

UNIVERZITA KARLOVA
2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Doktorský studijní program v biomedicíně
Studijní obor: Experimentální chirurgie



MUDr. Jakub Jonáš

**Využití rotační tromboelastometrie (ROTEM) v perioperační medicíně
a její porovnání se standardními koagulačními testy (PT, aPTT)**

*Use of Rotational Thromboelastometry (ROTEM) in Perioperative Medicine and
Its Comparison with Standard Coagulation Testing (PT, aPTT)*

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Miroslav Durila, Ph.D.

Praha
2020

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 22. 11. 2020

MUDr. Jakub Jonáš

PODĚKOVÁNÍ

Velké poděkování patří mému školiteli, doc. MUDr. Miroslavu Durilovi, Ph.D., za odborné vedení i trpělivý a přátelský přístup. Dále bych chtěl poděkovat svým kolegům za spolupráci při realizaci provedených studií a také svým blízkým za jejich trpělivost a podporu.

IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM

JONÁŠ, Jakub. Využití rotační tromboelastometrie (ROTEM) v perioperační medicíně a její porovnání se standardními koagulačními testy (PT, aPTT). [*Use of Rotational Thromboelastometry (ROTEM) in Perioperative Medicine and Its Comparison with Standard Coagulation Testing (PT, aPTT)*]. Praha, 2020. 91 s., 28 s. příl. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. Vedoucí závěrečné práce Durila, Miroslav.

Klíčová slova: hemostáza, koagulace, perioperační krvácení, rotační tromboelastometrie, transfuze.

OBSAH

Předmluva.....	7
Seznam použitých zkratk.....	8
1. Úvod	10
2. Teoretická část	12
2.1 Hemostáza	12
2.1.1 Primární hemostáza	12
2.1.2 Sekundární hemostáza.....	12
2.1.3 Klasický model hemostázy.....	14
2.1.4 Buněčný model hemostázy.....	16
2.1.5 Inhibitory hemokoagulace.....	18
2.1.6 Fibrinolytický systém.....	18
2.2 Vyšetření hemostázy.....	20
2.2.1 Standardní testy hemostázy	20
2.2.2 Viskoelastometrické metody	23
2.3 Hemoterapie.....	32
2.3.1 Rizika podání transfuzních přípravků	32
2.3.2 Možnosti terapie krvácení a koagulopatie.....	36
3. Hypotézy a cíle práce	44
3.1 Výsledky ROTEM jsou časově dostupnější v porovnání s výsledky standardních koagulačních testů	44
3.2 Výsledky standardních koagulačních testů nekorelují s výsledky ROTEM	44
3.3 Využití ROTEM pomáhá snížit perioperační krevní ztrátu a spotřebu transfuzních přípravků u dospělých i dětí	44
4. Soubor pacientů a metodika	46
4.1 Porovnání výsledků ROTEM a standardních koagulačních testů	46
4.2 Využití ROTEM u reimplantací totálních náhrad kyčelních kloubů [studie „Utility of rotational thromboelastometry in total hip replacement revision surgery (case-control study)”].....	48
4.3 Využití ROTEM v managementu perioperačního krvácení při korekčních operacích skolióz páteře u dětských pacientů (studie „Usefulness of perioperative rotational thromboelastometry during scoliosis surgery in children“)	51
4.4 Využití ROTEM na jednotkách intenzivní a resuscitační péče před plánovanými invazivními a chirurgickými výkony u dospělých pacientů (studie „Evaluation of Thromboelastometry in Sepsis in Correlation With Bleeding During Invasive Procedures“)	

4.5	Využití ROTEM na jednotkách intenzivní a resuscitační péče před plánovanými invazivními a chirurgickými výkony u dětských pacientů (studie „Thromboelastometry as an Alternative Method for Coagulation Assessment in Pediatric Patients Undergoing Invasive Procedures: A Pilot Study“)	56
5.	Výsledky	57
5.1	Porovnání výsledků ROTEM a standardních koagulačních testů	57
5.2	Výsledky studie „Utility of rotational thromboelastometry in total hip replacement revision surgery (case-control study)“	61
5.3	Výsledky studie „Usefulness of perioperative rotational thromboelastometry during scoliosis surgery in children“	63
5.4	Výsledky studie „Evaluation of Thromboelastometry in Sepsis in Correlation With Bleeding During Invasive Procedures“	67
5.5	Výsledky studie „Thromboelastometry as an Alternative Method for Coagulation Assessment in Pediatric Patients Undergoing Invasive Procedures: A Pilot Study“	69
6.	Diskuse	71
6.1	Výsledky ROTEM jsou časově dostupnější v porovnání s výsledky standardních koagulačních testů	71
6.2	Výsledky standardních koagulačních testů nekorelují s výsledky ROTEM	71
6.3	Využití ROTEM pomáhá snížit perioperační krevní ztrátu a spotřebu transfuzních přípravků u dospělých i dětí	72
7.	Závěr	79
8.	Seznam použité literatury	80
9.	Seznam publikací, které jsou podkladem k disertační práci	87
10.	Seznam ostatních publikací	89
11.	Seznam použitých obrázků a tabulek	90
12.	Seznam příloh	91

PŘEDMLUVA

Účelná hemoterapie a efektivní způsob monitorace hemostázy v perioperační medicíně jsou stále diskutovaná témata. V nemocniční péči se neustále střetává spotřeba transfuzních přípravků se sníženým počtem dárců krve. Navíc nadměrná spotřeba transfuzních přípravků je spojována s nežádoucími reakcemi a s negativním ovlivněním morbidity i mortality pacientů.

Hodnocení hemostázy patří mezi základní součásti péče o pacienty během perioperačního období. Testy koagulace, mezi které patří protrombinový čas, aktivovaný parciální tromboplastinový čas, koncentrace fibrinogenu a počet trombocytů, představují standard ve vyšetření hemostázy. Nicméně způsob jejich stanovení a časová dostupnost výsledků není vyhovující, obzvláště v případě život ohrožujícího krvácení. Z tohoto důvodu se jeví jako perspektivní viskoelastické metody, jakou je rotační tromboelastometrie.

Tato práce si klade za cíl posoudit vliv využití rotační tromboelastometrie na perioperační krevní ztrátu a spotřebu transfuzních přípravků, zhodnotit časovou dostupnost výsledků jednotlivých vyšetření a zjistit vztah mezi odpovídajícími parametry standardních testů koagulace a parametry zjištěnými pomocí rotační tromboelastometrie.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

A5, A10, A20	amplitude 5, 10, 20 (amplituda v čase 5, 10, 20 minut)
AK	arteriální katétr
APC	aktivovaný protein C
aPTT	activated partial thromboplastin time (aktivovaný parciální tromboplastinový čas)
aPTT-R	activated partial thromboplastin time ratio
ARDS	acute respiratory distress syndrome (syndrom akutní dechové tísně)
AT	antitrombin
CFT	clot formation time (čas propagace srážení)
CT	clotting time (čas iniciace srážení)
CŽK	centrální žilní katétr
ČZP	čerstvě zmražená plazma
DIC	disseminated intravascular coagulation (diseminovaná intravaskulární koagulace)
EBV	virus Epsteina-Barrové
ERB	erythrocyty bez buffy coatu resuspendované
ERD	erythrocyty bez buffy coatu deleukotizované
ERK	erytrocytární koncentrát
FDG	Fibrinogen a fibrin degradační produkty
HIV	virus lidské imunodeficiency
HLA	human leukocyte antigen (lidský leukocytární antigen)
INR	international normalized ratio
ISI	international sensitivity index
LI30, LI60	lysis index 30, 60 (index lýzy ve 30. a 60. minutě)
MCF	maximum clot firmness (maximální síla koagula)
ML	maximum lysis (maximální lýza)
PCC	prothrombin complex concentrate (koncentrát faktorů protrombinového komplexu)
POC	point-of-care (testování v místě péče)
PT	prothrombin time (protrombinový čas)
PT-R	prothrombin time ratio
ROTEM	rotační tromboelastometrie

SOFA	sequential organ failure assesment score, skóre orgánových dysfunkcí při sepsi
TA	trombocyty z aferézy
TACO	transfusion-associated circulatory overload (přetížení oběhu v souvislosti s transfuzí)
TAD	trombocyty z aferézy deleukotizované
TB	trombocyty z buffy coatu
TEG	tromboelastografie
TF	tkáňový faktor
TFPI	tissue factor pathway inhibitor (inhibitor zevní cesty koagulace)
t. hm.	tělesná hmotnost
t-PA	tkáňový aktivátor plasminogenu
TRALI	transfusion-related acute lung injury (akutní plicní poškození v souvislosti s transfuzí)
TRIM	transfusion-related immunomodulation (imunomodulace spojená s transfuzí)
TT	trombinový test
T.U.	transfusion unit (transfuzní jednotka)
TXA	kyselina tranexamová
u-PA	urokinázový aktivátor plasminogenu
vWF	von Willebrandův faktor

1. ÚVOD

V perioperačním období je transfuzní léčba běžnou součástí péče o pacienta. Dlouhodobým problémem je však nedostatek dárců krve. Tento nepoměr mezi potřebou transfuzních přípravků a jejich nabídkou neustále vede k úvahám o účelném využití transfuzí a způsobu efektivní monitorace hemostázy.

Podání transfuzních přípravků je však vždy spojováno s rizikem vzniku nežádoucích reakcí a s negativním ovlivněním morbidity a mortality pacientů. Nejvíce nežádoucích reakcí je udáváno při použití čerstvě zmražené plazmy [1]. Jedná se o rozvoj akutního plicního poškození v souvislosti s podáním transfuzního přípravku (TRALI – *Transfusion-Related Acute Lung Injury*), přetížení oběhu v souvislosti s podáním transfuzního přípravku (TACO – *Transfusion-Associated Circulatory Overload*), vznik alergické či anafylaktické, hemolytické nebo febrilní nehemolytické reakce, přenos infekce a aloimunizaci erytrocytů. Zvýšená četnost transfuzí je rovněž asociovaná s vyšším rizikem vzniku pooperačních komplikací, včetně nutnosti chirurgické revize, s delší hospitalizací, vyšším rizikem multiorgánového selhání a syndromu akutní dechové tísně (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*) [1-5]. Dále je popisován imunomodulační, resp. imunosupresivní účinek asociovaný s podáním transfuzí (TRIM – *Transfusion-Related Immunomodulation*), který se týká obzvláště erytrocytárních přípravků [6].

Hodnocení stavu koagulace patří k základním úkonům prováděným v intenzivní péči a v perioperačním období. Testy koagulace, jako protrombinový čas (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), koncentrace fibrinogenu a počet trombocytů, představují standard ve vyšetření hemostázy. Testy PT a aPTT jsou ovšem prováděny pouze v krevní plazmě po zpracování vzorku krve jeho odstředěním, takže vyšetření nehodnotí vzájemnou interakci mezi koagulačními faktory a buněčnými elementy – trombocyty a erytrocyty. Význam krevních buněk v procesu hemokoagulace, tak jak probíhá *in vivo*, popisuje buněčný model hemostázy [9]. Z tohoto důvodu se jeví testy, které k vyšetření hemokoagulace používají vzorek plné krve, jako vhodnější. Mezi takové testy patří viskoelastometrické metody, jakou je rotační tromboelastometrie (ROTEM).

Čas je jedním z faktorů rozhodujících o diagnostice koagulační poruchy a její možné terapii. Výsledky vyšetření standardních koagulačních testů však bývají běžně dostupné zhruba za 45-60 minut od odběru vzorku krve, což je zcela nevyhovující, obzvláště v případě život ohrožujícího krvácení. *Point-of-care* (POC) testy, jako např. ROTEM, však přinášejí první relevantní výsledky zhruba za deset minut od začátku vyšetření [16]. Jejich využití je

tedy výhodnější oproti standardním testům při perioperační monitoraci hemokoagulačního stavu.

Podávání transfuzních přípravků při terapii perioperačního krvácení prakticky nevychází z výsledků standardních koagulačních testů, a to zejména z časových a finančních důvodů, ale děje se empiricky, „naslepo“. Tento způsob nemusí být efektivní, množství podaných transfuzních přípravků může být jednak nedostatečné, na druhé straně však může vést k jejich nadměrné či zbytečné spotřebě, která může poškodit pacienta a rovněž vést k vyšším nákladům pro zdravotnické zařízení.

Z těchto důvodů jsou stále častěji vyhledávány metody vyšetření hemokoagulace, které by v ideálním případě dokázaly rychle a přesně diagnostikovat koagulační poruchu a které by tak umožnily časnou a cílenou léčbu koagulopatie. Tím by vedly ke snížení krevní ztráty, spotřeby transfuzních přípravků, a snížily by riziko komplikací z jejich podání. K těmto vlastnostem se blíží viskoelastometrické metody, jakou je např. rotační tromboelastometrie, kterou jsme se rozhodli na našem pracovišti využít k managementu perioperačního krvácení u plánovaných výkonů u dospělých i dětských pacientů.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Hemostáza

Základem hemostázy je zajištění fluidokoagulační rovnováhy organismu pomocí dynamických zpětnovazebných mechanismů, které pozitivně i negativně ovlivňují lokální i generalizovanou hemostatickou aktivitu. Cílem je zajistit v místě traumatu lokální hemostázu a následné reparační procesy zahrnující fibrinolýzu vzniklého koagula a zhojení rány. Zároveň je nutné zabránit generalizaci koagulačních procesů po zbytku organismu. Důležitou úlohu v těchto pochodech hrají cévní endotel, krevní elementy a kaskáda prokoagulačních enzymů a jejich inhibitorů [7, 8].

2.1.1 Primární hemostáza

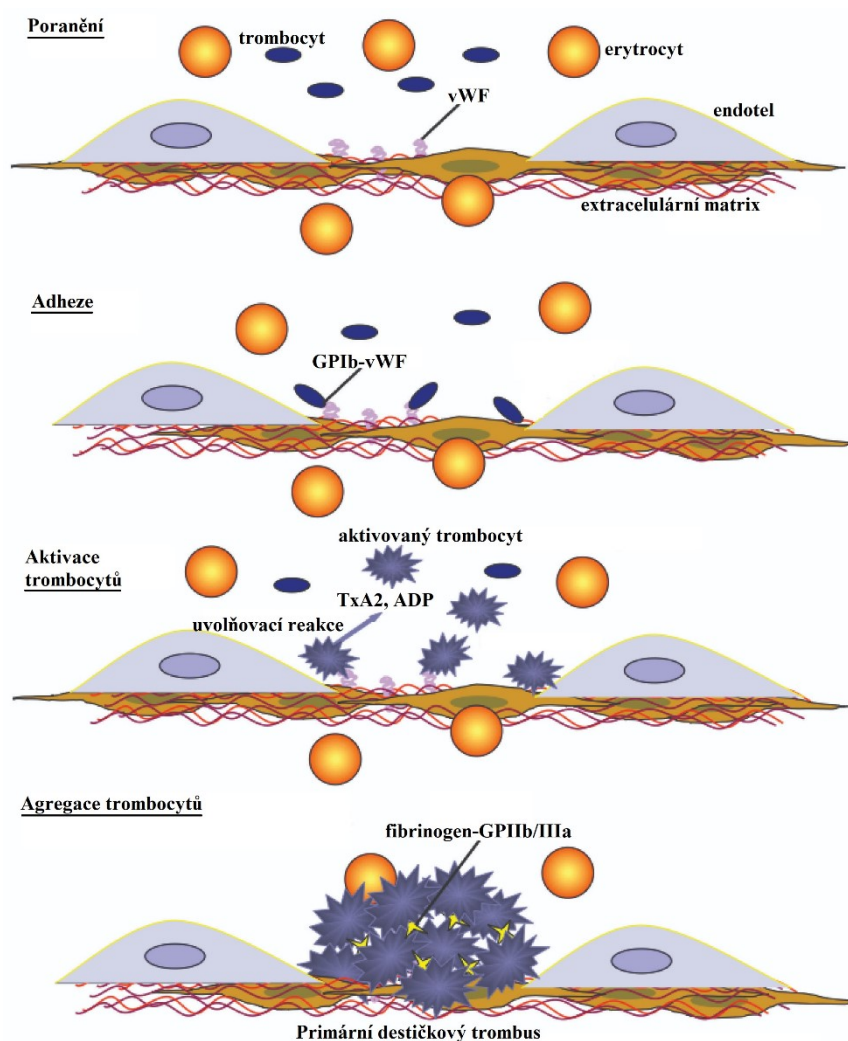
Primární hemostáza (Obr. 1) má za cíl vytvoření primárního, tzv. destičkového trombu během několika sekund od poranění cévní stěny. Při poranění cévy dochází k obnažení subendoteliálně uloženého kolagenu a tkáňového faktoru, které tvoří negativně nabitě povrchy. Na nich dochází k adhezi destiček pomocí glykoproteinových receptorů (převážně GP Ib) za účasti von Willebrandova faktoru (vWF). Po adhezi následuje aktivace trombocytů s uvolněním vazokonstrikčně působících látek (zejména tromboxan A₂, serotonin aj.) a dalších mediátorů, které amplifikují adhezi a podporují lokální hemostázu. Zároveň se zvyšuje afinita molekuly GP IIb/IIIa, kterou mezi dvěma trombocyty dokáže přemostit molekula fibrinogenu. Tím je umožněna agregace trombocytů a vznik destičkového trombu [7, 8].

2.1.2 Sekundární hemostáza

Cílem sekundární hemostázy je vytvoření definitivního trombu sestávajícího z fibrinové sítě, která v sobě zahrnuje trombocyty, erytrocyty i leukocyty.

Na sekundární hemostázu, tedy vlastní hemokoagulaci, lze pohlížet dvěma způsoby. Původní model, rozdělený na vnitřní, vnější a společnou cestu, bývá znázorňován jako kaskádovitá aktivace koagulačních faktorů. Tento model však nezahrnuje účast krevních elementů na hemokoagulaci a *de facto* popisuje enzymatické děje v krevní plazmě. Z tohoto modelu vycházejí i standardní koagulační testy – protrombinový a aktivovaný parciální tromboplastinový čas, které popisují zevní, resp. vnitřní cestu hemokoagulace, a které byly původně vyvinuty pro monitoraci léčby dikumariny, resp. heparinem [7, 8].

Nový, tzv. buněčný model hemostázy se blíží k situaci *in vivo* přesněji než model klasický. Zahrnuje totiž úlohu krevních elementů, obzvláště trombocytů, na procesu hemokoagulace. Viskoelastometrické metody vyšetření hemokoagulace vycházejí právě z tohoto modelu a popisují tak stav hemokoagulace v organismu lépe než testy standardní [9, 10].



Obr. 1. Primární hemostáza se vznikem destičkového trombu.
Volně upraveno, vysvětlivky v textu. Zdroj: <https://eclinpath.com/print-12/>.

2.1.3 Klasický model hemostázy

Hemokoagulace je dle klasického modelu systémem aktivovaných serinových proteáz, označovaných jako koagulační faktory, jejich kofaktorů a dalších koagulačních faktorů (Tab. 1) a jejich inhibitorů (Obr. 2). Aktivace vnitřní či vnější cesty vede ke vzniku protrombinového aktivátoru a následně již společnou cestou z protrombinu vzniká trombin a dochází k přeměně fibrinogenu na fibrin. Dříve byla považována za hlavní systém hemokoagulace vnitřní cesta, následně byl připisován větší význam cestě zevní. Oba systémy neexistují pouze paralelně, ale vzájemně se ovlivňují a mohou se oboustranně aktivovat.

Tab. 1. Seznam koagulačních faktorů.

Upraveno [7, 8].

Zkratka	Název	Zkratka	Název
I	Fibrinogen	XI	Antihemofilický faktor C, PTA (<i>Plasma thromboplastin Antecedent</i>)
II	Protrombin	XII	Hagemanův faktor
III	Tkáňový faktor (TF), tkáňový tromboplastin	XIII	Fibrin stabilizující faktor, Lakiho-Lorandův faktor
IV	Ca ²⁺	vWF	von Willebrandův faktor
V	Proakcelerin	HMWK	Vysokomolekulární kininogen, Fitzgeraldův faktor
VII	Prokonvertin	PKK	Prekalikrein, Fletcherův faktor
VIII	Antihemofilický faktor A	Kalikrein	
IX	Antihemofilický faktor B, Christmasův faktor	Destičkové fosfolipidy	
X	Stuartův-Prowerové faktor	a – aktivovaný faktor	

Vnější cesta koagulace

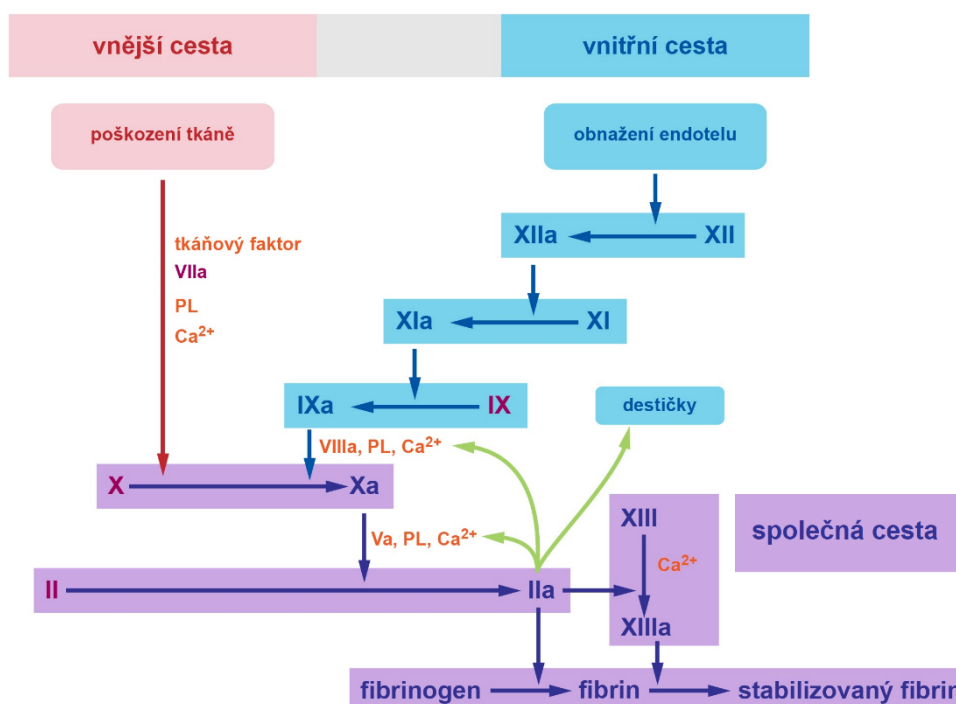
Aktivace vnější cesty koagulace se děje uvolněním tkáňového faktoru (tkáňový tromboplastin, TF, FIII) ze subendotelu poraněné cévy či exprimací TF na leukocytech a endotelu. Za normálních okolností TF nepřichází s krví do styku. Slouží jako kofaktor, který způsobí aktivaci FVII (prokonvertin). Za přítomnosti Ca²⁺ způsobí FVIIa aktivaci FX (faktor Stuartův-Prowerové). Následně vazbou FXa na fosfolipidy TF dochází za účasti FV (proakcelerin) ke vzniku protrombinového aktivátoru.

Vnitřní cesta koagulace

Vnitřní cesta koagulace je započata aktivací FXII (Hagemanův faktor) na negativně nabitých površích (aktivovaný endotel, trombocyty, leukocyty, či cizorodý materiál – okruh mimotělního oběhu apod.). Následně FXIIa aktivuje FXI (antihemofilický faktor C, PTA – *Plasma Thrombin Antecedent*) na FXIa, který za přítomnosti Ca^{2+} způsobí aktivaci FIX (antihemofilický faktor B, Christmasův) a dále vzniklý FIXa aktivuje FX (Stuart-Prowerové faktor) za účasti Ca^{2+} , FVIII (antihemofilický faktor A) a destičkových fosfolipidů. Vnitřní cesta končí vytvořením protrombinového aktivátoru za účasti FXa a FV. Dále může být pomocí FXIIa aktivován FVII, a tak může být aktivována i zevní cesta koagulace. Vnitřní cesta systémem FXIIa – prekalikrein – kalikrein – plasminogen – plasmin aktivuje fibrinolýzu, dále je aktivován vazoaktivní kininogenový systém cestou kalikrein – HMWK – kininy, rovněž i komplement cestou plasmin – C1 složka komplementu a tvorba prostanoidů cestou bradykinin – fosfolipáza A2 – kyselina arachidonová. Vnitřní cesta tak úzce souvisí s hemokoagulací, fibrinolýzou i systémovou zánětovou odpovědí a představuje tak obranný mechanismus organismu.

Společná cesta koagulace

Společná cesta navazuje na vnější a vnitřní cestu a začíná přeměnou protrombinu na trombin pomocí komplexu FXa-FV. Následuje vznik monomerů fibrinu, které se tvoří odštěpením peptidů z fibrinogenu vlivem trombinu. Trombin rovněž aktivuje FXIII (fibrin stabilizující faktor) na FXIIIa, který za účasti Ca^{2+} umožní vznik a stabilizaci fibrinové sítě (fibrinové polymery) [7, 8].



Obr. 2. Klasický model hemokoagulace.

PL – fosfolipidy. Zdroj: <http://fbt.cz/wp-content/uploads/2013/12/Kapitola-05-04-031.jpg>.

2.1.4 Buněčný model hemostázy

Buněčný model hemostázy (Obr. 3) nahrazuje model klasický, ve kterém se uplatňují pouze koagulační faktory. Klasický model popisuje dobře situaci *in vitro*, nicméně nestačí pro popis komplexnosti děje *in vivo*. Skutečnost tak lépe zachycuje buněčný model. Ten totiž kromě koagulačních faktorů připisuje důležitý význam i trombocytům, leukocytům i endotelu.

Buněčný model je popisován jako třífázový – na počátku je iniciace, dále probíhá amplifikace a následuje fáze propagace. Tento model zároveň připisuje největší důležitost zevní cestě koagulace.

Fáze iniciace

Při poranění, ale např. i v místech zánětu, se na exprimovaný TF naváže FVIIa, který volně v malém množství cirkuluje krví. Konformační změna TF při jeho expresi zvyšuje afinitu TF k FVIIa. Vzniklý komplex TF-FVIIa následně aktivuje inaktivní formu FVII s generací velkého množství FVIIa a komplexů TF-FVIIa, které následně aktivují FIX na

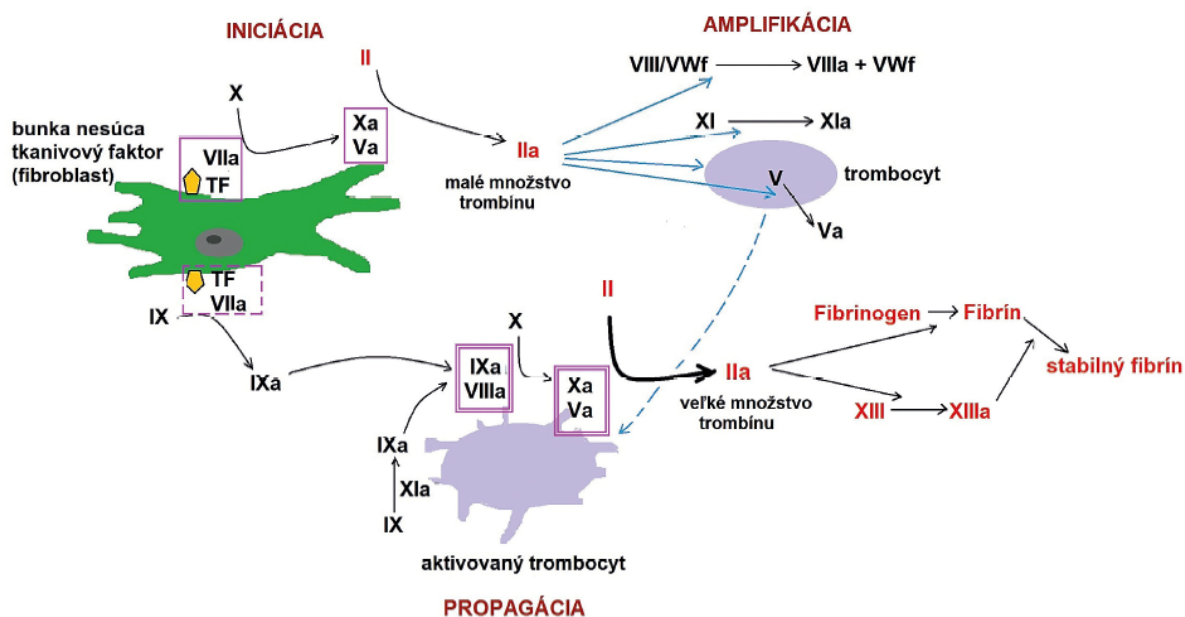
FIXa a dále FX na FXa. Vytvořený FXa jednak aktivuje další FVII, jednak z protrombinu vytvoří malé množství trombinu. Toto množství není dostačující pro vytvoření koagula, ale umožní amplifikaci procesu s následnou generací velkého množství trombinu.

Fáze amplifikace

Trombin vzniklý ve fázi iniciace nyní aktivuje trombocyty, leukocyty i endotel, na jejichž površích dochází k exprimaci negativně nabitých fosfolipidů, čímž dochází k aktivaci vnitřní cesty koagulace za účasti FIXa, FVIIIa a FVa. Dále trombin aktivuje FXI, který pak aktivuje další FIX, a dále FVIII a FV. Tímto dochází k amplifikaci procesu, tvorbě většího množství trombinu a vzniku reakčních ploch, které umožní fázi propagační.

Fáze propagace

Během této fáze dochází na aktivovaných površích pomocí FVIIIa a FVa k aktivaci FX, který pak umožní přeměnu protrombinu na velké množství trombinu, který je následně schopný konvertovat fibrinogen na fibrin a aktivací FXIII je zároveň schopný vzniklý fibrin stabilizovat [9].



Obr. 3. Buněčný model hemokoagulace.

Zdroj: Durila M., Vyšetrenie rotačnej tromboelastometrie (ROTEM) v manažmente krvácania a koagulopatie v pediatrii, Čes-slov Pediat 2019; 74 (7): 431.

2.1.5 Inhibitory hemokoagulace

K zachování fluidokoagulační rovnováhy jsou potřeba kromě prokoagulačně působících systémů i jejich inhibitory. Mezi nejvýznamnější inhibitory koagulační kaskády patří antitrombin (AT), inhibitor zevní cesty (TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) a systém proteinu C.

Antitrombin (AT)

Jedná se o terciární protein patřící do skupiny tzv. serpinů (*serin proteases inhibitor*), který blokuje funkci převážně trombinu a FXa. Při vazbě AT na glykosaminoglykany povrchu cévního endotelu, či po vytvoření komplexu s heparinem, dochází ke změně konformace molekuly AT, což následně vede k výrazné akceleraci inhibiční funkce.

Inhibitor zevní cesty koagulace (TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*)

TFPI je významným inhibitorem zevní cesty hemokoagulace. Tvoří komplexy a reverzibilně inhibuje FXa. Vytvořený komplex TFPI-FXa následně inhibuje komplex FVIIa-FIII a dále tak snižuje aktivitu zevní cesty koagulace.

Systém proteinu C

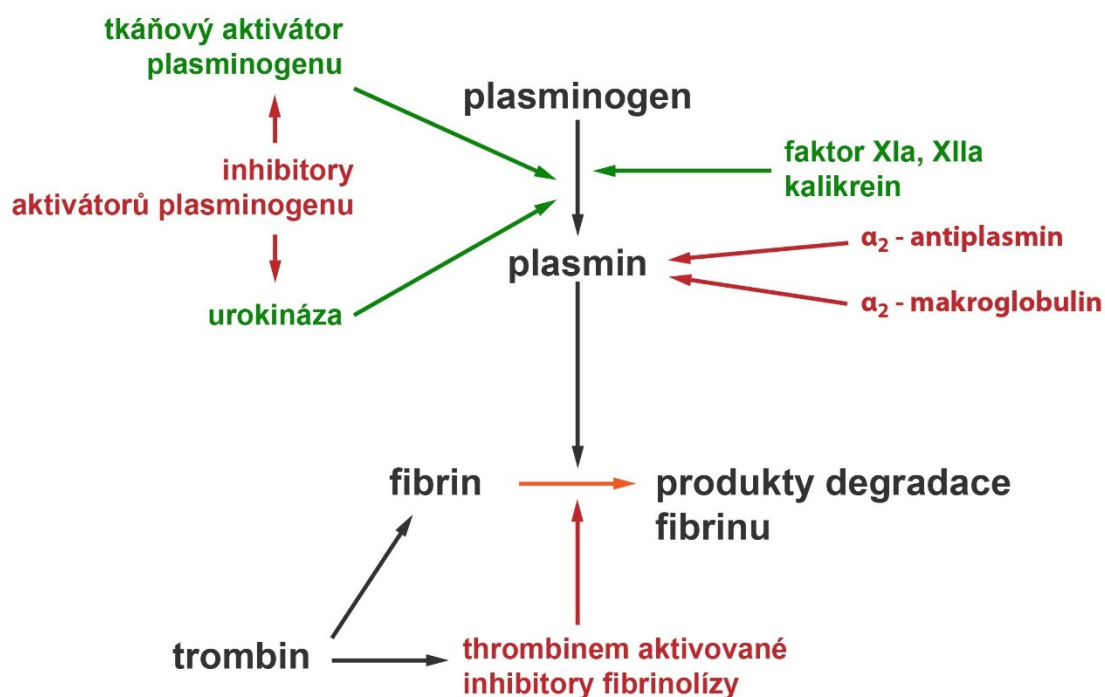
Tento systém je důležitý v zachování antikoagulačních vlastností endotelu. Ten na svém povrchu exprimuje trombomodulin a endotelový protein C receptor (EPCR). Vazba trombinu na trombomodulin blokuje funkci trombinu, díky čemuž nedochází k přeměně fibrinogenu na fibrin, a aktivuje protein C na aktivní protein C (APC), přičemž vazba proteinu C na EPCR dále vznik APC akceleruje. Kofaktorem působení APC je protein S, který zvyšuje aktivitu APC, jež vede k inhibici funkce FVa a FVIIIa [7, 8].

2.1.6 Fibrinolytický systém

Úlohou fibrinolytického systému je rozpuštění fibrinové zátky (Obr. 4). Fibrinolýza je, podobně jako hemostáza, dynamickým systémem zahrnujícím zpětnovazebně účinkující aktivátory a inhibitory. Hlavní úlohu při fibrinolýze zaujímá plasminogen, prekursor plasminu. Aktivace přeměny plasminu se děje převážně působením tkáňového a urokinázového aktivátoru plasminogenu (t-PA a u-PA). Mezi hlavní inhibitory ve fibrinolytickém systému patří inhibitory aktivátorů plasminogenu (PAI, podtypy 1-3), které brání vzniku fibrinolýzy inhibicí t-PA a u-PA. Dalšími inhibitory jsou α_2 -antiplasmin, α_1 -

antitrypsin a α_2 -makroglobulin, které inaktivují již vzniklý plasmin. Vazbě t-PA a plasminogenu na fibrin brání trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy (TAFI), který tak zvyšuje rezistenci fibrinové zátky vůči fibrinolytickým procesům.

Působením plasminu na fibrinovou zátku dochází k jejímu štěpení. Zároveň, díky afinitě plasminu k fibrinogenu, dochází i ke štěpení fibrinogenu. Vznikají tak fibrinogen a fibrin degradační produkty (FDG). Jedním z konečných produktů fragmentace fibrinové zátky jsou D-dimery [7, 8].



Obr. 4. Fibrinolýza.

Schematické znázornění průběhu fibrinolýzy. Zeleně jsou označeny aktivátory fibrinolýzy, červeně její inhibitory. Zdroj: <http://fbt.cz/wp-content/uploads/2013/12/Kapitola-05-04-07.jpg>.

2.2 Vyšetření hemostázy

Hodnocení hemostázy patří k základním úkonům prováděným v intenzivní péči a v perioperačním období. Mezi základní prováděná vyšetření patří protrombinový čas (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), hladina fibrinogenu a počet trombocytů. Dále je možné vyšetření doplnit o hladiny jednotlivých koagulačních faktorů a inhibitorů koagulace, vyšetřit parametry fibrinolýzy a také provést funkční testy trombocytů.

Základní, screeningové testy PT, aPTT a fibrinogen se provádí v lokálních hematologických laboratořích. Vzorek krve je odebrán do zkumavky obsahující citrát sodný, který zajišťuje nesrážlivost vzorku. Následně je vzorek centrifugací zbaven pevných částic, vč. trombocytů, a tak vyšetření probíhá pouze v krevní plazmě. Toto oddálení situace probíhající *in vivo* představuje limitaci vyšetření. Dalším významným omezením je časový faktor. Od odběru vzorku, jeho transportu, ošetření centrifugací, až do vlastního vyšetření a získání výsledku může uběhnout i více než 40 minut. Tato doba je zcela nevyhovující v případech život ohrožujícího krvácení.

K dispozici jsou metody vyšetření hemostázy, které využívají vzorek plné krve, a tak mohou posoudit situaci *in vivo* lépe než standardní testy. Jedná se viskoelastometrické metody, mezi které patří tromboelastografie či rotační tromboelastometrie. Tato vyšetření lze využít tzv. *bed-side*, u lůžka pacienta či na operačním sále, řadí se mezi tzv. *point-of-care* testy. Kromě těchto výhod je další nespornou předností časová dostupnost výsledků. První relevantní výsledky jsou k dispozici do deseti až patnácti minut od začátku vyšetření [8, 10, 16].

2.2.1 Standardní testy hemostázy

Protrombinový čas (PT)

Protrombinový čas je vyšetřován ve vzorku citrátové plazmy po její rekalcifikaci a přidání tkáňového tromboplastinu, čímž je aktivována zevní cesta koagulační kaskády. Výsledkem tohoto testu je čas k vytvoření fibrinového vlákna. Výsledek je udáván v sekundách, jako poměr výsledku testované plazmy oproti normálu (PT-R, *Prothrombin Time Ratio*), v procentu normální koagulační aktivity (Quickův test, %), či jako mezinárodní normalizovaný poměr (INR, *International Normalized Ratio*), který představuje exponenciální poměr zjištěného času ze vzorku oproti času naměřenému v kontrolní plazmě. Pro výpočet INR je jako exponent užíván index ISI (*International Sensitivity Index*) umožňující standardizaci typu používaného tromboplastinu. Jako INR je uváděn výsledek

u pacientů léčených dikumariny. Pro tuto situaci byl původně protrombinový čas vyvinut. Normální hodnoty PT jsou 12-15 s, PT-R 0,8-1,2, Quick 70-120 %, INR 0,8-1,2. Hodnoty jsou patologicky prodlouženy při vrozeném či získaném deficitu faktorů I, II, V, VII, X, při léčbě dikumariny, nebo heparinem ve vyšších dávkách a při nedostatku vitamínu K. Fyziologicky je hodnota PT prodloužena u novorozenců.

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas je vyšetřován rovněž ve vzorku citrátové plazmy po rekalcifikaci a přidání kefalínu, parciálního tromboplastinu aktivujícího FX a FII, a kaolínu, povrchového aktivátoru faktorů XII a XI. Tímto způsobem je aktivována vnitřní cesta koagulace. Výsledkem je opět čas potřebný k vytvoření fibrinového vlákna a je udáván v sekundách, nebo jako poměr časů testované plazmy oproti normálu (aPTT-R). Normální hodnoty jsou 25-40 s, či 0,8-1,3. Hodnoty jsou patologicky prodloužené při vrozeném či získaném deficitu faktorů XII, XI, IX, VIII, u těžkých deficitů fibrinogenu, dále při deficitu FII, FV a FX u současně patologicky prodlouženého PT a při terapii nefrakcionovaným heparinem, pro jehož monitoraci byl původně test určen. Mezi vrozené deficity, projevující se prodloužením aPTT, patří hemofilie A (nedostatek FVIII), hemofilie B (nedostatek FIX), hemofilie C (nedostatek FXI) a von Willebrandova choroba (porucha vWF). Hodnota aPTT je fyziologicky prodloužena u novorozenců.

Fibrinogen

Hladina fibrinogenu je nejčastěji stanovována pomocí Claussovy metody. Do vzorku ředěné citrátové plazmy je přidán nadbytek trombinu. Vznik fibrinových vláken je v tomto případě přímo závislý na koncentraci fibrinogenu. Zaznamenává se čas vzniku fibrinových vláken, výsledek je pak odečten z kalibrační křivky a je udáván jako koncentrace fibrinogenu v g/l. Normální hodnoty jsou 1,8-4,2 g/l. Patologicky snížené hodnoty jsou pozorovány u vrozených hypo- či afibrinogenemiích, dysfibrinogenemii, při snížené syntéze (poruchy jaterních funkcí), zvýšených ztrát (krvácení) nebo zvýšené spotřebě (diseminovaná intravaskulární koagulace, DIC).

Další testy

Mezi další testy patří trombinový čas (TT), který se provádí přidáním určeného množství trombinu do vzorku citrátové plazmy bez předchozí rekalcifikace a který popisuje tvorbu fibrinu z fibrinogenu.

Počet trombocytů je zjišťován buď automatickými analyzátory při vyšetření krevního obrazu, či opticky z obarveného nátěru periferní krve.

Vyšetřením D-dimerů lze získat představu o aktivaci hemokoagulace a aktivitě fibrinolytického systému. Přes to, že jsou testy D-dimerů vysoce senzitivní, jsou málo specifické. Jejich elevace je pozorována např. u tromboembolických příhod, DIC, ale i u poranění, po rozsáhlých operačních výkonech, při zánětech, u sepsy a při léčbě fibrinolytiky.

Primární hemostázu lze vyšetřit pomocí stanovení doby krvácení dle Dukeho, Ivyho či Mielkeho metody. Doba krvácení je stanovována jako čas ke spontánní zástavě krvácení u standardně provedeného řezu či vpichu. Při Dukeho metodě je proveden řez v oblasti ušního lalůčku, při Ivyho a Mielkeho metodě je proveden řez komerčně vyráběnými nožíky v oblasti předloktí, po naložení turniketu na paži a použití kompresního tlaku 40 mmHg. Testy jsou obtížně standardizovatelné a interpretovatelné a v současné době se prakticky nepoužívají.

Dalším testem, který vyšetřuje primární hemostázu pomocí fragility kapilár, je Rumpelův-Leedův test. Během tohoto testu je pozorován počet petechií na plochu předloktí po naložení turniketu na paži a použití kompresního tlaku 100 mmHg po dobu pěti minut. Počet petechií je pak stanovován za patnáct minut. Stejně jako doba krvácení, i test fragility kapilár je obtížně vyhodnotitelný a rovněž se běžně nevyužívá.

V současné době jsou k dispozici metody, jež vyšetřují funkci trombocytů, které hrají v primární hemostáze klíčovou roli. Jedná se o přístroje PFA 100/200, ROTEM-*platelet* či Multiplate. Přístroje PFA vyšetřují adhezi a agregaci trombocytů, a tedy vytvoření destičkového trombu ve vzorku citrátové plné krve. V přístroji je umístěna membrána potažená aktivátory trombocytů – kolagenem a epinefrinem (Col/Epi) či kolagenem a adenosindifosfátem (Col/ADP). Během vyšetření je zaznamenávána doba k uzavření otvoru v membráně destičkovým trombem (CT, *Closure Time*). Patologické prodloužení CT u testu Col/ADP je pozorováno v případě vrozených trombocytopatií (von Willebrandova choroba, Glanzmannova trombastenie aj.), ale i při trombocytopenii pod $100 \times 10^9/l$, sníženém hematokritu pod 0,3 a afibrinogenemii, dále v případě urémie či jaterního selhání, nebo u terapie inhibitory GP IIb/III receptoru (abciximab), u testu Col/Epi dochází k prodloužení CT navíc při terapii kyselinou acetylosalicylovou a nesteroidními antirevmatiky.

Přístroje ROTEM-*platelet* a Multiplate využívají k vyšetření trombocytů impedanční agregometrii. Kromě trombocytopatií je možné vyšetřit i vliv antiagregačně působících léků. Po přidání aktivátoru trombocytů (ADP, kolagen, kyselina arachidonová, ristocetin, aktivátor trombinového receptoru pro peptid 6 – TRAP-6, prostaglandin E1) dochází k jejich adhezi na

elektrody přístroje a následně je zaznamenávána změna impedance během tvorby agregátů destiček. Výsledkem je agregační křivka, na které jsou hodnoceny rychlost agregace, maximální míra agregace a plocha pod křivkou. Patologické hodnoty jsou pozorovány u vrozených trombocytopatií (von Willebrandova choroba, Glanzmannova trombastenie a Bernardův-Soulierův syndrom) a při léčbě antiagregancii (kyselina acetylosalicylová, clopidogrel, ticlopidin, abciximab) [8, 10, 11].

2.2.2 Viskoelastometrické metody

Mezi viskoelastometrické metody patří historicky původní tromboelastografie (TEG), rotační tromboelastometrie (ROTEM, dříve též RoTEG), dále přístroje Sonoclot a ClotPro.

Principem této metody je vyšetření vzorku plné krve, ve kterém jsou v reálném čase hodnoceny mechanické (viskoelastické) vlastnosti vznikajícího koagula, jehož tvorba je dána vzájemnou interakcí mezi koagulačními faktory, včetně fibrinogenu, trombocyty a erytrocyty, tak, jak znázorňuje hemostázu tzv. buněčný model [9]. Ten rozděluje proces hemokoagulace na fázi iniciační (tvorba malého množství trombinu na základě vzniku komplexu FVIIa/FIII), amplifikační (aktivace FXI, FVIII a FV na trombinem aktivovaných trombocytech) a propagační (rozsáhlá aktivace FX s následnou generací velkého množství trombinu a přeměnou fibrinogenu na fibrin). Kromě rychlosti vzniku koagula a jeho pevnosti, hodnotí viskoelastometrické metody i fibrinolytické procesy, tedy stabilitu koagula. Tím tyto metody popisují situaci *in vivo* lépe než standardně využívané koagulační testy, které k vyšetření používají plazmu vzniklou centrifugací vzorku krve, a tedy zbavenou trombocytů a erytrocytů [10].

Principy funkce jednotlivých přístrojů jsou podobné. Liší se ve své konstrukci, v počtu kanálů, na kterých lze paralelně provádět jednotlivá vyšetření, v přítomnosti automatické pipety, či v plné automatizaci přístroje. Výhodou těchto zařízení je možnost jejich využití u lůžka pacienta. Jsou proto označovány jako metody POC či *bed-side*.

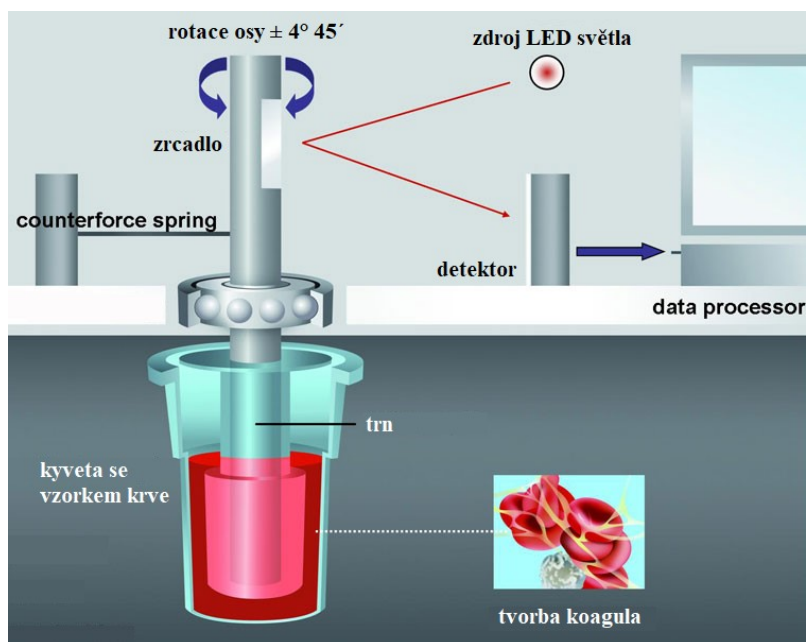
Další nespornou předností těchto přístrojů je časová dostupnost výsledků. První relevantní výsledky o stavu hemokoagulace jsou dostupné již za pět až deset minut, což má v diagnostice a terapii život ohrožujícího krvácení zásadní význam. Z těchto důvodů je použití viskoelastometrických metod zahrnuto v Evropských doporučení pro management traumatického a perioperačního život ohrožujícího krvácení [12, 13], a dále v případě život ohrožujícího krvácení v intenzivní a perioperační péči jak u dospělých, tak dětských pacientů [14, 15].

Pro efektivní využití těchto metod je navrhováno vytvoření lokálních protokolů pro management krvácení [16, 17]. Implementací protokolů založených na viskoelastometrických metodách je pak možno docílit snížení velikosti krevní ztráty a spotřeby transfuzních přípravků. To vše vede ke snížení morbidity, mortality a celkových nákladů na léčbu [17-19, 31].

Standardní koagulační testy rovněž nedokáží detekovat hyperkoagulační stavy. I přes normální či dokonce patologicky prodloužené hodnoty PT a aPTT je možné pomocí viskoelastometrických metod detekovat tendenci k hyperkoagulaci a predikovat riziko tromboembolických komplikací [20, 21].

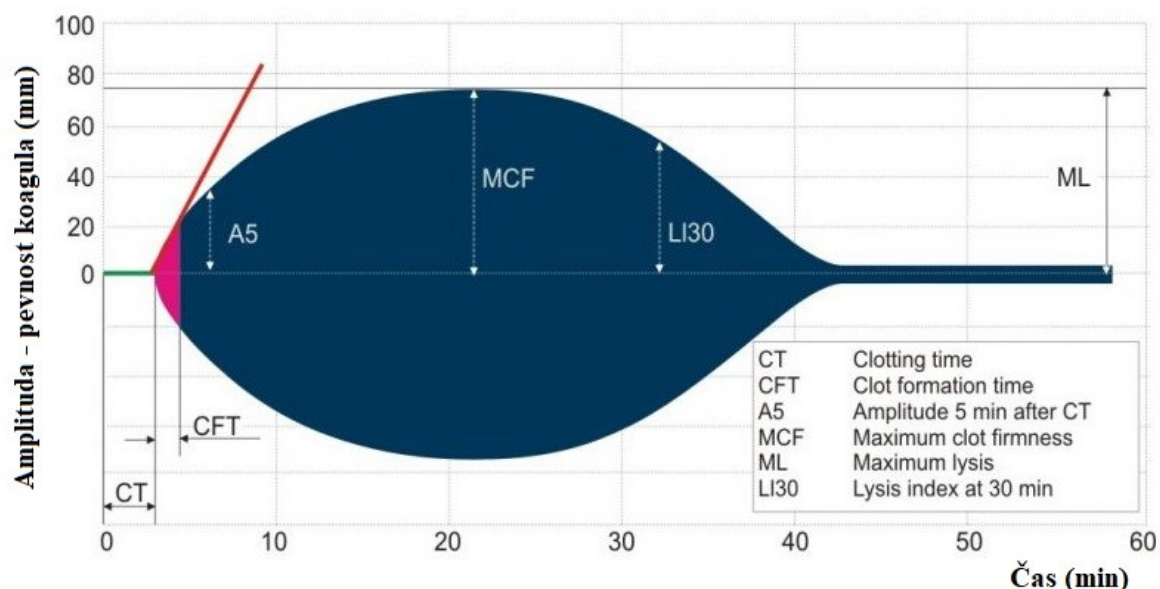
Rotační tromboelastometrie (ROTEM)

Princip vyšetření ROTEM spočívá v hodnocení mechanických vlastností vznikajícího koagula ve vzorku krve o objemu 0,3 ml umístěného v kyvetě, do níž je ponořen trn vykonávající oscilační pohyb s úhlovou amplitudou $4^\circ 45'$ a rychlostí dvanáctkrát za minutu. (Obr. 5). Vznikající fibrinová vlákna postupně začnou vytvářet odpor pohybujícímu se trnu, naopak odpor v rotaci trnu opět klesá při fibrinolytických procesech. Tento odpor v čase je elektronicky zaznamenáván a výsledkem je tromboelastometrická křivka (Obr. 6).



Obr. 5. Kyveta a trn.

Do vzorku krve v kyvetě je ponořený trn vykonávající oscilační pohyb, jenž je pomocí optické soustavy registrován a dále jako elektronický signál zpracováván procesorem. Upraveno. Zdroj: <https://www.rotam.de/wp-content/uploads/2014/03/detection-principle-en-800px.jpg>



Obr. 6. Tromboelastometrická křivka.

Zelená část křivky představuje iniciaci koagulace, fialová její kinetiku a modrá část výslednou pevnost koagula společně s fibrinolytickými procesy. Upraveno. Vysvětlivky v textu. Zdroj: <https://www.rotem.de/wp-content/uploads/2016/02/TEMogramme-EN-A5-768x384.jpg>.

ROTEM je čtyřkanálový přístroj a umožňuje tedy provést až čtyři testy současně. Po technické stránce je provedení vyšetření pomocí ROTEM usnadněno přítomností automatické pipety (přístroj ROTEM *delta*) či plně automatizovaným zpracováním vzorku krve, do kterého jsou jednotlivé reagentie přidávány ze zásobní cartridge (přístroj ROTEM *sigma*) (Obr. 7). Navíc je možné přístroj využít u lůžka pacienta nebo na operačním sále.



Obr. 7. Přístroje ROTEM.

Obr. 7. Přístroje ROTEM. Vlevo přístroj ROTEM *delta*, vpravo ROTEM *sigma*. Zdroj: <https://www.rotem.de>.

ROTEM vyšetřuje všechny fáze sekundární hemostázy. Odebraný vzorek nesrážlivé citrátové krve je pomocí automatické pipety umístěn do kyvety a následně jsou k němu dle typu testu přidávány různé reagensy. Tyto reagensy fungují jako aktivátory hemokoagulace a lze pomocí nich selektivně hodnotit vnější i vnitřní cestu koagulace, vyšetřit hladinu funkčního fibrinogenu a detekovat přítomnost heparinu či fibrinolýzu.

Jednotlivými parametry, které popisují průběh vzniku, tvorby či lýzy koagula jsou:

- CT (*Clotting Time*) – doba srážení (v sekundách) popisující iniciační fázi koagulace. Představuje čas od začátku vyšetření do vzniku první fibrinové formace, která způsobí na tromboelastometrické křivce vzestup amplitudy na 2 mm. Závisí především na koncentraci koagulačních faktorů a jejich inhibitorů.
- CFT (*Clot Formation Time*) – čas (v sekundách) měřený od vzestupu amplitudy ze 2 mm na 20 mm. Společně s následujícím parametrem (úhel α) popisuje propagační fázi a kinetiku koagulace, která je závislá na tvorbě trombinu a na koncentraci a funkci trombocytů a fibrinogenu.
- Úhel α – úhel mezi časovou osou a tečnou k tromboelastometrické křivce v bodě, kde se nachází amplituda 2 mm,
- A5-20 – amplitudy (v milimetrech) měřené v čase 5-20 minut. Představují sílu koagula v dané minutě.
- MCF (*Maximum Clot Firmness*) – maximální dosažená amplituda (v milimetrech), resp. síla koagula, která je dána počtem a funkcí trombocytů a fibrinogenu a také aktivitou fibrin stabilizujícího faktoru XIII.
- LI30 a LI60 (*Lysis Index*) – hodnotí míru fibrinolýzy ve 30. a 60. minutě. Jsou vyjádřené jako podíl (v procentech) aktuální amplitudy vůči parametru MCF.
- ML (*Maximum Lysis*) – hodnotí maximální míru fibrinolýzy. Je vyjádřen jako procentuální pokles z hodnoty MCF.

Normální hodnoty parametrů jednotlivých testů pro dospělé a děti uvádí Tab. 2 a 3.

Tab. 2. Normální hodnoty parametrů ROTEM u dospělých.

Vysvětlivky v textu. Upraveno dle: Durila M., Vyšetrenie rotačnej tromboelastometrie (ROTEM) v manažmente krvácania a koagulopatie v pediatrii, Čes-slov Pediat 2019; 74 (7): 434.

Parametr	EXTEM	INTEM	FIBTEM
CT (s)	38-79	100-240	
CFT (s)	34-159	30-110	
Úhel α (°)	63-83	70-83	
A5 (mm)	34-55	38-57	4-17
A10 (mm)	43-65	44-66	7-23
MCF (mm)	50-72	50-72	9-25
LI30 (%)	94-100	94-100	
ML (%)	<15	<15	

Tab. 3. Normální hodnoty parametrů ROTEM u dětí.

Vysvětlivky v textu. Upraveno dle: Oswald E. et al. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. Br J Anaesth, 2010, 105:830.

	CT (s)	CFT (s)	Úhel α (°)	A10 (mm)	MCF (mm)	LI60 (%)
0-3 měsíce						
EXTEM	38-65	30-105	69-84	51-72	54-74	71-94
INTEM	105-285	27-88	74-85	50-72	54-73	
FIBTEM				8-22	8-23	
4-12 měsíců						
EXTEM	37-77	44-146	68-82	46-68	46-71	71-95
INTEM	76-239	37-100	73-83	47-70	52-73	
FIBTEM				6-24	7-25	
13-24 měsíců						
EXTEM	37-73	46-139	64-81	41-68	46-72	77-94
INTEM	99-207	42-112	70-82	45-67	50-72	
FIBTEM				5-24	6-24	
2-5 roků						
EXTEM	46-97	41-109	69-82	46-68	52-70	74-93
INTEM	99-239	40-94	72-82	46-68	53-73	
FIBTEM				7-22	7-23	
6-10 roků						
EXTEM	43-74	49-114	67-80	49-65	53-68	70-97
INTEM	97-212	48-93	72-80	49-66	53-69	
FIBTEM				7-21	7-22	
11-16 roků						
EXTEM	44-91	53-115	67-80	49-67	53-72	76-94
INTEM	128-206	45-106	70-81	48-67	54-71	
FIBTEM				7-22	8-24	

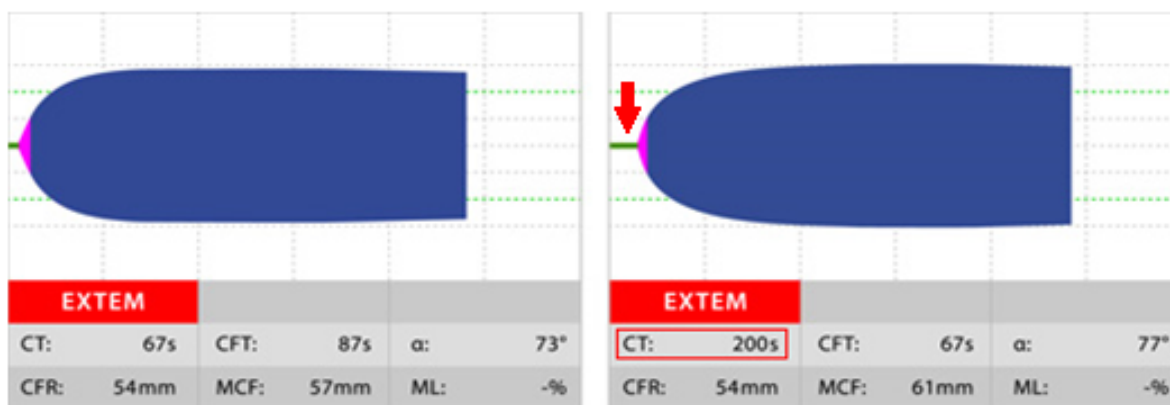
Test EXTEM

Jedná se o test, při kterém je do vzorku citrátové krve přidáno kalcium (CaCl_2 0,2 mol/l) a tkáňový tromboplastin (rekombinantní tkáňový faktor s fosfolipidy). Tato aditiva následně aktivují zevní cestu hemostázy, v jejíž iniciační fázi jsou stěžejní faktory VII, X, V a II. Jelikož má zevní cesta hemostázy v organismu zásadní roli, test EXTEM tak poskytuje základní přehled o stavu hemokoagulace.

Při deficitu koagulačních faktorů zevní cesty je prodloužena iniciační fáze, což se projeví prodloužením parametru CT (Obr. 8). V terapii pak přichází v úvahu podání koncentráту protrombinového komplexu, eventuálně čerstvě zmražená plazma.

Porucha propagační fáze spojená s prodloužením parametru CFT a snížením úhlu α a dále snížení pevnosti koagula reprezentované poklesem hodnot A5-20 a MCF může znamenat absolutní či funkční deficit fibrinogenu nebo trombocytů. K odlišení je nutné provést test FIBTEM.

V případě patologických hodnot parametrů hodnotících fibrinolýzu koagula (LI30, LI60 a ML) je nutné odlišit skutečnou fibrinolýzu od situace tzv. retrakce koagula, která je podmíněna hyperkoagulačním stavem, jenž má za následek pevné přichycení koagula k trnu zařízení, a naopak odtržení koagula od stěny kyvety. V této situaci je nutné provést test APTEM.

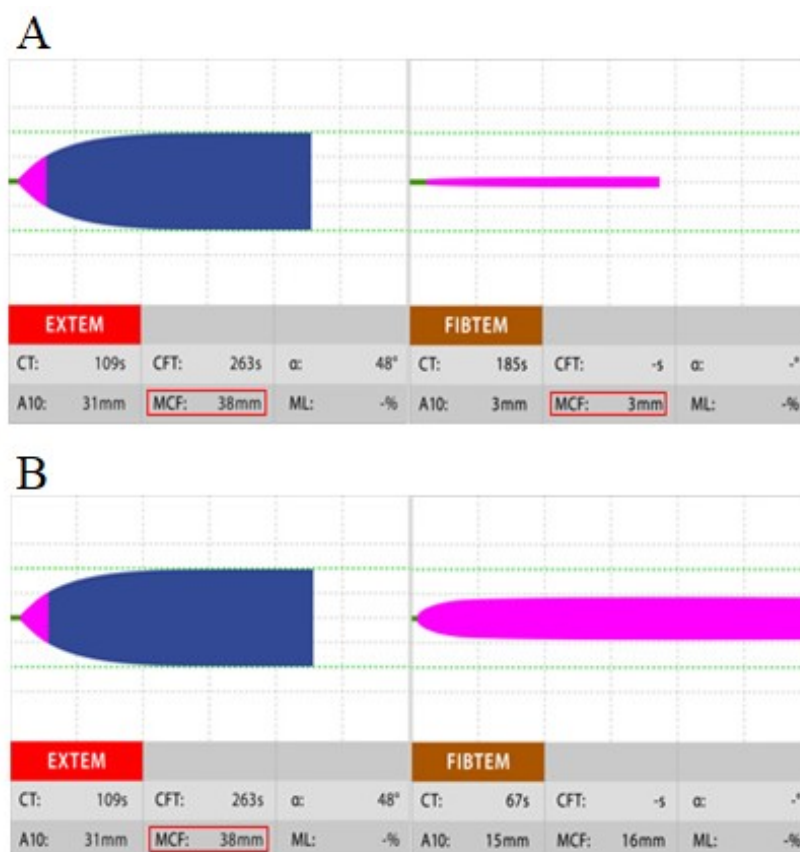


Obr. 8. Deficit koagulačních faktorů.

Vlevo fyziologická křivka vyšetření EXTEM, vpravo křivka s patologicky prodlouženým parametrem CT (červený rámeček a šipka, normální hodnoty 38–79 s), který značí deficit koagulačních faktorů s poruchou iniciační fáze srážení. Zdroj vlastní.

Test FIBTEM

Tento test vychází z testu EXTEM. Kromě kalcia a tkáňového tromboplastinu je však do vzorku krve přidán ještě cytochalasin D. Jedná se ireverzibilní inhibitor funkce trombocytů, který tak následně vyloučí vliv krevních destiček na tvorbu koagula. V případě snížení amplitudy, resp. parametru MCF v testu EXTEM, lze vyšetřením FIBTEM odlišit hypofibrinogenemii a trombocytopenii. Pokud jsou během vyšetření FIBTEM sníženy hodnoty A5-20 a MCF, jedná se o nedostatek či o funkční poruchu fibrinogenu (Obr. 9A). V terapii pak přichází v úvahu substituce fibrinogenu. Pokud nejsou parametry A5-20 a MCF sníženy, jedná se o nedostatek či funkční poruchu trombocytů, kdy je nutná jejich substituce (Obr. 9B).



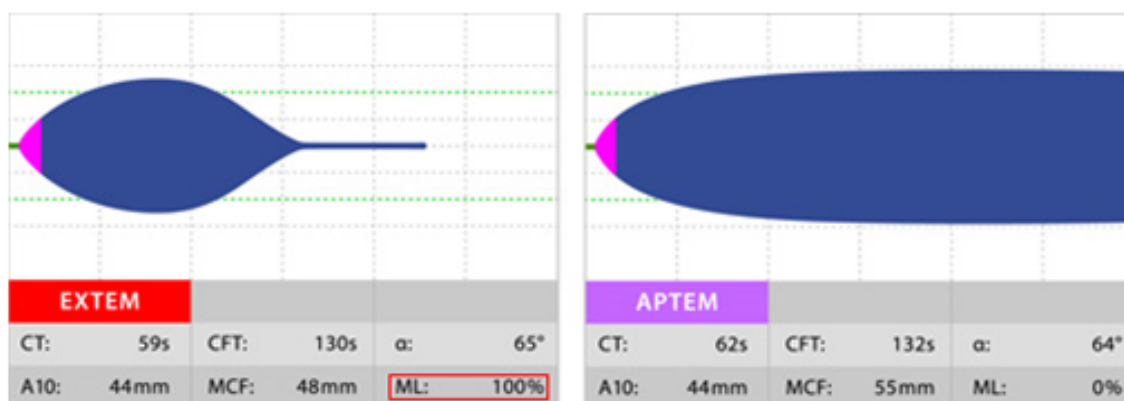
Obr. 9. Deficit fibrinogenu a trombocytů.

Obr. 9A znázorňuje deficit fibrinogenu. Vlevo patologická křivka EXTEM se snížením parametru MCF_{EXTEM} (červený rámeček, normální hodnoty 50–72 mm), které může značit deficit fibrinogenu či trombocytů. K odlišení je proveden test FIBTEM (vpravo). Snížení parametru MCF_{FIBTEM} (červený rámeček, normální hodnoty 9–25 mm) představuje deficit funkčního fibrinogenu.

Obr. 9B znázorňuje deficit trombocytů. Vlevo patologická křivka EXTEM opět se snížením parametru MCF_{EXTEM} a vpravo normální hodnota parametru MCF_{FIBTEM} značící deficit funkčních trombocytů. Zdroj vlastní.

Test APTEM

Test APTEM opět vychází z testu EXTEM. Po aktivaci koagulačních procesů pomocí kalcia a tkáňového tromboplastinu je do vzorku krve přidán antifibrinolytický působící aprotinin, či kyselina tranexamová (test t-APTEM). Test se provádí k potvrzení fibrinolýzy, která se na testu EXTEM projeví patologickými hodnotami parametrů LI30, LI60 a ML. Pokud při testu APTEM dojde k normalizaci tvaru tromboelastometrické křivky, resp. normalizaci parametrů LI30, LI60 a ML, jedná se o skutečnou fibrinolýzu, a v terapii je tak možné podat antifibrinolytikum, např. kyselinu tranexamovou (Obr. 10).



Obr. 10. Hyperfibrinolýza.

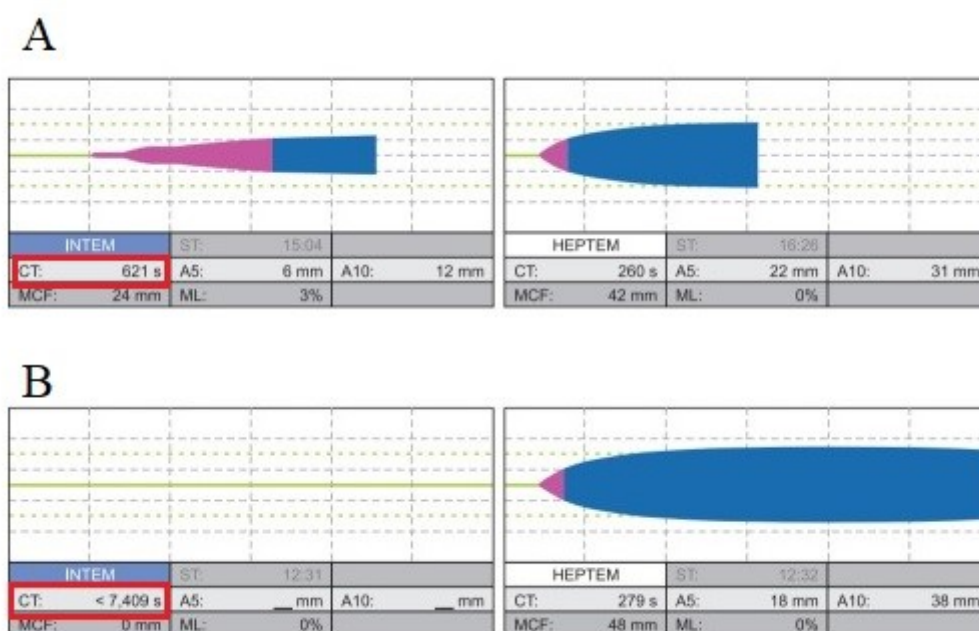
Provedený test EXTEM s patologickým tvarem křivky a patologickými hodnotami parametrů LI30, LI60 či ML (vlevo, červený rámeček, normální hodnoty 0-15 %) může znamenat zvýšenou míru fibrinolýzy. K ověření je proveden test APTEM s antifibrinolytický působícím aprotininem (vpravo). Zdroj vlastní.

Test INTEM

Jedná se o test, během kterého je do citrátového vzorku krve přidáno kalcium a dále kyselina ellagová s fosfolipidy, jež společně aktivují vnitřní cestu koagulace. Iniciační fáze koagulace je při testu INTEM závislá na faktorech XII, XI, IX, VIII, X, V a II. Pevnost koagula je v testu INTEM, obdobně jako u testu EXTEM, funkcí fibrinogenu a trombocytů. Patologické hodnoty parametru CT tedy poskytují informaci o poruchách vnitřní cesty hemostázy, které mohou být zapříčiněny deficitem koagulačních faktorů, tedy i hemofiliemi A a B, či přítomností heparinu, jehož účinek je možné tímto testem i monitorovat. K odlišení deficitu faktorů a ovlivnění heparinem je potřeba provést test HEPTTEM.

Test HEPTTEM

Tento test je doplňkem testu INTEM. Heparináza přidána do rekalcifikovaného vzorku krve, do kterého byla dále přidána kyselina ellagová s fosfolipidy, neutralizuje účinek heparinu na vnitřní cestu koagulace. Pokud se během testu HEPTTEM normalizuje parametr CT, byla příčinou patologické hodnoty CT_{INTEM} přítomnost heparinu, jehož účinek lze antagonistovat podáním protaminu (Obr. 11). V opačném případě je nutné substituovat koagulační faktory vč. faktorů vnitřní cesty.



Obr. 11. Vliv heparinu.

Obr. 11A vlevo znázorňuje přítomnost nízkých dávek heparinu ve vyšetřovaném krevním vzorku (prodloužený parametr CT, červený rámeček, normální hodnoty 100–240 s).

Přítomnost heparinu potvrzena testem HEPTTEM (vpravo, normální parametr CT).

Obr. 11B vlevo představuje ovlivnění vzorku vyšetřované krve vysokou dávkou heparinu.

Parametr CT je neměřitelný, netvoří se žádná tromboelastometrická křivka. Přítomnost heparinu potvrzena testem HEPTTEM (vpravo, normální parametr CT). Upraveno [16].

Test NATEM

Tento test je prováděn bez přidání specifické reagentie. Do vzorku krve je přidáno pouze kalcium. Test NATEM není vzhledem k poměrně dlouhé době aktivace srážení (zhruba patnáct minut) vhodný pro akutní diagnostiku a terapii krvácení. Nicméně může poskytnout cenné informace např. o fibrinolýze, přítomnosti nízkomolekulárního heparinu či endogenních

heparinoidů v situaci, kdy jsou u krvácejícího pacienta normální hodnoty parametrů při vyšetření EXTEM i INTEM.

Vyšetření ROTEM má i své limity. Jedná se o nemožnost detekce poruch primární hemostázy – např. von Willebrandova choroba, přímé detekce antiagregancií (kyselina acetylsalicylová či clopidogrel) a antikoagulancií (nízkomolekulární heparin v profylaktických dávkách a tzv. nová orální antikoagulancia). Nicméně pro podrobnější vyšetření zjištěné trombocytopenie existuje ROTEM *platelet* modul, který po přidání specifických reagensů (kyselina arachidonová – test ARATEM, adenosindifosfát – test ADPTEM, trombinový receptor aktivující peptid 6 – test TRAPTEM) dokáže na základě impedanční agregometrie detekovat vliv antiagregačně působících léků (inhibitory cyklooxygenázy, antagonisté ADP receptoru, GP IIb/IIIa receptoru nebo PAR-1 receptoru) [10, 22-24].

2.3 Hemoterapie

Do perioperační medicíny náleží i hemoterapie, jež má své indikace, přináší pacientovi benefit, ale je rovněž vždy zatížena rizikem vzniku nežádoucích reakcí s negativním ovlivněním morbidit a mortality pacientů. To se týká hlavně alogenních transfuzí, obzvláště čerstvě zmražené plazmy [1-6]. Z těchto důvodů je nutné dodržovat koncept tzv. účelné hemoterapie, kdy jsou pacientovi podávány pouze chybějící složky krve. Za tímto účelem jsou v perioperační medicíně stále častěji využívány viskoelastometrické metody, které dokáží včas identifikovat koagulační poruchu a umožní tak její časnou a cílenou terapii.

2.3.1 Rizika podání transfuzních přípravků

Po podání transfuzních přípravků může dojít k rozvoji četných komplikací. Z časového hlediska je můžeme rozdělit na akutní a pozdní, z hlediska příčiny na imunologické a neimunologické a dle průběhu pak na závažné a lehké. Mezi nejzávažnější rizika patří rozvoj akutního plicního poškození v souvislosti s podáním transfuzního přípravku (TRALI), přetížení oběhu v souvislosti s podáním transfuzního přípravku (TACO), vznik alergické a anafylaktické, hemolytické či febrilní nehemolytické reakce, přenos infekce a aloimunizaci erytrocytů. Zvýšená četnost transfuzí je rovněž asociovaná s vyšším rizikem vzniku pooperačních komplikací, včetně nutnosti chirurgické revize, s delší hospitalizací, vyšším rizikem multiorgánového selhání a syndromu akutní dechové tísně (ARDS) [1–5].

Dále je popisován imunomodulační, resp. imunosupresivní účinek asociovaný s podáním transfuzí (TRIM), což se obzvláště týká erytrocytárních přípravků [6].

TRALI – *Transfusion-Related Acute Lung Injury*

Jako TRALI se označuje rozvoj akutního plicního poškození v souvislosti s podáním transfuzního přípravku. Je způsobený podáním transfuzního přípravku bohatého na krevní plazmu – tedy čerstvě zmražené plazmy, trombocytárního koncentrátu či plné krve. V patogenezi se uplatňují antileukocytární protilátky (hlavně HLA-A2 a HNA-2) obsažené v transfuzním přípravku, které interagují s neutrofily příjemce. Po navázání protilátky dojde buď k agregaci neutrofilů s následnou sekvestrací v plicním řečišti, či dojde k jejich adhezi na cévní endotel a aktivaci s vyplavením cytotoxických působků a kyslíkových radikálů poškozujících cévy s následným zvýšením permeability cévní stěny a průnikem tekutiny do intersticia a alveolů. Plicní poškození se manifestuje do šesti hodin od podání transfuzního přípravku a projevy zahrnují rozvoj dyspnoe, tachypnoe a hypoxémie. V rentgenovém obraze jsou patrné bilaterální infiltráty a plicní edém. Incidence TRALI je zhruba 1 : 5 000 podaných transfuzních jednotek. Terapie TRALI je symptomatická, zahrnuje oxygenoterapii, nicméně velká část pacientů (až 70 %) vyžaduje intubaci a umělou plicní ventilaci. Riziko TRALI je možné snížit de leukotizací transfuzních přípravků, preferencí mužských netransfundovaných dárců, či neprováděním odběrů od dárcyň s anamnézou těhotenství, u nichž s každou graviditou narůstá riziko vzniku antileukocytárních protilátek. Dále je možné podávat trombocyty resuspendované v náhradním roztoku.

TACO – *Transfusion-Associated Circulatory Overload*

Rozvoj TACO je podmíněný nadměrným přívodem transfuzních přípravků. Rizikovou skupinou pacientů jsou kardiálně či renálně kompromitovaní pacienti. TACO se projevuje hypervolémií s hypertenzí a vznikem plicního edému s rozvojem dušnosti. Následně může dojít ke kardiálnímu selhání projevujícím se hypotenzí až šokem. V prevenci je důležité uvážlivé dávkování transfuzních přípravků. Terapie je symptomatická, podávají se diuretika, dodržuje se restrikce tekutin.

Alergické a anafylaktické reakce

Vznik alergické, vzácněji anafylaktické reakce, je opět vázán na transfuzní přípravky bohaté na krevní plazmu. Ta obsahuje globuliny, jež jsou interakcí s IgE protilátkami schopné aktivovat mastocyty příjemců. Aktivací těchto buněk dochází k vyplavení histaminu. Incidence nezávažné alergické reakce je zhruba 1-3 % u čerstvě zmražené plazmy a 0,3 % u ostatních transfuzních přípravků. Alergická reakce se nejčastěji projevuje rozvojem urtiky a pruritu, anafylaxe pak šokovým stavem a bronchospasmem. Terapie je opět symptomatická, v případě rozvoje šoku je indikováno časně podání adrenalinu, dále objemová terapie a jako doplňková léčba jsou pak ke zvážení antihistaminika a glukokortikoidy. V prevenci je nutné podávat pacientům s IgA hypoglobulinemií přípravky chudé na globuliny, u pacientů s anamnézou alergické reakce je možno před podáním transfuze podat antihistaminika a eventuálně i glukokortikoidy.

Akutní hemolytická potransfuzní reakce

Důvodem vzniku akutních hemolytických reakcí je nejčastěji záměna transfuzního přípravku, respektive podání transfuzního přípravku, který je inkompatibilní s krví příjemce, převážně v ABO systému. Přítomnost protilátek proti erytrocytům vede k jejich destrukci, rozvíjí se intravaskulární hemolýza, je aktivován komplement i systém hemokoagulace s následným rozvojem DIC a dochází k aktivaci sympatiku s vazokonstrikcí splanchnických, renálních a plicních kapilár. Akutní hemolytická reakce může mít až fatální průběh. Obecně se projevuje zvýšením tělesné teploty, třesavkou, vyrážkou, bolestí břicha a zad, nauzeou, eventuálně zvracením, dyspnoí, hypotenzí, tachykardií, až rozvojem šoku, hemoglobinurií, renálním selháním s oligurií až anurií, a difusním krvácením. Důležitým opatřením při rozvoji příznaků je zastavení aplikace transfuzního přípravku. Další terapie je symptomatická. Zahrnuje objemovou terapii, případně vazopresorickou či inotropní podporu, podporu diurézy, eventuálně zahájení eliminační metody, a terapii koagulační poruchy.

Febrilní nehemolytická potransfuzní reakce

Jedná se o relativně častou benigní reakci, kdy během podávání, či do jedné až dvou hodin od podání, dojde ke zvýšení tělesné teploty o 1 °C a více, přičemž nedochází k rozvoji hemolýzy a neexistuje jiná vysvětlitelná příčina zvýšení teploty. Incidence je zhruba 0,5-2 % aplikací transfuzního přípravku. Důvodem vzniku je vyplavení pyrogenních cytokinů IL-1, IL-6 a TNF z leukocytů transfuzního přípravku. Terapie je symptomatická, podávají se

antipyretika. Důležité je odlišit febrilní nehemolytickou reakci od reakce hemolytické či bakteriální kontaminaci.

Přenos infekce

Přenos infekce je závažnou komplikací, která může mít až fatální průběh. V úvahu přichází přenos bakterií, virů (hepatitidy, herpesviry, EBV – virus Epstein-Barr, HIV – virus lidské imunodeficiency), parazitů (malárie, toxoplasma) i prionů (Creutzfeldt-Jakobova choroba). V případě bakteriální kontaminace přichází nejčastěji v úvahu gramnegativní bakterie (rodu *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Yersinia* aj.) u erytrocytárních koncentrátů a trombokoncentrátů pak nejčastěji jde o grampozitivní bakterie (rodu *Staphylococcus*, *Streptococcus* aj.). Incidence bakteriální kontaminace je zhruba 1 : 500 000 podaných transfuzí u erytrocytárních přípravků, 1,8 : 10 000 transfuzí u trombocytárních přípravků. V klinickém obraze dominuje horečka a příznaky rozvíjejícího se septického šoku. Kromě symptomatické terapie, zahrnující léčbu šoku, je terapie cílená pomocí antibiotik.

Neimunologické reakce po masivním převodu transfuzí

Do této kategorie spadá například hypotermie z podání velkého množství neohřátých transfuzí, hyperkalémie vzniklá po podání transfuzních přípravků s blížícím se koncem expirace, předávkování citrátem s následnou hypokalcemií apod.

Pozdní potransfuzní reakce

K pozdním potransfuzním reakcím patří např. potransfuzní purpura, která je zapříčiněna tvorbou protilátek proti trombocytům s jejich následnou destrukcí. Postihuje nejčastěji ženy, zhruba za pět až deset dnů od aplikace transfuzního přípravku, a projevuje se trombocytopenií, eventuálně krvácením. V terapii přichází v úvahu aplikace imunoglobulinů.

Další pozdní reakcí je reakce štetu proti hostiteli. Tato často letální komplikace je zapříčiněna podáním transfuzního přípravku obsahujícího leukocyty schopné proliferace pacientům s potlačenou imunitou (imunosuprimovaní pacienti, pacienti po transplantaci či chemoterapii, nedonošení novorozenci). Těmto pacientům je nutné podávat přípravky ozářené dávkou 25-30 Gy.

Rovněž je možný rozvoj aloimunizace erytrocytů, obzvláště při opakovaném či chronickém převodu transfuzí. K aloimunizaci dojde po podání krve obsahující erytrocyty nesoucí antigen, jenž není přítomný u příjemce transfuze. K podobné situaci může dojít i u fetomaternálního krvácení při rozdílné antigenní výbavě plodu a matky. Nejčastější

antigeny působící aloimunizaci se vznikem IgG protilátek se týkají systémů Rh, Kell, Kidd, Duffy, Lewis a MNS. Vznik protilátek může následně vést k hemolytickým reakcím různé závažnosti. Z tohoto důvodu je nutné provádět před transfuzí screening protilátek a v případě jejich positivity podat pacientovi transfuzní přípravek, který daný antigen neobsahuje.

Podání transfuzního přípravku, obzvláště erytrocytárního koncentrátu, může mít v organismu příjemce účinek imunomodulační či imunosupresivní (TRIM). Roli v rozvoji TRIM mohou hrát jednak krevní buňky (monocyty, neutrofil, Th a Tc lymfocyty, B lymfocyty a NK buňky), resp. jejich mediátory a další působky (solubilní HLA molekuly, Fas a Fas ligand, cytokiny IL-6, IL-10, TNF α , TGF β , složky komplementu). Důsledkem TRIM může být zvýšený výskyt bakteriálních infekcí či zvýšený počet relapsů maligních onemocnění. Pravděpodobnost rozvoje této komplikace lze snížit deleukotizací přípravku [1-6, 8, 10].

2.3.2 Možnosti terapie krvácení a koagulopatie

V rámci hemoterapie rozlišujeme transfuzní přípravky, krevní deriváty a další hemostaticky účinkující léčiva. Transfuzní přípravky patří mezi individuálně vyráběné léčivé přípravky, zhotovované na transfuzních stanicích. Krevní deriváty jsou hromadně vyráběná léčiva, jež se připravují ze směsi plazmy velkého počtu dárců, či jsou vyráběna rekombinantně.

Transfuzní přípravky

Mezi transfuzní přípravky patří plná krev, erytrocytární a trombocytní koncentrát a čerstvě zmrazená plazma. Přípravky vznikají buď odběrem plné krve, která je dále zpracována a je možné z ní připravit erytrocytární i trombocytní koncentrát a plazmu, nebo jsou jednotlivé složky připraveny aferézou (plazmaferéza, leukocytaferéza, trombocytaferéza ev. granulocytaferéza).

I. Plná krev

Plná krev je dále nezpracovaný přípravek, který je umístěn v nesrážlivém a konzervačním roztoku CPDA-1 obsahujícím citrát, fosfát, dextrózu a adenin. Životnost tohoto přípravku je maximálně 28 dní. Slouží především jako autologní transfuzní přípravek, který je pacientovi odebrán zhruba tři týdny před plánovaným výkonem. Plnou krev je také možné odebrat těsně před výkonem v rámci normovolemické diluce, či je možný odběr při

peroperační nebo pooperační rekuperaci krve. Možnost využití je rovněž v urgentní a válečné medicíně [8, 10].

II. Erytrocytární koncentrát

Po odběru dárcovské krve je erytrocytární koncentrát připraven oddělením plazmy a leukocytů i trombocytů (tzv. *buffy coat*). Erytrocyty mohou být dále promyté fyziologickým roztokem, čímž dojde k vyplavení plazmatických bílkovin a k další redukci počtu leukocytů i trombocytů. Vznikne tak erytrocytární přípravek bez *buffy coatu* resuspendovaný (EBR), obsahující méně než 10^9 leukocytů/T.U. Tento přípravek je vhodný pro nerizikové skupiny dospělých pacientů. U dětí, polytransfundovaných pacientů, v hematologii, či v případě positivity protilátek proti erytrocytům je možné využít deleukotizace, která významně sníží počet leukocytů ($<10^6$ /T.U.). Deleukotizace je prováděna ihned při odběru dárcovské krve či během dalšího zpracování transfuzního přípravku. Takový přípravek se nazývá erytrocytární koncentrát bez *buffy coatu* deleukotizovaný (ERD). Deleukotizaci je možné provést i přes jednorázový filtr během aplikace přípravku příjemci. Pro eliminaci T-lymfocytů je možné před aplikací přípravek ozářit dávkou 25-30 Gy. Oba přípravky, EBR i ERD, mají hematokrit 0,5-0,7, jejich objem je zhruba 200-350 ml, skladují se při teplotě 2-6 °C a jejich životnost je 42 dní. U vysoce rizikových pacientů s přítomností protilátek proti plazmatickým proteinům, IgA deficitu, či u hemolytických anémií je možné podávat erytrocyty získané aferézou a zpracované promytím. Tyto promyté erytrocyty je nutné podat do 24 hodin od přípravy.

Indikací k podání erytrocytárního koncentrátu je zvýšení transportní kapacity krve pro kyslík v případě projevů anemické hypoxie. Rozdíl v indikaci je u pacientů s akutní anémií a anémií chronickou, kdy mohou být pacienti dobře adaptováni na velmi nízké koncentrace hemoglobinu (50-60 g/l). Jako absolutní transfuzní práh je brána hodnota hemoglobinu 50 g/l. Obecně je dále doporučován restriktivní přístup s transfuzním prahem 70 g/l a udržováním koncentrace hemoglobinu v rozmezí 70-90 g/l, před přístupem liberálním, kdy byla za transfuzní práh považována koncentrace hemoglobinu 100 g/l. Vždy je ovšem nutné stanovit transfuzní práh individuálně dle pacienta a jeho komorbidit. O podání transfuze rozhoduje i rychlost rozvoje anémie a její klinické projevy (tzv. fyziologický transfuzní práh). V případě život ohrožujícího krvácení je po ošetření zdroje krvácení doporučována cílová koncentrace hemoglobinu 70-90 g/l.

Při podání je nutné přísně respektovat kompatibilitu v AB0 a Rh systému. Před vlastním podáním se provádí křížová zkouška, orientační zkouška u lůžka a biologická

zkouška. Z vitální indikace je při nebezpečí z prodlení *lege artis* postupem podání přípravku 0 Rh negativního pacientovi s neznámou či odlišnou krevní skupinou.

Podáním jedné transfuzní jednotky erytrocytů dojde u dospělého, 70 kg vážícího pacienta ke zvýšení koncentrace hemoglobinu zhruba o 10 g/l, či zvýšení hematokritu o 3 % [8, 10, 12-15].

III. Trombocytární koncentrát

Trombocytární koncentrát může být připraven buď zpracováním po odběru plné krve z plazmy bohaté na trombocyty, či z buffy coatu (TB), nebo trombocytaferézou na separátoru (TA). Dále je možné získaný přípravek rovněž ošetřit deleukotizací (TAD). Přípravek se může skládat buď z trombocytů a krevní plazmy, či místo ní může být použit náhradní roztok. Tím je možné snížit riziko nežádoucích potransfuzních reakcí. Vzniklý přípravek je nutné skladovat při teplotě 20-24 °C za stálého pohybu na agitátoru. Objem TB je zhruba 60 ml, objem TA 200-250 ml. Použitelnost trombocytárního koncentrátu je pět dní.

Indikací k podání trombocytárního koncentrátu je buď profylaxe nebo terapie krvácení při trombocytopenii či trombocytopatiích. V případě profylaktického podání může být transfuzním prahem počet trombocytů $5-10 \times 10^9/l$ k prevenci spontánního krvácení. Před plánovanými invazivními nebo operačními výkony je substituce trombocytů prováděna dle rizikovosti výkonu. Pro výkony s nejvyšším rizikem krvácení (neurochirurgické výkony, císařský řez, operace prostaty) jsou vyžadovány hodnoty trombocytů nad $100 \times 10^9/l$, pro výkony se středním rizikem (břišní a hrudní výkony, ortopedie, centrální žilní kanylace) jsou postačující hodnoty $50 \times 10^9/l$, pro málo rizikové výkony (drobné excize, endoskopické výkony bez prováděné biopsie, kanylace periferních žil) pak $20 \times 10^9/l$. Indikací k terapeutickému podání je život ohrožující krvácení při masivním transfuzním protokolu, či krvácení při dokumentované trombocytopenii či trombocytopatii. U akutního krvácení je nutné udržovat hodnoty trombocytů nad $50 \times 10^9/l$, při traumatickém krvácení a úrazech mozku nad $100 \times 10^9/l$, eventuálně je možné udržování vyšších hodnot v případě užívání antiagregancií či při trombocytopatiích detekovatelných např. pomocí přístrojů PFA, ROTEM *platelet* a Multiplate.

Podáním jedné transfuzní jednotky TA (odpovídá 4-6 T.U. TB) dojde u dospělého pacienta vážícího 70 kg k vzestupu počtu trombocytů zhruba o $20 \times 10^9/l$. Doporučováno je podávání stejnoskupinových transfuzí, v případě nutnosti je možné podat univerzální transfuzní přípravek se skupinou AB, z vitální indikace je rovněž možné podat i přípravek nekompatibilní v systému AB0. Rh pozitivní přípravky se nepodávají dívkám a ženám ve

fertilním věku. Trombocytární náplav je nutné aplikovat zhruba do 20 minut z důvodu agregace trombocytů v transfuzním vaku.

Podání trombocytárního koncentrátu je mimo stavy život ohrožujícího krvácení kontraindikováno v případech hemolyticko-uremického syndromu, trombotické trombocytopenické purpury a u heparinem indukované trombocytopenie [8, 10, 12-15].

IV. Čerstvě zmražená plazma

Rovněž čerstvě zmraženou plazmu je možné připravit z odběru plné krve (P) nebo pomocí plazmaferézy (PA). Plazma se po odběru či separaci společně s přidaným antikoagulačním roztokem šokově zmrazí pro zachování funkce termolabilních koagulačních faktorů a je uložena na šest měsíců do karantény, po které je opětovně testována na infekci viry hepatitidy B a C, HIV 1 a 2, a syfilis. Čerstvě zmražená plazma (ČZP) má obvykle objem 220-300 ml a její použitelnost je 36 měsíců v případě skladování při teplotě pod $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, nebo tři měsíce při teplotě $-25\text{ až }-18\text{ }^{\circ}\text{C}$. Obsahuje normální plazmatické koncentrace termostabilních a minimálně 70 % plazmatických hladin termolabilních koagulačních faktorů (např. FVIII). Dále obsahuje normální plazmatické hladiny imunoglobulinů a albuminu, méně než $0,1 \times 10^9/\text{l}$ reziduálních leukocytů, $6 \times 10^9/\text{l}$ erytrocytů a $50 \times 10^9/\text{l}$ trombocytů.

Indikací k podání je krvácení při deficitu koagulačních faktorů, obzvláště při deficitu kombinovaném, kdy jsou hodnoty PT-R a aPTT-R větší než 1,5. V případech, kdy je možné substituovat jednotlivé faktory, by měly být používány koncentráty těchto faktorů. Např. při deficitu vitamin K dependentních koagulačních faktorů (II, VII, IX, X) při terapii warfarinem je možné využít čtyřsložkový koncentrát protrombinového komplexu, který tyto faktory obsahuje. Rovněž substituce při deficitu fibrinogenu jeho koncentrátem je výhodnější než podání ČZP. Plazmu je naopak možné podat v případech deficitu faktorů V a XI, jejichž koncentráty nejsou dostupné. Při život ohrožujícím krvácení by mělo být iniciálně podané množství ČZP alespoň 15 ml/kg tělesné hmotnosti a dále by měla být ČZP podávána společně s erytrocytárním koncentrátem v poměru alespoň 1 : 2.

Při podání ČZP se preferuje plazma skupinově kompatibilní, z vitální indikace je možné použít plazmu skupiny AB. U dívek a žen ve fertilním věku je při četných podáních doporučeno používat plazmu Rh negativní. Před aplikací musí být rozmrazena a ohřáta na $37\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Preventivní podání ČZP není doporučováno u pacientů bez krvácivých projevů s hodnotami PT-R a aPTT-R nad 1,5 a normálním výsledkem ROTEM. Studie dokazují, že je

u takových pacientů možné bezpečně provést invazivní či chirurgický výkon bez vzniku krvácivé komplikace [28-30, 46]. Kontraindikace ČZP zahrnují alergie na plazmatické bílkoviny, podání z důvodu volumoterapie při normálních výsledcích koagulačních testů a podání z důvodu substituce albuminu, bílkovin či imunoglobulinů [8, 10, 14, 15, 25, 35].

Krevní deriváty

Mezi krevní deriváty, léčiva vyráběná ze směsi plazmy velkého množství dárců a protivirově ošetřená, patří koncentráty koagulačních faktorů, jejich inhibitorů, dále v širším smyslu i albumin a imunoglobuliny.

I. Koncentrát faktorů protrombinového komplexu

Tento koncentrát (PCC – *Prothrombin Complex Concentrate*) obsahuje faktory II, VII, IX, X, protein C a eventuálně i protein S. Standardizovaný je obsah faktoru IX, kterého přípravky obsahují 600 IU. Obsah ostatních faktorů může být variabilní mezi jednotlivými výrobci preparátů PCC.

Indikací k podání PCC je prevence a terapie krvácení u vrozených i získaných deficitů faktorů protrombinového komplexu, např. při užívání či předávkování antagonisty vitamínu K s potřebou rychlé substituce faktorů a úpravou stavu. Dále se PCC podává u těžkých hepatopatiích s významnou koagulační poruchou a krvácivými projevy. Výhodou podání PCC oproti ČZP je významně vyšší koncentrace faktorů, a tedy velmi malý objem, který je nutné pacientovi podat, dále mohou být přípravky PCC aplikovány ihned po nařazení, mají velmi dobrý bezpečnostní profil a nehrozí u nich komplikace spojené s použitím ČZP. Dávkování PCC je možné v úvodu léčby těžkého krvácení dle tělesné hmotnosti, kdy se aplikuje 20-25 IU/kg. Další dávkovací schémata vycházejí z výsledků standardních koagulačních testů, kdy je pro zvýšení hodnoty Quickova testu o 1 % nutné aplikovat 1 IU FIX/kg tělesné hmotnosti, eventuálně z výsledků vyšetření ROTEM, kdy je dávkování určené parametrem CT_{EXTEM} a pohybuje se od 7,5 IU FIX/kg při hodnotách CT_{EXTEM} 81-100 s, 15 IU FIX/kg při CT_{EXTEM} 101-120 s až 22,5 IU FIX/kg při CT_{EXTEM} nad 120 s [8, 10, 26].

Kontraindikací podání PCC jsou alergie na přípravek či jeho složky a heparinem indukovaná trombocytopenie u přípravků PCC, které heparin obsahují.

II. Fibrinogen

Fibrinogen je stěžejním faktorem hemokoagulace. Jedná se o glykoprotein syntetizovaný játry. Zároveň se jedná o faktor, u kterého dochází k deficitu při krvácení

časněji, než jak je tomu u ostatních faktorů. K získanému deficitu fibrinogenu dochází ztrátou při krvácení, konsumpcí při DIC či hyperfibrinolýze, dilucí při volumoterapii a nedostatkem tvorby u těžkých jaterních poruch. Dále mohou být příčinou deficitu tohoto faktoru i vrozené hypofibrinogenemie až afibrinogenemie či funkční dysfibrinogenemie. Normální sérová koncentrace fibrinogenu je 2-4,5 g/l, koncentrace fibrinogenu nutná pro efektivní hemokoagulaci je zhruba 0,5-1 g/l, při závažném krvácení je však doporučováno udržovat koncentrace 1,5-2 g/l.

Iniciální dávkování u dospělých pacientů je dle závažnosti krvácení 2-8 g, eventuálně alespoň 50 mg/kg tělesné hmotnosti. Hemokoagulační schopnost a dávkování fibrinogenu může být efektivně hodnocena pomocí ROTEM. Při poklesu parametru MCF_{FIBTEM} pod 10 mm je doporučována substituce alespoň na tuto hodnotu. Dávkování je pak možné vypočítat ze vzorce, který udává množství substituovaného fibrinogenu na kg tělesné hmotnosti:

$$6,25 \times (MCF_{\text{požadovaná}} - MCF_{\text{aktuální}}) \text{ mg/kg t.hm.}$$

Vyšetření fibrinogenu pomocí viskoelastometrických metod má přednost před vyšetřením pomocí standardních laboratorních testů, které nejsou schopny detekovat funkční poruchy fibrinogenu. Zdrojem tohoto faktoru je rovněž ČZP. Množství fibrinogenu v ČZP však není přesně definováno a pro substituci 1 g fibrinogenu je nutné podání minimálně 300 ml ČZP. I zde platí podobná situace jako u PCC, kdy koncentrát fibrinogenu je pro substituci efektivnější a nenese s sebou rizika podání ČZP [8, 10, 12-15, 26].

III. Aktivovaný faktor VII

Tento faktor je vyráběn rekombinantním způsobem. Mechanismus účinku faktoru rVIIa po podání farmakologických dávek spočívá v přímé aktivaci FX na aktivovaných trombocytech, bez nutnosti interakce s tkáňovým faktorem. Faktor Xa následně umožní generaci velkého množství trombinu a následnou konverzi fibrinogenu na fibrin.

Indikací podání je vrozený deficit FVII, hemofilie s tvorbou inhibitoru proti FVIII či FIX a Glanzmannova trombastenie. Použití rFVIIa mimo tyto stavy je tzv. *off-label* indikací v případech selhání standardní léčby pomocí transfuzních přípravků a krevních derivátů. Týká se život ohrožujícího krvácení, nejčastěji původu traumatického, pooperačního a peripartálního. Úvodní dávka 90-100 µg/kg tělesné hmotnosti může být dle situace podávána opakovaně v intervalu 2-4 hodiny. Předpoklady pro ideální účinek rFVIIa jsou normotermie, pH nad 7,2, normokalcémie, koncentrace fibrinogenu větší než 1 g/l, hladina

trombocytů nad $50 \times 10^9/l$ a koncentrace hemoglobinu větší než 60 g/l. V souvislosti s podáním rFVIIa je udávána vyšší incidence tromboembolických příhod, nicméně při traumatickém krvácení toto riziko pozorováno nebylo. Tento přípravek by tedy měl být podáván s největší opatrností u vybraných pacientů s jinak neztišitelným krvácením [8, 10, 12-15].

IV. Hemofilické faktory VIII, IX, XIII

Substituce faktorů VIII a IX je vázána na terapii či prevenci krvácení před invazivními a chirurgickými výkony u pacientů s vrozeným nedostatkem těchto faktorů a s nízkou hladinou jejich inhibitorů. V případě faktoru XIII se může jednat i o jeho získaný deficit. Dávkování závisí na koncentraci daného faktoru a míry krvácení či rizika operačního výkonu [8, 10].

V. Antitrombin

Antitrombin (AT) je přirozeným inhibitorem hemokoagulace. Jedná se o glykoprotein syntetizovaný v játrech a jeho hlavní úlohou je antitrombotický účinek spočívající v inhibici funkce trombinu a faktoru Xa. Účinek AT je mnohonásobně zesílen při současném podávání heparinu.

Podání AT je indikováno při poklesu jeho plazmatické hladiny pod 50 %, kdy se významně zvyšuje incidence vzniku tromboembolické příhody. Nedostatečné hladiny AT jsou přítomné u vrozeného deficitu AT, u deficitu získaného při jaterních onemocněních, nebo u konsumpce AT při sepsi. Nicméně substituce AT při sepsi není v současnosti doporučována, obzvláště při sepsí indukované DIC, kdy může podání AT krvácení zesílit. Obdobná je i situace při život ohrožujícím krvácení, kdy opět podání AT není podporováno [8, 10]. Přesto existují práce, které dokládají úspěšný efekt léčby počátečního, tzv. *non-overt* stadia DIC pomocí heparinu a antitrombinu [27].

VI. Ostatní přípravky

K dalším hemostaticky účinkujícím přípravkům patří heterogenní skupina farmak, která ovlivňují funkci trombocytů, endotelu i svaloviny cév, zasahují do syntézy koagulačních faktorů a fibrinolytických procesů.

Jedním z často užívaných léků je kyselina tranexamová, která reverzibilní blokádou vazebných míst plasminogenu inhibuje fibrinolýzu. Indikací podání je tedy krvácení nebo jeho prevence při hyperfibrinolýze, kterou je možné detekovat pomocí viskoelastometrických metod, či při hypofibrinogenemii. Použití kyseliny tranexamové během ortopedických výkonů

vede k signifikantnímu snížení krevní ztráty a spotřeby transfuzních přípravků během operačního výkonu i v pooperačním období. V případě život ohrožujícího krvácení u traumat je doporučeno podání 20-25 mg/kg tělesné hmotnosti. Její použití nevede ke zvýšení rizika vzniku tromboembolických příhod. Mezi další antifibrinolytika patří aprotinin, kyselina aminokapronová a paraaminometylbenzoová [8, 10, 12-15].

K lékům ovlivňujícím funkci trombocytů patří etamsylát, který zvyšuje schopnost adheze trombocytů k endotelu cév bez ovlivnění hemokoagulačních faktorů. Indikován je k profylaxi a terapii kapilárního krvácení [8].

Dezmopresin, syntetický analog vazopresinu, je lék zvyšující adhezivitu trombocytů k cévnímu endotelu pomocí zvýšení plazmatické hladiny vWF a FVIII. Indikován je nejen u deficitu těchto faktorů při Willebrandově nemoci typu I a hemofilii A, ale i u pacientů s trombocytopatiemi. Dezmopresin má minimální vazokonstrikční účinky. Naopak druhý syntetický analog vazopresinu, terlipresin, působí vazokonstrikčně, a to především v oblasti splanchniku. Indikován je při krvácení v oblasti gastrointestinálního a urogenitálního traktu, při břišních a gynekologických operacích [8].

Pro syntézu koagulačních faktorů II, VII, IX a X a přirozených inhibitorů koagulace, proteinu C a S, je nutný vitamin K, který se účastní karboxylace glutamátových zbytků koagulačních faktorů. Hypovitaminóza K může být přítomna u novorozenců s nedostatečně kolonizovaným tlustým střevem bakterií *Escherichia coli*, nebo u stavů, které střevní flóru poškozují (často širokospektrá antibiotika), dále při malabsorpci tuků a při těžkých jaterních onemocněních. Užívání warfarinu vede k inhibici reduktázy, která ovlivňuje metabolismus vitamínu K a následně i proces karboxylace koagulačních faktorů, což následně vede k významnému snížení jejich koagulační aktivity. K terapii či profylaxi krvácení u stavů s hypovitaminózou K je možné použít fytomenadion (vitamin K₁). K rychlému zvrácení účinku warfarinu při život ohrožujícím krvácení je však fytomenadion nevhodný a je nutné koagulační faktory substituovat, ideálně v podobě koncentrátu faktorů protrombinového komplexu [8, 14, 15].

3. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

3.1 Výsledky ROTEM jsou časově dostupnější v porovnání s výsledky standardních koagulačních testů

ROTEM lze využít jako metodu POC přímo u pacienta. Není tedy nutný transport odebraného krevního vzorku na jiné místo či pracoviště. Navíc průběh vyšetření v čase je zobrazován na monitoru přístroje, takže jednotlivé parametry vyšetření jsou ihned k dispozici.

Cíl práce:

- 1) Ověřit, zda jsou v podmínkách našeho pracoviště relevantní výsledky ROTEM časově dostupnější než výsledky standardních laboratorních testů.

3.2 Výsledky standardních koagulačních testů nekorelují s výsledky ROTEM

Principy vyšetření koagulace pomocí ROTEM a standardních testů jsou odlišné. Přesto existují vzájemně odpovídající parametry, které mezi sebou lze porovnat.

Cíl práce:

- 1) Zhodnotit míru korelace srovnatelných parametrů zjištěných pomocí ROTEM a standardních koagulačních testů.

3.3 Využití ROTEM pomáhá snížit perioperační krevní ztrátu a spotřebu transfuzních přípravků u dospělých i dětí

Zatímco standardní testy koagulace využívají k vyšetření vzorek krve zpracovaný centrifugací, a tedy vyšetření samo probíhá pouze v takto vzniklé krevní plazmě, ROTEM vyšetřuje mechanické vlastnosti koagula vznikajícího ve vzorku plné krve. Tímto způsobem, kdy je vyšetřována interakce koagulačních faktorů spolu s krevními elementy, se ROTEM více blíží situaci *in vivo* nežli testy standardní. Navíc pomocí různých reagensů může ROTEM odhalit deficit koagulačních faktorů, deficit nebo sníženou funkci fibrinogenu či trombocytů, zvýšenou míru fibrinolýzy nebo vliv heparinu. ROTEM, jako POC metoda,

umožňuje přímo na operačním sále či u lůžka pacienta detekovat povahu koagulační poruchy a následně umožňuje její cílenou terapii.

Cíle práce:

- 1) Zjistit, zda má implementace metody ROTEM do managementu krvácení během reimplantace totální náhrady kyčelního kloubu u dospělých pacientů vliv na velikost krevní ztráty, spotřebu transfuzních přípravků a délku hospitalizace.
- 2) Zjistit, zda má implementace metody ROTEM do managementu krvácení během korekční operace skoliózy páteře a následně v období 24 hodin po výkonu u dětských pacientů vliv na velikost krevní ztráty, spotřebu transfuzních přípravků a délku hospitalizace.
- 3) Zjistit, zda hodnocení hemostázy pomocí ROTEM pomáhá snížit spotřebu transfuzních přípravků před provedením invazivního výkonu na jednotce intenzivní péče u dospělých pacientů.
- 4) Zjistit, zda hodnocení hemostázy pomocí ROTEM pomáhá snížit spotřebu transfuzních přípravků před provedením invazivního výkonu na jednotce intenzivní péče u dětských pacientů.

4. SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA

Ve své práci jsem se zabýval porovnáním ROTEM a standardních koagulačních testů. V první části jsme na našem pracovišti zjišťovali časovou dostupnost výsledků jednotlivých vyšetření. V části druhé jsme pak mezi sebou porovnávali odpovídající relevantní výsledky vyšetření ROTEM a standardních testů koagulace. V poslední části jsme se zabývali využitím ROTEM v managementu perioperačního krvácení a před plánovanými invazivními výkony.

Provedené studie byly realizovány u dospělých i dětských pacientů, na jednotkách intenzivní a resuscitační péče i na operačních sálech.

Studie byly schváleny Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole a s účastníky studií, popřípadě jejich zákonnými zástupci, byly podepsány informované souhlasy.

4.1 Porovnání výsledků ROTEM a standardních koagulačních testů

V této části práce jsme zkoumali výsledky získané vyšetřením celkem 60 pacientů, kteří podstupovali plánovaný operační výkon v celkové anestezii.

Cílem bylo porovnat časovou dostupnost jednotlivých výsledků a zjistit míru korelace relevantních, vzájemně si odpovídajících výsledků zjištěných pomocí ROTEM a pomocí standardních koagulačních testů a počtu trombocytů. Jednalo se o parametry PT a CT_{EXTEM}, aPTT a CT_{INTEM}, fibrinogen stanovený Claussovou metodou a A5_{FIBTEM}, fibrinogen stanovený Claussovou metodou a MCF_{FIBTEM}, koncentraci trombocytů a rozdíl parametrů MCF_{EXTEM} – MCF_{FIBTEM}.

Jednotlivá vyšetření byla u každého pacienta provedena po úvodu do celkové anestezie před začátkem operačního výkonu a dále na jeho konci. Další vyšetření byla provedena při každé krevní ztrátě o velikosti představující 10-15 % předpokládaného celkového objemu krve. A to jak během operačního výkonu na sále, tak během 24hodinového pooperačního období, pokud byl pacient hospitalizován na resuscitačním oddělení. Celkem bylo provedeno 165 párových vyšetření.

Při každém vyšetření byly odebrány tři vzorky krve. První dva vzorky o objemu 2 ml byly odebrány do zkumavek, které obsahují 3,2% citrát sodný. Tyto vzorky byly určeny k vyšetření pomocí ROTEM a k vyšetření standardních koagulačních testů. Třetí vzorek, rovněž o objemu 2 ml, byl odebrán do zkumavky obsahující tridraselnou sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové (K₃EDTA) v pevné formě. Tento vzorek byl určen k vyšetření krevního obrazu včetně počtu trombocytů. Vzorky k vyšetření krevního obrazu a standardních

koagulačních testů byly odeslány do lokální hematologické laboratoře. Vzorek pro vyšetření metodou ROTEM byl společně s jednotlivými reagensy napipetován kalibrovanou automatickou pipetou do kyvety přístroje.

Ke zhodnocení zevní a vnitřní cesty koagulace a posouzení funkční hladiny fibrinogenu a trombocytů byly současně na třech kanálech přístroje provedeny testy EXTEM, INTEM a FIBTEM. U testů EXTEM a INTEM byly vyhodnocovány parametry CT, CFT, úhel α , parametry A5, A10, A20, MCF, LI30, LI60 a ML. U testu FIBTEM byly vyhodnocovány parametry A5, A10, A20 a MCF.

Zaznamenáván byl čas odběru krevního vzorku a dále čas, kdy byly dostupné výsledky jednotlivých vyšetření.

Ke statistickému zpracování byl použit program Statistica 13.0 (TIBCO Software Inc.). V rámci popisné statistiky byly pro každou proměnnou určeny počet, průměr a směrodatná odchylka, minimální a maximální hodnoty, medián a interkvartilový rozsah. Jelikož zjištěná data neodpovídala normální distribuci, byl k analýze dat využit párový Wilcoxonův test. Ke stanovení míry korelace byl použit neparametrický Spearmanův korelační koeficient. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

4.2 Využití ROTEM u reimplantací totálních náhrad kyčelních kloubů

[studie „Utility of rotational thromboelastometry in total hip replacement revision surgery (case-control study)”]

Do této studie bylo zahrnuto celkem 90 dospělých pacientů podstupujících reimplantaci totální náhrady kyčelního kloubu v období let 2015-2018. Ze studie byli vyloučeni pacienti s anamnézou koagulační poruchy či krvácivých projevů a pacienti užívající antikoagulačně či antiagregačně působící léky.

Cílem studie bylo posoudit, zda implementace metody ROTEM do perioperačního managementu krvácení během reimplantace totální náhrady kyčelního kloubu vede ke snížení krevní ztráty a spotřeby čerstvě zmražené plazmy a erytrocytárního koncentrátu oproti managementu krvácení, ve kterém se metoda ROTEM nevyužívá.

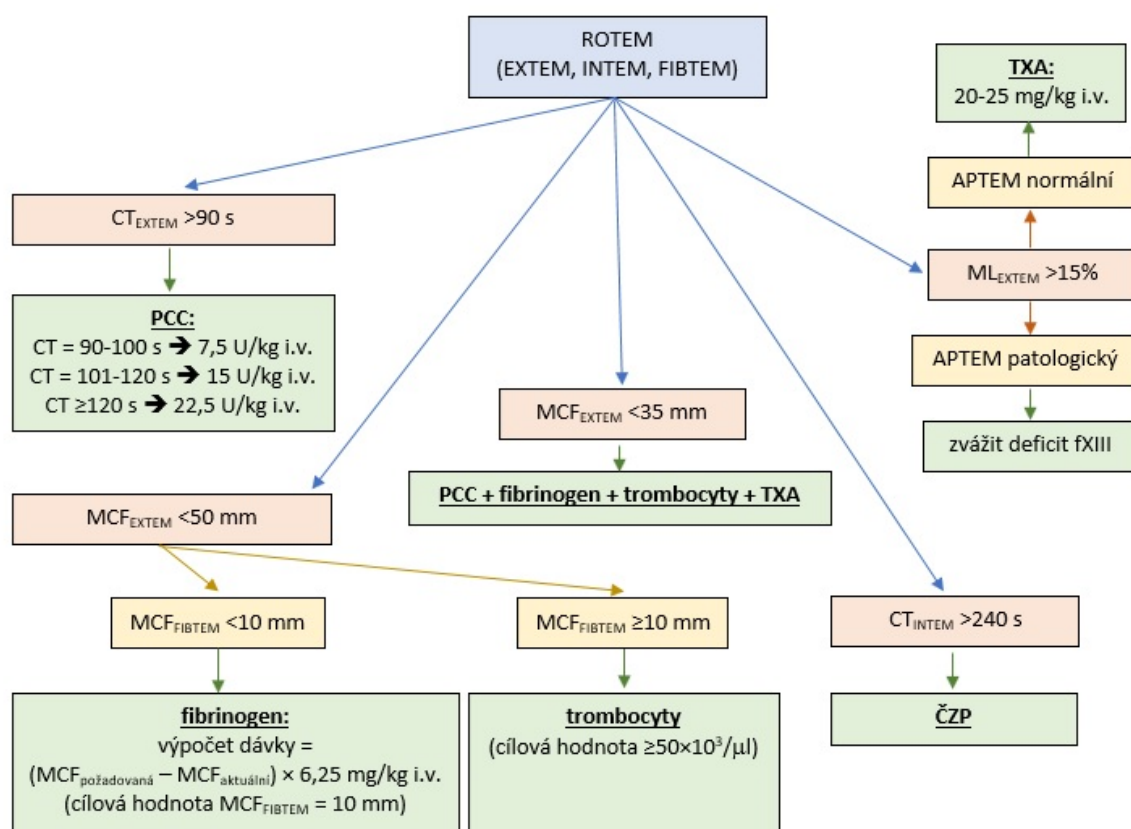
Pacienti byli rozděleni do dvou skupin po 45 subjektech. V první skupině (skupina ROTEM), ve které byl management perioperačního krvácení založen na výsledcích vyšetření ROTEM, byla data sbírána prospektivně. Skupina těchto pacientů byla následně porovnána s historickou kontrolní skupinou pacientů, kteří podstoupili stejný výkon bez využití přístroje ROTEM (skupina non-ROTEM).

K hodnocení stavu hemokoagulace a případné terapii koagulopatie během operačního výkonu byl u skupiny ROTEM využit protokol založený na metodě rotační tromboelastometrie (Obr. 12). Tento protokol vychází z obdobného protokolu vytvořeného autory Görlingerem a Schöchlem a využívaného při managementu krvácení v hepatochirurgii a u traumatických krvácení [33, 34]. K vyšetření byl použit přístroj ROTEM *delta*, Tem International GmbH, SRN.

Ve skupině ROTEM byla jednotlivá vyšetření u každého pacienta provedena po úvodu do celkové anestezie před začátkem operačního výkonu, následně během operačního výkonu opakovaně při každé krevní ztrátě o velikosti představující 10-15 % (500-750 ml) předpokládaného celkového objemu krve a poslední vyšetření bylo provedeno na konci operačního výkonu. U každého pacienta tak byla provedena zhruba tři vyšetření.

Každé vyšetření zahrnovalo odběr celkem tří vzorků krve. První dva vzorky o objemu 2 ml byly nabrány do zkumavek obsahujících 3,2% citrát sodný. Tyto vzorky byly určeny k vyšetření pomocí ROTEM a standardních koagulačních testů. Třetí vzorek krve o objemu 2 ml byl odebrán do zkumavky obsahující K₃EDTA v pevné formě. Tento vzorek byl určen k vyšetření krevního obrazu včetně počtu trombocytů. Zkumavky určené k vyšetření standardních koagulačních testů a počtu trombocytů byly odeslány do lokální hematologické

laboratoře potrubní poštou. Vzorek určený k vyšetření pomocí ROTEM byl společně s jednotlivými reagensiemi napipetován kalibrovanou automatickou pipetou do kyvety přístroje.



Obr. 12. ROTEM protokol.

Schéma postupu vyšetření a návrhu případné terapie detekované koagulační poruchy.
ČZP – čerstvě zmražená plazma, PCC – koncentrát faktorů protrombinového komplexu, TXA – kyselina tranexamová. Zdroj vlastní.

Ke zhodnocení zevní a vnitřní cesty koagulace a posouzení funkční hladiny fibrinogenu a trombocytů byly současně na třech kanálech přístroje provedeny testy EXTEM, INTEM a FIBTEM. U testů EXTEM a INTEM byly vyhodnocovány parametry CT, CFT, úhel α , A5, A10, A20, MCF, LI30, LI60 a ML. U testu FIBTEM byly vyhodnocovány parametry A5, A10, A20 a MCF.

K vyšetření koncentrace hemoglobinu byl na operačním sále využíván POC přístroj HemoCue AB, Ängelholm, Švédsko.

Ve skupině non-ROTEM byly transfuzní přípravky podávány empiricky dle velikosti krevní ztráty. Čerstvě zmražená plazma byla podávána společně s erytrocytárním koncentrátem v poměru 1 : 1 – 1 : 1,5.

Ke statistickému zpracování byl použit program GraphPad Prism 8. V rámci popisné statistiky byly pro každou proměnnou určeny počet, průměr a směrodatná odchylka, minimální a maximální hodnoty, medián a interkvartilový rozsah. Ke statistickému posouzení významnosti rozdílů mezi porovnávanými skupinami ROTEM a non-ROTEM byl vzhledem k nesplnění podmínky normálního rozdělení použit neparametrický nepárový Mann-Whitneyův test. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

4.3 Využití ROTEM v managementu perioperačního krvácení při korekčních operacích skolióz páteře u dětských pacientů (studie „Usefulness of perioperative rotational thromboelastometry during scoliosis surgery in children“)

Do této studie bylo zahrnuto celkem 37 pediatrických pacientů, kteří pro diagnózu juvenilní idiopatické či neurogenní skoliózy podstoupili korekční operační výkon. Ten byl proveden buď v jedné době z dorzálního přístupu k páteři, či byl proveden jako dvoudobý. V první době byl proveden tzv. *release* z ventrálního přístupu a s odstupem byl výkon dokončen stabilizací a korekcí z dorzálního přístupu v době druhé. Do studie byli zahrnuti pouze pacienti podstupující jednodobý či druhou fázi dvoudobého výkonu. Vylučujícími kritérii byla anamnéza koagulační poruchy či krvácivých projevů.

Pacienti byli opět rozděleni do dvou skupin. Celkem patnáct pacientů bylo po předchozím souhlasu pacienta či zákonného zástupce zařazeno do prospektivní skupiny (skupina ROTEM), u kterých byla k diagnostice a případné terapii koagulopatie využita metoda rotační tromboelastometrie. Tato skupina byla následně porovnána se skupinou 22 pacientů (skupina non-ROTEM), kteří podstoupili stejný výkon ve srovnatelném období bez využití ROTEM.

Cílem studie bylo porovnat tyto dvě skupiny pacientů a zhodnotit, zda má využití ROTEM vliv na velikost krevní ztráty a spotřebu erytrocytárního koncentrátu a čerstvě zmražené plazmy. Velikost krevní ztráty i spotřeba transfuzních přípravků byla hodnocena během operačního výkonu a v období 24 hodin po operaci. Dále bylo cílem zjistit vliv využití ROTEM na délku hospitalizace na resuscitačním oddělení a celkovou dobu hospitalizace.

Vzhledem k předpokládanému rozdílnému věku a hmotnosti pacientů byla krevní ztráta zaznamenávána jako procento z odhadovaného celkového krevního objemu. Ze stejného důvodu byla spotřeba transfuzních přípravků počítána jako podaný objem vztažený k tělesné hmotnosti (ml/kg).

Ve skupině ROTEM byl k hodnocení stavu hemokoagulace využit přístroj ROTEM *delta*, Tem International GmbH, SRN, a to jak na operačním sále během výkonu, tak v období 24 hodin po operačním výkonu, po kterém byli pacienti hospitalizováni na resuscitačním oddělení pro děti. K diagnostice koagulopatie a její případné terapie byl využit zmíněný ROTEM protokol (Obr. 12).

Ve skupině ROTEM byla jednotlivá vyšetření u každého pacienta provedena po úvodu do celkové anestezie před začátkem operačního výkonu a na jeho konci. Dále byla vyšetření

prováděna během operačního výkonu při každé krevní ztrátě o velikosti představující 10-15 % předpokládaného celkového objemu krve. Na resuscitačním oddělení bylo vyšetření prováděno obdobně jako během operačního výkonu, tedy při každé odhadované krevní ztrátě do zavedených drenáží z operační rány představující zhruba 10-15 % předpokládaného celkového objemu krve.

Při každém vyšetření byly odebrány tři vzorky krve. První dva vzorky o objemu 2 ml byly odebrány do zkumavek obsahujících 3,2% citrát sodný. Tyto vzorky byly určeny k vyšetření pomocí ROTEM a k vyšetření standardních koagulačních testů. Třetí vzorek o objemu 2 ml byl odebrán do zkumavky obsahující K₃EDTA v pevné formě. Tento vzorek byl určen k vyšetření krevního obrazu včetně počtu trombocytů. Vzorky k vyšetření krevního obrazu a standardních koagulačních testů byly odeslány do lokální hematologické laboratoře. Vzorek pro vyšetření metodou ROTEM byl společně s jednotlivými reagensii napipetován kalibrovanou automatickou pipetou do kyvety přístroje.

Ke zhodnocení zevní a vnitřní cesty koagulace a posouzení funkční hladiny fibrinogenu a trombocytů byly současně na třech kanálech přístroje provedeny testy EXTEM, INTEM a FIBTEM. U testů EXTEM a INTEM byly vyhodnocovány parametry CT, CFT, úhel α , A5, A10, A20, MCF, LI30, LI60 a ML. U testu FIBTEM byly vyhodnocovány parametry A5, A10, A20 a MCF.

Hodnota hemoglobinu byla zjišťována na operačním sále pomocí POC přístroje HemoCue AB, Ängelholm, Švédsko, na resuscitačním oddělení POC přístrojem Nova Biomedical Critical Care Xpress či z hodnoty krevního obrazu stanoveného v lokální hematologické laboratoři. Erytrocytární koncentrát byl indikován při poklesu koncentrace hemoglobinu pod 90 g/l.

Ve skupině non-ROTEM byly transfuzní přípravky podávány dle zvyklosti anesteziologa, velikosti krevní ztráty, hodnot krevního obrazu vč. počtu trombocytů a dle standardních koagulačních testů. Erytrocytární koncentrát byl podáván společně s čerstvě zmraženou plazmou v poměru 1 : 1, trombocyty při poklesu jejich hladiny pod $50-100 \times 10^9/l$.

Pacientům v obou skupinách byla dle zvyklosti našeho pracoviště podávána v úvodu operačního výkonu antifibrinolyticky působící kyselina tranexamová v dávce 15-20 mg/kg tělesné hmotnosti. Další dávky byly podávány pacientům ve skupině ROTEM dle uvedeného protokolu.

Ke statistickému zpracování byl použit program Statistica 13.0 (TIBCO Software Inc.). V rámci popisné statistiky byly pro každou proměnnou zjištěny počet, průměr a směrodatná odchylka, minimální a maximální hodnoty, medián a interkvartilový rozsah. Ke

statistickému posouzení významnosti rozdílů mezi porovnávanými skupinami ROTEM a non-ROTEM byl vzhledem k nesplnění podmínky normálního rozdělení použit neparametrický nepárový Mann-Whitneyův test. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

4.4 Využití ROTEM na jednotkách intenzivní a resuscitační péče před plánovanými invazivními a chirurgickými výkony u dospělých pacientů (studie „Evaluation of Thromboelastometry in Sepsis in Correlation With Bleeding During Invasive Procedures“)

V rámci této části práce jsme retrospektivně analyzovali data od dospělých pacientů se septickým šokem hospitalizovaných na našem pracovišti v období let 2013-2016. Do studie bylo zahrnuto celkem 76 pacientů, u kterých bylo plánováno provedení invazivního či chirurgického výkonu, výsledky provedených standardních koagulačních testů před výkonem byly patologické (PT >15 s, PT-R či INR $\geq 1,3$), a zároveň při provedení ROTEM byly pozorovány normální hodnoty v testu EXTEM.

Cílem této studie bylo vyhodnotit, zda jsou patologické hodnoty standardních koagulačních testů při normálních výsledcích vyšetření ROTEM asociovány s rozvojem klinicky závažného krvácení v návaznosti na provedení invazivních či chirurgických výkonů u dospělých pacientů se septickým šokem.

Provedené výkony byly vzhledem k možnosti rozvoje krvácení rozděleny na nízkorizikové (zavedení centrálního žilního katétru, dialyzačního katétru či hrudního drénu) a na vysokorizikové (chirurgická tracheostomie, laparotomie či torakotomie).

Septický šok byl diagnostikován dle definice Sepsis-3, jednalo se o pacienty, kterým byla podávána vazopresorická podpora k dosažení středního arteriálního tlaku alespoň 65 mmHg, hodnota sérové koncentrace laktátu byla u těchto pacientů větší než 2 mmol/l, a to při vyloučení hypovolémie. U těchto pacientů jsme vyhodnocovali skóre SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*) [62]. Dále bylo hodnoceno DIC skóre dle ISTH (*International Society of Thrombosis and Haemostasis*) s přítomností *overt* a *non-overt* stádia DIC [63]. Rovněž byla hodnocena přítomnost krvácení.

K vyšetření stavu hemokoagulace byly využity přístroje ROTEM *delta*, Tem International GmbH, SRN, který se nachází přímo na resuscitačním oddělení, a přístroj ACL TOP 700 Automated Haemostasis Testing System, Instrumentation Laboratory, Bedford, Massachusetts, který je k dispozici v lokální hematologické laboratoři.

Ke zhodnocení koagulace pomocí ROTEM byl použit test EXTEM a byly vyhodnocovány jeho parametry CT, CFT, úhel α , A5, A10, A20, MCF, LI30, LI60 a ML. Do lokální hematologické laboratoře byl odesílán vzorek nesrážlivé citrátové krve k vyšetření protrombinového času a určení hodnot PT, PT-R a INR.

Krvácení bylo vyhodnocováno jak během výkonu, tak v období 24 hodin po něm. Za závažné bylo považováno, pokud chirurg, nebo lékař provádějící výkon, krvácení vyhodnotil jako nestandardní k danému výkonu. Dále bylo za závažné považováno v případě nutnosti chirurgické revize k zástavě krvácení, či při krvácení doprovázeném poklesem koncentrace hemoglobinu o více než 10 g/l/24 h.

Ke statistickému zpracování byl použit program GraphPad Prism 6.0. V rámci popisné statistiky byly pro každou proměnnou zjištěny počet, medián, minimální a maximální hodnoty.

4.5 Využití ROTEM na jednotkách intenzivní a resuscitační péče před plánovanými invazivními a chirurgickými výkony u dětských pacientů (studie „Thromboelastometry as an Alternative Method for Coagulation Assessment in Pediatric Patients Undergoing Invasive Procedures: A Pilot Study“)

Během této studie jsme provedli retrospektivní analýzu dat od dětských pacientů hospitalizovaných na našem pracovišti v letech 2015-2017. Jednalo se o pacienty, u kterých byl plánován invazivní či operační výkon a kteří měli patologicky prodloužené hodnoty standardních koagulačních testů (PT-R, INR či aPTT-R $\geq 1,3$), ale zároveň výsledky získané při vyšetření ROTEM byly v testech EXTEM i INTEM normální. Do studie bylo zahrnuto celkem 25 pacientů.

Cílem této studie bylo vyhodnotit, zda jsou patologické hodnoty standardních koagulačních testů při normálních výsledcích vyšetření ROTEM asociovány s rozvojem klinicky závažného krvácení v návaznosti na provedení invazivních či chirurgických výkonů u dětských pacientů.

K vyšetření stavu hemokoagulace byly využity přístroje ROTEM *delta*, Tem International GmbH, SRN, který se nachází přímo na resuscitačním oddělení, a přístroj ACL TOP 700 Automated Haemostasis Testing System, Instrumentation Laboratory, Bedford, Massachusetts, který je k dispozici v lokální hematologické laboratoři.

Ke zhodnocení koagulace pomocí ROTEM byl použit testy EXTEM a INTEM. U obou testů byly vyhodnocovány parametry CT, CFT, úhel α , A5, A10, A20, MCF, LI30, LI60 a ML. Do lokální hematologické laboratoře byl odeslán vzorek nesrážlivé citrátové krve k vyšetření protrombinového a aktivovaného parciálního tromboplastinového času a určení hodnot PT-R, INR a aPTT-R.

Krvácení bylo vyhodnocováno jak během výkonu, tak v období 24 hodin po něm. Za závažné bylo považováno, pokud chirurg, nebo lékař provádějící výkon, krvácení vyhodnotil jako nestandardní k danému výkonu, dále v případě nutnosti chirurgické revize k zástavě krvácení, či při krvácení doprovázeném poklesem koncentrace hemoglobinu o více než 10 g/l/24 h.

Ke statistickému zpracování byl použit program GraphPad Prism 6.0. V rámci popisné statistiky byly pro každou proměnnou zjištěny počet, medián, minimální a maximální hodnoty.

5. VÝSLEDKY

5.1 Porovnání výsledků ROTEM a standardních koagulačních testů

Časová dostupnost relevantních výsledků ROTEM byla signifikantně rychlejší, než srovnatelné výsledky standardních koagulačních testů (Tab. 4).

Tab. 4. Časová dostupnost výsledků.

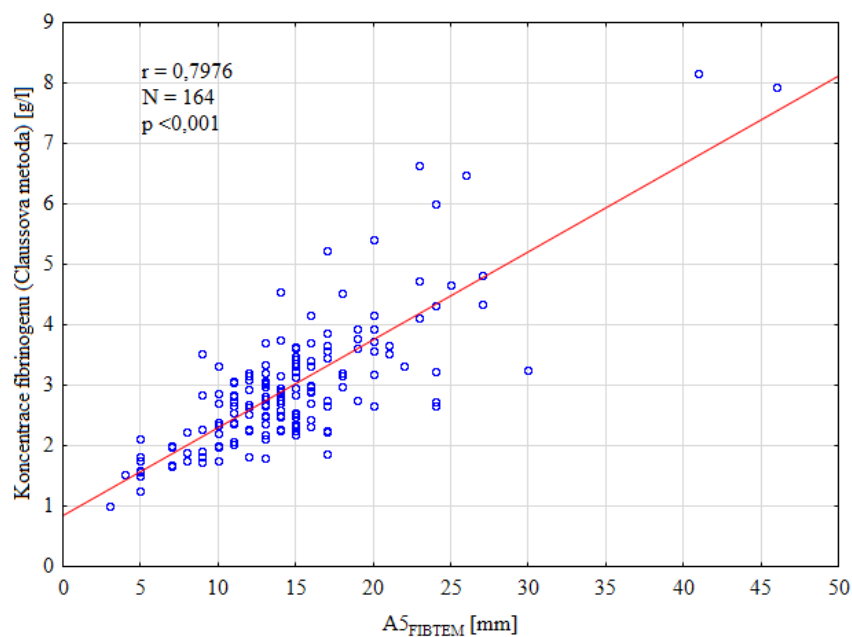
Data jsou uvedena jako medián (minimum-maximum [interkvartilový rozsah]). Hladina fibrinogenu stanovena Claussovou metodou. CT_{EXTEM} – srážecí čas testu zevní cesty koagulace, PT – protrombinový čas, CT_{INTEM} – srážecí čas testu vnitřní cesty koagulace, aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, A5_{FIBTEM} – amplituda vyšetření funkčního fibrinogenu v čase 5 min.

	Čas (min)	p
CT _{EXTEM}	10 (2-8; [8-13])	<0,001
PT	73 (25-250; [62-85])	
CT _{INTEM}	13 (7-28; [11-16,5])	<0,001
aPTT	73 (25-250; [62-85])	
A5 _{FIBTEM}	15 (7-34; [13-18])	<0,001
fibrinogen	73 (25-250; [62-85,5])	

Při porovnání srovnatelných testů jsme zjistili silnou pozitivní lineární korelaci mezi hladinou fibrinogenu stanovenou Claussovou metodou a parametry A5_{FIBTEM} (Obr. 13) a MCF_{FIBTEM} (Obr. 14).

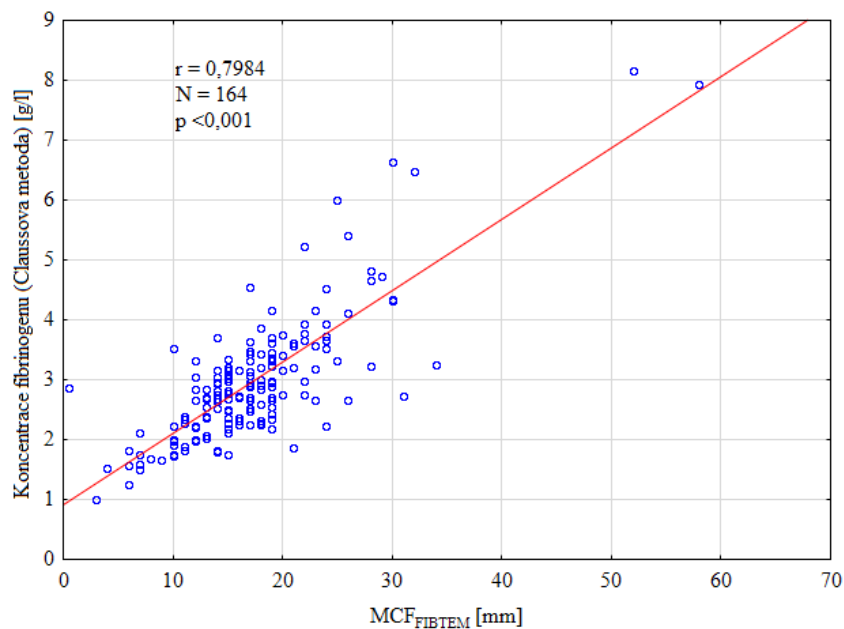
Mezi koagulačními časy PT a aPTT a odpovídajícími parametry CT_{EXTEM} a CT_{INTEM} při vyšetření ROTEM byla zjištěna pouze slabá pozitivní lineární korelace (Obr. 15 a 16).

Korelace mezi koncentrací trombocytů a rozdílem parametrů MCF_{EXTEM} a MCF_{FIBTEM} pozorována nebyla (Obr. 17).



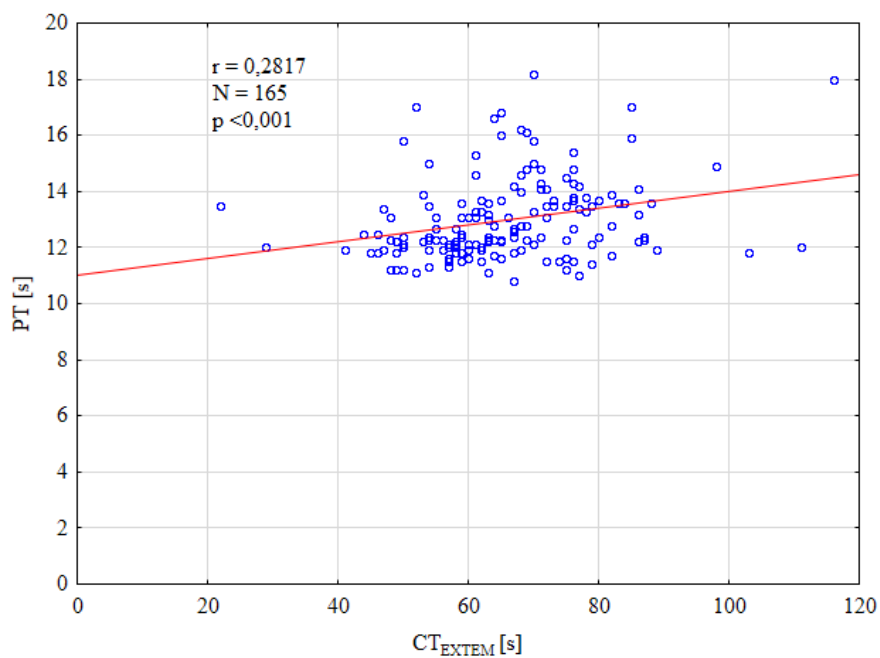
Obr. 13. Korelace fibrinogenu s parametrem A5_{FIBTEM}.

Silná pozitivní lineární korelace sérové koncentrace fibrinogenu stanovené Claussovou metodou s parametrem A5_{FIBTEM}. Zdroj vlastní.



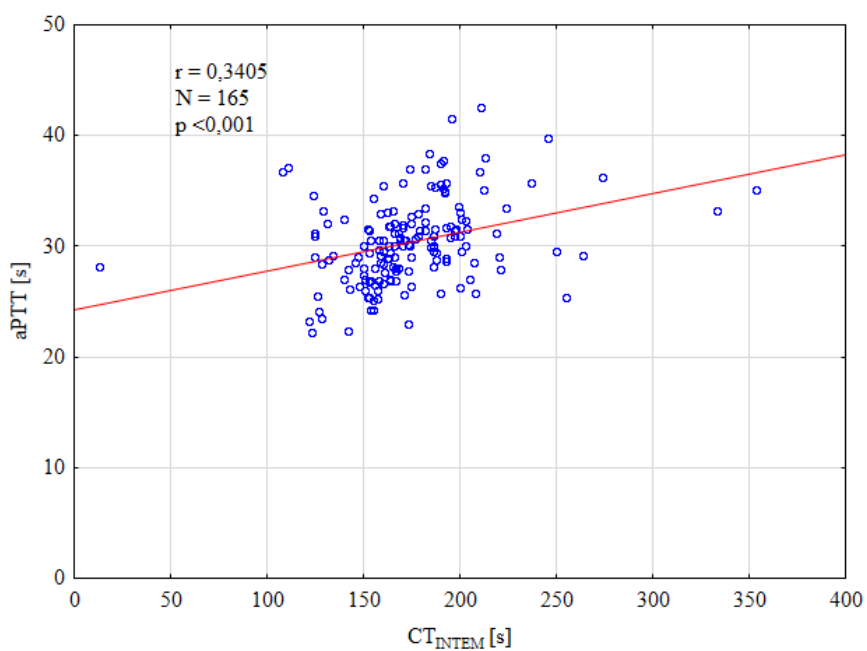
Obr. 14. Korelace fibrinogenu s parametrem MCF_{FIBTEM}.

Silná pozitivní lineární korelace sérové koncentrace fibrinogenu stanovené Claussovou metodou s parametrem MCF_{FIBTEM}. Zdroj vlastní.



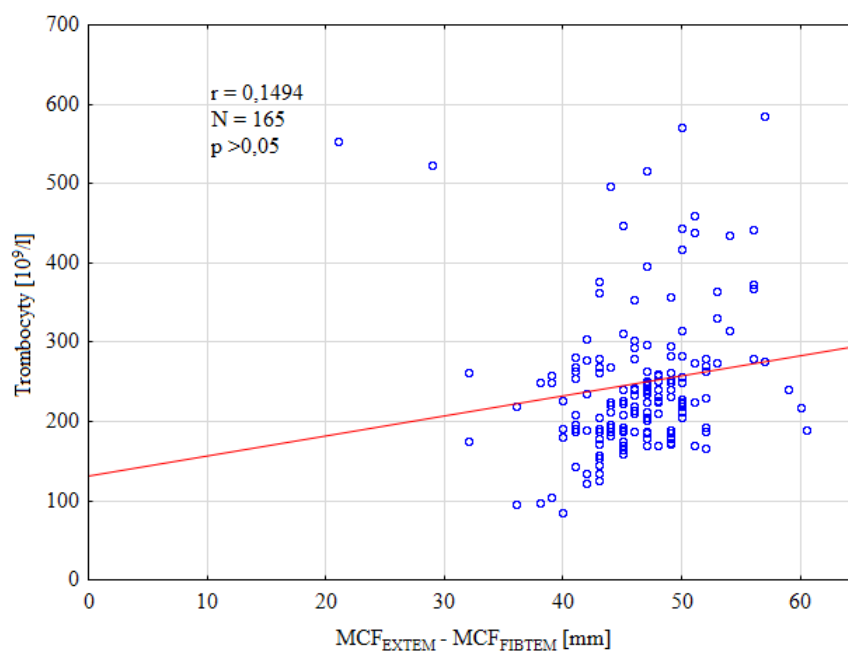
Obr. 15. Korelace PT s parametrem CT_{EXTM}.

Slabá pozitivní lineární korelace protrombinového času (PT) s parametrem CT_{EXTM}. Zdroj vlastní.



Obr. 16. Korelace aPTT s parametrem CT_{INTEM}.

Slabá pozitivní lineární korelace aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) s parametrem CT_{INTEM}. Zdroj vlastní.



Obr. 17. Korelace hladiny trombocytů s rozdílem parametrů MCF_{EXTM} – MCF_{FIBTEM}.
 Korelace mezi hladinou trombocytů a rozdílem MCF parametrů při vyšetření testem EXTEM a FIBTEM pozorována nebyla. Zdroj vlastní.

5.2 Výsledky studie „Utility of rotational thromboelastometry in total hip replacement revision surgery (case-control study)“

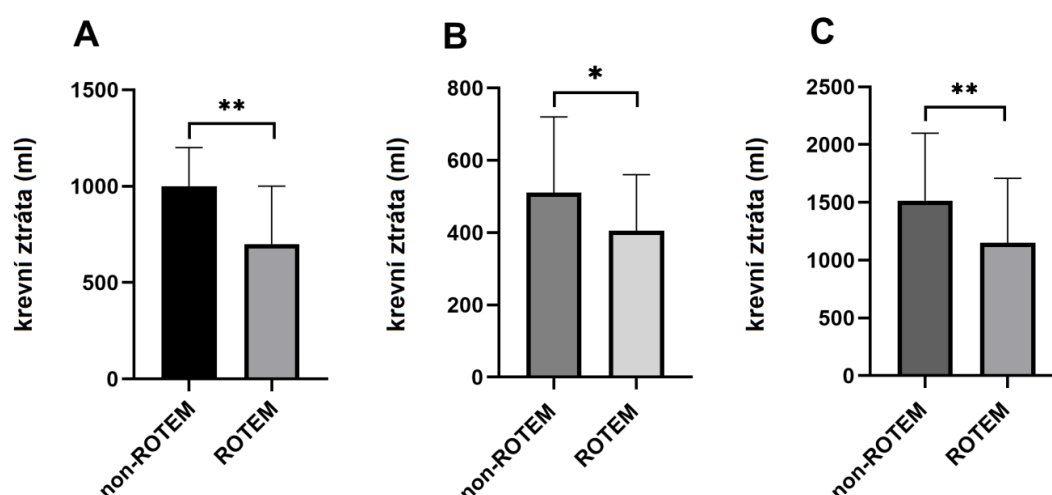
Obě skupiny pacientů, ROTEM a non-ROTEM, se od sebe nelišily v základních demografických parametrech. Muži i ženy byli zastoupeni ve stejném poměru (Tab. 5).

Tab. 5. Základní demografická data pacientů.

Pokud není specifikováno, data jsou uvedena jako medián a interkvartilový rozsah.

	non-ROTEM	ROTEM	p
Počet pacientů	45	45	
Pohlaví			
· muži (n, %)	15 (33,3 %)	17 (37,8 %)	>0,05
· ženy (n, %)	30 (66,7 %)	28 (62,2 %)	
Věk (roky)	69 (63–74)	69 (63–74)	>0,05
Tělesná hmotnost (kg)	75 (66–93)	72 (64–83)	>0,05

Použití metody rotační tromboelastometrie vedlo ve skupině ROTEM v porovnání se skupinou non-ROTEM k signifikantnímu snížení krevní ztráty (Obr. 18). Rozdíl byl patrný jak v krevní ztrátě během operačního výkonu, v období 24 hodin po operaci, tak v celkové krevní ztrátě.



Obr. 18. Krevní ztráta.

Krevní ztráta během operačního výkonu (A), v období 24 hodin po operaci (B) a celková krevní ztráta (C). * p < 0,05; ** p < 0,01. Zdroj vlastní.

Koncentrace hemoglobinu před operačním výkonem a po něm je znázorněna v Tab. 6.

Tab. 6. Předoperační a pooperační koncentrace hemoglobinu a rozdíl jejich hodnot.
Data jsou uvedena jako medián a interkvartilový rozsah. Hb – hemoglobin.

	non-ROTEM	ROTEM	p
Předoperační Hb (g/l)	135 (118–140)	122 (110–133)	<0,05
Pooperační Hb (g/l)	108 (99–119)	104 (93–118)	>0,05
Δ Hb (g/l)	25 (16–32)	16 (4–25)	<0,05

Spotřeba čerstvě zmražené plazmy byla signifikantně nižší ve skupině ROTEM během operačního výkonu a během celého perioperačního období. V období 24 hodin po operaci se spotřeba u obou skupin nelišila.

Podobně byla ve skupině ROTEM signifikantně nižší spotřeba erytrocytárního koncentrátu během operačního výkonu i spotřeba celková, zatímco spotřeba se v období 24 hodin po operaci významně nelišila (Tab. 7).

Tab. 7. Spotřeba čerstvě zmražené plazmy a erytrocytárního koncentrátu.
Data jsou uvedena jako medián a interkvartilový rozsah. ČZP – čerstvě zmražená plazma, ERK – erytrocytární koncentrát.

	non-ROTEM	ROTEM	p
Spotřeba ČZP během operace (ml)	440 (0–558)	0 (0–0)	<0,001
Spotřeba ČZP 24 hodin po operaci (ml)	0 (0–0)	0 (0–270)	>0,05
Celková spotřeba ČZP (ml)	488 (0–711)	0 (0–389)	<0,05
Spotřeba ERK během operace (ml)	527 (0–560)	0 (0–515)	<0,01
Spotřeba ERK 24 hodin po operaci (ml)	250 (0–573)	0 (0–411)	>0,05
Celková spotřeba ERK (ml)	577 (254–1131)	296 (0–586)	<0,01

Skupiny se mezi sebou nelišily v délce hospitalizace na jednotce intenzivní péče, ani v celkové době hospitalizace po operačním výkonu (Tab. 8).

Tab. 8. Délka hospitalizace.
Data jsou uvedena jako medián a interkvartilový rozsah. JIP – jednotka intenzivní péče.

	non-ROTEM	ROTEM	p
JIP (dny)	1 (1-2)	1 (1-2)	>0,05
Celková pooperační (dny)	12 (7-16)	12 (7-14)	>0,05

5.3 Výsledky studie „Usefulness of perioperative rotational thromboelastometry during scoliosis surgery in children“

Charakteristiky obou skupin pacientů jsou uvedeny v Tab. 9. Pacienti se mezi sebou významně nelišili věkem, pohlavím, hmotností, trváním operačního výkonu, ani jeho rozsahem v počtu instrumentovaných páteřních segmentů.

Tab. 9. Charakteristika subjektů a provedených operačních výkonů.

Pokud není specifikováno, data jsou uvedena jako průměr a směrodatná odchylka.

	non-ROTEM	ROTEM	p
Počet pacientů (n)	22	15	
Pohlaví			>0.05
· chlapci (n, %)	5 (23 %)	4 (27 %)	
· dívky (n, %)	17 (77 %)	11 (73 %)	
Věk (roky)	14,4 ± 2,3	16,3 ± 3,5	>0.05
Tělesná hmotnost (kg)	53,6 ± 11,7	64,5 ± 17,4	>0.05
Lenke klasifikace (%)			
· 1	50 %	61 %	
· 2	17 %	8 %	
· 3	0 %	15 %	
· 5	28 %	8 %	
· 6	5 %	8 %	
Předoperační Cobbův úhel (°)	53,8 ± 12,4	53,8 ± 10,6	>0.05
Trvání operace (min)	212,4 ± 82,9	226,6 ± 55,4	>0.05
Počet instrumentovaných páteřních segmentů (n)	10,3 ± 2,4	10,3 ± 2,2	>0.05

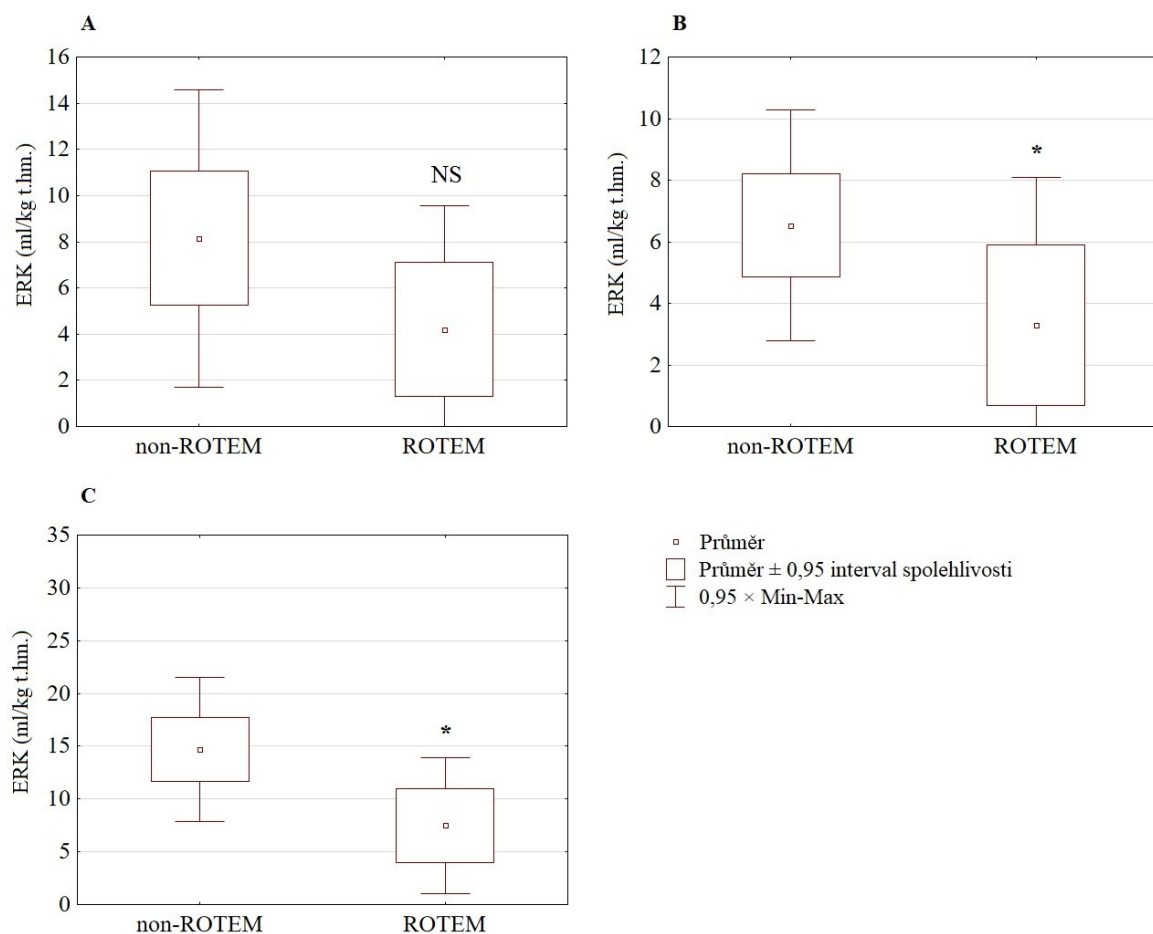
V porovnání se skupinou non-ROTEM, nebyla ve skupině ROTEM pacientům v perioperačním období podána žádná čerstvě zmražená plazma (Tab. 10).

Tab. 10. Spotřeba čerstvě zmražené plazmy.

Data jsou uvedena jako průměr a směrodatná odchylka. ČZP – čerstvě zmražená plazma, t. hm. – tělesná hmotnost.

	non-ROTEM	ROTEM	p
ČZP během výkonu (ml/kg t. hm.)	9,6 ± 6,8	0	<0,001
ČZP 24 hodin po výkonu (ml/kg t. hm.)	11,1 ± 7,0	0	<0,001

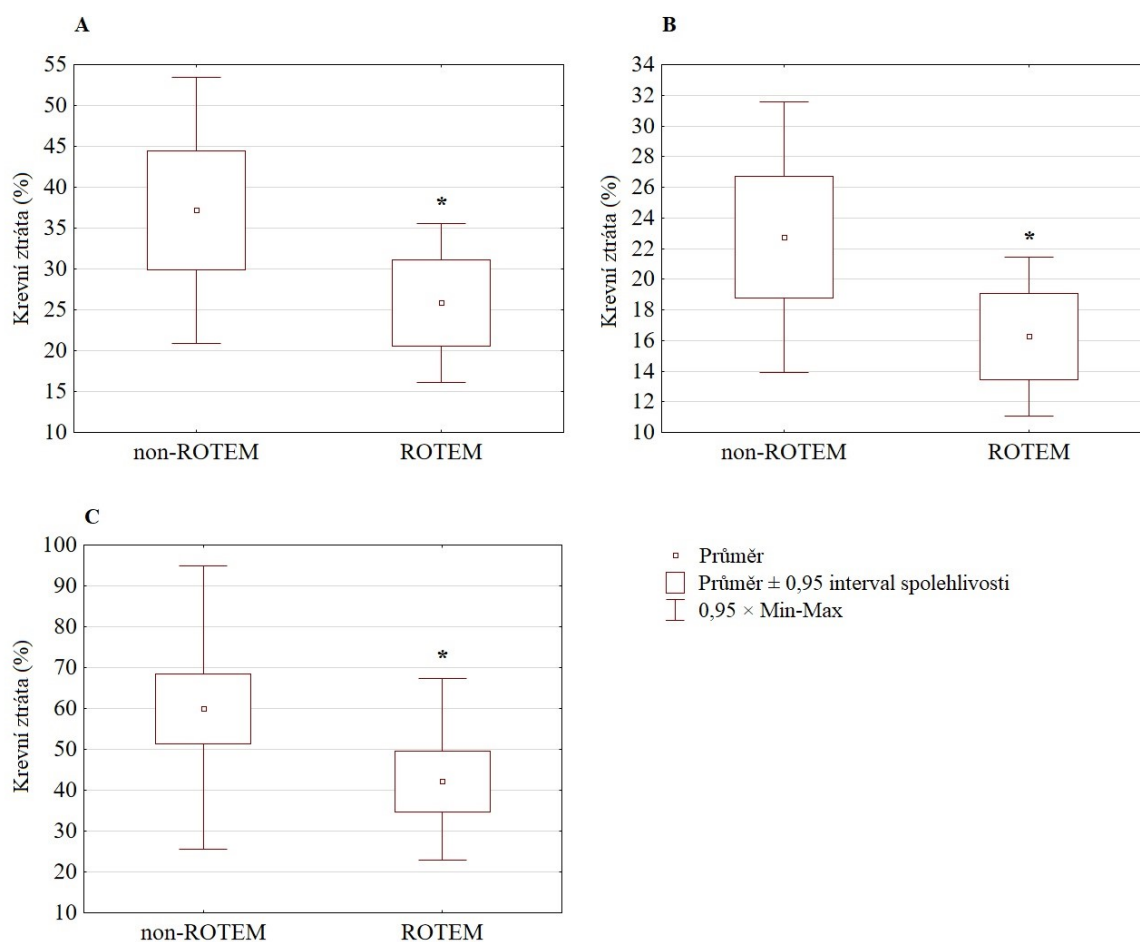
Spotřeba erytrocytárního koncentrátu byla ve skupině ROTEM nižší (Obr. 19). Rozdíl byl signifikantní v celkové spotřebě a spotřebě během 24 hodin po operačním výkonu.



Obr. 19. Spotřeba erytrocytárního koncentrátu.

Spotřeba erytrocytárního koncentrátu během operačního výkonu (A), v období 24 hodin po operaci (B) a celková spotřeba (C). * $p < 0,05$, NS – nesignifikantní ($p > 0,05$), ERK – erytrocytární koncentrát, t. hm. – tělesná hmotnost. Zdroj vlastní.

Rovněž byla ve skupině ROTEM významně nižší krevní ztráta, a to během všech pozorovaných období (Obr. 20).



Obr. 20. Krevní ztráta.

Krevní ztráta během operačního výkonu (A), v období 24 hodin po operaci (B) a celková krevní ztráta (C). * $p < 0,05$. Zdroj vlastní.

Dále byla ve skupině ROTEM pozorována kratší doba hospitalizace na resuscitačním oddělení a celková doba hospitalizace od operačního výkonu (Tab. 11).

Tab. 11. Délka hospitalizace.

Data jsou uvedena jako průměr a směrodatná odchylka. RO – resuscitační oddělení.

	non-ROTEM	ROTEM	p
Doba hospitalizace – RO (dny)	$1,6 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,4$	<0,05
Celková doba hospitalizace (dny)	$11,7 \pm 3,7$	$8,6 \pm 2,5$	<0,05

U obou skupin nebyly podány žádné krevní deriváty (fibrinogen, koncentrát faktorů protrombinového komplexu) ani trombocyty. Během výkonu ani v pooperačním období nedošlo k žádným významným komplikacím, které by si vyžádaly chirurgickou revizi.

5.4 Výsledky studie „Evaluation of Thromboelastometry in Sepsis in Correlation With Bleeding During Invasive Procedures“

V celém souboru 76 pacientů s normálními výsledky v testu EXTEM nedošlo i přes patologicky prodloužené hodnoty protrombinového času ke vzniku závažného krvácení během invazivního nebo chirurgického výkonu, či v období 24 hodin po tomto výkonu.

Pacientům s patologicky prodlouženými hodnotami protrombinového času nebyla při normálních výsledcích ROTEM před výkonem ke korekci laboratorní hodnoty PT, PT-R či INR podávána žádná čerstvě zmražená plazma, ani koncentrát faktorů protrombinového komplexu.

Charakteristiky souboru pacientů jsou uvedeny v Tab. 12, typy provedených výkonů jsou znázorněny v Tab. 13. Výsledky standardních laboratorních testů a ISTH DIC skóre a dále výsledky vyšetření ROTEM jsou uvedeny v Tab. 14.

Tab. 12. Charakteristika souboru pacientů.

Pokud není specifikováno, data jsou uvedena jako medián (minimální-maximální hodnota).

Počet pacientů (n)	76
Pohlaví	
· muži (n, %)	43 (57 %)
· ženy (n, %)	33 (43 %)
Věk (roky)	64 (24-89)
SOFA skóre	9,8 (4-17)
Zdroj infekce (n, %)	
· dutina břišní (peritonitida, cholangitida, cholecystitida, pankreatitida)	38 (50 %)
· pneumonie	13 (17,1 %)
· mediastinitida	12 (15,8 %)
· gangréna dolní končetiny	5 (6,6 %)
· spondylodiscitida	2 (2,6 %)
· coxitida	2 (2,6 %)
· neznámý	2 (2,6 %)
· meningitida	1 (1,3 %)
· gonitida	1 (1,3 %)

Tab. 13. Charakteristika provedených výkonů.

CŽK – centrální žilní katétr, AK – arteriální katétr, PEG – perkutánní endoskopická gastrostomie.

Nízkorizikové výkony	n (%)	Vysokorizikové výkony	n (%)
Zavedení CŽK, AK	26 (34,2 %)	Chirurgická tracheostomie	12 (15,8 %)
Zavedení dialyzačního katétru	7 (9,2 %)	Laparotomie	12 (15,8 %)
Zavedení břišního a hrudního drénu	14 (18,4 %)	Torakotomie	3 (3,9 %)
Lumbální punkce	1 (1,3 %)		
PEG	1 (1,3 %)	Celkem	76 (100 %)

Tab. 14. Výsledky laboratorních testů, DIC skóre a výsledky ROTEM.

PT – protrombinový čas, PT-R – ratio protrombinového času, INR – mezinárodní normalizovaný poměr protrombinového času, ISTH DIC – skóre diseminované intravaskulární koagulace dle Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu, CT – clotting time, CFT – clot formation time, MCF – maximum clot firmness, LI30 a LI60 – index lýzy ve 30. a 60. minutě (vysvětlení v textu).

	medián	min-max
Standardní testy		
PT (s)	17	13-32
PT-R	1,5	1,23-2,55
INR	1,59	1,3-2,56
Trombocyty ($10^9/l$)	259	32-893
Fibrinogen (g/l)	4,93	1,42-8,9
ISTH DIC skóre	4	1-6
ROTEM-EXTEM		
CT (s)	62	30-79
CFT (s)	66	28-153
Úhel α (°)	77	65-85
MCF (mm)	70	51-97
LI30 (%)	99	97-100
LI60 (%)	95	89-100

5.5 Výsledky studie „Thromboelastometry as an Alternative Method for Coagulation Assessment in Pediatric Patients Undergoing Invasive Procedures: A Pilot Study“

V celém souboru 25 dětských pacientů ve věku dvou měsíců až sedmnácti let s normálními výsledky v testech EXTEM a INTEM nedošlo i přes patologicky prodloužené hodnoty protrombinového a aktivovaného parciálního tromboplastinového času ke vzniku závažného krvácení během invazivního nebo chirurgického výkonu, či v období 24 hodin po tomto výkonu.

Pacientům s patologicky prodlouženými hodnotami PT-R, INR či aPTT-R nebyla při normálních výsledcích ROTEM před výkony ke korekci patologických laboratorních hodnot podávána žádná čerstvě zmražená plazma, ani koncentrát faktorů protrombinového komplexu.

Typy provedených výkonů jsou znázorněny v Tab. 15. Výsledky standardních laboratorních testů a vyšetření ROTEM jsou uvedeny v Tab. 16.

Tab. 15. Typy provedených výkonů.
CŽK – centrální žilní katétr.

Výkon	n (%)	Výkon	n (%)
Extrakce portu CŽK	3 (12 %)	Fundoplikace	1 (4 %)
Zavedení CŽK	2 (8 %)	Plicní resekce	1 (4 %)
Zavedení hrudního drénu	2 (8 %)	Jaterní resekce	1 (4 %)
Zanoření ileostomie	2 (8 %)	Ileocekální resekce	1 (4 %)
Apendektomie	2 (8 %)	Chirurgická tracheostomie	1 (4 %)
Tonsilektomie	2 (8 %)	Nefrektomie	1 (4 %)
Hernioplastika	2 (8 %)	Hemityreoidektomie	1 (4 %)
Mastoidektomie	2 (8 %)		
Cirkumcise	1 (4 %)	Celkem	25 (100 %)

Tab. 16. Výsledky standardních laboratorních testů a ROTEM.

PT-R – ratio protrombinového času, INR – mezinárodní normalizovaný poměr protrombinového času, aPTT-R – ratio aktivovaného parciálního tromboplastinového času, CT – clotting time, CFT – clot formation time, MCF – maximum clot firmness, ML – maximum lysis (vysvětlení v textu).

	medián	min-max
Standardní testy		
PT-R	1,3	0,89-2,1
INR	1,4	0,99-2,1
aPTT-R	1,47	1,04-2,05
ROTEM-EXTEM		
CT (s)	62	30-79
CFT (s)	66	28-153
Úhel α (°)	77	65-85
MCF (mm)	70	51-97
ML (%)	10	0-23
ROTEM-INTEM		
CT (s)	192	132-226
CFT (s)	73	44-192
Úhel α (°)	76	72-81
MCF (mm)	58	42-76
ML (%)	3	0-16

6. DISKUSE

6.1 Výsledky ROTEM jsou časově dostupnější v porovnání s výsledky standardních koagulačních testů

Tato práce prokázala časnější dostupnost výsledků ROTEM, které byly relevantní k diagnostice a eventuální terapii koagulopatie, oproti výsledkům standardních laboratorních testů získaných z lokální hematologické laboratoře.

V případě diagnostiky koagulopatie jsou obzvláště cenné časné parametry, které lze při vyšetření ROTEM získat. Jedná se o parametry CT, CFT, A5, eventuálně i A10, které jsou často zmiňovány jako parametry rozhodující v dalším postupu u krvácejícího pacienta [53, 54].

Časné amplitudy vyšetření, obzvláště amplitudu v páté minutě (A5), lze v algoritmech využívajících ROTEM používat místo „pozdních“ amplitud – amplituda ve 20. minutě (A20), eventuálně maximální amplituda (MCF). Dle Pereze-Ferrera et al. mají amplitudy A5, A10 i A15 vysokou prediktivní hodnotu pro parametr MCF, a to jak v testu EXTEM, INTEM, tak i v testu FIBTEM [55]. Navíc dle Kellyho et al. mají nízké hodnoty parametru A5_{EXTEM} vysokou prediktivní hodnotu pro nutnost masivní transfuze [56].

6.2 Výsledky standardních koagulačních testů nekorelují s výsledky ROTEM

Při porovnání výsledků současně provedených vyšetření ROTEM a standardních koagulačních testů tato práce zjistila pouze silnou pozitivní lineární korelaci mezi koncentrací fibrinogenu stanovenou Claussovou metodou a parametry A5 a MCF v testu FIBTEM. Korelace mezi standardními testy koagulace PT a aPTT s parametry CT ve vyšetření EXTEM a INTEM byla pouze slabá. Korelace nebyla pozorována mezi koncentrací trombocytů a rozdílem parametrů MCF_{EXTEM} – MCF_{FIBTEM}.

Obecně se udává, vzhledem k různému principu vyšetření ROTEM a vyšetření standardními koagulačními testy, že mezi sebou testy vzájemně nekorelují. Týká se to především parametrů CT_{EXTEM} a CT_{INTEM}, kterým by teoreticky mohly odpovídat časy PT a aPTT. Haas et al. ve své práci zjistili, že standardní laboratorní testy PT a aPTT s hodnotami CT_{EXTEM} a CT_{INTEM} nekorelují. Navíc uvádí, že 64 % testů PT a 94 % testů aPTT bylo

patologicky prodloužených, zatímco patologických hodnot CT_{EXTEM} bylo pouze 13 % a CT_{INTEM} 6,3 %. Autoři poukazují na možné nadhodnocení hypokoagulačního stavu při vyšetření standardními koagulačními testy [57]. V souladu s tímto tvrzením je i část této práce, která potvrzuje, že při normálních výsledcích ROTEM, i přes patologické hodnoty protrombinového či aktivovaného parciálního tromboplastinového času, pacienti nekrvácejí spontánně, ani po provedení invazivních zákroků a chirurgických výkonů. V těchto situacích navíc ROTEM pomáhá eliminovat preventivní podávání čerstvě zmražené plazmy ke korekci hodnot standardních laboratorních testů k normě [28-30].

Hashir et al. ve své studii u 100 pacientů podstupujících transplantaci jater zjistili dobrou korelaci mezi časnými amplitudami vyšetření EXTEM a FIBTEM s koncentrací trombocytů a fibrinogenu. Zajímavý je i výsledek, že s koncentrací fibrinogenu pod 1 g/l dobře korelují hodnoty $A5_{\text{FIBTEM}} < 5$ mm a $A10_{\text{FIBTEM}} < 6$ mm [58].

Silná korelace parametrů $A5_{\text{FIBTEM}}$ a MCF_{FIBTEM} s koncentrací fibrinogenu zjištěná v této práci je rovněž v souladu se zjištěním Engberinka et al., kteří se zabývali využitím ROTEM v predikci trombocytopenie a hypofibrinogenemie u kardiochirurgických pacientů. Zároveň ale zjistili silnou korelaci mezi koncentrací trombocytů a různými amplitudami v tzv. PLTEM testu, kterým je označován rozdíl mezi hodnotami EXTEM a FIBTEM v dané minutě [59]. Ve své práci jsem k podobnému závěru nedošel. Vysvětlení snad poskytují López et al., kteří porovnávali PLTEM s hladinou trombocytů u kardiochirurgických pacientů. Došli sice k závěru, že hodnoty PLTEM odpovídají koncentracím trombocytů, ale s určitou variabilitou závislou na hematokritu, koncentraci fibrinogenu a věku [60].

Důležitým závěrem je fakt, že časný parametr $A5_{\text{FIBTEM}}$ dobře koreluje s koncentrací fibrinogenu stanovenou Claussovou metodou a že je při poklesu tohoto parametru možné rychle přistoupit k terapii deficitu fibrinogenu, který je pro hemokoagulaci stěžejní.

6.3 Využití ROTEM pomáhá snížit perioperační krevní ztrátu a spotřebu transfuzních přípravků u dospělých i dětí

Výsledky provedených studií uvedených v této práci podporují využívání ROTEM k hodnocení stavu hemokoagulace v perioperační péči u dospělých i dětských pacientů.

Na rozdíl od standardních koagulačních testů umožňuje ROTEM hodnotit stav hemokoagulace rychleji a výsledky získané pomocí ROTEM, jakožto metody vyšetření koagulačních parametrů vzorku plné krve, odpovídají skutečnosti lépe než testy standardní.

Použití ROTEM u dospělých i dětských pacientů v intenzivní či resuscitační péči umožňuje rychlé zhodnocení stavu hemokoagulace před provedením invazivních a chirurgických výkonů. Rovněž zkracuje dobu nutnou k přípravě pacienta k provedení těchto výkonů. V neposlední řadě pomáhá snižovat četnost transfuzí čerstvě zmražené plazmy.

Vytvoření a implementace protokolu založeného na ROTEM umožňuje během operačního výkonu a v pooperačním období rychlé a efektivní zhodnocení stavu hemokoagulace a následně i časné zahájení adekvátní terapie případné koagulopatie přímo na operačním sále, nebo na lůžku resuscitační péče. Díky tomu ROTEM pomáhá snižovat velikost krevní ztráty i spotřebu transfuzních přípravků, obzvláště čerstvě zmražené plazmy. Zdá se, že využití této metody i během následujících 24 hodin po operačním výkonu má větší vliv na zkrácení doby hospitalizace.

Četné studie věnující se využití ROTEM v managementu perioperačního krvácení přinášejí z části podobné výsledky.

Bonnet et al. ve své práci zkoumali vliv zavedení protokolu založeného na ROTEM na spotřebu transfuzních přípravků u 81 pacientů s diagnózou cirhózy jater podstupujících ortotopickou transplantaci tohoto orgánu. Pacienti byli randomizováni do dvou skupin s rozdílným algoritmem diagnostiky a terapie koagulopatie. U první skupiny pacientů byly v algoritmu využity standardní koagulační testy, u skupiny druhé byla v algoritmu zahrnuta vyšetření pomocí ROTEM. Porovnávána byla celková spotřeba transfuzních přípravků, fibrinogenu a kyseliny tranexamové. Ve skupině s využitím ROTEM byla oproti konvenční skupině signifikantně nižší celková potřeba transfuzí, méně často byla podávána čerstvě zmražená plazma i kyselina tranexamová, zatímco potřeba fibrinogenu byla vyšší. Obě skupiny se však významně nelišily v počtu podaných transfuzních jednotek čerstvě zmražené plazmy, erytrocytárního ani trombocytárního koncentrátu. Výsledek této studie tedy potvrdil vliv ROTEM na redukci celkového množství transfuzních jednotek, avšak spotřebu čerstvě zmražené plazmy pouze z části [36].

Porovnáním ROTEM a standardních testů koagulace při transplantacích jater se rovněž zabývali Smartová et al. Na dvou skupinách po 34 pacientech srovnávali spotřebu trombocytárního koncentrátu, kryoprecipitátu a čerstvě zmražené plazmy. Dále srovnávali velikost krevní ztráty a přímé náklady. Ve skupině s využitím ROTEM byla oproti konvenční skupině pozorována nižší krevní ztráta a spotřeba čerstvě zmražené plazmy. Ve skupině ROTEM však stoupla spotřeba kryoprecipitátu, nicméně přímé finanční náklady ve skupině ROTEM byly nižší [37].

Autoři Zamper et al. ve své studii popisují snížení počtu alogenních transfuzí po zavedení protokolu ROTEM do managementu perioperačního krvácení u pacientů rovněž podstupujících transplantaci jater. Celkem porovnávali výsledky od 183 pacientů z historické konvenční skupiny s výsledky od 54 pacientů z intervenční skupiny, ve které byl využit ROTEM. Výsledkem ve skupině ROTEM bylo snížení podílu pacientů, kterým byl podán jakýkoli transfuzní přípravek, kterým byla podána čerstvě zmražená plazma anebo erytrocytární koncentrát. Konvenční a intervenční skupina se nelišily v použití kryoprecipitátu ani trombocytárního koncentrátu, v počtu komplikací spojených s výkonem, ani v délce hospitalizace či mortalitě [38].

Li et. al. provedli systematický přehled s metaanalýzou využití TEG či ROTEM v managementu krvácení u dospělých pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon s využitím mimotělního oběhu. Do metaanalýzy bylo zahrnuto devatenáct studií včetně třinácti randomizovaných kontrolovaných s celkovým počtem 15 320 pacientů. Výsledkem metaanalýzy bylo průměrné snížení krevní ztráty o 132 ml a snížení relativního rizika pro použití transfuze čerstvě zmražené plazmy na 0,59, erytrocytárního koncentrátu na 0,89, a trombocytárního koncentrátu na 0,81, vše ve prospěch skupin pacientů, u kterých byl management perioperačního krvácení veden s pomocí TEG či ROTEM, oproti konvenčním skupinám využívajícím standardní laboratorní testy [39].

Autoři Bolliger a Tanaka analyzovali dvanáct studií včetně sedmi randomizovaných kontrolovaných o celkovém počtu 6 835 pacientů, kteří podstoupili kardiochirurgický výkon. Autoři hodnotili efekt využití TEG a ROTEM během operačního výkonu na množství podaných alogenních transfuzí a na podíl pacientů, kterým byla podána transfuze nebo koncentrát koagulačních faktorů. Ve skupině TEG/ROTEM byly hodnoty poměru šancí nižší pro transfuzi čerstvě zmražené plazmy (0,28), trombocytárního koncentrátu (0,55) i erytrocytárního koncentrátu (0,62). Využití koncentrátu koagulačních faktorů a fibrinogenu bylo uvedeno v šesti studiích a bylo vyšší ve skupině TEG/ROTEM. Hodnoty poměru šancí byly 1,56 pro fibrinogen a 1,74 pro koncentrát protrombinového komplexu. Přestože je podle této studie limitováno hodnocení klinického výsledku obou skupin pacientů, je evidentní, že implementací viskoelastických metod do algoritmů diagnostiky a terapie krvácení dochází ke snížení poměru pacientů, kterým je podána alogenní transfuze [40].

Další metaanalýzu využití metody TEG/ROTEM u kardiochirurgických výkonů provedli Deppeová et al. Celkem porovnali výsledky sedmnácti studií, z nichž bylo devět randomizovaných kontrolovaných, o celkovém počtu 8 332 pacientů. Hodnotili spotřebu transfuzních přípravků, velikost krevní ztráty a další klinické parametry (mortalitu, četnost

reoperací, infekcí operační rány a akutního renálního selhání). Ve skupinách TEG/ROTEM byla oproti konvenčním skupinám nižší četnost alogenních transfuzí (poměr šancí 0,63) a reoperací pro pooperační krvácení (poměr šancí 0,56), nižší incidence akutního renálního selhání (poměr šancí 0,77) a tromboembolických příhod (poměr šancí 0,44). Mezi skupinami nebylo rozdílu v nemocniční mortalitě, cerebrovaskulárních příhodách, nebo délce hospitalizace [41].

Guan et al. ve své studii zkoumali vliv zavedení ROTEM do managementu krvácení u korekčních operací deformit páteře dospělých pacientů. Tuto skupinu patnácti pacientů porovnávali se stejně velkou historickou skupinou, u které ROTEM během výkonu využit nebyl. Skupiny se mezi sebou nelišily v základních demografických údajích, ani v rozsahu výkonu či počtu provedených osteotomií. Rozdíl mezi skupinami byl v celkové spotřebě transfuzních přípravků, kterých bylo méně ve skupině ROTEM. Dále byla u této skupiny pozorována nižší spotřeba erytrocytárního koncentrátu i čerstvě zmražené plazmy během operačního výkonu. Rozdíly ve spotřebě transfuzních přípravků v pooperačním období nebyl, navíc čerstvě zmražená plazma nebyla podávána pacientům po výkonu vůbec. Rovněž se skupiny významně nelišily ve velikosti krevní ztráty, a to jak během operace, tak i po ní [47].

Podobně i Naik et al. provedli studii s využitím ROTEM během korekční operace deformity páteře u dospělých pacientů. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin (ROTEM vs. konvenční skupina), které byly následně rozděleny do dvou podskupin podle toho, zda byla pacientům podána kyselina tranexamová. Důležitým výsledkem této studie bylo zjištění, že ROTEM pomáhá včas diagnostikovat a adekvátně léčit hypofibrinogenemii, jako významnou příčinu koagulopatie. Díky tomu došlo sice ke zvýšení spotřeby kryoprecipitátu, nicméně významně klesla spotřeba čerstvě zmražené plazmy, obzvláště ve skupině, ve které byla podávána kyselina tranexamová. Standardizace postupů vytvořením ROTEM algoritmu vedla ke snížení krevní ztráty během výkonu, snížení potřeby transfuzí a nákladů s nimi spojenými [48].

K podobným výsledkům jako u předchozí studie došli v závěru své práce i Buell et al. Rovněž zkoumali vliv zavedení ROTEM do managementu krvácení během korekčních operací páteře s použitím metody subtrakční osteotomie. Závěrem bylo opět zjištění, že významný vliv na vznik koagulopatie a zvětšení krevní ztráty má hypofibrinogenemie, kterou lze snadno detekovat právě pomocí ROTEM. Díky tomu došlo k nárůstu spotřeby kryoprecipitátu a zároveň k významnému snížení spotřeby čerstvě zmražené plazmy [49].

Využitím ROTEM během nekardiologických operačních výkonů u 73 dětských pacientů se zabývali Sangkhathat et al. Ti ve své observační studii provedli pooperační

vyšetření EXTEM a INTEM bez toho, aniž by výsledek ovlivnil další diagnostický či terapeutický postup. Zjistili, že u 24 pacientů byla klinicky pozorovaná významná koagulopatie, jejíž terapie byla prováděna na základě klinického stavu a výsledků standardních koagulačních testů. Při porovnání klinického stavu s výsledky ROTEM došli k závěru, že 94,3 % výsledků EXTEM a 75,5 % výsledků INTEM bylo u těchto pacientů patologických, s tím, že největší senzitivitu i specificitu nesl parametr CFT [50].

Dengová et al. provedli retrospektivní multicentrickou analýzu 332 pacientů mladších patnácti let s tupým poraněním, mimo traumat mozku. Porovnávali mezi sebou skupiny pacientů, u nichž byly k diagnostice a terapii koagulopatie použity standardní koagulační testy, se skupinou pacientů, u kterých byl k diagnostice a terapii využit protokol založený na ROTEM. U skupiny ROTEM byl pozorován kratší čas k zahájení terapie koagulopatie, nižší spotřeba čerstvě zmražené plazmy během prvních 24 hodin a zkrácení celkové doby hospitalizace [51].

Z výše uvedených studií vyplývá vliv zavedení metody ROTEM do managementu perioperačního krvácení u dospělých i dětských pacientů na snížení velikosti krevní ztráty i na snížení spotřeby transfuzních přípravků. Často je udávána hlavně nižší spotřeba čerstvě zmražené plazmy. Při deficitu koagulačních faktorů včetně fibrinogenu byla u části skupin TEG/ROTEM udávána místo čerstvě zmražené plazmy větší spotřeba koncentráту faktorů protrombinového komplexu, fibrinogenu, či kryoprecipitátu. Významné snížení spotřeby čerstvě zmražené plazmy při využití metody ROTEM v našich studiích nevedlo ke zhoršení koagulačních parametrů v testech ROTEM, žádná koagulopatie nebyla pozorována ani klinicky, naopak krevní ztráta byla nižší, a to i přes to, že byla u dospělých pacientů ve skupině ROTEM pozorována nižší koncentrace hemoglobinu předoperačně. Vysvětlením může být možnost rychlého zhodnocení koagulačních parametrů a hemoglobinu pomocí POC přístrojů přímo na operačním sále a následně možnost časného terapeutického zásahu. Navíc tato práce prokazuje, že profylaktické podání čerstvě zmražené plazmy, ke korekci patologicky prodloužených hodnot standardních koagulačních testů u nekrvácejících pacientů s normálními výsledky vyšetření ROTEM, je zbytečné a neefektivní. Podobné výsledky uvádí ve své práci i Müllerová et al. [35].

Vysvětlením, proč mohou být při normálních výsledcích vyšetření ROTEM patologicky prodloužené hodnoty standardních koagulačních testů u nekrvácejících pacientů, může být jednak vliv krevních elementů (obzvláště trombocytů) na hemokoagulaci, který se neuplatní při vyšetření PT a aPTT, jednak vysvětlení poskytují ve své práci Li et al., kteří se zabývali předoperačním koagulačním profilem u pacientů s akutní apendicitidou. Zjistili, že

systémová zánětová odpověď při akutní apendicitidě vede k aktivaci hemokoagulace s konsumpcí FVII, která je pravděpodobně příčinou patologického prodloužení PT [61].

Rovněž byla ve výše uvedených studiích, ve shodě s touto prací, zdůrazněna i lepší časová dostupnost výsledků ROTEM, a hlavně jejich dobrá korelace s klinickým stavem.

Zajímavý je vliv samotného operačního výkonu, konkrétně operace skoliózy páteře u dospívajících, na rozvoj koagulopatie. Dle Boshe et al. není mechanismus koagulopatie během toho výkonu plně objasněn. Na jedné straně dochází díky infuzní terapii k diluci koagulačních faktorů a trombocytů, která pak společně s rozvojem fibrinolytických procesů vedoucích ke konsumpci koagulačních faktorů hraje roli v rozvoji koagulopatie. Na druhou stranu však díky stresové odpovědi na operační trauma dochází u těchto pacientů k rozvoji hyperkoagulačního stavu, který může kompenzovat spotřebu faktorů. Tím v zásadě zpomaluje rozvoj hypokoagulačního stavu [52].

Tato stresová odpověď by mohla vysvětlovat normální výsledky ROTEM u pacientů ve skupině ROTEM a fakt, že těmto pacientům nebylo nutné substituovat koagulační faktory, ani čerstvě zmraženou plazmu. Ta může mít kromě nežádoucích účinků i negativní vliv na hemodiluci se snížením hematokritu a diluci trombocytů s následným zhoršením koagulačního stavu a vyšší spotřebou erytrocytárního koncentrátu. Snížením spotřeby čerstvě zmražené plazmy tedy mohlo dojít k redukci jejího dilučního efektu.

To samé platí i pro neuváženou infuzní terapii, kdy nadměrný intravenózní přívod tekutin působí rovněž hemodilučně, navíc dochází i k diluci samotných koagulačních faktorů. To má za následek vznik koagulační poruchy se zhoršením krvácení a s větší spotřebou erytrocytárního koncentrátu. Zvýšená krevní ztráta i zvýšená spotřeba transfuzních přípravků pak zhoršuje klinický výsledek se zvýšením morbidita pacientů a vede k prodloužení hospitalizace [4, 5, 42].

Dalším faktorem, který přispívá k rozvoji perioperační koagulopatie je i typ intravenózní tekutinové terapie. Podle studií hodnotících efekt intravenózně podaných tekutin na stav hemokoagulace se nejbezpečnější zdají být balancované krystaloidy. Naopak použití balancovaných koloidů může způsobit poruchu propagační fáze koagulace, ovlivnit hladinu funkčního fibrinogenu a maximální pevnost koagula. Tento nežádoucí efekt na hemokoagulaci se týká především hydroxyethylškrobů, méně pak roztoků želatiny [43-45].

Výsledkem této práce je i zkrácení doby hospitalizace dětských pacientů na resuscitačním oddělení i zkrácení celkové doby hospitalizace od operačního výkonu. Faktorem, který ke zkrácení doby hospitalizace na resuscitačním oddělení nepochybně

významně přispěl, byla nižší krevní ztráta a potřeba podání transfuzních přípravků, což byl důvod, pro který pacienti dříve na našem oddělení zůstávali hospitalizováni déle.

Limitace provedených studií

Limitací studií uvedených v této práci může být jejich částečně retrospektivní design. Nicméně v případě studie využití ROTEM u reimplantací totálních náhrad kyčelního kloubu u dospělých pacientů se jedná o studii případů a kontrol o celkovém počtu 90 pacientů, jejíž výsledek podporuje využití ROTEM jako metody, která rychlým zhodnocením stavu koagulace umožňuje časnou terapii případné koagulační poruchy, zároveň pomáhá předcházet neindikovanému podávání čerstvě zmražené plazmy a dále pomáhá snižovat velikost krevní ztráty a spotřebu erytrocytárního koncentrátu. Podobně u studie využití ROTEM při korekčních operacích skolióz páteře u dětských pacientů může být opět limitací její z části retrospektivní design a menší počet pacientů. Nicméně prací, které popisují využití ROTEM u dětských pacientů během tak rozsáhlého výkonu, jakým je korekce skoliózy, i během pooperačního období, je méně. I přes menší počet pacientů přináší tato studie zajímavá a klinicky důležitá data, která lze zohlednit v běžné praxi. Další limitací této studie by mohlo být profylaktické podávání kyseliny tranexamové u všech pacientů podstupujících korekční výkon. Na druhou stranu byla kyselina tranexamová podávána oběma skupinám (ROTEM i non-ROTEM), takže jsou v tomto ohledu skupiny homogenní.

7. ZÁVĚR

Výsledky této práce potvrzují, že ROTEM má své opodstatněné místo v perioperační medicíně.

Provedené studie potvrzují, že výsledky vyšetření ROTEM jsou časově dostupnější než standardní testy koagulace, jakými jsou protrombinový čas, aktivovaný parciální tromboplastinový čas, fibrinogen a počet trombocytů.

Porovnáním výsledků ROTEM a standardních koagulačních testů byla zjištěna pouze silná korelace parametrů $A5_{FIBTEM}$ a MCF_{FIBTEM} s koncentrací fibrinogenu stanovenou Claussovou metodou. Korelaci ostatních parametrů se standardními koagulačními testy tato práce nepotvrdila.

Implementace protokolu založeného na rotační tromboelastometrii do managementu perioperačního krvácení u dospělých i dětských pacientů znamenala možnost časně cílené léčby, místo podávání transfuzních přípravků naslepo. Díky tomu se podařilo snížit velikost krevní ztráty, snížit spotřebu transfuzních přípravků, obzvláště pak čerstvě zmražené plazmy, a zkrátit dobu hospitalizace.

Využití ROTEM před invazivními a operačními výkony u dospělých i dětských pacientů na jednotkách intenzivní a resuscitační péče pomohlo zkrátit čas nutný k vyšetření a eventuální přípravě pacienta k těmto výkonům a dále pomohla snížit spotřebu čerstvě zmražené plazmy, která je často nekrvácejícím pacientům podávána pouze ke korekci nadhodnocených, patologicky prodloužených standardních koagulačních testů.

U skupiny dětských pacientů došlo k signifikantnímu zkrácení doby pobytu na resuscitačním oddělení i celkové doby pooperační hospitalizace. Tento rozdíl lze přisoudit menší pooperační krevní ztrátě s výrazně nižší potřebou transfuzní léčby.

8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Pandey S., Vyas G.N. (2012) Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion*, 2012, 52:65-79.
2. Watson G.A. et al. (2009) Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*, 2009, 67(2):221-227.
3. Sarani B. et al. (2008) Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med*, 2008, 36(4):1114-8.
4. Nienaber U. et al. (2011) The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury*, 2011, 42(7):697-701.
5. Seicean A. et al. (2014) The effect of blood transfusion on short-term, perioperative outcomes in elective spine surgery. *J Clin Neurosci*, 2014, 21:1579-1585.
6. Youssef L.A., Spitalnik S.L. (2017) Transfusion-related immunomodulation: A reappraisal. *Curr Opin Hematol*, 2017, 24(6):551-557.
7. Rokyta R. et al. (2015). *Fyziologie a patologická fyziologie pro klinickou praxi*. 1. vydání. Grada, 2015.
8. Penka M. et al. (2014) *Krvácení*. 1. vydání. Grada, 2014.
9. Hoffman M., Monroe D.M. 3rd. (2001) A cell-based model of haemostasis. *Thromb Haemost*, 2001, 85(6): 958-965.
10. Ševčík P. et al. (2014). *Intenzivní medicína*. 3. doplněné vydání. Galén, 2014.
11. Haemoview diagnostics (2018) Multiplate. 2018, www.haemoview.com.au.
12. Spahn D. et al. (2019) The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*, 2019, 23:98.

13. Kozek-Langenecker S.A. et al. (2017) Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(6):332-395.
14. Blatný J. et al. (2017) Česko-slovenský mezioborový doporučený postup: Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči. *Anest Intenziv Med*. 2017, 28(4):263-269.
15. Zaoral T. et al. (2018) Česko-slovenský mezioborový doporučený postup: Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení (ŽOK) u dětských pacientů v intenzivní a perioperační péči. *Čes-slov Pediat*, 2018, 73(1):57-61.
16. Görlinger K. et al. (2019) The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anaesthesiol*, 2019, 72(4):297-322.
17. Kuiper G.J.A.J.M. et. al. (2019) Shifts of Transfusion Demand in Cardiac Surgery After Implementation of Rotational Thromboelastometry-Guided Transfusion Protocols: Analysis of the HEROES-CS (HEmostasis Registry of patiEntS in Cardiac Surgery) Observational, Prospective Open Cohort Database. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(2):307-317.
18. Haas T. et al. (2014) Improvements in patient blood management for pediatric craniostomosis surgery using a ROTEM®-assisted strategy – feasibility and costs. *Paediatr Anaesth*, 2014, 24(7):774-780.
19. Nakayama Y. et al. (2015) Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2015, 114(1): 91-102.
20. Park M.S. et al. (2009) Thromboelastography as a Better Indicator of Hypercoagulable State After Injury Than Prothrombin Time or Activated Partial Thromboplastin Time. *J Trauma*, 2009, 67(2):266-75.
21. Hincker A. et al. (2014) Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Crit Care*, 2014, 18(5):549.

22. Tem innovations GmbH (2012) ROTEM® delta: Whole Blood Haemostasis System using Thromboelastometry Operating Manual. Version 2.2.0.01.EN, 2012, REF 200137-EN.
23. Calatzis A. et al. (2016) ROTEM® Analysis Targeted Treatment of Acute Haemostatis Disorders. www.rottem.de, 2016.
24. Durila M. (2016). Nonactivated thromboelastometry able to detect fibrinolysis in contrast to activated methods (EXTEM, INTEM) in a bleeding patient. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(7):828-830.
25. Kor D.J. et al. (2010) Perioperative coagulation management – fresh frozen plasma. *Best Pract Res Clin Anesthesiol*, 2010, 24(1):51-64.
26. Durila M. (2019). Vyšetrenie rotačnej tromboelastometrie (ROTEM) v manažmente krvácania a koagulopatie v pediatrii. *Čes-slov Pediat*, 2019, 74(7):430-435.
27. Durila M. et al. (2016). Manažment septickej diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie pomocou antitrombínu a heparínu a význam tromboelastometrie v diagnostike heparínovej rezistencie. *Anest Intenziv Med*, 2016, 27(6):358-363.
28. Vymazal T. et al. (2018) Rotational thromboelastometry helps to reduce blood product consumption in critically ill patients during small surgical procedures at the intensive care unit – a retrospective clinical analysis and literature search. *Transfus Med Hemother*, 2018, 45(6):385-387.
29. Lukas P. et al. (2018) Evaluation of thromboelastometry in sepsis in correlation with bleeding during invasive procedures. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(6):993-997.
30. Durila M. et al. (2019) Thromboelastometry as an alternative method for coagulation assessment in pediatric patients undergoing invasive procedures: a pilot study. *Eur J Pediatr Surg*, 2019, 29(3):298-301.
31. Blahýnková M. (2018) Analýza nákladové efektivity vybraných metod hodnocení hemostázy. Diplomová práce, FBMI ČVUT, 2018, vedoucí práce Selčan M.

32. Oswald E. et al. (2010) Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth*, 2010, 105:827-35.
33. Görlinger K. et al. (2013) Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *Br J Anaesth*, 2013, 110(2):222-30.
34. Schöchl H. et al. (2011) FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care*, 2011, 15(6):R265.
35. Muller M.C. et al. (2015) Transfusion of fresh-frozen plasma in critically ill patients with a coagulopathy before invasive procedures: a randomized clinical trial. *Transfusion*, 2015, 55(1):26-35.
36. Bonnet A. et al. (2019) The use of a thromboelastometry-based algorithm reduces the need for blood product transfusion during orthotopic liver transplantation: A randomised controlled study. *Eur J Anaesthesiol*, 2019, 36(11):825-833.
37. Smart L. et al. (2017) Rotational Thromboelastometry or Conventional Coagulation Tests in Liver Transplantation: Comparing Blood Loss, Transfusions, and Cost. *Ann Hepatol*, 2017, 16(6):916-923.
38. Zamper R.P.C. et al. (2018) Association between viscoelastic tests-guided therapy with synthetic factor concentrates and allogenic blood transfusion in liver transplantation: a before-after study. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1):198.
39. Li C. et al. (2019) Thromboelastography or rotational thromboelastometry for bleeding management in adults undergoing cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Thorac Dis*, 2019, 11(4):1170-1181.
40. Bolliger D., Tanaka K.A. (2013) Roles of thrombelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. *Transfus Med Rev*, 2013, 27(4):312-220.
41. Deppe A. Ch. et al. (2016) Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res*, 2016, 203(2):424-433.

42. Purvis T.E. et al. (2017) Effect of liberal blood transfusion on clinical outcomes and cost in spine surgery patients. *Spine J*, 2017, 17(9):1255-1263.
43. Sevcikova S. et al. (2017) Effect of balanced crystalloid, gelatin and hydroxyethyl starch on coagulation detected by rotational thromboelastometry in vitro. *Clin Lab*, 2017, 63(10):1691-1700.
44. Shin H.J. et al. (2015) Changes in blood coagulation after colloid administration in patients undergoing total hiparthroplasty: comparison between pentastarch and tetrastarches, a randomized trial. *Korean J Anaesthesiol*, 2015, 68(4):364-72.
45. Zdolsek H.J. et al. (2011) Hydroxyethyl starches and dextran during hip replacement surgery: effects on blood volume and coagulation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 55(6):677-85.
46. Durila M. et al. (2015) Tracheostomy in intensive care unit patients can be performed without bleeding complications in case of normal thromboelastometry results (EXTEM CT) despite increased PT-INR: a prospective pilot study. *BMC Anaesthesiol*, 2015, 15:89.
47. Guan J. et al. (2017) Utility of intraoperative rotational thromboelastometry in thoracolumbar deformity surgery. *J Neurosurg Spine*, 2017, 27: 528-533.
48. Naik B.I. et al. (2015) Rotational thromboelastometry-guided blood product management in major spine surgery. *J Neurosurg Spine*, 2015, 23:239-249.
49. Buell T.J. et al. (2019) Rotational thromboelastometry-guided transfusion during lumbar pedicle subtraction osteotomy for adult spinal deformity: preliminary findings from a matched cohort study. *Neurosurg Focus*, 2019, 46(4):E17.
50. Sangkhathat S. et al. (2015) Rotational thromboelastometry in the diagnosis of coagulopathy in major pediatric surgical operations. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(11):2001-2004.
51. Deng Q. et al. (2018) Rotation thromboelastometry (ROTEM) enables improved outcomes in the pediatric trauma population. *J Int Med Res*, 2018, 46(12):5195-5204.

52. Bosh P. et al. (2016) Coagulation profile of patients with adolescent idiopathic scoliosis undergoing posterior spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am.*, 2016, 98:e88(1-9).
53. Sharp G., Young C.J. (2019) Point-of-care viscoelastic assay devices (rotational thromboelastometry and thromboelastography): a primer for surgeons. *ANZ J Surg*, 2019, 89(4):291-295.
54. Laursen T.H. (2018) Thrombelastography early amplitudes in bleeding and coagulopathic trauma patients: Results from a multicenter study. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 84(2):334-341.
55. Perez-Ferrer A. et al. (2015) Early thromboelastometry variables predict maximum clot firmness in children undergoing cardiac and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2015, 115(6):896-902.
56. Kelly J.M. et al. (2018) Using rotational thromboelastometry clot firmness at 5 minutes (ROTEM ® EXTEM A5) to predict massive transfusion and in-hospital mortality in trauma: a retrospective analysis of 1146 patients. *Anaesthesia*, 2018, 73(9):1103-1109.
57. Haas T et al. (2012) Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plasmatic coagulation testing in pediatric surgery. *Br J Anaesth*, 2012, 108(1): 36-41.
58. Hashir A. et al. (2019) Correlation of early ROTEM parameters with conventional coagulation tests in patients with chronic liver disease undergoing liver transplant. *Indian J Anesth*, 2019, 63(1):21-25.
59. Engberink R.H.G.O. et al. (2014) Rapid and correct prediction of thrombocytopenia and hypofibrinogenemia with rotational thromboelastometry in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(2):210-216.
60. López M.S. et al. (2020) Assessment of the Difference Between EXTEM and FIBTEM Amplitudes (PLTEM) and Their Correlation with Platelet Count (PLT), and the Effect of Fibrinogen and Hematocrit (HTC) in Cardiovascular Surgery (CVS). Abstract. *Res Pract Thromb Haemost*, 2020, 4 (Suppl 1).

61. Li J. et al. (2011) Alterations of the preoperative coagulation profile in patients with acute appendicitis. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(8):1333-1339.
62. Singer M. et al. (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
63. Khalafallah A. et al. (2014) Evaluation of the innovance d-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravascular coagulopathy in different clinical settings. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(1):91-97.

9. SEZNAM PUBLIKACÍ, KTERÉ JSOU PODKLADEM K DISERTAČNÍ PRÁCI

Původní práce v odborných časopisech s IF (celkový IF 8,484)

1. Lukáš P., Durila M., Jonáš J., Vymazal T. Evaluation of Thromboelastometry in Sepsis in Correlation With Bleeding During Invasive Procedures. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2017 Jan 1. **IF: 2.096.**
2. Durila M., Jonáš J., Durilová M., Rygl M., Skřivan J., Vymazal T. Thromboelastometry as an Alternative Method for Coagulation Assessment in Pediatric Patients Undergoing Invasive Procedures: A Pilot Study. European Journal of Pediatric Surgery. 2018 Aug 1. **IF: 1.494.**
3. Jonáš J., Durila M., Malošek M., Marešová D., Štulík J., Barna M., Vymazal T. Usefulness of Perioperative Rotational Thrombelastometry During Scoliosis Surgery in Children. Journal of Neurosurgery: Spine. 2020 Jan 24;1-6. **IF: 2,761.**
4. Jonáš J., Vymazal T., Brož T., Durila M. Utility of rotational thromboelastometry in total hip replacement revision surgery (case-control study). Medicine. Přijato k tisku dne 6. 11. 2020. **IF: 2,133.**

Původní práce v odborných recenzovaných časopisech

1. Jonáš J., Durila M., Blahýnková M., Vymazal T. Využití rotační tromboelastometrie v perioperační medicíně a její porovnání se standardními koagulačními testy. Anesteziologie a intenzivní medicína. Přijato k tisku dne 2. 10. 2020.

Abstrakty

1. Jonáš J. Perioperační hodnocení hemostázy: rotační tromboelastometrie versus standardní testy koagulace. Poster. Studentská vědecká konference 2. LF UK, Praha, 2017.
2. Jonáš J. Využití rotační tromboelastometrie u korekční operace skoliosy u dětských pacientů. Přednáška. 13. Slovensko-český kongres pediatickej anestéziológie, intenzívnej a urgentnej medicíny, Jasná pod Chopkom, Slovenská republika, 2018.
3. Jonáš J., Durila M., Vymazal T. Procedures in Sepsis Done Without Bleeding When Normal Thromboelastometry Despite Prolonged INR. Poster. 47th Critical Care Congress, San Antonio, TX, USA, 2018.

10. SEZNAM OSTATNÍCH PUBLIKACÍ

Původní práce v odborných recenzovaných časopisech

1. Liptáková A., David J., Jonáš J., Šimánková N., Koukolská V., Valkovičová R. Závažný průběh autoimunitní encefalitidy u sedmnáctiletého chlapce. Česko-Slovenská Pediatrie. Přijato k tisku 1. 7. 2020.

Abstrakty

1. Jonáš J. Pády z výše. Přednáška. 12. Česko-slovenský kongres dětské anestézie, intenzivní péče a urgentní medicíny, Praha, 2017.
2. Jonáš J. Ketodieta u kojence s refrakterním statuts epilepticus. Přednáška. Nutriční akademie, Skalica, Slovenská republika, 2017.
3. David J., Jonáš J., Pavlíčková J., Pavlíček P., Bukovský P., Fencel F. Opakované katetrové sepsy u dívky s primárním kongenitálním lymfedémem. Poster. Colours of sepsis, festival intenzivní medicíny, Ostrava, 2020.

Kapitoly v odborných knihách

1. Jonáš J. Tonutí. Mixa V., Heinige P., Vobruba V. (eds.) Dětská přednemocniční a urgentní péče. s. 233-238. Praha: Mladá fronta, Edice postgraduální medicíny, 2017.
2. Jonáš J. Asfyxie, Pointubační laryngitida. Vymazal Tomáš a kol. Naléhavé situace na operačním sále aneb Co dělat, když.... Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2018.
3. Jonáš J. Viskoelastické metody hodnocení hemokoagulace. Mixa Vladimír a kol. Dětská anestezie. s. 249-254. Praha: Mladá fronta, 2019.

11. SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázky

Obr. 1. Primární hemostáza se vznikem destičkového trombu.	13
Obr. 2. Klasický model hemokoagulace.	16
Obr. 3. Buněčný model hemokoagulace.	17
Obr. 4. Fibrinolýza.	19
Obr. 5. Kyveta a trn.	24
Obr. 6. Tromboelastometrická křivka.	25
Obr. 7. Přístroje ROTEM.	25
Obr. 8. Deficit koagulačních faktorů.	28
Obr. 9. Deficit fibrinogenu a trombocytů.	29
Obr. 10. Hyperfibrinolýza.	30
Obr. 11. Vliv heparinu.	31
Obr. 12. ROTEM protokol.	49
Obr. 13. Korelace fibrinogenu s parametrem $A5_{FIBTEM}$	58
Obr. 14. Korelace fibrinogenu s parametrem MCF_{FIBTEM}	58
Obr. 15. Korelace PT s parametrem CT_{EXTEM}	59
Obr. 16. Korelace aPTT s parametrem CT_{INTEM}	59
Obr. 17. Korelace hladiny trombocytů s rozdílem parametrů $MCF_{EXTEM} - MCF_{FIBTEM}$	60
Obr. 18. Krevní ztráta.	61
Obr. 19. Spotřeba erytrocytárního koncentrátu.	64
Obr. 20. Krevní ztráta.	65

Tabulky

Tab. 1. Seznam koagulačních faktorů.	14
Tab. 2. Normální hodnoty parametrů ROTEM u dospělých.	27
Tab. 3. Normální hodnoty parametrů ROTEM u dětí.	27
Tab. 4. Časová dostupnost výsledků.	57
Tab. 5. Základní demografická data pacientů.	61
Tab. 6. Předoperační a pooperační koncentrace hemoglobinu a rozdíl jejich hodnot.	62
Tab. 7. Spotřeba čerstvě zmražené plazmy a erytrocytárního koncentrátu.	62
Tab. 8. Délka hospitalizace.	62
Tab. 9. Charakteristika subjektů a provedených operačních výkonů.	63
Tab. 10. Spotřeba čerstvě zmražené plazmy.	63
Tab. 11. Délka hospitalizace.	65
Tab. 12. Charakteristika souboru pacientů.	67
Tab. 13. Charakteristika provedených výkonů.	68
Tab. 14. Výsledky laboratorních testů, DIC skóre a výsledky ROTEM.	68
Tab. 15. Typy provedených výkonů.	69
Tab. 16. Výsledky standardních laboratorních testů a ROTEM.	70

12. SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1

Lukáš P., Durila M., Jonáš J., Vymazal T. Evaluation of Thromboelastometry in Sepsis in Correlation With Bleeding During Invasive Procedures. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2017 Jan 1. **IF: 2.096.**

Příloha 2

Durila M., Jonáš J., Durilová M., Rygl M., Skřivan J., Vymazal T. Thromboelastometry as an Alternative Method for Coagulation Assessment in Pediatric Patients Undergoing Invasive Procedures: A Pilot Study. European Journal of Pediatric Surgery. 2018 Aug 1. **IF: 1.494.**

Příloha 3

Jonáš J., Durila M., Malošek M., Marešová D., Štulík J., Barna M., Vymazal T. Usefulness of Perioperative Rotational Thrombelastometry During Scoliosis Surgery in Children. Journal of Neurosurgery: Spine. 2020 Jan 24;1-6. **IF: 2,761.**

Příloha 4

Jonáš J., Vymazal T., Brož T., Durila M. Utility of rotational thromboelastometry in total hip replacement revision surgery (case-control study). Medicine. Přijato k tisku dne 6. 11. 2020. **IF: 2,133.**

Příloha 5

Jonáš J., Durila M., Blahýnková M., Vymazal T. Využití rotační tromboelastometrie v perioperační medicíně a její porovnání se standardními koagulačními testy. Anesteziologie a intenzivní medicína. Přijato k tisku dne 2. 10. 2020.

Evaluation of Thromboelastometry in Sepsis in Correlation With Bleeding During Invasive Procedures

Pavel Lukas, MD¹, Miroslav Durila, MD, PhD¹,
Jakub Jonas, MD¹, and Tomas Vymazal, MD, PhD¹

Clinical and Applied
Thrombosis/Hemostasis
2018, Vol. 24(6) 993-997
© The Author(s) 2017
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1076029617731624
journals.sagepub.com/home/cat



Abstract

Prolongation of prothrombin time (PT) is often encountered in patients with sepsis. On the other hand, thromboelastometry as a global coagulation test might yield normal results. The aim of our study was to evaluate whether prolonged PT in the presence of normal thromboelastometry parameters is associated with severe bleeding in patients with sepsis undergoing invasive procedures. In patients with sepsis undergoing low-risk bleeding invasive procedures (central venous catheter placement, dialysis catheter insertion, drain insertion, and so on) or high-risk bleeding invasive procedures (surgical tracheostomy, surgical laparotomy, thoracotomy, and so on), coagulation was assessed by thromboelastometry using EXTEM test (test for evaluation of the extrinsic pathway of coagulation, contains activator of extrinsic pathway) and with PT. For period of years 2013 to 2016, we assessed occurrence of severe bleeding during those procedures and 24 hours later in patients with prolonged PT and normal thromboelastometry results. This retrospective study was performed at Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine of Motol University Hospital in Prague. Data from 76 patients with sepsis were analyzed. Median value of international normalized ratio (INR) was 1.59 (min—1.3 and max—2.56), and median value of prothrombin ratio (PR) was 1.5 (min—1.23 and max—2.55) with normal thromboelastometry finding. Despite prolonged INR/PR, no severe bleeding was observed during invasive procedures. Our data show that sepsis may be accompanied by normal thromboelastometry results, despite prolonged values of PT, and invasive procedures were performed without severe bleeding. This approach to coagulation assessment in sepsis may reduce administration of fresh frozen plasma to the patients. The study was registered at ClinicalTrials.gov with assigned number NCT02971111.

Keywords

EXTEM, invasive procedure, prothrombin time, sepsis, thromboelastometry

Introduction

Evaluation of extrinsic coagulation pathway using prothrombin time (PT) with its derived measures of prothrombin ratio (PR) and international normalized ratio (INR) is routinely used for coagulation assessment before invasive procedures in intensive care unit (ICU) patients. Because they do not reflect global coagulation profile (they do not consider effect of platelets and other blood substances), they are being replaced by rotational thromboelastometry (ROTEM) in perioperative assessment of coagulation during liver transplant surgery, general surgery, pediatric surgery, and trauma resuscitation.¹⁻⁴

Thromboelastometry is a method that evaluates coagulation profile of the whole blood (containing platelets, red blood cells, and so on) and takes into account the principle of cell-based model of coagulation where platelets play critical role in coagulation.⁵ This method is increasingly used in monitoring of

coagulation profile mainly in surgical situations, especially in cardiothoracic and other surgeries,^{3,4} but also for coagulation assessment in nonsurgical situation such as obstetric bleeding in pregnant women and patients with sepsis.⁶⁻⁸ Sepsis is often accompanied by normal or hypercoagulable thromboelastometry results, despite prolonged values of INR.^{6,9,10} Additionally, in other medical fields such as hepatology, De Pietri et al used

¹Second Faculty of Medicine, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Charles University, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic, Europe

Corresponding Author:

Miroslav Durila, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University, Motol University Hospital, V Uvalu 84, 15006, Prague, Czech Republic, Europe.
Email: miroslav.durila@fnmotol.cz



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

thromboelastography to assess coagulation profile before invasive procedure in patients with cirrhosis and found normal coagulation profile, despite prolonged INR.¹¹ Thromboelastometry seems to better correlate with clinical situation than standard coagulation tests,³ and it is imperative to look for a coagulation test that would assess coagulation profile in patients with sepsis better than INR. Normal or hypercoagulable thromboelastometry results prevent administration of fresh frozen plasma (FFP) or other clotting factors such as prothrombin complex concentrate (PCC) which would have been administered to the patient to correct pathologic INR in order to prevent severe bleeding. Recently, we have published a small prospective study in ICU patients who had surgical tracheostomy performed without severe bleeding with normal ROTEM results, despite prolonged INR values.¹² We decided to do a retrospective study, where we assessed coagulation profile of patients with sepsis by thromboelastometry and INR/PR in patients undergoing invasive procedures. We also evaluated whether procedures were accompanied by severe bleeding.

Methods

The study was approved by the Ethics Committee for Multi-Centric Clinical Trials of the University Hospital Motol, V Uvalu 84, Prague, on December 7, 2016, with reference no: EK-1555/16. Data were extracted retrospectively from patients hospitalized at our ICU during the period March 2013 to October 2016. Patients with septic shock undergoing low-risk bleeding invasive procedures (central venous catheter placement, dialysis catheter insertion, drain insertion, and so on) or high-risk bleeding invasive procedures (surgical tracheostomy, surgical laparotomy, thoracotomy, and so on) were included in the study. Coagulation was assessed by thromboelastometry using EXTEM test (test for evaluation of the extrinsic pathway of coagulation, contains activator of extrinsic pathway) and with PT using INR. Septic shock was defined using the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) of Singer et al, where patients with septic shock can be clinically identified by a vasopressor requirement to maintain a mean arterial pressure of 65 mm Hg or greater and serum lactate level >2 mmol/L (>18 mg/dL) in the absence of hypovolemia.¹³ Patients with septic shock who underwent invasive procedures with prolonged value of INR ≥ 1.3 (normal range 0.8–1.2) and normal EXTEM results were included in the study, and the presence of severe bleeding was evaluated. We also evaluated coagulation status and the presence of disseminated intravascular coagulation (DIC) using International Society of Thrombosis and Haemostasis score (ISTH score), and patients were classified as having or not having overt or non-overt DIC.¹⁴ This included platelet count (platelet count $>100/\text{nL} = 0$; $<100/\text{nL} = 1$; and $<50/\text{nL} = 2$), prolonged PT (PT <3 seconds = 0; >3 but <6 seconds = 1; >6 seconds = 2), fibrinogen level (>1.0 g/L = 0; <1.0 g/L = 1), and D-dimer level (no increase = 0; moderate increase = 2; and strong increase = 3). If the ISTH score was calculated as 5 or more, it would be

compatible with overt DIC. If the score was <5 , it would be suggestive (not affirmative) for nonovert DIC.

Exclusion Criteria

Patients taking antiplatelet drugs or anticoagulant therapy (heparin, vitamin K antagonists, and so on) and patients with cirrhosis were excluded.

The following EXTEM parameters were evaluated: coagulation time (CT), time from the start of the sample run to the first detectable clot formation (amplitude = 2 mm); clot formation time (CFT), time from CT to the clot amplitude of 20 mm (to specify the kinetics of the clot development); α angle, angle between the trace and the x-axis; maximum clot firmness (MCF); and Lysis Index (LI30 and LI60), percentage of fibrinolysis at 30 and 60 minutes after CT. Bleeding was assessed during the procedure and postoperatively for up to 24 hours. The following 3 conditions were considered as severe bleeding: (1) surgeon performing procedure assessed the bleeding as major—nonstandard, (2) surgical revision was necessary to stop the bleeding, or (3) decrease in hemoglobin levels during 24-hour postoperative period by more than 10 g/L because of bleeding.

Analysis of PT was done by the ACL TOP 700 Automated Haemostasis Testing System manufactured by Instrumentation Laboratory, Bedford, Massachusetts. Reagents were provided by the device manufacturer (PT–PT RecombiPlas-tin, Bedford, Massachusetts). For thromboelastometry, EXTEM test was used (TEM International GmbH delta, Munich, Germany; test containing tissue factor for activation of extrinsic pathway of coagulation).

Statistical Analysis

For data analysis, GraphPad Prism 6.0 statistics program was used. Descriptive statistics was used to determine median, minimal, and maximal values of INR/PR and EXTEM parameters CT, CFT, α angle, MCF, LI30, and LI60 (data were not normally distributed according to the D'Agostino & Pearson omnibus normality test).

Results

Seventy-six patients were included in our study, and there was no severe bleeding in any of the patient with normal thromboelastometry results, despite prolonged values of INR/PR, neither during the procedure nor postoperatively for up to 24 hours. No fresh frozen plasma or other clotting factors such as PCC were administered before intervention to correct INR before the procedure. Types of invasive procedures performed are specified in Table 1, and characteristics of the patients and the source of infection are described in Table 2. Median value of INR was 1.59 (min—1.3 and max—2.56), median value of PR was 1.5 (min—1.23 and max—2.55), and median value of DIC score was calculated as 4 (min—1 and max—6). All these parameters are described

Table 1. Characteristics of Invasive Procedures.

Type of Low-Risk Bleeding Invasive Procedure	n	Type of High-Risk Bleeding Invasive Procedure	n
central venous and arterial catheter insertion	26	Surgical tracheostomy	12
Dialysis catheter insertion	7	Surgical laparotomy	12
Abdominal and thoracic drain insertion	14	surgical thoracotomy	3
Lumbar puncture	1	Total number	76
Percutaneous endoscopic gastrostomy	1		

Table 2. Characteristics of the Study Population.

Age, years, median, min-max	64, 24-89
Sex, men/women	43/33
SOFA score, median, min-max	9.75, 4-17
Source of infection	
Lungs (pneumonia)	13
Mediastinum (mediastinitis)	12
Abdomen (peritonitis, cholangitis, cholecystitis, and pancreatitis)	38
Spine (spondylodiscitis)	2
Hip (coxitis)	2
Knee (gonitis)	1
Leg gangrene	5
Central nervous system (meningitis)	1
Unknown	2

Abbreviations: max, maximum; Min, minimum; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment Score.

together with other coagulation and thromboelastometry parameters in Table 3.

Discussion

In our group of 76 patients with sepsis who had normal values of EXTEM, despite prolonged INR/PR invasive procedures were performed without severe bleeding. Also, Müller and Li in their studies^{15,16} describe that patients with sepsis did not bleed during invasive procedures, despite prolonged values of INR. This phenomenon may be explained by the fact that whole blood has different coagulation profile than pure plasma (when measuring INR/PR) and that blood cells such as platelets play critical role in coagulation as described in the cell-based model of coagulation.⁵ Li et al described similar finding and detected isolated decreased level of FVII¹⁶ prolonging only INR in patients with acute appendicitis, while thromboelastometric results were normal. In the current study, findings are also similar to a randomized controlled trial published by De Pietri et al who showed that invasive procedures can be done without severe bleeding in patients with cirrhosis and INR >1.8.¹¹

Table 3. Values of Laboratory Coagulation Parameters, DIC Score, and EXTEM (Rotational Thromboelastometry) Parameters.^a

	Median	Min-Max
Coagulation parameter		
INR	1.59	1.3-2.56
PR	1.5	1.23-2.55
PT, seconds	17	13-32
Platelets, $\times 1000/\mu\text{L}$	259	32-893
Fibrinogen, g/L	4.93	1.42-8.9
D-dimers, ng/mL	1782	240-15 000
ISTH DIC score	4	1-6
EXTEM parameter		
CT, seconds	62	30-79
CFT, seconds	66	28-153
α angle, °	77	65-85
MCF, mm	70	51-97
LI30, %	99	97-100
LI60, %	95	89-100

Abbreviations: INR, international normalized ratio; PR, prothrombin ratio; PT, prothrombin time; ISTH DIC score, International Society on Thrombosis and Haemostasis Disseminated Intravascular Coagulation; CT, coagulation time, time from the start of the sample run to the first detectable clot formation (amplitude ≥ 2 mm); CFT, clot formation time, time from CT to the clot amplitude of 20 mm (to specify the kinetics of the clot development); α angle, angle between the trace and the x-axis; MCF, maximum clot firmness; LI30 and LI60, Lysis Index at time 30 and 60 minutes after CT; min-max, minimal value-maximal value.

^aNormal values of EXTEM parameters: CT 38-79 seconds, CFT 34-159 seconds, α angle 63-83°, MCF 50-72 mm, LI 30 94%-100%, LI 60 85%-100%.

The coagulation system is commonly activated in sepsis as a result of cross-reactions with inflammatory system.¹⁷ Daudel et al in his study proved it by measuring low level of factor VII (FVII) and factor II (FII) which explained prolonged PT and APTT value. However, fibrinogen was increased with normal values of factor V (FV), factor X (FX), and platelet count which explained normal results of ROTEM giving complex information of whole blood coagulation.¹⁸ Similarly, Collins et al found a patient with sepsis with low levels of FII, FV, FVII, FX, FXI, FXII, antithrombin, and protein C, while FVIII and fibrinogen level was increased together with MCF of low-dose-tissue factor activated ROTEM (LD-TFA ROTEM).¹⁹ He also described prolonged CT of LD-TFA ROTEM and concluded that initiation phase may be delayed but once initiated clot formation is normal or increased. It means that coagulation in sepsis is not constant and can change in the time dynamically. This phenomenon may be responsible for the fact that even thromboelastometry results can be influenced by many factors, and results of different studies are not consistent. Therefore, according to Levi et al, only in cardiac surgery field there is an adequate evidence to show that use of thromboelastography leads to better clinical outcomes, such as reduction in bleeding-related morbidity and mortality and cost-effectiveness, and he says that more research is required in other areas.²⁰

In our group of patients with sepsis, median DIC score was calculated as 4 (Table 3), which indicates that these patients might have been going through nonovert DIC. Despite maximum calculated score of 6, which would mean the presence

of overt DIC, no increased bleeding was observed in any patient, thus disapproving the presence of overt DIC. Whether detected coagulopathy in our patients was result of increased consumption or decreased production of coagulation factors is not clear. However, sepsis coagulopathy is often described as very complex, both by standard coagulations tests and by thromboelastometry, which is accompanied with hypercoagulation status at the beginning, leading to consumption of coagulation factors and subsequently to hypocoagulation status characterized by diffuse bleeding.²¹⁻²³ Referring to the mentioned article, we believe that our patients were somewhere at the beginning of sepsis coagulopathy process accompanied by nonovert DIC. In those cases, thromboelastometry seemed to be helpful in assessment of sepsis coagulopathy before invasive procedures and if normal, procedures were performed without increased bleeding.

In the current study, thromboelastometry EXTEM test was preferably analyzed in this study because extrinsic pathway of coagulation plays the most critical role in coagulation in vivo as Mackman et al²⁴ have documented in their article, and it is critical for clotting based on the cell-based model of coagulation.⁵ Our results indirectly support this statement, as there was no severe bleeding recorded in all procedures when EXTEM finding was normal. In addition, EXTEM test was also used by Hagemo in patients with trauma, and he found it to be a valid marker of acute traumatic coagulopathy.²⁵

Using thromboelastometry for evaluation of coagulation in patients with sepsis before interventions also prevented transfusion of FFP or PCC which would have been administered to the patient to correct pathologic INR/PR, and procedures could have been done without delay. As it is well known that unnecessary administration of FFP may lead to many complications and is even associated with higher mortality,²⁶ we believe that thromboelastometry may be the more appropriate test for coagulation assessment than INR/PR in patients with sepsis undergoing invasive procedures.

The limitation of the study is that it only describes a cohort of patients with normal thromboelastometry results and prolonged values of INR/PR. There were no data found describing the case of abnormal thromboelastometry results and performed invasive procedure. The most probable reason is that no doctor would put the patient to such risk of bleeding complication. Nevertheless, we believe that these findings will be helpful for clinicians in the assessment and management of septic coagulopathy in daily practice.

Conclusions

In conclusion, our data describe that sepsis may be accompanied by normal thromboelastometry results, despite prolonged values of INR/PR. When EXTEM results were within normal range, invasive procedures were performed without severe bleeding and without administration of fresh frozen plasma or other clotting factors, despite prolonged value of INR/PR. This approach in coagulation assessment of sepsis (using thromboelastometry) might reduce unnecessary FFP or PCC

administration in daily practice and can shorten the time needed to prepare the patient for an invasive procedure.

Authors' Note

Pavel Lukáš designed the study, conducted the study, collected data, analysed data and prepared the manuscript. Miroslav Durila, designed the study design, conducted the study, collected data, and prepared the manuscript. Jakub Jonáš, collected data and helped to prepare the manuscript. Tomáš Vymazal collected data and helped to prepare the manuscript.

Information about registration at clinicaltrials.gov: <https://register.clinicaltrials.gov/prs/app/action/SelectProtocol?sid=S0006PTL&selectaction=Edit&uid=U0003521&ts=8&cx=52k6lv> Unique Protocol ID: 1318514. ClinicalTrial.gov ID: NCT02971111

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: The project was supported by Grant Agency of Charles University (No. 1318514).

References

1. Mohammed M, Fayed N, Hassanen A, et al. Rotational thromboelastometry and standard coagulation tests for live liver donors. *Clin Transplant*. 2013;27(2):E101-E108.
2. Urwyler N, Theiler L, Hirschberg M, Kleine-Brueggeney M, Colucci G, Greif R. Standard vs. point-of-care measurement of fibrinogen: potential impact on clinical decisions. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(5):550-555.
3. Haas T, Spielmann N, Mauch J, et al. Comparison of thromboelastometry (ROTEM(R)) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth*. 2012;108(1):36-41.
4. Keene DD, Nordmann GR, Woolley T. Rotational thromboelastometry-guided trauma resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(6):605-612.
5. Hoffman M, Monroe DM III. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(6):958-965.
6. Ostrowski SR, Windelov NA, Ibsen M, Haase N, Perner A, Johanson PI. Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: a prospective study. *J Crit Care*. 2013;28(3):317 e311-311.
7. van Rhee-Flach LE, Zweegman S, Boersma F, Lenglet JE, Twisk JW, Bolte AC. A prospective longitudinal study on rotation thromboelastometry in women with uncomplicated pregnancies and postpartum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013;53(1):32-36.
8. de Lange NM, van Rhee-Flach LE, Lance MD, et al. Peripartum reference ranges for ROTEM(R) thromboelastometry. *Br J Anaesth*. 2014;112(5):852-859.
9. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, et al. Thrombelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma*. 2009;67(2):266-275; discussion 275-266.
10. Prakash S, Verghese S, Roxby D, Dixon D, Bihari S, Bersten A. Changes in fibrinolysis and severity of organ failure in sepsis: a

- prospective observational study using point-of-care test-ROTEM. *J Crit Care*. 2015;30(2):264-270.
11. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63(2):566-573.
 12. Durila M, Lukas P, Astravarkhava M, Berousek J, Zabrodsky M, Vymazal T. Tracheostomy in intensive care unit patients can be performed without bleeding complications in case of normal thromboelastometry results (EXTEM CT) despite increased PT-INR: a prospective pilot study. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:89.
 13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
 14. Khalafallah A, Jarvis C, Morse M, et al. Evaluation of the inno-vance d-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravas-cular coagulopathy in different clinical settings. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(1):91-97.
 15. Muller MC, Arbous MS, Spoelstra-de Man AM, et al. Transfusion of fresh-frozen plasma in critically ill patients with a coagulopa-thy before invasive procedures: a randomized clinical trial (CME). *Transfusion*. 2015;55(1):26-35; quiz 25.
 16. Li J, Liu Y, Yin W, et al. Alterations of the preoperative coagula-tion profile in patients with acute appendicitis. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(8):1333-1339.
 17. Zeerleder S, Hack CE, Willemin WA. Disseminated intravascu-lar coagulation in sepsis. *Chest*. 2005;128(4):2864-2875.
 18. Daudel F, Kessler U, Folly H, Lienert JS, Takala J, Jakob SM. Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnorm-alities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2009;13(2):R42.
 19. Collins PW, Macchiavello LI, Lewis SJ, et al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. *Br J Haematol*. 2006;135(2):220-227.
 20. Levi M, Hunt BJ. A critical appraisal of point-of-care coagulation testing in critically ill patients. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):1960-1967.
 21. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(2):227-236.
 22. Lipinska-Gediga M. Coagulopathy in sepsis - a new look at an old problem. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2016;48(5):352-359.
 23. Muller MC, Meijers JC, Vroom MB, Juffermans NP. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2014;18(1):R30.
 24. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(8):1687-1693.
 25. Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion require-ments by means of rotational thromboelastometry: an interna-tional prospective validation study. *Crit Care*. 2015;19:97.
 26. Gorlinger K, Saner FH. Prophylactic plasma and platelet transfu-sion in the critically ill patient: just useless and expensive or even harmful? *BMC Anesthesiol*. 2015;15:86.

Thromboelastometry as an Alternative Method for Coagulation Assessment in Pediatric Patients Undergoing Invasive Procedures: A Pilot Study

Miroslav Durila¹ Jakub Jonas¹ Marianna Durilova² Michal Rygl² Jiri Skrivan³ Tomas Vymazal¹

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Motol University Hospital, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

² Department of Pediatric Surgery, Motol University Hospital, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

³ Department of Pediatric ENT, Motol University Hospital, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Address for correspondence Miroslav Durila, PhD, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Motol University Hospital, Second Faculty of Medicine, Charles University, V Uvalu 84, Prague 15006, Czech Republic (e-mail: miroslav.durila@fnmotol.cz).

Eur J Pediatr Surg

Abstracts

Introduction Standard coagulation tests (activated partial thromboplastin time [aPTT] and prothrombin time [PT]) are used for the assessment of coagulation profile in critically ill pediatric patients undergoing invasive interventions such as insertion of central venous catheter, tonsillectomy, laparotomy, etc. However, these tests do not reflect the profile of whole blood coagulation.

Rotational thromboelastometry (ROTEM) as a point of care (POC) viscoelastic test may serve as an alternative method. Due to its ability to assess coagulation profile of the whole blood, it might yield normal results despite prolonged aPTT/PT results. The aim of this study was to find out if there was any severe bleeding during or after invasive procedures if ROTEM test was normal despite prolonged values of aPTT/PT in pediatric patients.

Materials and Methods We retrospectively analyzed data for the years 2015 to 2017 for pediatric patients with prolonged values of aPTT or PT and normal ROTEM tests—internal thromboelastometry (INTEM) (assessing internal pathway of coagulation) and external thromboelastometry (EXTEM) (assessing external pathway of coagulation)—and we looked for severe bleeding during or after invasive procedures.

Results In 26 pediatric patients (children from 2 months to 17 years old), we found that INTEM and EXTEM tests showed normal coagulation despite prolonged values of aPTT ratio with a median of 1.47 (minimum 1.04 and maximum 2.05), international normalized ratio with a median of 1.4 (minimum 0.99 and maximum 2.10), and PT ratio with a median of 1.30 (minimum 0.89 and maximum 2.11). In these patients, no severe bleeding was observed during interventions or postoperatively.

Conclusion Our data support using thromboelastometry method as an alternative coagulation test for the assessment of coagulation profile in pediatric patients undergoing surgical or other invasive procedures, especially using it as a POC test. All invasive procedures in our study were performed without severe bleeding despite prolonged values of PT/aPTT with normal ROTEM results. It seems that ROTEM assessment of coagulation may lead to decreased administration of fresh frozen plasma and shorten time of patient preparation for intervention.

Keywords

- coagulopathy
- pediatric
- prothrombin time
- surgery
- thromboelastometry

received
March 24, 2018
accepted after revision
June 7, 2018

© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667111>.
ISSN 0939-7248.

Introduction

Standard coagulation tests such as activated partial thromboplastin time (aPTT) and prothrombin time (PT) are daily used before invasive procedures to evaluate the coagulation profile of critically ill pediatric patients, especially in cases when it is not possible to obtain anamnesis from parents or patients. However, these tests reflect only time to fibrin formation of plasma and not of the whole blood. Another disadvantage of standard tests is that it takes approximately 45 minutes to get the results, and in case of prolonged times, surgeons often postpone procedures until the patient is prepared for intervention, for example, by administration of fresh frozen plasma. Recently, a new concept of coagulation has been developed which emphasizes the role of platelets in the coagulation process. This “cell-based model” of hemostasis underlines the importance of the whole blood analysis for proper assessment of coagulation in the body.¹ One of the methods evaluating coagulation of the whole blood is rotational thromboelastometry (ROTEM). ROTEM is a viscoelastic method which evaluates the mechanical properties of forming clot in the whole blood during its initiation and propagation phase as well as the strength of coagulum and its fibrinolysis. Currently, studies are emerging about using ROTEM in perioperative management of bleeding not only in adults^{2–4} but also in pediatric patients.^{5–7} ROTEM as a “point of care (POC)” method has also been incorporated in recent European guidelines for management of traumatic and perioperative bleeding.^{8,9} Using ROTEM in perioperative period reduces blood loss, consumption of fresh frozen plasma, and subsequently morbidity and mortality in adult patients.^{10–14} Administration of fresh frozen plasma in patients with prolonged PT preventively prior to invasive procedures has been disputed and studies in critically ill adult patients showed that despite prolonged PT, there was no increased bleeding during invasive procedures.^{15–17} Compared to adult perioperative medicine, studies using ROTEM in perioperative medicine in children are scarce. In our study, we decided to find out if there was any severe bleeding during or after invasive procedures in pediatric patients if ROTEM test was normal despite prolonged values of aPTT/PT.

Materials and Methods

The study was approved by the Ethics Committee for Multi-Centric Clinical Trials of the Motol University Hospital, Prague, Czech Republic, on January 31, 2018, with reference no: EK-76/18. We retrospectively analyzed data for years 2015 to 2017 of pediatric patients who underwent low-risk bleeding invasive procedures (central venous catheter placement, drain insertion, etc.) or high-risk bleeding invasive procedures (surgical tracheostomy, surgical laparotomy, thoracotomy, etc.) and the methodology was analogous to our previous study done in adults patients.¹⁷ Patients with prolonged aPTT represented by aPTT ratio (aPTT-R) or PT represented by international normalized ratio (INR) and PT ratio (PT-R) and with normal ROTEM tests—internal thromboelastometry (INTEM) (assessing internal pathway

of coagulation, contains activator of intrinsic pathway) and external thromboelastometry (EXTEM) (assessing external pathway of coagulation, contains activator of extrinsic pathway)—were included in the study. In case of normal ROTEM results, they were not administered fresh frozen plasma preventively before intervention despite prolonged aPTT or PT. Bleeding was assessed during the procedure and postoperatively for up to 24 hours. The following three conditions were considered as severe bleeding: (1) surgeon performing procedure assessed the bleeding as major—nonstandard, (2) surgical revision was necessary to stop the bleeding, or (3) decrease in hemoglobin levels during the 24-hour postoperative period by more than 10 g/L because of bleeding. The following EXTEM and INTEM parameters were evaluated: coagulation time (CT), time from the start of the sample run to the first detectable clot formation (amplitude = 2 mm); clot formation time (CFT), time from CT to the clot amplitude of 20 mm (to specify the kinetics of the clot development); α angle, angle between the trace and the x-axis; maximum clot firmness (MCF); and maximal lysis (ML), maximal percentage of fibrinolysis.

Analysis of aPTT/PT was done by the ACL TOP 700 Automated Hemostasis Testing System manufactured by Instrumentation Laboratory, Bedford, Massachusetts, United States. For thromboelastometry, EXTEM/INTEM test was used (TEM International GmbH delta, Munich, Germany, test containing tissue factor for activation of extrinsic pathway of coagulation).

Statistical Analysis

For data analysis, GraphPad Prism 6.0 statistics program was used. Descriptive statistics was used to determine median, minimal, and maximal values of aPTT-R, INR/PT-R, and EXTEM/INTEM parameters, including CT, CFT, α angle, MCF, and ML (data were not normally distributed according to the D’Agostino–Pearson omnibus normality test).

Results

Twenty-six pediatric patients (age 2 months to 17 years old) were included in our study with aPTT-R median of 1.47 (minimum 1.04 and maximum 2.05), INR median of 1.4 (minimum 0.99 and maximum 2.10), and PT-R median of 1.30 (minimum 0.89 and maximum 2.11). In all patients, INTEM and EXTEM tests showed normal coagulation profile. No fresh frozen plasma was administered preventively to correct pathologic aPTT-R and PT-R. In all patients, no severe bleeding was observed during interventions or postoperatively for up to 24 hours. Types of procedures are shown in ▶Table 1 and ROTEM results are shown in ▶Table 2.

Discussion

Our data support using whole blood coagulation assessment by thromboelastometry in children undergoing invasive procedures as an alternative method to standard coagulation tests such as PT/aPTT. This is particularly important in situation when urgent surgical intervention is needed and it is not possible to gain medical anamnesis from parents or

Table 1 Characteristics of invasive procedures

Type of invasive procedure			
Explantation of central venous port catheter	3×	Surgical tracheostomy	1×
Insertion of thoracic drain	2×	Ileocecal resection	1×
Ileostomy and colostomy closure	2×	Liver resection	1×
Appendectomy	2×	Hemiooplasty	2×
Fundoplication	1×	Mastoidectomy	2×
Lung resection (wedge)	1×	Tonsillectomy	2×
Nephrectomy	1×	Hemithyroidectomy	1×
Circumcision	1×	Insertion of central venous catheter	2×

children and also in case when information about coagulation profile is not complete or is unclear. Using ROTEM in critically ill patients as POC method shortens the time of patient preparation for procedures and may reduce consumption of fresh frozen plasma. Haas et al compared ROTEM with standard tests and found that PT/aPTT might overestimate the need for coagulation therapy in the perioperative period.¹⁸ Nakayama et al showed that using ROTEM in pediatric cardiac surgery could reduce bleeding and red cell

transfusion in these patients postoperatively.¹⁹ Moreover, Leeper and Gaines speak about ROTEM as a promising assay for pediatric trauma patients allowing for targeted hemostatic resuscitation.²⁰ Müller et al performed a randomized clinical study in critically ill adult patients undergoing invasive procedures who had prolonged INR of 1.5 to 3.0 and found that there was no difference in bleeding complications regardless whether fresh frozen plasma was administered prophylactically or not.¹⁵ Recently, we published results of study done in adult patients which supported the findings of Müller et al and ROTEM seems to be providing more light into this phenomenon and coagulation process of critically ill adult patients.¹⁷ No analogous study was performed in pediatric patients and our findings suggest that the results in the pediatric population might be very similar, but more studies are needed. Fresh frozen plasma is often used in pediatric patients in daily practice to correct prolonged PT/aPTT, although it is well known that prophylactic plasma is not effective in the correction of INR and, even worse, it can be harmful for patients and is associated with increased morbidity and mortality of patients.²¹ In this sense, thromboelastometry seems to be helpful in evaluating coagulation and guiding appropriate therapy. The discrepancy between ROTEM and standard tests may be partially explained by the fact that platelets present in the whole blood play a critical role in coagulation which is not mirrored in PT/aPTT. This phenomenon is well described in new cell-based model of hemostasis.¹ Another explanation could be the finding of Li et al who found that preoperative coagulation profile in patients with systemic inflammatory response leads to consumption of factor VII, which is probably the reason for prolonging of PT.²² Thromboelastometry by assessing whole blood coagulation gives information about complex situation in the coagulum (procoagulant factors, anticoagulant factors) contrary to aPTT/PT.

The limitation of the study might be its retrospective character and relatively small number of patients. However, it is the first study of this character to our knowledge in pediatric patients and may serve as a "pilot study" for future research in this area.

Conclusion

Our data of this study support using thromboelastometry method as an alternative coagulation test for the assessment of coagulation profile in pediatric patients undergoing surgical or other invasive procedures, especially using it as a POC test. All invasive procedures in our study were performed without severe bleeding despite prolonged values of aPTT/PT with normal ROTEM results. It seems that ROTEM assessment of coagulation may lead to decreased administration of fresh frozen plasma and can shorten the time of patient preparation for intervention. However, future studies with higher sample sizes are needed.

Conflict of Interest

None.

Table 2 Values of EXTEM/INTEM (rotational thromboelastometry) parameters

INTEM parameter	Median	Min–Max
CT (s)	192	132–226
CFT (s)	73	44–192
α angle (°)	76	72–81
MCF (mm)	58	42–76
ML (%)	3	0–16
EXTEM parameter	Median	Min–Max
CT (s)	62	30–79
CFT (s)	66	28–153
α angle (°)	77	65–85
MCF (mm)	70	51–97
ML (%)	10	0–23

Abbreviations: CFT, clot formation time, time from CT to the clot amplitude of 20 mm (to specify the kinetics of the clot development); CT, coagulation time, time from the start of the sample run to the first detectable clot formation (amplitude = 2 mm); EXTEM, external thromboelastometry; INTEM, internal thromboelastometry; MCF, maximum clot firmness; ML, Maximal lysis.

Note: CT 38–79 s, CFT 34–159 s, α angle 63°–83°, MCF 50–72 mm, ML 0–15%; INTEM parameters: CT 100–240 s, CFT 30–110 s, α angle 70°–83°, MCF 50–72 mm, ML 0–15%. Normal values of EXTEM parameters: α angle, angle between the trace and the x-axis.

References

- Hoffman M, Monroe DM III. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85(06):958–965
- Spiezia L, Vasques F, Behr A, et al. Perioperative coagulation assessment of patients undergoing major elective orthopedic surgery. *Intern Emerg Med* 2016;11(06):793–801
- Ellenberger C, Garofano N, Barcelos G, Diaper J, Pavlovic G, Licker M. Assessment of haemostasis in patients undergoing emergent neurosurgery by rotational elastometry and standard coagulation tests: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2017; 17(01):146
- Gozdzik W, Adamik B, Wysoczanski G, et al. Preoperative thromboelastometry for the prediction of increased chest tube output in cardiac surgery: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(30):e7669
- Anil H, Kılıç Yildirim G, Harmancı K, et al. Thromboelastogram as a tool to predict hypercoagulability in children with cystic fibrosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24(02):348–352
- Russell RT, Maizlin II, Vogel AM. Viscoelastic monitoring in pediatric trauma: a survey of pediatric trauma society members. *J Surg Res* 2017;214:216–220
- Sangkhatat S, Suwannarat D, Boonpipattanapong T, Sangthong B. Rotational thromboelastometry in the diagnosis of coagulopathy in major pediatric surgical operations. *J Pediatr Surg* 2015; 50(11):2001–2004
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30(06):270–382
- Mohammed M, Fayed N, Hassanen A, et al. Rotational thromboelastometry and standard coagulation tests for live liver donors. *Clin Transplant* 2013;27(02):E101–E108
- Urwiler N, Theiler L, Hirschberg M, Kleine-Brueggeney M, Colucci G, Greif R. Standard vs. point-of-care measurement of fibrinogen: potential impact on clinical decisions. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78(05):550–555
- Keene DD, Nordmann GR, Woolley T. Rotational thromboelastometry-guided trauma resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2013;19 (06):605–612
- Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. *Crit Care* 2015;19:97
- Smart L, Mumtaz K, Scharpf D, et al. Rotational thromboelastometry or conventional coagulation tests in liver transplantation: comparing blood loss, transfusions, and cost. *Ann Hepatol* 2017; 16(06):916–923
- Müller MC, Arbous MS, Spoelstra-de Man AM, et al. Transfusion of fresh-frozen plasma in critically ill patients with a coagulopathy before invasive procedures: a randomized clinical trial (CME). *Transfusion* 2015;55(01):26–35
- De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63(02):566–573
- Lukas P, Durila M, Jonas J, Vymazal T. Evaluation of thromboelastometry in sepsis in correlation with bleeding during invasive procedures. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;1076029617731624
- Haas T, Spielmann N, Mauch J, et al. Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth* 2012;108(01):36–41
- Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015;114(01):91–102
- Leeper CM, Gaines BA. Viscoelastic hemostatic assays in the management of the pediatric trauma patient. *Semin Pediatr Surg* 2017;26(01):8–13
- Görlinger K, Saner FH. Prophylactic plasma and platelet transfusion in the critically ill patient: just useless and expensive or even harmful? *BMC Anesthesiol* 2015;15:86
- Li J, Liu Y, Yin W, et al. Alterations of the preoperative coagulation profile in patients with acute appendicitis. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(08):1333–1339

Usefulness of perioperative rotational thrombelastometry during scoliosis surgery in children

Jakub Jonas, MD,¹ Miroslav Durila, MD, PhD,¹ Martin Malosek, MD,¹ Dagmar Maresova, MD,¹ Jan Stulik, MD, PhD,² Michal Barna, MD,² and Tomas Vymazal, MD, PhD¹

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Second Faculty of Medicine, and ²Centre for Spinal Surgery, First Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

OBJECTIVE Surgical correction of scoliosis in pediatric patients is associated with significant blood loss. Rotational thrombelastometry (ROTEM) might help to decrease the use of blood transfusion products by enabling an early point of care (POC) diagnosis of coagulopathy, thus helping to provide targeted therapy. The aim of this case-control study was to find out whether POC use of ROTEM during scoliosis surgery in children helps to reduce the need for blood transfusion products.

METHODS Data were prospectively analyzed from all patients treated during 2016–2018 who received ROTEM-based therapy during scoliosis surgery. These patients were compared with a group of historical controls treated during 2014–2016 whose scoliosis treatment did not include ROTEM. Perioperative blood loss, consumption of blood transfusion products, and hospital LOS were compared between the groups.

RESULTS A total of 37 patients were analyzed, 22 patients in the non-ROTEM group and 15 patients in the ROTEM group. In the ROTEM group compared with the non-ROTEM group, there was significantly lower perioperative blood loss and administration of packed red blood cell units, no administration of fresh-frozen plasma, and shorter overall hospital LOS ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS ROTEM use during scoliosis surgery in children seems to help to decrease blood loss and the use of blood transfusion products and may also shorten the hospital LOS.

Clinical trial registration no.: NCT03699813 (clinicaltrials.gov).

<https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2019.11.SPINE191137>

KEYWORDS rotational thrombelastometry; scoliosis surgery; blood product management; coagulation testing; pediatric surgery; deformity; diagnostic technique

CORRECTION of scoliosis of the thoracic and lumbar spine in pediatric patients is an extensive surgery that is usually associated with significant blood loss.^{1,5} Treatment of this perioperative blood loss and coagulopathy often includes administration of blood transfusion products such as packed red blood cells (PRBC) and fresh-frozen plasma (FFP). These blood products are usually administered based on the results of laboratory tests or according to the experience of the anesthesiologist. However, the use of FFP and PRBC is associated with numerous health risks.^{11,13}

Prothrombin time and activated partial thromboplastin time are blood plasma tests commonly used to assess the

status of hemocoagulation. However, these tests are very time-consuming, taking about 45 minutes, and therefore are very rarely used for the perioperative assessment of coagulopathy. Moreover, according to the new cell-based model of hemocoagulation,⁷ whole blood seems to be more suitable for assessing blood clotting. Therefore, rotational thrombelastometry (ROTEM) seems to be more suitable for assessing patient hemocoagulation status during the perioperative period. ROTEM is a viscoelastic method that uses a whole-blood sample to assess the initiation and propagation phases of clot formation and clot strength and also provides information about fibrinolysis. As a point of care (POC) method, ROTEM provides the first clinically

ABBREVIATIONS FFP = fresh-frozen plasma; LOS = length of stay; POC = point of care; PRBC = packed red blood cells; ROTEM = rotational thrombelastometry; TXA = tranexamic acid.

SUBMITTED September 19, 2019. **ACCEPTED** November 20, 2019.

INCLUDE WHEN CITING Published online January 24, 2020; DOI: 10.3171/2019.11.SPINE191137.

important results in around 5–10 minutes. Thus, it allows for the rapid diagnosis of coagulopathy and enables adequate targeted therapy.^{3,6,14}

FFP is often used in clinical practice in bleeding patients. At the same time, its use is associated with significant risks, including transfusion-related acute lung injuries, transfusion-associated circulatory overload, allergic and anaphylactic reactions, transmission of infections, hemolytic reactions, febrile nonhemolytic reactions, erythrocyte alloimmunization, prolongation of hospitalization, and the development of postoperative complications with a need for a revision surgery, which may be associated with increased morbidity and mortality.^{11,13} In trauma patients, some studies reported that with each administered FFP transfusion unit, the risks of multiorgan failure (MOF) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) are increased by 2.1% and 2.5%, respectively,¹⁵ and that the administration of FFP outside a massive transfusion protocol (10 or more FFP units administered in 12 hours) increases the incidences of ARDS, MOF, pneumonia, and sepsis 12 times, 6 times, 4 times, and 4 times, respectively.⁸ Therefore, there is a worldwide tendency to avoid the redundant administration of FFP and other transfusion products. It can be presumed that targeted therapy of coagulopathy based on the results of ROTEM might help to avoid a decrease in the administration of blood transfusion products.

In this study, we hypothesized that perioperative use of ROTEM might decrease the intensity of perioperative bleeding and the consumption of blood transfusion products by rapid diagnosis of coagulopathy and subsequent targeted therapy in pediatric patients undergoing scoliosis surgery.

Methods

The study was approved by the Ethics Committee for Multi-Centric Clinical Trial of the Motol University Hospital in Prague, Czech Republic, on February 4, 2015 (reference no. EK-28/15) and was registered at ClinicalTrials.gov (reference no. NCT03699813).

Pediatric patients (younger than 19 years) undergoing primary surgery for the treatment of juvenile or neuromuscular scoliosis were included in the study. Surgery was performed either in a single session by the dorsal approach or in 2 stages—the first stage was a release from the ventral approach, and the second stage was a correction from the dorsal approach. In patients who underwent 2-stage surgery, only data from the second phase of the surgery were included in the study.

Exclusion criteria were refusal of participation by the patient or his/her legal guardians and medical history of coagulation disorder.

The data from the 2 groups of pediatric patients who underwent scoliosis surgery were retrospectively analyzed. In the first group of patients, in whom ROTEM was used perioperatively to diagnose coagulopathy and guide adequate treatment (the ROTEM group), data were collected prospectively during 2016–2018. These patients were then matched with historical controls managed without ROTEM (the non-ROTEM group), who underwent surgery during 2014–2016. Since scoliosis surgery is a complex and spe-

cialized procedure, which has been performed in our institution since 2002, all surgeries were performed by a stable group of experienced surgeons and anesthesiologists.

The aim of the study was to compare the following data between the 2 patient groups: 1) perioperative blood loss during the surgery and the 24-hour period afterward (blood loss in each child was calculated as a percentage of the estimated total blood volume to eliminate any possible error caused by differences in age and body weight between patients); 2) PRBC and FFP units required during the surgery and the 24-hour period afterward (calculated as ml/kg of body weight); and 3) total length of stay (LOS) in the pediatric intensive care unit (PICU) and in the hospital before discharge.

In the ROTEM group, ROTEM (ROTEM delta machine, Tem International GmbH) was used for the evaluation of hemostasis in the operating room as well as in the PICU. The following tests were used: EXTEM (contains recombinant tissue factor, which activates the extrinsic coagulation pathway), INTEM (contains partial thromboplastin, which activates the intrinsic coagulation pathway), FIBTEM (contains cytochalasin D, which inhibits platelet function for the evaluation of the function of fibrinogen), and APTTEM (contains aprotinin, which inhibits fibrinolysis *in vitro*, to confirm suspected fibrinolysis on the EXTEM test).

The following parameters were evaluated in the EXTEM and INTEM assays: 1) clotting time (CT) from the start of measurement until the first fibrin formation detected at an amplitude of 2 mm, which represents the initiation phase of clotting; 2) clotting formation time (CFT) from CT until clot firmness detected at an amplitude of 20 mm, the value that represents fibrin polymerization and clot stabilization with platelets and fibrinogen; 3) alpha angle, the angle between the time axis and the ROTEM curve, which together with CFT represent the propagation phase of clot formation and its kinetics; 4) amplitude (A), the clot firmness in each minute from CT time; A5, A10, and A20 are the amplitudes at 5, 10, and 20 minutes, respectively; 5) maximum clot firmness (MCF); and 6) lysis index (LI), for which LI30 and LI60 represent reductions in the clot firmness in relation to MCF at 30 and 60 minutes from CT. A5, A10, and MCF parameters were evaluated in the FIBTEM assay.

In the ROTEM group all patients were treated on the basis of the results of ROTEM by using the protocol shown in Fig. 1.⁴

In the non-ROTEM group bleeding and suspected coagulopathy management was based on anesthesiologist experience and laboratory coagulation tests, platelet counts, and hemoglobin levels. Transfusion of PRBC and FFP was in a ratio of 1:1, and platelets were administered when platelet counts were below $50\text{--}100 \times 10^9/\text{L}$.

Administration of tranexamic acid (TXA) (15–20 mg/kg), the standard of care in our department since 2014, was used in all patients in both groups at the beginning of the surgery. Another dose of TXA was administered on the basis of the ROTEM protocol.

Statistics

Statistica 13.0 software (TIBCO Software Inc.) was

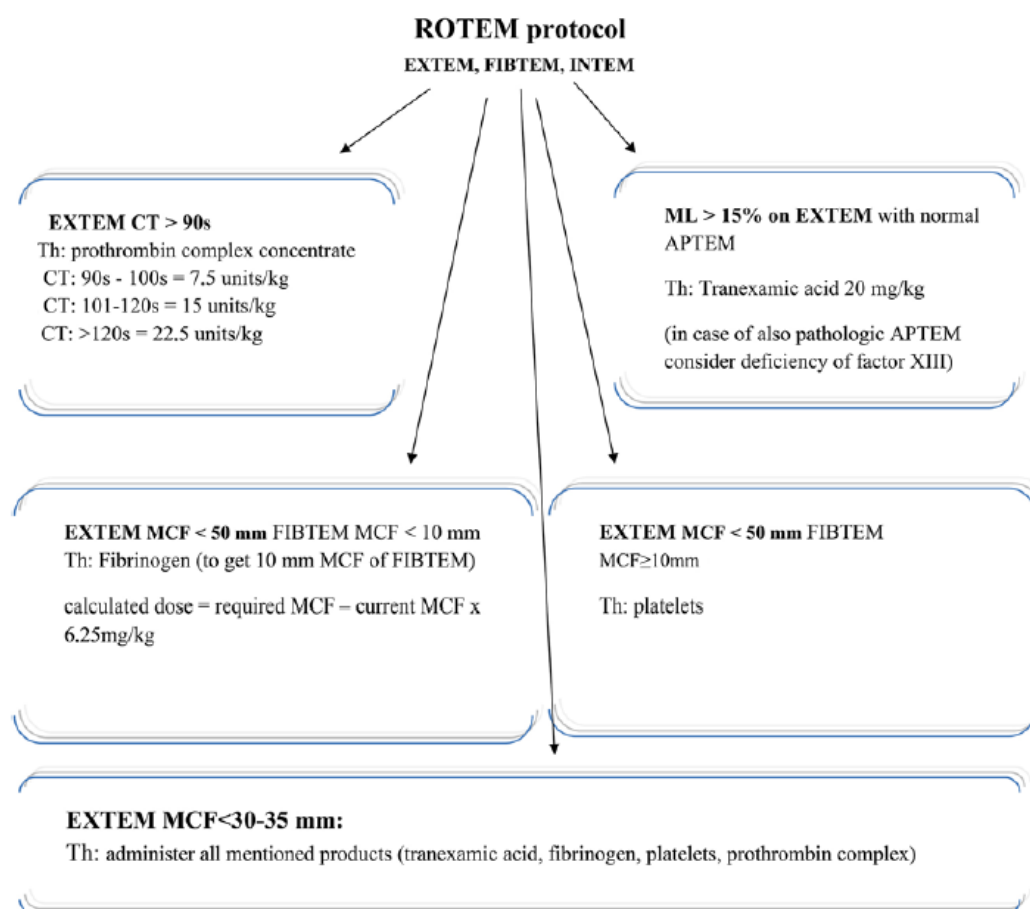


FIG. 1. ROTEM protocol for perioperative bleeding management. In case of normal EXTEM and FIBTEM findings in a bleeding patient, INTEM should also be performed. ML = maximum lysis; s = seconds; Th = therapy. Figure is available in color online only.

used for statistical analyses. A descriptive statistic was used for each variable: count, median or mean value, standard deviation, minimum and maximum values, and lower and upper quartiles. The statistical assessment of the significance of the differences between the compared groups was performed using an unpaired Mann-Whitney U-test. A p value of < 0.05 was considered significant.

Results

Thirty-seven patients were analyzed in this study. Fifteen patients were analyzed in the ROTEM group and 22 patients were analyzed in the non-ROTEM group. The patient and surgery characteristics are presented in Table 1. Neither group statistically differed in age, sex, body weight, duration of the surgery, or number of instrumented spinal segments, and osteotomies were not done in either group. In the ROTEM group, no FFP was administered during the whole perioperative period and LOS was also shorter in the PICU as well as in the hospital (p < 0.05, Table 2).

Blood loss was significantly lower during surgery and

the 24-hour period after surgery in the ROTEM group (Fig. 2). The consumption of PRBC was also lower in the ROTEM group, and the difference was statistically significant during the 24-hour period after surgery and in overall PRBC consumption (Fig. 3). No plasma derivatives (fibrinogen, prothrombin complex concentrate) and no platelets were used in either group. There were no patient deaths or severe complications requiring surgical revision during the study.

Discussion

The results of our study suggest that the use of ROTEM has a place in the perioperative period, especially in extensive surgical procedures such as scoliosis surgery in pediatric patients. It seems that by rapid diagnosis of coagulopathy, which enables targeted therapy, the use of ROTEM-guided blood product administration may lead to reductions in perioperative blood loss and the need for blood transfusion products. Our results are similar to those reported by Guan et al., who performed a similar study in adult patients undergoing surgery for thoracolumbar

TABLE 1. Characteristics of patients and surgery

	Non-ROTEM	ROTEM	p Value
No. of patients	22	15	
Sex			>0.05
Male	5 (23%)	4 (27%)	
Female	17 (77%)	11 (73%)	
Age, yrs	14.4 ± 2.3	16.3 ± 3.5	>0.05
Body weight, kg	53.6 ± 11.7	64.5 ± 17.4	>0.05
Lenke subtype, %			
1	50%	61%	
2	17%	8%	
3	0%	15%	
5	28%	8%	
6	5%	8%	
Preoperative Cobb angle, °	53.8 ± 12.4	53.8 ± 10.6	>0.05
Surgery duration, mins	212.4 ± 82.9	226.6 ± 55.4	>0.05
Instrumented spinal segments, n	10.3 ± 2.4	10.3 ± 2.2	>0.05

Values are expressed as number of patients (%) unless otherwise indicated. Mean values are presented ± SD.

deformity and found that the data provided by ROTEM analysis helped to decreased total blood product consumption during overall hospitalization.⁵ In addition, studies of the use of ROTEM-guided blood product administration reported by Buell et al. and Naik et al. show that ROTEM-based management of perioperative bleeding and coagulopathy reduces perioperative blood loss and use of FFP and PRBC.^{2,9} On the other hand, these authors reported higher consumption of cryoprecipitate. Thus, ROTEM seems to help in early identification of coagulopathy, especially low levels of fibrinogen, which is associated with increased blood loss. There are limited available data regarding the use of ROTEM in pediatric spine surgery, and this study might serve as a pilot study for other researchers and clinicians.

The mechanisms of coagulopathy in scoliosis surgery have not been satisfactorily clarified, as suggested by Bosh et al. Dilution of coagulation factors and platelets by fluid infusions and the development of fibrinolytic processes leading to consumption of coagulation factors may play roles in the development of coagulopathy. At the same time, Bosh et al. have shown that due to a stress response to the surgery, patients tend to go into a hypercoagulable state that compensates for the consumption of coagulation factors; thus, in the end there is no failure of hemocoagulation.¹ This response could explain the normal ROTEM results in the ROTEM group, in which therefore no administration of coagulation factors was needed, including FFP.

In addition to the abovementioned side effects of blood products, the extensive use of FFP is also associated with undesirable hemodilution, leading to thrombocytopenia and decreased hematocrit that result in increased hemo-

TABLE 2. Differences between the non-ROTEM and ROTEM groups

	Non-ROTEM	ROTEM	p Value
FFP consumption, ml/kg			
Surgery	9.6 ± 6.8	0	<0.001
24 hr	11.1 ± 7.0	0	<0.001
LOS, days			
PICU	1.6 ± 0.7	1.1 ± 0.4	<0.05
Hospital	11.7 ± 3.7	8.6 ± 2.5	<0.05

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. Boldface type indicates statistical significance.

coagulation, bleeding, and need for PRBC administration.³ These adverse effects of FFP administration may be associated with worse patient outcomes, with increased morbidity and hospital LOS, as reported by Purvis et al.¹² These factors might explain the results in the non-ROTEM group in the our study, including increased blood loss and consumption of PRBC and FFP and longer PICU and hospital LOS.

Similar results, such as reduced blood loss and PRBC consumption and the shortening of LOS in the ICU, were also observed by Nakayama et al. in their study of the use of the ROTEM method in pediatric cardiac surgery.¹⁰ However, there are limited data for ROTEM use in other pediatric surgical fields, and we hope that this pilot study will help other authors to perform clinical studies on the same topic.

Study Limitations

Limitations of the study include its retrospective nature and small number of patients. However, data describing the use of ROTEM in the perioperative period in spine surgery are limited, especially in children. That is why this study may serve as a pilot study and may help other researchers and clinicians to perform similar studies to support these data. Despite the relatively small number of patients, it was possible to get statistically and clinically significant results that are important for clinical practice. Moreover, similar results have already been observed in adult patients with comparable study group sizes (15 patients in the ROTEM group and 15 patients in the non-ROTEM group).⁵

Other limitations may be that TXA was administered to all patients in both the ROTEM and non-ROTEM groups, as it is standard for our department. On the other hand, regarding this point we can assess both groups as being homogenous.

Conclusions

Our data support using ROTEM as a POC method for perioperative use in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. The fast results provided by ROTEM help anesthesiologists to administer targeted therapy and prevent the administering of redundant coagulation factor products, including FFP. Rapid diagnosis and subsequent treatment of coagulopathy may also help to decrease peri-

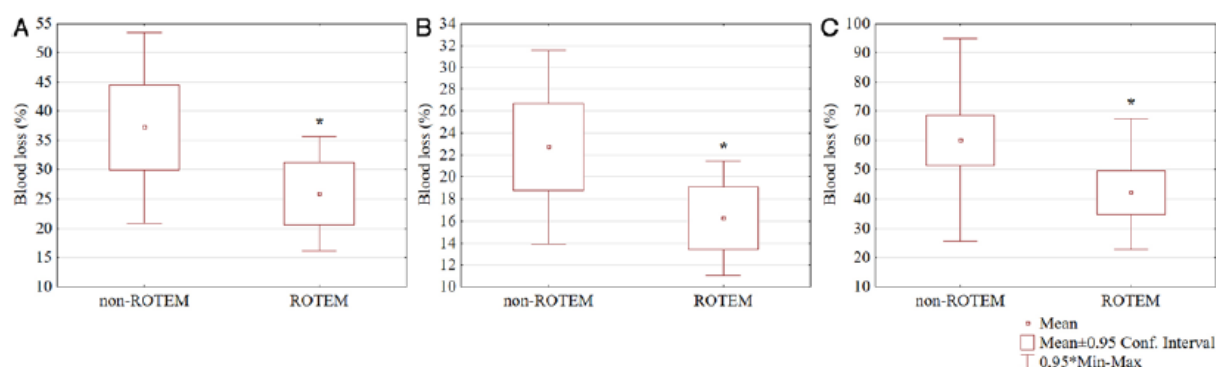


FIG. 2. Blood loss (% of estimated total blood volume) during surgery (A), the 24-hour period after surgery (B), and overall (C). * $p < 0.05$. Figure is available in color online only.

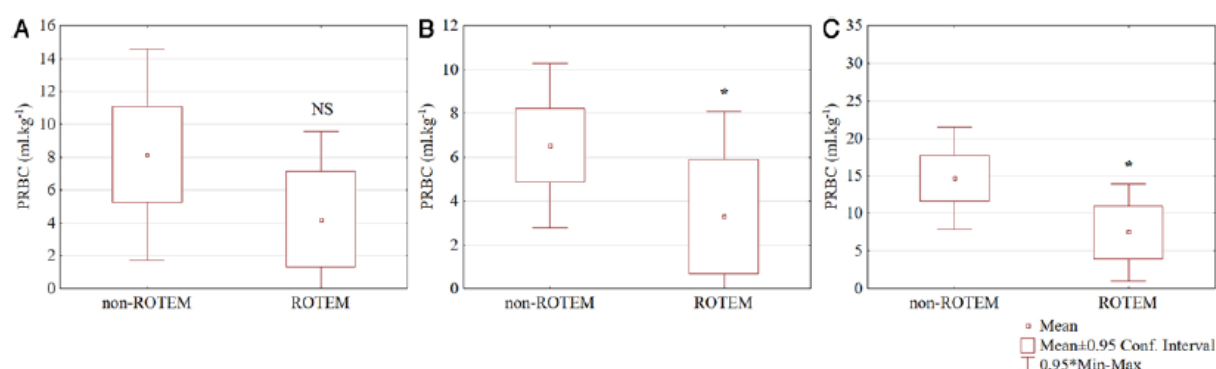


FIG. 3. PRBC consumption (ml/kg body weight) during surgery (A), the 24-hour period after surgery (B), and overall (C). * $p < 0.05$. NS = nonsignificant. Figure is available in color online only.

operative blood loss and the consumption of PRBC and FFP, which seem to be associated with shorter PICU and hospital LOS.

Acknowledgments

We thank Jackson Jones for language correction of the text. This study was supported by the Ministry of Health, Czech Republic—Conceptual Development of Research Organization, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic (no. 00064203).

References

- Bosch P, Kenkre TS, Londino JA, Cassara A, Yang C, Waters JH: Coagulation profile of patients with adolescent idiopathic scoliosis undergoing posterior spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am* 98:e88, 2016
- Buell TJ, Taylor DG, Chen CJ, Dunn LK, Mullin JP, Mazur MD, et al: Rotational thromboelastometry-guided transfusion during lumbar pedicle subtraction osteotomy for adult spinal deformity: preliminary findings from a matched cohort study. *Neurosurg Focus* 46(4):E17, 2019
- Deng Q, Hao F, Wang Y, Guo C: Rotation thromboelastometry (ROTEM) enables improved outcomes in the pediatric trauma population. *J Int Med Res* 46:5195–5204, 2018
- Durila M, Malošek M: Rotational thromboelastometry along with thromboelastography plays a critical role in the management of traumatic bleeding. *Am J Emerg Med* 32:288.e1–288.e3, 2014
- Guan J, Cole CD, Schmidt MH, Dailey AT: Utility of intraoperative rotational thromboelastometry in thoracolumbar deformity surgery. *J Neurosurg Spine* 27:528–533, 2017
- Haas T, Spielmann N, Mauch J, Madjdipour C, Speer O, Schmugge M, et al: Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth* 108:36–41, 2012
- Hoffman M, Monroe DM III: A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 85:958–965, 2001
- Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackburne LH, Holcomb JB, Teixeira PG, et al: Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg* 210:957–965, 2010
- Naik BI, Pajewski TN, Bogdonoff DI, Zuo Z, Clark P, Terkawi AS, et al: Rotational thromboelastometry-guided blood product management in major spine surgery. *J Neurosurg Spine* 23:239–249, 2015
- Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, Sessler DI, Maeda S, Iida J, et al: Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth* 114:91–102, 2015
- Pandey S, Vyas GN: Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion* 52 (Suppl 1):65S–79S, 2012
- Purvis TE, Goodwin CR, De la Garza-Ramos R, Ahmed

- AK, Lafage V, Neuman BJ, et al: Effect of liberal blood transfusion on clinical outcomes and cost in spine surgery patients. *Spine J* 17:1255–1263, 2017
13. Seicean A, Alan N, Seicean S, Neuhauser D, Weil RJ: The effect of blood transfusion on short-term, perioperative outcomes in elective spine surgery. *J Clin Neurosci* 21:1579–1585, 2014
 14. Sharp G, Young CJ: Point-of-care viscoelastic assay devices (rotational thromboelastometry and thromboelastography): a primer for surgeons. *ANZ J Surg* 89:291–295, 2019
 15. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, et al: Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 67:221–230, 2009

Disclosures

The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.

Author Contributions

Conception and design: Durila, Jonas, Vymazal. Acquisition of data: Durila, Jonas, Malosek, Maresova, Vymazal. Analysis and interpretation of data: Jonas. Drafting the article: Durila, Jonas, Vymazal. Critically revising the article: Stulik, Barna. Statistical analysis: Jonas. Administrative/technical/material support: Malosek, Maresova, Stulik, Barna.

Correspondence

Miroslav Durila: Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic. miroslav.durila@fnmotol.cz.

Utility of rotational thromboelastometry in total hip replacement revision surgery (case-control study)

AQ1 J. Jonas, MD, Vymazal Tomas, MD, PhD*, T. Broz, MD, Miroslav Durila, MD, PhD

Abstract

Total hip replacement revision surgery is accompanied by significant blood loss. Using rotational thromboelastometry (ROTEM) perioperatively to diagnose coagulopathy may help to provide rapid aimed therapy and thus decrease blood loss and the consumption of transfusion products. The aim of this case-control study was to find out whether point of care using of ROTEM may reduce blood loss and the consumption of blood transfusion products in hip replacement revision surgery.

Data were prospectively collected from patients who underwent hip replacement revision surgery in the period 2017 to 2018 when the management of bleeding and coagulopathy was based on the results of ROTEM. Data were compared with a group of historical controls for the period 2015 to 2016 when bleeding and coagulopathy management was not based on ROTEM results. The consumption of blood transfusion products and perioperative blood loss were compared between the groups.

The total number of analyzed patients was 90. Forty five patients were analyzed in the ROTEM group and the same number of patients were analyzed in the non-ROTEM group. Significantly decreased perioperative consumption of fresh frozen plasma and packed red blood cells was found in the ROTEM, as well as decreased perioperative blood loss comparing to non-ROTEM group. All data were statistically different with $P < .05$.

Perioperative management of bleeding and coagulopathy based on the results of ROTEM during hip replacement revision surgery seems to help to decrease perioperative blood loss and the consumption of blood transfusion products, especially fresh frozen plasma.

Abbreviations: CFT = clot formation time, CT = clotting time, FFP = fresh frozen plasma, IQR = interquartile range, MCF = maximum clot firmness, POC = point of care, PRBC = packed red blood cells, ROTEM = rotational thromboelastometry.

Keywords: fresh frozen plasma, haemostasis management, perioperative bleeding, rotational thromboelastometry, total hip replacement revision surgery

1. Introduction

AQ5 Major hip surgery such as total hip replacement revision surgery is usually associated with significant blood loss and a need for

allogenic transfusions.^[1] Perioperative haemostasis management is often provided empirically by administering blood transfusion products i.e., packed red blood cells (PRBC) and fresh frozen plasma (FFP), which may be associated with numerous risks, especially in the case of FFP.^[2–4]

Standard coagulation tests such as prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) are plasma tests commonly used to assess the haemocoagulation status. The results of these methods are usually not available within 45 minutes of blood sampling, which is not practical for perioperative use. Moreover, according to the cell-based model of haemocoagulation,^[5] a whole blood sample seems to be more suitable for haemocoagulation status assessment. Thus, rotational thromboelastometry (ROTEM) could be the method of choice for assessing blood clotting in the perioperative period.

ROTEM is a viscoelastic method used for assessing the haemocoagulation status by evaluating the mechanical properties of clots in a whole blood sample. In contrast to the conventional tests (PT, aPTT) that measure the time until the generation of the first fibrin fibres in the blood plasma, ROTEM also evaluates the effect of blood cells (platelets, erythrocytes) on haemocoagulation. Moreover, ROTEM provides valuable information about fibrinolysis. ROTEM can be used as a point of care method (POC) and because its clinically important results are available within 5 to 10 minutes, this method seems to be suitable for perioperative use and enables a rapid diagnosis of coagulopathy and the subsequent aimed therapy.^[6,7] The use of viscoelastic methods such as POC tests is also recommended in current

Editor: Tomasz Czarnik.

This study was supported by the Ministry of Health, Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic (No. 00064203) and partially by CSL Behring. The sponsor was not involved in data collection, processing or the presentation of results.

AQ4 The authors proclaim that they do not have any conflict of interest.

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are not publicly available, but are available from the corresponding author on reasonable request.

AQ2 Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital.

* Correspondence: Vymazal Tomas, Department of Anaesthesiology and Intensive

AQ3 Care Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, V Uvalu 84, 150 06 Prague 5, Czech Republic (e-mail: tomas.vymazal@fnmotol.cz).

Copyright © 2020 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: Jonas J, Tomas V, Broz T, Durila M. Utility of rotational thromboelastometry in total hip replacement revision surgery (case-control study). *Medicine* 2020;Vol(No)e23553.

Received: 2 March 2020 / Received in final form: 17 July 2020 / Accepted: 6 November 2020

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000023553>

European guidelines for the treatment of traumatic bleeding with Grade 1C.^[8]

FFP is frequently either used in the perioperative period empirically or to correct laboratory coagulopathy of prolonged PT/aPTT. However, this approach does not seem to decrease perioperative blood loss.^[9–11] Moreover, the use of FFP may be associated with significant health risks such as TRALI – transfusion related acute lung injury, TACO – transfusion-associated circulatory overload, haemolytic reactions, febrile non-haemolytic reactions, allergic and anaphylactic reactions, erythrocyte alloimmunization, prolonged hospital stays, postoperative complications including wound infections and a need for revision surgery. Even more, the use of FFP may be associated with increased morbidity and mortality in patients.^[2,3,12,13] A study investigating the development of multiple organ failure (MOF) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) in trauma patients describes an increased risk of MOF and ARDS by 2.1% and 2.5%, respectively, with each administered FFP unit.^[3] Another study investigating the use of FFP in trauma patients who do not require massive transfusions (using 10 or more PRBC units with FFP units in a 1:1 ratio in 12 hours), indicates that the incidence of MOF, ARDS, pneumonia and sepsis is increased 12 times, 6 times, 4 times and 4 times, respectively, when patients receive more than 6 FFP units.^[12] A study investigating the risk of postoperative infections after cardiovascular surgery reveals the correlation between the transfusion rate and the incidence of sepsis and superficial and deep sternal wound infections.^[13]

The aim of this study was to find out whether perioperative management of bleeding and coagulopathy based on the results of ROTEM in total hip replacement revision surgery may be associated with decreased blood loss as well as decreased consumption of FFP and PRBC compared to an approach not based on ROTEM results.

2. Methods

The study was approved by the Ethics Committee for Multi-Centric Clinical Trials of the Motol University Hospital in Prague, Czech Republic on 4th February 2015, Ref. No. EK-28/15.

Data from adult patients who underwent total hip replacement revision surgery for instability or the mechanical loosening of primary total hip arthroplasty from 2015 to 2018 were analyzed in this study. In the first group (the ROTEM group), where the management of perioperative bleeding and coagulopathy was based on the results of POC ROTEM, data were collected prospectively. These patients were then matched with historical controls and managed without the use of ROTEM (the non-ROTEM group).

The aim of this study was to compare the total FFP and PRBC consumption as well as blood loss during surgery and 24 hours after surgery in the 2 aforementioned groups of patients.

Rotational thromboelastometry was used as the POC test for the evaluation of perioperative haemostasis (ROTEM delta machine, Tem International GbmH, Germany). Coagulation profile in each patient was assessed by ROTEM before surgery, then repeatedly after blood loss of 10% to 15% (500–750 ml) of calculated blood volume during surgery and at the end of surgery. Practically, ROTEM tests were performed 3 times during surgery. The following tests of ROTEM were performed and evaluated: EXTEM (contains recombinant tissue factor activating extrinsic coagulation pathway), INTEM (contains partial

thromboplastin activating intrinsic coagulation pathway), and FIBTEM (contains cytochalasin D inhibiting platelets function; it evaluates the level of functional fibrinogen). HemoCue point of care devices were used in this study for the perioperative measurement of haemoglobin levels (HemoCue AB, Ängelholm, Sweden).

The following parameters were evaluated in EXTEM and INTEM assays: CT (clotting time; time from the start of measurement until the first fibrin formation is detected in an amplitude of 2 mm; represents the initiation phase of clotting), CFT (clotting formation time; the time from CT until the clot firmness is 20 mm; represents fibrin polymerization and clot stabilization with platelets and fibrinogen), the alpha angle (the angle between the time axis and the ROTEM curve; along with CFT it represents the propagation phase of clot formation and its kinetics), A5, A10, and A20 (amplitude in the 5th, 10th, and 20th minutes; represents clot firmness in each minute from CT time), MCF (maximum clot firmness), LI30 and LI60 (lysis index; represents a reduction in the clot firmness in relation to MCF in the 30th and 60th minutes from CT time). A5, A10, and MCF parameters were evaluated in the FIBTEM assay.

The first clinically important information is available within 5 to 10 minutes after the beginning of a ROTEM examination. This includes parameters such as A5_{EXTEM}, A10_{EXTEM}, A5_{FIBTEM}, and A10_{FIBTEM}, which have strong and linear correlation with MCF_{EXTEM} and MCF_{FIBTEM} parameters and are thus very useful in rapid diagnoses and therapy of coagulopathy.^[14,15]

In the ROTEM group, a specialized protocol was used to guide coagulation therapy and it is schematically shown in Figure 1. This protocol was made on the base of ROTEM pioneers articles such as Görlinger and Schöchl, who used very similar protocol in management of bleeding during liver surgery and in traumatic bleeding.^[14,15] In the non-ROTEM group, the transfusion of FFP was indicated together with PRBC in a 1:1–1:1.5 ratio.

2.1. Statistics

The GraphPad Prism 8 statistical program was used for the statistical analysis of the data. Because data did not follow a normal distribution, statistical assessment of the significance of differences between the compared groups was performed using the nonparametric unpaired Mann–Whitney test. Median with interquartile range was evaluated (IQR). A *P* value of <.05 was considered statistically significant.

3. Results

A total of 90 patients were analyzed in this study; 45 patients in the non-ROTEM group and 45 in the ROTEM group. The characteristics of the subjects are shown in Table 1. Both groups do not differ in age, gender or body weight.

Figure 2 shows blood loss during the perioperative period. There was significant decrease of blood loss in ROTEM group comparing to non-ROTEM group in all phases of perioperative period namely during surgery with *P* < .01, during 24 hours after surgery with *P* < .05 and in total perioperative blood loss with *P* < .01.

The haemoglobin concentration preoperatively and postoperatively, including the difference between these values, is shown in Table 2.

Perioperative FFP consumption is shown in Table 3. There was significant decreased consumption of FFP in ROTEM group

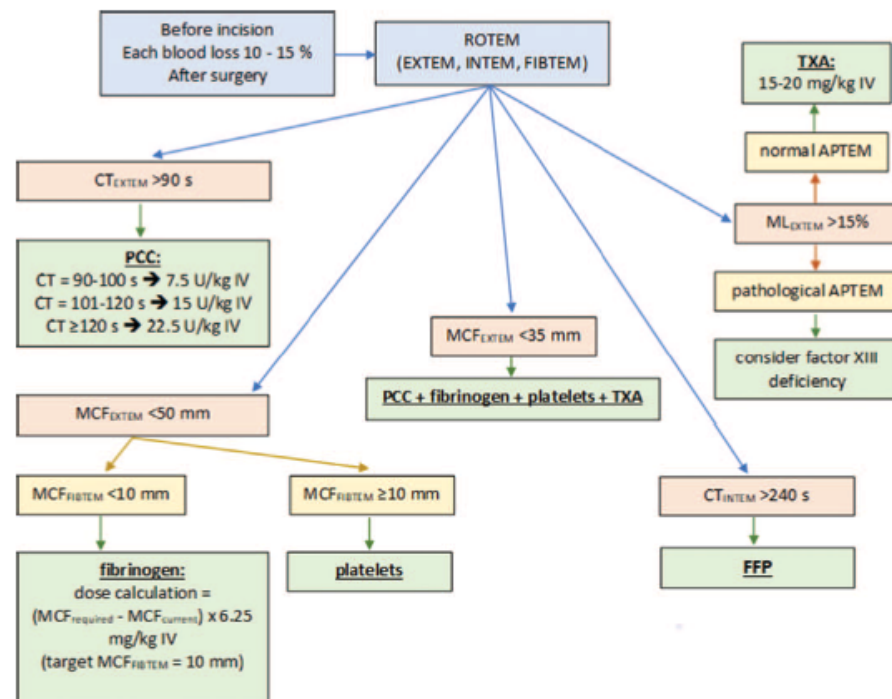


Figure 1. Examination and therapy schema. Schematic protocol for diagnosis and therapy of coagulopathy. FFP = fresh frozen plasma, PCC = prothrombin complex concentrate, TXA = tranexamic acid.

during surgery with $P < .0001$ and in total perioperative FFP consumption with $P < .05$ although consumption of FFP in 24 hours postoperatively did not differ significantly ($P > .05$).

Perioperative PRBC consumption is shown in Table 4. There was significant decreased consumption of PRBC in ROTEM group during surgery with $P < .01$ and in total perioperative PRBC consumption with $P < .01$ although consumption of PRBC in 24 hours postoperatively did not differ significantly ($P > .05$).

There was no death in any patient or a severe complication requiring surgical revision during the study.

4. Discussion

The results of our study suggest that the use of ROTEM has a place in perioperative bleeding and coagulopathy management, especially in extensive surgical procedures such as major hip revision surgery. Implementation of the ROTEM method as a point of care method in the perioperative period during total hip replacement revision surgery enables a rapid diagnosis of

coagulopathy which leads to early and adequate therapy. This approach seems to decrease perioperative blood loss and the consumption of FFP and PRBC.

Our findings are similar to the work of Bonnet et al who performed a study in patients undergoing orthotopic liver transplantations. They describes that a ROTEM-guided transfusion algorithm reduces perioperative blood product consumption during liver transplantations, mainly FFP.^[16]

Similarly, the authors Li et al performed a meta-analysis of nineteen studies with a total of 15,320 adult patients undergoing cardiac surgery with cardiac pulmonary bypass and also found that ROTEM-guided transfusion algorithms reduce blood loss and transfusion rates.^[17]

Although the use of FFP was lower in the ROTEM group, ROTEM parameters were not worsened, no clinically significant coagulopathy was noted and the blood loss did not increase either, even though there was a lower concentration of preoperative haemoglobin in the ROTEM group. This finding might be explained by a POC coagulation profile assessment with rapid aimed therapy of coagulopathy. Perioperative bleeding and coagulopathy may be worsened by the potential haemodilutional effect of IV fluids and the unnecessary administration of FFP, both of which are routinely used in the perioperative period. This adverse effect leads to a decrease in haematocrit, a decreased level of coagulation factors and thrombocytopenia, which results in increased bleeding and PRBC consumption. The administration of PRBC further dilutes coagulation factors and a vicious circle begins. All of this may result in a worsening of the clinical outcome with increased morbidity and prolonged hospitalization.^[18,19]

Table 1
Characteristics of subjects.

	non-ROTEM	ROTEM	P value
Subjects (n)	45	45	
Male (n, %)	15 (33.3%)	17 (37.8%)	>.05
Female (n, %)	30 (66.7%)	28 (62.2%)	
Age (years) [median (Q1–Q3)]	69 (63–74)	69 (63–74)	>.05
Body weight (kg) [median (Q1–Q3)]	75 (66–83)	72 (64–83)	>.05

Data are expressed as median with interquartile interval (Q1–Q3).

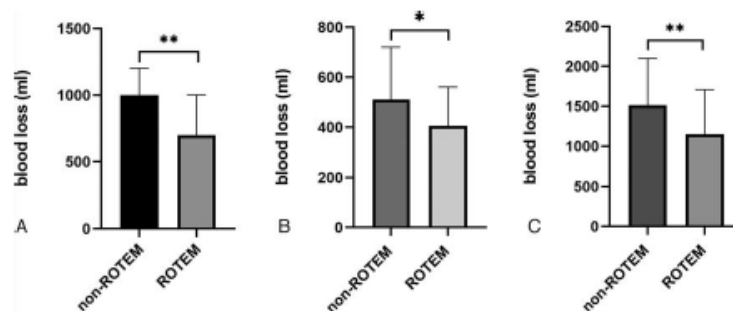


Figure 2. Perioperative blood loss. A–blood loss during surgery; B–blood loss during 24 hours after surgery; C–total perioperative blood loss; * $P < .05$; ** $P < .01$.

Another factor contributing to perioperative coagulopathy is a type of intravenous fluid therapy. According to studies investigating the effect of IV fluids on haemocoagulation, balanced crystalloid solutions appear safe when followed by gelatin, but hydroxyethyl starch (HES) impairs the propagation phase of clot formation and clot strength and decreases the functional fibrinogen level.^[20–22]

All of the aforementioned factors that potentially lead to coagulopathy and increased blood loss become even more critical

during surgeries such as hip replacement revision surgery, which itself is accompanied by significant blood loss. In our study we found that the ROTEM-based administration of FFP and coagulation factors lead to decreased perioperative blood loss and decreased consumption of PRBC and FFP.

Although the use of coagulation factor concentrates (PCC – prothrombin complex concentrate and fibrinogen) are generally recommended in ROTEM-guided bleeding management,^[13,14] we also included the use of FFP in our therapy scheme in case of prolonged CT INTEM. Pathologically prolonged CT INTEM is usually caused by deficiency of coagulation factors of intrinsic pathway of coagulation (under the condition that there is no heparin present) and PCC contains only factors II, VII, IX, and X (not VIII, XI, XII, and V). Therefore PCC in case of prolonged CT INTEM would not be appropriate therapy but FFP is justified in this case.

The limitation of the study might be its retrospective design. However, as a case-control study done on 90 patients, it brings forth interesting findings which may serve as a pilot study for future randomized studies.

In conclusion, the perioperative use of ROTEM during extensive hip surgeries such as total hip replacement revision surgery seems to be justified. A rapid assessment of the coagulation status helps to provide aimed therapy of coagulopathy and to prevent unnecessary administration of FFP. Management of bleeding and coagulopathy based on ROTEM results seem to reduce perioperative blood loss as well as the consumption of PRBC and FFP.

Acknowledgments

We want to thank Jackson Jones for the language correction of the text.

Author contributions

XXXX.

AQ6

References

- [1] Song JH, Park JW, Lee YK, et al. Management of blood loss in hip arthroplasty: Korean hip society current consensus. *Hip Pelvis* 2017;29:81–90.
- [2] Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion* 2012;52:65–79.
- [3] Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2009;67:221–7.

Table 2

Preoperative and postoperative haemoglobin concentration.

	e	ROTEM [median (Q1–Q3)]	P value
Preoperative Hb (g/L)	135 (118–140)	122 (110–133)	<.05
Postoperative Hb (g/L)	108 (99–119)	104 (93–118)	>.05
Δ Hb (g/L)	25 (16–32)	16 (4–25)	<.05

Data are expressed as median with interquartile interval (Q1–Q3).

Δ Hb = difference between pre- and postoperative haemoglobin concentration, Hb = haemoglobin concentration.

Table 3

Perioperative FFP consumption.

	e	ROTEM [median (Q1–Q3)]	P value
FFP consumption during surgery (ml)	440 (0–558)	0 (0–0)	<.0001
FFP consumption in 24 hours after surgery (ml)	0 (0–0)	0 (0–270)	>.05
total perioperative FFP consumption (ml)	488 (0–711)	0 (0–389)	<.05

Data are expressed as median with interquartile interval (Q1–Q3); FFP = fresh frozen plasma.

Table 4

Perioperative PRBC consumption.

	e	ROTEM [median (Q1–Q3)]	P value
PRBC consumption during surgery (ml)	527 (0–560)	0 (0–515)	<.01
PRBC consumption in 24 hours after surgery (ml)	250 (0–573)	0 (0–411)	>.05
Total perioperative PRBC consumption (ml)	577 (254–1131)	296 (0–586)	<.01

Data are expressed as median with interquartile interval (Q1–Q3); PRBC = packed red blood cells.

- [4] Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, et al. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med* 2008;36:1114–8.
- [5] Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958–65.
- [6] Sharp G, Young CJ. Point-of-care viscoelastic assay devices (rotational thromboelastometry and thromboelastography): a primer for surgeons. *ANZ J Surg* 2019;89:291–5.
- [7] Durila M, Malosek M. Rotational thromboelastometry along with thromboelastography plays a critical role in the management of traumatic bleeding. *Am J Emerg Med* 2014;32:288e1–3.
- [8] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100.
- [9] Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, et al. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion* 2011;51:62–70.
- [10] Muller MC, Arbous MS, Spoelstra-de Man AM, et al. Transfusion of fresh-frozen plasma in critically ill patients with a coagulopathy before invasive procedures: a randomized clinical trial. *Transfusion* 2015;55:26–35.
- [11] Durila M, Lukáš P, Astraverkhava M, et al. Tracheostomy in intensive care unit patients can be performed without bleeding complications in case of normal thromboelastometry results (EXTEM CT) despite increased PT-INR: a prospective pilot study. *BMC Anaesthesiol* 2015;15:89.
- [12] Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2010;210:957–65.
- [13] Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, et al. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg* 2006;202:131–8.
- [14] Görlinger K, Dirkmann D, Solomon C, et al. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *Br J Anaesth* 2013;110:222–30.
- [15] Schöchl H, Cotton B, Inaba K, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care* 2011;15:R265.
- [16] Bonnet A, Gilquin N, Steer N, et al. The use of a thromboelastometry-based algorithm reduces the need for blood product transfusion during orthotopic liver transplantation: A randomised controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36:825–33.
- [17] Li C, Zhao Q, Yang K, et al. Thromboelastography or rotational thromboelastometry for bleeding management in adults undergoing cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Thorac Dis* 2019;11:1170–81.
- [18] Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, et al. The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury* 2011;42:697–701.
- [19] Purvis TE, Goodwin CR, De la Garza-Ramos R, et al. Effect of liberal blood transfusion on clinical outcomes and cost in spine surgery patients. *Spine J* 2017;17:1255–63.
- [20] Sevcikova S, Vymazal T, Durila M. Effect of balanced crystalloid, gelatin and hydroxyethyl starch on coagulation detected by rotational thromboelastometry in vitro. *Clin Lab* 2017;63:1691–700.
- [21] Shin HJ, Na HS, Jeon YT, et al. Changes in blood coagulation after colloid administration in patients undergoing total hip arthroplasty: comparison between pentastarch and tetrastarches, a randomized trial. *Korean J Anaesthesiol* 2015;68:364–72.
- [22] Zdzilek HJ, Vegfors M, Lindahl TL. Hydroxyethyl starches and dextran during hip replacement surgery: effects on blood volume and coagulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:677–85.

Využití rotační tromboelastometrie v perioperační medicíně a její porovnání se standardními koagulačními testy

Jonáš J., Durila M., Blahýnková M., Vymazal T.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Fakultní nemocnice v Motole

Hodnocení stavu hemokoagulace patří k základním vyšetřením v intenzivní a perioperační péči. Běžně používané standardní testy, protrombinový čas a aktivovaný parciální tromboplastinový čas, však o hemokoagulačním stavu neposkytují ucelené informace. Na druhou stranu rotační tromboelastometrie, jako dynamická viskoelastometrická metoda, dokáže vyšetřit všechny fáze sekundární hemostázy. Její výsledky tak lépe odpovídají situaci in vivo. Navíc výsledky vyšetření pomocí rotační tromboelastometrie jsou časově dostupnější a implementace této metody do algoritmu managementu perioperačního krvácení je spojována se snížením krevní ztráty, spotřeby transfuzních přípravků i se zkrácením doby hospitalizace. Cílem následujícího textu je přinést čtenáři přehledový článek o možnosti využití rotační tromboelastometrie v dětské a dospělé perioperační medicíně se zahrnutím výsledků vlastních studií.

Klíčová slova: hemokoagulace, perioperační krvácení, rotační tromboelastometrie, transfuzní léčba.

Use of rotational thromboelastometry in perioperative medicine and its comparison with standard coagulation testing

Evaluation of the hemocoagulation status is one of the basic examinations in intensive and perioperative care. However, commonly used standard coagulation tests, such as prothrombin time, and activated partial thromboplastin time, do not provide comprehensive information on the hemocoagulation status. On the other hand, rotational thromboelastometry, as a dynamic viscoelastometric method, can examine all phases of secondary hemostasis. Its results thus better correspond to the in vivo situation. In addition, the results of rotational thromboelastometry are available earlier, and the implementation of this method into the perioperative bleeding management algorithm is associated with a reduction in blood loss, consumption of transfusion products and shorter length of stay in hospital. The aim of the following text is to bring the reader an overview of the possibility of using rotational thromboelastometry in pediatric and adult perioperative medicine, including the results of our own studies.

Key words: hemocoagulation, perioperative bleeding, rotational thromboelastometry, transfusion therapy.

Úvod

V nemocniční péči se neustále střetává spotřeba transfuzních přípravků s jejich dostupností vzhledem k dlouhodobému nedostatku dárců krve, který je v poslední době akcentován v souvislosti s vydanými vládními restriktivními opatřeními proti COVID-19. To vše vede k úvahám o účelném využití transfuzí a způsobu efektivní monitorace hemostázy.

Navíc podání transfuzních přípravků je vždy spojováno s rizikem vzniku nežádoucích reakcí a s negativním ovlivněním morbidit a mortality pacientů. Nejvíce nežádoucích reakcí je udáváno při použití čerstvě zmražené plazmy [1]. Jedná se o rozvoj akutního plicního poškození v souvislosti s podáním transfuzního přípravku (TRALI – *Transfusion-*

-Related Acute Lung Injury), přetížení oběhu v souvislosti s podáním transfuzního přípravku (TACO – *Transfusion-Associated Circulatory Overload*), vznik alergické/anafylaktické, hemolytické či febrilní nehemolytické reakce, přenos infekce a alloimunitaci erytrocytů. Riziko TRALI je možné snížit preferencí mužských dárců, či neprováděním odběrů od dárkyň s anamnézou těhotenství, u nichž s každou graviditou narůstá riziko vzniku antileukocytárních protilátek, které jsou za vznik TRALI zodpovědné [1]. Zvýšená četnost transfuzí je rovněž asociovaná s vyšším rizikem vzniku pooperačních komplikací, včetně nutnosti chirurgické revize, s delší hospitalizací, vyšším rizikem multiorgánového selhání a syndromu dechové tísně (ARDS) [1–4]. Dále je popisován imunomodu-

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Jakub Jonáš, jakub.jonas@fnmotol.cz

Článek přijat redakcí: 26. 6. 2020; Článek přijat k tisku: 2. 10. 2020;
Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2020; 31(5): ???–???

lační, resp. imunosupresivní účinek asociovaný s podáním transfuzních přípravků (TRIM – *Transfusion-Related Immunomodulation*), obzvláště se to týká erytrocytárních přípravků [5].

Hodnocení stavu koagulace patří k základním úkonům prováděným v intenzivní péči a v perioperačním období. Testy koagulace, jako protrombinový čas (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), hladina fibrinogenu a počet trombocytů, představují standard ve vyšetření hemostázy. Testy PT a aPTT jsou ovšem prováděny pouze v krevní plazmě po zpracování vzorku krve jeho odstředěním, takže vyšetření nehodnotí vzájemnou interakci mezi koagulačními faktory a buněčnými elementy – trombocyty a erytrocyty.

Čas je jedním z faktorů rozhodujících o diagnostice koagulační poruchy a její možné terapii. Výsledky vyšetření standardních koagulačních testů však bývají běžně dostupné zhruba za 45–60 minut od odběru vzorku krve, což je zcela nevyhovující, obzvláště v případě život ohrožujícího krvácení.

Podávání transfuzních přípravků při terapii perioperačního krvácení tak často nevychází ani z výsledků standardních koagulačních testů, ale děje se empiricky, „naslepo“. Tento způsob nemusí být efektivní, množství podaných transfuzních přípravků může být jednak nedostatečné, na druhé straně však může vést k jejich nadměrné (zbytečné) spotřebě, která může poškodit pacienta a rovněž vést k vyšším nákladům pro zdravotnické zařízení.

Z těchto důvodů jsou stále častěji vyhledávány metody vyšetření hemokoagulace, které by v ideálním případě dokázaly rychle a přesně diagnostikovat koagulační poruchu a které by tak umožnily časnou a cílenou léčbu koagulopatie. Tím by vedly ke snížení krevní ztráty, spotřeby transfuzních přípravků a snížily riziko komplikací z jejich podání. K těmto vlastnostem se blíží viskoelastometrické metody. Vzhledem ke zkušenostem našeho pracoviště s rotační tromboelastometrií si násled-

ující text klade za cíl přinést čtenáři přehled o možnostech využití této metody v perioperační medicíně u dospělých i dětských pacientů, se zahrnutím výsledků vlastních studií.

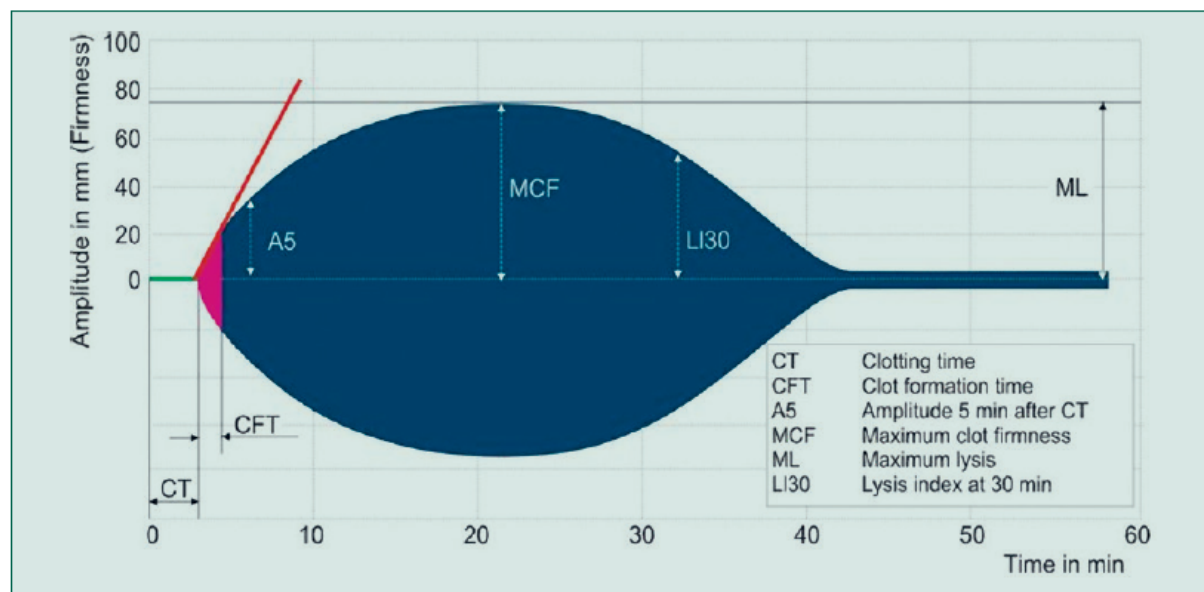
Rotační tromboelastometrie

Rotační tromboelastometrie (ROTEM) je metoda vyšetření vzorku plné krve, která v reálném čase hodnotí mechanické (viskoelastické) vlastnosti vznikajícího koagula, jehož tvorba je dána vzájemnou interakcí mezi koagulačními faktory, včetně fibrinogenu, a krevními buňkami tak, jak znázorňuje hemostázu tzv. buněčný model [6]. Ten rozděluje proces hemokoagulace na fázi iniciační (tvorba malého množství trombinu na základě vzniku komplexu FVIIa/FIII), amplifikační (aktivace FXI, FVIII a FV na trombinem aktivovaných trombocytů) a propagační (rozsáhlá aktivace FX s následnou generací velkého množství trombinu a přeměnou fibrinogenu na fibrin). Kromě rychlosti vzniku koagula a jeho pevnosti, hodnotí ROTEM i fibrinolytické procesy, tedy stabilitu koagula. Tím ROTEM popisuje situaci *in vivo* lépe než standardně využívané koagulační testy.

Princip vyšetření ROTEM spočívá v hodnocení mechanických vlastností vznikajícího koagula ve vzorku krve o objemu 0,3 ml umístěného v kyvetě, do níž je ponořen trn vykonávající oscilační pohyb s úhlovou amplitudou 4° 45'. Vznikající fibrinová vlákna postupně začínou vytvářet odpor pohybujícímu se trnu, naopak odpor v rotaci trnu opět klesá při fibrinolytických procesech. Tento odpor v čase je elektronicky zaznamenáván a výsledkem je tromboelastometrická křivka (obr. 1).

ROTEM je čtyřkanálový přístroj a umožňuje tedy provést až čtyři testy současně. Po technické stránce je provedení vyšetření pomocí ROTEM usnadněno přítomností automatické pipety (přístroj ROTEM delta) či plně automatizovaným zpracováním vzorku krve (přístroj ROTEM sigma). Navíc je možné přístroj využít tzv. bed-side, čili u lůžka pacienta nebo na operačním sále.

Obr. 1. Křivka a parametry vyšetření ROTEM: Přehled základních parametrů získaných při vyšetření ROTEM. Zelená část křivky představuje iniciaci koagulace, fialová její kinetiku a modrá část výslednou pevnost koagula společně s fibrinolytickými procesy. Vysvětlivky v textu. Zdroj: <https://www.rottem.de/wp-content/uploads/2016/02/TEMogramme-EN-A5-768x384.jpg>.



ROTEM vyšetřuje všechny fáze sekundární hemostázy. Dle přidané reagensie pak lze selektivně hodnotit vnější cestu koagulace (test EXTEM, obsahuje tkáňový tromboplastin), vnitřní cestu (test INTEM, obsahuje ellagovou kyselinu), vyšetřit hladinu funkčního fibrinogenu (test FIBTEM, obsahuje cytochalasin D – blokátor funkce trombocytů), detekovat přítomnost heparinu (test HEPTM, obsahuje heparinázu) či hyperfibrinolýzu (test APTEM, obsahuje antifibrinolyticky působící aprotinin či kyselinu tranexamovou).

Jednotlivými parametry, které popisují průběh vzniku, tvorby či lýzy koagula jsou: CT (Clotting Time, doba srážení popisující iniciační fázi), úhel alfa a CFT (Clot Formation Time, oba parametry popisují fázi propagační), A5–20 a MCF (amplitudy v čase 5–20 minut a maximum Clot Firmness, popisují pevnost koagula) a parametry LI30, LI60 a ML (Lysis Index v 30. a 60. minutě a Maximum Lysis, které hodnotí míru fibrinolýzy).

Stručný přehled základních patologických situací detekovatelných pomocí ROTEM je uveden na obr. 2–5.

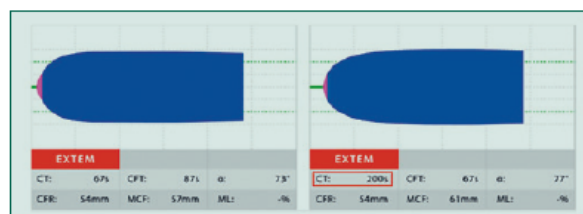
Vyšetření ROTEM má i své limity. Jedná se o nemožnost detekce poruch primární hemostázy – např. von Willebrandova choroba, přímé detekce antiagregancií (kyselina acetylsalicylová či clopidogrel) a antikoagulancií (nízkomolekulární heparin v profylaktických dávkách a tzv. nová orální antikoagulancia). Nicméně pro podrobnější vyšetření zjištění trombocytopenie existuje ROTEM platelet modul, který po přidání specifických reagensií dokáže na základě impedanční agre-gometrie detekovat vliv antiagregačně působících léků (inhibitory cyklooxygenázy, antagonisté ADP receptoru, GP IIb/IIIa receptoru nebo PAR-1 receptoru) [7].

Ostatní viskoelastometrické metody

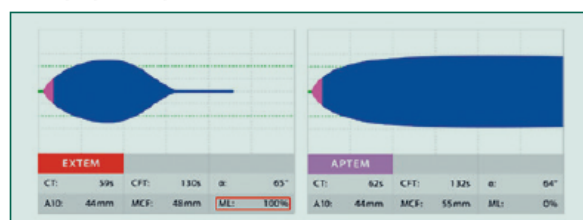
Kromě rotační tromboelastometrie jsou na trhu dostupná konkurenční zařízení rovněž hodnotící viskoelastometrické vlastnosti koagula ve vzorku krve.

Historicky první metodou je tromboelastografie (TEG), jež byla vyvinuta v roce 1948. Princip původní metody je shodný s ROTEM, na rozdíl od něj vykonává v případě TEG rotační pohyb kyveta a vznikající fibrinová vlákna začínou přenášet pohyb kyvety na trn, který je do vzorku krve ponořen. Novější zpracování přístroje umožňuje automatické

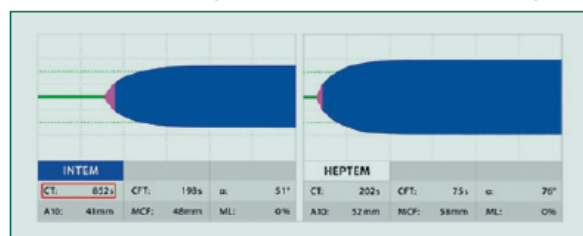
Obr. 2. Deficit koagulačních faktorů: Vlevo fyziologická křivka vyšetření EXTEM, vpravo křivka s patologií prodlouženým parametrem CT (červený rámeček, normální hodnoty 38–79 s), který značí deficit koagulačních faktorů s poruchou iniciační fáze srážení. V terapii pak přichází v úvahu koncentrát koagulačních faktorů či čerstvě zmrazená plazma.



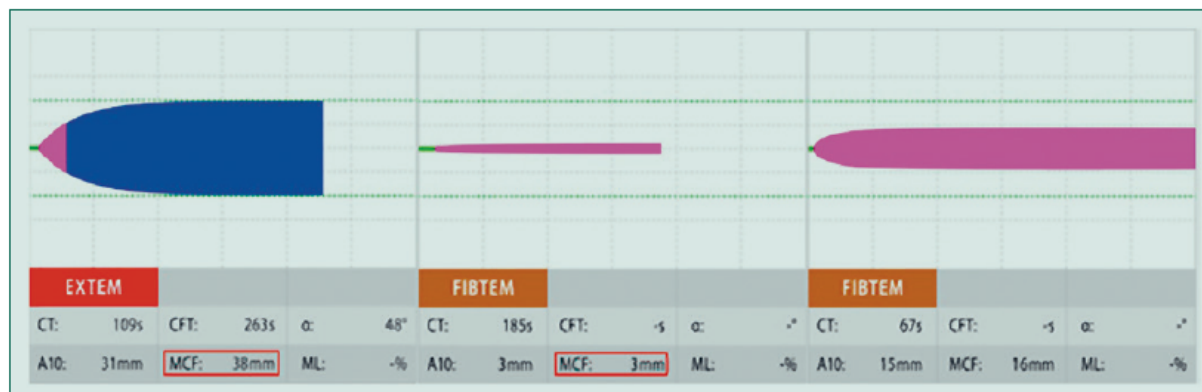
Obr. 3. Hyperfibrinolýza: Provedený test EXTEM s patologickým tvarem křivky a patologickými hodnotami parametrů LI30, LI60 či ML (červený rámeček, normální hodnoty 0–15 %) může znamenat zvýšenou míru fibrinolýzy. K ověření je proveden test APTEM s antifibrinolyticky působícím aprotininem. Při normalizaci tvaru křivky a parametrů lýzy přichází v úvahu terapie anti-fibrinolytiky, např. kyselinou tranexamovou.



Obr. 4. Vliv heparinu: Provedený test INTEM s patologií prodlouženým parametrem CT (červený rámeček, normální hodnoty 100–240 s) značí jednak deficit koagulačních faktorů, ale může znamenat též vliv heparinu. K odlišení je proveden test HEPTM s heparinázou. Normalizace parametru CT_{HEPTM} potvrzuje vliv heparinu a v terapii tak přichází v úvahu protamin. Pokud je tento parametr patologický, je nutné substituovat koagulační faktory.



Obr. 5. Deficit fibrinogenu a trombocytů: Vlevo patologická křivka vyšetření EXTEM se snížením parametru MCF_{EXTEM} (červený rámeček, normální hodnoty 50–72 mm), které může značit deficit fibrinogenu či trombocytů. K odlišení je proveden test FIBTEM – snížení parametru MCF_{FIBTEM} (červený rámeček, normální hodnoty 9–25 mm) představuje deficit funkčního fibrinogenu, normální hodnota tohoto parametru pak deficit funkčních trombocytů.



vyšetření krevního vzorku v multikanálové cartridge využitím metody rezonance (TEG 6 s), včetně možnosti detekce vlivu antiagregačně působících léků.

Obdobou TEG a ROTEM je zařízení Sonoclot, u něž je krevní vzorek umístěn rovněž v kyvetě, ve které se pohybuje píst, a je taktéž zaznamenán odpor v pohybu tohoto pístu ve vznikající fibrinové síti.

Novým přístrojem na trhu je zařízení ClotPro, které umožňuje provést až šest testů současně. Princip je opět podobný předchozím metodám, zařízení obsahuje stacionární trn a oscilující kyvetu, jejíž změny v pohybu jsou zaznamenávány a elektronicky transformovány do tromboelastometrické křivky. Výhodou přístroje je možnost detekce efektu nových orálních antikoagulancií.

Využití ROTEM v praxi

Použití ROTEM je zahrnuto v Evropských doporučení pro management traumatického a perioperačního život ohrožujícího krvácení [8, 9]. Dále je doporučováno využití viskoelastometrických metod v případě život ohrožujícího krvácení v intenzivní a perioperační péči jak u dospělých, tak dětských pacientů [10, 11].

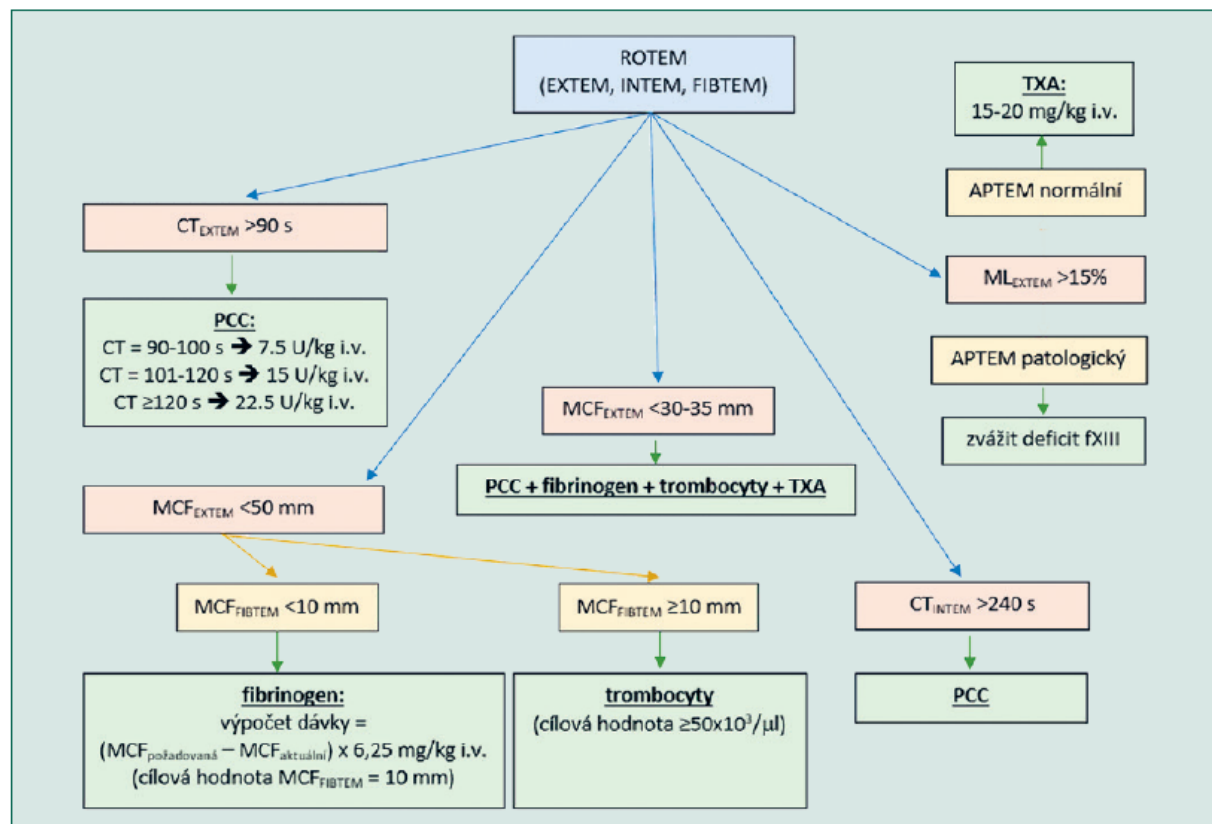
Pro efektivní využití těchto metod je navrhováno vytvoření lokálních protokolů pro management krvácení [12]. Implementací protokolů založených na viskoelastometrických metodách je pak možno docílit snížení velikosti krevní ztráty a spotřeby transfuzních přípravků. To vše vede ke snížení morbidity, mortality a celkových nákladů na léčbu [13–15].

Zavedením metody ROTEM se na našem pracovišti podařilo, oproti srovnatelnému období, kdy metoda využívána nebyla, snížit počet podaných transfuzních jednotek čerstvě zmražené plazmy a trombocytárního koncentrátu. Vyšetření ROTEM bylo prováděno u pacientů před invazivními výkony a malými chirurgickými zákroky. Normální výsledky ROTEM u pacientů, u nichž byly pozorovány patologické hodnoty standardních koagulačních testů, vedly ke snížení profylakticky podaných transfuzí čerstvě zmražené plazmy, eventuálně trombocytárního koncentrátu bez toho, aniž by došlo k rozvoji krvácivých komplikací, které by vyžadovaly chirurgickou revizi, byly patrné ultrazvukovým vyšetřením, či by vyžadovaly zavedení hrudní drenáže [16]. Podobným způsobem se podařilo snížit četnost transfuzí čerstvě zmražené plazmy či množství podaných koncentrátů protrombinového komplexu před invazivními zákroky nebo chirurgickými výkony u dospělých pacientů se sepsí [17] či u pediatrických pacientů s patologickými hodnotami PT, ale normálními výsledky ROTEM [18].

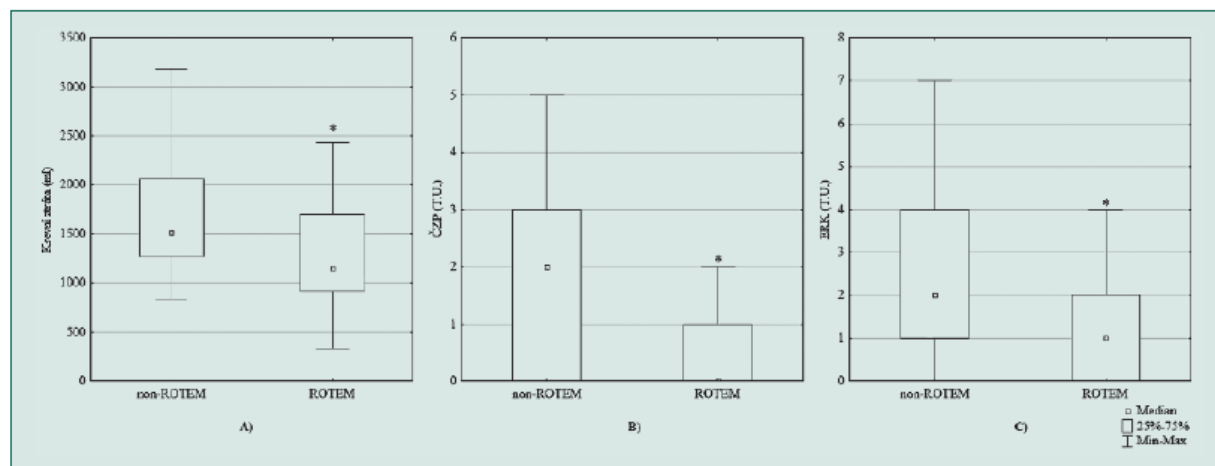
1. ROTEM v perioperačním období u dospělých pacientů

Na našem pracovišti byla zrealizována studie s využitím ROTEM u 45 dospělých pacientů podstupujících reimplantaci totální náhrady kyčelního kloubu. Skupina těchto pacientů byla retrospektivně porovnána se 45 pacienty, u kterých ROTEM využit nebyl. Implementací ROTEM protokolu (obr. 6) došlo v období operačního výkonu a 24 hodin po

Obr. 6. ROTEM protokol: Postup vyšetření metodou ROTEM. Základním vyšetřením je test EXTEM, v případě život ohrožujícího krvácení jsou prováděny zároveň testy EXTEM, FIBTEM, INTEM a příp. APTM. PCC – koncentrát protrombinového komplexu, TXA – kyselina tranexamová.



Obr. 7. Krevní ztráta a spotřeba transfuzních přípravků: Porovnání krevní ztráty (A), spotřeby čerstvě zmražené plazmy (B) a erytrocytárního koncentrátu (C) během reimplantace totální náhrady kyčelního kloubu před zavedením metody ROTEM (non-ROTEM) a po jejím zavedení do managementu perioperačního krvácení (ROTEM). * Statistická významnost s hodnotou $p < 0,05$. ČZP – čerstvě zmražená plazma, ERK – erytrocytární koncentrát, T.U. – transfuzní jednotka.



něm k signifikantnímu snížení krevní ztráty, spotřeby čerstvě zmražené plazmy a erytrocytárního koncentrátu (obr. 7).

Podobných výsledků dosáhli ve své studii Bonnet *et al.* [19], kteří sledovali velikost krevní ztráty a spotřebu transfuzních přípravků u pacientů podstupujících ortotopickou transplantaci jater. Použitím transfuzního algoritmu založeného na vyšetření hemokoagulace metodou ROTEM se podařilo snížit četnost transfuzí, zejména čerstvě zmražené plazmy, nicméně stoupla spotřeba fibrinogenu.

Li *et al.* [20] provedli metaanalýzu 19 studií, vč. 13 randomizovaných kontrolovaných studií, zahrnujících celkem 15 320 dospělých pacientů, kteří podstoupili kardiokirurgický výkon za použití mimotělního oběhu, a dospěli k závěru, že transfuzní algoritmus založený na metodě TEG či ROTEM může snížit krevní ztrátu a četnost transfuzí čerstvě zmražené plazmy, erytrocytů a trombocytů.

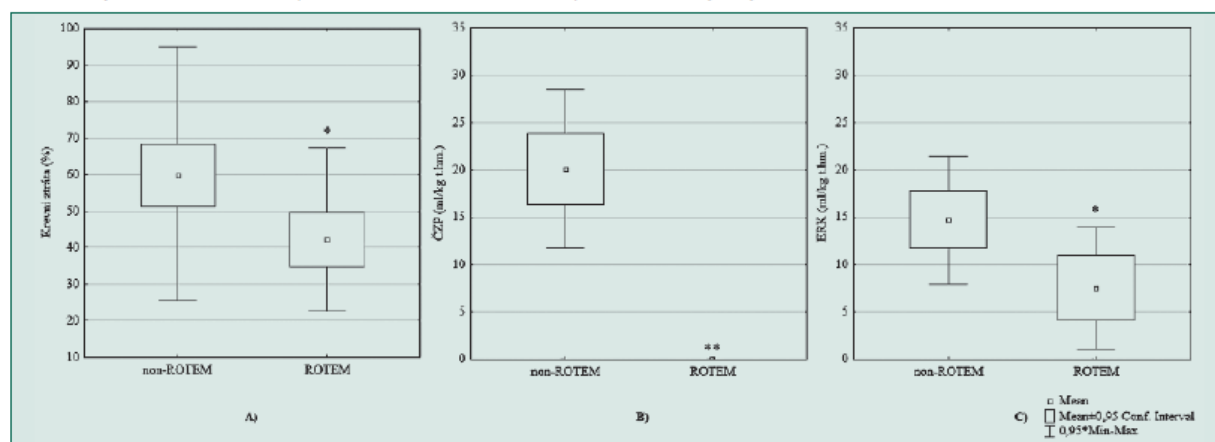
Buell *et al.* a Naik *et al.* [21, 22] studovali vliv zavedení ROTEM algoritmu na velikost krevní ztráty a spotřebu transfuzních přípravků

u dospělých pacientů podstupujících velký operační výkon na páteři. Závěrem obou studií bylo, že ROTEM pomáhá včas identifikovat koagulopatii (hlavně hypofibrinogenemii), umožňuje časnou a cílenou léčbu, a tak snižuje velikost výsledné krevní ztráty a spotřebu transfuzních přípravků. Na druhou stranu byla u výkonů s využitím ROTEM zvýšena spotřeba kryoprecipitátu.

2. ROTEM v perioperačním období u dětských pacientů

Jelikož existuje pouze omezené množství prací zabývajících se využitím ROTEM v perioperačním období u pediatrických pacientů, byla na našem pracovišti provedena studie, ve které byl ROTEM protokol použit během operačního výkonu a následně ve 24hodinovém pooperačním období na resuscitačním oddělení. Jednalo se o dětské pacienty, kteří pro skoliózu páteře podstoupili plánovanou korekční operaci [23]. V této kohortě nebyla během operačního vý-

Obr. 8. Krevní ztráta a spotřeba transfuzních přípravků: Porovnání celkové krevní ztráty (A), spotřeby čerstvě zmražené plazmy (B) a erytrocytárního koncentrátu (C) během operačního výkonu a 24 hodin po výkonu u pediatrických pacientů podstupujících korekční výkon pro skoliózu páteře před zavedením metody ROTEM (non-ROTEM) a po jejím zavedení do managementu perioperačního krvácení (ROTEM). * Statistická významnost s hodnotou $p < 0,05$. ** Statistická významnost s hodnotou $p < 0,001$. ČZP – čerstvě zmražená plazma, ERK – erytrocytární koncentrát.



konu a v období 24 hodin po něm podána žádná transfuzní jednotka čerstvě zmražené plazmy, přesto byla oproti kohortě pacientů, která stejný výkon podstoupila bez využití metody ROTEM, pozorována signifikantně nižší krevní ztráta a spotřeba erymasy, stejně tak byla zkrácena celková doba hospitalizace (obr. 8).

Ačkoli těmto pacientům nebyla podávána čerstvě zmražená plazma, nedošlo u nich k rozvoji klinicky významné koagulopatie. Dle Boshe et al. [24] se díky operační stresové reakci u pacientů operovaných pro juvenilní idiopatickou skoliózu rozvíjí tendence k hyperkoagulačnímu stavu, který se na vyšetření ROTEM projevuje zrychlením srážecího času. Tento stav pak zřejmě kompenzuje krevní ztrátu, což ve výsledku vede ke zmírnění krevních ztrát a zpomalení deficitu koagulačních faktorů a trombocytů. Dále autoři popisují možný negativní dopad podávání infuzních roztoků na diluci koagulačních faktorů a trombocytů. Dále také uvádí rozvoj fibrinolytických procesů různého stupně a doporučují podávání antifibrinolytik u pacientů podstupujících operační výkon pro juvenilní idiopatickou skoliózu. Na našem pracovišti je podávání antifibrinolytik standardem u velkých operací páteře u pediatrických pacientů – kyselina tranexamová tak byla v rámci naší studie podávána dětským pacientům před i po zavedení ROTEM protokolu do managementu krvácení u korekčních operací skolióz.

Nakayama et al. [15] studovali využití ROTEM u pediatrických pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon. V první části studie byla udávána u 100 pacientů slabá prediktivní hodnota standardních koagulačních testů k riziku pooperačního krvácení, kdežto u ROTEM byla popsána asociace poklesu parametrů $A10_{\text{EXT}}^{\text{M}}$ a $A10_{\text{FIBTEM}}$ se zvýšeným pooperačním krvácením. Ve druhé části studie bylo randomizováno 100 pacientů do dvou skupin po 50 pacientech, z nichž u jedné skupiny byl management pooperačního krvácení vedený pomocí standardních koagulačních testů a u skupiny druhé pomocí algoritmu založeného na ROTEM. Závěrem studie bylo, že metoda založená na ROTEM vede k signifikantnímu snížení pooperačního krvácení, spotřeby transfuzí erytrocytů a délky hospitalizace na jednotce intenzivní péče.

Tab 1. Dostupnost výsledků

Parametr	Čas (min)	p
$CT_{\text{EXT}}^{\text{M}}$	10 (2–8; [8–13])	< 0,001
PT	73 (25–250; [62–85])	
$CT_{\text{INT}}^{\text{M}}$	13 (7–28; [11–16,5])	< 0,001
aPTT	73 (25–250; [62–85])	
$A5_{\text{FIBTEM}}$	15 (7–34; [13–18])	< 0,001
fibrinogen	73 (25–250; [62–85,5])	

Čas potřebný k získání výsledků srovnatelných vyšetření (v minutách). Data jsou uvedena jako medián (minimum – maximum; [interkvartilový rozsah]).

3. Porovnání ROTEM se standardními koagulačními testy

Při vyšetření krevního vzorku metodou ROTEM byl v naší studii současně totožný vzorek odeslán do lokální laboratoře k vyšetření PT, aPTT, fibrinogenu a krevního obrazu. Celkem bylo provedeno 165 párových vyšetření. Cílem bylo porovnání doby potřebné k dosažení relevantních výsledků ROTEM a standardních koagulačních testů, včetně hodnoty trombocytů, a zjištění korelace mezi těmito výsledky.

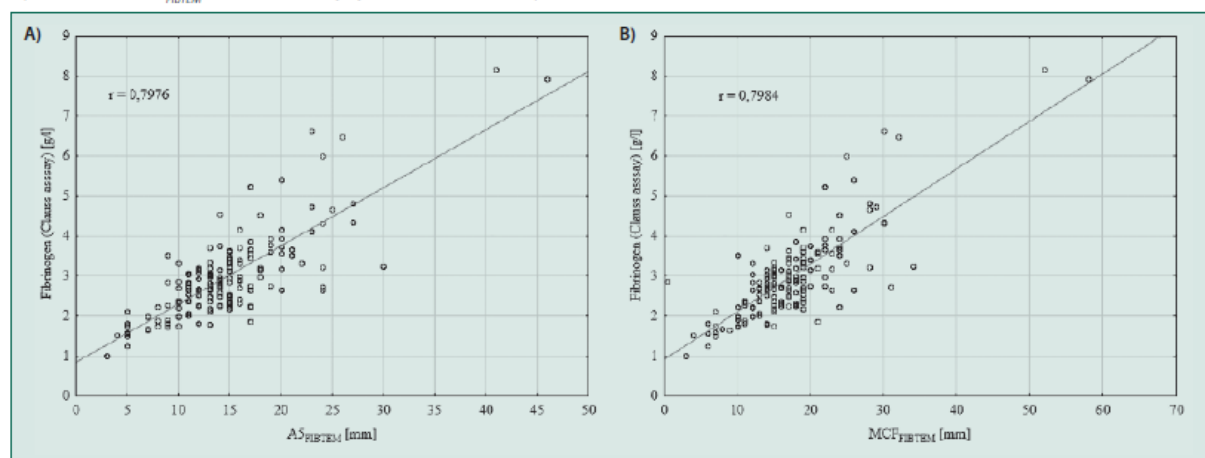
Časová dostupnost výsledků ROTEM byla signifikantně rychlejší než u standardních testů koagulace (tab. 1).

Obecně se uvádí, že srovnatelné výsledky ROTEM a standardních koagulačních testů mezi sebou nekoreluje. Týká se to především parametrů $CT_{\text{EXT}}^{\text{M}}$ a $CT_{\text{INT}}^{\text{M}}$, kterým u standardních testů odpovídají časy PT a aPTT. Korelace bývá naopak pozorována mezi hladinou fibrinogenu a parametry $A10$ a MCF ve vyšetření FIBTEM [25, 26].

Při porovnání našich výsledků ROTEM a standardních koagulačních testů byla zjištěna silná pozitivní lineární korelace mezi parametrem $A5_{\text{FIBTEM}}$, resp. MCF_{FIBTEM} a hladinou fibrinogenu stanovenou Claussovou metodou (obr. 9). Mezi parametry $CT_{\text{INT}}^{\text{M}}$ a aPTT a parametry $CT_{\text{EXT}}^{\text{M}}$ a PT byla pozorována pouze slabá korelace ($r = 0,2817$, $p < 0,001$, resp. $r = 0,3405$, $p < 0,001$), na rozdíl od parametrů $MCF_{\text{EXT}}^{\text{M}}$ – MCF_{FIBTEM} a hladinou trombocytů, kde nebyla pozorována žádná korelace ($r = 0,1494$, $p > 0,05$).

Vysvětlení, proč mohou být u nekrvácícího pacienta patologicky prodloužené hodnoty PT a aPTT, zatímco výsledky ROTEM jsou v normě,

Obr. 9. Korelace hladiny fibrinogenu s parametry FIBTEM: Korelace hladiny fibrinogenu stanovené Claussovou metodou s parametrem $A5_{\text{FIBTEM}}$ (A) a parametrem MCF_{FIBTEM} (B), obě statisticky významné s hodnotou $p < 0,001$.



a proč mezi sebou tyto hodnoty nekorelují, spočívá v rozdílnosti obou vyšetření. Jak bylo uvedeno, ROTEM hodnotí viskoelastické vlastnosti koagula vznikajícího ve vzorku plné krve, čímž se liší od standardních koagulačních testů, které hodnotí rychlost tvorby fibrinu v centrifugaci vytvořené plazmě chudé na trombocyty. Trombocyty ale v hemokoagulaci hrají důležitou roli [6]. Přes deficit koagulačních faktorů, projevující se prodloužením hodnot PT a aPTT, může být stav hemokoagulace *in vivo*, a tedy i výsledky ROTEM u pacientů s dostatečnými hladinami trombocytů a fibrinogenu normální [16].

Dle studie Bonnetové *et al.* [19] o využití ROTEM u pacientů s konečným stadiem jaterního onemocnění během transplantace jater dochází k poklesu hladin pro- i antikoagulačních faktorů, snižena je rovněž hladina funkčního fibrinogenu, a zároveň je u těchto pacientů vystupňována fibrinolýza z nedostatku antifibrinolytických působících faktorů. Standardní koagulační testy, popisující pouze vliv prokoagulačních faktorů na proces srážení tak nekorelují s rizikem krvácení u těchto pacientů, a jejich patologicky prodloužené hodnoty vedou k nadměrné spotřebě čerstvě zmražené plazmy. Ta byla v této studii podávána jen při detekci koagulopatie dle ROTEM. Výsledkem bylo snížení počtu transfúzí čerstvě zmražené plazmy oproti skupině pacientů s managementem krvácení vedeného pomocí standardních koagulačních testů, a to bez zvýšení výskytu krvácivých komplikací. Dále využití ROTEM umožnilo časnou detekci snížené hladiny, resp. funkce fibrinogenu, a bylo tedy možné včas zahájit jeho adekvátní substituci, snížit tak krevní ztrátu a následnou spotřebu transfúzních přípravků.

Standardní koagulační testy rovněž nedokáží detekovat hyperkoagulační stavy. Park *et al.* [27] se ve své studii zabývali kriticky nemocnými nekrvácejícími pacienty s traumatem a popáleninami. Zjistili, že přes patologicky prodloužené hodnoty PT a aPTT byla dle TEG detekována

tendence k hyperkoagulaci (zvětšený úhel alfa reprezentující kinetiku koagulace a vyšší maximální amplituda, tedy vyšší pevnost koagula) a že přes tromboprofilaxi došlo u 6 % těchto pacientů k plicní embolii.

Podobně Hincker *et al.* [28] uvádí rozdíl mezi vyšetřením pomocí ROTEM a standardních koagulačních testů v predikci tromboembolických komplikací (nová arteriální či hluboká žilní trombóza, trombóza katétru, plicní embolie) u pacientů podstupujících nekardiologické výkony. U deseti z 313 pacientů došlo k rozvoji trombózy, přičemž u devíti z nich byla prováděna tromboprofilaxe nízkomolekulárním heparinem. Zatímco výsledky PT a aPTT nevykazovaly patologii, při vyšetření ROTEM byly pozorovány známky hyperkoagulace (zkrácení CFT, vyšší alfa úhel a MCF u testů EXTEM i INTEM).

V neposlední řadě pro naše pracoviště znamená ROTEM ve srovnání s přístroji k vyšetření standardních koagulačních testů úsporu financí. Týká se to nákladů pořízovacích i celkových, které v sobě zahrnují náklady na provoz, personál a spotřební materiál [29]. Dále díky ROTEM došlo ke snížení spotřeby transfúzních přípravků a tím k další finanční úspoře [16].

Závěr

Rotační tromboelastometrie je metoda, která vyšetřením vzorku plné krve dokáže hodnotit stav hemokoagulace komplexněji než standardně užívané koagulační testy (protrombinový a aktivovaný parciální tromboplastinový čas), a lépe reflektuje situaci *in vivo*. Výhody této metody spočívají zejména v časné dostupnosti výsledků a možnosti provádět vyšetření přímo u pacienta. Díky těmto vlastnostem umožňuje u dospělých i pediatrických pacientů časnou a cílenou terapii koagulačních poruch, pomáhá snižovat perioperační krevní ztrátu a spotřebu transfúzních přípravků, obzvláště čerstvě zmražené plazmy.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. JJ navrhl obsah článku a napsal jeho draft, MB zpracovala analýzu nákladů, MD a TV se podíleli na definitivním znění článku a na jeho odborné revizi. **Financování:** Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR pro koncepční rozvoj výzkumné organizace (Č. 00064203 FN Motol). **Poděkování:** Společnosti CSL Behring za poskytnutí technického a materiálového vybavení. **Projednání etickou komisí:** Studie schválila Etická komise FN v Motole a 2. LF UK (EK-28/15).

LITERATURA

- Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion*. 2012; 52: 65–79.
- Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht GB, Moore EE, et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*. 2009; 67(2): 221–227.
- Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, Schöchl H, Attal R, Breitkopf, et al. The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury*. 2011; 42: 697–701.
- Seicean A, Alan N, Seicean S, Neuhauser D, Weil RJ. The effect of blood transfusion on short-term, perioperative outcomes in elective spine surgery. *J Clin Neurosci*. 2014; 21: 1579–1585.
- Youssef LA, Spitalnik SL. Transfusion-related immunomodulation: A reappraisal. *Curr Opin Hematol*. 2017; 24(6): 551–557.
- Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of haemostasis. *Thromb Haemost*. 2019; 85(6): 958–965.
- Calatzis A, Göringer K, Spannagl M, Vorweg M. ROTEM® Analysis Targeted Treatment of Acute Haemostatic Disorders. 2016. www.rottem.de.
- Spahn D, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019; 23: 98.
- Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Asfari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34(6): 332–395.
- Blatný J, Bláha J, Cvachovec K, Černý V, Firmint J, Kubis P, et al. Česko-slovenský mezioborový doporučený postup: Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči. *Anest Intenziv Med*. 2017; 28(4): 263–269.
- Zaoral T, Blatný J, Vobruba V, Nosál S, Raffaj D, Cvachovec K, et al. Česko-slovenský mezioborový doporučený postup: Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení (ZOK) u dětských pacientů v intenzivní a perioperační péči. *Čes-slov Pediat*. 2018; 73(1): 57–61.
- Göringer K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud AAP, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anaesthesiol*. 2019; 72(4): 297–322.
- Kuiper GJAJM, van Egmond LT, Henskens YMC, Roekaerts PM, Maessen JG, Cate HT, et al. Shifts of Transfusion Demand in Cardiac Surgery After Implementation of Rotational Thromboelastometry-Guided Transfusion Protocols: Analysis of the HEROES-CS (HEmostasis Registry of patiEnts in Cardiac Surgery) Observational, Prospective Open Cohort Database. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33(2): 307–317.

14. Haas T, Goobie S, Spielmann N, Weiss M, Schmugge M. Improvements in patient blood management for pediatric craniostomy surgery using a ROTEM®-assisted strategy – feasibility and costs. *Paediatr Anaesth*. 2014; 24(7): 774–780.
15. Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, Sessler DI, Maeda S, Iida J, et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2015; 114(1): 91–102.
16. Vymazal T, Astravkhava M, Durila M. Rotational thromboelastometry helps to reduce blood product consumption in critically ill patients during small surgical procedures at the intensive care unit – a retrospective clinical analysis and literature search. *Transfus Med Hemother*. 2018; 45(6): 385–387.
17. Lukáš P, Durila M, Jonáš J, Vymazal T. Evaluation of thromboelastometry in sepsis in correlation with bleeding during invasive procedures. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018, Sep; 24(6): 993–997.
18. Durila M, Jonáš J, Durilová M, Rygl M, Skřivan J, Vymazal T. Thromboelastometry as an alternative method for coagulation assessment in pediatric patients undergoing invasive procedures: A pilot study. *Eur J Pediatr Surg*. 2018; 29(3): 298–301.
19. Bonnet A, Gilquin N, Steer N, Gazon M, Quattrone D, Pradat P, et al. The use of a thromboelastometry-based algorithm reduces the need for blood product transfusion during orthotopic liver transplantation: A randomised controlled study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019; 36(11): 825–833.
20. Li C, Zhao Q, Yang K, Jiang L, Yu J. Thromboelastography or rotational thromboelastometry for bleeding management in adults undergoing cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Thorac Dis*. 2019; 11(4): 1170–1181.
21. Buell TJ, Taylor DG, Chen CJ, Dunn LK, Mullin JP, Mazur MD, et al. Rotational thromboelastometry-guided transfusion during lumbar pedicle subtraction osteotomy for adult spinal deformity: preliminary findings from a matched cohort study. *Neurosurg Focus*. 2019; 46(4): E17.
22. Naik BI, Pajewski TN, Bogdonoff DI, Zuo Z, Clark P, Terkawi AS, et al. Rotational thromboelastometry-guided blood product management in major spine surgery. *J Neurosurg Spine*. 2015; 23: 239–249.
23. Jonáš J, Durila M, Malošek M, Marešová D, Štullík J, Barna M, et al. Usefulness of perioperative rotational thromboelastometry during scoliosis surgery in children. *J Neurosurg Spine*. 2020; 24: 1–6.
24. Bosch P, Kenkre TS, Londino JA, Cassara A, Yang C, Waters JH. Coagulation profile of patients with adolescent idiopathic scoliosis undergoing posterior spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: e88.
25. Haas T, Spielmann N, Mauch J, Madjdpour C, Speer O, Schmugge M, et al. Comparison of thromboelastometry (ROTEM) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth*. 2012, Jan; 108(1): 36–41.
26. Oswald E, Stalzer B, Heitz E, Weiss M, Schmugge M, Strasak A, et al. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth*. 2010; 105: 827–835.
27. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, Salinas J, Butenas S, Kheirbadi BS, et al. Thromboelastography as a Better Indicator of Hypercoagulable State After Injury Than Prothrombin Time or Activated Partial Thromboplastin Time. *J Trauma*. 2009, Aug; 67(2): 266–275.
28. Hincker A, Feit J, Sladen RN, Wagener G. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Crit Care*. 2014; 18(5): 549.
29. Blahýnková M. Analýza nákladové efektivity vybraných metod hodnocení hemostázy. Diplomová práce. 2018. FBMI ČVUT. Vedoucí práce Selčan M.