

TEG och ROTEM – patientnära och snabba koagulationsanalyser

Minskar transfusionsbehovet vid lever- och hjärtkirurgi, men frågetecken finns



EVA ZETTERBERG, med dr, biträdande överläkare
eva.zetterberg@med.lu.se



PETER J SVENSSON, professor, överläkare; båda hematologi- och koagulationskliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Tromboelastometri (ROTEM) och tromboelastografi (TEG) är viskoelastiska metoder, som mäter koagulation i realtid och presenterar resultaten numerärt och grafiskt.

TEG beskrevs första gången av Helmut Hartert, Tyskland, 1951 [1]. Vid TEG, som Hartert beskrev det, placeras ett plasma- eller helblodsprov i en kyvett som roterar, och en cylindrisk pinn sänks ned i provet. Koagulationen sätts i gång med vävnadsfaktor eller kalin. Så länge blodet/plasman är flytande kan kyvetten rotera fritt.

Så snart blodet koagulerar blir kyvettens rotation långsammare, och kyvettens rotation blir alltså omvänt proportionell mot koaglets styrka, vilket detekteras optiskt.

ROTEM-analysen bygger på samma princip, men vid denna analys är det i stället pinnen som roterar.

Den grafiska illustrationen skiljer sig minimalt vid de båda metoderna, men de numeriska parametrarna har fått olika namn. Metoderna skiljer sig alltså från traditionella koagulationsanalyser på så sätt att de grafiskt kan illustrera alla faser av plasmakoagulationen [2]. Eftersom analyserna görs på helblod, har de dessutom fördelen att även blodkropparnas bidrag till koagelbildningen kan utvärderas.

Cochrane-rapport om transfusioner

År 2011 publicerades en Cochrane-rapport som sammanställde de då publicerade randomiserade studier som jämförde användning av TEG-/ROTEM-baserad algoritm med standardprov för att styra transfusionsbehandling vid blödningstillstånd [3].

Cochrane-analysen inkluderade nio randomiserade studier med samman-

lagt 767 patienter, och endast en studie hade låg risk för bias. Jämfört med standardprov (oftast INR, APTT, fibrinogen och trombocyter) hade användning av TEG/ROTEM ingen signifikant effekt på mortalitet. Analysen visade en signifikant effekt av TEG/ROTEM på blödning. I samtliga randomiserade studier sågs att mängden transfusioner var minskad till både antal och volym i den grupp där transfusioner styrdes av TEG-/ROTEM-baserad algoritm.

Studierna var utförda vid hjärt- och leverkirurgi, varför resultaten inte med säkerhet gäller för andra typer av kirurgi eller vid akut trauma.

Uppdatering av kunskapsläget

Vi har därefter gjort en systematisk litteraturgenomgång för att uppdatera kunskapsläget.

Sedan 2011 har ytterligare en randomiserad studie publicerats [4]. Studien är utförd på elektiv komplicerad hjärtkirurgi på sammanlagt 100 patienter. Den visar signifikant minskat transfusionsbehov av röda blodkroppar, plasma och trombocyter och lägre 6-månadersmortalitet i den grupp där transfusioner styrdes av en algoritm baserad på ROTEM kombinerad med trombocytfunktionsanalys jämfört med kontrollgruppen, där transfusioner styrdes av en algoritm baserad på kon-

ventionella prov. **»Normala fynd vid TEG-/ROTEM-analys utesluter alltså inte att patienten är blödningsbenägen.«**

Studier av kliniska situationer

Vi har också kunnat sammanställa 23 icke-randomiserade studier som undersökt användning av TEG/ROTEM i olika kliniska situationer: hjärtkirurgi (8 studier), aortakirurgi (2 studier), levertransplantation (1 studie), trauma (9 studier) och sepsis (2 studier). I dessa studier har värdet av TEG/ROTEM analyserats genom att utfall som mortalitet och transfusionsbehov hos patienter med likartade diagnoser jämförts före och efter införandet av TEG-/ROTEM-baserad algoritm som stöd för transfusionsbehandling.

Ingen av de tre icke-randomiserade studier som undersökt utfallet mortalitet kunde visa någon påverkan av an-

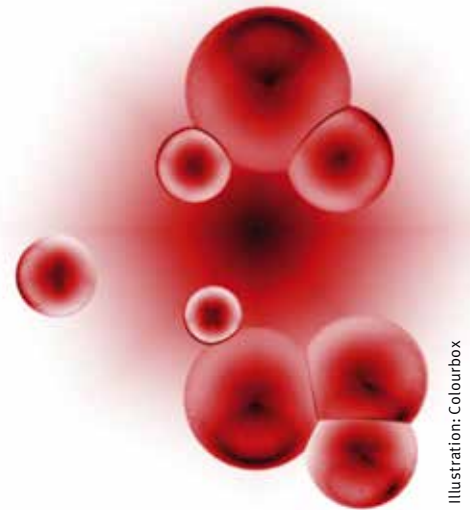


Illustration: Colourbox

Tromboelastografi (TEG) och tromboelastometri (ROTEM) för att mäta koagulationsförmåga är på snabb framfarsch. Metoderna har fördelar – bland annat kan de göras bedside och ge svar inom 15 minuter. Men de har också nackdelar, till exempel ger de inte alltid utslag för behandling med warfarin.

vändning av TEG-/ROTEM-baserad algoritm.

Fem studier har undersökt värdet av TEG/ROTEM för att förutsäga transfusionsbehov vid trauma. Fyra av dem rapporterade att dessa analyser var lika bra som [5] eller bättre [6-8] än standardkoagulationsanalyser, medan en studie fann att ingen TEG-parameter kunde predicera transfusionsbehov vid trauma.

Fem studier har undersökt om TEG-/ROTEM-parametrar kan användas för att predicera blödning. Fyra av dem fann statistiska samband mellan TEG-/ROTEM-parametrar och postoperativ blödning. Inte i någon av studierna var

■ SAMMANFATTAT

Tromboelastometri och tromboelastografi (ROTEM/TEG) är patientnära koagulationsanalyser, som på bred front introduceras i syfte att styra behandling vid massiv blödning och koagulopati.

En systematisk litteraturgenomgång visar att användning av TEG/ROTEM kan sänka transfusionsbehovet vid hjärt- och leverkirurgi. **TEG/ROTEM** är inte globala koagulationsanalyser, och tolkningen kräver specialistkunskaper på området.

sensitivitet och specificitet tillräckliga för att identifiera patienter med risk för postoperativ blödning [9-12].

Fem studier undersökte om man kunde använda TEG-/ROTEM-analys för tidig upptäckt av koagulopati vid trauma. En studie rapporterade att både TEG och standardkoagulationsprov var användbara [6], och tre studier fann att TEG/ROTEM var bättre på att förutsäga koagulationsavvikelse än standardanalyser [8, 13, 14]. En studie rapporterade att avvikande ROTEM-analys var en oberoende negativ prognostisk faktor för 30-dagarsöverlevnad vid svår sepsis [15].

Europeiska riktlinjer från 2010

I gällande europeiska riktlinjer från 2010 för omhändertagande vid akut trauma [16] rekommenderas tromboelastografi som komplement till standardprov (definierade som INR, APTT, trombocyter och fibrinogen); evidensgrad 2C anges. Tillräcklig vetenskaplig dokumentation saknades för att rekommendera tromboelastografi för att upptäcka posttraumatisk koagulopati.

Bedside-analys – en av fördelarna

TEG-/ROTEM-analys har som tidigare nämnts uppenbara teoretiska fördelar jämfört med standardkoagulationsanalyser. Mest imponerande är mängden information som kan erhållas på kort tid, där en översiktlig bild av hela koagulationsprocessen ges inom 15 minuter.

Vid behandling av massiv blödning måste transfusion ofta ges empiriskt innan relevanta blodprov är analyserade [17-19]. Detta har en tendens att leda till onödigt hög transfusionsnivå, något som har visat sig vara potentiellt skadligt för patienten [20-22].

Sammanfattningsvis har TEG/ROTEM följande teoretiska fördelar jämfört med standardkoagulationsanalyser:

- Metoderna kan utföras bedside, och svar kan ges inom 15 minuter.
- Metoderna utförs i helblod och kan alltså anses mer fysiologiska än analyser gjorda på plasma.
- Metoderna kan detektera fibrinogendysfunktion, vilket inte är ovanligt vid hyperfibrinolytiska tillstånd.

Metoderna har begränsningar

Vid tolkning av TEG-/ROTEM-analysen är det dock viktigt att inse metodernas begränsningar och att de är långt ifrån några »globala« koagulationsanalyser. Metoderna är helt eller delvis okända för flera faktorer som uppenbart kan påverka en patients tendens att blöda:

- De kan inte skilja mellan trombocytopeni och trombocytidysfunktion. Även vid uttalad trombocythämning som vid behandling med klopidogrel eller acetylsalicylsyra ses ibland normala TEG-/ROTEM-parametrar.
- De ger heller inte alltid utslag för behandling med warfarin eller lågmolekylärt heparin [23]. Vi har erfarenhet av patienter med INR 4,2, men med normal ROTEM-kurva.
- Patienter med von Willebrands sjukdom och hemofili kan ha helt normala TEG-/ROTEM-parametrar.

Normala fynd vid TEG-/ROTEM-analys utesluter alltså inte att patienten är blödningsbenägen.

Metoderna är dessutom känsliga för interferens med fosfolipidberoende antikroppar och ger en falskt för lång koagulationstid i närvaro av dessa.

Vid massiv blödning påverkas koagulationsprocessen olika beroende på om blödningen är traumatisk eller sker under kontrollerade former, t ex vid kirurgi [24-26]. Vår systematiska litteraturgenomgång visade att randomiserade

studier bara visar fördelar av TEG/ROTEM vid kirurgisk blödning. De blödningsstudier som bereder de största koagulationsmässiga utmaningarna är ofta de traumatiska, och här saknas än så länge randomiserade studier.

Rikstäckande validering önskvärd

TEG/ROTEM-instrument finns i dag tillgängliga på flera operations- och intensivvårdsavdelningar i landet, men standardisering och validering är ofta ofullständig. Tolkningen av analyserna görs ofta med hjälp av algoritmer, vilket är en fördel i akuta situationer då snabba beslut måste fattas. Detta kan dock vara missledande vid komplexa koagulopatier med tanke på metodernas begränsningar.

Det måste också understrykas att ROTEM inte ska rekommenderas för elektiv utredning av blödningsbenägenhet, med hänsyn tagen till ovan beskrivna begränsningar i metodens känslighet.

Sammanfattningsvis har användning av TEG-/ROTEM-baserad algoritm i randomiserade studier visat sig kunna sänka transfusionsbehovet vid hjärt- och leverkirurgi. I icke-randomiserade studier har klinisk nytta visats då avvikande TEG-/ROTEM-parametrar kan predicera koagulopati och blodförlust vid sepsis och trauma. Metoderna har dock klara begränsningar, och tolkningen av analyserna kräver betydande kunskap och erfarenhet av koagulationsrelaterade problem.

Rikstäckande standardisering och validering av metoder och algoritmer vore önskvärdt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Hartert H. [Thrombelastography, a method for physical analysis of blood coagulation]. *Z Gesamte Exp Med.* 1951;117(2):189-203.
- Fries D, Innerhofer P, Klingler A et al. The effect of the combined administration of colloids and lactated Ringer's solution on the coagulation system: an in vitro study using thrombelastograph coagulation analysis (ROTEG). *Anesth Analg.* 2002 May;94(5):1280-7, table of contents.
- Afshari A, Wikkelsø A, Brok J et al. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(3):CD007871.
- Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2012 Sep;117(3):531-47.
- Schochl H, Cotton B, Inaba K, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care.* 2011;15(6):R265.
- Plotkin AJ, Wade CE, Jenkins DH, et al. A reduction in clot formation rate and strength assessed by thrombelastography is indicative of transfusion requirements in patients with penetrating injuries. *J Trauma.* 2008 Feb;64(2 Suppl):S64-8.
- Leemann H, Lustenberger T, Talving P, et al. The role of rotation thromboelastometry in early prediction of massive transfusion. *J Trauma.* 2010 Dec;69(6):1403-8; discussion 8-9.
- Davenport R, Manson J, De'ath H, et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med.* 2011 Dec;39(12):2652-8.
- Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, et al. The predictive value of modified computerized thrombelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2003 Jan;96(1):51-7, table of contents.
- Reinherfer M, Brauer M, Franke U, et al. The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008 Apr;19(3):212-9.
- Preisman S, Kogan A, Itzkovsky K, et al. Modified thromboelastography evaluation of platelet dysfunction in patients undergoing coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Jun;37(6):1367-74.
- Tirosh-Wagner T, Strauss T, Rubinshtein M, et al. Point of care testing in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 May;56(5):794-8.
- Carroll RC, Craft RM, Langdon RJ, et al. Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thrombelastography. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine.* 2009 Jul;154(1):34-9.
- Doran CM, Woolley T, Midwinter MJ. Feasibility of using rotational thromboelastometry to assess coagulation status of combat casualties in a deployed setting. *J Trauma.* 2010 Jul;69 Suppl 1:S40-8.
- Adamzik M, Langemeier T, Frey UH, et al. Comparison of throm-

- belastometry with simplified acute physiology score II and sequential organ failure assessment scores for the prediction of 30-day survival: a cohort study. *Shock*. 2011 Apr;35(4):339-42.
16. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2010;14(2):R52.
 17. Goodnough LT, Johnston MF, Toy PT. The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. *Transfusion Medicine Academic Award Group. JAMA*. 1991 Jan 2;265(1):86-90.
 18. Stover EP, Siegel LC, Parks R et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. *Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Anesthesiology*. 1998 Feb;88(2):327-33.
 19. Shander A, Puzio T, Javidroozi M. Variability in transfusion practice and effectiveness of strategies to improve it. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 Aug;26(4):541-4.
 20. Blumberg N, Heal JM. Mortality risks, costs, and decision making in transfusion medicine. *Am J Clin Pathol*. 2000 Dec;114(6):934-7.
 21. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008 Sep;36(9):2667-74.
 22. 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 Apr;36(4):1114-8.
 23. Feuring M, Wehling M, Schultz A. Dalteparin dose-dependently increases ROTEM((R)) thrombelastography parameters only at supratherapeutic anti-factor Xa levels: an in vitro study. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2011 Nov;38(11):783-6.
 24. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma*. 2008 Oct;65(4):748-54.
 25. Shaz BH, Dente CJ, Harris RS, et al. Transfusion management of trauma patients. *Anesth Analg*. 2009 Jun;108(6):1760-8.
 26. Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *British journal of anaesthesia*. 2005 Aug;95(2):130-9.