

indgår i laboratorieanalyser, der tages ved modtagelsen af svært tilskadekomne traumepatienter.

**KORRESPONDANCE:** Anne Juul Wikkelsø, Anæstesiologisk Afdeling, Herlev Hospital, 2730 Herlev. E-mail: wikkels@gmail.com

**ANTAGET:** 14. september 2010

**INTERESSEKONFLIKT:** Pär I. Johansson modtager støtte fra Haemonetic Corp. til gennemførelse af et klinisk studie vedrørende brug af TEG til traumepatienter.

#### LITTERATUR

1. Hardy JF, De MP, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 2004;51:293-310.
2. Brohi K, Singh J, Heron M et al. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003;54:1127-30.
3. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:680-5.
4. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007;245:812-8.
5. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008;64:1211-7.
6. Rugeri L, Levrat A, David JS et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2007;5:289-95.
7. Rijken DC, Lijnen HR. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost* 2009;7:4-13.
8. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005;27:81-90.
9. Francis CW, Marder VJ. Concepts of clot lysis. *Annu Rev Med* 1986;37:187-204.
10. Hess JR, Brohi K, Dutton RP et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008;65:748-54.
11. Somarouthu B, Abbara S, Kalva SP. Diagnosing deep vein thrombosis. *Postgrad Med* 2010;122:66-73.
12. Spiel AO, Mayr FB, Firbas C et al. Validation of rotation thrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans. *J Thromb Haemost* 2006;4:411-6.
13. Levrat A, Gros A, Rugeri L et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 2008;100:792-7.
14. Schochl H, Frietsch T, Pavelka M et al. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* 2009;67:125-31.
15. Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *J Trauma* 2008;64:1459-63.
16. Carroll RC, Craft RM, Langdon RJ et al. Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thrombelastography. *Transl Res* 2009;154:34-9.
17. Coats T, Roberts I, Shakur H. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004896.
18. Shakur H, Roberts I, Bautista R et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
19. www.produktresume.dk/docushare/dsweb/Get/Document-25517 (10. august 2010).

## Funktionelle hæmostaseanalyser er hurtige og pålidelige ved transfusionskrævende blødning

Sulman Rafiq<sup>1</sup>, Daniel A. Steinbrüchel<sup>1</sup> & Pär I. Johansson<sup>2</sup>

Perioperativ koagulationsmonitorering er essentiel for at kunne diagnosticere årsager til blødning, initiere adækvat hæmostatisk terapi og reducere per- og postoperativt blodtab. Ved massive blødninger gælder endvidere, at koagulationsstatus ændrer sig hurtigt, hvorfor der er behov for at kunne monitorere koagulationen løbende *bedside*. Traditionelle koagulationsanalyser (TRKOAG) såsom aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) og protrombintid (PT) foretages i isoleret plasma og giver derved begrænset viden om hele koagulationsprocessen. Også trombo-cytkoncentrationsmålinger oplyser kun om koncentrationen af trombocytter, men ikke om, hvorvidt de fungerer hæmostatisk. Desuden foretages TRKOAG på et centralt laboratorium, og resultatet foreligger først efter 45-60 min [1].

Ved de viskoelastiske hæmostatiske test (VHT), såsom trombelastografi (TEG) og rotationel trombelastometri (ROTEM), analyseres fuldblod ved 37 °C. Med VHT måles hastigheden, hvormed blodet koagulerer, samt det dannede koagels struktur, stabilitet og opløsning [1, 2]. Ved at analysere fuldblod, inklu-

sive de cellulære elementer, opnås et mere fuldendt billede af hele den hæmostatiske proces end ved TRKOAG. TEG/ROTEM-kurver kan følges i realtid på f.eks. operations/traumestuen, og de klinisk brugbare svar foreligger inden for 15 min.

Formålet med denne statusartikel er at give en introduktion til VHT (TEG/ROTEM), til hvordan de tolkes, og til nogle af de områder, hvor VHT har vundet indpas.

### DEN HÆMOSTATISKE PROCES

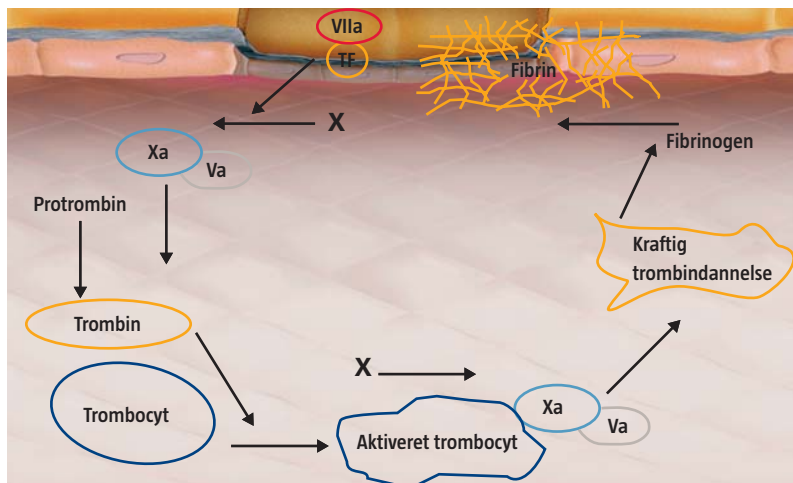
VHT er modsat TRKOAG baseret på den cellebase-rede model for hæmostase, der inden for det seneste decennium har erstattet den klassiske koagulationskaskade som hæmostasemodel. Den hæmostatiske proces initieres ved karskade, hvor *tissue factor* (TF) bliver eksponeret for de cirkulerende koagulationsfaktorer. Til TF bindes aktiveret faktor VIIa, hvilket resulterer i dannelse af en lille mængde trombin. Trombin aktiverer trombocytter, som adhærer til karskaden. På de aktiverede trombocytter dannes koagulationsfaktorkomplekser, der resulterer i en

### STATUSARTIKEL

1) Thoraxkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet, og  
2) Blodbanken, Rigshospitalet

FIGUR 1

Eksposering af subendotelial *tissue factor* (TF) medfører aktivering af koagulationsfaktorer. Aktivering af disse fører til dannelsen af trombin, aktivering af trombocytter og fibrindannelse.



VIIa = aktiveret faktor VII; Va = aktiveret faktor V; Xa = aktiveret faktor X.

kraftig trombindannelse. Trombin spalter fibrinogen til fibrin, og krydsbindingen af fibrinstreng og indlejringen af trombocytter heri konstituerer koaglet [3] (Figur 1).

Sideløbende med at koaglet dannes, sikrer det naturlige antikoagulantssystem (aktiveret protein C og antitrombin), at koagulationsprocessen ikke sker systemisk, men kun lokalt ved karskaden. Slutteligt medfører fibrinolyse, at koaglet nedbrydes/opløses, efter at karskaden er ophølet [3].

#### VISKOELASTISKE HÆMOSTATISKE TEST-TEKNOLOGI

Trombelastografi blev oprindeligt beskrevet af *Hartert* i 1948 [4]. TEG er baseret sig på den oprindelige teknik, mens ROTEM er en modificeret udgave. Ved TEG placeres en fuldblodsprøve i en roterende opvarmet kop (37 °C), og i denne kop nedsænkes en pind, der er ophængt i en wire, der kan registrere bevægelse. Koagulationen aktiveres ved tilføjelse af en aktivator, f.eks. kaolin eller TF [2]. Når de første fibrinstreng dannes, bliver pinden bundet op mod koppen og begynder derved at bevæge sig i takt med denne. Pinden bindes gradvist kraftigere op mod koppen i takt med, at koaglet dannes, indtil den maksimale koagelstyrke opnås, hvor pind og kop roterer ens. Efterfølgende, når koaglet begynder at lysere, aftager pindens bevægelser i takt hermed. Ved ROTEM nedsænkes også en pind i en opvarmet kop, men denne pind er tilkoblet en optisk detektor. Bevægelsen foretages i ROTEM af pinden, ikke koppen [1, 5, 6]. Ved begge VHT registrerer en computer pindens bevægel-

ser, konverterer disse til en kurve og foretager beregninger (Figur 2, Figur 3A).

#### TOLKNING AF TROMBELASTOGRAFI OG ROTATIONEL TROMBELASTOMETRI-KURVEN

De fremkomne værdier afspejler forskellige faser af koagulationsprocessen, og de vigtigste er følgende (se også Figur 2).

##### Reaction time/clotting time

*Reaction time* (R)/*clotting time* (CL) er tiden fra initiering af koagulationsprocessen med aktivator til begyndelsen af fibrindannelse, og den er især udtryk for koagulationsfaktorernes funktion, men også for trombocytreaktiviteten. Forlængede R/CL-værdier kan være udtryk for f.eks. koagulationsfaktormangel (Figur 3B), eller for at patienten har fået heparin f.eks. i forbindelse med hjertekirurgi.

##### Angle

*Angle* ( $\alpha$ ) er vinklen mellem grundlinjen og tangenten til kurvens udslag og angiver koagelkinetikken, dvs. hastigheden, hvormed koaglet dannes. Denne værdi giver information om selve koageldannelsen, inklusive trombindannelsen, og dannelsen af det fibrinnet, hvori aktiverede trombocytter indlejres. Lav  $\alpha$  kan afspejle mangel på koagulationsfaktorer inklusive fibrinogen, mangel på trombocytter eller en kombination heraf (Figur 3B).

##### Maximum amplitude/maximum clot firmness

*Maximum amplitude* (MA)/*maximum clot firmness* (MCF) angiver koaglets maksimale styrke og er afhængig af trombocyt-koncentrationen og trombocytternes funktion samt fibrin-trombocyt-interaktionen [4]. Forhøjet MA/MCF kan være udtryk for øget trombocytreaktivitet og dermed hyperkoagulabilitet (Figur 3C), mens lave værdier (hypokoagulabilitet) både kan være udtryk for trombocyt-dysfunktion, trombocyt-mangel og manglende tilstedeværelse af fibrinogen.

##### Lysis/clot lysis

*Lysis*/(Ly)/*clot lysis* (CL) angiver den fibrinolytiske aktivitet, altså hvor meget af koaglet der er lysere på et givet tidspunkt, efter at MA/MCF er opnået (f.eks. efter 30 min). Forhøjede værdier er udtryk for øget fibrinolyse og dermed ubalance i det hæmostatiske system, hvilket især ses i forbindelse med reperfusion og ved større traumer (Figur 3D).

Der er ved både TEG og ROTEM mulighed for at analysere forskellige specifikke assays i tillæg til at belyse forskellige dele af koagulationen. Der henvises her til nyligt publicerede oversigtsartikler, da dette er uden for denne artikels fokus [1, 2, 5, 6].

**KLINISK ANVENDELSE**

VHT har været anvendt klinisk ved lever- og hjertekirurgi siden 1980'erne og er også mest velundersøgt i disse specialer. Evidensen for anvendeligheden af VHT på andre kliniske områder er dog stadig stigende, og her nævnes nogle af disse anvendelsesområder.

**Leverkirurgi**

Leveren producerer størstedelen af koagulations- og antikoagulansfaktorerne, derfor er VHT især interessant til koagulationsmonitorering. Kang *et al* demonstrerede i 1985, at man med TEG hurtigt og pålideligt kunne påvise de forskellige koagulopatier i forbindelse med levertransplantation og lægge sin transfusionsstrategi herefter, hvilket reducerede forbruget af blodprodukter med 33% [7].

Wang *et al* har for nylig eftervist dette i et rando-

miseret klinisk studie, hvor man har påvist, at TEG-vejledte transfusionsalgoritmer nedbringer transfusionsbehovet signifikant ved levertransplantation [8].

**Hjertekirurgi**

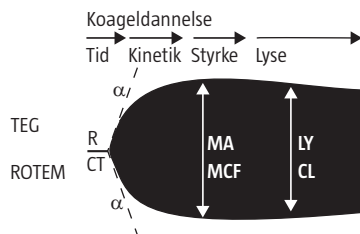
Det har vist sig, at man ved systematisk anvendelse af VHT kan detektere de forskellige koagulopatier, der er associeret med hjertekirurgi. Spiess *et al* påviste i 1995 i et retrospektivt studie, at en transfusionsstrategi baseret på TEG nedbragte både antallet af transfunderede blodprodukter og behovet for kirurgisk reeksploration for blødning fra 5,7% til 1,5% [9]. Shore-Lesserson *et al* påviste i et randomiseret studie, at en TEG-baseret transfusionsalgoritme signifikant nedbragte transfusionsbehovet perioperativt ved hjertekirurgi [10]. Senest har Ak *et al* hos 224 elektive koronar bypass-patienter, der var randomiseret til enten en TEG-baseret transfusionsalgoritme eller en klinikers skøn med hjælp af TRKOAG, påvist, at TEG-baserede algoritmer nedbringer transfusionsbehovet signifikant [11]. VHT medfører således en reduktion i transfunderede blodprodukter ved hjertekirurgi, dette er ikke kun gavnligt for udfaldet af operationen, men er også omkostningseffektivt [12].

**Traumatologi**

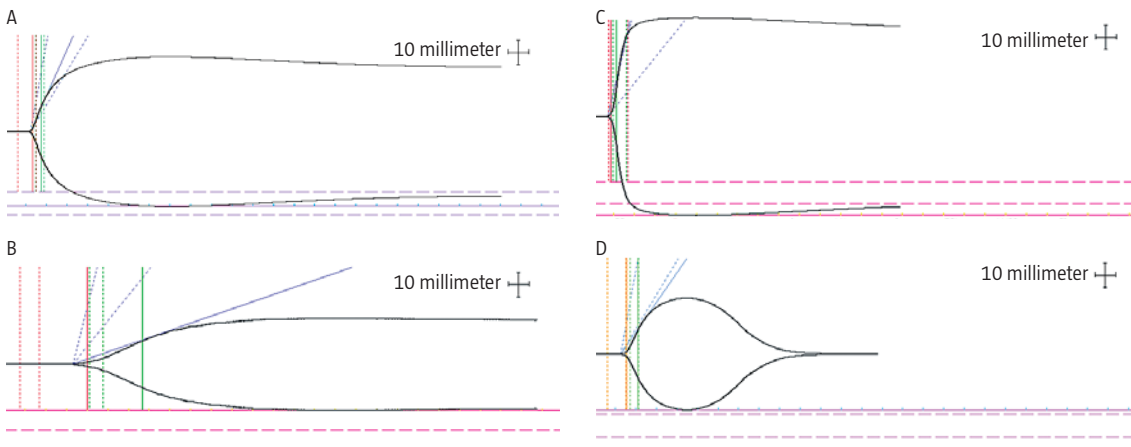
Ca. en fjerdedel af traumepatienterne har akut traumatisk koagulopati ved ankomsten til hospitalet, hvilket er forbundet med øget morbiditet og mortalitet [5, 13]. Mekanismen bag koagulopatien er ikke klarlagt, om end graden af vævsskade og cirkulatorisk shock synes at være de primære drivkræfter sammen med aktivering af protein C-systemet [13]. Hyppigst ses hyperkoagulabilitet (ca. 60%), i mindre grad hypokoagulabilitet (ca. 10%). Hypokoagulabilitet ses

**FIGUR 2**

Skematisk fremstilling af trombelastografi (TEG)/rotationel trombelastometri (ROTEM)-kurve. Kurven tolkes fra venstre mod højre. De hyppigst anvendte parametre er angivet for TEG/ROTEM: reaction time (R)/clotting time (CT), alpha angle ( $\alpha$ ), maximum amplitude (MA)/maximum clot firmness (MCF) og lysis (Ly)/clot lysis (CL).



**FIGUR 3**



Fire kliniske situationer illustreret ved trombelastografikurver (rotationel trombelastometri-kurver vil have samme form for de angivne situationer). **A.** Normalt koagulerende blod. **B.** Forlænget reaction time (R), lav angle og lav maximum amplitude (MA) hos en blødende patient. **C.** Forhøjet MA hos en hyperkoagulabel patient. **D.** Primær fibrinolyse, lysis (LY) er meget høj.



## VISKOELASTISKE HÆMOSTATISKE TEST

Giver modsat traditionelle koagulationsanalyser overblik over hele den hæmostatiske proces.

Er baseret på den cellebaserede model for hæmostase.

Et klinisk anvendeligt resultat foreligger inden for 15 min.

Muliggør *bedside*-monitorering.

Er en billig analyse.

Anbefales af Sundhedsstyrelsen og i internationale kliniske retningslinjer til monitorering og styring af den transfusionsmedicinske behandling af blødende patienter.

ved massive traumer (høj *injury severity score*), og dette korrelerer med øget mortalitet [5]. Det er fundet, at man med TEG modsat TRKOAG kan påvise koagulopatienter, der er associeret med traume, hvilket muliggør en målrettet transfusionsmedicinsk behandling med øget overlevelse til følge [5, 13]. Hyperfibrinolyse detekteres ved VHT gennemgås andetsteds i dette temanummer [14].

### Massiv ukontrollabel blødning og goal-directed resuscitation

Ved massive blødninger har man traditionelt anvendt krystallioder og kolloider samt erythrocytsuspension (SAG-M) initialt og først transfunderet frisk frosset plasma (FFP) og trombocyt koncentrat (TK), når patienten havde blødt mere end et blodvolumen. Denne strategi medfører hæmodilution og forværrer den koaguloapti, der ledsager den massive blødning [15]. De senere år har *damage control resuscitation* fundet indpas, hvor man transfunderer balanceret med blodkomponenter fra den tidligste fase, således at man opnår ækvivalent til fuldblod. På Rigshospitalet indførtes transfusionspakker bestående af fem SAG-M, fem FFP og to TK [15], disse administreres indtil hæmodynamisk kontrol etableres, hvorefter transfusionsbehandlingen styres af TEG, såkaldt *goal-directed haemostatic resuscitation*. Denne strategi har reduceret mortaliteten med 35% hos de sværest blødende patienter og anbefales nu internationalt [15-17].

### BEGRÆNSNINGER VED VISKOELASTISKE HÆMOSTATISKE TEST

Med VHT kan man ikke detektere effekten af anti-trombotisk medicin såsom clopidogrel og acetylsalicylsyre, da aktivatorerne af koagulationsprocessen, der benyttes i VHT, overtrumfer disse lægemidlers inhibitoriske effekt på trombocytten. På denne baggrund udelukker normale VHT-resultater ikke klinisk betydende trombocythæmning [5, 6].

Med VHT kan man heller ikke påvise koagulopa-

tier, der involverer den vaskulære komponent (endo-telet), hvorfor defekter såsom von Willebrands sygdom ikke kan findes med VHT [5, 6].

Ved hypotermi bør man være opmærksom på, at VHT udføres rutinemæssigt ved 37 °C, hvilket kan maskere en hypotermieffekt. Temperaturen kan dog reguleres på apparatet.

### KONKLUSION

TEG/ROTEM muliggør en hurtig og pålidelig analyse af patientens samlede hæmostatiske evne. Det opnåede resultat kan være vejledende for den videre transfusionsbehandling. Metoden er veletableret inden for hjerte- og leverkirurgien og anbefales nu også af Sundhedsstyrelsen og i internationale kliniske retningslinjer til at monitorere og styre den transfusionsmedicinske behandling af blødende patienter. Vi håber med denne artikel at fremme forståelsen for TEG/ROTEM og anvendelsen af dem.

**KORRESPONDANCE:** Sulman Rafiq, Dronningens Tværgade 52, 3. th., 1302 København K. E-mail: sulman\_raf@hotmail.com

**ANTAGET:** 15. marts 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

### LITTERATUR

- Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* 2008;106:1366-75.
- Chen A, Teruya J. Global hemostasis testing thrombelastography: old technology, new applications. *Clin Lab Med* 2009;29:391-407.
- Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003;17(suppl 1):S1-5.
- Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948;26:577-83.
- Johansson PI, Stissing T, Bochen L et al. Thrombelastography and thrombelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009;17:45.
- Pape A, Weber CF, Stein P et al. ROTEM and multiplate – a suitable tool for POC? *ISBT Science Series* 2010;5:161-8.
- Kang YG, Martin DJ, Marquez J et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985;64:888-96.
- Wang SC, Shieh JF, Chang KY et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc* 2010;42:2590-3.
- Spies BD, Gillies BS, Chandler W et al. Changes in transfusion therapy and re-exploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:168-73.
- Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M et al. Thrombelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88:312-9.
- Akk, Izbir CS, Tetik S et al. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg* 2009;24:404-10.
- Sierig T, Hartrumpf M, Spalding GJ et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1052-7.
- Frith D, Brohi K. The acute coagulopathy of trauma shock: clinical relevance. *Surgeon* 2010;8:159-63.
- Wikkelsø AJ, Afshari A, Stensballe J et al. Hyperfibrinolyse som årsag til blødning og øget mortalitet hos traumepatienter. *Ugeskr Læger* 2011;173:1284-7.
- Johansson PI, Stensballe J. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sanguinis* 2009;96:111-8.
- Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M et al. Postinjury coagulopathy management: goal directed resuscitation via POC thrombelastography. *Ann Surg* 2010;251:604-14.
- Hess JR, Johansson PI, Holcomb JB. Trauma and massive transfusion. I: Mintz PD, red. *Transfusion therapy: clinical principles and practice*. 3rd ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2010.