transfusion-related immunomodulation, TRIM), ki zveča možnost nastanka bolnišničnih okužb.

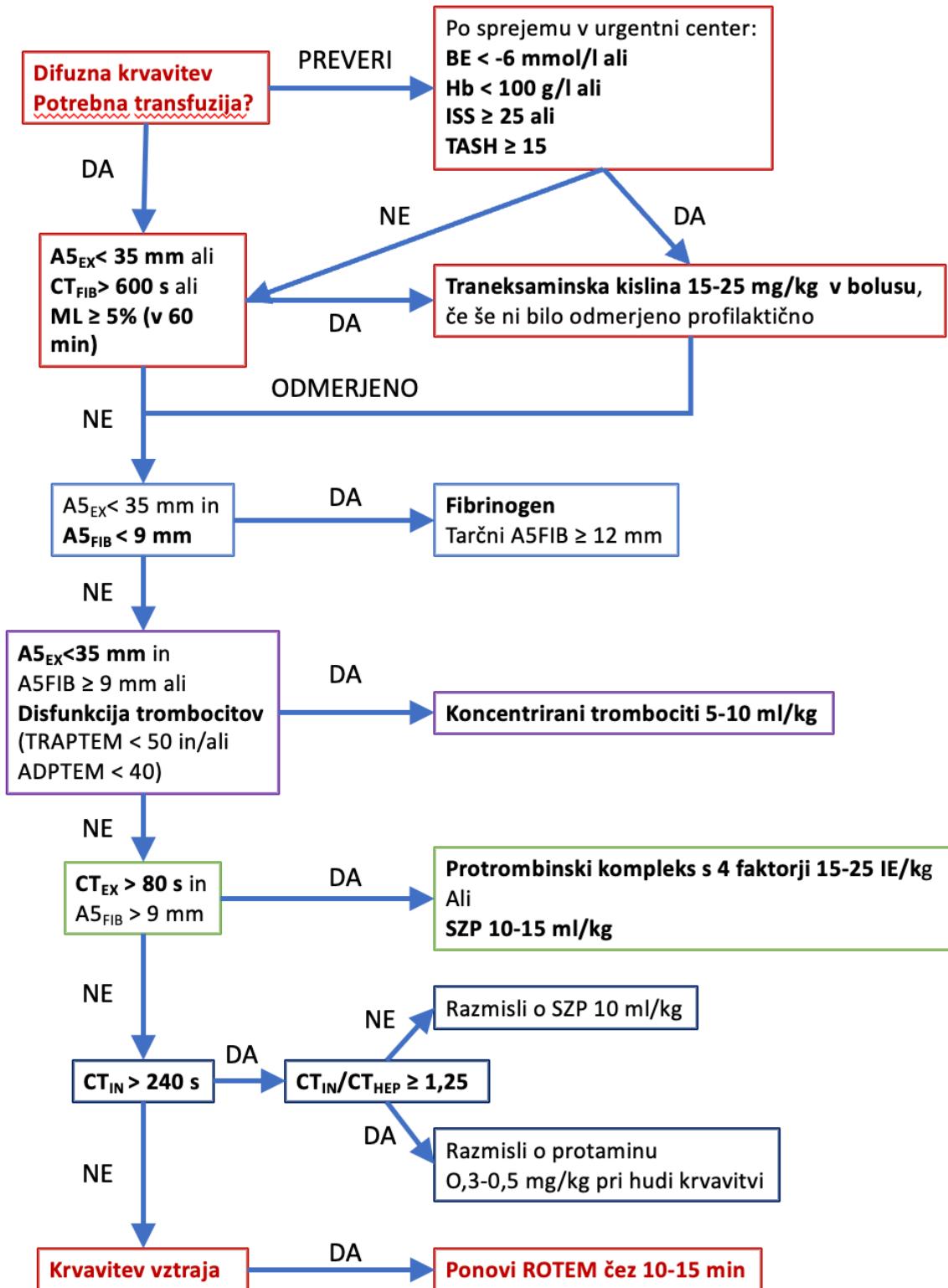
Ena od prednosti rotacijske trombelastografije (ROTEM) je, da imamo prve rezultate, ki nam pomagajo pri kliničnih odločitvah že po 10-15 minutah po odvzemu krvi. Tako nam CT (angl. clotting time- CT) pove, ali gre za pomanjkanje faktorjev strjevanja krvi. A5 (amplituda čvrstosti strdka 5 minut po CT) ter A10 (amplituda čvrstosti strdka 10 minut po CT) pa sta povedna za čvrstoto strdka, saj dobro korelirata z maksimalno čvrstostjo strdka (angl. maximal clot firmness – MCF), koncentracijo fibrinogena v plazmi ter številom trombocitov (27). Prav tako protokol nadomeščanja krvnih komponent pri krvavitvi, ki temelji na ROTEM-u, omogoča individualno prilagojeno ter bolj precizno nadomeščanje posameznih komponent.

Glavni namen takega protokola je (27):

- nadomeščanje ustrezone krvne komponente,
- izbira ustreznega odmerka, krvne komponente
- nadomeščanje krvnih komponent ob pravem času po principu: najprej zdravi tisto, kar najprej ubija
- nadomeščanje krvnih komponent v ustreznem vrstnem redu.

Ob tem pa ne smemo pozabiti, da je prvi korak interpretacije rezultatov ROTEM analize prisotnost klinično pomembne krvavitve!

Referenčne vrednosti za posamezne ROTEM parametre so bile sicer na populacijskih raziskavah določene za različne vrste starostnih skupin od novorojenčkov do starostnikov, rasnih skupin ter nosečnic, vendar se je potrebno zavedati, da so vrednosti orientacijske in da jih ne moremo uporabljati za napovedovanje možnosti krvavitve ali potrebe po nadomeščanju krvnih komponent (27). Pri nadomeščanju posameznih krvnih komponent so nam v pomoč tako imenovane cut-off vrednosti, ki so navedene v posameznem ROTEM algoritmu, prilagojenemu določeni klinični situaciji (npr. poškodbe), in so bile določene v specifičnih populacijskih raziskavah na podlagi ROC krivulj (angl. receiver operating characteristics – ROC) ali multivariatnih regresijskih analiz (33-35).



Slika 1: Algoritem interpretacije rezultatov ROTEM-a ter ustreznega ukrepanja (27).

Osnovna pravila, ki jih moramo upoštevati pri uporabi algoritma za nadomeščanje krvnih komponent, ki temelji na ROTEM analizi, so (27):

- izogibanje nepotrebnim hemostatskim intervencijam ali transfuzijam krvnih pripravkov,
- z rezultati ROTEM analize lahko odgovorimo na vprašanje: »Zakaj bolnik krvavi?« in NE na vprašanje: »Ali bo bolnik krvavel?«,
- ROTEM algoritem uporabimo le, če gre za difuzno krvavitev, povzročeno z motnjo strjevanja krvi ali poškodbo mikrocirkulacije in obstaja potreba po transfuziji,
- v izogib trombotičnim dogodkov NE zdravimo patoloških laboratorijskih vrednosti v odsotnosti krvavitve,
- uporaba visoke negativne napovedne vrednosti ROTEM koagulacijskih testov (90%–97%) in ROTEM testov za določanje funkcije trombocitov (80%–95%),
- če so tako testi strjevanja krvi kot testi funkcije trombocitov normalni, je treba posumiti na kirurško krvavitev,
- upoštevanje omejitev posameznega viskoelastičnega testa.

Algoritem interpretacije posameznih testov ROTEM ter nadomeščanja ustreznih krvnih komponent pri poškodovancih je predstavljen na Sliki 1, ki je povzeta po Görlingerju in sod (27).

Pri poškodovancih je najbolj senzitiven test za odkrivanje fibrinolize FIBTEM (36). Hkrati pa z $A5_{FIB} < 8$ mm in $A10_{FIB} \leq 4$ mm lahko napovemo potrebo po masivni transfuziji (33). Pomanjkanje fibrinogena je ključen dejavnik tveganja za moteno strjevanje krvi pri poškodbah (34,37). Davenport in sod. so dokazali, da je $A5_{EX} \leq 35$ mm dober pokazatelj akutne motnje strjevanja krvi pri poškodovancih in napovedni dejavnik za potrebo po masivni transfuziji (38). Tako je $A5_{EX} \leq 35$ mm merilo za aktivacijo protokola masivne transfuzije ter po drugi strani $A5_{EX} > 35$ mm prekinitve masivnega nadomeščanja krvnih pripravkov (39,40). O motenem nastajanju trombina moramo razmišljati pri $CT_{EX} > 80$ s and $A5_{FIB} \geq 9$ mm, omenjeni vrednosti sta tudi meji, pri katerih začnemo nadomeščati protrombinski kompleks, saj je uporaba le-tega bistveno bolj učinkovita v primerjavi s svežo zmrznjeno plazmo, čeprav je pri določenih bolnikih smiselno tudi nadomeščanje sveže zmrznjene plazme (41,42).

ZAKLJUČEK

S poškodbo povzročena koagulopatija je lahko huda motnja strjevanja krvi z različnimi karakteristikami, ki se lahko tekom obravnave krvavečega poškodovanca zvezno spreminja.

Ne(pravočasno)zdravljenja vodi v zaplete ter visoko smrtnost. Za potrjevanje koagulopatije standardni testi koagulacije zaradi dolgotrajnosti postopka ter neustreznosti metod za ugotavljanje normalne koagulacije niso primerni, lahko pa z njimi napovedujemo prognozo. Več obetajo viskoelastični testi, s katerimi hitro pridemo do potrditve/izključitve motene koagulacije, na podlagi česar lahko ciljano nadomeščamo posamezne komponente. Viskoelastične teste je vedno potrebno interpretirati v skladu s klinično sliko ter se zavedati vseh njihovih omejitev.

LITERATURA

1. Tisherman SA, Schmicker RH, Brasel KJ, Bulger EM, Kerby JD, Minei JP, u. a. Detailed description of all deaths in both the shock and traumatic brain injury hypertonic saline trials of the Resuscitation Outcomes Consortium. *Ann Surg.* März 2015;261(3):586–90.
2. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, Cantrell J, Tops T, Uribe P, u. a. Death on the battlefield (2001–2011): implications for the future of combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg.* Dezember 2012;73(6 Suppl 5):S431-437.
3. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, u. a. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury.* März 2007;38(3):298–304.
4. Zanza C, Romenskaya T, Racca F, Rocca E, Piccolella F, Piccioni A, u. a. Severe Trauma-Induced Coagulopathy: Molecular Mechanisms Underlying Critical Illness. *Int J Mol Sci.* Januar 2023;24(8):7118.
5. Moore HB, Gando S, Iba T, Kim PY, Yeh CH, Brohi K, u. a. Defining trauma-induced coagulopathy with respect to future implications for patient management: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020;18(3):740–7.
6. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J Thromb Haemost JTH.* Juni 2019;17(6):852–62.
7. Johansson PI, Ostrowski SR. Acute coagulopathy of trauma: balancing progressive catecholamine induced endothelial activation and damage by fluid phase anticoagulation. *Med Hypotheses.* Dezember 2010;75(6):564–7.
8. Brill JB, Brenner M, Duchesne J, Roberts D, Ferrada P, Horer T, u. a. The Role of TEG and ROTEM in Damage Control Resuscitation. *Shock Augusta Ga.* 1. Dezember 2021;56(1S):52–61.
9. Matsumoto H, Annen S, Mukai N, Ohshita M, Murata S, Harima Y, u. a. Circulating Syndecan-1 Levels Are Associated with Chronological Coagulofibrinolytic Responses and the Development of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) after Trauma: A Retrospective Observational Study. *J Clin Med.* 29. Juni 2023;12(13):4386.
10. Matijevic N, Wang YWW, Wade CE, Holcomb JB, Cotton BA, Schreiber MA, u. a. Cellular microparticle and thrombogram phenotypes in the Prospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion (PROMMTT) Study: correlation with coagulopathy. *Thromb Res.* September 2014;134(3):652–8.
11. Nekludov M, Mobarrez F, Gryth D, Bellander BM, Wallen H. Formation of microparticles in the injured brain of patients with severe isolated traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 1. Dezember 2014;31(23):1927–33.
12. Arneth B. Coevolution of the coagulation and immune systems. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al.* Februar 2019;68(2):117–23.
13. Simmons JW, Powell MF. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *Br J Anaesth.* Dezember 2016;117(suppl 3):iii31–43.

14. Gando S, Hayakawa M. Pathophysiology of Trauma-Induced Coagulopathy and Management of Critical Bleeding Requiring Massive Transfusion. *Semin Thromb Hemost.* März 2016;42(2):155–65.
15. Savioli G, Ceresa IF, Macedonio S, Gerosa S, Belliato M, Luzzi S, u. a. Major Trauma in Elderly Patients: Worse Mortality and Outcomes in an Italian Trauma Center. *J Emerg Trauma Shock.* 2021;14(2):98–103.
16. Haas T, Fries D, Tanaka KA, Asmis L, Curry NS, Schöchl H. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth.* 1. Februar 2015;114(2):217–24.
17. Peltan ID, Vande Vusse LK, Maier RV, Watkins TR. An International Normalized Ratio-Based Definition of Acute Traumatic Coagulopathy Is Associated With Mortality, Venous Thromboembolism, and Multiple Organ Failure After Injury. *Crit Care Med.* Juli 2015;43(7):1429–38.
18. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fléron MH, Leroux G, Samama CM. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost.* Februar 2009;101(2):394–401.
19. Sachs UJ. Pitfalls in Coagulation Testing. *Hämostaseologie.* Februar 2023;43(01):060–6.
20. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to Interpret and Pursue an Abnormal Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, and Bleeding Time in Adults. *Mayo Clin Proc.* 1. Juli 2007;82(7):864–73.
21. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB. Management of Trauma-Induced Coagulopathy with Thrombelastography. *Crit Care Clin.* Januar 2017;33(1):119–34.
22. Veigas PV, Callum J, Rizoli S, Nascimento B, da Luz LT. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 3. Oktober 2016;24(1):114.
23. Salehi M, Bola R, de Jong N, Shih AW, Garraway N, Dawe P. Guided blood transfusion of trauma patients with rotational thromboelastometry: a single-center cohort study. *World J Emerg Surg.* 1. Juli 2023;18(1):40.
24. Riehl K, Lefering R, Maegele M, Caspers M, Migliorini F, Schenker H, u. a. Is ROTEM Diagnostic in Trauma Care Associated with Lower Mortality Rates in Bleeding Patients?—A Retrospective Analysis of 7461 Patients Derived from the TraumaRegister DGU®. *J Clin Med.* Januar 2022;11(20):6150.
25. Wake E, Walters K, Winearls J, Marshall AP. Implementing and sustaining Point of Care ROTEM® into a trauma activation protocol for the management of patients with traumatic injury: A mixed-methods study. *Aust Crit Care.* 1. Mai 2023;36(3):336–44.
26. Zacharowski K, Spahn DR. Patient blood management equals patient safety. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* Juni 2016;30(2):159–69.
27. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud ÁAP, u. a. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol.* 1. August 2019;72(4):297–322.
28. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, u. a. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 27. März 2019;23:98.
29. Shimono K, Ito T, Kamikokuryo C, Niijima S, Yamada S, Onishi H, u. a. Damage-associated molecular patterns and fibrinolysis perturbation are associated with lethal outcomes in traumatic injury. *Thromb J.* 6. September 2023;21(1):91.
30. Winearls J, Reade M, Miles H, Bulmer A, Campbell D, Görlinger K, u. a. Targeted Coagulation Management in Severe Trauma: The Controversies and the Evidence. *Anesth Analg.* Oktober 2016;123(4):910–24.
31. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, Juffermans NP, Curry N, Maegele M, u. a. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med.* 1. Januar 2021;47(1):49–59.

32. Khan S, Brohi K, Chana M, Raza I, Stanworth S, Gaarder C, u. a. Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* März 2014;76(3):561–7; discussion 567-568.
33. Schöchl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, u. a. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(6):R265.
34. Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, Brohi K, Johansson PI, Goslings JC, u. a. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. *Crit Care Lond Engl.* 23. März 2015;19(1):97.
35. Bugaev N, Como JJ, Golani G, Freeman JJ, Sawhney JS, Vatsas CJ, u. a. Thromboelastography and rotational thromboelastometry in bleeding patients with coagulopathy: Practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* Dezember 2020;89(6):999–1017.
36. Harr JN, Moore EE, Chin TL, Chapman MP, Ghasabyan A, Stringham JR, u. a. Viscoelastic hemostatic fibrinogen assays detect fibrinolysis early. *Eur J Trauma Emerg Surg Off Publ Eur Trauma Soc.* Februar 2015;41(1):49–56.
37. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, Brohi K, Cohen MJ, Johansson PI, u. a. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. *Crit Care.* 2014;18(2):R52.
38. Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, u. a. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med.* Dezember 2011;39(12):2652–8.
39. Wanderer JP, Nathan N. Massive Transfusion Protocols: When to Turn On, and Off, the Fire Hose. *Anesth Analg.* Dezember 2017;125(6):1827.
40. Foster JC, Sappenfield JW, Smith RS, Kiley SP. Initiation and Termination of Massive Transfusion Protocols: Current Strategies and Future Prospects. *Anesth Analg.* Dezember 2017;125(6):2045–55.
41. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, u. a. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol.* Juni 2017;4(6):e258–71.
42. Grottke O, Rossaint R. Coagulation factor concentrates and point-of-care coagulation monitoring: both might be essential for optimal treatment of trauma-induced coagulopathy. *Lancet Haematol.* Juni 2017;4(6):e246–7.

UPORABA VISKOELASTIČNIH TESTOV V SRČNO-ŽILNI KIRURGIJI

VISCOELASTIC TESTS IN CARDIOVASCULAR SURGERY

Vesna Sok

IZVLEČEK

Krvavitve so pogost zaplet v srčno-žilni kirurgiji in povzročajo povečanje obolenosti in umrljivosti pri bolnikih po posegih. Vzrok za krvavitev je največkrat večfaktorski v etiologiji, vključno z učinki zunajtelesnega krvnega obtoka, zdravil, ki jih bolnik prejema, in vaskularne narave same operacije. Viskoelastični testi omogočajo hitrejšo oceno koagulacije v primerjavi s klasičnimi testi strjevanja krvi, kar omogoča hitro izvajanje ciljne terapije. Zlasti so uporabni pri ocenjevanju zaostale heparinizacije in ravni fibrinogena. Hkrati omogočajo tudi oceno učinkov antiagregacijskih sredstev na delovanje trombocitov. Zaradi teh lastnosti je priporočena njihova uporaba v srčno-žilni kirurgiji, saj so številne študije pokazale zmanjšanje potreb po transfuziji krvnih derivatov in nižjo incidenco krvavitev po posegih, kar je bila posledica uporabe protokolov nadomeščanja krvnih derivatov na podlagi uporabe viskoelastičnih testov.

Ključne besede: srčna kirurgija, viskoelastični testi, krvavitev, zunajtelesni krvni obtok

ABSTRACT

Bleeding is a frequent complication in cardiac surgery and causes an increase in morbidity and mortality when performed after interventions. The cause of bleeding is most often multifactorial in etiology, including the effects of extracorporeal circulation, medication the patient is receiving, and the vascular nature of the same operation. Viscoelastic tests should achieve a faster assessment of coagulation compared to classic blood coagulation tests, which allows rapid implementation of targeted therapy. They are particularly useful in assessing residual heparinization and fibrinogen levels. It also uses an assessment of the effects of antiplatelet agents on platelet function. Due to these properties, their use in cardiac surgery is recommended, as the following studies have shown reduced consumption of blood products after transfusion and a lower incidence of bleeding after interventions, which was the result of the use of blood product replacement protocols based on the use of viscoelastic tests.

Key words: cardiac surgery; viscoelastic test; bleeding, cardio-pulmonary bypass

UVOD

Večja krvavitev je pogost zaplet v kardiokirurgiji, pri čemer je incidenca pri bolnikih, ki potrebujejo operacijo srca in hkrati zunajtelesni krvni obtok, med 3 in 11%. (1-3). Vzroki za krvavitev so številni: učinki zdravil, kirurški zapleti in perioperativna koagulopatija. Krvavitve med in po operaciji srca vodijo do anemije, povečane uporabe alogenih krvnih pripravkov, tamponade osrčnika, ponovne kirurške eksploracije in celo smrti.

Potreba po transfuziji krvnih pripravkov v kardiokirurgiji se med različnimi kirurškimi centri razlikuje, povprečna stopnja transfuzije koncentriranih eritrocitov je pri 45 % bolnikov, v nekaterih ustanovah celo do 95 % bolnikov prejme krvne pripravke (4). V številnih študijah je bila transfuzija krvnih pripravkov povezana s povečano obolenostjo in umrljivostjo, povečano stopnjo potrebe po nadomestnem ledvičnem zdravljenju in višjimi stroški zdravljenja (5). Medtem ko se je varnost transfuzije krvnih pripravkov v zadnjih 30 letih povečala, ostajajo drugi zapleti, vključno s transfuzijo povezana akutna poškodba pljuč in s transfuzijo povezana preobremenitev krvnega obtoka.

Nezdravljeni krvavitev lahko povzroči nadaljnje poslabšanje hemostatskega sistema in s tem dodatne motnje v strjevanju krvi. Do 5 % vseh kardiokirurških bolnikov potrebuje nujno ponovno operacijo zaradi krvavitve v neposrednem pooperativnem obdobju, kar je povezano z višjo obolenostjo, smrtnostjo in odpovedjo ledvic pri le-teh bolnikih (6).

Viskoelastični testi (VET) imajo pri srčnih operacijah ključno vlogo pri spremljanju in vodenju koagulacije, zmanjšanju tveganja za krvavitev ter zagotavljanju boljše varnosti in rezultatov za paciente. S svojo sposobnostjo ponujanja natančnih informacij v realnem času so neprecenljiv instrument pri tej zahtevni vrsti kirurgije.

MOTNJE STRJEVANJA KRVI V SRČNI KIRURGIJI

Krvavitve v perioperativnem obdobju pri kardiokirurgiji na splošno delimo na kirurške in koagulopatske. Eden glavnih izzivov je razločiti, kateri od teh je prevladujoči vzrok, in se odločiti, ali bolnik potrebuje ponovno kirurško poseganje. Tudi ob izoliranem kirurškem vzroku v začetnem stanju lahko nadaljnja večja izguba krvi posledično privede do dodatnega poglabljanja motenj strjevanja krvi.

Koagulopatija v kardiokirurgiji ima različne vzroke. Lahko je povezano s predoperativnimi dejavniki tveganja, vključno z uporabo antikoagulantov in antiagregacijskih zdravil, ali z

dednimi motnjami strjevanja krvi. Pridobljene motnje vključujejo pomanjkanje vitamina K, bolezni jeter in diseminirano intravaskularno koagulacijo. Trombocitopenija prizadene do 55 % bolnikov s končno ledvično insuficienco, ki je pogostejša pri kardiokirurški populaciji. Številni bolniki, ki potrebujejo srčno operacijo, prejemajo antiagregacijska zdravila za preprečevanje tromboze venčnih arterij in/ali žilnih opornic: acetilsalicilna kislina, antagonisti receptorjev P2Y12 (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) in zaviralci glikoproteina IIb-IIIa (abciksimab, eptifibatid, tirofiban). Določena populacija bolnikov prejema tudi antikoagulacijsko terapijo (varfarin ali nove peroralne antikoagulantne – NOAC) v sklopu preprečitve ali zdravljenja venske trombembolije, atrijske fibrilacije, zapletov umetnih srčnih zaklopk in akutnega koronarnega sindroma. V nekaterih primerih teh zdravil ni mogoče ukiniti pred operacijo, kar vodi do povečanega tveganja za krvavitev v perioperativnem obdobju. Intraoperativni dejavniki, ki vplivajo na motnje strjevanja krvi v kardiokirurgiji, so v glavnem posledica učinkov zunajtelesnega krvnega obtoka (ZTKO), povečujejo se z dolžino obdobja ZTKO in temperaturo, na katero ohlajamo bolnika. Vključujejo hemodilucijo, aktivacijo in porabo koagulacijskih faktorjev in trombocitov, dajanje heparina, hipotermijo, hipokalcemijo, presnovno acidozo in čezmerno fibrinolizo (7). Heparin se običajno uporablja za preprečevanje nastajanja strdkov v ZTKO. Nepopolna nevtralizacija učinka heparina s protaminom po koncu ZTKO in pojav heparinskega povratnega učinka prispevata k perioperativni koagulopatiji. Poleg tega študije kažejo, da lahko preveliki odmerki protamina povečajo koagulopatijo in nagnjenost h krvavitvam (8). Heparinski povratni učinek se pojavi pri bolnikih kar v 50 %, pojav pa lahko vztraja do 6 ur po dajanju protamina. Običajno se heparin nespecifično veže na plazemske proteine, kot tudi na endotelne celice. Ko dajemo protamin, se le-ta veže na heparin in izpodriva velik delež heparina z njegovih vezavnih mest na plazemskih beljakovinah. Nastali kompleksi heparin/protamin se nato odstranijo iz obtoka. Povratni učinek heparina se pojavi, ker se ves heparin ne veže na protamin. Določen delež ostane nespecifično vezan na plazemske beljakovine in zagotavlja rezervoar heparina, ki sčasoma disociira in povzroči antikoagulantni učinek, ko se veže na antitrombin III. ZTKO prispeva k temu pojavu, ker aktivira vnetni odziv, kar povzroči povečano sintezo plazemskih proteinov akutne faze. ZTKO povzroči tudi ireverzibilno poškodbo trombocitov zaradi mehanske defragmentacije in zmanjšanja števila površinskih glikoproteinov trombocitov (GPIb in GPIIb/IIIa), ki so pomembni za adhezijo in agregacijo trombocitov. Obsežen površinski stik trombocitov med ZTKO povzroči znatno disfunkcijo le-teh (1).

Krvavitev, povezana s hipotermijo (ki se uporablja za zaščito miokarda in v nekaterih primerih tudi možganov), naj bi bila posledica zmanjšane aktivacije trombocitov, upočasnjene sinteze

faktorjev strjevanja krvi, upočasnjene nastajanje trombina, znižane sinteze fibrinogena, upočasnjene polimerizacija fibrina, medtem ko acidoza ovira polimerizacijo fibrina, zmanjšuje sintezo trombina ter povečuje razgradnjo fibrina. Anemija (ki je morda že prisotna, vendar se poslabša s hemodilucijo) lahko dodatno vpliva na motnje strjevanja krvi, ker naj bi rdeče krvne celice pomagale pri potiskanju trombocitov na obrobje ob poškodovanem žilno steno (1,9). Hiperfibrinoliza ima pomembno vlogo pri perioperativnih krvavitvah, saj povzroča nestabilnost in lizo strdka. Antifibrinolitiki se rutinsko dajejo za preprečevanje prekomerne lize strdka z zaviranjem pretvorbe plazminogena v plazmin (10).

Glede na to, da je revizijska operacija po kardiokirurškem posegu povezana s povečano obolenostjo in umrljivostjo, je nujno, da razlikujemo med krvavitvijo, povezano s koagulopatijo, ki jo je mogoče zdraviti s krvnimi pripravki, in potrebo po ponovni eksploraciji zaradi kirurškega vzroka krvavitve. Običajno je nemogoče predvideti stopnjo poslabšanja specifične motnje v strjevanju krvi. Spremembe koncentracij koagulacijskih faktorjev niso linearne, zato je potrebna individualna ocena posameznega primera s pomočjo VET testov (11).

UPORABA VISKOELASTIČNIH TESTOV: PREDVIDEVANJE KRVAVITEV

Večina študij, ki so preučevale uporabo VET testov za napovedovanje krvavitve, je bila majhna in so uporabljale spremenljive definicije večjih krvavitev, kar otežuje primerjavo med študijami. Osredotočili so se na dve glavni časovni točki; predoperativno testiranje in testiranje po koncu zunajtelesnega krvnega obtoka.

Predoperativni VET kot izolirani test se ni izkazal kot ustrezni napovedni dejavnik krvavitve v srčni kirurgiji. Študija na 74 bolnikih, predvidenih za srčno operacijo, je pokazala, da predoperativno testiranje z VET ni odkrilo tistih bolnikov, pri katerih obstaja tveganje za povečano pooperativno krvavitve (12). Ločena študija na področju srčne kirurgije je dodala spremenljivke VET v model za napovedovanje povečanih pooperativnih drenaž. Višja starost, predoperativna uporaba klopidogrela in nižji hematokrit so bili povezani z višjimi krvavitvami po drenih, dodatek spremenljivk VET ni izboljšal predvidljivosti krvavitve (13).

Meesters in sodelavci so v svoji študiji 202 bolnikov po srčni operaciji ugotovili, da je bila pozitivna napovedna vrednost predoperativnega ROTEM-a za krvavitve pri srčnih operacijah slaba, vendar je bila negativna napovedna vrednost visoka (89 %-94 %), to pomeni, da bi lahko identificiral tiste, pri katerih ni bilo tveganja povečane krvavitve (14).

VET po ZTKO zmerno napovedujejo krvavitev, parameter največje amplitude (MCF) dobro korelira s pooperativno krvavitvijo, bolj kot število trombocitov, raven fibrinogena ali protrombinski čas. Kljub temu je večina študij pokazala, da so dobljene vrednosti običajno še

vedno v normalnem območju in da razlike med testom pred in po ZTKO, namesto absolutnih vrednosti napoveduje krvavitev. Spremembu katere koli od spremenljivk VET >15 % je najpogosteje povezana s povečanim tveganjem za krvavitev.

UPORABA VISKOELASTIČNIH TESTOV: PREDOPERATIVNO TESTIRANJE FUNKCIJE TROMBOCITOV

Redna antiagregacijska terapija predstavlja povečano tveganje za krvavitev pri srčnih operacijah. Medtem ko je tveganje pri aspirinu vprašljivo, so dokazi o povečanju krvavitve pri antagonistih receptorjev P2Y12 (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) jasni. V metaanalizi približno 25.000 bolnikov, predvidenih za operacijo srca, so imeli bolniki s pozno predoperativno prekinitev klopidogrela (manj kot 5 dni) v primerjavi z bolniki, ki še niso jemali klopidogrela, ali bolniki z zgodnjo prekinitev zdravljenja (5 dni ali več) povečano relativno tveganje za ponovno operacijo zaradi krvavitev in umrljivost. Dobro znane so genetske razlike v presnovi klopidogrela, ki lahko povzročijo večji odziv bolnikov na zdravilo ali odpornost na klopidogrel. Različice v genih, vključenih v presnovo klopidogrela, so bile povezane z neželenimi izidi pri bolnikih z visokim tveganjem za trombembolične žilne zaplete (15). Glede na raznolikost uporabljenih antiagregacijskih zdravil pri bolnikih, ki so predvideni za srčne operacije, genetske razlike, ugotovljene v presnovi določenih zdravil, bi bilo idealno vedeti kakšen je vpliv le-teh zdravil na delovanje trombocitov.

Impedančna agregometrija polne krvi za analizo delovanja trombocitov (ROTEM platelet) je idealno dopolnilo tromboelastometriji v srčno-žilni kirurgiji in se je izkazala kot učinkovito orodje za oceno delovanja trombocitov pred, med in po operaciji srca in ožilja, kot tudi med zunajtelesno membransko oksigenacijo. S pomočjo te preiskave lahko preučujemo učinek različnih antiagregacijskih zdravil; ARA-TEM za zaviralce ciklooksigenaze, ADP-TEM za zaviralce receptorjev ADP in TRAP-TEM za zaviralce receptorjev glikoproteina IIb-IIIa. Predoperativno testiranje delovanja trombocitov se uporablja za odkrivanje preostale okvare delovanja trombocitov pri bolnikih, zdravljenih z antiagregacijskimi zdravili ali drugimi zdravili, ki bi lahko poslabšala delovanje trombocitov, da se optimizira čakalni čas do operacije, predvsem po prenehanju jemanja antagonistov receptorjev ADP. Glede na številne raziskave pa se zdi, da so medoperativne in pooperativne spremembe v funkciji trombocitov pomembnejše za obvladovanje perioperativne krvavitve pri bolnikih po srčnih operacijah. Rezultati testiranja delovanja trombocitov, doseženi po dajanju protamina, so pokazali najboljšo korelacijo s pooperativnimi drenažami v prsnem košu in potrebami po pooperativni transfuziji. Več študij in ena metaanaliza je pokazala, da je vključitev testiranja delovanja

trombocitov v algoritme vodenja in nadomeščanja krvnih derivatov povezana z zmanjšanjem izgube krvi in potreb po transfuziji pri bolnikih v srčni kirurgiji (16).

UPORABA VISKOELASTIČNIH TESTOV: PERIOPERATIVNO TESTIRANJE ZA OPTIMIZIRANJE NADOMEŠČANJA KRVNIH PRIPRAVKOV

Klinična odločitev za transfuzijo krvnih pripravkov je dolga leta temeljila na algoritmih in smernicah, ki so temeljile na klasičnih testih strjevanja krvi. Pričetek uporabe VET pri zdravljenju večjih krvavitev v kardiokirurgiji sega v zgodnja devetdeseta leta prejšnjega stoletja. Še pred objavo smernic o obvladovanju hudih perioperativnih krvavitev iz leta 2013, ki jih je izdalo Evropsko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino, je bil opazen premik od uporabe tradicionalnih laboratorijskih testov k VET (17). V znameniti retrospektivni kohortni študiji, ki so jo izvedli Görlinger s sodelavci, je bilo dokazano, da je transfuzija, vodena na podlagi testov rotacijske tromboelastometrije (ROTEM) pri srčno-žilnih operacijah privedla do zmanjšanih potreb po transfuziji krvi in zmanjšanih trombotičnih ali trombemboličnih neželenih učinkov (18). Glavna prednost transfuzijskih algoritmov, ki jih vodimo s pomočjo ROTEM preiskav je, da je zdravljenje mogoče začeti prej v primerjavi s tistimi, ki uporabljajo tradicionalne laboratorijske teste. Hkrati je zmanjšana poraba krvnih derivatov, s čemer je povezana zmanjšana umrljivost, saj ti testi omogočajo obvladovanje izgube krvi v ciljno usmerjenem pristopu.

Cilji algoritmov nadomeščanja krvnih derivatov na podlagi ROTEM preiskav vključujejo: dajanje ustreznih učinkovin/krvnih derivatov v pravem odmerku, ob pravem času in v pravem zaporedju.

Fibrinoliza pomembno prispeva h koagulopatiji in krvavitvam med operacijo srca in uporabo ZTKO. Dajanje intravenskih antifibrinolitikov je povezano z zmanjšano krvavitvijo, znižano količino transfuzij koncentriranih eritrocitov in nižjim tveganjem za pooperativno revizijsko operacijo pri bolnikih po srčni operaciji. Večina velikih študij in metaanaliz, ki ocenjujejo učinkovitost in varnost antifibrinolitikov pri srčnih operacijah, je osredotočenih na uporabo traneksamične kisline (TK). TK je analog lizina, ki deluje tako, da blokira vezavna mesta lizina na molekulah plazminogena, zavira tvorbo plazmina in s tem zavira fibrinolizo. Vpliv TK na zmanjšanje perioperativne izgube krvi in alogenske transfuzije krvi je bil obsežno raziskan (19). Novejša pregledna študija je bila objavljen leta 2011 in je zaključila, da je TK učinkovita pri zmanjševanju izgube krvi in potrebe po transfuziji pri več vrstah operacij, vključno s srčno kirurgijo (20). Kasneje se je izkazalo, da TK povečuje tveganje za nevrološke dogodke, zlasti epileptične napade. Optimalni učinkoviti odmerki TK v kardiokirurgiji so že dolgo predmet

številnih študij, ki so že zelele doseči odgovor na ključna vprašanja: kakšen je idealen odmerek TK, ali je treba TK dajati intravensko ali lokalno, ali je treba uporabiti kontinuirano infuzijo ali bolusno injekcijo. Leta 2017 so Myles in sodelavci v študijo o uporabi TK v srčni kirurgiji, ugotavljali, da so se epileptični napadi pojavili pri 0,7 % pri bolnikih s TK oziroma pri 0,1 % v skupini s placebo. Študija je uporabila režim visokih odmerkov, pri katerem je vsak bolnik prejel 50 mg/kg ali 100 mg/kg TA (21). Obstaja možnost, da je nižji odmerek TK lahko enako učinkovit, hkrati pa povzroča manj neželenih učinkov. Pravzaprav so plazemske koncentracije TK potrebne za zaviranje fibrinolize in s plazminom povzročene aktivacije trombocitov le 10 oziroma 16 µg/ml. To sorazmerno nizko koncentracijo v plazmi je mogoče doseči z bolusnim odmerkom 10 mg/kg, čemur sledi kontinuirana infuzija 1 mg/kg/h in 1 mg/kg v ZTKO. Drug potencialni mehanizem delovanja TK je lahko povečanje tvorbe trombina, ki zahteva plazemske koncentracije TK, večje od 126 µg/ml. To lahko dosežemo z bolusnim odmerkom 30 mg/kg TK, ki mu sledi kontinuirana infuzija 16 mg/kg/h in 2 mg/kg v ZTKO.

Antifibrinolitik običajno dajemo po uvodu v anestezijo in vedno pred začetkom ZTKO. Vendar pa se institucionalni protokoli za natančen čas začetnega dajanja in načini odmerjanja razlikujejo. Priporočeno je nadaljevanje infuzije antifibrinolitika v obdobju ZTKO do zaključka posega, če je klinično prisotna vztrajajoča krvavitev, lahko nadaljujemo z antifibrinolitično infuzijo več pooperativnih ur. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je razpolovni čas približno 80 minut po bolusnem odmerku. Zaradi tega se infuzija nadaljuje do konca operacije ali dlje, če je potrebno (19).

Pri kardiokirurških posegih nam omogoča nevtralizacija heparina v tekočih reagentih (ROTEM delta in ROTEM sigma) analizo ROTEM testov v vzorcih krvi z visokimi koncentracijami heparina na koncu ZTKO, kar omogoča pravočasno naročanje krvnih pripravkov. Za ROTEM delta so na voljo tudi tako imenovani reagenti za enkratno uporabo, ki imajo pomembno omejitev: reagenti za teste EXTEM, FIBTEM in APTEM ne vsebujejo inhibitorja heparina, zato se naj ne bi uporabljali pri bolnikih, ki se zdravijo z nefrakcioniranim heparinom (npr. pri kardiovaskularni kirurgiji ali pri bolnikih s terapevtsko antikoagulacijo). Nefrakcionirani heparin lahko povzroči podaljšan čas do začetka nastajanja strdka (CT) in čas nastajanja strdka (CFT) ter zmanjšano trdnost strdka (MCF). Med srčnim kirurškim posegom je časovno okno za izvajanje hemostatskih posegov omejeno na 30–45 minut (med nevtralizacijo heparina s protaminom in zaprtjem prsnega koša/prevozom bolnika v enoto intenzivne terapije). ROTEM analiza nam omogoča čim krajši čas do izvidov testov in hkrati kratek čas do ustreznegra individualiziranega zdravljenja (16).

Ugotavljanje preostalega učinka heparina ali prevelikega odmerka protamina je bistvenega pomena pri srčno-žilni kirurgiji, preden preidemo na druge hemostatske ukrepe. Ob tem prihaja vse bolj v ospredje uporaba VET testov. Test intrinzične aktivacije koagulacije ob hkratni nevtralizaciji učinka heparina s heparinazo (test HEPTEM) lahko uporabimo za ugotavljanje prisotnosti heparina in njegovih učinkov na koagulacijo v primerjavi s testom intrinzične aktivacije, ki ne vsebuje heparinaze (test INTEM). Razmerje CT_{INT}/CT_{HEP} večje od 1,1 potrjuje vpliv učinka heparina na strjevanje krvi. Podaljšan aktivirani čas strjevanja (ACT) ni specifičen za opredelitev preostalega učinka heparina. Ob uporabi razmerje 1 : 1 med primarnim odmerkom heparina in odmerkom protamina, danim za heparinsko nevtralizacijo, je lahko prevelik odmerek protamina celo pogosteje razlog za podaljšanje ACT. Ichikawa in sodelavci so poročali o zelo šibki korelacji med ACT in aktiviranim delnim tromboplastinskim časom (APTČ) ter koncentracijo heparina, določeno z aktivnostjo anti-Xa. Nasprotno pa je razmerje CT_{INT}/CT_{HEP} dobro koreliralo z aktivnostjo anti-Xa. Nadalje so dokazali, da aktivnost anti-Xa pod 0,2 U/ml, ki ustreza razmerju CT_{INT}/CT_{HEP} pod 1,25, ni bila povezana s povečano pooperativno izgubo krvi. Nasprotno pa preveliko odmerjanje protamina ni povezano samo s podaljšanim ACT (zaviranjem aktivacije faktorja V), razmerjem $CT_{INT}/CT_{HEP} \leq 1$, ampak tudi s pomembnim in dolgotrajnim zaviranjem delovanja trombocitov: z delovanjem na adenozin difosfat (ADP) in trombin aktivirajoči peptid (TRAP) receptorsko pot. Številne študije so potrdile, da je preveliko odmerjanje protamina povezano z znatnim povečanjem izgube krvi, potrebami po transfuziji in potrebo po ponovnem kirurškem posegu po operaciji srca. Zato razmerje 1:1 med primarnim odmerkom heparina in odmerkom protamina ni priporočljivo in je razmerje med heparinom in protaminom 1 : 0,6–0,8 učinkovitejše. Dodatno dajanje protamina vsekakor ni koristno pri bolnikih s podaljšanim ACT zaradi prevelikega odmerjanja protamina (16,21).

Fibrinogen je ključni dejavnik za krvavitev po operaciji srca in ožilja, saj se razredči in hitro porabi med in po ZTKO. Karkouti in sodelavci so dokazali, da je raven fibrinogena po ZTKO pod 2 g/l (kar ustreza $A5_{FIB} < 9$ mm in $A10_{FIB} < 10$ mm) povezana z znatno povečano verjetnostjo transfuzije ≥ 5 enot koncentriranih eritrocitov. To je v skladu z rezultati raziskav številnih drugih avtorjev in hkrati razlog za nastavitev mejne vrednosti za nadomeščanje fibrinogena v srčno-žilni kirurgiji nad $A5_{FIB} < 9$ mm. Ranucci s sodelavci je dokazal, da je nadomeščanje fibrinogena pri srčnih operacijah zelo učinkovito za zaustavitev krvavitev pri bolnikih s hipofibrinogenemijo, vendar nadomeščanje ob vrednosti $A5_{FIB} > 16$ mm (kar ustreza koncentraciji fibrinogena v plazmi približno 3 g/l) ne kaže kakršne koli nadaljnje izboljšave (22). Zato je prvi cilj v srčno-žilnem algoritmu doseganje vrednosti $A5_{FIB} \geq 12$ mm

(koncentracija fibrinogena $\geq 2,5$ g/l), nadaljnji cilj (če se krvavitev nadaljuje pri kompleksni srčno-žilni operaciji) pa $A5_{FIB} \geq 15$ mm (koncentracija fibrinogena ≥ 3 g/l). L). $A5_{FIB} \geq 12$ mm (koncentracija fibrinogena $\geq 2,5$ g/l) lahko kompenzira trombocitopenijo ($< 100/\text{nl}$) ali moteno delovanje trombocitov po ZTKO (16).

Trombocitopenija in moteno delovanje trombocitov sta pogosti po operaciji srca z ZTKO in ju je treba obravnavati kot razlog za intra- in pooperativne krvavitve. Pričakovano povečanje $A5_{FIB}$ ($A10_{FIB}$, MCF) po transfuziji trombocitov je približno 8–10 mm (le približno 5 mm pri bolnikih s cirozo) (16).

Zadnji del algoritma je osredotočen na proces nastajanja trombina. Pomanjkanje koagulacijskih faktorjev zunanje poti zaznano s $CT_{EX} > 80$ s, če je $A5_{FIB}$ normalen (≥ 9 mm). Blasi s sodelavci je ugotavljal, da je $CT_{EX} \geq 84$ s napovedal mednarodno normalizirano razmerje (INR) $> 1,5$ v 93 % primerov, medtem ko je CT_{EX} pod to vrednostjo napovedal varno vrednost INR $< 1,5$ v 100 % (23). Cilj je povečati aktivnost faktorjev strjevanja krvi, odvisnih od vitamina K, na približno 40–60 %, kar je dovolj za tvorbo zadostne količine trombina, vendar se je treba izogniti kakršnemu koli prekomernemu zdravljenju s tveganjem za trombozo. Več študij je pokazalo, da je bil pristop zdravljenja, vodenega z ROTEM testi, s koncentriranimi faktorji strjevanja krvi (fibrinogen in štirifaktorski protrombinski kompleks -PCC), zlasti v srčno-žilni kirurgiji, povezan z znatnim zmanjšanjem tveganja za trombembolične dogodke. V nasprotju s PCC je transfuzija plazme povezana z visoko incidenco s transfuzijo povzročene preobremenitve krvnega obtoka in odpovedjo desnega prekata (16).

ZAKLJUČEK

Uporaba viskoelastičnih testov je dobro uveljavljena v kardiokirurgiji. Z oceno delovanja trombocitov pred operacijo lahko določimo optimalni čas kirurškega posega, da se zmanjša kirurško tveganje zaradi motenega delovanja trombocitov. Izkazalo se je, da testiranje z viskoelastičnimi testi po koncu zunajtelesnega krvnega obtoka omogoča optimalno in individualizirano nadomeščanje ustreznih krvnih pripravkov; to je mogoče izvesti tudi med končno fazo zunajtelesnega krvnega obtoka (faza segrevanja), da se omogoči pravočasno naročanje ustreznih krvnih pripravkov za pripravo na konec operacije. S tem se je zmanjšala potrebe po transfuziji alogenih krvnih pripravkov, povečala se je uporaba prokoagulantnih zdravil in zmanjšala incidenca pooperativnih krvavitev v srčno-žilni kirurgiji.

LITERATURA

1. Agarwal S, Abdelmotieb M. Viscoelastic testing in cardiac surgery. *Transfusion*. 2020; 60(Suppl 6): S52–S60.
2. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72: S1821–S1831.
3. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147(1458–63):e1.
4. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2010; 304: 1568–1575.
5. Patel NN, Avlonitis VS, Jones HE, Reeves BC, Sterne JAC, Murphy GJ. Indications for red blood cell transfusion in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2015; 2: e543–e553.
6. Agarwal S, Choi SW, Fletcher SN, et al. The incidence and effect of resternotomy following cardiac surgery on morbidity and mortality: a one-year national audit on behalf of the Association of Cardiothoracic Anaesthesia and Critical Care. *Anaesthesia*. 2020.
7. Ickx BE, Faraoni D. Management of the clotting system: a European perspective. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012; 25: 80–85.
8. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, et al. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *Ann Thorac Surg*. 2011; 91(6): 1780–1790.
9. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, et al. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2004; 56: 1221–1228.
10. Karkouti K, Wijeysundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Tait G, Beattie WS. The risk-benefit profile of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2010; 110: 21–29.
11. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology*. 2010; 113(5): 1205–1219.
12. Cherng Y-G, Chao A, et al. Preoperative evaluation and postoperative prediction of hemostatic function with thromboelastography in patients undergoing redo cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Sin*. 1988; 36: 179–186.
13. Mumford A, Harris J, Plummer Z, et al. Does incorporation of thromboelastography improve bleeding prediction following adult cardiac surgery? *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 1(2): 242–251.
14. Meesters MI, Burtman D, van de Ven PM, Boer C. Prediction of postoperative blood loss using thromboelastometry in adult cardiac surgery: cohort study and systematic review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 32(1): 141–150.
15. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009; 302(8): 849–857.
16. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Pérez Calatayud AA, Kim TY. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol* 2019;72(4):297-322.
17. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo Pet al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013; 30: 270-382.
18. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: A retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology*. 2011; 115: 1179–1191.
19. Guo, J., Gao, X., Ma, Y. et al. Different dose regimes and administration methods of tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Anesthesiol* 19, 129 (2019).
20. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3).

21. Katz, D., Leffert, L., Getrajdman, C. et al. The relationship between INTEM/HEPTEM coagulation time ratio and heparin plasma concentration in obstetric patients: an exploratory in vitro investigation. *Can J Anesth/J Can Anesth* 69, 597–604 (2022).
22. Ranucci M, Baryshnikova E, Ranucci M, Silvetti S. Fibrinogen levels compensation of thrombocytopenia-induced bleeding following cardiac surgery. *Int J Cardiol.* 2017; 249:96–100.
23. Blasi A, Muñoz G, de Soto I, Mellado R, Taura P, Rios J, et al. Reliability of thromboelastometry for detecting the safe coagulation threshold in patients taking acenocoumarol after elective heart valve replacement. *Thromb Res.* 2015; 136:669–72.

MOTNJE STRJEVANJA KRVI PRI VELIKIH ABDOMINALNIH POSEGIH IN PRI BOLNIKIH Z JETRNO CIROZO

COAGULATION DISORDERS IN MAJOR ABDOMINAL SURGERY AND IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Domen Kogler

IZVLEČEK

V prispevku je predstavljena koagulopatija pri bolnikih z jetrno cirozo, uporaba ROTEM preiskav pri bolnikih z jetrnimi boleznimi ter priporočila posodobljenih evropskih smernic za ukrepe pri obvladovanju krvavitve pri posegih na bolnikih z jetrno boleznijo (akutna in kronična jetrna odpoved, ciroza jeter) in pri velikih abdominalnih posegih (resekcija jeter, transplantacija jeter, velike ginekološke operacije ter ostali večji abdominalni posegi).

Ključne besede: koagulopatija; jetrna ciroza; akutna jetrna odpoved; veliki abdominalni posegi

ABSTRACT

The paper presents cirrhotic coagulopathy, the role of ROTEM for patients with liver diseases and recommendations from updated European guidelines for management of severe perioperative bleeding for patients with liver disease (acute and chronic liver failure, liver cirrhosis) and for major abdominal procedures (liver resection, liver transplantation, major gynecological surgery and other major visceral surgery).

Key words: coagulopathy; liver cirrhosis; acute liver failure; major abdominal surgery

UVOD

Za uspešno obvladovanje krvavitve v perioperativnem obdobju je potreben sistematični pristop, ki temelji na z dokazi podprtih priporočilih ter se začne takoj ob postavitvi indikacije za operacijo in se konča z ustreznimi navodili za bolnika in njegovega izbranega zdravnika ob odpustu iz bolnišnice.

V prispevku je predstavljen anestezijološki pogled na kirurškega bolnika z jetrno boleznijo; podrobnejše sta opisana cirotična koagulopatija in uporaba ROTEM preiskav pri bolnikih z jetrno boleznijo.

V nadaljevanju so našteta in razložena priporočila iz druge posodobitve evropskih smernic za ukrepe pri obvladovanju krvavitve pri posegih na bolnikih z jetrno boleznijo in pri velikih abdominalnih posegih.

KIRURŠKI BOLNIK Z JETRNO CIROZO

Splošna navodila pri obvladovanju perioperativne krvavitve v predoperativnem obdobju temeljijo na oceni bolnikovega stanja s presejalnimi vprašalniki oziroma rutinskimi laboratorijskimi testi ter uporabo intervencijskih algoritmov za natančnejše določanje stanja bolnika in koagulopatije glede na rezultate predhodnih presejalnih metod. V tem času je tako potrebno zaznati in zdraviti morebitno anemijo ter zaznati tveganja za krvavitev in pripraviti strategijo za obvladovanje teh tveganj:

- pri uporabi antitrombotičnih in antikoagulantnih zdravil,
- pri bolnikih s pridruženimi boleznimi, ki lahko vplivajo na hemostazo oz krvavitev (uremija, kronične in akutne bolezni jeter),
- pri uporabi zdravil, ki lahko vplivajo na hemostazo oziroma krvavitev (selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina – SSRI, valproična kislina, ekstrakti ginka),
- pri bolniki s prirojenimi motnjami koagulacije,
- pri kritično bolanih bolnikih, bolnikih s COVID-19 koagulopatijo in bolnikih s post COVID-19 boleznijo (1).

KOAGULOPATIJA PRI JETRNI CIROZI

Patološki standarni testi koagulacije (STK), nizek nivo fibrinogena ter trombocitopenija so značilni za bolnike z jetrno cirozo (BJC). Te parametre bi lahko interpretirali kot hipokoagulabilno stanje in tradicionalno se pri BJC bojimo življenje ogrožajočih krvavitev, predvsem iz gastrointestinalnega trakta zaradi povišanega tlaka v portalnem sistemu.

INR (angl. International Normalized Ratio) je lahko uporaben pri oceni stanja jetrne bolezni, npr. pri MELD (angl. Model for End-Stage Liver Disease) točkovniku, ne moremo pa ga uporabiti pri ocenjevanju potenciala generiranja trombina ali pri oceni tveganja za krvavitev (2). Tudi ostali parametri STK (protrombinski čas, INR, trombocitopenija, nizek nivo fibrinogena) pri BJC ne uspejo dovolj uspešno napovedati tveganja za krvavitev. Hkrati imajo BJC povečano incidenco trombemboličnih komplikacij, kot so tromboza vene porte in venski trombembolizmi, ki so neodvisno povezani z višjo obolenostjo, akutno jetrno dekompenzacijo in smrtjo (3).

Jetra sintetizirajo večino proteinov koagulacijskega sistema, tako prokoagulante kot antikoagulante. STK merijo prokoagulacijske faktorje, ne pa tudi antikoagulacijskih, in so posledično neprimerni tako za ocenjevanje tveganja za krvavitev kot tudi za vodenje zdravljenja koagulopatije (3).

Trombocitopenija je pogosta pri BJC in portalni hipertenziji. Najverjetneje gre za povečano destrukcijo trombocitov, zmanjšano hepatično sintezo trombopoetina ter povečano vranično aggregacijo trombocitov (ki še dodatno poveča očistek trombopoetina). Tudi močno znižan nivo trombocitov ($60 \times 10^9/l$) v plazmi BJC sproži in vitro podobno generiranje trombina kot normalni nivo trombocitov zdravega bolnika (3).

Von Willebrandov faktor (vWF) za razliko večine drugih faktorjev koagulacije ni odvisen od jetrne sinteze, saj ga sintetizirajo, shranjujejo in sproščajo celice žilnega endotela. Nivo vWF je tako pri BJC normalen oziroma pri napredovali jetri okvari vedno bolj povišan (do 8x pri akutni jetrni odpovedi) (3).

ADAMTS13 (angl. A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motifS, member 13) je potenten inhibitor vWF in nivo je pri BJC znižan (3).

Glede na opisano je pri BJC kljub trombocitopeniji zaradi razmerja vWF/ADAMTS13 aktivnost trombocitov le malo znižana ali celo povišana. Povišano tveganje za trombozo pri biliarni cirozi je povezano z aktivacijo trombocitov (3).

Prokoagulacijski faktorji so pri BJC znižani. Sproščanje tkivnega faktorja iz endotelija aktivira faktor VII in tvori kompleks, ki vodi do aktivacije faktorjev V, VII in X, končno tudi do formacije trombina in protrombina. Vsi koagulacijski faktroji, razen faktorja VIII, ki se sintetizira v endotelnih celicah jeter, se sintetizirajo v hepatocitih (3).

Antikoagulacijski faktorji so pri BJC tudi znižani. Znižan je nivo inhibitorja tkivnega faktorja (inhibira faktor VIIa kompleks in razgrajuje faktorja V in VIIIa), znižana sta tudi nivoja proteina C in S (inhibirata aktivirana faktorja V in VII) (3).

Potencial generiranja trombina je pri BJC podoben bolnikom brez jetrne ciroze, vendar tega novega ravnotežja hemostaze s standardnimi testi ne moremo prikazati.

Zmanjšana fibrinoliza pri BJC je posledica manjše aktivacije s plazminom posredovane fibrinolitične poti. Nivo plazminogena je znižan, tako zaradi manjše sinteze kot tudi zaradi večje porabe zaradi aktivacije ob kroničnem vnetju pri jetrni cirozi (3).

Vnetje in okužba lahko pri BJC hitro porušita ravnotežje hemostaze in povzročita tako hiper, kot tudi hipokoagulabilno stanje. Sistemsko vnetje je pomemben faktor pri napredovanju ciroze jeter, akutnega poslabšanja kronične jetrne bolezni in akutne jetrne odpovedi. Hkrati so BJC bolj podvrženi primarnim in sekundarnim okužbam, kar lahko odločilno vpliva na progres

bolezni. Inflamatorni citokini povzročijo direktno aktivacijo trombocitov, ki skupaj s povišanim nivojem fibrinogena, ki je tudi protein akutne faze, povzročijo hiperkoagulabilno stanje in še oslabijo fibrinolizo. Dolgotrajno vnetje nato izčrpa tako trombotični kot fibrinolitični sistem in povzroči porabnostno koagulopatijo. Opisan mehanizem tako zahteva individualen pristop k zdravljenju koagulopatije pri bolniku z napredovalo obliko jetrne bolezni, še posebej v stanju sistemskega vnetnega odziva in/ali sepsi (3).

Viskoelastični testi (VET) so danes dosegljivi, zanesljivi in hitri obposteljni testi, ki s pomočjo analize polne krvi omogočajo napredno diagnostiko koagulopatije. Poznamo trombelastometrijo (ROTEM) in trombelastografijo (TEG), ki se v marsičem razlikujeta, ampak v klinični praksi v obeh primerih dobimo zanesljiv in hiter rezultat, ki nam pomaga pri odločanju o zdravljenju koagulopatije. Zaradi opisanih lastnosti koagulopatije ob jetrni cirozi in pomankljivosti standardnih testov koagulacije so VET nepogrešljivi pri obravnavi BJC, še posebej kadar gre za večje kirurške posege (3).

UPORABA OBPOSTELJNE ROTEM PREISKAVE PRI BOLNIKIH Z JETRNO BOLEZNIJO

ROTEM preiskave uporabljam za personalizirano in tarčno zdravljenje perioperativne krvavitve. Za uspešno klinično uporabo smernic, ki temeljijo na ROTEM preiskavah, potrebujemo specifično znanje vzorčenja, analize in interpretacije rezultatov ter interdisciplinarno komunikacijo in sodelovanje. Cilj uporabe algoritmов, ki bazirajo na ROTEM preiskavah, je določitev učinkovin, odmerkov ter časovnice odmerjanja pripravkov za zdravljenje koagulopatije (2).

Prvi korak je vedno prepoznavanje difuzne, klinično pomembne krvavitve in potencialne potrebe po transfuziji krvnih pripravkov. Vedno moramo upoštevati tudi posebnosti operacije, npr. fibrinolizo pri transplantaciji jeter in (anti)heparinizacijo pri žilnih posegih. Šele nato z ROTEM preiskavami ocenjujemo hitrost začetka strjevanja krvi v sekundah (CT) in moč strdka z višino amplitude v mm (A5 po 5 minutah, A10 po 10 minutah ter najvišjo vrednost MCF). ROTEM preiskave nam bodo dosti bolj natančno odgovorile, zakaj bolnik krvavi, ne pa tudi ali bo bolnik krvavel. Ob odsotnosti krvavitve in brez indikacije za potencialno potrebo po transfuziji krvnih pripravkov nimamo indikacije za uporabo ROTEM preiskav. Zdravljenje koagulopatije brez krvavitve namreč lahko povzroči hude trombembolične zaplete. Ob normalnih ROTEM preiskavah moramo vedno pomisliti tudi na kirurški vzrok krvavitve in temu primerno tudi zdraviti. Seveda pa se moramo tudi vedno zavedati omejitev vsake preiskave (uporaba antiagregacijskih zdravil in vWF bolezni pri TEG preiskavah). Poznati

moramo tudi razlike med napravami ROTEM sigma in ROTEM delta, kartuše za slednje namreč ne vsebujejo inhibitorja heparina in so zato manj uporabne pri posegih, kjer se sproščajo večje količine endogenih heparinoidov (npr. reperfuzija pri transplantaciji, septični šok) (2).

Pri masovni krvavitvi je v splošnem pomanjkanje fibrinogena očitno, še preden je opazno pomanjkljivo tvorjenje trombina (razen pri krvavitvi zaradi antikoagulantov ali pri hemofiliji). Zato je potrebno najprej zdraviti moč strdka v FIBTEM in EXTEM testih ($A5_{FIB}$, $A5_{EX}$). Nato ocenjujemo potencial tvorjenja trombina s hitrostjo začetka strjevanja krvi v EXTEM in INTEM testih (CT_{EX} , CT_{IN}). Pomanjkanje fibrinogena je najpogosteje povezano s podaljšanim časom začetka strjevanja krvi v EXTEM preiskavi (CT_{EX}). Vendar je mogoče CT_{EX} ustreznou interpretirati le ob zadostnih vrednostih amplitude v FIBTEM testu v prvih 5 oziroma 10 minutah ($A5_{FIB}$ in $A10_{FIB}$). Tako se moramo zavedati, da je potrebno rezultate preiskav interpretirati v pravilnem vrstnem redu, kot svetujejo algoritmi ($A5_{FIB}$ in nato CT_{EX}), in ne v vrstnem redu, kot so nam mogoče rezultati na voljo (CT_{EX} in nato $A5_{FIB}$). Dodaten razlog za to sosledje je tudi dejstvo, da je povečana tvorba trombina povezana z višim tveganjem za trombembolične zaplete, kot npr. z nadomeščanjem fibrinogena (2).

Pri transplantaciji jeter se pri 60-80% bolnikov razvije fibrinoliza, največkrat reperfuzijska, ki je samoomejujoča v 30 do 180 minutah in ne zahteva zdravljenja. Pre-anhepatična fibrinoliza je povezana z višjo smrtnostjo in po-reperfuzijska fibrinoliza je povezana s trombozo vene porte in arterije hepatike. Posledično moramo biti pri antifibrinolitičnem zdravljenju zelo previdni, še posebej v primeru po-reperfuzijske fibrinolize. Slaba moč strdka ($A5_{EX} < 25$ mm) in ravna črta na FIBTEMu ($CT_{FIB} > 600$ s) sta zanesljiva pokazatelja fibrinolize. FIBTEM je najprimernejša preiskava za opazovanje fibrinolize zaradi odsotnosti s trombociti posredovanega krčenja fibrinske mreže (2).

ROTEM FIBTEM pri transplantaciji jeter dosti bolje napove verjetnost krvavitve med posegom kot nivo fibrinogena v krvi, saj ob koncentraciji fibrinogena ocenjuje še polimerizacijo fibrinogena, aktivnost faktorja XIII ter koloidov. Koncentrat protrombinskega kompleksa (angl. Prothrombin Complex Concentrate, PCC) za razliko od rekombinantnega aktivnega faktorja VII (rFVIIa) vsebuje tudi antikoagulante, predvsem proteina C in S. rFVIIa je povezan s hudimi trombotičnimi zapleti, kot je arterijska tromboza. Priporočene vrednosti za nadomeščanje fibrinogena in trombocitov med transplantacijo jeter so nižje kot pri kardiovaskularni kirurgiji, travmi ali v porodništvu:

$A5_{EX} < 25$ mm, $A10_{EX} < 35$ mm, $MCF_{EX} < 45$ mm ter

$A5_{FIB} < 8$ mm, $A10_{FIB} < 9$ mm, $MCF_{FIB} < 10$ mm (2).

Pri transplantaciji jeter ima polovica bolnikov blago (CT_{IN} / CT_{HEP} razmerje $> 1,25$) ali hudo endogeno heparinizacijo (CT_{IN} / CT_{HEP} razmerje > 2), ki se po reperfuziji večinoma samodejno popravi. Pri uporabi ROTEM kartuš brez inhibitorja heparina lahko pride do napačne interpretacije endogene heparinizacije, zato se uporaba teh kartuš med transplantacijo jeter odsvetuje (2).

Pri BJC je $CT_{EX} > 75s$ dosti boljši pokazatelj verjetnosti krvavitve kot INR. Nadomeščanje PCC glede na CT_{EX} močno zmanjša potrebo po krvnih pripravkih in zmanjša verjetnost trombemboličnih dogodkov. Nadomeščanje sveže zmrznjene plazme ne vpliva na povečanje tvorbe trombina, je pa povezano s preobremenitvijo s tekočinami ter portalno hipertenzijo (2). V različnih študijah so pri BJC oziroma pri transplantaciji jeter dokazali, da je $MCF_{FIB} > 18 - 25$ mm povezan s povečano verjetnostjo za trombozo arterije hepatike ali vene porte, še posebej pri bolnikih s prirojeno trombofilijo (pomanjkanje antitrombina, proteina C in S, mutacije faktorja Leiden, lupusni antikoagulanti, antifosfolipidna protitelesa) in pri bolnikih s hepatocelularnim ali holangiokarcinomom (4-7). To ponovno dokazuje, da je potrebno pravilno dozirati zdravila za zdravljenje koagulopatije, vključno s fibrinogenom (2).

Predoperativni INR, aPPT in nivo trombocitov ne morejo napovedati verjetnosti pooperativne tromboze pri velikih ne-srčnih operacijah. Po drugi strani je $A10_{EX} > 61.5$ mm dober pokazatelj za povišano verjetnost arterijske tromboze pri teh posegih (2).

PRIPOROČILA SMERNIC PRI BOLNIKU Z BOLEZNIJO JETER

Pregled druge posodobitve Smernic ukrepanja pri hudi perioperativni krvavitvi (Smernice) Evropskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino (angl. European Society of Anaesthesiology and Intensive Care, ESAIC) pri bolnikih z jetrnim obolenjem - Priporočilo 3 (R3) (1):

- Pri bolnikih s stabilno kronično jetrno boleznijo je kljub porušenim STK hemostaza lahko še vedno ohranjena. (kvaliteta dokazov C)
- Pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo zmerno podaljšanje protrombinskega časa (PT, INR) in zmerna trombocitopenija ne napovedujeta krvavitve (kvaliteta dokazov C).
- Pri invazivnih posegih pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo je priporočeno je določiti nivo fibrinogena (kvaliteta dokazov 2C).
- Pri invazivnih posegih pri BJC je za zmanjšanje potrebe po transfuziji krvnih pripravkov priporočeno ukrepanje glede na rezultate VET (kvaliteta dokazov 1C).

- Pri visoko rizičnih posegih pri BJC in hudo trombocitopenijo je smiselno premisliti o uporabi agonistov trombopoetinskih receptorjev (avatrombopag ali lusutrombopag) (kvaliteta dokazov 2B).
- Pri bolnikih s kronično jetrno bolezni, ki niso samo-antikoagulirani, priporočamo individualni pristop k tromboprofilaksi (kvaliteta dokazov 1C).
- Pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo povišan INR ne napoveduje nevarnosti za krvavitev (kvaliteta dokazov C).
- Pri invazivnih posegih pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo se ne priporoča korekcija povišanega INR, izjema je nastavitev senzorja intrakranialnega tlaka (kvaliteta dokazov 1C).

RAZLAGA SMERNIC PRI KRONIČNI JETRNI ODPOVEDI

Uporaba VET se je izkazala za uporabno pri identifikaciji BJC z normalno koagulacijo kljub zelo patološkim standardnim testom koagulacije in/ali trombocitopeniji. Pri invazivnih posegih pri BJC in zvišanim INR in/ali trombocitopenijo je bila krvavitev redka in ni bila povezana z nivojem INR-ja ali številom trombocitov. Tudi pri eksciziji hepatocellularnega karcinoma (HCC) pri BJC s hudo trombocitopenijo ($< 50 \times 10^9/l$) brez profilaktične transfuzije trombocitov perioperativna krvavitev ni bila povezana s številom trombocitov. Število trombocitov pri BJC ne napoveduje neizzvane hude ali blage krvavitve (1).

Pri invazivnih posegih pri bolnikih z akutnim poslabšanjem kronične jetrne bolezni je nizek nivo fibrinogena neodvisen napovedni dejavnik za krvavitev pri bolnikih z MELD > 25 točk (1).

Trenutne smernice tako odsvetujejo rutinsko profilaktično korekcijo trombocitopenije zaradi pomanjkanja dokazov, da povišanje števila trombocitov zmanjša tveganje za krvavitev ter pri bolnikih s hudo trombocitopenijo priporoča individualen pristop. Prav tako trenutne smernice odsvetujejo profilaktično transfuzijo sveže zmržene plazme pri BJC (1).

Pri invazivnih posegih pri BJC VET bolje prepoznajo bolnike z moteno hemostazo ter z zapleti s krvavitvami. Poprava koagulopatije temelječa na VET vodi v manjšo porabo krvnih derivatov glede na standardne teste koagulacije (1).

Avatrombopag in lusutrombopag sta varna in učinkovita pri doseganju želenega nivoja trombocitov pred elektivno operacijo pri bolnikih s kronično jetrno bolezni in hudo trombocitopenijo (8). Metaanaliza, ki je raziskovala povečano tveganje za trombembolične

zaplete pri uporabi agonistov trombopoetinskih receptorjev, je ugotovila povišano tveganje za trombotične zaplete le pri bolnikih, ki so se zdravili z eltrombopagom (9).

Sistematski pregledi in metaanalize kažejo, da so BJC bolj podvrženi globoki venski trombozi. Hiperkoagulabilna stanja so pogostejša tudi pri nealkoholni bolezni zamaščenosti jeter ter pri končni jetrni odpovedi (10).

RAZLAGA SMERNIC PRI AKUTNI JETRNI ODPOVEDI

Kljub podaljšanju časov standarnih testov koagulacije je akutna jetrna odpoved v splošnem stanje z normalno hemostazo s posamičnimi hiperkoagulabilnimi elementi. V primerjavi s kontrolno skupino imajo bolniki z akutno jetrno odpovedjo porušeno razmerje vWF/ADAMTS13 in hipofibrinolizo in tako lahko korekcija testov hemostaze brez krvavitve poveča tveganje za trombotične zaplete (1).

Pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo nivo INR-ja ne korelira s tveganjem za krvavitev, čeprav je dober pokazatelj slabše prognoze. Trombocitopenija po drugi strani napoveduje večje tveganje za krvavitev ter slabšo prognozo. V retrogradni kohorti bolnikov z akutno ledvično odpovedjo, ki so bili sprejeti v enoto intenzivne terapije, je pri 1/5 prišlo do krvavitve in 1/10 primerov do trombotičnih zapletov, hipofibrinogenemija je bila pogosta in je bila bolj izražena pri bolnikih z zapleti s krvavitvami (1).

Pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo profilaktična korekcija standarnih testov koagulacije ali trombocitopenije ni potrebna, vendar pa je najpomembnejše nadomeščanje trombocitov ($> 60 \times 10^9/l$), nato fibrinogena (1,5 – 2 g/l) in nato korekcija protrombinskega časa, ko je potrebno koagulacijo popravljati (1).

Pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo, ki potrebujejo nastavitev senzorja intrakranialnega tlaka, je pogostost krvavitve majhna, če pri tem uporabimo protokol za korekcijo hude trombocitopenije, hipofibrinogenemije in podaljšanja protrombinskega časa (1).

PREGLED SMERNIC PRI VELIJKIH ABDOMINALNIH POSEGIH

Splošna navodila pri obvladovanju krvavitve med velikimi abdominalnimi posegih temeljijo na priporočilih intraoperativnega nadzora hipotermije in acidoze ter posledičnega preprečevanja njunega vpliva na koagulopatijo. Spremljanje obeh parametrov je danes med operacijo lahko dosegljivo (1). Hipotermija povzroči počasnejše nastajanje krvnega strdka, vendar končna moč strdka ni bistveno spremenjena. Pri acidozi se kri prične hitro strjevati, vendar je končna moč strdka bistveno zmanjšana (11).

PRIPOROČILA SMERNIC ZA RESEKCIJO JETER

Pregled Smernic ukrepanja pri resekciji jeter - Priporočilo 9 (R9) (1):

- Priporočeno je vzdrževanje nizkega centralnega venskega pritiska (CVP) in omejevanje vnosa tekočin med operacijo (kvaliteta dokazov 1A).
- Intraoperativna hipovolemična flebotomija ali infrahepatično zatisnjenje spodnje vene cave skupaj z vzdrževanjem nizkega CVP je priporočena strategija za zmanjševanje intraoperativne izgube krvi pri izbranih bolnikih (kvaliteta dokazov 2C).
- Priporočeno je vzdrževanje visoke variabilnosti utripnega volumna (SVV) (10 – 20 %). (kvaliteta dokazov 2B)
- Med fazo resekcije jeter je za zmanjšanje intraoperativne krvavitve priporočeno vzdrževanje nizkih tlakov v dihalih s predihavanjem z nižjimi dihalnimi volumni in brez pozitivnega tlaka ob koncu izdiha (kvaliteta dokazov 2B).
- Ob upoštevanju ostalih priporočil lahko pri hepato-pankreatično-biliarni (HPB) kirurgiji za zmanjšanje krvavitve uporabimo tudi infuzijo terlipresina (kvaliteta dokazov 2C).
- Dopustno je predoperativno nadaljevanje z acetilsalicilno kislino kot monoterapijo pri bolnikih za resekcijo jeter (kvaliteta dokazov 2C).
- VET je uporaben pri perioperativni zaznavi hiperkoagulabilnega stanja in tveganja za venski trombembolični dogodek pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo in pri bolnikih za resekcijo jeter zaradi holangiokarcinoma (kvaliteta dokazov 2C).
- Priporočena je uporaba naprednejših kirurških hemostatskih naprav in topčnih hemostatskih učinkov za zmanjšanje kirurške krvavitve med resekcijo jeter (kvaliteta dokazov 2C).
- Pri BJC je priporočena uporaba traneksamične kisline med resekcijo jeter (kvaliteta dokazov 2C).

PRIPOROČILA SMERNIC ZA TRANSPLANTACIJO JETER

Pregled Smernic ukrepanja pri transplantaciji jeter - Priporočilo 9 (R9) (1):

- Velika izguba krvi in potreba po masivnem nadomeščanju krvnih derivatov je povezana s slabšim preživetjem po transplantaciji jeter (kvaliteta dokazov C).

- Priporočena je strategija vzdrževanja nizkega portalnega pritiska med resekcijo jeter (uporaba strategij nizkega CVP z restriktivnim vnosom tekočin in/ali uporabo flebotomije in vazopresorjev) ter tarčno nadomeščanje krvnih derivatov z uporabo VET za zmanjševanje potreb po nadomeščanju krvnih derivatov (kvaliteta dokazov 1C).
- Porušeni standardni testi koagulacije brez uporabe antikoagulantnih zdravil ne napovedujejo krvavitve in ne izključijo hiperkoagulabilnega stanja pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo (kvaliteta dokazov C).
- Predoperativni VET lahko napove krvavitev ter potrebo po intraoperativni transfuziji pri transplantaciji jeter (kvaliteta dokazov C).
- Med transplantacijo jeter je priporočeno spremljanje VET in določitev nivoja fibrinogena za vodenje nadomeščanja fibrinogena (kvaliteta dokazov 1C).
- Priporočljivo je pooperativno spremljanje VET in nivoja fibrinogena pri bolnikih po transplantaciji jeter; s tem kontroliramo koagulacijo ter vodimo tarčno nadomeščanje krvnih pripravkov in/ali faktorjev koagulacije (kvaliteta dokazov 2C).
- Uporaba traneksamične kisline je priporočena ob prisotnosti fibrinolize, ne pa tudi profilaktično (kvaliteta dokazov 1C).
- Pri bolnikih s klinično pomembno krvavitvijo in brez pomanjkanja fibrinogena je priporočeno tarčno nadomeščanje nizkih odmerkov protrombinskega kompleksa (PPC), vodeno z VET (kvaliteta dokazov 2C).
- Med transplantacijo jeter nadomeščamo fibrinogen samo ob dokazu pomanjkanja fibrinogena (z uporabo VET ali s standarnim testom) (kvaliteta dokazov 1C).
- Vnaprejšnja terapija s fibrinogenom pred transplantacijo jeter ni priporočljiva (kvaliteta dokazov 1C).
- Rutinska uporaba rFVIIa ni priporočena med transplantacijo jeter; uporaba je rezervirana kot reševalna terapija med nekontrolirano krvavitvijo (kvaliteta dokazov 1C).
- Priporočena je uporaba naprav za intraoperativno vračanje krvi in avtotransfuzijo z levkodeplecijskimi filtri pri transplantaciji jeter, tudi pri bolnikih s hepatocelularnim karcinomom (kvaliteta dokazov 2C).

RAZLAGA SMERNIC ZA POSEGE NA JETRIH

Večja intraoperativna krvavitve je slab prognostični znak pri jetrni resekciji. Nižji CVP pri odprtji ali laparoskopski jetrni resekciji zmanjša intraoperativno krvavitve. Študije dokazujejo,

da akutna normovolemična hemodilucija in intraoperativna hipovolemična flebotomija skupaj z ukrepi za nižanje CVP povzročita manjšo izgubo krvi kot samo ukrepi za zmanjšanje CVP brez povezanih stranskih učinkov (12–14). Uporaba novejših kirurških tehnik (fibrinska lepila, radiofrekvenčni disektor, pretisnjenje vene cave) skupaj z opisanimi anesteziskimi tehnikami se je izkazala za dobro strategijo za zmanjševanje izgube krvi med jetrnimi resekcijami (1). Nadomeščanje tekočin pri jetrnih resekcijah je restriktivno, vodimo ga s tarčnim SVV 10-20%, transfuzijo krvnih pripravkov pa vodimo glede na VET. Pri zdravih darovalcih jeter so predihavanje z nizkim dihalnim volumnom (6-8 ml/kg) brez pozitivnega tlaka na koncu izdiha povezali z manjšo krvavitvijo, kot predihavanje z visokim dihalnim volumnom (10-12 ml/kg) (1).

RAZLAGA SMERNIC ZA SPREMLJANJE KOAGULACIJE

Standardni testi koagulacije (npr. PT/INR, aPTT) niso uporabni pri ocenjevanju proizvodnje trombina in ocenjevanju verjetnosti krvavitve pri bolnikih z jetrno cirozo. Bolniki po jetrnji resekciji so lahko hiperkoagulabilni v zgodnjem pooperativnem poteku, kljub porušenim standardnim testom koagulacije. VET in nivo fibrinogena lahko napovesta krvavitev zaradi koagulopatije pri bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo ali akutnim poslabšanjem kronične jetrne bolezni. Pri transplantaciji jeter predoperativna moč strdka korelira z intraoperativno transfuzijo krvnih derivatov (1).

VET vodeno nadomeščanje krvnih derivatov pri krvavitvi zaradi koagulopatije pripomore k statistično značilni manjši potrebi po krvnih derivatih v primerjavi z vodenjem s pomočjo standardnih koagulacijskih testov, brez povečanega tveganja za krvavitve. Pri transplantaciji jeter uporaba VET skupaj z določanjem nivoja fibrinogena pripomore k manjši porabi krvnih derivatov v primerjavi s samo VET, brez določanja nivoja fibrinogena. Vendar pa samo nivo fibrinogena ne more napovedati verjetnosti krvavitve ali uspešno voditi nadomeščanja krvnih derivatov.

Nekateri bolniki z jetrno cirozo ali z holangiokarcinomom imajo hiperkoagulabilno stanje in so izpostavljeni tveganju za trombotične zaplete. Te bolnike lahko prepoznamo z VET (1).

Pri bolnikih po transplantaciji jeter se lahko pojavi hiperfibrinoliza, vendar je to že po reperfuziji in je pogosto samo začasno stanje, ki se samodejno izboljša in tako ne potrebuje namenskega zdravljenja. Kadar pa imamo klinično sliko difuzne in masivne krvavitve, je terapija s traneksamično kislino smiselna tudi brez potrditve hiperfibrinolize z VET (1).

Podaljšanje časov začetka strjevanja krvi na VET prikazuje zmanjšan nastanek trombina samo v primeru, ko je nivo fibrinogena normalen. Med transplantacijo jeter se nizka koncentracija faktorjev koagulacije nadomešča samo ob prisotni krvavitvi (1).

Z implementacijo algoritmov, ki bazirajo na VET, je tudi »off-label« uporaba rFVIIa izgubila svojo vlogo. »Off-label« uporaba rFVIIa je smiselna le še kot reševalna terapija nekontrolirane krvavitve, ko so bile izkoriščene vse ostale možnosti popravljanja hemostaze (1).

PRIPOROČILA SMERNIC ZA OSTALE ABDOMINALNE POSEGE

Pregled Smernic ukrepanja pri ostalih abdominalnih posegih - Priporočilo 9 (R9) (1):

- Pri perkutani nefrolitotomiji je za zmanjšanje perioperativne izgube krvi priporočljiva sistemski ali lokalna aplikacija traneksamične kisline (kvaliteta dokazov 2B).
- Pri operaciji prostate aplikacija traneksamične kisline lahko zmanjša perioperativno izgubo krvi (kvaliteta dokazov 2B).
- Pri operaciji prostate profilaktična aplikacija fibrinogena ni priporočljiva (kvaliteta dokazov 1C).
- Pri pozni krvavitvi po pakreatektomiji je priporočljivo opraviti CT ali CTA diagnostiko, predlagan pristop je endovaskularna intervencija (kvaliteta dokazov 2C).
- Predoperativna kronična antitrombotična terapija in perioperativna kemična tromboprofilaksa naj ne bi vplivali na povečano tveganje za krvavitev pri bolnikih za hepatobiliarni kirurški poseg (kvaliteta dokazov C).
- Priporočamo, da uporaba naprav za intraoperativno vračanje ni kontraindicirana pri onkoloških posegih ob predpostavki, da se izogibamo aspiraciji v bližini tumorja ter da uporabljam levkodeplecijске filtre (kvaliteta dokazov 2C).

RAZLAGA SMERNIC ZA OSTALE ABDOMINALNE POSEGE

Pri bolnikih za hepatobiliarne posege, ki so predoperativno dolgoročno prejemali antitrombotično ali antikoagulantno terapijo, ni bilo zaznati povečanega tveganja za pooperativno krvavitev ali trombotične zaplete. Kemična tromboprofilaksa je pri teh bolnikih varna, saj ne povečuje tveganja za večjo pooperativno krvavitev, hkrati pa preprečuje verjetnost pljučne embolije. (1)

Metaanaliza 34 observacijskih študij je pokazala podobne ali boljše rezultate pri uporabi naprav za intraoperativno vračanje pri operacijah karcinomov z ali brez levkodeplecijskih filterov v primerjavi z bolniki, ki so dobili krvne pripravke ali niso potrebovali transfuzije (15).

PRIPOROČILA SMERNIC ZA GINEKOLOŠKE (NENOSEČNIŠKE) POSEGЕ

Pregled Smernic za ginekološke (nenosečniške) posege - Priporočilo 11 (R11) (1):

- akutna normovolemična hemodilucija je lahko alternativna metoda pri večjih operacijah ginekoloških rakavih obolenj za zmanjšanje potrebe po transfuziji krvnih pripravkov (kvaliteta dokazov 2B).
- Uporaba naprav za intraoperativno vračanje lahko pripomore k zmanjšanju potrebe po transfuziji krvnih pripravkov pri ginekoloških (tudi onkoloških) posegih (kvaliteta dokazov B).
- Pri anemičnih onkoloških bolnicah za ginekološko operacije priporočamo uporabo i.v. železovih preparatov za zmanjšanje potrebe po transfuziji krvnih pripravkov (kvaliteta dokazov 1C).
- Pri ženskah z menopauzo priporočamo uporabo i.v. železovih preparatov za popravo predoperativne anemije (kvaliteta dokazov 2B).
- Pri bolnicah za ginekoloških posegov, ki imajo anemijo zaradi pomanjkanja železa, priporočamo kombinirano uporabo eritropoeitina in i.v. železovih pripravkov (kvaliteta dokazov 1C).
- Priporočamo uporabo traneksamične kisline za zmanjševanje perioperativne krvavitve pri vseh vrstah ginekoloških onkoloških posegov (kvaliteta dokazov 1C).
- Priporočamo uporabo traneksamične kisline za zmanjševanje perioperativne krvavitve pri abdominalnih, laparoskopskih, robotskih ali histeroskopskih miomektomijah (kvaliteta dokazov 1C).
- Priporočamo uporabo traneksamične kisline za zmanjševanje perioperativne krvavitve pri histerektomiji (kvaliteta dokazov 1C).
- Odsvetujemo rutinsko uporabo transksamične kisline pri histeroskopiji in kirurških posegih zaradi ektopične nosečnosti (kvaliteta dokazov C).
- Priporočen odmerek transkamične kisline pri ginekoloških operacijah je enkratni odmerek 1000 mg i.v. ali 10 – 15 mg/kg ali topično. (kvaliteta dokazov 1C)

- Pri miomektomiji priporočamo pedoperativno uporabo misoprostola za zmanjšanje intraoperativne krvavitve in zmanjšanje potrebe po transfuziji krvnih pripravkov (kvaliteta dokazov 1C).

RAZLAGA SMERNIC ZA GINEKOLOŠKE (NENOSEČNIŠKE) POSEGE

ANH je pristop za zmanjšanje potrebe po transfuziji krvnih pripravkov vendar ob tem potencialno minimaliziramo tudi ostala tveganja, ki so povezana s transfuzijo, kot so okužba kirurške rane, karcinomske metastaze, ponovitev tumorja in oslabljen imunski sistem. Kljub temu v prejšnji izdaji Smernic akutna normovolemična hemodilucija ni bila priporočena pri ginekoloških operacijah (16). Več študij je potrdilo koristnost akutne normovolemične hemodilucije med ginekološkimi operacijami. Kot varna se je izkazala metoda akutne normovolemične hemodilucije, kjer na začetku citoreduktivne operacije dosežejo nivo hemoglobina 80 g/l, s čimer zmanjšajo potrebo po transfuziji brez povečanja tveganja za perioperativne komplikacije (1).

V številnih študijah se uporaba naprav za intraoperativno vračanje pri večjih operacijah ginekoloških rakavih obolenj izkazuje kot varna, tako z kot brez uporabe levkodeplecijskih filterov (17–20).

Uporaba traneksamične kisline neposredno pred začetkom posega pri večjih operacijah ginekoloških rakavih obolenj zmanjša tako intraoperativno izgubo krvi, kot tudi potrebo po transfuziji krvnih pripravkov. Uporaba traneksamične kisline pri večjih netumorskih ginekoloških operacijah pomembno zmanjša intraoperativno krvavitev, vendar brez vpliva na potrebo po transfuziji krvi (1).

ZAKLJUČEK

Obravnava bolnika s kronično ali akutno jetrno okvaro se je z dostopnostjo VET bistveno spremenila. Tradicionalno dojemanje cirotične koagulopatije kot hipokoagulabilnega stanja na podlagi standardnih testov koagulacije lahko danes objektiviziramo tudi kot hiperkoagulabilno stanje. Zdravljenje koagulopatije tako ni več izboljševanje številk nezanesljivih labolatorijskih testov pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo, ampak je zaradi nepogrešljivosti VET pri izbrani skupini bolnikov hitro, učinkovito ter z manjšo porabo krvnih pripravkov.

Ob pregledu priporočil za velike abdominalne posege lahko opazimo, da je pri velikih abdominalnih posegih vedno več poudarka na varni uporabi naprav za intraoperativno vračanje tudi pri bolnikih z rakom ter pri širjenju indikacij za akutno normovolemično hemodilucijo.

Seveda pa ostaja glavni poudarek na dobri sistemski predoperativni pripravi bolnikov, kjer pa je v našem zdravstvenem sistemu še največ prostora za izboljšave pri skrbi za bolnikovo kri.

LITERATURA

1. Kietaibl S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, idr. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol.* april 2023;40(4):226–304.
2. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud ÁAP, idr. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol.* 1. avgust 2019;72(4):297–322.
3. Singh AD, Mucha SR, Lindenmeyer CC. Cirrhotic coagulopathy: A rebalanced hemostasis. *Cleve Clin J Med.* september 2022;89(9):523–33.
4. Zanetto A, Senzolo M, Vitale A, Cillo U, Radu C, Sartorello F, idr. Thromboelastometry hypercoagulable profiles and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* april 2017;49(4):440–5.
5. Rossetto V, Spiezia L, Senzolo M, Rodriguez-Castro KI, Maggiolo S, Simioni P. Whole blood rotation thromboelastometry (ROTEM®) profiles in subjects with non-neoplastic portal vein thrombosis. *Thromb Res.* avgust 2013;132(2):e131–4.
6. Blasi A, Molina V, Sanchez-Cabús S, Balust J, Garcia-Valdecasas JC, Taura P. Prediction of thromboembolic complications after liver resection for cholangiocarcinoma: is there a place for thromboelastometry? *Blood Coagul Fibrinolysis.* januar 2018;29(1):61–6.
7. Kamel Y, Hassanin A, Ahmed AR, Gad E, Afifi M, Khalil M, idr. Perioperative Thromboelastometry for Adult Living Donor Liver Transplant Recipients with a Tendency to Hypercoagulability: A Prospective Observational Cohort Study. *Transfus Med Hemotherapy.* 2018;45(6):404–12.
8. Terrault N, Chen YC, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY, idr. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology.* september 2018;155(3):705–18.
9. Loffredo L, Violi F. Thrombopoietin receptor agonists and risk of portal vein thrombosis in patients with liver disease and thrombocytopenia: A meta-analysis. *Dig Liver Dis.* januar 2019;51(1):24–7.
10. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, Paternoster M, Graziano V, Petitto M, idr. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2017;117(01):139–48.
11. Piangatelli C. Coagulopathy and hemorrhage management in major abdominal surgery. *AboutOpen.* 31. julij 2022;9:70–2.
12. Moggia E, Rouse B, Simillis C, Li T, Vaughan J, Davidson BR, idr. Methods to decrease blood loss during liver resection: a network meta-analysis. *Cochrane Hepato-Biliary Group,* urednik. *Cochrane Database Syst Rev (Internet).* 31. oktober 2016 (citirano 7. november 2023);2016(10). Dostopno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010683.pub3>
13. Hughes MJ, Ventham NT, Harrison EM, Wigmore SJ. Central venous pressure and liver resection: a systematic review and meta analysis. *HPB.* oktober 2015;17(10):863–71.
14. Pan YX, Wang JC, Lu XY, Chen JB, He W, Chen JC, idr. Intention to control low central venous pressure reduced blood loss during laparoscopic hepatectomy: A double-blind randomized clinical trial. *Surgery.* junij 2020;167(6):933–41.
15. Frietsch T, Steinbicker AU, Horn A, Metz M, Dietrich G, Weigand MA, idr. Safety of Intraoperative Cell Salvage in Cancer Surgery: An Updated Meta-Analysis of the Current Literature. *Transfus Med Hemotherapy.* 2022;49(3):143–57.
16. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, idr. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* junij 2017;34(6):332–95.

17. Zhou X, Zhang C, Wang Y, Yu L, Yan M. Preoperative Acute Normovolemic Hemodilution for Minimizing Allogeneic Blood Transfusion: A Meta-Analysis. *Anesth Analg.* december 2015;121(6):1443–55.
18. Tanner EJ, Filippova OT, Gardner GJ, Long Roche KC, Sonoda Y, Zivanovic O, idr. A prospective trial of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* december 2018;151(3):433–7.
19. Boerner T, Tanner E, Filippova O, Zhou QC, Iasonos A, Tew WP, idr. Survival outcomes of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing primary debulking surgery for advanced ovarian cancer: A Memorial Sloan Kettering Cancer Center Team Ovary study. *Gynecol Oncol.* januar 2021;160(1):51–5.
20. Saito J, Masui K, Noguchi S, Nakai K, Tamai Y, Midorikawa Y, idr. The efficacy of acute normovolemic hemodilution for preventing perioperative allogeneic blood transfusion in gynecological cancer patients. *J Clin Anesth.* marec 2020;60:42–3.

VLOGA VJSKOELASTIČNIH TESTOV PRI ZDRAVLJENJU

POPORODNE KRVAVITVE

THE ROLE OF VISCOELASTIC TEST IN PERIPARTAL BLEEDING

Jožica Wagner Kovačec

IZVLEČEK

Poporodna krvavitev je vodilni vzrok za z nosečnostjo povezano umrljivost mater širom po svetu. Ključnega pomena je zgodnja prepoznavna motenj strjevanja krvi in podpora koagulaciji, ki mora biti zagotovljena istočasno z drugimi postopki, ker sicer motnje strjevanja krvi doprinesajo k napredovanju v masivno krvavitev. Za potrditev poporodne krvavitve je potreben multidisciplinarni pristop z oceno vitalnih znakov, kliničnih simptomov, motenj strjevanja krvi in hemodinamskih sprememb. Za zmanjšanje tveganja obolenosti in umrljivosti ter izboljšanja kliničnih izhodov po poporodni krvavitvi je potrebno vpeljati standardizirane algoritme. Smernice podpirajo uporabo visko- elastičnih testov (ROTEM, TEG) med poporodno krvavitvijo kot del lokalno sprejetih algoritmov. Zdravljenje s traneksaminsko kislino se naj prične takoj, ko se prepozna povečana krvavitev. Ko je povečano tveganje za pomanjkanje fibrinogena (masivna poporodna krvavitev, embolija z amnijsko tekočino, abrupcija posteljice), se mora podpreti sposobnost strjevanja krvi s koncentratom fibrinogena. Strokovnjaki se soglasno strinjajo, da je potrebno nadomeščanje fibrinogena, ko je FIBTEM A5 <12 mm in je prisotna aktivna poporodna krvavitev. Pomembno je upoštevanje organizacije dela, prav tako pa so pomembni klinični postopki za obvladovanje poporodne krvavitve. Izboljšanje organizacije je potencial za izboljšanje izhoda zdravljenja poporodne krvavitve.

Ključne besede: poporodna krvavitev, viskoelastični testi, traneksaminska kislina, fibrinogen

ABSTRACT

Postpartum haemorrhage remains the leading cause of pregnancy-related mortality worldwide. Early recognition of abnormal coagulation is crucial and haemostatic support should be considered simultaneously with other strategies as coagulopathies contribute to progression to massive haemorrhage. A multidisciplinary approach to confirm postpartum haemorrhage considering vital signs, clinical symptoms, coagulation and haemodynamic changes is needed. Standardised algorithms should be developed to reduce risk of morbidity

and mortality and improve clinical outcomes in postpartum haemorrhage. Guidelines support the use of visco-elastic tests (ROTEM, TEG) during postpartum haemorrhage as part of locally agreed algorithms. Tranexamic acid should be administered as soon as abnormal bleeding is recognised. Fibrinogen concentrate should be administered to restore haemostasis where there is elevated risk of fibrinogen deficiency (massive postpartum haemorrhage, amniotic fluid embolism, placental abruption). There is a wide consensus that fibrinogen replacement is needed if the FIBTEM A5 is <12 mm and if there is ongoing bleeding. Organisational considerations are equally as important as clinical interventions in the management of postpartum haemorrhage and have the potential to improve patient outcomes.

Key words: postpartum hemorrhage, viscoelastic test, tranexamic acid, fibrinogen

UVOD

Poporodna krvavitev (PPK) je pogost zaplet poroda in vodilni vzrok za maternalno umrljivost v svetu (1). PPK je običajno definirana kot izguba več kot 500 ml krvi iz genitalnega trakta v 24 urah po porodu in po sistematskem pregledu literature (2) je leta 2015 po svetu umrlo 275.000 porodnic, 34% od teh zaradi krvavitve. To pomeni, da vsako uro v svetu umre več kot 10 žensk zaradi masivne obporodne krvavitve (3, 4). V Evropi približno 13% porodnic izkusi PPK z ≥ 500 ml in približno 3% porodnic doživi težko PPK z ≥ 1000 ml (5). Ob tem je PPK povezana s pomembno obolenostjo, vključno s slabokrvnostjo, potrebo po transfuziji krvi, koagulopatijo, poporodnim hipopituitarizmom (Sheehanov sindrom), oslabitvijo delovanja ledvic in psihološko obolenostjo (npr. depresijo, post-travmatsko stresno motnjo) (6,7). Profilaktična uporaba uterotonikov v tretji porodni dobi je najuspešnejša strategija za preprečevanje PPK in z njimi povezane maternalne umrljivosti (8, 9).

VZROKI IN PATOFIZIOLOGIJA POPORODNE KRVAVITVE

Med nosečnostjo se pretok krvi skozi maternico poviša od približno 100 ml/min na 700 ml/min. Druge fiziološke spremembe, ki nastanejo tekom nosečnosti, pripravijo bodočo mamico na izgubo krvi in ločitev posteljice po rojstvu otroka. Spremembe ravnovesja faktorjev strjevanja krvi so v nosečnosti v smeri hiperkoagulabilnosti (povišanje kogulacijskih faktorjev VIII, VWF in fibrinogena; znižanje antikoagulantov in fibrinolize) (10).

Ločimo štiri glavni vzroke PPK - tako imenovane »4 T«:

1. **Tonus** (atonija maternice je razlog PPK v cca. 70-80%)
2. **Travma** (poškodba maternice in porodne poti je razlog PPK do 20 %)
3. **Tkivo** (zaostali deli posteljice/ invazivna rast posteljice so vzrok PPK v cca. 10%) in
4. **Trombin** (motnja v strjevanju krvi je vzrok PPK v manj kot 2%).

Koagulopatija lahko poveča krvavitev in doprinese do prehoda v masivno krvavitev. Vzrok koagulopatije med masivno krvavitvijo sta hiperfibrinoliza ali pa dilucijska koagulopatija kot posledica tekočinskega oživljanja. Porabnostna koagulopatija, za katero je značilna aktivacija koagulacijske kaskade in posledična poraba koagulacijskih faktorjev in trombocitov, je redkejša med PPK, vendar lahko zelo hitro privede do masivne krvavitve. Začetek in mehanizem motenj strjevanja krvi so torej odvisni od vzroka za PPK (11). Predčasna ločitev posteljice in embolija z amnijsko tekočino sta pogosto povezani z zgodnjo koagulopatijo, za katero je tipična slika diseminirane intravaskularne koagulacije in hiperfibrinolize (12).

KLINIČNA DEFINICIJA POPORODNE KRVAVITVE

Definicija PPK ni enotna in se razlikuje v različnih nacionalnih in mednarodnih smernicah (13). Na splošno so definicije zasnovane na določitvi volumna izgubljene krvi, ki pa je lahko zavajajoča in privede do zamika v zdravljenju. Nosečnica lahko izgubi več kot 1000 ml krvi brez kliničnih znakov šoka. Tahikardija je pogosto edini znak, tudi ob izgubi do 25-35% skupnega volumna krvi. To lahko podaljša čas krvavitve in je eden od razlogov, zakaj težko klinično ocenimo obseg PPK (14). Definicija PPK mora torej zajemati volumen izgubljene krvi ≥ 1000 ml ali katerikoli volumen krvi, ki nam kaže na klinične ali/in laboratorijske znake šoka ali hipoperfuzije tkiv v času 24 ur po porodu (13).

OCENA S POPORODNO KRVAVITVIJO POVEZANE KOAGULOPATIJE

Zgodnja prepoznavna koagulopatije je ključna za uspešno zdravljenje. Hemostatske spremembe med PPK niso dobro definirane in se razlikujejo od drugih krvavitev, npr. travmatske krvaviteve. Standardni testi strjevanja krvi nam zaradi časovnega zamika ne pomagajo veliko pri oceni jakosti krvavitve, ki je lahko dinamična in nestabilna. Clauss fibrinogen je napovedni dejavnik za PPK, medtem ko sta protormbinski čas (PČ) in aktivirani parcialni trombinski čas (aPTT) manj uporabna (11). Ob masivni PPK doseže fibrinogen kritično nizko vrednost hitreje kot ostali koagulacijski faktorji (15). V literaturi najdemo dobro korelacijo med izvidi, ki jih pridobimo z viskoelastičnimi testi (VET) TEG in ROTEM FIBTEM testom in vrednostjo

Clauss fibrinogena med PPK, kar lahko uporabimo za merilo hipofibrinogenemije (16). Obe vrednosti, TEG in FIBTEM amplituda v 5 minuti (A5) lahko zanesljivo zaznata nivo fibrinogena ≤ 2 g/l in tako zagotovita zelo hitro in uporabno informacijo o motnji koagulacije (16).

FIBRINOGEN KOT NAPOVEDNI DEJAVNIK ZA MASIVNO POPORODNO KRVAVITEV

Normalna vrednost fibrinogena ob koncu nosečnosti je 4-6 g/l, kar je dvakrat višje kot pred nosečnostjo (2-4 g/l). Med PPK pade vrednost fibrinogena pod normalno vrednost hitreje kot vrednosti drugih koagulacijskih faktorjev, znižanje pa je proporcionalno z izgubo krvi. Klinično signifikantno nizek fibrinogen (pod 2 g/l) med porodom ali kmalu po porodu je dober napovedni dejavnik za prehod v masivno PPK (11). Natančna meja za nadomeščanje fibrinogena je še vedno nejasna, vendar rezultati raziskav kažejo, da vrednosti fibrinogena nad 2 g/l zadoščajo za primerno hemostazo med PPK (15). Meritve vrednosti fibrinogena med porodom so zato pomembne, ni pa jasno mesto nizke vrednosti fibrinogena pred porodom. Nivo fibrinogena je potrebno meriti, če je suspektna abrupcija posteljice, ker bo morda potrebno nadomeščanje.

PODPORA HEMOSTAZI OB POPORODNI KRVAVITVI

Večinoma je PPK na začetku nadzorovana s porodniškimi ukrepi, z dodatnim zdravljenjem anemije in motenj strjevanja krvi (6). Zdravljenje koagulopatije mora biti izpeljano hitro in istočasno kot drugi ukrepi, posebej v situaciji, ko je verjetnost za koagulopatijo velika (abrupcija posteljice, embolija z amnijsko tekočino). Glavni namen hemostatskega zdravljenja je terapija hiperfibrinolize in sposobnost ustvarjanja krvnega strdka. V primeru PPK to pomeni uporabo antifibrinolitikov, kot je traneksaminska kislina, ter uporaba faktorjev, ki vplivajo na koagulacijsko kaskado (faktorji strjevanja krvi, trombociti).

Traneksaminska kislina (TNX) je antifibrinolitik, ki zmanjša krvavitev z inhibicijo plazminogena, zmanjša aktivacijo plazmina ter zmanjša razgradnjo krvnega strdka (17).

»The WOMAN« raziskava je pokazala, da je zdravljenje s TNX znotraj 3 ur po porodu ob prisotni PPK znižala smrtnost zaradi krvavitve in zmanjšala potrebo po laparatomiji za nadzor PPK (18). Nadomeščanje faktorjev strjevanja: obnova in vzdrževanje stabilnega strdka je lahko podprtta z dodajanjem koagulacijskih faktorjev. Fibrinogen je prvi faktor, ki pade do kritične vrednosti. Če želimo nadomestiti izgubo fibrinogena s SZP, se moramo zavedati, da je vsebnost fibrinogena v SZP samo približno 2 g/l in bomo z dajanjem SZP krvaveči porodnici obstoječi

fibrinogen še dodatno razredčili. Prednost nadomeščanja fibrinogena s koncentratom fibrinogena je v enostavni uporabi, priročnem skladiščenju, standardizirani vsebini in nizkem tveganju za komplikacije (npr. z okužbami, ki so prenosljive s transfuzijo, in TRALI) (19).

Koncentrat protrombinskega kompleksa (KPK) (koncentrat od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev II, VII, IX in X) in rekombinantni aktivirani faktor VII (rFVIIa) se občasno uporabljajo »off-label« ob masivni PPK. Trenutno vsesplošno zdravljenje s KPK ni utemeljeno in ni priporočeno z nobeno klinično raziskavo (20). rFVIIa je bil maja 2022 odobren s strani Evropske agencije za zdravila (EMA) za uporabo ob masivni PPK, ki ni odzivna na uterotonike. Dovoljenje je osnovano na nedavni raziskavi, ki je pokazala za 40% zmanjšano relativno tveganje pri ženskah, ki so dobine enkraten odmerek rFVIIa v primerjavi s standardnimi postopki (21).

CILJNO USMERJENI ALGORITMI ZA ZDRAVLJENJE POPORODNE KRVAVITVE

Uporaba algoritmov za zdravljenje PPK lahko pripomore k zmanjšanju potrebe po transfuziji in k zmanjšanju s transfuzijo povezane obolenosti (22, 23).

Izvajanje nacionalnih standardiziranih postopkov zdravljenja PPK, ki vključujejo meritev izgube krvi in ciljno naravnano nadomeščanje fibrinogena vodeno z VET, je bilo povezano s povečanim številom odkritih PPK > 1000 ml, najverjetneje zaradi boljšega prepoznavanja PPK, in z zmanjšanim številom PPK z izgubo krvi ≥ 2500 ml. Poraba koncentriranih eritrocitov (KE) in sveže zamrznjene plazme (SZP) je prav tako upadla (24). Obposteljno testiranje strjevanja krvi z VET (TEG, ROTEM) omogoča hitro oceno zmožnosti strjevanja krvi med PPK ter vodi ciljano zdravljenje s posameznimi faktorji strjevanja krvi (25). Primerjalne raziskave kažejo, da uporaba obposteljnih koagulacijskih testov (TEG, ROTEM) vpliva na manjšo porabo krvnih pripravkov in izboljša izhod zdravljenja PPK v primerjavi z zdravljenjem brez ciljanega nadomeščanja posameznih pripravkov (15, 24, 26, 27).

PREDLAGAN ALGORITEM ZDRAVLJENJA POPORODNE KRVAVITVE

Algoritem mora biti lokalno potrjen v multidisciplinarni skupini in naj vsebuje (13):

- Začetek hemostatskega zdravljenja je voden z volumnom izgubljene krvi.
- Izguba krvi 500 ml (vaginalni porod) do 1000 ml (carski rez) je impulz za infuzijo TNX in izvedbo VET (TEG, ROTEM) ALI Clauss fibrinogena (če ni na razpolago VET).

- Osnovna oskrba porodnice: monitoring vitalnih znakov, vzdrževanje telesne temperature $> 35^\circ \text{ C}$, pH > 7.2 , ioniziran Ca $^{2+} > 1 \text{ mmol/l}$.
- Prvi odmerek TNX je 1 g (infuzija teče vsaj 10 min), znotraj 3 ur od začetka PPK; po potrebi sledi drugi odmerek 1 g (najprej po 30 min od prvega odmerka). POZOR: previdno pri porodnicah s preeklampsijo in/ali z ledvičnim popuščanjem!
- Koncentrat fibrinogena damo ob jasnih znakih pomanjkanja (FIBTEM A5 $< 12 \text{ mm}$ ali Clauss fibrinogen $< 2 \text{ g/l}$). Priporočen začetni odmerek fibrinogena je 4 g, ki predvidoma poviša vrednost fibrinogena pri povprečno težki porodnici za približno 1 g/l. Ob sumu na embolijo z amnijsko tekočino in/ali abrupcijo posteljice in če VET niso razpoložljivi, se naj lečeči zdravnik odloči za empirični odmerek fibrinogena glede na klinično sliko.
- Ob vztrajajoči PPK ali masivni PPK ali nepopolno zdravljeni koagulopatiji (po že dodanem potrebnem odmerku fibrinogena) razmislimo o uporabi SZP/ KPK (glede na TEG/ROTEM izvid). Ob nizkih vrednostih trombocitov le-te nadomeščamo: vzdržujemo vrednosti trombocitov nad $50 \times 10^9/\text{l}$, za vzdrževanje med aktivno PPK transfundiramo trombocite že ob vrednostih $75 \times 10^9/\text{l}$.
- Pri vztrajajoči PPK ocenimo, ali je v skladu s priporočili EMA-e zdravljenje z rFVIIa (enkratni odmerek).
- Tromboprofilaksa z nizkomolekularnim heparinom 6 ur po ustavitevi PPK z izgubo krvi $> 1000 \text{ ml}$ ali/in z dano transfuzijo KE.
- Nadomeščanje železa po PPK (1-2 dni po PPK) za podporo zdravljenja prisotne anemije.

ALGORITMI ZA ZDRAVLJENJE POPORODNE KRVAVITVE - PRIMERI IZ LITERATURE

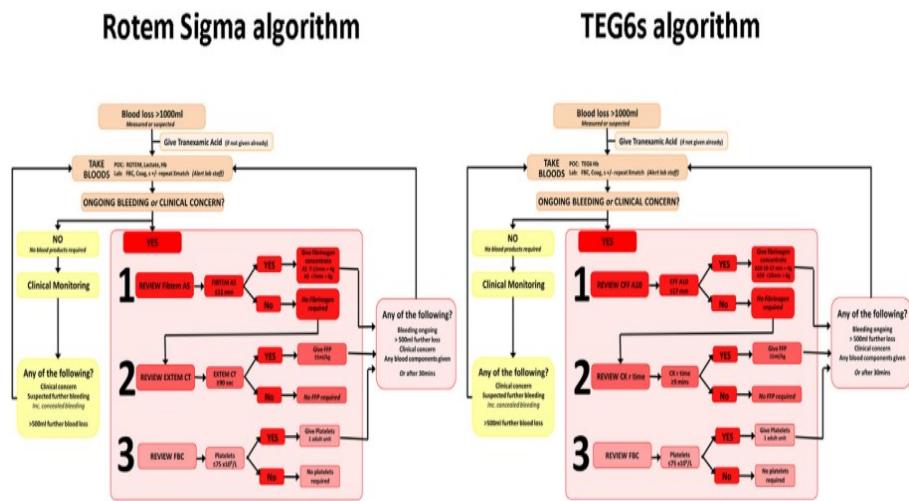
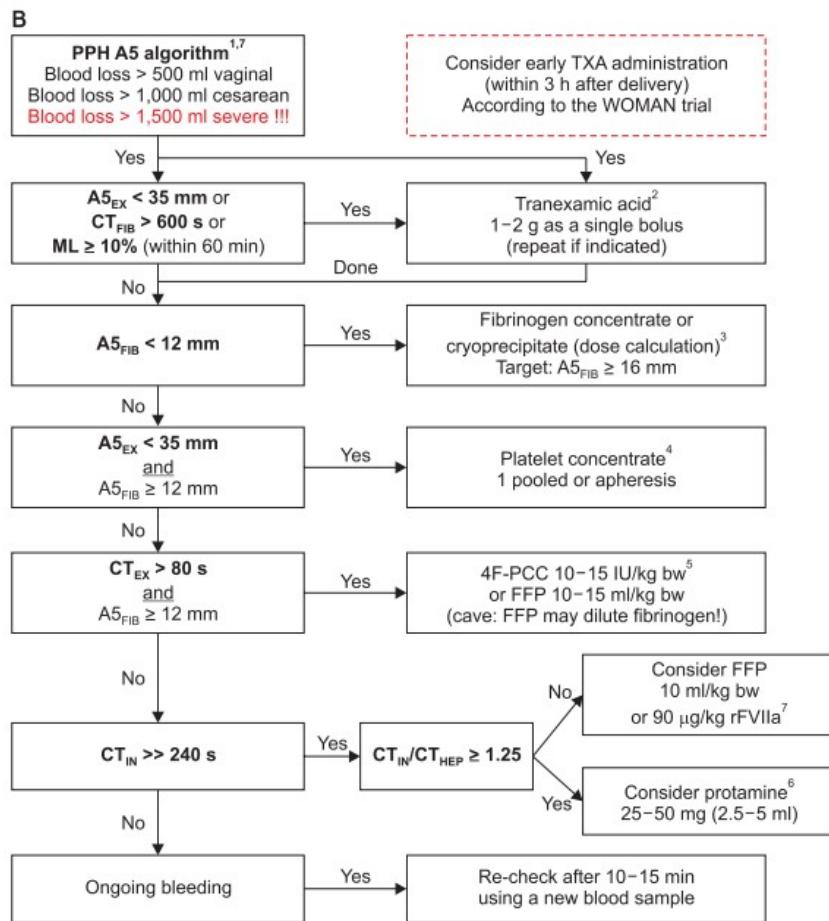


Fig. 4. OBS Cymru algorithms for Rotem Sigma and TEG6s.

Legend: Possible algorithms for managing haemostatic impairment for use during postpartum haemorrhage. The Rotem algorithm was validated during the OBS Cymru quality improvement initiative [46] and the TEG6s algorithm uses equivalent triggers. POC is point-of-care, lab is laboratory tests, FBC is full blood count and coag is coagulation screen. Fibrinogen concentrate can be replaced by cryoprecipitate; 4 g is 2 pools and 6 g is 3 pools.

Slika 1: OBS CYMRU algoritam za zdravljenje PPK (24).

Organizacija dela multidisciplinarno ekipe je pomemben del uspešnega kliničnega dela in uporabe algoritmov za obvladovanje PPK (29). Vsaka ustanova naj vodi dokumentacijo za vsak klinični primer masivne PPK, ki služi za strokovna poročila in učenje. Simulacijsko učenje multidisciplinarnih ekip je dokazalo izboljšanje znanja zaposlenih, daje pa tudi izhodišča za izboljšanje obstoječih protokolov dela.



Slika 2: Uporaba ROTEM algoritma za zdravljenje PPK (28).

ZAKLJUČEK

Zgodnja prepoznavava in takojšnje porodniško zdravljenje je pomembno za preprečevanje razvoja koagulopatije in masivne PPK ter z njo povezane obolenosti porodnic. Priporočila vključujejo soglasno definicijo PPK za klinično uporabo in priporočila za zdravljenje med krvavitvijo. Ustanove naj imajo standardizirane algoritme za multidisciplinarne ekipe, uporaba katerih lahko zmanjša tveganje za obolenost in/ali umrljivost ter izboljša izhod zdravljenja. Kjer so na razpolago visko-elastični testi (TEG, ROTEM), naj bo v algoritem zdravljenja vključena njihova uporaba za ciljno orientirano zdravljenje PPK.

LITERATURA:

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu JD, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(6):323–33.
2. Kassebaum NJ, Barber RM, Bhutta ZA, et al. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388:1775–1812.
3. Ford JB, Patterson JA, Seeho SKM, Roberts CL. Trends and outcomes of postpartum haemorrhage, 2003–2011. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15:334.
4. Knight M, Bunch K, Tuffnell D, Bunch K, Patel R, Shakespeare J, Kotnis R, et al. MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care. Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2017-19 2021. Available from: https://www.npeu.ox.ac.uk/assets/downloads/mbrrace-uk/reports/maternalreport-2021/MBRRACE-UK_Maternal_Report_2021 - FINAL - WEB VERSION.pdf.
5. Calvert C, Thomas SL, Ronsmans C, Wagner KS, Adler AJ, Fillipi V. Identifying regional variation in the prevalence of postpartum haemorrhage: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2012; 7:e41114.
6. Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum hemorrhage: prevention and treatment. *Am Fam Physician* 2017; 95:442–449.
7. ACOG. Practice Bulletin No. 183: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2017; 130:e168–e186.
8. Begley CM, Gyte GML, Devane D, McGuire W, Weeks. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2: CD007412-CD.
9. Knight M, Bunch K, Tuffnell D, Patel R, Shakespeare J, Kotnis R, Kenyon S, et al. Saving lives, improving mothers' care: Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2016-18. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford 2020: p36-42.; 2019.
10. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16:153–168.
11. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5:266–273.
12. Erez O. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: New insights. *Thrombosis Update* 2021; 6:100083.)
13. Hofer S, Blaha J, Collins PW, Ducloy-Bouthors AS, Guasch E, Labate F, Lanca F, et al. Haemostatic support in postpartum haemorrhage. A review of the literature and expert opinion *Eur J Anaesthesiol* 2023; 40:29–38.
14. Pacagnella RC, Souza JP, Durocher J, Perel P, Blum J, Winikoff B, Gülmezoglu AM. A systematic review of the relationship between blood loss and clinical signs. *PLoS One* 2013; 8: e57594.
15. Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, Mallaiah S, Dick J, Elton C, Weeks AD, et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2017; 119:411–421.
16. Bell SF, Roberts TCD, Freyer Martins Pereira J, De Lloyd L, Amir Z, James D, Jenkins PV, et al. The sensitivity and specificity of rotational thromboelastometry (ROTEM) to detect coagulopathy during moderate and severe postpartum haemorrhage: a prospective observational study. *Int J Obstet Anesth* 2022; 49:103238.
17. McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs* 2012; 72:585–617.
18. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with postpartum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389:2105–2116.
19. Ahmed S, Harrity C, Johnson S, Varadkar S, McMorrow S, Fanning R, Flynn CM, et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage – an observational study. *Transfus Med* 2012; 22:344–349.

20. Munoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS, Bonnet MP, De Robertis E, Fornet I, Goffinet F, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus* 2019; 17:112–136.
21. Novo Nordisk. NovoSeven recommended for approval for the treatment of severe postpartum haemorrhage by the European Medicines Agency (press release). 2022. Available from: <https://ml-eu.globenewswire.com/Resource/Download/552aad78-3aae-4cb4-8570-f8b3ac391058>.
22. Van de Velde M, Diez C, Varon AJ. Obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28:186–190.
23. Ducloy-Bouthors A-S, Ducloy J-C, Sicot J. Impact of a perinatal network medical practice improvement program on postpartum hemorrhage-related morbidity. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 104:68–69.
24. Bell SF, Collis RE, Pallmann P, Bailey C, James K, John M, Kelly K, et al. Reduction in massive postpartum haemorrhage and red blood cell transfusion during a national quality improvement project, Obstetric Bleeding Strategy for Wales, OBS Cymru: an observational study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21:377.
25. Dias JD, Butwick AJ, Hartmann J, Waters JH. Viscoelastic haemostatic point-of-care assays in the management of post-partum haemorrhage: a narrative review. *Anaesthesia* 2022.
26. Snegovskikh D, Souza D, Walton Z, Dai F, Rachler R, Garay V, Snegovskikh VV, et al. Point-of-care viscoelastic testing improves the outcome of pregnancies complicated by severe postpartum hemorrhage. *J Clin Anesth* 2018; 44:50–56.
27. McNamara H, Kenyon C, Smith R, Mallaiah S, Barclay P. Four years' experience of a ROTEM (1) -guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2019; 74:984–991.
28. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Pérez Calatayud AA, and Kim TY. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol* 2019 August 72(4): 297-322 <https://doi.org/10.4097/kja.19169>
29. Cooper N, O'Brien S, Siassakos D. Training health workers to prevent and manage postpartum haemorrhage (PPH). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019; 61:121–129.

ROTEM APPLICATIONS IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Klaus Görlinger

ABSTRACT

Early viscoelastic testing (VET)-guided resuscitation in severe bleeding due to trauma or major surgery should be continued in the intensive care unit (ICU) – following the same concept of goal-directed bleeding management as in the emergency department and the operating room (continuum care) (1-3).

In the ICU, the development of hypercoagulability, characterized by increased clot firmness (EXTEM MCF > 68 mm and/or FIBTEM MCF > 24 mm) and hypofibrinolysis/fibrinolysis shutdown (EXTEM LI60 > 96.5%), must be considered due to an acute phase reaction with increased risk of (micro)thrombosis and organ failure (4-7). Notably, the severity of acute phase reaction and subsequent hypercoagulability varies widely and is dependent on environmental and genetic factors (8-9). Accordingly, VET may enable personalized anticoagulation in the future (10). Notably, ROTEM-guided bleeding management has already been shown to reduce thromboembolic events by about 50% in cardiac surgery and trauma (11-13).

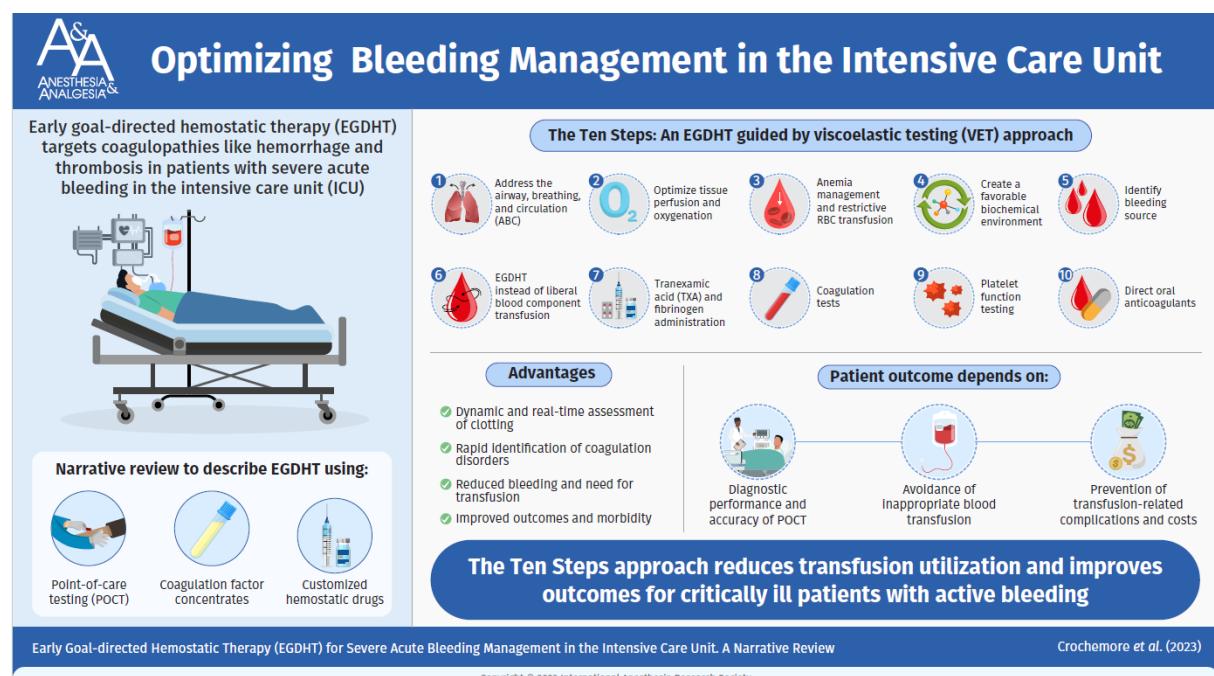
Besides postoperative bleeding management and prediction/prevention of thromboembolic events, there are several specific issues in critically ill patients which can be addressed by VET. Most critically ill patients suffer from systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Here it is crucial to discriminate SIRS from bacterial sepsis, early, which can be done by the detection of hypofibrinolysis/fibrinolysis shutdown (14-16). In bacterial sepsis, hypofibrinolysis/fibrinolysis shutdown and hypocoagulability with decreased clot firmness are associated with increased mortality (17-18). Prolonged EXTEM CT is a single reliable indicator of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnosed by the JAAM DIC score, and strongly associated with severity of DIC (19).

Furthermore, critically ill patients frequently develop thrombocytopenia and/or increased INR without bleeding due to consumption, sepsis, chronic or acute liver disease, extracorporeal assist devices, and heparin therapy. Here, VET may be helpful to avoid inappropriate plasma and platelet transfusion (20-26).

Last, not least COVID-19 is a challenging issue at the ICU with a high rate of immunothrombosis (27). COVID-19 is characterized by hypercoagulability, increased D-dimers, and hypofibrinolysis/fibrinolysis shutdown (27). Here, the combination of increased

D-dimers and fibrinolysis shutdown is the best predictor for thrombosis (28). Accordingly, VET might be helpful in selecting the best therapeutic strategy for each individual patient and to guide hemostasis management and anticoagulation during ECMO in this challenging patient population (10,29).

Further details about are provided in a paper just accepted for publication in Anesthesia & Analgesia (30).



REFERENCES

1. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud AAP, Kim TY. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. Korean J Anesthesiol. 2019 Aug;72(4):297-322.
2. Kockelmann F, Maegele M. Acute Haemostatic Depletion and Failure in Patients with Traumatic Brain Injury (TBI): Pathophysiological and Clinical Considerations. J Clin Med. 2023 Apr 11;12(8):2809.
3. Pérez-Calatayud AA, Hofmann A, Pérez-Ferrer A, Escorza-Molina C, Torres-Pérez B, Zaccarias-Ezzat JR, Sanchez-Cedillo A, Manuel Paez-Zayas V, Carrillo-Esper R, Görlinger K. Patient Blood Management in Liver Transplant-A Concise Review. Biomedicines. 2023 Apr 4;11(4):1093.
4. Dimitrova-Karamfilova A, Patokova Y, Solarova T, Petrova I and Natchev G. Rotation Thromboelastography for Assessment of Hypercoagulation and Thrombosis in Patients with Cardiovascular Diseases. Journal of Life Sciences 6 (2012) 28-35.
5. Hincker A, Feit J, Sladen RN, Wagener G. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. Crit Care. 2014 Oct 8;18(5):549.
6. Zanetto A, Senzolo M, Vitale A, Cillo U, Radu C, Sartorello F, Spiezia L, Campello E, Rodriguez-Castro K, Ferrarese A, Farinati F, Burra P, Simioni P. Thromboelastometry hypercoagulable

- profiles and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2017 Apr;49(4):440-445.
7. Rossetto A, Vulliamy P, Lee KM, Brohi K, Davenport R. Temporal Transitions in Fibrinolysis after Trauma: Adverse Outcome Is Principally Related to Late Hypofibrinolysis. *Anesthesiology.* 2022 Jan 1;136(1):148-161.
 8. Kamel Y, Hassanin A, Ahmed AR, Gad E, Afifi M, Khalil M, Görlinger K, Yassen K. Perioperative Thromboelastometry for Adult Living Donor Liver Transplant Recipients with a Tendency to Hypercoagulability: A Prospective Observational Cohort Study. *Transfus Med Hemother.* 2018 Nov;45(6):404-412.
 9. Adamzik M, Schäfer S, Frey UH, Becker A, Kreuzer M, Winning S, Frede S, Steinmann J, Fandrey J, Zacharowski K, Siffert W, Peters J, Hartmann M. The NFKB1 promoter polymorphism (-94ins/delATTG) alters nuclear translocation of NF-κB1 in monocytes after lipopolysaccharide stimulation and is associated with increased mortality in sepsis. *Anesthesiology.* 2013 Jan;118(1):123-33.
 10. Pavoni V, Gianesello L, Conti D, Ballo P, Dattolo P, Prisco D, Görlinger K. "In Less than No Time": Feasibility of Rotational Thromboelastometry to Detect Anticoagulant Drugs Activity and to Guide Reversal Therapy. *J Clin Med.* 2022 Mar 4;11(5):1407.
 11. Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, Kuhn EW, Slottosch I, Liakopoulos OJ, Choi YH, Wahlers T. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res.* 2016 Jun 15;203(2):424-33.
 12. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, Gruber G, Schmid S, Friesenecker B, Lorenz IH, Ströhle M, Rastner V, Trübsbach S, Raab H, Tremel B, Wally D, Treichl B, Mayr A, Kranewitter C, Oswald E. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol.* 2017 Jun;4(6):e258-e271.
 13. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, Juffermans NP, Curry N, Maegele M, Brooks A, Rourke C, Gillespie S, Murphy J, Maroni R, Vulliamy P, Henriksen HH, Pedersen KH, Kolstadbraaten KM, Wirtz MR, Kleinvelde DJB, Schäfer N, Chinna S, Davenport RA, Naess PA, Goslings JC, Eaglestone S, Stanworth S, Johansson PI, Gaarder C, Brohi K. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med.* 2021 Jan;47(1):49-59
 14. Boscolo A, Spiezia L, De Cassai A, Pasin L, Pesenti E, Zatta M, Zampirollo S, Andreatta G, Sella N, Pettenuzzo T, Rose K, Simioni P, Navalesi P. Are thromboelastometric and thromboelastographic parameters associated with mortality in septic patients? A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2021 Feb;61:5-13.
 15. Sokou R, Ioakeimidis G, Piovani D, Parastatidou S, Konstantinidi A, Tsantes AG, Lampridou M, Houhoula D, Iacovidou N, Kokoris S, Vaiopoulos AG, Gialeraki A, Kopterides P, Bonovas S, Tsantes AE. Development and validation of a sepsis diagnostic scoring model for neonates with suspected sepsis. *Front Pediatr.* 2022 Oct 6;10:1004727.
 16. Tsantes AG, Parastatidou S, Tsantes EA, Bonova E, Tsante KA, Mantzios PG, Vaiopoulos AG, Tsallas S, Konstantinidi A, Houhoula D, Iacovidou N, Piovani D, Nikolopoulos GK, Sokou R. Sepsis-Induced Coagulopathy: An Update on Pathophysiology, Biomarkers, and Current Guidelines. *Life (Basel).* 2023 Jan 28;13(2):350.
 17. Adamzik M, Eggmann M, Frey UH, Görlinger K, Bröcker-Preuss M, Marggraf G, Saner F, Eggebrecht H, Peters J, Hartmann M. Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults. *Crit Care.* 2010;14(5):R178.
 18. Adamzik M, Langemeier T, Frey UH, Görlinger K, Saner F, Eggebrecht H, Peters J, Hartmann M. Comparison of thrombelastometry with simplified acute physiology score II and sequential organ failure assessment scores for the prediction of 30-day survival: a cohort study. *Shock.* 2011 Apr;35(4):339-42.
 19. Koami H, Sakamoto Y, Ohta M, Goto A, Narumi S, Imahase H, Yahata M, Miike T, Iwamura T, Yamada KC, Inoue S. Can rotational thromboelastometry predict septic disseminated intravascular coagulation? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015 Oct;26(7):778-83.

20. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A, Majoe CB, Been LF, Marquering HA, Vermeulen M, Nederkoorn PJ, de Haan RJ, Roos YB; PATCH Investigators. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2605-2613.
21. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C, Deary A, Hodge R, Hopkins V, Lopez Santamaria B, Mora A, Llewelyn C, D'Amore A, Khan R, Onland W, Lopriore E, Fijnvandraat K, New H, Clarke P, Watts T; PlaNeT2 MATISSE Collaborators. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *N Engl J Med*. 2019 Jan 17;380(3):242-251.
22. Parastatidou S, Sokou R, Tsantes AG, Konstantinidi A, Lampridou M, Ioakeimidis G, Panagiotounakou P, Kyriakou E, Kokoris S, Gialeraki A, Douramani P, Iacovidou N, Piovani D, Bonovas S, Nikolopoulos G, Tsantes AE. The role of ROTEM variables based on clot elasticity and platelet component in predicting bleeding risk in thrombocytopenic critically ill neonates. *Eur J Haematol*. 2021 Feb;106(2):175-183.
23. Sokou R, Piovani D, Konstantinidi A, Tsantes AG, Parastatidou S, Lampridou M, Ioakeimidis G, Gounaris A, Iacovidou N, Kriebardis AG, Politou M, Kopterides P, Bonovas S, Tsantes AE. A Risk Score for Predicting the Incidence of Hemorrhage in Critically Ill Neonates: Development and Validation Study. *Thromb Haemost*. 2021 Feb;121(2):131-139.
24. Sokou R, Piovani D, Konstantinidi A, Tsantes AG, Parastatidou S, Lampridou M, Ioakeimidis G, Iacovidou N, Bonovas S, Tsantes AE. Prospective Temporal Validation of the Neonatal Bleeding Risk (NeoBRis) Index. *Thromb Haemost*. 2021 Sep;121(9):1263-1266.
25. Mohanty A, Kapuria D, Canakis A, Lin H, Amat MJ, Rangel Paniz G, Placone NT, Thomasson R, Roy H, Chak E, Baffy G, Curry MP, Laine L, Rustagi T. Fresh frozen plasma transfusion in acute variceal haemorrhage: Results from a multicentre cohort study. *Liver Int*. 2021 Aug;41(8):1901-1908.
26. Maria A, Lal BB, Khanna R, Sood V, Mukund A, Bajpai M, Alam S. Rotational thromboelastometry-guided blood component use in cirrhotic children undergoing invasive procedures: Randomized controlled trial. *Liver Int*. 2022 Nov;42(11):2492-2500.
27. Görlinger K, Almutawah H, Almutawaa F, Alwabari M, Alsultan Z, Almajed J, Alwabari M, Alsultan M, Shahwar D, Yassen KA. The role of rotational thromboelastometry during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Korean J Anesthesiol*. 2021 Apr;74(2):91-102.
28. Kruse JM, Magomedov A, Kurreck A, Münch FH, Koerner R, Kamhieh-Milz J, Kahl A, Gotthardt I, Piper SK, Eckardt KU, Dörner T, Zickler D. Thromboembolic complications in critically ill COVID-19 patients are associated with impaired fibrinolysis. *Crit Care*. 2020 Dec 7;24(1):676.
29. Aires RB, Soares AASM, Gomides APM, Nicola AM, Teixeira-Carvalho A, da Silva DLM, de Gois ET, Xavier FD, Martins FP, Santos GPJ, Schulte HL, Luz IS, Espindola LS, do Amaral LR, Felicori LF, Naves LA, de Carvalho MRM, Gomes MS, Nóbrega OT, Albuquerque P, Fontes W, Gomes CM, Kurizky PS, Albuquerque CP, Martins-Filho OA, da Mota LMH. Thromboelastometry demonstrates endogenous coagulation activation in nonsevere and severe COVID-19 patients and has applicability as a decision algorithm for intervention. *PLoS One*. 2022 Jan 14;17(1):e0262600.
30. Crochemore T, Görlinger K, Lance MD. Early Goal-directed Hemostatic Therapy (EGDHT) for Severe Acute Bleeding Management in the Intensive Care Unit. A Narrative Review. *Anesth Analg*. 2023. Accepted for publication.

ROTEM APPLICATIONS IN THE EMERGENCY ROOM

Klaus Görlinger

ABSTRACT

Three ROTEM applications in the ER are discussed, here: trauma, gastrointestinal bleeding, and acute aortic dissections. These emergencies have in common that bleeding risk may be increased by oral anticoagulants (vitamin K-antagonists (VKAs) or direct oral anticoagulants (DOACs)) and/or antiplatelet drugs (1-2).

Coagulopathy upon ER admission is present in 25 to 30% of all trauma patients, can be detected in a timely manner by decreased EXTEM A5 (≤ 35 mm), FIBTEM A5 (< 8 mm), and/or increased FIBTEM ML ($> 15\%$), and predicts massive transfusion and mortality (3-7). This enables the avoidance of plasma and platelet transfusion-related complications in non-coagulopathic and early goal-directed therapy in coagulopathic trauma patients (8-11). Here, earlier time to hemostasis is associated with decreased morbidity and mortality (12-15).

In patients with chronic liver disease and upper gastrointestinal bleeding/variceal hemorrhage, a restrictive transfusion strategy has been shown to be associated with decreased mortality (16-18). Here, a ROTEM-guided bleeding management with the use of coagulation factor concentrates (fibrinogen and prothrombin complex concentrate (PCC)) can avoid transfusion-associated circulatory overload (TACO) and subsequent portal hypertension and is key for success in acute gastrointestinal bleeding and liver transplantation (19-21).

Acute aortic dissections are life-threatening emergencies which need improved goal-directed bleeding management to avoid transfusion-associated complications (22-24).

Bleeding events in patients treated with vitamin K-antagonists (VKA) or direct oral anticoagulation (DOAC) can be life-threatening, too, and may need specific therapy (25). Therefore, VKAs and DOACs should be ruled out immediately after hospital admission of bleeding patients. Here, point-of-care thromboelastometry can determine VKA and DOAC effects on clotting time and helps further to reveal other concomitant bleeding disorders in emergency, e.g., fibrinogen or enzymatic factor deficiency or hyperfibrinolysis (26-28). In emergency cardiac and aortic surgery, the elimination of direct factor Xa inhibitors with hemadsorption (CytoSorb filter integrated in cardiopulmonary bypass) may be an effective and elegant alternative and can be monitored by ROTEM during cardiopulmonary bypass (29-30).

REFERENCES

1. Rostagno C, Rubbieri G, Zeppa M, Cartei A, Ceccofiglio A, Mannarino GM, Palareti G, Grandone E. Management and 1-Year Outcome in Elderly Patients with Hip Fracture Surgery Receiving Anticoagulation (Warfarin or DOAC) or P2Y12 Antiplatelet Agents. *J Clin Med.* 2023 Sep 25;12(19):6178.
2. Ingason AB, Hreinsson JP, Björnsson ES. Gastrointestinal Bleeding on Oral Anticoagulation: What is Currently Known. *Drug Saf.* 2022 Dec;45(12):1449-1456.
3. Fröhlich M, Mutschler M, Caspers M, Nienaber U, Jäcker V, Driessen A, Bouillon B, Maegele M; TraumaRegister DGU. Trauma-Induced Coagulopathy upon Emergency Room Arrival: Still a Significant Problem Despite Increased Awareness and Management? *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019 Feb;45(1):115-124.
4. Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, Hart D, Pearse R, Pasi KJ, MacCallum P, Stanworth S, Brohi K. Functional Definition and Characterization of Acute Traumatic Coagulopathy. *Crit Care Med.* 2011 Dec;39(12):2652-8.
5. Schöchl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, Solomon C. FIBTEM Provides Early Prediction of Massive Transfusion in Trauma. *Crit Care.* 2011;15(6):R265.
6. Wang IJ, Park SW, Bae BK, Lee SH, Choi HJ, Park SJ, Ahn TY, Goh TS, Lee MJ, Yeom SR. FIBTEM Improves the Sensitivity of Hyperfibrinolysis Detection in Severe Trauma Patients: A Retrospective Study Using Thromboelastometry. *Sci Rep.* 2020 Apr 24;10(1):6980.
7. Gratz J, Güting H, Thorn S, Brazinova A, Görlinger K, Schäfer N, Schöchl H, Stanworth S, Maegele M. Protocolised Thromboelastometric-Guided Haemostatic Management in Patients with Traumatic Brain Injury: A Pilot Study. *Anaesthesia.* 2019 Jul;74(7):883-890.
8. Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PG, Shulman I, Nelson J, Demetriades D. Impact of Plasma Transfusion in Trauma Patients Who Do Not Require Massive Transfusion. *J Am Coll Surg.* 2010 Jun;210(6):957-65.
9. Thorn S, Güting H, Mathes T, Schäfer N, Maegele M. The Effect of Platelet Transfusion in Patients with Traumatic Brain Injury and Concomitant Antiplatelet Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfusion.* 2019 Nov;59(11):3536-3544.
10. Inaba K, Rizoli S, Veigas PV, Callum J, Davenport R, Hess J, Maegele M; Viscoelastic Testing in Trauma Consensus Panel. 2014 Consensus conference on viscoelastic test-based transfusion guidelines for early trauma resuscitation: Report of the panel. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015 Jun;78(6):1220-9.
11. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, Gruber G, Schmid S, Friesenecker B, Lorenz IH, Ströhle M, Rastner V, Trübsbach S, Raab H, Treml B, Wally D, Treichl B, Mayr A, Kranewitter C, Oswald E. Reversal of Trauma-Induced Coagulopathy Using First-Line Coagulation Factor Concentrates or Fresh Frozen Plasma (RETIC): A Single-Centre, Parallel-Group, Open-Label, Randomised Trial. *Lancet Haematol.* 2017 Jun;4(6):e258-e271.
12. Chang R, Kerby JD, Kalkwarf KJ, Van Belle G, Fox EE, Cotton BA, Cohen MJ, Schreiber MA, Brasel K, Bulger EM, Inaba K, Rizoli S, Podbielski JM, Wade CE, Holcomb JB; PROPPR Study Group. Earlier Time to Hemostasis is Associated with Decreased Mortality and Rate of Complications: Results from the Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratio Trial. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019 Aug;87(2):342-349.
13. Stein P, Kaserer A, Sprengel K, Wanner GA, Seifert B, Theusinger OM, Spahn DR. Change of Transfusion and Treatment Paradigm in Major Trauma Patients. *Anaesthesia.* 2017 Nov;72(11):1317-1326.
14. Bugaev N, Como JJ, Golani G, Freeman JJ, Sawhney JS, Vatsaas CJ, Yorkgitis BK, Kreiner LA, Garcia NM, Aziz HA, Pappas PA, Mahoney EJ, Brown ZW, Kasotakis G. Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in Bleeding Patients with Coagulopathy: Practice Management Guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020 Dec;89(6):999-1017.
15. Lammers DT, Marenco CW, Morte KR, Bingham JR, Martin MJ, Eckert MJ. Viscoelastic Testing in Combat Resuscitation: Is it Time for a new Standard? *J Trauma Acute Care Surg.* 2020 Jul;89(1):145-152.
16. Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, Stanley AJ, Dorée C, Collins GS, Hopewell S, Brunskill SJ, Kahan BC, Logan RF, Barkun AN, Murphy MF, Jairath V. Restrictive versus Liberal Blood Transfusion

- for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;2(5):354-360.
17. Mohanty A, Kapuria D, Canakis A, Lin H, Amat MJ, Rangel Paniz G, Placone NT, Thomasson R, Roy H, Chak E, Baffy G, Curry MP, Laine L, Rustagi T. Fresh Frozen Plasma Transfusion in Acute Variceal Haemorrhage: Results from a Multicentre Cohort Study. *Liver Int*. 2021 Aug;41(8):1901-1908.
 18. Zheng W, Zhao KM, Luo LH, Yu Y, Zhu SM. Perioperative Single-Donor Platelet Apheresis and Red Blood Cell Transfusion Impact on 90-Day and overall Survival in Living Donor Liver Transplantation. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Feb 20;131(4):426-434.
 19. Kovalic AJ, Khan MA, Malaver D, Whitson MJ, Teperman LW, Bernstein DE, Singal A, Satapathy SK. Thromboelastography versus Standard Coagulation Testing in the Assessment and Reversal of Coagulopathy among Cirrhotics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;32(3):291-302.
 20. Hartmann M, Walde C, Dirkmann D, Saner FH. Safety of Coagulation Factor Concentrates guided by ROTEM-Analyses in Liver Transplantation: Results from 372 Procedures. *BMC Anesthesiol*. 2019 Jun 11;19(1):97.
 21. van Dievoet MA, Stephenne X, Rousseaux M, Lisman T, Hermans C, Deneys V. The Use of Prothrombin Complex Concentrate in Chronic Liver Disease: A Review of the Literature. *Transfus Med*. 2023 Jun;33(3):205-212.
 22. Hanke AA, Herold U, Dirkmann D, Tsagakis K, Jakob H, Görlinger K. Thromboelastometry Based Early Goal-Directed Coagulation Management Reduces Blood Transfusion Requirements, Adverse Events, and Costs in Acute Type A Aortic Dissection: A Pilot Study. *Transfus Med Hemother*. 2012 Apr;39(2):121-128.
 23. Monaco F, Barucco G, Nardelli P, Licheri M, Notte C, De Luca M, Mattioli C, Melissano G, Chiesa R, Zangrillo A. Editor's Choice - A Rotational Thromboelastometry Driven Transfusion Strategy Reduces Allogenic Blood Transfusion During Open Thoraco-abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Propensity Score Matched Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019 Jul;58(1):13-22.
 24. Jakob H, Ho JYK, Wong RHL, Idhrees M, Velayudhan B, Matalanis G, Dohle DS, Görlinger K, Bashir M. Paving the way for E-vita open NEO hybrid prosthesis implantation for complex aortic arch disease in Asia-Pacific. *J Card Surg*. 2021 Oct;36(10):3963-3967.
 25. Al Aseri Z, AlGahtani FH, Bakheet MF, Al-Jedai AH, Almubrik S. Evidence-based Management of Major Bleeding in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants: An Updated Narrative Review on the Role of Specific Reversal Agents. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2023 Jan-Dec;28:10742484231202655.
 26. Pavoni V, GIANESELLO L, Conti D, Ballo P, Dattolo P, Prisco D, Görlinger K. "In Less than No Time": Feasibility of Rotational Thromboelastometry to Detect Anticoagulant Drugs Activity and to Guide Reversal Therapy. *J Clin Med*. 2022 Mar 4;11(5):1407.
 27. Heubner L, Vicent O, Beyer-Westendorf J, Spieth PM. Bleeding management in patients with direct oral anticoagulants. *Minerva Anestesiol*. 2023 Jul-Aug;89(7-8): 707-715.
 28. Schäfer ST, Otto AC, Acevedo AC, Görlinger K, Massberg S, Kammerer T, Groene P. Point-of-Care Detection and Differentiation of Anticoagulant Therapy - Development of Thromboelastometry-Guided Decision-Making Support Algorithms. *Thromb J*. 2021 Sep 7;19(1):63.
 29. Hassan K, Brüning T, Caspary M, Wohlmuth P, Pioch H, Schmoekel M, Geidel S. Hemoabsorption of Rivaroxaban and Ticagrelor during Acute Type A Aortic Dissection Operations. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2022 Jun 20;28(3):186-192.
 30. Røed-Undlien H, Schultz NH, Lunnan A, Husebråten IM, Wollmann BM, Molden E, Bjørnstad JL. In Vitro Apixaban Removal by CytoSorb Whole Blood Adsorber: An Experimental Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022 Jun;36(6):1636-1644.