

CAT
Critically Appraised Topic

Wat kan tromboelastografie (ROTEM) betekenen bij chronisch leverlijden?

Auteur: Thibault Vanhove

Supervisor: dr. Inge Van haute

Zoekstrategie/methodologie geverifieerd door: dr. Inge Van haute

Datum: 14-09-2021

CLINICAL BOTTOM LINE

Patiënten in het eindstadium van chronische leverziekten, levercirrose, worden verondersteld een hoog bloedingsrisico te hebben. Een nieuw gevormde, minder stabiele, hemostatische balans laten cirrose patiënten in een penibele staat. Zowel toegenomen hemorragische en/of trombotische diathese worden geassocieerd met een slechte prognose. Pathologische waarden van standaard laboratorium coagulatie testen en trombocytopenie zijn traditioneel aanzien als indicatoren van een hoog bloedingsrisico. Ondanks de alomtegenwoordigheid van deze routine stollingstesten kennen ze bepaalde fundamentele limitaties. Standaard coagulatie testen kunnen onvoldoende de coagulopathie evalueren, het actuele bloedingsrisico en potentiële hemostatische complicaties inschatten. Viscoelasticiteitstesten zoals ROTEM hebben als globale stollingstesten potentieel om de karakteristieken van het coagulatieproces, namelijk de interactie tussen coagulatiefactoren, inhibitoren, anticoagulerende middelen, bloedplaatjesaantallen en -functie, tijdens het stollingsproces en fibrinolyse te evalueren. Deze real-time near patient beoordeling van de viscoelastische klontsterkte kreeg in de afgelopen jaren toenemend aanzien. Er werd aangetoond dat het gebruik van ROTEM voornamelijk wordt geïmplementeerd in perioperatief management van de hemostase met talrijke toepassingen. Verder kan ook het bloedingsrisico en hypercoagulabiliteit worden ingeschat. Bij afwijkende conventionele testen, normale ROTEM analyse, maar geen klinische tekenen, hoeven patiënten echter geen coagulatietherapie. De combinatie van verschillende assays en overeenkomstige tromboelastogrammen maken het verder ook theoretisch mogelijk een afwijking te achterhalen. ROTEM kent de mogelijkheid vroegtijdig transfusionele behoeften in het licht te stellen. Er worden echter variaties gezien tussen verschillende centra wat betreft transfusiealgoritmen en farmacologische methoden. Voortdurende verbetering van het begrip van de pathofysiologie van leverziekten, met nadruk op behandeling van coagulopathie met fibrinogeen-bevattende producten en gerichte gepersonaliseerde behandeling van coagulatie falen, zou moeten leiden tot een betere preventie en beheersing van de gevolgen van de complexe coagulopathie aanwezig bij levercirrose. Acties kunnen bestaan uit het opstellen van een diagnostisch en therapeutisch algoritme voor levercirrose patiënten.

TABLE OF CONTENTS

Clinical bottom line.....	1
Table of contents.....	2
Clinical/Diagnostic scenario.....	3
Questions.....	4
Search terms.....	5
Relevant evidence/references.....	5
Appraisal.....	7
1) <i>Wat kan tromboelastografie (ROTEM) betekenen bij patiënten met chronisch leverlijden?</i>	
a. <i>In welke mate kan het bloedingsrisico correct worden ingeschat?</i>	
b. <i>Kan een staat van hypercoagulabiliteit worden geïdentificeerd?</i>	
c. <i>Dewelke behandelingen worden beschreven?</i>	
2) <i>Hoe worden ROTEM analyse resultaten geïnterpreteerd?</i>	
a. <i>Zijn er preventieve dan correctieve acties mogelijk?</i>	
3) <i>Hoe worden ROTEM analyse resultaten gerapporteerd?</i>	
To Do/Actions.....	18
Attachments.....	19

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Patiënten in het eindstadium van chronische leverziekten (*End-stage Liver Disease*, ESLD) worden verondersteld een hoog bloedingsrisico te hebben. Zowel bloedingen als trombosen worden geassocieerd met een slechte prognose. Pathologische waarden van standaard laboratorium coagulatietesten (bijvoorbeeld 1,5x toegenomen INR of aPTT) en trombocytopenie ($< 50.000/\mu\text{L}$) zijn traditioneel aanzien als indicatoren van een hoog bloedingsrisico, voornamelijk bij ESLD patiënten, met een bijhorende traditionele aanpak om excessieve bloedingen tijdens invasieve procedures te voorkomen o.v.v. plasma- (FFP) en bloedplaatjesconcentraten-transfusies.[18] Recente studies toonden echter aan dat standaard coagulatietesten onvoldoende hypocoagulatie en bloedingscomplicaties kunnen voorspellen. Daarenboven is transfusie van bloedproducten geassocieerd met korte- en lange termijn complicaties. O.a. een toegenomen portale veneuze druk die significante bloedingen bij ESLD patiënten kan veroorzaken.[9]

Hemostase is een complex systeem gebaseerd op de interactie tussen trombocyten, endotheel, plasmastollingsfactoren en hun inhibitoren. ESLD patiënten en meer specifiek levercirrose patiënten lijden aan een algemene verstoorde proteïne synthese in de lever. Met als gevolg een deficiëntie van vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren (II, VII, IX en X), alsook anticoagulerende factoren zoals proteïne C en S.[18] In tegenstelling tot de factoren hierboven beschreven tonen niet in de lever geproduceerde coagulatiefactoren, zoals von Willebrandfactor (vWF) en factor VIII, een toegenomen serum activiteit. Dit is o.a. te verklaren door een gedaalde serum activiteit van ADAMTS 13, een metalloprotease enzyme die vWF afbreekt, exclusief geproduceerd in de lever. De toegenomen vWF percentages kunnen deels de cirrose-gerelateerde trombocytopenie compenseren waardoor de primaire hemostase enigszins behouden blijft. Er werd ook aangetoond dat endogeen thrombine bij cirrosepatiënten verlaagd is. Studies tonen aan dat zowel pro- (Factor II, V, VII, VIII, X, XI, XII, XIII en fibrinogeen) als anti-coagulerende factoren (antitrombine, proteïne C en S, TAFI en TFPI) zijn afgenomen en de ESLD patiënten zo in een nieuwe, minder stabiele, hemostatische balans brengen. Een cirrhotische lever kan onder druk van zelfs een mineur insult reeds een ongepaste hemorragische en/of trombotische diathese veroorzaken.[7] Een hoger relatief risico op hypercoagulabiliteit werd beschreven.[9] Dusdanige significante hemostatische ontwrichtingen laten de patiënt in een penibele staat.[7]

Diagnostiek van stollingsafwijkingen gebeurt op heden doorgaans aan de hand van statische conventionele coagulatietesten zoals de International Normalized Ratio (INR)/ protrombine tijd (PT), de geactiveerde partiële thromboplastinetijd (aPTT), trombocytenaantallen en de fibrinogeenconcentratie, steeds gecombineerd met anamnestiche gegevens en klinische bevindingen.[18] Ondanks de alomtegenwoordigheid van deze routine stollingstesten kennen ze bepaalde fundamentele limitaties. De keerzijde van conventionele stollingstesten is dat deze enkel de pro-coagulerende en niet de anti-coagulerende of fibrinolytische activiteit meten. Ook de interactie tussen deze coagulatiefactoren en trombocyten (en erythrocyten) worden niet beoordeeld aangezien deze testen op citraatplasma wordt uitgevoerd.[12] De meetparameters leveren informatie betreffende de hemostatische propvorming, maar geven geen toegevoegde waarde over stabiliteit en dissolutie van het stolsel. Ze houden onvoldoende rekening met onderliggende cellulaire en enzymatische aspecten van de coagulatiecascade.[2] Deze testen zijn verder ook ongevoelig voor een tekort aan factor XIII, verdunningen en hypocoagulante condities die optreden tijdens resuscitatie met colloïden en zijn ook niet bruikbaar tijdens hoge doses heparine.[12] En de *turnaround time* (TAT) voor standaard laboratoriumparameters is, in de context van *near patient* POCT analyses, algemeen gezien langer ten opzichte dan die van viscoelasticiteitstesten.[11]

Gezien de nieuw gevormde hemostatische balans en de beperkingen hierboven beschreven, kunnen de standaard coagulatietesten onvoldoende de coagulopathie evalueren, het actuele bloedingsrisico en potentiële hemostatische complicaties inschatten.[1] Er is in de klinische praktijk bij levercirrose nood aan globale hemostatische testen om hypo- dan eerder hypercoagulabiliteit correct te kunnen inschatten.[1,11]

Viscoelasticiteitstesten (VETs) zoals tromboelastografie (TEG) en zijn moderne variant de rotationele tromboelastometrie (ROTEM) worden dan ook gebruikt om de karakteristieken van het coagulatieproces, in het kader van complexe stollingsstoornissen, bij voornamelijk kritisch zieke patiënten met bloedingen en trombosen te beoordelen. VETs hebben als globale stollingstesten potentieel om op verschillende manieren impact te maken op het diagnostisch en therapeutisch management van dergelijke kritische patiënten.[2] Viscoelastische hemostatische assays (VHAs), onder de vorm van TEG en ROTEM, zijn een alternatieve methodologie voor meten van de bloedcoagulatiestatus op volbloed en geven daarom een vollediger beeld van de hemostase (coagulatie én trombocyten). Deze technologie meet multiële aspecten van het stolselvormings-dissolutie spectrum.[20]

ROTEM onderzoekt namelijk de interactie tussen coagulatiefactoren, inhibitoren, anticoagulerende middelen, bloedplaatjesaantallen en -functie, tijdens het stollingsproces en de fibrinolyse. De reologische condities zijn op natuurlijke bloedflow in venen gebaseerd.[12]

Hartert beschreef in 1948 voor het eerst tromboelastografie, een *real-time near patient* beoordeling van de viscoelastische klontersterkte.[10] De belangstelling voor het gebruik van VETs is in afgelopen jaren aanzienlijk toegenomen. Sinds de jaren 1960 werd de bruikbaarheid van VETs aangetoond bij transfusiegerelateerde therapie bij patiënten die levertransplantatie ondergingen.[3] Er werd aangetoond dat het gebruik van viscoelasticiteitstesten (VETs), zoals rotationele tromboelastografie (ROTEM) kan worden geïmplementeerd in perioperatief management van de hemostase bij levertransplantatie. De implementatie van ROTEM-gebaseerde coagulatiemanagement en het gebruik van coagulatiefactoren hebben geleid tot een significante reductie van FFP en rode bloedceltransfusies, zonder een toegenomen incidentie van trombose of bloeding. De voorkeurstherapie zou aldus gebaseerd zijn op VET-gebaseerde strategieën. Zonder klinische tekenen van excessieve bloedingen hoeven ESLD patiënten echter geen coagulatietherapie.[9]

De scope werd sindsdien wel steeds verder geëxpandeerd en wordt op heden routinematig gebruikt, maar werd nog niet in een ziekenhuisbrede setting geadopteerd. De huidige toepassingen van VETs zijn enigszins gelimiteerd tot de Point-of-Care-Testing (POCT) setting binnen cardio- en leverchirurgie, maar ook obstetrische- en traumachirurgie en levertransplantatie. En er zijn nog talrijke potentiële applicaties beschreven; majeure orthopedische chirurgie, intensivistische zorgen en in de context van oncologische en hematologische aandoeningen. [2,3,20]

Deze CAT heeft dan ook de onderliggende intentie om de ROTEM methodologie toe te lichten en Evidence Based Medicine (EBM) gebaseerde strategieën voor patiënten met chronisch leverlijden in kaart te brengen.

QUESTIONS

- 1) Wat kan tromboelastografie (ROTEM) betekenen bij patiënten met chronisch leverlijden?
 - a. In welke mate kan het bleedingsrisico correct worden ingeschat?
 - b. Kan een staat van hypercoagulabiliteit worden geïdentificeerd?
 - c. Dewelke behandelingen worden beschreven?
- 2) Hoe worden ROTEM analyse resultaten geïnterpreteerd?
 - a. Zijn er preventieve dan correctieve acties mogelijk?
- 3) Hoe worden ROTEM analyse resultaten gerapporteerd?

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: “rotational thromboelastometry”, “thromboelastography”, “chronic liver failure”, “blood coagulation”, “cirrhosis”.
- 2) PubMed Clinical Queries (from 2001-2021; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Reviews
- 3) International organizations: e.g. European Association for the Study of the Liver (EASL), American Gastroenterological Association (AGA).

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

Guidelines and Recommendations

- [1] O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):34-43.e1.

Reviews

- [2] Drumheller BC, Stein DM, Moore LJ, Rizoli SB, Cohen MJ. Thromboelastography and rotational thromboelastometry for the surgical intensivist: A narrative review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019 Apr;86(4):710-721.
- [3] Walsh M, Kwaan H, McCauley R, Marsee M, Speybroeck J, Thomas S, Hatch J, Vande Lune S, Grisoli A, Wadsworth S, Shariff F, Aversa JG, Shariff F, Zackariya N, Khan R, Agostini V, Campello E, Simioni P, Scărlătescu E, Hartmann J. Viscoelastic testing in oncology patients (including for the diagnosis of fibrinolysis): Review of existing evidence, technology comparison, and clinical utility. *Transfusion*. 2020 Oct;60 Suppl 6:S86-S100.
- [4] Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol*. 2005 Apr;27(2):81-90.
- [5] Abdelfattah K, Cripps MW. Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry use in trauma. *Int J Surg*. 2016 Sep;33(Pt B):196-201.
- [6] Schmidt AE, Israel AK, Refaai MA. The Utility of Thromboelastography to Guide Blood Product Transfusion. *Am J Clin Pathol*. 2019 Sep 9;152(4):407-422.
- [7] Forkin KT, Colquhoun DA, Nemergut EC, Huffmyer JL. The Coagulation Profile of End-Stage Liver Disease and Considerations for Intraoperative Management. *Anesth Analg*. 2018 Jan;126(1):46-61.
- [8] Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud ÁAP, Kim TY. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol*. 2019 Aug;72(4):297-322.
- [9] Saner FH, Kirchner C. Monitoring and Treatment of Coagulation Disorders in End-Stage Liver Disease. *Visc Med*. 2016 Aug;32(4):241-248.

Original Articles

- [10] Hartert H. Blood coagulation studies using thromboelastography, a new evaluation technique (in German). *Klin Wochenschr* 1948;26:577-583.
- [11] Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol*. 2014 Feb;89(2):228-32.
- [12] Schols SEM, van Pampus ECM. Trombo-elastografie een hulpmiddel bij massaal bloedverlies. *Tijdschr Bloedtransfusie* 2009;239-46.
- [13] Corey FS, Walker WF. Sonic Estimation of Elasticity via Resonance: A New Method of Assessing Hemostasis. *Ann Biomed Eng*. 2016;44(5):1405-1424.
- [14] Lang T, Bauters A, Braun SL, Pötzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, Lakner M. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005 Jun;16(4):301-10.
- [15] Adam EH, Möhlmann M, Herrmann E, Schneider S, Zacharowski K, Zeuzem S, Weber CF, Weiler N. Assessment of hemostatic profile in patients with mild to advanced liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2020 May 7;26(17):2097-2110.
- [16] Görlinger K. Gerinnungsmanagement bei Lebertransplantationen [Coagulation management during liver transplantation]. *Hamostaseologie*. 2006 Aug;26(3 Suppl 1):S64-76.

Reference Works, Handbooks and Databases

- [17] *Handboek. Görlinger K., Dirkmann D., Hanke A.A. Rotational Thromboelastometry (ROTEM®). Trauma Induced Coagulopathy. 2016;267-298.*
- [18] *Handboek. Hoffmann JJML, Akkerman JWN, Nieuwenhuis HK, Overbeeke MAM. Hematologie, Heron reeks (2007).*

Posters, “grey literature”, presentations

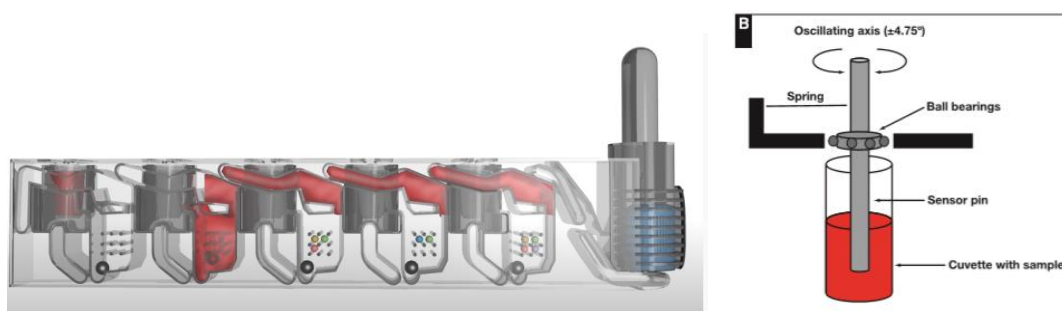
- [19] *Manual. ROTEM® delta. Werfen.*
- [20] *Presentatie. Cammaert T. Vergelijking van de TEG5000 met andere tromboelastografische en -metrische analysers. 06-06-2019.*
- [21] *Presentatie. ROTEM® Delta. Tromboelastometrie. 2009*
- [22] *Poster. ROTEM® Thromboelastometry System. A basic guide to assays and clinical interpretation.*
- [23] *Leaflet. Calatzis A, Spannagl M, Vorweg M. Thromboelastometry. Guide ROTEM (2016).*
- [24] *Video. Rotem® sigma (2016). Geraadpleegd via <https://www.youtube.com/watch?v=Aq57mEY7PyQ>.*
- [25] *Deranged physiology. Interpretation of abnormal ROTEM data. Geraadpleegd via <https://derangedphysiology.com/main/required-reading/haematology-and-oncology/Chapter%201.2.0.1/intepretation-abnormal-rotem-data>.*

APPRAISAL

1) Wat kan tromboelastografie (ROTEM) betekenen bij patiënten met chronisch leverlijden?

Hartert beschreef in 1948 voor het eerst tromboelastografie (TEG), een *in vitro real-time near patient* beoordeling van de viscoelastische klontsterkte.[10] Viscoelastische hemostatische assays (VHAs), onder de vorm van TEG en rotationele tromboelastografie (ROTEM), zijn een alternatieve methodologie voor meten van de bloedcoagulatiestatus op volbloed of plasma, en geven daarom een volledig beeld van het hemostatische milieu (coagulatie én trombocyten).[12] Deze technologie meet multiële aspecten van het stolselvormings-dissolutie spectrum.[20] ROTEM onderzoekt namelijk de interactie tussen coagulatiefactoren, inhibitoren, anti-coagulerende middelen, bloedplaatjesaantallen en -functie tijdens het stollingsproces en de fibrinolyse. De reologische condities zijn op natuurlijke bloedflow in venen gebaseerd.[12]

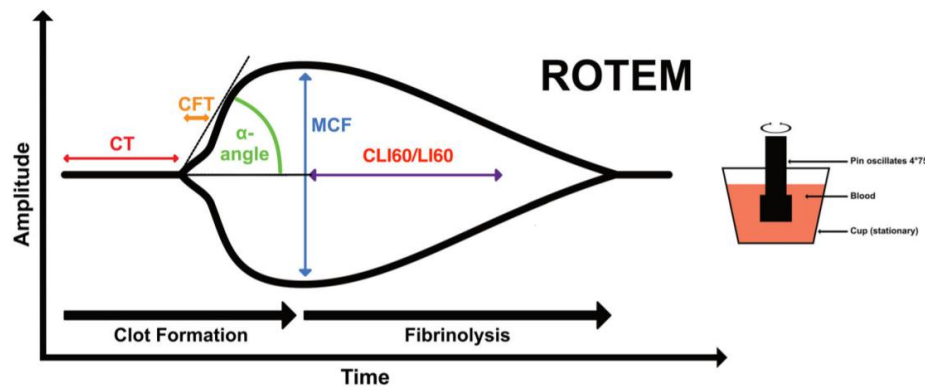
De onderliggende methodologie van TEG/ROTEM is gebaseerd op het registreren van viscoelastische veranderingen die optreden tijdens het coagulatieproces. De toename (stolling) en afname (fibrinolyse) van de viscoelasticiteit wordt gemeten in een minimale hoeveelheid volbloed. De ROTEM assay vindt plaats in een cartridge met gefixeerde cilindrische reagenscups waarin een permanent oscillerende verticale as/pin hangt. Tot vier reagenscups zijn gevuld met differentiële reagentia. Van zodra stolselvorming optreedt en het gevormde fibrinenetwerk zich vasthecht aan zowel de wand van de reagenscup als de pin zal er, ten gevolge van de toegenomen viscoelasticiteit van het bloed, een weerstand in de cup worden opgebouwd die door de pin als torsie of tractie (rotatie-effect van een kracht, of koppel) wordt geregistreerd. (Zie Figuur 1: ROTEM® sigma cartridge en reagenscup.[6,24]) De weerstand van het pin/draad transductiesysteem wordt in functie van de tijd optisch gedetecteerd. De amplitude (in millimeter) op de y-as in functie van de tijd (in minuten) op de x-as. De digitale data wordt vertaald naar een curve, een tromboelastogram of TEMogram.[3,12] (Zie Figuur 2: TEG en ROTEM.[3])



Figuur 1. ROTEM® sigma cartridge en reagenscup. (Links cartridge met 5 kanalen: 1-4 reagentia voor differentiële assays, 5 leeg. Rechts cilindrische reagenscup met oscillerende verticale as/pin)
(Gekopieerd uit Schmidt et al (2019) en ROTEM® sigma (2016).[6,24])

Er zijn tegenwoordig enkele varianten op de tromboelastografietracing. TEG is de oorspronkelijke methode waarbij de cup rond de pin roteert. Bij ROTEM draait de pin in de cup. Ondanks de gelijklopende onderliggende methodologie kennen de beide modi verschillen betreffende nomenclatuur van de meetparameters/variabelen en assays. (Tabel 1: Meetmethoden, variabelen en assays.) De interpretatie van absolute waarden van variabelen zijn niet eenvoudig te vergelijken. Verder is ook sonorheometrie beschreven of de *Sonic Estimation of Elasticity via Resonance (SEER)* die aan de hand van ultrasone geluidsgolven de stollingstijd en de stolsel stijfheid meet.[3,13] Overigens zijn ook andere varianten op TEG zoals de Sonoclot® en ReoRox® beschreven.[13]

Het tromboelastogram geeft ons kwantitatieve waarden/parameters en tegelijkertijd een visuele vertegenwoordiging van dit proces. De tracings of vormen van de curve en de corresponderende parameter waarden geven belangrijke informatie. Het maakt het mogelijk om de efficiëntie van bloedcoagulatie, de snelheid van formatie, de maximale sterkte en stabiliteit van de prop, en ook de afbraak, de fibrinolyse, te beoordelen. Hoewel de grafische weergave van beide methoden grote gelijkenissen laten zien, gebruikt iedere fabrikant eigen terminologie/nomenclatuur. (Tabel 1: Meetmethoden, variabelen en assays.) Dit maakt de vergelijking van de absolute waarden niet eenvoudig.



Figuur 2: TEMogram ROTEM. (Gekopieerd uit Walsh et al (2020).[3])

In principe worden vijf basisvariabelen (CT, CFT, α , MCF, LI60) gemeten en deze kunnen we onderverdelen in drie groepen. De stolsel initiatie (1), de stolsel sterkte (2) en de stolsel stabiliteit (3). (Verder worden enkel de ROTEM parameters besproken. In Tabel 1 zijn de overeenkomstige oorspronkelijke TEG parameters genoteerd.)

- (1) De eerste parameter is de stollingstijd (*Clotting time, CT*). Dit is de latentietijd vanaf het toevoegen van het startreagens aan het bloed tot de stolsel initiatie (1), een eerste waarneembaar stolsel. De tijd die nodig is voor de initiatie van de fibrinevorming is gerelateerd aan plasmastollingsfactoren en hun remmers (bijvoorbeeld anticoagulantia zoals heparine). Referentiewaarden zijn verschillend voor de differentiële assays. Bijvoorbeeld INTEM CT 161-204 sec. en EXTEM CT 50-80 sec. (Zie Attachment 2: Referentiewaarden). Bij een toegenomen CT zie je bijgevolg een lange platte lijn aan het begin van de *tracing* en een CT groter dan bijvoorbeeld 10 minuten. Dit kan het gevolg zijn van een stollingsfactortekort of gebruik van heparine. Bij heparine therapie kan op geleide van het TEMogram de heparine dosis worden aangepast en/of anticoagulerende therapie o.v.v. protamine sulfaat worden toegediend. Substitutie van stollingsfactoren o.v.v. vers ingevroren plasma (VPVIM) of factor concentraten kunnen ook worden toegediend om de patiënt van de nodige stollingsfactoren te voorzien. Bij een verkorting van de CT duidt dit op hypercoagulabiliteit.
- (2) De volgende parameters zijn indicatief voor de stolsel sterkte.
 - De stolselformatietijd (*Clotting formation time, CFT*) meet de stolselkinetica of de tijd van CT tot een stolselvastheid van 20 mm amplitude. Dit representeert een vaste mate van viscoelasticiteit van het gevormde stolsel. Deze parameter is sterk afhankelijk van fibrinogeen en polymerisatie-mogelijkheid en stollingsfactoren, maar wordt ook door de bloedplaatjesfunctie beïnvloed. Referentiewaarden zijn verschillend voor de differentiële assays. Bijvoorbeeld INTEM CFT 62-130 sec. en EXTEM CFT 46-149 sec. (Zie Attachment 2: Referentiewaarden). Bij een toegenomen CFT zijn fibrinogeenrijke preparaten (VPVIM) een therapeutische optie.[3,18]
 - De alpha-hoek (α -angle, ALP) is de helling tussen de middellijn op 0 mm (stolselinitiatie) tot de lijn tangentieel op de tracing op 20 mm stolselvastheid (CFT). Deze helling vertelt ons de snelheid van stolselformatie. Wat hier eigenlijk wordt gemeten is de snelheid van fibrine opbouw en *cross-linking*. Dit is dus een resultaat van het fibrinogeengehalte en functie. Een normale waarde ligt tussen de 50° en 70°. Een kleinere hoek wijst op hypocoagulabiliteit en kan betekenen dat fibrinogeenrijke preparaten kunnen worden toegediend.[18] Een hoge alfa-hoek wijst op hypercoagulabiliteit.
Deze parameter wordt op heden in ROTEM sigma analyses niet meer gerapporteerd.
 - De maximale stolselstevigheid (*Maximum clot firmness, MCF*) meet de maximale sterkte van stolsel formatie. Deze wordt weergegeven als de grootste verticale amplitude van de tracing en is hoofdzakelijk afhankelijk van trombocytenaantallen en -functie, maar ook van fibrine en factor II (prothrombine), factor III (weefselfactor) en factor XIII. (Stolling vindt plaats tot deze amplitude wordt bereikt. Referentiewaarden zijn verschillend voor de differentiële assays. Bijvoorbeeld INTEM MCF 51-69 sec. en EXTEM MCF 55-72 sec. (Zie Attachment 2: Referentiewaarden). Bij afgenomen maximale amplitude is er bijgevolg indicatie om

trombocyten te transfunderen of DDAVP (desmopressine) te overwegen.[18] Een mechanisch zwak stolsel vertegenwoordigt een ernstig bloedingsrisico.

- (3) De stolselstabiliteit wordt uitgedrukt als het percentage stolsel lysis 60 minuten na de CT (C/LI60). De amplitude neemt af wat wordt weergegeven als de afname ten opzicht van de maximale amplitude na bijvoorbeeld 30 en 60 minuten. De bekomen fibrinolyse is bovendien ook afhankelijk van de amplitude, omdat het proces van afbraak reeds kan beginnen terwijl de MCF nog niet is bereikt. Een normale waarde ligt tussen 100 en 92%. Bij toegenomen LI60 wordt antifibrinolytische therapie overwogen. Bijvoorbeeld tranexaminezuur (TXA).[18]

In realiteit worden er naast de basisparameters ook extra afgeleide, berekende parameters weergegeven. (Zie ook Attachment 1: Routine en research parameters) De A(x)-waarden: A5, A10, A15 of A20 beschrijven de stolselvastheid (of amplitude) verkregen na respectievelijk 5, 10, 15 of 20 minuten vanaf de CFT. Deze parameters geven al in een vroeg stadium een voorspelling van de MCF en maken het mogelijk om sneller beslissingen te nemen wat betreft therapeutische interventies. De Lysis index na 30 minuten (LI30) is het percentage resterende stolsel-stabiliteit ten opzichte van de MCF-waarde op 30 minuten na de CT. Analoge waarden op 45 of 60 minuten kunnen ook worden berekend. De maximale lysis (ML) parameter omvat het percentage verloren stabiliteit ten opzichte van de MCF wanneer de test is gestopt (of op een geselecteerd tijdstip). Een lage LI(x)-waarde of hoge ML-waarde wijzen op hyperfibrinolyse.

In de initiële setting werd volbloed zonder additie van anticoagulantia of activatoren toegepast. Pre-analytisch gezien hield dit in dat een analyse zo snel als mogelijk na bloedafname diende te worden uitgevoerd. Op heden wordt gecitrateerd bloed gebruikt. Bij gebruik van specifieke reagentia; activatoren zoals kaoline en weefselthromboplastine (analoog als bij conventionele stollingstesten), worden multiële fasen van de hemostase beoordeeld en zijn testuitslagen sneller gekend (10-15 minuten na start van de analyse). De combinatie van verschillende assays en overeenkomstige tromboelastogrammen vergroten de diagnostische power door de precisie te vergroten, bepaalde inhibitoren (e.g. heparine) te identificeren, en een differentiatie tussen fibrine en bloedplaatjes te maken. Om uiteindelijk zo theoretisch een afwijking te achterhalen.[19]

Tabel 1: TEG en ROTEM: Meetmethoden, variabelen en assays. (Overgenomen uit Schols et al (2009).[12])

TEG (oorspronkelijke methode)		ROTEM (huidige methode)	
Meetmethoden			
Beweging van de cup Pin en roterende kabeldraad 2 kanalen		Beweging van het pin transductiesysteem Pin en roterende as 4 kanalen (5 ^{de} is aanwezig in de cartridge)	
Variabelen			
R	Reactietijd, <i>Reaction time</i>	CT	Stolseltijd, <i>Clotting time</i>
K	Kinetiek, <i>Kinetics</i>	CFT	Stolselformatietijd, <i>Clotting formation time</i>
α	Alpha-hoek, <i>Alpha angle</i>	α	Alpha-hoek, <i>Alpha angle</i>
MA	Maximum amplitude	MCF	Maximum stolselstevigheid, <i>Maximum clot firmness</i>
LY30, LY60	Fibrinolyse, <i>Fibrinolysis</i>	C/LI60	Fibrinolyse, <i>Clot lysis at 60 min after CT.</i>
Assays			
(activator/reagens en functie/betekenis)			
(1) Kaoline	Kaoline: Intrinsieke cascade	(1) INTEM	Elaginezuur: Intrinsieke cascade
(2) Heparinase	Kaoline/heparinase: Opsporen aanwezigheid heparine	(2) EXTEM	Weefselfactor: Extrinsieke cascade
(3) <i>Platelet Mapping</i>	Reptilase + Factor XIII/ADP, arachidonzuur: Bepalen bloedplaatjesfunctie	(3) FIBTEM	Weefselfactor + bloedplaatjes-antagonist: Bijdrage fibrinogeen aan fibrinestolsel
(4) <i>Native (-)</i>	Niet-geactiveerde assay: Intrinsieke en extrinsieke cascade	(4) APTTEM	Weefselfactor + aprotinine
		(5) HEPTTEM	Maat voor de fibrinolyse
			Contactactivator + heparinase: Maat voor heparinedetectie

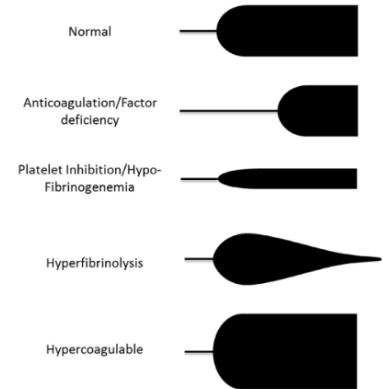
Er zijn vijf differentiële ROTEM assays: INTEM, EXTEM, FIBTEM, APTEM en HEPTEM.[19,22] (Zie ook Tabel 1: TEG en ROTEM: Meetmethoden, variabelen en assays.)

- (1) De INTEM assay komt overeen met de aPTT (intrinsieke cascade).[25] INTEM activeert aan de hand van elaginezuur op milde wijze de contactfase/intrinsieke cascade van de hemostase. Het resultaat wordt door stollingsfactoren, bloedplaatjes, fibrinogeen en heparine beïnvloed. Bij afwezigheid van heparine is INTEM als screeningstest geïndiceerd. Het kan ook worden gebruikt om therapeutische beslissingen rond vers ingevroren plasma, stollingsfactoren, fibrinogeen of bloedplaatjes te sturen.
- (2) De EXTEM assay komt overeen met de PT (extrinsieke cascade).[25] EXTEM activeert via weefselfactor de extrinsieke cascade. Het resultaat wordt door extrinsieke stollingsfactoren, bloedplaatjes en fibrinogeen beïnvloed. Deze test wordt niet door heparine beïnvloed (heparineremmer). Het wordt gebruikt voor therapeutische beslissingen rond vers ingevroren plasma, stollingsfactoren, fibrinogeen of bloedplaatjes. EXTEM is ook de activator voor de FIBTEM en APTEM assay.
- (3) De FIBTEM assay is een op EXTEM gebaseerde test voor het fibrinegedeelte van het stolsel.[25] FIBTEM elimineert de bloedplaatjesbijdrage door de trombocyten irreversieel met cytochalasine D (een krachtige remmer van de actinepolymerisatie) te remmen. FIBTEM maakt het mogelijk om fibrinogeendeficiëntie of fibrinepolymerisatiestoornissen te detecteren. Bijvoorbeeld bij gebruik van plasma-expanders.
- (4) De APTEM assay is ook een op EXTEM gebaseerde test waar fibrinolyse door aprotinine wordt geremd.[25] Een verbetering van de stolselvorming in vergelijking met de differentiële EXTEM assay maakt het mogelijk om een status van hyperfibrinolyse op te pikken. Deze test kan daarom worden gebruikt om het toedienen van antifibrinolytische middelen te sturen. APTEM maakt het ook mogelijk om in te schatten of een antifibrinolytische therapie alleen de stolling normaliseert. Zo niet kunnen aanvullende maatregelen worden genomen zoals het toedienen van fibrinogeen of trombocytenconcentraten.
- (5) De HEPTEM assay excludeert de effecten van heparine.[25] HEPTEM activeert de intrinsieke cascade in aanwezigheid van een heparine afbrekende enzyme, een heparinase. Het kan worden gebruikt om hemostasedeficiënties in aanwezigheid van heparine of heparine-achtige anticoagulantie op te sporen. Een CT-waardevergelijking tussen HEPTEM en INTEM kan zo de aanwezigheid van heparine bevestigen.

Reactiecurves en kinetische parameters van elk patiëntenstaal kunnen worden vergeleken met een gezonde referentie. De referentiewaarden voor de differentiële ROTEM assays en staalstabiliteit werden door *Lang T et al* in een multi-center studie onderzocht.[14] Lang et al toonde aan dat er een zwakke correlatie is met geslacht en leeftijd in de trend richting toegenomen coagulatie in vrouwen vergeleken met mannen, en bij geavanceerde leeftijd. *Görlinger et al* verwijst naar uitgebreide referentiewaarden voor neonaten, kinderen, adolescenten, volwassenen en zwangere vrouwen (1^{ste}-3^{de} trimester en peri-partum).[8] Referentiewaarden dienen in principe gebaseerd te worden op de lokale patiëntenpopulatie.[19] (Zie ook Attachment 2: Referentiewaarden.)

De assays kennen uiteraard ook beperkingen waarmee rekening moet mee worden gehouden bij het interpreteren van de resultaten.[19,23] De sensitiviteit voor stollingsfactordeficiënties, inclusief diegene veroorzaakt door orale antistollingsmedicatie, is minder uitgesproken dan bij conventionele stollingstesten. Daarom is ROTEM niet bedoeld om de PT of stollingsfactortesten te vervangen. Verder is ROTEM ook niet gevoelig voor bloedplaatjesinhibitoren zoals acetylsalicylzuur en clopidogrel, en het effect van von Willebrand factor wordt niet gedetecteerd. Een normale ROTEM analyse excludeert pentasaccharide, laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH) en overige anticoagulantia zoals warfarine niet. Andere diagnostische testen zijn hiervoor aangewezen.[23]

De vorm van het TEMogram kent specifieke karakteristieken die bij individuele, enigszins eenvoudige casussen een snelle diagnose mogelijk kunnen maken. Enkele voorbeelden in Figuur 3: TEMogrammen: illustratieve variaties (1).[5] en Figuur 4a/b: TEMogrammen: illustratieve variaties (2).[8] In geval van complexe hemostatische stoornissen is de grafische presentatie *an sich* onvoldoende om een differentieel diagnose op te stellen. Verder worden nog enkele casussen ter verduidelijking besproken. (Zie Attachment 3: Casussen.) Samen met de clinico-anamnestic gegevens en overige stollingstesten kan een diagnostisch en therapeutisch beleid worden opgesteld.



Figuur 3: TEMogrammen: illustratieve variaties (1). (Gekopieerd uit Abdelfattah et al (2016).[5])

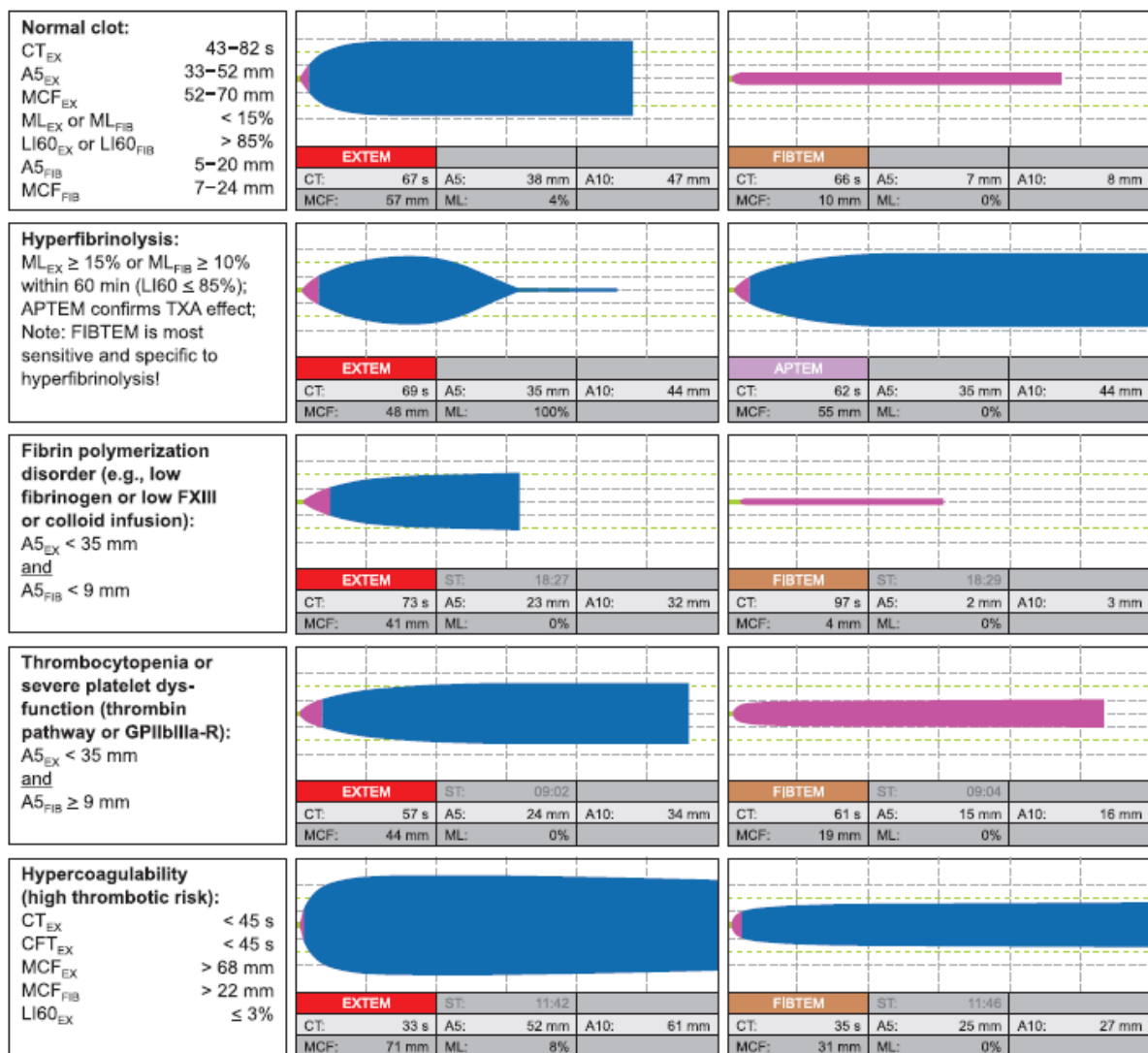


Fig. 2. Characteristic ROTEM traces. The diagnostic performance is increased by test combinations, e.g., EXTEM and FIBTEM, EXTEM and APTEM, or INTEM and HEPTEM. CT: coagulation time, A5: amplitude of clot firmness 5 min after CT, A10: amplitude of clot firmness 10 min after CT, MCF: maximum clot firmness, ML: maximum lysis during runtime, LI60: lysis index 60 min after CT, TXA: tranexamic acid (or other antifibrinolytic drug), FXIII: coagulation factor XIII, GPIIb/IIIa-R: GPIIb/IIIa-receptor, CFT: clot formation time, CPB: cardiopulmonary bypass, HLE: heparin-like effect, OLT: orthotopic liver transplantation, 4F-PCC: four factor prothrombin complex concentrate, EX: EXTEM, FIB: FIBTEM, HEP: HEPTEM, IN: INTEM. Courtesy of Klaus Görlinger, Germany.

Figuur 4a: TEMogrammen: illustratieve variaties (2). (Gekopieerd uit Görlinger et al (2019).[8])

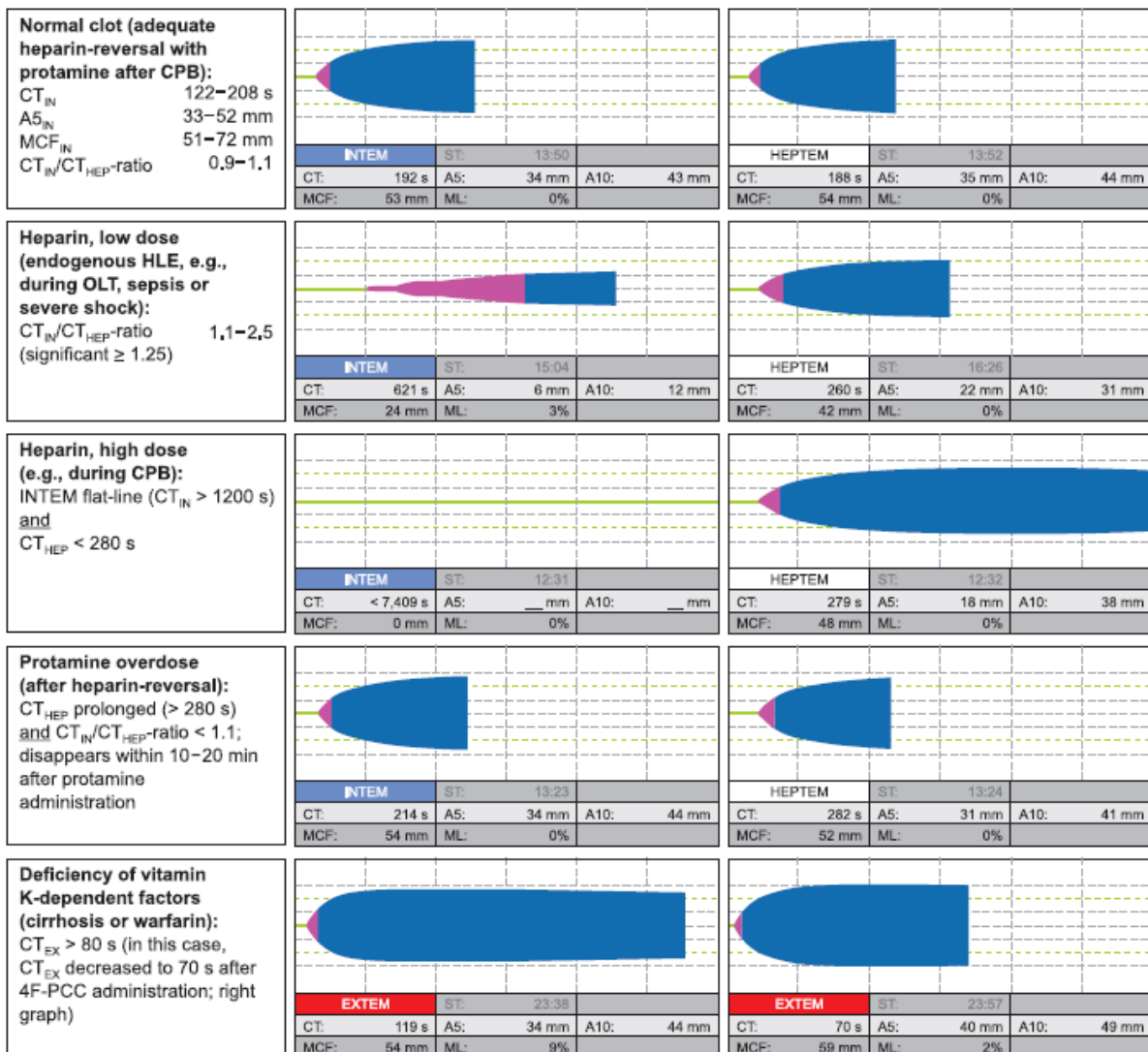


Fig. 2. Continued.

Figuur 4b: TEMogrammen: illustratieve variaties (2). (Gekopieerd uit Görlinger et al (2019).[8])

a. In welke mate kan het bleedingsrisico correct worden ingeschat?

Een verlengde *clotting time* (CT) wat het gevolg kan zijn van een stollingsfactortekort of gebruik van heparine kan het bleedingsrisico vergroten. Een toegenomen *clotting formation time* (CFT) dewelke kan wijzen op een te lage fibrinogeenconcentratie, ondermaatse fibrinogeenpolymerisatiefunctie, stollingsfactortekort, of bloedplaatjestekort of bloedplaatjesdysfunctie. Een afgenomen maximale amplitude (MCF) is overeenkomstig met een mechanisch zwak stolsel en kan een ernstig bleedingsrisico vertegenwoordigen. Een toegenomen staat van hyperfibrinolyse kan aan de hand van een toegenomen stolselindex worden aangetoond (Lage Li(x)-waarde of hoge ML-waarde).

ROTEM wordt op heden hoofdzakelijk gebruikt om het bleedingsrisico in te schatten. (Zie Tabel 2: Overzicht Toepassing ROTEM op chronisch leverlijden. Bevindingen en interventies.) Bij afwijkende conventionele testen, een normale ROTEM analyse en geen klinische tekenen, hoeven patiënten echter geen coagulatietherapie.[9]

b. Kan een staat van hypercoagulabiliteit worden geïdentificeerd?

Een verkorte *clotting time* (CT), een hoge *alpha*-hoek (niet meer gebruikt in ROTEM® sigma), een verkorte *clotting formation time* (CFT), een toegenomen maximale stolselamplitude of *maximum clot firmness* (MCF) en normale of toegenomen stolselysis (Hoge LI(x)-waarde of lage ML-waarde) wijzen op een staat van hypercoagulabiliteit. Hypercoagulabiliteit is een groot risico bij patiënten met levercirrose.[7,9] Met als therapeutisch gevolg het opstarten van anticoagulatie (bijvoorbeeld LMWH). De literatuur omtrent het diagnosticeren en therapeutisch gevolg geven van hypercoagulabiliteit is echter niet uitgebreid beschreven (Zie Tabel 2: Overzicht Toepassing ROTEM op chronisch leverlijden. Bevindingen en interventies.). Verder onderzoek is nodig. (Zie Acties.)

c. Dewelke behandelingen worden beschreven?

Op bovenstaande theoretische basis kunnen volgende mogelijke behandelingen worden beschreven. De *clotting time* (CT) kan gebruikt worden om eventuele stollingsfactortekorten of gebruik van heparine aan te tonen. Bij heparine therapie kan op geleide van het TEMogram de heparine dosis worden aangepast en/of anticoagulerende therapie o.v.v. protamine sulfaat worden toegediend. Substitutie van stollingsfactoren o.v.v. vers ingevroren plasma (VPVIM) of factor concentraten kunnen ook worden toegediend om de patiënt van de nodige stollingsfactoren te voorzien. Bij toegenomen *clotting formation time* (CFT), dewelke afhankelijk is van fibrinogeen kunnen fibrinogeenrijke preparaten (VPVIM) een therapeutische optie.[3,18] Een kleinere *alpha*-hoek (echter, op heden niet meer in gebruik) wijst op hypocoagulabiliteit en kan betekenen dat fibrinogeenrijke preparaten kunnen worden toegediend.[18] Een hoge alfa-hoek wijst op hypercoagulabiliteit.

Bij afgenomen *maximum clot firmness* (MCF) is er indicatie om trombocyten te transfunderen of DDAVP (desmopressine) te overwegen.[18] Een mechanisch zwak stolsel vertegenwoordigt namelijk een ernstig bloedingsrisico. Een toegenomen LI60 of fibrinolysebeeld kan leiden tot het overwegen van antifibrinolytische therapie zoals bijvoorbeeld het toedienen van tranexaminezuur (TXA).

De combinatie van verschillende assays en overeenkomstige tromboelastogrammen maken het verder ook theoretisch mogelijk een afwijking te achterhalen.

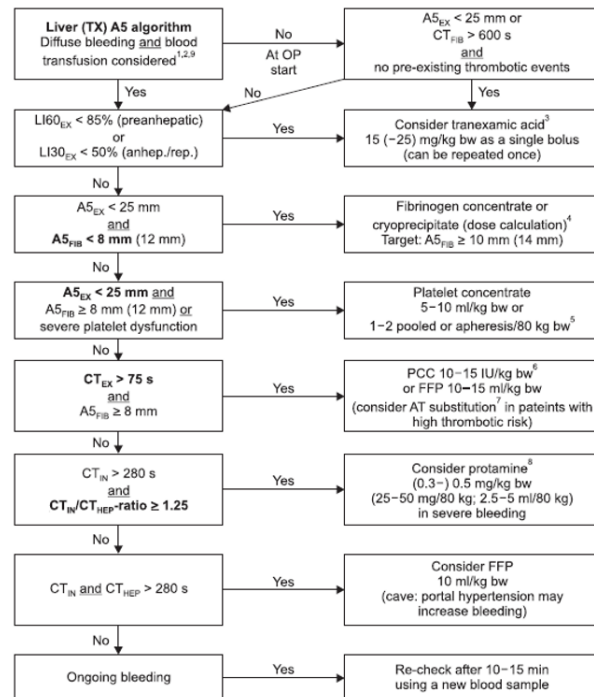
INTEM en EXTEM kunnen worden gebruikt om therapeutische beslissingen rond vers ingevroren plasma, stollingsfactoren, fibrinogeen of bloedplaatjes te sturen. FIBTEM maakt het mogelijk om fibrinogeendeficiëntie of fibrinopolymerisatiestoornissen te detecteren. Bijvoorbeeld bij gebruik van plasma-expanders. APTM kan worden gebruikt om het toedienen van antifibrinolytische middelen te sturen. APTM maakt het ook mogelijk om in te schatten of een antifibrinolytische therapie alleen de stolling normaliseert. Zo niet kunnen aanvullende maatregelen worden genomen zoals het toedienen van fibrinogeen of trombocytenconcentraten. HEPTM kan worden gebruikt om hemostasedeficiënties in aanwezigheid van heparine of heparine-achtige anticoagulantie op te sporen. Een CT-waardevergelijking tussen HEPTM en INTEM kan zo de aanwezigheid van heparine bevestigen.

Zie ook Tabel 2: Overzicht Toepassing ROTEM op chronisch leverlijden. Bevindingen en interventies

Algoritmes opgesteld gedurende de voorbije jaren zijn op onderstaande structuur gebaseerd. (Zie Figuur 5: Algoritme levertransplantatie).

De eerste stap is aan- of afwezigheid van een klinisch relevante bloeding en potentiële nood aan transfusie aantonen. Stap twee houdt de verwerking van specifieke problemen in zoals fibrinolyse management en anticoagulantia conversie. De volgende stap is tenslotte het verzorgen van stolsel stevigheid management o.v.v. fibrinogeen en trombocyten transfusie. De cut-off targetwaarden worden gevalideerd door in een specifieke klinisch setting interventionele *trials* te beoordelen. Resulteert de therapeutische interventie al dan niet in het herwinnen van de hemostatische balans? Wordt de transfusiebehoefte gereduceerd? Is er verbetering in patiënt *outcomes*?[8]

(Zie ook Attachment 5: ROTEM algoritmes. (Cardiochirurgie, levertransplantatie, trauma en orthopedische chirurgie en obstetrie/postpartum hemorragieën.)



Figuur 5: Algoritme levertransplantatie.

2) Hoe worden ROTEM analyse resultaten geïnterpreteerd?

a. Zijn er preventieve dan correctieve acties mogelijk?

ROTEM analyses worden *near patient* (POCT) geïnterpreteerd en worden hoofdzakelijk gebruikt daar waar conventionele stollingstesten ontoereikend zijn. Toepassingen worden beschreven in diverse contexten. (Zie ook Tabel 2: Overzicht Toepassing ROTEM op chronisch leverlijden. Bevindingen en interventies.) ROTEM kent de mogelijkheid vroegtijdig transfusionele behoeften in het licht te stellen.[4] De overgang van traditionele coagulatiemetingen zoals PT en INR naar nieuwere functionele viscoelastische metingen is dan ook veelbelovend voor de beoordeling van patiënten die zich met chronische leverziekten presenteren. Er worden echter variaties gezien tussen verschillende centra wat betreft transfusiealgoritmen en farmacologische methoden.

De AGA *Clinical Practice* richtlijnen beschrijven ROTEM, samen met TEG, sonorheometrie en thrombine generatie. ROTEM zou een rol hebben in globale coagulatie evaluatie, maar ontbreekt nog aan gevalideerde target levels.[1] ROTEM testen zijn meer fysiologisch dan conventionele testen, maar concrete goed gedefinieerde nuances van de techniek (duratie van de *tracing*, en stimulatoren) bij cirrose patiënten ontbreken. De meest consistente gepubliceerde data voor cirrose patiënten is de demonstratie van intacte stolselmechanismen, ondanks abnormale conventionele stollingsindices. Zo kan onnodige toediening van bloedproducten en secundaire complicaties (Zie ook Attachment 4: Complicaties bij bloedproduct transfusies.) worden vermeden.

Görlinger *et al* beschrijft een 'theranostische' aanpak, ttz. een gepersonaliseerde vorm van ROTEM-guided algoritmes in perioperatief bleedingsmanagement. Deze vorm van precisie-geneeskunde resulteert in een toegenomen patiëntveiligheid en hoort thuis onder de zuilen van *Patient Blood Management*. De *clinical outcome* verbetert op die manier o.v.v. gereduceerde perioperatieve morbiditeit en mortaliteit. Zo kan bijvoorbeeld bij cirrose patiënten met hereditaire of verworven trombofilie, op basis van de ROTEM analyse, een voorspelling op portale vene of hepatische arterie trombosen worden gedaan.[8]

Forkin et al beschrijft een significante reductie van FFP en erythrocytenconcentraten op basis van TEG/ROTEM protocollen bij pre-/perioperatieve levertransplantpatiënten. Omwille van bezorgdheid over mogelijke trombotische events bij levercirrose patiënten wordt bloedplaatjestransfusie uitgesteld tot klinisch een bloeding wordt vastgesteld. Drempelwaarden voor preoperatieve plaatjestransfusie van EXTEM MCF <45 mm en FIBTEM MCF >8 mm worden beschreven. FIBTEM MCF cutoff van 8 mm op 10 minuten zou een goeie predictor voor cryoprecipitaattransfusie bij massieve hemorragie zijn.[7]

Talrijke bronnen raden aan om in principe onnodige transfusies op basis van conventionele stollingstesten te vermijden wanneer de ROTEM analyses een schijnbaar normale hemostatische balans aantonen. Deze sterke negatieve predictieve waarde excludeert een potentiële diffuse (coagulopathische of microvasculaire) bloeding. [1,6,8,15] Pathologische conventionele stollingstesten bij cirrose patiënten wordt meestal gekarakteriseerd door trombocytopenie en een toegenomen INR. Echter ontbreekt vaak een toegenomen bloedingsneiging bij deze populatie. Er ontstaat een re-balancering van de hemostase. Een balans die wankel is en gemakkelijk kan worden verstoord en kan leiden tot een bloeding of trombose.

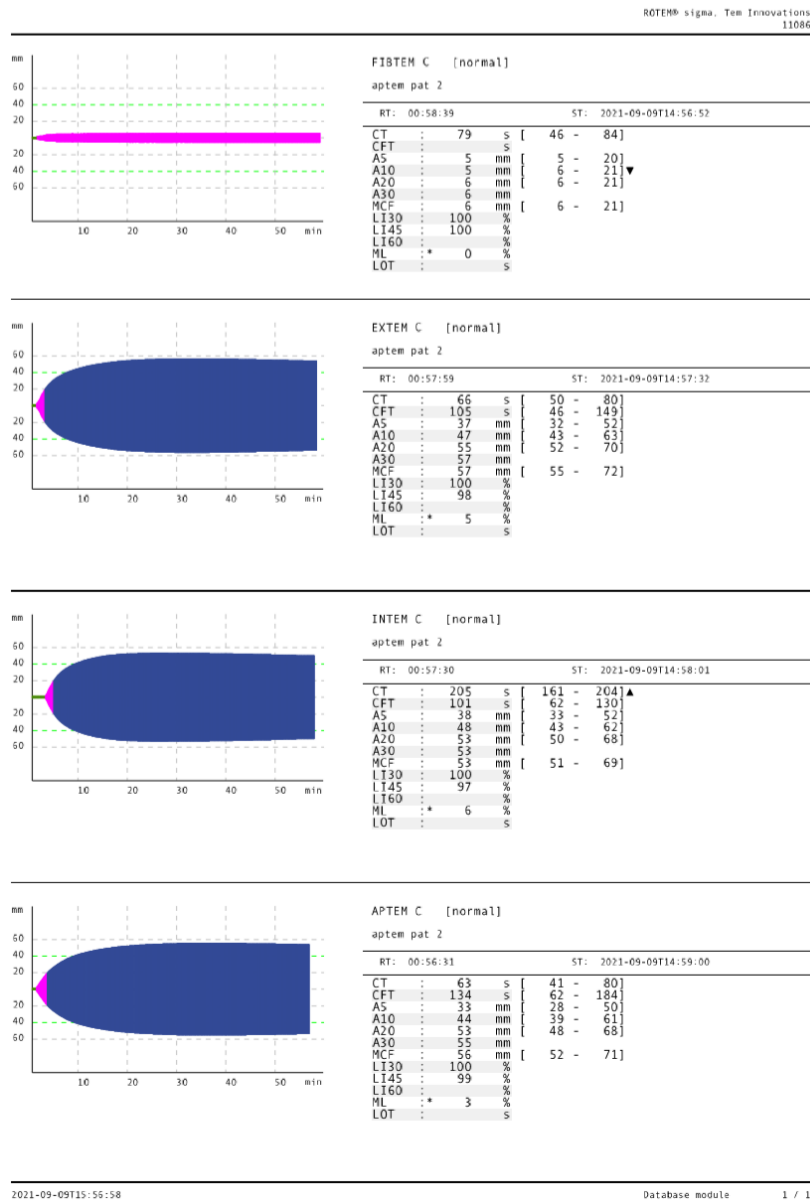
In meerdere *Health Technology Assessments* wordt ook de economische meerwaarde van ROTEM analyses opgemerkt. Besparingen kunnen worden opgesplitst in een transfusie-geassocieerde kostreductie en een besparing door potentieel vermijdbare complicaties te reduceren. De gerapporteerde besparingen zijn het grootst bij studies die focusten op patiënten met een hoog bloedingsrisico.[8]

Voortdurende verbetering van het begrip van de pathofysiologie van leverziekten, met nadruk op behandeling van coagulopathie met fibrinogeen-bevattende producten en gerichte gepersonaliseerde behandeling van coagulatie falen, zou moeten leiden tot een betere preventie en beheersing van de gevolgen van de complexe coagulopathie aanwezig bij levercirrose. Verdere acties kunnen bestaan uit het opstellen van een diagnostisch dan therapeutisch algoritme voor levercirrose patiënten, al dan niet binnen de respectievelijke prognostische scoringssystemen.

(Zie ook Attachment 3: Casussen.)

3) Hoe worden ROTEM analyse resultaten gerapporteerd?

ROTEM analyses worden *near patient* (POCT) geïnterpreteerd en gerapporteerd. Een *run-time* van officieel 60 minuten wordt gehanteerd. De resultaten kunnen *live* worden gevolgd aan de hand van de ROTEM® middleware (GEMweb Plus live viewer). In het kader van levercirrosepatiënten worden APTEM cartridges gehanteerd (INTEM, EXTEM, FIBTEM en APTEM) en als dusdanig gerapporteerd zoals te zien is in Figuur 6: Rapporteren TEMogrammen en parameters.



Figuur 6: Rapporteren TEMogrammen en parameters.

Tabel 2: Overzicht Toepassing ROTEM op chronisch leverlijden. Bevindingen en interventies.

Studie	Toepassing	Bevinding	Interventie
<i>Auteur et al (jaar).</i> - <i>Type bron</i>	<i>Context: e.g. levercirrose</i>	<i>Informatie betreffende TEG/ROTEM en interpretatie</i>	<i>Preventieve en/of corrigerende acties obv. ROTEM</i>
O'Leary et al (2019).[1] - AGA Clinical Practice	Coagulatie bij cirrose	<i>Best practice advice:</i> ROTEM ontbreekt aan gedefinieerde nuances van de techniek. Demonstratie intacte stolselmechanismen, ondanks abnormale conventionele stollingsindices.	Vermijden van onnodige bloedcomponenten (plasma) en secundaire risico's aan transfusie.
Forkin et al (2018).[7] - Review	<i>End-stage liver disease:</i> - Levercirrose - Levertransplantatie	Hyperfibrinolyse aantonen met ROTEM (APTEM, FIBTEM) - Bij cirrotische patiënten - Perioperatief levertransplant	Transfusieprotocollen obv pre-/perioperatieve TEG/ROTEM leiden tot reductie in transfusie van pRBC, FFP en PLT transfusie, toename van fibrinogeenconcentraat. Afgenomen postoperatieve complicaties. Geen overlevingsvoordeel beschreven.
Adam et al (2020).[15] - Original article	Milde tot geavanceerde levercirrose	ROTEM (EXTEM, INTEM, FIBTEM) - Geen significante verschillen in CT, CFT, MCF en α tussen milde en geavanceerde cirrose (INTEM, EXTEM). - Significante verlengde CT (FIBTEM) en gereduceerde MCF (EXTEM) bij geavanceerde cirrose	Vermijd correctie (transfusie) van pathologische waarden bepaald mbv conventionele coagulatie testen wanneer ROTEM assays normale hemostatische balans aantoont.
Schmidt et al (2019).[6] - Review	Levertransplantatie (<i>Cardiochirurgie, ECMO, Obstetrie, Traumachirurgie, Brandwonden, Neonaten, Kinderen</i>)	Detecteren van gestoorde hemostase, hyperfibrinolyse adhv LI60 (FIBTEM, EXTEM vs APTEM), dysfibrinogenemie. Bij levertransplant: Anhepatische fase: TEG meest betrouwbaar vs conventionele testen. (<i>Correlatiegegevens conventionele testen beschreven</i>)	Globale hemostase beoordelen: niet steeds klinisch effectief Administratie van bloedproducten beoordelen: reductie in transfusie van bloedproducten (tot 50% in cardiochirurgie) Limitatie: referentiewaarden op volwassen populatie bepaald. Essen algorithm (<i>Görlinger et al (2006).[16]</i>): ROTEM reduceert transfusienoodzaak
Luddington et al (2005).[4] - Review	Levertransplantatie (<i>Cardiochirurgie, Obstetrie, Neonaten</i>)	Bedside, snelle TAT Correlatie met conventionele testen? MA met FBG en PLT, aPTT met R-tijd (~CT)	Toediening producten: CFT en FFP, MCF en PLT, HEPTM en protamedosage, Lysis index en antifibrinolytische therapie.
Görlinger et al (2019).[8] - Review	<i>Cardiovasculaire chirurgie, levertransplantatie en viscerale chirurgie, levercirrose, trauma en orthopedische chirurgie, obstetrische en postpartum hemorragiën.</i>	- Algemeen POCT ROTEM: Snelle TAT Voorspellende waarde bij bloeding en transfusie Referentiewaarden als oriëntatie, niet als bloedingen of transfusienoodzaak te voorspellen. - Levercirrose: Pathologische conventionele stollingstesten, niet geassocieerd met toegenomen bloedingen. Ontstaan van (wankele) re-balancerende hemostase.	Deel van <i>patient blood management</i> . Gepersonaliseerde algoritmes in perioperatief bloedingsmanagement leiden tot toegenomen patiënt veiligheid. Reduceren transfusienoodzaak (PLT reductie tot 75% ipv conventionele plaatjesaantallen < 50.000/ μ L), kost gezondheidszorg, complicaties. Voorspelling portale vene en hepatische arterie trombose bij patiënten met hereditaire/verworven trombofilie.
Görlinger et al (2021).	COVID-19		

Afkortingen:; FBG, fibrinogeen; FFP, fresh frozen plasma; MA, maximum amplitude; PLT, bloedplaatjes; POCT, point of care testing; pRBC, packed red blood cells; TAT, turn around time; TXA, tranexaminezuur.

To do/ACTIONS

- 1) Labo-technisch luik:
 - a. Ervaring opbouwen met APTM cartridges door het analyseren van gezonde en specifieke patiëntenpopulatie en interpreteren van de bekomen resultaten. (O.a. bloedingsrisico en hypercoagulabiliteit beoordelen.)
 - b. Bepalen van referentiewaarden van de verschillende ROTEM-parameters.
 - c. Rapporteren van resultaten zodoende onmiddellijk interpreteerbaar en bruikbaar voor de clinicus in de klinische praktijk.
- 2) De opstart van een prospectieve interventionele studie in het AZ Delta / UZ Gent bijhouden.
 - a. Algoritme (diagnostisch/therapeutisch) voor levercirrose patiënten opbouwen.
 - b. Correlatie conventionele coagulatie testen en globale hemostatische assays (ROTEM).

ATTACHMENTS

Attachment 1: Routine en research parameters. (Gekopieerd uit ROTEM® delta manual.[19])

Acronym	Parameter	Definition	Unit
ROUTINE PARAMETERS			
Coagulation activation and clot polymerisation parameters			
CT	Coagulation Time (synonym r)	The time from test start until an amplitude of 2 mm is reached	s
CFT	Clot Formation Time (synonym k)	The time between 2 mm amplitude and 20 mm amplitude	s
α	α-Angle	Angle between the baseline and a tangent to the clotting curve through the 2 mm point	degree (°)
Clot firmness parameters			
MCF	Maximum Clot Firmness (synonym MA)	The maximum amplitude reached during the test	mm
A(x)	Amplitude (firmness) at time x	Clot firmness (in mm amplitude) at the respective time point after CT	mm
A5	Firmness at time 5 minutes		
A10	Firmness at time 10 minutes		
A15	Firmness at time 15 minutes		
A20	Firmness at time 20 minutes		
A25	Firmness at time 25 minutes		
A30	Firmness at time 30 minutes		
Clot lysis parameters			
ML	Maximum Lysis	Maximum lysis detected during the run time, described as the difference between MCF and the lowest amplitude, in % of MCF (% lost firmness)	%
LI(x)	Lysis Index at time x minutes	Ratio of the amplitude and MCF at a given time point after CT (% firmness remaining) Calculated: A/MCF*100	%
RESEARCH PARAMETERS			
Research parameters for derivative curves (according to Sørensen et al. 2003)			
maxV	Maximum velocity	The maximum of the 1 st derivative of the curve	mm/min
maxV-t	Time to maximum velocity	Time from reaction start until the maximum of the 1 st derivative of the curve is reached	s
AUC	Area under 1 st derivative curve	Area under the 1 st derivative curve from start of the derivative curve until MCF is reached	mm x 100
Other research parameters			
CFR	Clot Formation Rate	Angle between the baseline and the tangent at the maximum slope	degree (°)
ACF	Actual Clot Firmness or Last Clot Firmness	Clot firmness at the actual time point of observation	mm
MCF-t	MCF-Time	The time from CT until MCF is reached	s
MCE	Maximum Clot Elasticity MCE=100*MCF/(100-MCF)	MCE is a parameter calculated from MCF. The spreading (solution) of this parameter at high amplitudes is better as compared to MCF	
AR(x)	Area under the curve at time x	The area under the curve from CT to the respective time point (minutes)	mm ²
LOT	Lysis Onset Time	The time span from CT to the start of significant lysis. Significant lysis is defined as a decrease of the amplitude of 15% as compared to MCF	s
CLR	Clot Lysis Rate	The strongest lysis, described by the angle between the baseline and the tangent to the declining firmness curve at the minimum of the 1st derivative	degree (°)
LT	Lysis Time	The time from CT until the clot firmness is decreased to 10% of the MCF	s
G	G = 5000MCF/(100 – MCF) Shear Elastic Modulus Strength	G is a calculated parameter. It increases exponentially as compared to the amplitude. It allows a more sensitive resolution at high amplitudes as compared to MCF	
TPI	Thrombodynamic Potential Index TPI = EMX/K EMX = (100*MCF)/(100-MCF)	According to Raby 1975, the Thrombodynamic Potential Index describes the patient's global coagulation	

Attachment 2: Referentiewaarden. (Gekopieerd uit Lang et al (2005) en Deranged physiology (website).[14,25])

Test / Parameter	CT (s)	CFT (s)	A10 (mm)	MCF (mm)	LI60 (%)	ROTEM REFERENCE VALUES							
Test	CT	CFT	alpha-angle	MCF	A10	LI30	ML						
EXTEM (S)	38-79	34-159	43-65	50-72	≥ 85*								
EXTEM C	50-80	46-149	43-63	55-72	≥ 94								
INTEM (S)	100-240	30-110	44-66	50-71	≥ 85*								
INTEM C	161-204	62-130	43-62	51-69	≥ 87								
HEPTEM (S, C)	Comparison with INTEM (S,C). A better clot formation in HEPTEM (S,C) as compared to INTEM (S,C) indicates the presence of heparin or heparin-like anticoagulants in the sample.												
APTEM (S, C)	Comparison with APTEM (S,C). A better clot formation in APTEM (S,C) as compared to EXTEM (S,C) is a sign of hyperfibrinolysis.												
FIBTEM (S)	n.d.	n.d.	7-23	9-25	n.d.								
FIBTEM C	n.d.	n.d.	6-21	6-21	≥ 89								

INTEM	100-240	30-110	70-83	50-72	44-66	94-100	<15
EXTEM	38-79	34-159	63-83	50-72	43-65	94-100	<15
HEPTEM	100-240	30-110	70-83	50-72	44-66	94-100	n/a
APTEM	38-79	34-159	63-83	50-72	43-65	n/a	n/a
FIBTEM	n/a	n/a	30-70	9-25	7-23	n/a	n/a

*Historical value

*Historical value

Table 3a Medians and reference ranges (2.5–97.5% percentiles) of INTEM, individual studies and all data together

	CT	CFT	ALP	A10	A20	A30	MCF	MCE	CLI30	ML
Study MU01										
n	40	40	40	40	40	38	40	40	40	40
median	194	60	79	58	63	61	63	171	98	5
reference range	135–252	37–101	71–82	44–72	48–75	44–75	49–76	99–310	95–100	0–24
Study BO01										
n	60	60	60		60		60			
median	191	63	78		61		62			
reference range	131–231	43–99	71–81		52–71		53–72			
Study FU02										
n	55	55	55	55	55	17	55	55	15	55
median	177	67	76	54	60	59	60	152	98	2
reference range	146–233	42–94	72–81	46–63	50–68	53–63	51–69	103–218	94–98	0–9
All data										
n	155	155	155	95	155	55	155	95	55	95
median	184	63	77	55	60	60	61	154	98	3
reference range	137–246	40–100	71–82	44–68	50–71	51–72	52–72	103–250	94–100	0–12

Empty cells: data not reported.

Table 3b Medians and reference ranges (2.5–97.5% percentiles) of EXTEM, individual studies and all data together

	CT	CFT	ALP	A10	A20	A30	MCF	MCE	CLI30	ML
Study FU01										
n	56	56	56	56	55	55	56	56	56	55
median	65	94	72	53	59	58	60	148	98	4
reference range	47–79	48–157	63–80	43–65	50–71	50–70	52–72	108–258	95–100	0–11
Study LI01										
n	50	50	50	50			50			
median	51	68	77	58			59			
reference range	42–61	34–134	64–83	43–77			46–78			
Study GR01										
n	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41
median	51	100	71	52	59	60	61	156	98	12
reference range	38–66	57–140	63–79	45–60	53–65	54–65	55–66	122–197	96–98	4–22
Study FU02										
n	55	55	55	55	55	55	55	55	55	54
median	55	100	70	52	59	59	60	151	98	2.5
reference range	42–70	56–155	61–79	42–62	48–68	47–68	49–70	96–230	94–100	0–8
All data										
n	202	202	202	202	151	151	202	152	152	150
median	55	95	72	53	59	59	60	150.5	98	4
reference range	42–74	46–148	63–81	43–65	50–69	50–69	49–71	105–235	95–100	0–18

Empty cells: data not reported.

Table 3c Medians and reference ranges (2.5–97.5% percentiles) of FIBTEM, individual studies and all data together

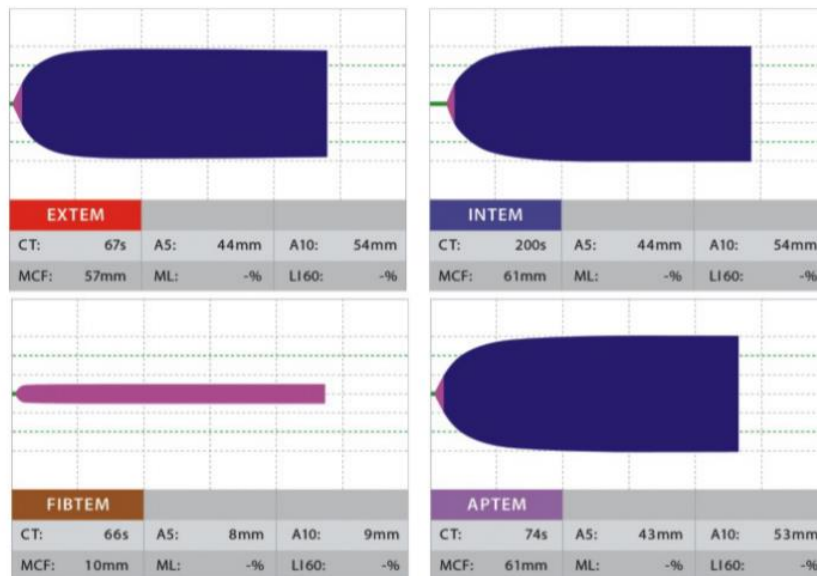
	CT	A10	A20	MCF	MCE
Study GR01					
n	41	41	41	41	41
median	51	12	13	15	18
reference range	43–70	9–18	10–19	11–21	13–27
Study LI01					
n	45	45		45	
median	50	16		17	
reference range	43–61	9–26		10–26	
Study BO01					
n			57	57	
median			15	16	
reference range			7–21	8–22	
All data					
n	86	86	98	143	41
median	51	14	15	16	18
reference range	43–69	9–24	8–21	9–25	13–27

Empty cells: data not reported.

Attachement 3: Casussen. (Gekopieerd en verwerkt uit Calatzis et al (2016).[23])

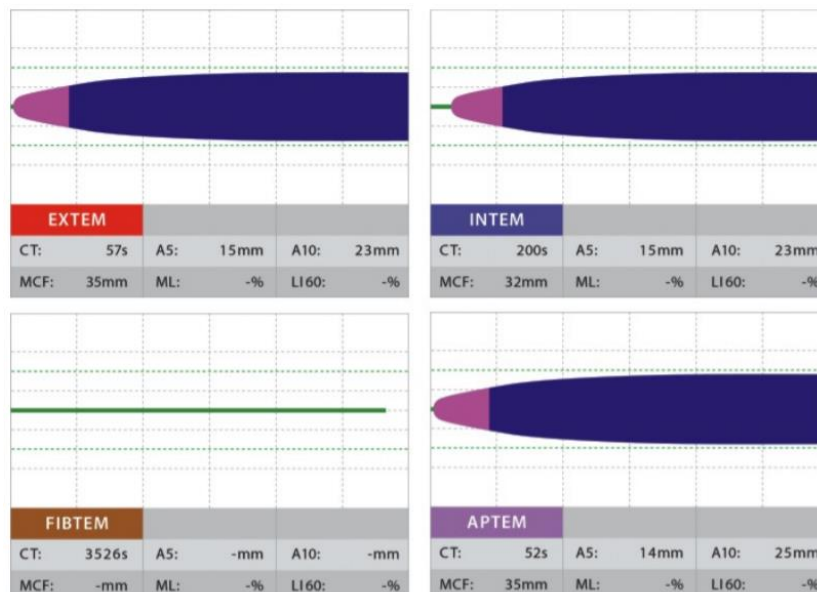
• **Casus 1: Normale coagulatie.**

- EXTEM en INTEM tonen een normale coagulatie activatie (CT normaal), normale stolselformatie (CFT en MCF normaal), en een stabiel stolsel (geen lysis in EXTEM, INTEM of FIBTEM). FIBTEM toont een normale fibrineklonter.
- Indien de patiënt klinisch toch zou bloeden, moeten volgende oorzaken worden overwogen: idiopathisch/chirurgisch, Warfarine therapie (lage sensitiviteit met EXTEM), Acetylsalicylzuur, Clopidogrel, von Willebrand syndroom, alsook (pre-)analytische errors.



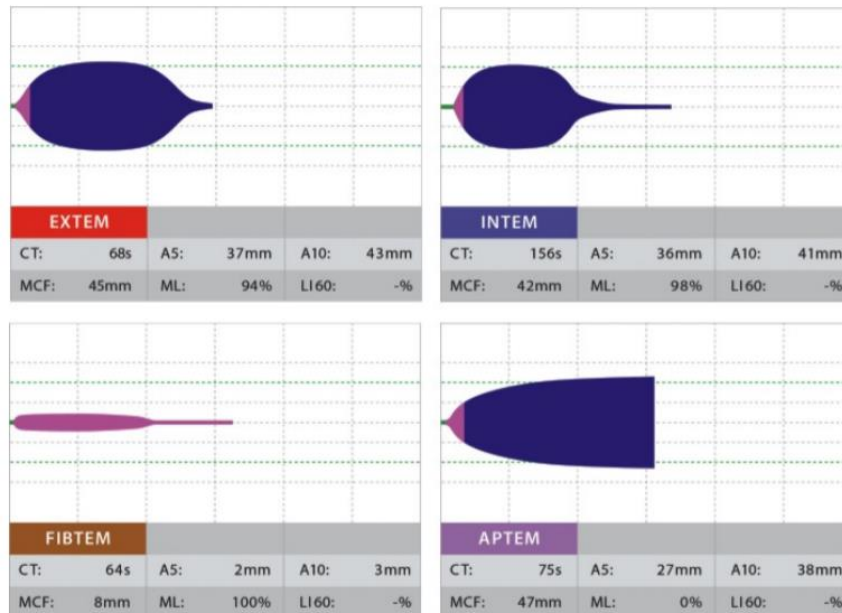
• **Casus 2: Fibrinogeendeficiënte of gestoorde polymerisatie.**

- Sterk verlengde stolselformatie (CFT), sterk gereduceerde stolselstevigheid (MCF) in EXTEM, en INTEM toont een sterk gereduceerde hemostatische capaciteit. Het ontbreken van een curve in FIBTEM toont een sterk gereduceerde fibrinogeenconcentratie en/of gestoorde fibrinepolymerisatie (geen stolsel).
- De eerstelijnsbehandeling zou kunnen hoog gedoseerde fibrinogeenconcentraten (2-6 g) of cryoprecipitaten of een grote hoeveelheid FFP (5-15 units) zijn. In geval van massieve bloedingen kunnen concomitante bloedplaatjes transfusies worden overwogen.

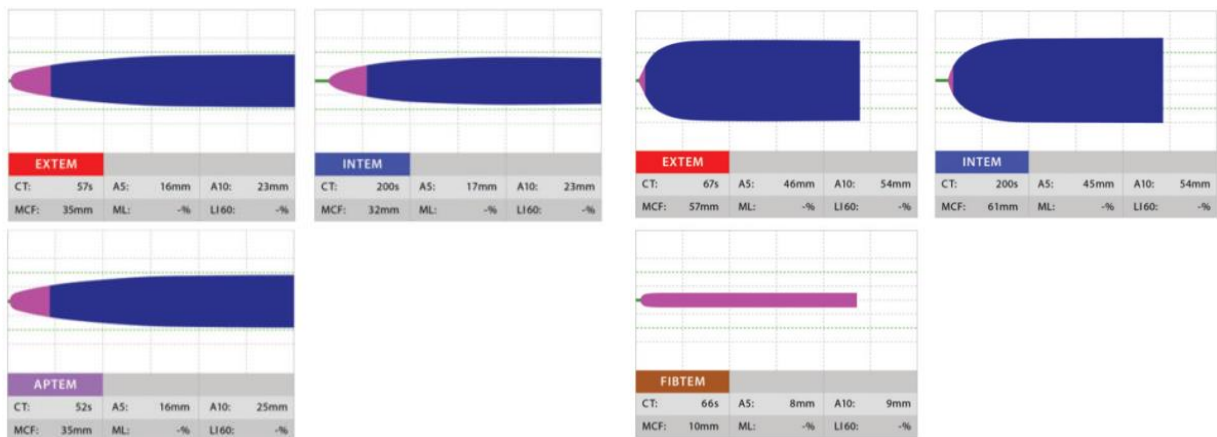


• **Casus 3: Fibrinolyse**

- Fibrinolyse (lysis van het stolsel in EXTEM, INTEM en FIBTEM) met weliswaar een borderline acceptabele MCF (MCF 47 mm in APTEM). Acceptabele fibrineklonter in FIBTEM. Geen fibrinolyse in APTEM ovw de additie van aprotinine in het reagens.
- Therapie kan toediening van een antifibrinolytisch middel zijn. In geval van persisterende bloeding kunnen plaatjestransfusie worden gesuggereerd (correctie van de klontformatie).

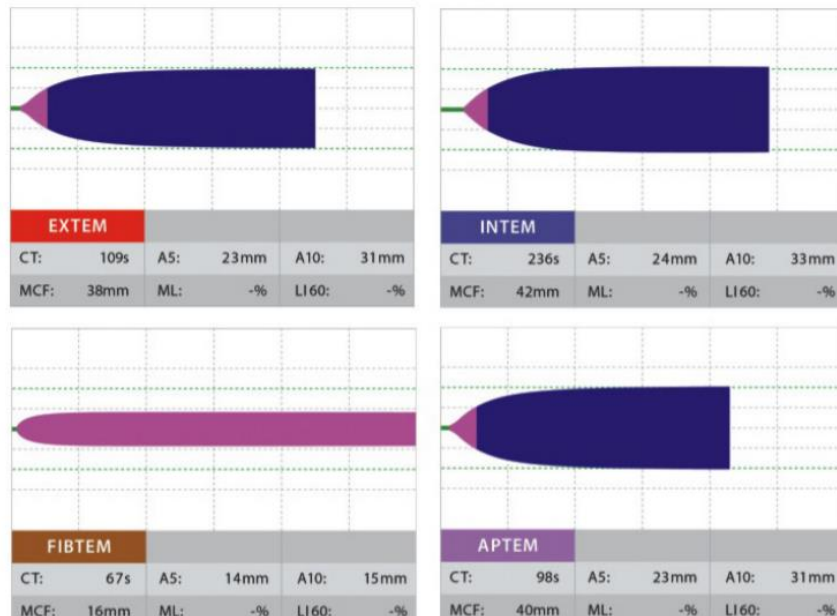


- Een tweede ROTEM analyse (links hieronder) na toevoegen van het antifibrinolytisch middel toont het therapeutisch succes. Er is nog steeds een sterk verlengde CFR. Trombocyten of FFP toediening is geïndiceerd.
- Een derde ROTEM analyse (rechts hieronder) toont uiteindelijk een normale coagulatie.



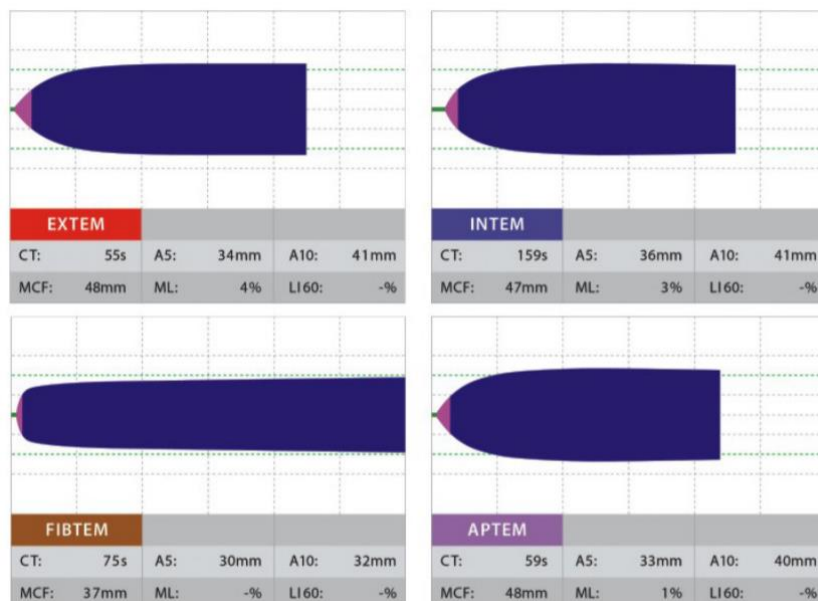
• **Casus 4: Zwakke klontervorming.**

- Borderline acceptabele klont stevigheid in INTEM en EXTEM. Geen evidentie voor hyperfibrinolyse. Normale fibrineklont in FIBTEM. Vergelijkbare resultaten worden soms gevonden met of zonder kliniek van bloeding.
- Eerstelijns therapie voor de verbetering van de stolselformatie kan plaatjestransfusie zijn. Een verdere correctie van de coagulatie kan worden overwogen.



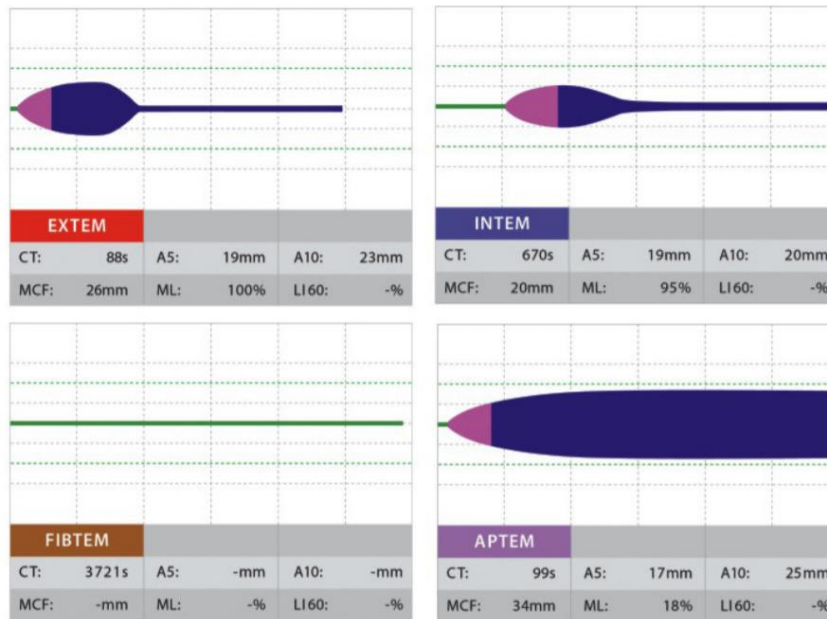
• **Casus 5: Zwakke klontervorming – hoog fibrinogeen.**

- Randnormale klontervorming in EXTEM en INTEM (referentiepopulatie afhankelijk). De relatieve sterke klontervorming in FIBTEM (MCF 37 mm) kan bij een trombocytopenie nog steeds normale coagulatie verzorgen. Daarom is een bepaling van de trombocytose aangewezen.
- De coagulatie dient in geval van verdere hemodilutie te worden gecontroleerd. Patiënten met hoge fibrinogeenconcentratie tolereren trombocytopenie meestal beter dan patiënten met normale tot gereduceerde niveaus.



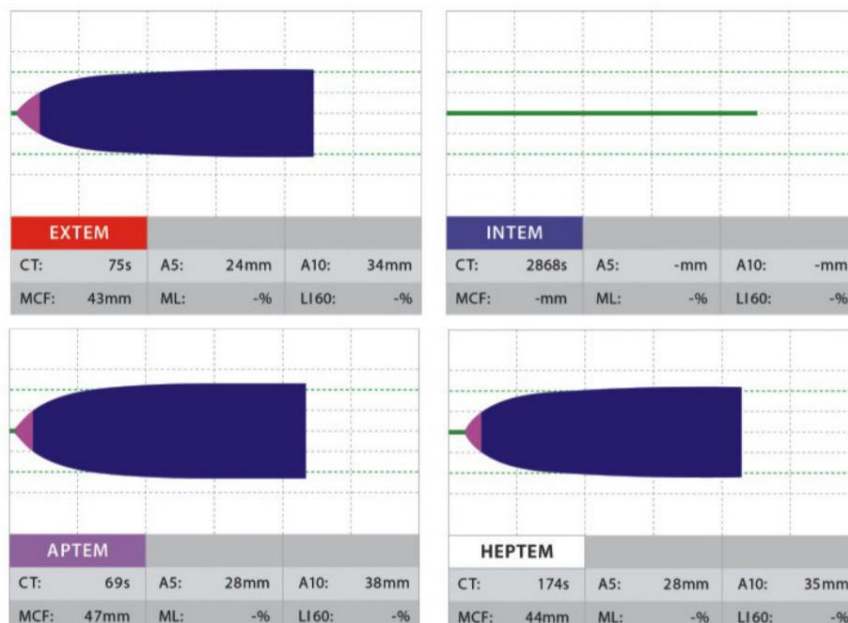
• **Casus 6: Gecombineerde gestoorde hemostase.**

- We zien hyperfibrinolyse (lysis van de klont in EXTEM en INTEM), een verlengde CT in INTEM (heparine effect), een sterk gereduceerde stolsel stevigheid in APTEM (indiceert een verstoring van de stolselvorming) en een bijna ontbreken van de FIBTEM (gereduceerde fibrinogeen en/of polymerisatiestoornis).
- Dit resultaat is niet compatibel met klinisch normale hemostase en vergt een snelle gecombineerde therapie. Een antifibrinolytisch middel ter behandeling van de hyperfibrinolyse, en toediening van fibrinogeen of FFP ter verbetering van de stolselformatie. In dergelijke gevallen is een gelijktijdige of in tweede tijd transfusie van trombocyten ook aangewezen.



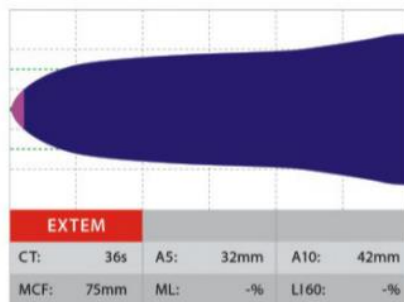
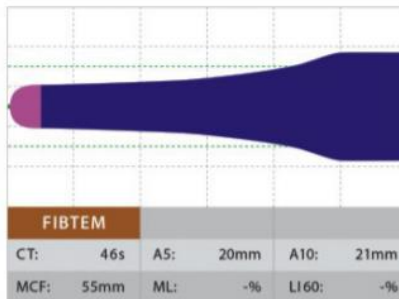
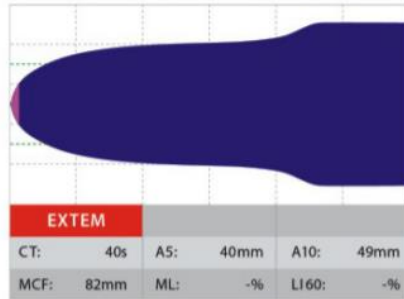
• **Casus 7: Heparine.**

- Detectie van heparine (sterk verlengde CT in INTEM), gecorrigeerd in HEPTTEM. De stolsel stevigheid is in HEPTTEM wel gereduceerd, maar binnen de normale grenzen.
- In dergelijke situatie kan men wachten (kort halfterven van heparine) of een neutraliserend middel zoals protamine toedienen (in geval van acute bloeding). Indien de bloeding na neutralisatie zou persisteren kan FFP, fibrinogeen of trombocyten toediening noodzakelijk zijn.



• **Casus 8: Foutieve meting.**

- Een technische error kan voorkomen wanneer de cartridge inadequaaf werd ingebracht of indien er een technisch probleem is tussen de as met pin en de reagenscup. Stop de meting en begin opnieuw.
- In dit geval neemt de amplitude verder toe na het bereiken van de MCF. Controleer het toestel of cartridge op residuen of defecte status.



Attachment 4: Complicaties bij bloedproduct transfusies. (Gekopieerd uit O'Leary et al.[1]).

Supplementary Table 1. Complications of Blood Product Transfusions

Variable(s)	FFP	Platelets
Short-term	Transfusion reactions	
	Cross-match errors	
	Prolonged ventilator time	
	Exacerbation of portal hypertension	
	Transfusion-related acute lung injury	
	Increased mortality	
	Infection transmission	
	Potential hypercoagulable complications, eg, portal vein thrombosis	
Intermediate	Increased intensive care unit stay	
	Increased hospital length of stay	
	Systemic inflammatory response syndrome	
	Transfusion-related acute lung injury	
Long-term	Increased mortality	
	HLA antibody formation	
	Disease transmission	
	Increased mortality	

NOTE. From Rahimi et al,³⁵ adapted with permission.

Attachment 5: Voorbeelden ROTEM algoritmes. (Gekopieerd uit Görlinger et al (2019).[8])

• Cardiochirurgie

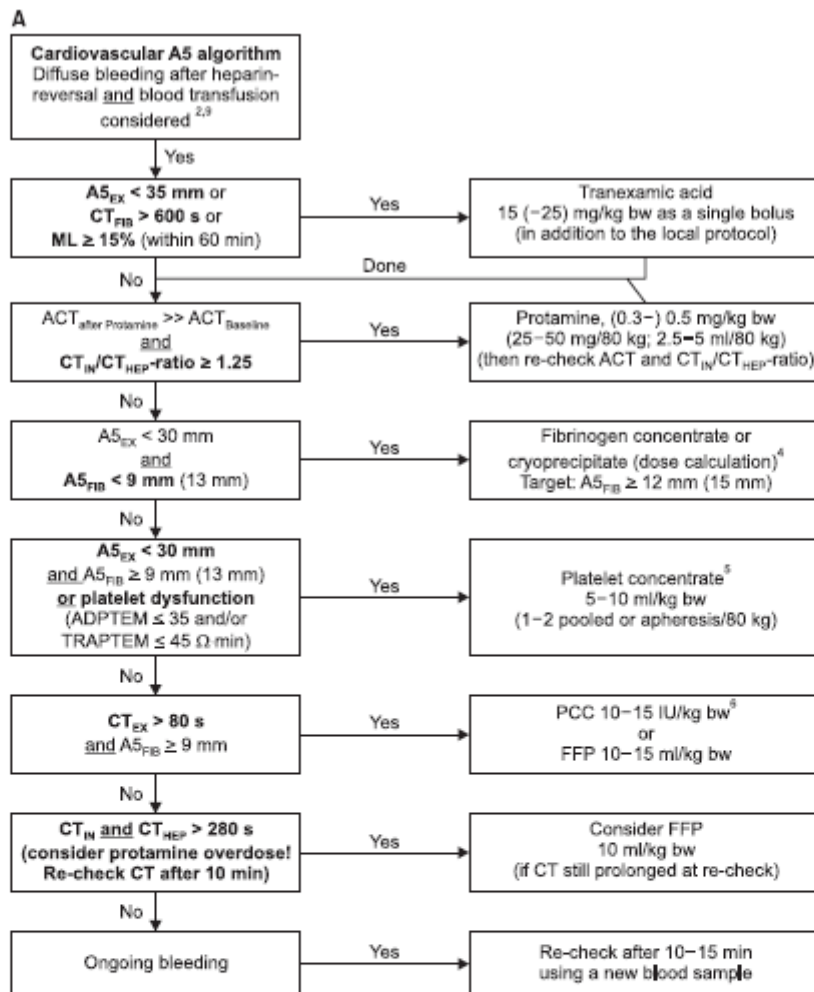


Fig. 3. Evidence-based algorithms for ROTEM (A5)-guided bleeding management in (A) cardiovascular surgery and (B) liver transplantation. Algorithm footnotes: ¹Timing of ROTEM-analysis during orthotopic liver transplantation (OLT): Baseline; re-check after 60 min or in case of bleeding during pre-anhepatic phase; 5-10 min after cava clamping (early anhepatic phase); 30-45 min after cava clamping (late anhepatic phase); 5-10 min after reperfusion; 30-45 min after reperfusion; skin closure; and always in case of diffuse bleeding as well as 10-15 min after a specific hemostatic intervention. ²Check basic conditions: Temp. > 35°C; pH > 7.3; Ca²⁺ > 1 mmol/L; Hb ≥ 7 g/dL. ³Antifibrinolytic therapy [105,107]: EACA can be used instead of TXA (based on local practice). CT_{FIB} > 600 s represents a flat-line in FIBTEM. Only pre-anhepatic hyperfibrinolysis is associated with increased mortality in OLT [103]; hyperfibrinolysis at/after reperfusion without diffuse bleeding may be self-limiting; re-check ROTEM analysis after ML reached 15% and consider avoidance of TXA treatment. ⁴Fibrinogen dose calculation (stepwise approach; see Table 2): Fibrinogen dose (g) = targeted increase in A5_{FIB} (mm) × body weight (kg) / 160. Correction factor (140-160 mm kg/g) depends on the actual plasma volume. 10 U Cryoprecipitate ≈ 2 g Fibrinogen concentrate. ⁵Platelet concentrate transfusion: Cave: Platelet transfusion is associated with increased mortality in liver transplantation [123]! Consider compensation by increased A5_{FIB} ≥ 12 mm. Cardiovascular surgery: Check platelet function with ROTEM platelet (ADPTEM and TRAPTEM) or Multiplate after weaning from CPB and heparin reversal with protamine: A5_{EX} 23-30 mm or ADPTEM ≤ 35 Ohm-min: 1 pooled or apheresis platelet concentrate. A5_{EX} 15-22 mm or (ADPTEM ≤ 35 Ohm-min and TRAPTEM ≤ 45 Ohm-min): 2 platelet concentrates. A5_{EX} < 15 mm: 2 platelet concentrates + fibrinogen substitution. ⁶If 4-factor prothrombin-complex-concentrate (4F-PCC) is not available: 10-15 ml FFP /kg bw or 45 (-90) µg rFVIIa /kg bw (if patient is normothermic and pH > 7.3, Ca²⁺ > 1 mmol/L, A5_{EX} ≥ 30 mm, and A5_{FIB} ≥ 9 mm but FFP is not effective to decrease CT_{EX} ≤ 80 s and CT_{IN} ≤ 280 s). ⁷Anti-thrombin (AT) substitution: Consider AT substitution in patients with an increased risk of thrombosis (e.g., primary biliary cirrhosis, Budd-Chiari-Syndrome, portal vein thrombosis, malignancies) and/or known pre-existing severe AT deficiency. ⁸Protamine: Endogenous heparin effect after liver graft reperfusion usually is self-limiting and does not require reversal by protamine. However, consider protamine administration in severe bleeding. ⁹Simultaneous interventions: Maximal three interventions at the same time (in first analysis and severe bleeding). Maximal two interventions at the same time (in second analysis and moderate to severe bleeding). Only one intervention at the same time (in second or later analysis and mild to moderate bleeding). A5_{EX}: amplitude of clot firmness

- Levertransplantatie

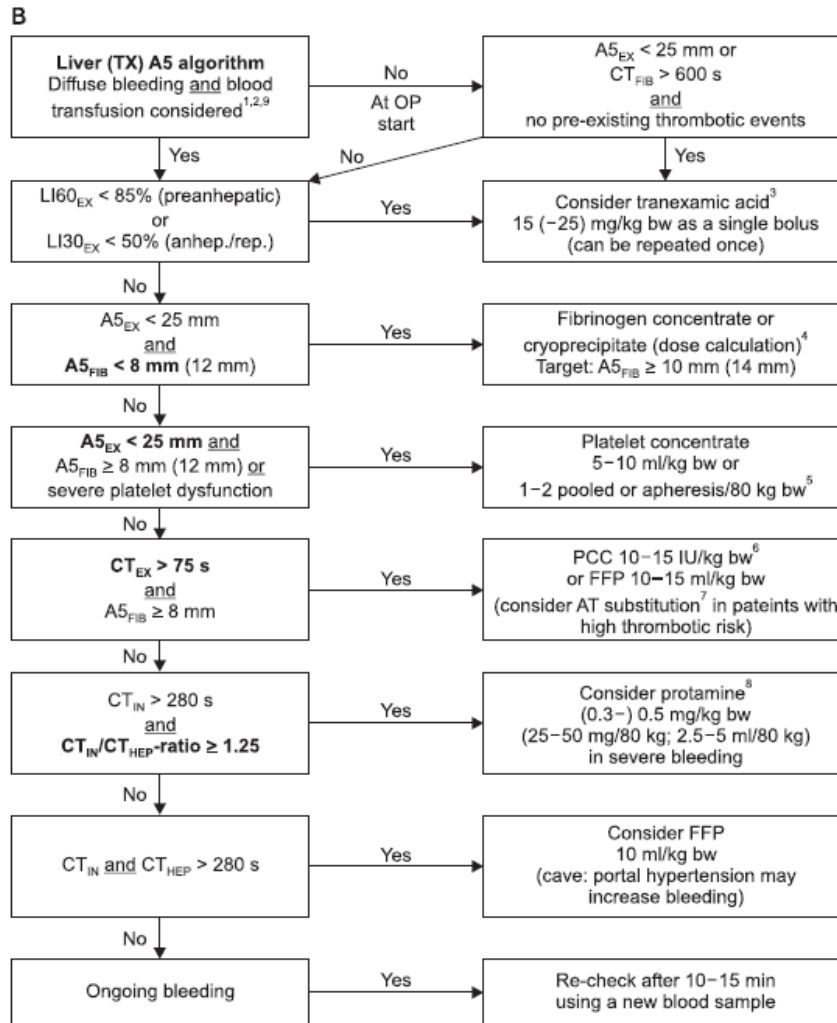


Fig. 3. (Continued) 5 min after coagulation time in EXTEM, CT_{FIB}: coagulation time in FIBTEM (CT_{FIB} > 600 s reflects a flat-line in FIBTEM), ML: maximum lysis (within 1 h run time), ACT: activated clotting time, CT_{IN}: coagulation time in INTEM, CT_{HEP}: coagulation time in HEPTM, bw: body weight, A5_{FIB}: amplitude of clot firmness 5 min after CT in FIBTEM, CT_{EX}: coagulation time in EXTEM, PCC: prothrombin complex concentrate, FFP: fresh frozen plasma, LI60: Lysis Index (residual clot firmness in % of MCF) 60 min after CT, LI30: Lysis Index (residual clot firmness in % of MCF) 30 min after CT, IU: international units, AT: anti-thrombin, Ca²⁺: ionized Calcium concentration, EACA: epsilon-aminocaproic acid, TXA: tranexamic acid, CPB: cardiopulmonary bypass, rFVIIa: activated recombinant factor VII. Courtesy of Klaus Görlinger, Germany.

- Trauma/orthopedische chirurgie

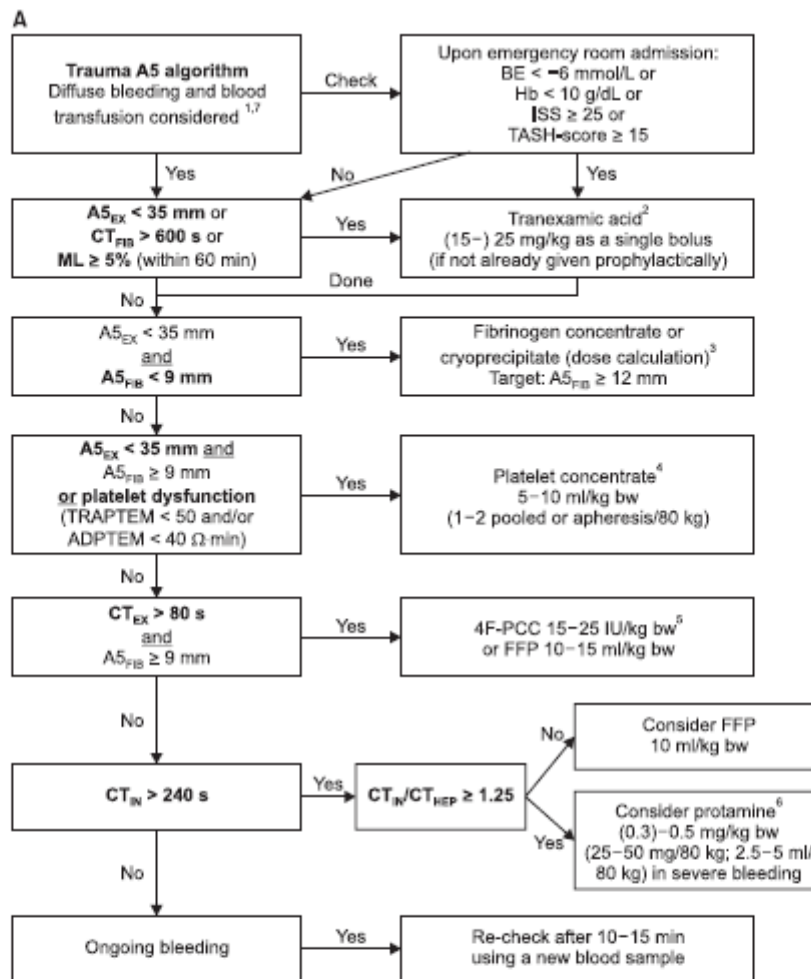


Fig. 4. Evidence-based algorithms for ROTEM (A5)-guided bleeding management in (A) trauma/orthopedic surgery and (B) obstetrics/postpartum hemorrhage. Algorithm footnotes: ¹Check basic conditions: Temp. > 35°C; pH > 7.3; Ca²⁺ > 1 mmol/L; Hb ≥ 7 g/dL. ²Antifibrinolytic therapy [105,142-146,153,157,195]; Prophylactic administration of TXA can be given within 3 h after trauma or delivery [142-144,195]. Continuous infusion of TXA can be performed in trauma [142-144]. CT_{FIB} > 600 s represents a flat-line in FIBTEM. EACA can be used instead of TXA (based on local practice). ³Fibrinogen dose calculation (stepwise approach; see Table 2): Fibrinogen dose (g) = targeted increase in A5_{FIB} (mm) × body weight (kg) / 160. Correction factor (140-160 mm kg/g) depends on the actual plasma volume. 10 U Cryoprecipitate = 2 g Fibrinogen concentrate. ⁴Platelet concentrate transfusion: Check platelet function with ROTEM platelet (ADPTEM and TRAPTEM) or Multiplate, if available [168-169]. Cave: Platelet transfusion might not improve platelet function in TIC [170]. Consider compensation by increased A5_{FIB} ≥ 12 mm. Consider TXA (25 mg/kg) and/or desmopressin (DDAVP; 0.3 µg/kg) in patients with dual antiplatelet therapy and/or ADPTEM < 30 Ω·min. Expected increase per pooled/apheresis PC per 80 kg: 8-10 mm in A5_{EX}. A5_{EX} 28-35 mm or ADPTEM < 40 Ω·min: 1 pooled or apheresis platelet concentrate. A5_{EX} 20-28 mm or (ADPTEM < 40 Ω·min and TRAPTEM < 50 Ω·min): 2 pooled or apheresis platelet concentrates. A5_{EX} < 20 mm: 2 platelet concentrates + fibrinogen substitution (≥ 4 g). ⁵If 4-factor prothrombin-complex-concentrate (4F-PCC) is not available: 10-15 ml FFP /kg bw or 45-90 µg rFVIIa /kg bw (if patient is normothermic and pH > 7.3, and Ca²⁺ > 1 mmol/L, and A5_{EX} ≥ 35 mm, and A5_{FIB} ≥ 9 mm but FFP is not effective to decrease CT_{EX} ≤ 80 s and CT_{IN} ≤ 240 s). Consider acquired hemophilia A in early severe bleeding, EXTEM and FIBTEM are normal but CT_{IN} and CT_{IN} are significantly prolonged (see Fig. 6). Therapy: rFVIIa. ⁶Protamine: Endogenous HLE might occur in severe trauma and shock. Hemodynamic stabilization is the most important therapy. However, protamine administration might be considered in severe bleeding. ⁷Simultaneous interventions: Maximal three interventions at the same time (in first analysis and severe bleeding). Maximal two interventions at the same time (in second analysis and moderate to severe bleeding). Only one intervention at the same time (in second or later analysis and mild to moderate bleeding). ISS: injury severity score, TASH: trauma associated sever hemorrhage, A5_{EX}: amplitude of clot firmness 5 min after coagulation time (CT) in EXTEM, CT_{FIB}: CT in FIBTEM (CT_{FIB} > 600 s reflects a flat-line in FIBTEM), ML: maximum lysis (within 1 h run time), A5_{FIB}: amplitude of clot firmness 5 min after CT in FIBTEM, bw: body weight, CT_{EX}: CT in EXTEM, 4F-PCC: four factor prothrombin complex concentrate, IU: international units, FFP: fresh frozen plasma, CT_{IN}: CT in INTEM, CT_{IN}: CT

- Obstetrie/postpartum hemorrhagieën

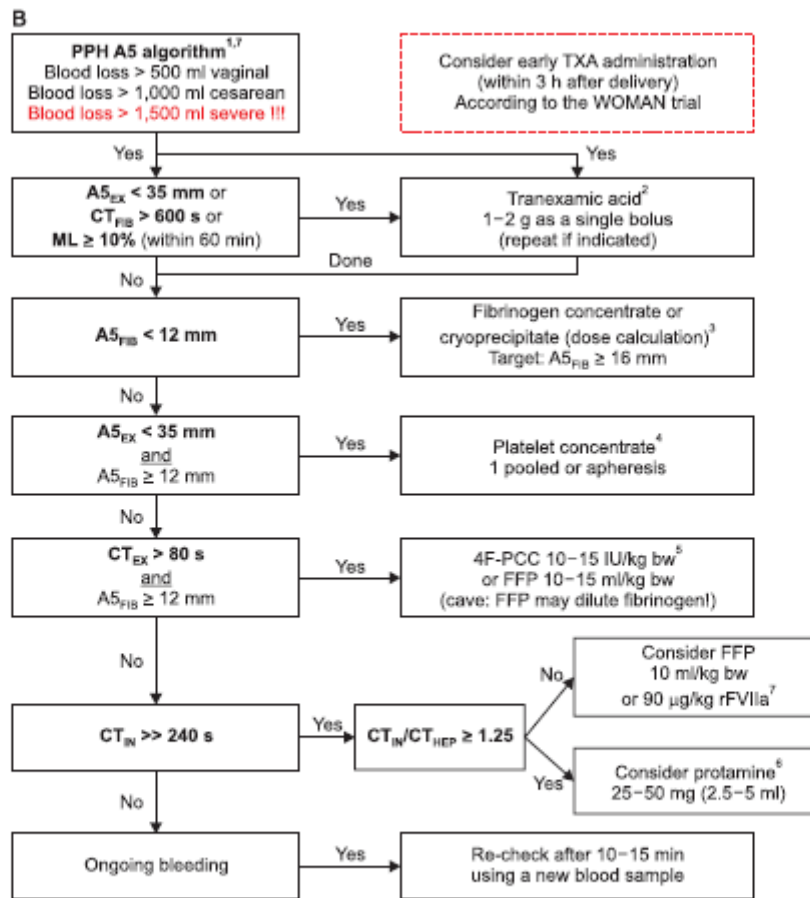


Fig. 4. (Continued) in HEPTM, PPH: postpartum hemorrhage, TXA: tranexamic acid, rFVIIa: activated recombinant factor VII, Ca^{2+} : ionized Calcium concentration, EACA: epsilon-aminocaproic acid, TIC: trauma-induced coagulopathy, HLE: heparin-like effect. Courtesy of Klaus Görlinger, Germany.