

온라인 액세스 <http://ekja.org>

Copyright © 대한마취통증의학회, 2019

본 문서는 크리에이티브 커먼즈 저작자표시 비상업용 라이선스 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) 조항에 따라 배포되는 공개적 액세스 문서입니다. 이 문서는 원본 저작물을 적절히 인용할 경우 어떠한 매체에서도 제한되지 않은 비상업적인 사용, 배포 및 복제를 허용합니다.

회전혈전탄성검사 (ROTEM)-기반 출혈 관리를 위한 근거 중심 알고리즘의 역할

The Role of Evidence-Based Algorithms for Rotational Thrombo-Elastometry-Guided Bleeding Management

Klaus Görlinger^{1,2}, Antonio Pérez-Ferrer³, Daniel Dirkmann¹, Fuat Saner⁴, Marc Maegele^{5,6}, Ángel Augusto Pérez Calatayud⁷, Tae-Yop Kim⁸

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, ²Tem Innovations, Munich, Germany, ³Department of Anesthesiology, Infanta Sofia University Hospital, San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain, ⁴Department of General, Visceral and Transplant Surgery, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, ⁵Department for Trauma and Orthopedic Surgery, Cologne-Merheim Medical Center (CMMC), Cologne, Germany, ⁶Institute for Research in Operative Medicine (IFOM), University Witten/Herdecke (UW/H), Campus Cologne-Merheim, Cologne, Germany, ⁷Terapia Intensiva Adultos, Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, Coordinador Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva, Colegio Mexicano de Especialistas en Obstetrica Critica (COMEOC), Queretaro, Mexico, ⁸Department of Anesthesiology, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

교신저자: Klaus Görlinger, M.D.

Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, and Tem Innovations, Martin-Kollar-Strasse 13-15, Munich 81829, Germany

전화: +49-89-4544-9569, 팩스: +49-89-9981-8487,

이메일: kgoerlinger@ilww.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7315-9528> 대한마취통증의학회 8월 72(4): 297-322

<https://doi.org/10.4097/kja.19169>

회전혈전탄성검사 (Rotational thromboelastometry, ROTEM)는 혈액의 점탄성 현장검사 (point-of-care) 방법으로서 다양한 임상 상황에서 전혈의 점탄성 프로파일을 평가할 수 있다. ROTEM-기반 출혈 관리는 환자 안전 향상의 주요 개념인 “환자 혈액 관리” (patient blood management, PBM)의 필수요소이다. 지혈 치료 대상인 병원내 특정 환자군과 현지에 가용한 지혈 치료 자원을 고려한 근거-기반 상황-특이적 알고리즘에 ROTEM 검사와 지혈 치료가 연계되어야 한다. 따라서 ROTEM-기반 알고리즘은 수술기 출혈관리에서 맞춤형 또는 정밀 의학의 개념을 포함한다. ROTEM-기반 PBM은 출혈, 수혈 요구, 합병증 비율 및 의료비 감소에 효과적인 것으로 나타났고, 다수의 무작위배정 대조-연구, 메타분석 및 보건의료 기술 평가들이 ROTEM-기반 알고리즘 사용은 환자의 안전 뿐만 아니라 수술기 이환율 및 사망률 등의 치료결과를 향상시킨다는 근거를 제공하였다. 그러나 PBM 개념에 ROTEM을 접목하기 위해서는 충분한 기술 및 판독 훈련, 교육 및 실행계획, 뿐만 아니라, 다학제간 소통 및 협력이 요구된다.

키워드: 알고리즘, 출혈 관리, 의료 경비, 임피던스 응집검사, 환자혈액관리, 회전혈전탄성검사.

서론

Rotational thromboelastometry-기반 (ROTEM-기반) 출혈 관리는 환자 안전 개선에 있어 중요한 개념인 환자혈액관리 (PBM)의 필수적인 요소이다 [1].

출혈 처치란 출혈을 멈추고 이환률 및 사망률을 높이는 대량수혈 요구를 회피하는 것이다 [2-5]. 예방적 혹은 부적절한 혈장 및 혈소판 수혈은 출혈과 수혈을 예방하지 못할 뿐만 아니라 사망과 같은 악화된 결과를 초래한다 [6-11]. 수혈-관련 사망의 3분의 2는 수혈-관련 급성 폐손상 (transfusion-related acute lung injury, TRALI), 수혈-관련 순환과혈량증 (transfusion-associated circulatory overload, TACO), 병원-유래 감염(hospital-acquired infections, TRIM)을 초래한 수혈-관련 면역변조 (transfusion-related immunomodulation, TRIM)이 원인이다 [12].

비율-기반 (ratio-based) 수혈 개념은 응고장애 (coagulopathy)를 교정하지 못하고, 중증 출혈 환자의 사망률을 낮추지 못한다 [13-17]. 비율-기반 개념이 출혈을 멈추지 못한다. 단지 출혈 원인 (응고장애 또는 외과적)을 파악하거나 적절한 지혈 치료를 준비할 시간을 벌어줄 뿐이다. 그래서 일부 센터에서는, 응고 분석 자료가 획득되어 훨씬 효과적인 표적화 지혈요법이 가능해질 때까지 비율-기반 수혈 개념을 적용하는, 하이브리드 접근법을 사용하고 있다 [18].

중증 출혈에서 시간은 생명이다! 하지만 표준 검사실의 응고 검사 (standard laboratory coagulation test, SLCT)의 검체이송 및 검사 소요시간 (turnaround time, 30-90분)은 과도하게 길어서 임상적 판단 결정에 기여하기 어렵다 [19-21]. 이와 대조적으로, 현장 검사 (point-of-care, POC)인 ROTEM은 그림 1에 나와 있는 것처럼 10-15분 내로 검사 결과를 제공한다. ROTEM 추적 (trace) 상 응고가 관찰되는 시간 (응고시간, clotting time, CT) 이후 5-10분 후 관찰되는 혈전 강도 (clot firmness)의 초기 진폭 (amplitudes, A) 값들인, CT 5분 후 진폭 (A5)과 CT 10분 후 진폭 (A10)은, 이후에 ROTEM trace에서 관찰될 최대 혈전 강도 (maximal clot firmness, MCF) 값 뿐만 아니라, 혈장섬유소원 (fibrinogen) 농도 검사치 그리고 혈소판 수 검사치 와도 매우 높은 연관성을 보여서, 이들 초기 검사 값들의 임상 적용이 ROTEM-분석의 turnaround time 단축에 필수적이다 (표 1 및 그림 2) [21-26]. POC ROTEM 검사는 SLCT들에 비해 turnaround time이 짧을 뿐만 아니라, FIBTEM 검사는, SLCT인 혈장 섬유소원 농도 검사에 비하여, 다수의 임상 환경에서 출혈 및 수혈 예측 능력이 우월하다 [27-31].

ROTEM-기반 출혈관리 알고리즘은 수혈 필요성, 의료 경비, 합병증 발생을 낮추는 데 효과적임을 보여주었다. 여러 무작위 임상시험들 (randomized clinical trial, RCT), 메타 분석들, 의료기술평가들이 ROTEM-기반 알고리즘의 출혈 환자 적용이 환자의 안전과 수술기 이환률 및 사망률을 포함한 치료 결과를 개선한다는 근거를 제공하였다 [32-36].

이에 따라, ROTEM 기반 알고리즘은 수술기 출혈 관리에 개인맞춤형 또는 정밀 의학을 도입한다 ('theranostic' 접근). 그러나, PBM 개념에 ROTEM을 도입하려면 충분한 기술 및 판독 훈련, 교육 및 실행 계획을 비롯하여 다학제간 소통과 협력이 요구된다.

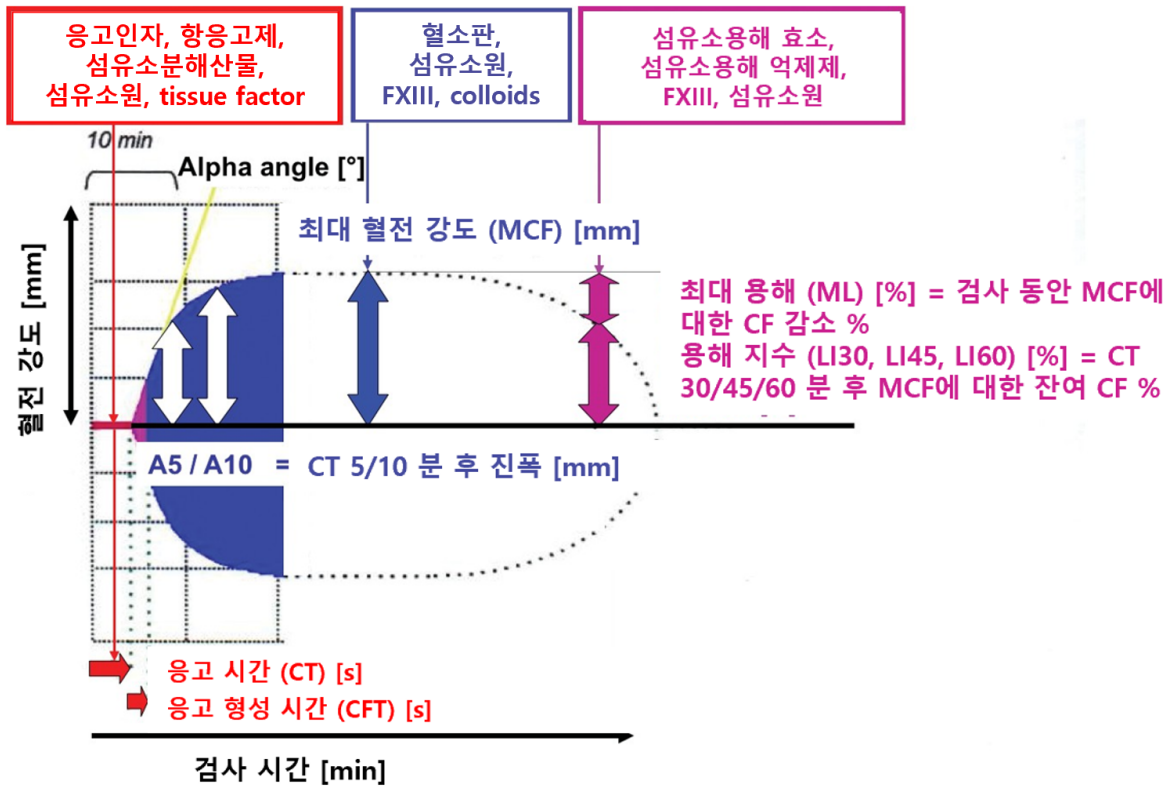


그림 1. 임상적으로 가장 중요한 매개변수와 유의값을 나타내는 ROTEM trace ('TEMogram'). FDPs: fibrin(ogen) split products. Klaus Görlinger (독일) 제공.

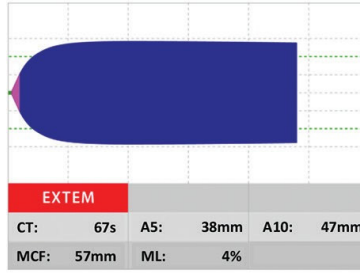
표 1. ROTEM *delta (sigma)* 및 ROTEM *platelet* assays

검사	활성제 및 첨가제	임상적 의의
ROTEM <i>delta (sigma)</i> 검사		
EXTEM	CaCl ₂ + recombinant tissue factor + polybrene	외인계 응고 경로 응고 인자 결핍; VKAs 및 DOACs; PCC 투여 지표
FIBTEM	CaCl ₂ + recombinant tissue factor + polybrene + cytochalasin D	섬유소 중합도; 섬유소원제 및 동결침전제 투여량 계산; 과다섬유소용해; FXIII 결핍
APTEM	CaCl ₂ + recombinant tissue factor + polybrene + aprotinin/tranexamic acid	항섬유소용해제 효과 검증; 응고 수축 및 FXIII 결핍에 대한 감별 진단 (EXTEM 검사와 함께 판독)
INTEM	CaCl ₂ + ellagic acid	내인계 응고 경로의 응고 인자 결핍; UFH, 프로타민 효과 (HEPTEM 검사와 함께 판독)
HEPTEM	CaCl ₂ + ellagic acid + heparinase	혈장 헤파린 농도가 매우 높은 환자를 대상으로 하는 검사; UFH 및 프로타민 효과 (INTEM 검사와 함께 판독)
NATEM	CaCl ₂	순환 세포 (예; 단핵구 또는 악성 세포)에 대한 tissue factor 발현; 기타 항응고제 (예; LMWH)
NA-HEPTEM	CaCl ₂ + heparinase	헤파린 또는 HLE를 포함한 혈액 검체에서 순환 세포 (예; 단핵구 또는 악성 세포)에 대한 tissue factor 발현; 기타 항응고제 (예; LMWH) (NATEM 검사와 함께 판독)
ECATEM	CaCl ₂ + ecarin	Direct thrombin inhibitors (예; hirudin, argatroban, bivalirudin, dabigatran); 헤파린에 민감하지 않음; 개발 중
ROTEM <i>platelet</i> 검사		
ARATEM	Arachidonic acid (AA)	COX-1 (예; 아스피린) 및 GPIIb/IIIa receptor 억제제 효과; CPB, 외상 및 패혈증의 영향
ADPTEM	Adenosine di-phosphate (ADP)	ADP (P2Y12) (예; clopidogrel 및 prasugrel) 및 GPIIb/IIIa receptor 억제제 효과; CPB, 외상 및 패혈증의 영향
TRAPTEM	Thrombin receptor-activating peptide-6 (TRAP-6)	thrombin (PAR-1) (예; vorapaxar) 및 GPIIb/IIIa receptor 억제제 효과; CPB, 외상 및 패혈증의 영향

VKAs: vitamin K antagonists, DOACs: direct oral anticoagulants, PCC: protamine complex concentrate, UFH: unfractionated heparin, LMWH: low molecular weight heparin, HLE: Heparin-like effect, COX-1: cyclooxygenase-1, CPB: cardiopulmonary bypass, ADP: adenosine diphosphate, PAR-1: protease-activated receptor-1

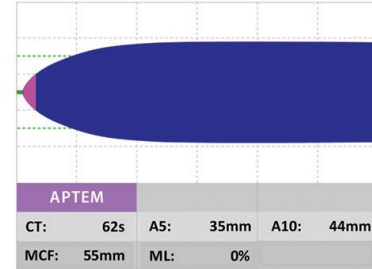
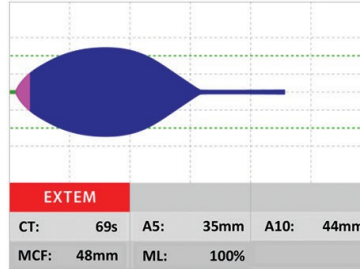
정상혈전:

CT _{EX}	43-82 s
A5 _{EX}	33-52 mm
MCF _{EX}	52-70 mm
ML _{EX} or ML _{FIB}	< 15%
LI60 _{EX} OR LI60 _{FIB}	> 85%
A5 _{FIB}	5-20 mm
MCF _{FIB}	7-24 mm



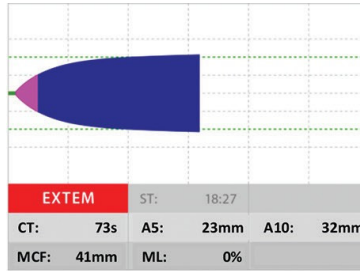
과다섬유소용해:

60분 이내 ML_{EX} ≥ 15% 또는 ML_{FIB} ≥ 10% (LI60 ≤ 85%); APTEM이 TXA 효과를 확인한 경우; 참고: 과다섬유소용해에 가장 민감하고 특이적인 검사는 FIBTEM



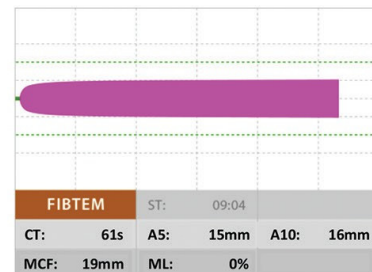
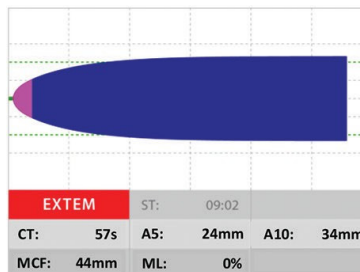
섬유소 종합 장애 (예; 저섬유소원증 또는 FXIII 저농도, 콜로이드 사용):

A5_{EX} < 35 mm
그리고
A5_{FIB} < 9 mm



혈소판감소증 또는 중증 혈소판 기능 이상 (thrombin 경로 또는 GPIIb/IIIa-R):

A5_{EX} < 35 mm
그리고
A5_{FIB} ≥ 9 mm



과응고상태 (혈전 위험 높음):

CT_{EX} < 45 s
CFT_{EX} < 45 s
MCF_{EX} > 68 mm
MCF_{FIB} > 22 mm
LI60_{EX} ≤ 3%

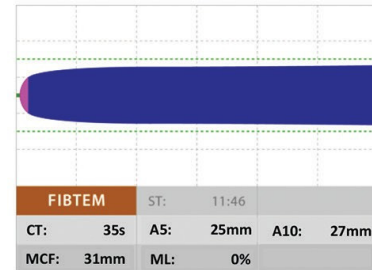
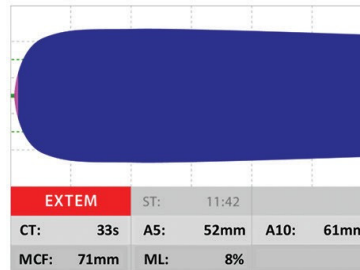
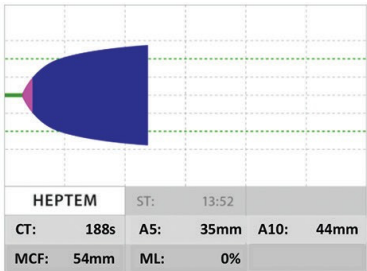
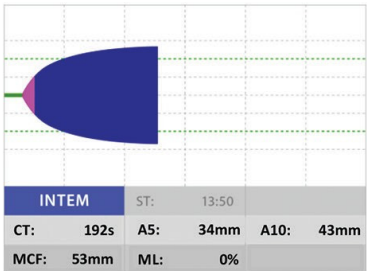
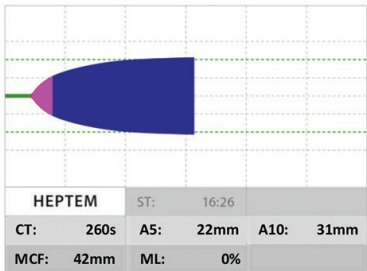
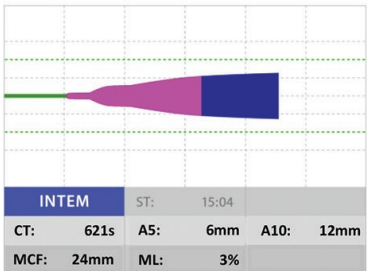


그림 2. 특징적 ROTEM trace 사례. 검사결과들의 조합이 진단 능력을 향상시킨다 (예: EXTEM과 FIBTEM, EXTEM과 APTEM, INTEM과 HEPTM). CT: coagulation time (응고 시간), A5: CT 5분 후 혈전 강도 진폭, A10: CT 10분 후 혈전 강도 진폭, MCF: maximum clot firmness (최대 혈전 강도), ML: maximum lysis (검사 동안 최대 용해 지수), LI60: CT 60분 후 용해 지수, TXA: tranexamic acid (또는 기타 항섬유소용해제),

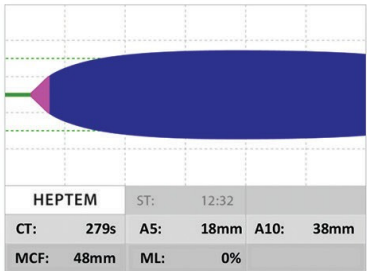
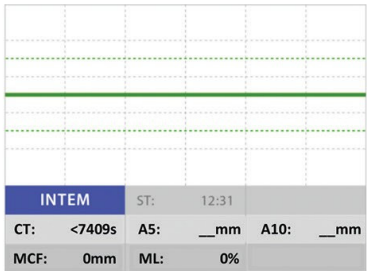
정상혈전 (또는 CPB 후 프로타민 사용하여 헤파린 역전 후):
 CT_{IN} 122-208 s
 $A5_{IN}$ 33-52 mm
 MCF_{IN} 51-72 mm
 CT_{IN}/CT_{HEP} -ratio 0.9-1.1



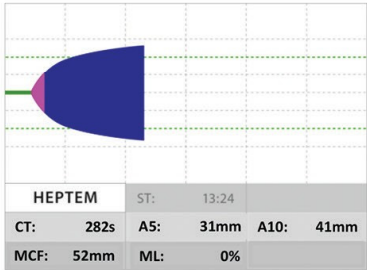
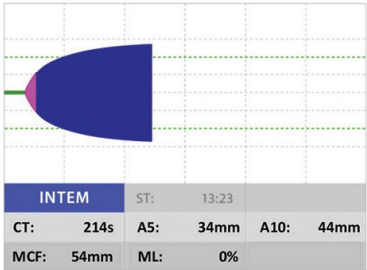
헤파린, 저농도 헤파린 (내인성 HLE, 예; OLT 중, 패혈증 또는 중증 쇼크)
 CT_{IN}/CT_{HEP} -ratio 1.1-2.5 (significant ≥ 1.25)



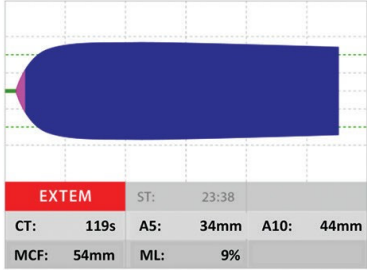
헤파린, 고농도 헤파린 (예; CPB 중)
 INTEM flat-line ($CT_{IN} > 1200s$) 그리고
 $CT_{HEP} > 280 s$



프로타민 과용량 (헤파린-역전 후)
 CT_{HEP} 연장 (>280 s) 및
 CT_{IN}/CT_{HEP} -비율 < 1.1;
 프로타민 투여 10-20분 이내에 정상화됨



Vitamin K-의존 응고 인자의 결핍 (간경화 또는 와파린):
 $CT_{EX} > 80s$ 4F-PCC 투입 후
 CT_{EX} 이 우측 그래프에서 70s로 감소



FXIII: coagulation factor XIII, GPIIb/IIIa-R: GPIIb/IIIa-receptor, CFT: clot formation time (응고 형성 시간), CPB: cardiopulmonary bypass (심폐 우회술), HLE: heparin-like effect, OLT: orthotopic liver transplantation, 4F-PCC: four factor prothrombin complex concentrate (4-응고인자 프로트롬빈 복합 농축제), EX: EXTEM, FIB: FIBTEM, HEP: HEPTTEM, IN: INTEM. Klaus Görlinger (독일) 제공.

POC ROTEM-기반 출혈 관리 알고리즘의 기본 개념

모든 ROTEM-기반 알고리즘은 유사한 구조에 기반한다. 알고리즘의 목적은 올바른 지혈 처치를 “적정한 용량” (섬유소원 및 혈소판 투여량 계산, 표2)으로, “적시에” (‘사망을 유발할 수 있는 최우선 인자를 먼저 치료하라!’) 그리고, 그림 3과 4에서 제시된 것처럼, “올바른 순서”로 시행하는 것을 포함한다.

항상 첫 번째 단계는 임상적으로 뚜렷한 출혈의 존재 또는 부재와 수혈의 잠재적 필요성이다. 두 번째 (경우에 따라 세 번째) 단계는 섬유소용해 (fibrinolysis) 관리와 항응고 역전 (심혈관 수술)과 같은 중요 환경-특이적 문제를 다룬다. 다음 두 단계는 혈전 강도 (clot firmness) 관리 (섬유소원 및 혈소판 수혈) 이다.

섬유소원 결핍은 EXTEM 분석에서 CT (CT_{EX}) 결과의 연장과 가장 빈번하게 관찰된다. 따라서 초기 5분 및 10분 trace (각각 $A5_{FIB}$ 또는 $A10_{FIB}$)에서의 FIBTEM 혈전 진폭이 충분한 경우에만, CT_{EX} 값을 적절하게 해석할 수 있다. 즉, ROTEM 결과는, 이용 가능 여부 ($A5_{FIB}$ 보다 CT_{EX} 우선)가 아니라, 알고리즘에서 제시한 합리적인 순서 (CT_{EX} 보다 $A5_{FIB}$ 우선)에 따라 해석되어야 한다. 이는 ROTEM 결과 해석 오류 가능성을 피하게 해준다. 또 다른 이유는 심한 출혈 (항응고제 또는 혈우병으로 인한 출혈은 제외)에서, 트롬빈 생성 (thrombin generation)이 영향을 받기도 전에, 섬유소원 농도가 제일 먼저 감소하기 때문이다. 또한 트롬빈 생성의 증가는, 기질 (특히 섬유소원) 투여 (substitution) 때보다, 혈전색전성 부작용 (thromboembolic complications) 동반 위험이 더 큰 것으로 보인다. 따라서 혈전 강도 관리 (예: $A5_{FIB}$ 와 EXTEM 분석에서 $A5$ ($A5_{EX}$)의 감소)가 트롬빈 생성 관리 (예: CT_{EX} 와 INTEM 분석에서 CT (CT_{IN})의 연장)보다 일찍 시행되어야 한다.

ROTEM 검사치들의 참고범위 (reference range)는 건강한 개인들 (지리적으로는 미국 및 미국 이외 국가), 신생아, 영아, 소아, 청소년, 성인과 임산부들 (첫-세 번째 삼분기 및 분만 전 후)을 포함하는 여러 모집단들을 대상으로 확립되었다 [37–42]. 그러나, 건강한 개인의 특정 집단을 95% 예측도로 반영하는 참고범위는 초기방향 설정 (orientation)에만 사용 가능하며, 출혈이나 수혈 요구를 예측하기 위해 만들어진 건 아니다.

ROTEM 알고리즘처럼, 임상적 의사-결정을 좌우하는 경계값들 (cut-off 혹은 trigger values)은 수혜자 작동 특성 (receiver operating characteristics, ROC) 곡선 분석이나 다변량 회귀 분석을 이용한 환경-특이적 관찰 연구 (setting-specific observational study)에서 정해진다 [27–31,43–45]. ROTEM-기반 알고리즘의 목표값들은 중재 효과가, 지혈 달성, 수혈 필요성의 감소, 또는 환자 치료 결과 향상을 달성하는지 알아보는, 환경-특이적 중재 임상 시험들을 통해 검증되었다 [32,45,46].

ROTEM-기반 출혈 관리 알고리즘을 사용할 때는 다음과 같은 규칙들이 고려되어야 한다.

- 부적절한 수혈이나 부적절한 지혈 치료를 피한다.
- ROTEM은 ‘이 환자에게 출혈이 곧 발생할 것인가?’라는 질문이 아니라 ‘환자의 출혈 원인은 무엇인가?’에 대한 답을 주도록 설계되었다.

- 그림 3과 4에 제시된 모든 ROTEM-기반 출혈관리 알고리즘의 첫 번째 결정은 출혈 (응고병증/미세혈관)이 존재하는지와 수혈을 고려해야 하는지 여부에 대한 임상적 질문이다. 이러한 임상적 질문에 대한 대답이 '아니오'인 경우, 이 지점에서 ROTEM 알고리즘이 종료된다.
- 따라서, 출혈이 동반되지 않는 경우에 단지 병적 검사 결과들 ('수치들')을 교정하면 안되는데 (양성예측도가 SLCT [14%-24%], 점탄성 검사 [15%-24%], 혈소판 기능 검사 [27%-50%]에서 상당히 낮다), 이는 혈전색전증 발생 및 의료비 증가를 유발할 수도 있는 과잉치료 (overtreatment)를 피하기 위함이다 [31,47,48].
- ROTEM 알고리즘 (출혈 원인을 제외)에서는 높은 음성예측도의 점탄성 검사 (90-97%)와 혈소판 기능 검사 (80-95%)를 사용한다. 따라서 '제한적 (Not-to-do) POC ROTEM 알고리즘'은 출혈을 멈출 가능성이 높은 지혈 중재만을 고려하면서, 혈전색전증 발생은 피한다. ('therapeutic window'개념) [31,47,48].
- POC 점탄성 검사 (ROTEM *delta* 또는 ROTEM *sigma*)와 혈소판 기능 검사 (ROTEM *platelet*) 모두 정상이라면, 외과적 출혈을 의심하고 적절히 치료해야 한다.
- 그러나, 모든 진단 장치 및 분석의 제한점들을 고려하여야 한다 (예: 점탄성 검사에서 항혈소판제 및 von Willebrand 병 효과) [49].

혈전탄성묘사법 및 전혈 임피던스 응집검출 장치와 시약

ROTEM 시스템은 컴퓨터-구동 자동화 피펫과 함께 작동하는 반-자동 (semi-automated) ROTEM *delta* 시스템을 포함하여 점탄성 검사를 위한 4개의 독립 채널과, ROTEM *platelet* 모듈과 함께 POC 혈소판 기능 분석을 위한 전혈 임피던스 응집분석 (whole blood impedance aggregometry) 용 추가 채널 2개가 제공된다. 따라서, ROTEM 혈소판 모듈은 회전혈전탄성검사가 다루지 못하는 부분을 담당한다. ROTEM *sigma* 장치는 카트리지 기반의 완전 자동화 회전혈전탄성검사 시스템이며, 이 장치에는 네 가지 분석 (사실상 EXTEM C, FIBTEM C, INTEM C, APTEM C [1형 또는 complete cartridge]) 또는 EXTEM C, FIBTEM C, INTEM C, HEPTEM C [2형 또는 complete + hep 카트리지]를 포함한다. 이 경우 피펫 작업 (pipetting)이 생략되며, 밀폐된 혈액 검체 튜브를 카트리지에 곧 바로 장착할 수 있다. 특히 ROTEM *sigma*는 피펫 작업 기술이 결여된 의료 담당자도 치료현장 (POC)에서 쉽게 다룰 수 있다.

ROTEM 시스템에는 세 가지 종류의 시약이 사용된다. 첫째, ROTEM *delta* 시스템 (표 1)을 위한 일명 액체 시약 (liquid reagent)이 존재하며, 각 분석마다 1-2개의 서로 다른 액체 시약을 조합하여 여러 번의 피펫 작업 단계를 거쳐야 한다. 이 경우, 외인성 응고 경로의 활성화 분석인 EXTEM, FIBTEM, APTEM에는 헤파린 억제제 폴리브렌이 포함되어 있어 최대 5 IU/ml의 미분획 헤파린을 비활성화한다. 이는 심폐 바이패스 (CPB) [50-52]와 같이 헤파린 농도가 높은 경우에도 이러한 분석을 사용 및 해석할 수 있도록 한다. ROTEM *sigma* 카트리지에 사용되는 '비드 (beads)' 시약은 같은 방식으로 작용하며, 그 결과는 EXTEM C, FIBTEM C, APTEM C라는 용어로 데이터베이스에 저장된다. 또한 ROTEM *delta* 및 ROTEM *platelet*에 일명 일회용 시약 (single-use reagent, SUR)을 사용할 수 있다 (표 1). 그러나, ROTEM *delta* 일회용 시약에는 중요한 한계가

존재한다.

특히, EXTEM S, FIBTEM S, APTEM S 분석용 SUR에는 헤파린 억제제 (heparin inhibitor)가 포함되지 않는다. 따라서 UFH으로 치료받는 환자 (예: 심혈관 수술 환자 또는 UFH를 이용한 항응고 치료를 받는 환자) 뿐만 아니라 상당한 내인성 heparinoid의 방출이 예상될 수 있는 환자 (예: 간 이식편의 재관류 이후 또는 중증 쇼크 환자) 에게 일회용 시약을 사용해서는 안 된다. UFH는 CT와 응고 형성 시간 (clot formation time, CFT)의 연장으로 이어질 수 있으며, 이와 같은 환경에서 일회용 시약을 사용하여 혈전 강도 (amplitude-값 및 MCF)를 감소시킬 수 있다. 헤파린 효과는 INTEM (S)과 HEPTTEM (S)의 검사결과 조합을 통해 확인할 수 있다.

모든 HEPTTEM 분석 (액체시약, 일회용 시약, C [ROTEM sigma용 카트리지-기반 분석])에는 heparinase 가 포함되어 있어, 최대 7 IU/ml 헤파린을 완전히 제거하므로 헤파린 농도가 높은 혈액 검체에 사용할 수 있다 [50,51].

출혈 관리 알고리즘에 사용되는 가장 중요한 ROTEM 변수는 그림 1에 설명되어 있으며, 특징적인 ROTEM trace들은 그림 2에 표시되어 있다.

심혈관 수술의 다양한 임상 환경에서의 ROTEM-기반 알고리즘

대부분의 심장 수술 환자는 이미 각 의료기관의 프로토콜에 따라 예방적 항섬유소 용해제를 투여 받을 수 있다. 이 경우 ROTEM을 이용한 섬유소용해 관리는 덜 중요해진다.

복합 심장 수술에서 액체 시약 (ROTEM delta)과 카트리지 (ROTEM sigma)의 헤파린 중화 기능을 사용하면 CPB 종료 시 (예: 대동맥 디클램핑)에 헤파린 농도가 높은 혈액 검체에서 ROTEM 분석을 수행할 수 있으며 [32,46,52-55], 이를 통해 동결침전제 (cryoprecipitate) 및 농축 혈소판 등의 혈액 제제를 적시에 처방할 수 있게 하는데, 특히 섬유소원 농축제 (fibrinogen concentrate)와 같은 농축제제를 사용할 수 없는 경우에 더욱 유용하다. 심장 수술 중, 지혈을 수행 가능한 기회는 프로타민 (protamine)을 활용한 헤파린 역전과 흉부 봉합/환자의 중환자실 (ICU) 이송 사이의 30-40분으로 제한된다. 따라서, POC 검사의 짧은 turnaround time과 짧은 '치료 시간 (time-to-treat)'이 이러한 환경에서 가장 중요한 역할을 한다.

심혈관 수술에서 다른 지혈 방법을 고려하기 전에 잔류 헤파린 효과 또는 프로타민 과다투여를 진단하는 것이 필수적이다 (그림 3의 알고리즘 3단계). 특히, 활성화 응고 시간 (activated clotting time, ACT)의 연장은 헤파린의 잔류 효과에 특이적이지 않다. 일차 헤파린 용량과 헤파린 역전을 위해 투여 한 프로타민 용량 사이에 1:1 비율을 사용하는 센터에서는 프로타민 과다 복용이 ACT 연장의 원인이 될 수 있다. Ichikawa 등 [56]은 anti-Xa 활성과 ACT ($r = 0.12$), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (activated partial thromboplastin time, APTT) ($r = 0.36$) 의해 결정된 헤파린 농도 사이에 매우 약한 상관관계를 보고하였다. 반대로 anti-Xa 활성과 CT_{IN}/CT_{HEP} -비율은 유의한 상관관계가 있었다 ($r = 0.72$).

또한 Ichikawa 등은 1.25 이하의 CT_{IN}/CT_{HEP} -비율에 해당하는 0.2 U/ml 이하의 anti-Xa 활성이

수술 후 종격동 내 혈액 손실의 증가와 연관되지 않았다는 점을 입증하였다. 이와 반대로, 프로타민 과다투여는 ACT (응고 인자 V 활성화 억제) 연장, CT_{IN}/CT_{HEP} -비율 ≤ 1 과 관련이 있을 뿐만 아니라, adenosine diphosphate (ADP) 및 트롬빈 수용체 활성화 펩티드 (thrombin-receptor activated peptide, TRAP) 경로를 포함한 혈소판 기능의 유의하고 지속적인 장시간의 억제와 연관성을 가진다 [57-60]. RCT에서 프로타민의 과다투여가 혈액 손실, 수혈 필요성, 심장 수술 후 재수술 필요성과 유의하게 연관된 것으로 확인되었다 [61,62]. 따라서, 일차 헤파린 투여량과 프로타민 투여량의 1:1 비율은 권장되지 않는다. 헤파린 대 프로타민 비율 1 : 0.6-0.8이 더 효과적인 것으로 보인다 [56,61,62]. 추가적인 프로타민 투여는 프로타민 과다투여로 인한 ACT 연장 환자에게 전혀 이익이 되지 않는다.

또한 낮은 FIBTEM 진폭은 ACT, CT_{IN} , CT_{HEP} , CT_{EX} 의 연장 원인으로 고려되어야 한다. 특히 심장 수술을 받는 소아의 경우 앞에서 설명한 바와 같이 이 환자 모집단에서 섬유소원 농도가 빠르게 희석되기 때문이다 [63]. 섬유소원은 CPB 도중과 이후에 빠르게 희석되고 소모되므로 심혈관 수술 후 출혈의 주요 요인이다. Karkouti 등은 CPB 후 섬유소원의 수치가 2 g/L 미만인 경우는, $A5_{FIB} < 9$ mm ($A10_{FIB} < 10$ mm 미만)에 해당하며, 5U 이상의 적혈구 수혈 확률과 유의한 연관성이 있음을 보여주었다 [64]. 이는 다른 연구자가 보고한 결과 [52,65] 및 심혈관 알고리즘에서 섬유소원/동결침전제에 대한 cut-off 값을 $A5_{FIB} < 9$ mm로 설정 한 이유와 일치한다. Ranucci 등은 심장 수술에서 섬유소원 투여가 저섬유소원혈증 환자의 출혈을 멈추는 데 매우 효과적이지만 16 mm의 $A5_{FIB}$ 보다 높은 상태 (약 3 g/L의 혈장 섬유소원 농도에 해당)에서 섬유소원 투여는 더 이상의 개선이 나타나지 않는다는 점을 입증하였다 [66-69]. 따라서 심혈관 알고리즘의 첫 번째 치료 목표는 $A5_{FIB} \geq 12$ mm (섬유소원 농도 ≥ 2.5 g/L) 구현이고, 두 번째 치료목표는 $A5_{FIB} \geq 15$ mm (섬유소원 농도 ≥ 3 g/L) 구현이다. $A5_{FIB} \geq 12$ mm (섬유소원 농도 ≥ 2.5 g/L)로 회복은 CPB 이후 저혈소판증 ($< 100/nl$) 또는 혈소판 기능장애를 보완할 수도 있다 [53,70]. 섬유소원 농축제제 또는 동결침전제제의 투여량 계산은 FIBTEM 진폭을 목표치까지 증가시키는 기준으로 정해지며 이는 표 2에 제시되어 있다 [46,53,66,71,72].

특히 섬유소원이나 프로트롬빈 복합 농축제제 (Prothrombin complex concentrate, PCC) 또는 재조합 활성 인자 VII (recombinant factor VIIa, rFVIIa)는 출혈 관리의 '마법의 탄환'이 아니므로 임상 환경과 ROTEM 결과를 통해 적응증이 되는 경우에만 출혈 관리 알고리즘의 일환으로서 충분한 용량으로 투여해야 한다.

저혈소판증 및 혈소판 기능장애는 CPB를 사용한 심장 수술 후 빈번하게 발생하며 수술 중 및 수술 후 출혈 원인으로 고려하여야 한다. 혈소판 수혈 (성인에서 혼합 혈소판 농축제제 또는 성분채혈 혈소판 농축제제 1개 투여) 후 $A5_{EX}$ ($A10_{EX}$, MCF_{EX})의 예상된 증가는 약 8-10 mm (간경화 환자의 경우 약 5 mm)이다 (그림 3B) [73-75]. 이는 본 연구에서 다루는 알고리즘에서 혈소판 투여량 결정에 이용될 수 있다.

점탄성 검사는 혈소판 기능과 대한 항혈소판제, CPB, 그리고 프로타민의 효과에 민감하지 않으므로, POC 전혈 임피던스 응집분석기 (ROTEM *platelet*)는 심혈관 질환에서 회전혈전탄성 검사

법의 이상적인 보완 검사이다 [32,46,53,76,77]. 수술 전 혈소판 기능 검사는 혈소판 기능을 저하시키는 항혈소판제 혹은 다른 약물로 치료받은 환자의 잔여 혈소판 기능 결함을 감지하여 ADP-수용체 길항제의 중단 이후로부터 수술까지 소요되는 시간을 감소시키기 위해 사용될 수 있다 [78–82]. 그러나 CPB를 활용하여 심장 수술을 받는 환자의 수술 주기 주위 출혈 관리에 있어 혈소판 기능의 수술 중 및 수술 후 변화가 보다 유의하고 중요한 것으로 보인다 [47,60,82–85]. 이에 따라 프로타민 투여 후 얻어진 혈소판 기능 검사 결과는 혈소판 억제 정도와 억제된 경로 수에 의해 결정될 수술 후 흉관 배액 그리고 수술 후 수혈 요구량과 최고의 상관관계를 가진다 [47]. 프로타민 투여 후 ROTEM *platelet* ADPTM 및 TRAPTEM에 해당하는 cut-off 값이 심혈관 알고리즘에 구현되었다 (그림 3A). 주목할 점은, 여러 연구와 1 건의 메타분석에서 POC 혈소판 기능검사를 수혈 관리 알고리즘에 통합하였더니 심장 수술 환자의 혈액 손실 및 수혈 요구량 감소시켰음을 보여주었다 [32,46,54,55,86].

알고리즘의 마지막 부분은 트롬빈 생성 부족을 다룬다. 여기서 $A5_{FIB}$ 이 정상일 경우 (9 mm 이상) 심혈관 알고리즘에서 CT_{EX} 가 80초를 초과할 경우 외인성 응고 경로의 응고 인자 결핍을 진단된다. Basi 등은 정례 심장 판막 치환술 이후 acenocoumarol를 투여한 경우 $CT_{EX} \geq 84$ 초이면 해당 증례의 93%에서 예측 International Normalized Ratio (INR) > 1.5 인 반면, CT_{EX} 가 이 보다 짧은 경우 해당 증례의 100%에서 안전한 INR 값인 < 1.5으로 예측된다고 보고하였다 (ROC AUC = 0.998) [87]. 이러한 결과는 Schmidt 등 [88]이 와파린으로 치료받은 환자를 대상으로 확인하였다. 반면 Kaolin 및 rapid-TEG를 사용한 와파린 응고장애 검출에서 위음성 비율은 임상적으로 허용가능한 범위였다 (각각 45.5% 및 40.9%) [89]. 치료 목표는, 충분한 트롬빈을 생성하기에 충분하면서도 혈전증 위험이 있는 과잉치료를 피할 수 있는 정도인, 약 40–60%까지 비타민 K 의존 인자의 활성을 증가시키는 것이다 [48,52,71,90]. 몇몇 연구에 따르면 응고 인자 농축제 (섬유소원 및 4-factor PCC)를 이용한 ROTEM-기반 요법이, 특히 심혈관 수술 환경에서, 혈전색전증의 위험을 유의하게 감소시키는 것으로 입증되었다 (OR [95% CI]: 0.44 [0.28–0.70]; P = 0.0006) [32–34,46,91,92]. PCC와는 대조적으로, 혈장 수혈에서는 TACO 및 우심실 부전의 발생률이 증가한다 [7,11,93–95].

심혈관 알고리즘의 A10 (미국) 버전이 메사추세츠 종합병원의 중환자 치료 핸드북 (Critical Care Handbook)에 공개되었다 [96].

표 2. FIBTEM 기반 섬유소원 대체

FIBTEM A5 (A10)의 목표 증가량 (mm)	섬유소원 투여량 (mg/kg bw)	섬유소원 농축제제 투여량 (mL/kg bw)	동결침전제제 투여량 (mL/kg bw)
2	12.5	0.6 [80 kg당 1 g]	1 [80 kg당 5 U]
4	25	1.2 [80 kg당 2 g]	2 [80 kg당 10 U]
6	37.5	1.9 [80 kg당 3 g]	3 [80 kg당 15 U]
8	50	2.5 [80 kg당 4 g]	4 [80 kg당 20 U]
10	62.5	3.1 [80 kg당 5 g]	5 [80 kg당 25 U]
12	75	3.8 [80 kg당 6 g]	6 [80 kg당 30 U]

여기에서 섬유소원의 투여량 계산은 FIBTEM A5 (A10)를 해당 mm까지 증가시키는 목표에 필요한 용량을 기반으로 한다. 중증 출혈, 높은 혈장 용적 (예: 임신 중, 유의한 혈액희석, 또는 TACO) 또는 응고인자 XIII 결핍의 경우 FIBTEM A5 (A10)의 증가율이 계산된 증가량보다 낮을 수 있다. A5: amplitude of clot firmness 5 min after CT, A10: amplitude of clot firmness 10 min after CT, bw: body weight, TACO: transfusion-associated circulatory overload.

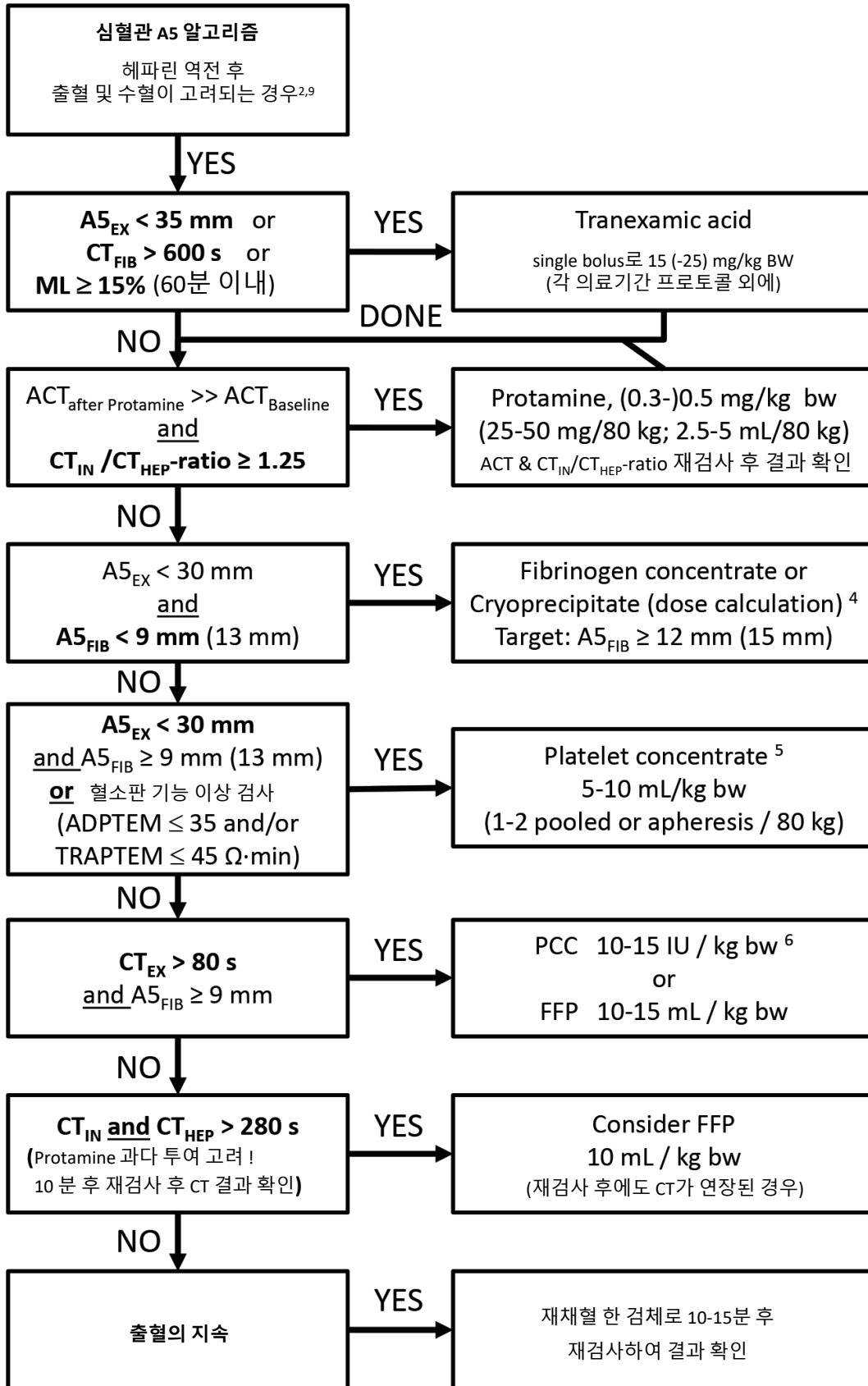


그림 3A.

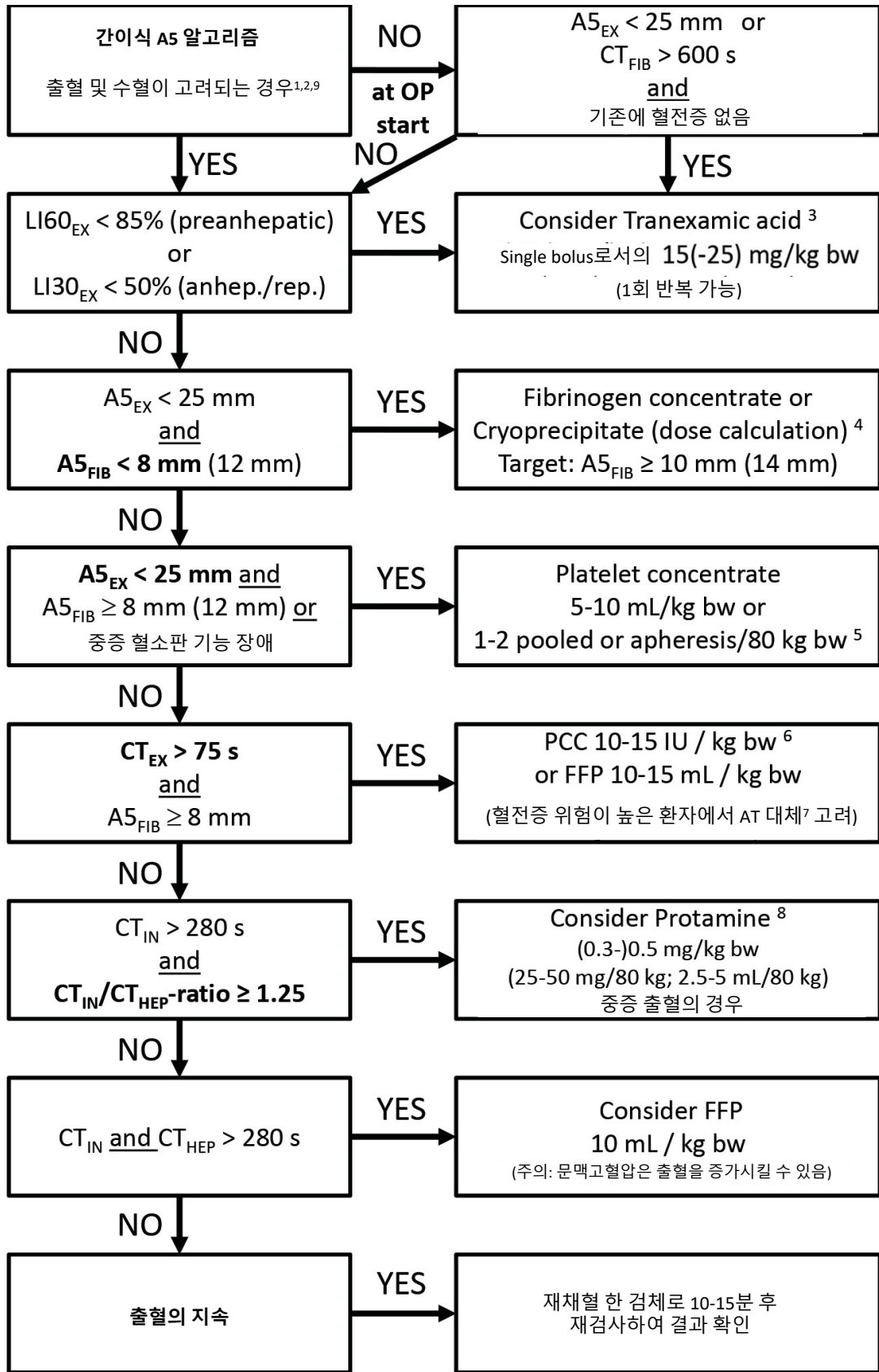


그림 3B.

그림 3. (A) 심혈관 수술 및 (B) 간 이식에서의 ROTEM A5 기반 출혈 관리를 위한 근거 중심 알고리즘 알고리즘

주석: ¹사체공여 간이식 (Orthotopic liver transplantation, OLT) 도중 ROTEM 분석 시점: 기준점 (baseline), 60분 후 또는 간 제거 전 (pre-anhepatic) 단계 중 출혈이 있는 경우, 대정맥 결찰 5-10분 후 (초기 간 제거 단계), 대정맥 결찰 30-45분 후 (후기 간 제거 단계), 재관류 (reperfusion) 5-10분 후, 재관류 30-45분 후, 피부 봉합, 출혈의 확산 있는 경우 항상, 특정 지혈 방법 실시 10-15분 후 재검사. ²기본 조건을 확인한다. 온도 > 35°C, pH > 7.3; $Ca^{2+} > 1\text{mmol/L}$, $Hb \geq 7\text{ g/dl}$. ³항섬유소용해 (antifibrinolytic)요법 [105,107]: TXA 대신 EACA를 사용할 수 있다 (각 의료기관의 프로토콜 기준). $CT_{FIB} > 600$ 초는 FIBTEM에서 평평한 직선으로 나타난다. 간 제거 전 섬유소과다용해만이 OLT의 사망률 증가와 연관이 있다 [103]. 출혈의 확산 없이 재관류 시점/그 이후에 나타나는 섬유소과다용해는 스스로 호전될 수 있다 (self-limiting). ML이 15%에 도달한 뒤 ROTEM 분석을 재확인하고 TXA 요법을 사용하지 않는 방안을 고려한다. ⁴섬유소원 투여량 계산 (단계적 접근, 표 2 참조): 섬유소원 투여량 (g) = $A5_{FIB}$ (mm)의 목표 증가 \times 체중 (kg)/160. 보정 인자 (140-160 mm kg/g)는 실제 혈장 부피에 따라 달라진다. 10U 동결침전제 $\approx 2\text{ g}$ 섬유소원 농축제. ⁵혈소판 농축제 수혈: 대정맥: 혈소판 수혈은 간 이식에서의 사망률 증가와 관련이 있다 [123]. $A5_{FIB} \geq 12\text{ mm}$ 증가에 의한 보상을 고려한다. 심혈관 수술: CPB 이탈 및 프로타민을 이용한 헤파린 역전 후 ROTEM platelet (ADPTEM 및 TRAPTEM) 또는 Multiplate를 활용한 혈소판 기능을 확인한다: $A5_{EX} 23-30\text{ mm}$ 또는 $ADPTEM \leq 35\text{ Ohm}\cdot\text{분}$: 혈소판 농축제 또는 성분채혈 혈소판제 1개. $A5_{EX} 15-22\text{ mm}$ 또는 ($ADPTEM \leq 35\text{ Ohm}\cdot\text{분}$ 및 $TRAPTEM \leq 45\text{ Ohm}\cdot\text{분}$): 혈소판 농축제 2개. $A5_{EX} < 15\text{ mm}$: 혈소판 농축제 2개 + 섬유소원 대체 ⁶4-factor prothrombin-complex concentrate (PCC)를 사용할 수 없는 경우: 10-15ml FFP/kg BW 또는 45 (-90) μg rFVIIa/kg bw (환자가 정상온도이고 pH가 7.3 이상, $Ca^{2+} > 1\text{ mmol/L}$, $A5_{EX} \geq 30\text{ mm}$, $A5_{FIB} \geq 9\text{ mm}$ 인 경우, FFP는 $CT_{EX} \leq 80$ 초 감소에 효과적이지 않다). ⁷Anti-thrombin (AT) 대체: 혈전증 위험이 증가한 환자 (예: 원발성 담즙성 간경변증, Budd-Chiari 증후군, 문맥혈전증, 악성 종양) 또는 기존에 알려진 심각한 AT 결핍증이 있는 환자에서 AT 대체를 고려한다. ⁸프로타민: 간 이식편 재관류 이후 내인성 헤파린 효과는 보통 스스로 호전되며 프로타민을 통한 역전이 필요하지 않다. 그러나 중증 출혈에서는 프로타민 투여를 고려한다. ⁹동시 중재: (최초 분석 및 중증 출혈)동시에 최대 3가지 중재술. (두 번째 분석 및 중등도-중증 출혈)동시에 최대 2가지 중재술. (두 번째나 그 이후의 분석 및 경증-중등도 출혈)한 번에 1회의 중재만 시행. $A5_{EX}$: EXTEM에서 응고 시간 5분 후 혈전 강도 진폭, CT_{FIB} : FIBTEM에서 응고 시간 ($CT_{FIB} > 600$ 초는 FIBTEM에서 평평한 직선으로 나타남), ML: 최대 용해 (실행 시간 1시간 이내), ACT: 활성화 응고 시간, CT_{IN} : INTEM에서 응고 시간 활성화, CT_{HEP} : HEPTEM의 응고 시간, BW: 체중, $A5_{FIB}$: FIBTEM에서 CT 5분 후 혈전 강도 진폭, CT_{EX} : EXTEM의 응고 시간, PCC: prothrombin complex concentrate, FFP: 신선 동결 혈장, LI60: CT 60분 후 용해 지수 (MCF의 잔여 혈전 강도 %), LI30: CT 30분 후 용해 지수 (MCF의 잔여 혈전 강도 %), IU: 국제 단위, AT: antithrombin, Ca^{2+} : 이온화된 칼슘 농도, EACA: epsilon-aminocaproic acid, TXA: tranexamic acid, CPB: cardiopulmonary bypass, rFVIIa: activated recombinant factor VII. Klaus Görlinger (독일) 제공.

간 이식과 내장 수술

간 이식 및 내장 수술 ROTEM 알고리즘 (그림 3B)은 심혈관 알고리즘과 유사한 구조를 가지고 있다 (그림 3A). 두 가지 모두 출혈의 확산을 임상적으로 검출하고 수혈 여부를 고려하는 것에서 시작하여, 이후 섬유소용해, 혈전 강도, 트롬빈 생성을 관리한다. 그러나 이 환경에서는 섬유소용해 관리 및 내인성 헤파린 유사 효과의 검출이 더 중요하다 [97]. 간경화증 환자의 SCLT 검사에서 저혈소판증 및 INR의 증가가 가장 자주 나타나는 특성이다. 그러나 이러한 병리학적 SCLT 결과는 출혈 증가와 무관한데, 그 이유는 이 환자들에서 지혈계의 재-균형 (re-balance)을 고려해야하기 때문이다. 이 재-균형은 낮은 수준에서 유지되므로 쉽게 깨질 수 있으며, 혈전증 뿐 아니라 출혈도 발생할 수 있다 [97]. 혈액 제제 (특히 혈장)의 자유로운 수혈은 병원 내 감염, 구연산 중독, TRALI, TACO 및 문맥고혈압을 동반하며 이는 출혈을 다시 촉진하며 병원의 사망률

증가시키고 [98,99], 제한적 수혈 전략은 간경변 및 상부 위장관계 출혈 환자의 사망률을 감소시킨다 [100]. SCLT 검사 결과 수치에 연연하는 치료를 피해야한다. 불필요한 혈장과 혈소판 수혈은 구연산 중독, 문맥고혈압, TACO 및 TRALI로 인한 장기 부전으로 이어질 수 있다.

간 이식을 받는 환자의 60-80%에서 섬유소용해가 나타나며, 대부분은 간 이식편 재관류 이후에 가장 많이 발생한다. 그러나 대부분의 경우 추가 치료 없이 30-180분 이내에 스스로 호전된다. [101-103]. 절제 단계 (간 제거 전 단계) 중 섬유소용해는 30일 (26% vs. 0%; $P = 0.000$) 및 6개월 사망률 증가 (32% vs. 4%; $P = 0.003$) 와 연관성을 가지며, 재관류 이후의 섬유소용해는 문맥 및 간동맥의 혈전증과 관련이 있다 (42% vs. 8%; $P = 0.002$) [103].

이와 관련하여, 특히 재관류 후 항섬유소용해제의 투여는 주의 깊게 고려하여야 하며, aprotinin의 투여 중단 후 간 이식에서 혈액 수혈 증가가 보고되지 않았다 [101-104]. EXTEM ($A5_{EX} < 25$ mm)의 낮은 혈전 강도 (clot firmness)와 FIBTEM의 평평한 직선 ($CT_{FIB} > 600$ 초)은 섬유소 용해의 좋은 예측 인자이며 수술 시작 시 위험 분석에 사용할 수 있다 [105,106]. 특히 FIBTEM은 섬유소용해에 있어 가장 민감한 분석법으로, 이 분석에서 섬유소용해 진단이 혈소판 부족에 의한 혈전 위축의 발생에 영향을 받지 않기 때문이다 [107,108].

몇몇 관찰 연구에서 간이식 중 및 이식 후 섬유소원 투여와 혈소판 수혈을 기반으로 출혈을 예측하기 위해 EXTEM 및 FIBTEM 혈전 강도 진폭 ($A5$, $A10$, MCF)에 대한 cut-off 값을 보고하였다 [31,43,44,109]. $A5_{EX}$ 의 cut-off 값 25 mm ($A10_{EX}$ 의 경우 35 mm, MCF_{EX} 의 경우 45 mm) 및 $A5_{FIB}$ 의 cut-off 값 8 mm ($A10_{FIB}$ 의 경우 9 mm, MCF_{FIB} 의 경우 10 mm)를 사용하여, 심혈관, 외상, 산부인과 환경과 비교하여 간 이식에 적절한 혈전 강도 수치가 더 낮은 것으로 보인다. FIBTEM은 섬유소원 농도에 비해 간 이식에서의 출혈 예측에 더 우월하다. 왜냐하면 섬유소원의 양을 평가할 뿐만 아니라 이상섬유소원, 응고인자 XIII, 콜로이드의 영향을 받는 섬유소 중합 (fibrin polymerization)도 평가할 수 있기 때문이다 [110-113]. 여러 연구에서 간 이식 중 출혈 관리 알고리즘에서 FIBTEM 기반 섬유소원 투여를 적용한 여러 연구에서 적혈구, 혈장, 혈소판 수혈 요구량의 유의한 감소를 보여줬다 [31,92,97,101,114-118]. 반면, 간이식에서 시행된 한 개의 RCT에서 섬유소원 농축제제 (fibrinogen concentrate)의 선행적 투여가 수혈 요구량에 영향을 미치지 못하였다 [119].

간이식 도중이나 침습적 시술을 받아야 하는 간경화증 환자의 ROTEM 기반 혈소판 수혈은 혈소판 수 $50 \times 10^9/L$ 미만의 수혈 trigger 값과 비교하였을 때 추가적인 출혈 없이 혈소판 수혈을 64-75% 줄일 수 있다 [92,97,120-122]. 간 이식 과정에서 혈소판 수혈은 1년 생존율 감소와 관련이 있으므로 특히 중요하다 (74 vs. 92%, $P < 0.001$) [123].

INR은 간질환의 중증도 (예: MELD 점수)를 평가하는 데 사용될 수 있지만 간경변증 환자의 혈전 생성 (thrombin generation) 및 출혈 위험을 파악할 수는 없다 [97,124-127]. 여기서, cut-off 값이 75초인 CT_{EX} 는 이 환자들의 출혈을 예측하는 데 있어 훨씬 우월하며, CT_{EX} 기반을 통해 FFP 수혈을 감소시키고, PCC 투여량을 유의하게 줄일 수 있다 [31,97,124-129]. 이를 통해 과잉치료 및 혈전색전증 발병을 방지할 수 있다 [92,97,125-130]. FFP는 간경변증이 있는 환자의 트롬빈 생성을 증가시키는 데 효과를 보이지 못하면서도 TACO 및 문맥고혈압의 위험을 증가시킨다 [92,97,

116,126,130]. 단백질 C 및 S와 같은 항응고제를 포함하는 현대의 4-factor PCC와 달리, rFVIIa에는 항응고제가 포함되어 있지 않아서, 간이식 및 기타 임상적 환경에서 혈전색전증-특히 동맥 혈전증-의 발생을 증가시키므로 이의 사용을 피해야 한다 [131,132].

간이식 환자에서 내인성 헤파린화 또는 헤파린-유사 효과 (heparin-like effect, HLE)는 잘 설명된다 [97,101,105,133,134]. 간이식편 재관류 (CT_{IN} 270–3312초) 후 약 50%에서 경도 (CT_{IN}/CT_{HEP} 1.25 이상)에서 중증 (CT_{IN}/CT_{HEP} 2.0 이상)의 HLE가 검출될 수 있다. CT_{IN}/CT_{HEP}비율은 APTT보다 HLE 식별에 더 민감도가 높다. 중증 HLE는 수혈 필요성의 증가와 관련이 있으며 간 제거 전 단계에서 HLE는 증가된 3개월 사망률과 유관하다 [135]. 재관류 후 HLE는 혈액학 안정화 이후에 스스로 회복되는 경우가 가장 흔하다 [97,101]. 그렇지 않은 경우, HLE는 소량의 프로타민으로 역전될 수 있다 [97,101,136].

EXTEM S, FIBTEM S, APTTEM S 분석용 SUR에는 헤파린 억제제가 포함되어 있지 않으므로 간 이식 환자에게 SUR를 사용해서는 안 된다. HLE의 경우 ROTEM 결과를 잘못 해석할 수 있는데, 이 환경에서 SUR을 사용하면 CT 및 CFT가 연장되고 혈전 강도 폭 (A-값과 MCF) 가 감소한다 [97].

ROTEM 결과는 혈전증 위험을 평가하는 데에도 사용할 수 있으며 ROTEM-기반 출혈 관리의 '치료 구간 (therapeutic window)' 개념을 사용하여 혈전색전성 합병증을 방지할 수 있다 [31, 49, 97,116,118,126,137]. Hincker 등은 수술 전 APTT, INR, 혈소판 수가 주요 비심장 수술 이후에 수술 후 혈전색전증 발생을 예측할 수 없었다고 보고하였다 [137]. 반대로 INTEM과 EXTEM A10 (A10_{EX} cut-off, 61.5 mm, ROC AUC, 0.751) 은 혈전색전성 합병증의 가장 좋은 예측 인자였다. 이 연구에서 FIBTEM은 혈전색전증을 예측하지 못했다. 반면 간경화증 환자 또는 간이식 환자를 대상으로 한 여러 연구에서 문맥 및 간동맥 혈전증에 대한 MCF_{FIB} (cut-off 값이 18 mm에서 25 mm 사이, 위험비 [RR] 최대 4.8)의 예측도가 높은 것으로 나타났다. 특히 유전성 또는 후천성 혈우병 환자 (예: anti-thrombin, 단백질 C 또는 단백질 S 결핍, 응고인자 V Leiden 돌연변이, 루푸스 항응고제, 항인지질항체)와 간세포 또는 담관세포암 환자에게 적용된다 [138–141]. 다시 한번 강조하지만, 정확한 투여량 조절이 필요하며 섬유소원을 이용한 과잉처치를 엄격하게 피하여야 한다.

최근 출혈 관리에 대한 미국 교과서에 간 알고리즘의 A10 (미국)버전이 공개되었다 [97].

외상 및 정형외과 수술

외상 및 정형외과 수술 ROTEM A5 알고리즘이 (그림 3B)에 제시되어 있다.

외상의 경우, 이전의 RCT (CRASH-2 trial)가 0.91 (99% CI, 0.85–0.97)의 사망 위험도 증가를 나타내므로 (14.5% vs. 16.0%의 all-cause mortality), 부상 후 3시간 내에 유의한 출혈이 있는 모든 외상 환자에게 tranexamic acid (TXA)를 투여해야 함을 보여주었다 [142]. 그러나 이 연구에서는 TXA 투여가 부상 후 3시간 후에 시작된 경우 사망률이 증가 (RR, 1.44, 95% CI, 1.12–1.84, 출혈로 인한 사망률이 3.1% vs. 4.4%)하는 것을 입증했다 [143,144]. 따라서 외상에 의한 응고장애 (A5_{EX} < 35 mm 또는 FIBTEM 평평한 직선 [CT_{FIB} > 600초])는 섬유소과다용해 (60분 내에 EXTEM 또는 FIBTEM maximum lysis [ML] 5% 이상)의 징후가 있는 경우에만 TXA 치료를 시작하여야 한다

[105,145–147]. 그러나 점탄성 검사 이용이 가능한 병원에서 TXA의 예방적 또는 치료적 투여를 수행해야 하는지 여부는 아직 논란이 되고 있다 [145–155]. ROTEM에서는 생리학적 섬유소용해와 섬유소용해 중단이 각각 EXTEM LI60 82–97.9% 및 98% 이상으로 정의된다 [156].

특히 FIBTEM은 섬유소용해에 있어 가장 민감도가 높은 분석법이다 [107,157].

Davenport 등은 급성 외상성 응고장애 (acute traumatic coagulopathy, ATC) 가 기능적으로 ROTEM 혈전 강도 진폭의 감소를 특징으로 한다는 점을 입증하였다 [20,36,158–160]. $A5_{EX} \leq 35$ mm의 cut-off 값을 활용하여, ROTEM은 CT 5분 후에 ATC를 식별하고 대량 수혈의 필요성을 예측할 수 있다 (detection rate가 $A5_{EX} \leq 35$ mm 경우 71% vs. $INR > 1.2$ 의 경우 43%; $P < 0.001$). $A5_{EX} > 35$ mm 환자의 경우 12시간내 RBC와 FFP 수혈량이 각각 2U와 1U 미만이었다. $A5_{EX} < 35$ mm인 경우, RBC와 FFP 수혈 요구량이 유의하게 증가한다. 따라서 출혈성 외상 환자의 대량 수혈 프로토콜 (massive transfusion protocol, MTP)을 시작하고 종료할 수 있도록 한다 [161, 162].

같은 방식으로 Schöchl 등은 FIBTEM ($A5_{FIB}$ 그리고 $A10_{FIB}$)이 대량 수혈 (입원 24시간 내에 RBC 수혈 10U 이상)을 조기에 예측함을 보여주었다 [27]. 이 경우 $A10_{FIB} < 8$ mm (혈장 섬유소원 농도 < 150 mg/dl) 인 경우 대량 수혈의 검출률이 증가하였다. $A10_{FIB} \leq 4$ mm (혈장 섬유소원 농도 < 100 mg/dl) 인 경우 ROC AUC 0.83정도로 대량 수혈이 예측되었다. 게다가, 외상 시 지혈능력에 섬유소원의 중요성이 Hagemo 등의 연구에 의해 확인되었는데 [163], 외상 환자의 입원 당시 섬유소원 농도가 2.29 g/L ($A10_{FIB}$ 12.5 mm 및 $A5_{FIB}$ 11.5 mm에 해당) 이하로 저하된 경우에 28일 사망률이 크게 증가하였다. 이 결과는 808명의 외상 환자를 포함한 국제 전향적 검증 연구에서 확인되었다 [28]. Cut-off 값 $A5_{EX} \leq 37$ mm의 경우, ATC 검출률 (detection rate)은 66.3%였다. $A5_{EX} \leq 40$ mm인 경우 72.7%에서 대량 수혈이 예측되었다. $A5_{FIB} \leq 8$ mm 이하 ATC 검출률이 67.5%, ≤ 9 mm에서는 77.5%에서 대량 수혈이 예측되었다. 이에 따라, 본 연구에서 다루는 외상 알고리즘에서 섬유소원 투여와 혈소판 수혈을 위해 $A5_{EX}$ 및 $A5_{FIB}$ cut-off 값으로 35 mm 및 9 mm가 선택되었다. 초기 외상 치료를 위한 점탄성검사-기반 수혈 지침에 관한 컨센서스 그룹과 다중 외상 관리에 대한 독일 AWMF 지침이 동일한 cut-off 값을 요구하였다 [164–166]. 유럽 다기관 RCT iTACTIC (외상 기반 응고장애 교정을 위한 치료 알고리즘 구현, ClinicalTrials.gov, ID: NCT 02593877)에서도 유사한 cut-off 값이 사용되는데, 섬유소원 보충은 $A5_{FIB} < 10$ mm 인 경우, 혈소판 수혈의 경우 ($A5_{EX} - A5_{FIB}$) < 30 mm인 경우에 시행한다 [167]. 또한, 이는 Na 등이 발표한 고관절 치환술에서의 대량 출혈 예측을 위한 FIBTEM의 cut-off 값과 일치한다 [29].

게다가, ATC는, whole blood impedance aggregometry의 ADP 및 TRAP 경로에 영향을 미치는, 초기 혈소판 기능장애가 특징이다 [168]. Chapman 등은 대량 수혈 (RBC 10U 이상) 혹은 부상 발생 6시간 이내 출혈로 인한 사망을 예측하기 위해, ROTEM *platelet* TRAPTEM의 53 Ω ·분 (ROC AUC, 0.97)과 ROTEM *platelet* ADPTEM의 cut-off 값 65 Ω ·분 (ROC AUC, 0.88)을 cut-off 값으로 보고하였다 [169]. 그러나, 외상환자에서 초기 혈소판 기능장애 동반이, 외상의 중증도를 파악하거나 이 환경에서 혈소판 수혈여부를 결정하는 생체 표지자 (biomarker)로서만 사용이 될 수 있을지를 알아보는 중재적 연구가 필요하다 [170].

혈장 수혈 또는 4-factor PCC 투여가 필요한 트롬빈 생성 저하는, 초기 외상 치료를 위한 점탄성 검사-기반 수혈 가이드라인과 다중 외상과 관련된 독일 AWMF 가이드라인의 컨센서스 그룹에 따라, $CT_{EX} > 80$ 초 그리고 $A5_{FIB} \geq 9$ mm인 경우로 간주된다 [164–166]. 이는 또한 iTACTIC 프로토콜과 일치한다 [167]. 중증 외상성 출혈에서는, 고정-비율 (fixed-ratio) RBC 및 혈장 수혈이 ATC 치료와 사망률의 감소를 제공하지 못한다 [12–17,171]. Innerhofer 등은 RCT에서, ATC를 치료하고 출혈을 멈추는 측면에서, ROTEM-기반 응고 인자 농축제 (섬유소원, 응고 인자 XIII, 4-factor PCC)의 효과와 혈장 수혈의 효과를 비교하였다 [172,173]. 두 가지 치료 순환 적용 후 결과에서, FFP는 ATC 치료와 출혈 중단에 있어 52%에서 실패하였으며, ROTEM-기반 응고 인자 농축제 투여를 추가 적용하는 구제 교차 (rescue cross-over) 설계가 요구되었다. 반면, ROTEM-기반 응고 인자 농축제 투여는 4%에서만 치료 실패와 FFP 수혈의 구제 교차 설계가 필요하였다. 또한 대량 수혈률 (12% vs. 30%, $P = 0.042$), 혈액여과 일수 (11.0 vs. 27.0, $P = 0.038$), 다발성 장기부전 비율 (50% vs. 66%, $P = 0.15$), 정맥 혈전증 비율 (8% vs. 18%, $P = 0.22$)이 ROTEM-기반군에서 더 낮았다. 따라서, 유럽 외상 지침 (European Trauma Guidelines)의 권장사항 33항에서는 출혈 환자에서 섬유소원 수치가 정상이면서 점탄성 검사상 지연된 응고 시작 (delayed coagulation initiation)이 관찰되는 경우에 PCC 또는 혈장 투여하라고 권고한다[174].

점탄성 검사 (CT_{IN}/CT_{HEP} -RATIO) 로 진단된 HLE가 동반된 내인성 헤파린화 (endogenous heparinization)는 중증 외상 환자의 5%에서 보고되었으며, 내피 당질층 (endothelial glyocalyx)의 손상과 연계된 것으로 보인다 [175].

마지막으로 혈전증 (thrombosis)은 외상, 정형외과, 신경외과에서 중대한 문제이며, ROTEM 기반 출혈 관리의 '치료 간격' 개념을 도입하여 과잉치료를 피해야 한다. 여기에는 수술 후 혈전예방 치료 (thromboprophylaxis)를 적시에 시작하는 것도 포함된다 [137,172,176–178].

최근 외상 유발 응고장애 (trauma-induced coagulopathy)에 대한 미국 교과서에 외상 알고리즘의 A10 (미국)버전이 공개되었다 [145].

산부인과 수술 및 산후출혈

산부인과 및 산후출혈 (post-partum hemorrhage, PPH) 알고리즘 (그림 4B)는 외상 알고리즘과 매우 유사하나 (그림 4A), 임신 중 섬유소원 및 FIBTEM 정상 참고 범위의 변화를 고려하고 관찰 및 중재적 임상시험에서 이 환경에 대해 측정된 다양한 $A5_{FIB}$ cut-off 값 및 목표값을 고려한다 [41,42].

앞서 언급한 바와 같이 PPH의 가장 일반적인 원인은 자궁이완증과 태반 합병증 (TONE, TISSUE, TRUMA, THROMBIN인 4T 중 TONE과 TISSUE)이며, 지혈 치료 (혈장 수혈, 혈소판 수혈, 응고 인자 농축제)는 응고장애 (coagulopathy)의 경우에만 실시하여야 한다 [179]. 따라서 혈전증 및 지혈에서 여성의 건강 문제 및 파종성 혈관내 응고 (disseminated intravascular coagulation, DIC)에 대한 ISTH Scientific Subcommittees (SSC)는 (1) '지혈증에 대한 POC 또는 검사실 검사가 정상이라면, FFP는 요구되지 않으며 (2) 섬유소원의 사용이 모니터링 없이 혹은 선제적-방식 (pre-

emptive manner)으로 사용하는 것을 금지할 것을 권장한다 [180]. 그러나, 모든 중증 출혈은 최종적으로 응고장애를 유발할 수 있다. 따라서, 여전히 PPH 관리는 어렵다 [181-183].

특히, 분만전 $A5_{FIB}$ 및 혈장 섬유소원 수치는 PPH를 예측할 수 없다. 그러나, PPH 시작 시 FIBTEM은 출혈 및 수혈 필요성의 진행 상황을 예측을 가능하게 하며 PPH의 지혈 요법을 도와준다 [33,184-189]. 물론, 분만 전 SCLT 및 ROTEM 검사 결과는 유전성 응고 인자 결핍 환자에게 도움이 될 수 있다 [190]. 그러나 대부분의 경우 유전성 문제는 이미 병력 기록에 명시되어 있다.

섬유소과다용해는 PPH에서 중증 쇼크가 있거나 양수 색전증 환자에서 가장 흔히 발생하며, 이후 DIC를 동반할 수 있다 [191-194]. 그럼에도 불구하고 WOMAN trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial)에 따르면 PPH 환자에게 TXA를 조기 (분만 후 3시간 이내)에 투여하는 것이 권고된다 [144,195]. WOMAN 연구에서, 출혈로 인한 사망은 TXA를 통해 감소될 수 있었다 (1.5% vs. 1.9%; $P = 0.045$; RR [95% CI], 0.81 [0.65-1.00]). 그러나 패혈증 (0.2% vs. 0.1%; $P = 0.15$) 및 장기 부전 (0.3% vs. 0.2%, $P = 0.29$; RR [95% CI], 1.87 [0.75-2.53])의 증가가 출혈로 인한 사망률 감소를 능가하여서 all-cause mortality는 유의하게 변화하지 않았다 (2.3% vs. 2.6%, $P = 0.16$; RR [95% CI], 0.88 [0.74- 1.05]).

CRASH-2 trial에서 이미 보고된 바와 같이, TXA의 장점은 분만 후 3시간 이내에 투여될 경우 가장 두드러졌다 [144,195]. 따라서 PPH의 발병 이후 가능한 빨리 TXA를 투여해야 한다 [144,195]. TXA의 지속적인 주입은 WOMAN trial에서 사용되지 않았다 [195]. 나이지리아 하위집단에서의 섬유소과다용해증 발병률과 WOMAN trial에서 TXA의 유익한 효과를 초래하는 병리적 기전은 ROTEM과 whole blood impedance aggregometry로 확인되었다 [196,197].

중증 PPH의 발달 및 진행에 있어 주요한 문제는 혈장 섬유소원 농도와 섬유소 종합 (FIBTEM)의 빠른 변화이다 [26,30,189,198]. 여기에서, Collins 등 [30]은 $A5_{FIB}$ (adjusted OR [95% CI], 0.85 [0.77-0.95], $P = 0.02$)가 Clauss 법에 의한 섬유소원 측정치 (adjusted OR [95% CI], 0.93 [0.49-1.19], $P = 0.813$)보다 우월하며 PPH가 총 혈액 손실 2500ml 이상으로 진행될 것을 예측하였다. 8U 혈액 제제 (RBC + FFP + 혈소판)으로 진행된 여성의 섬유소원 중간값 (IQR) 그리고 $A5_{FIB}$ 가 각각 2.1 (1.8-3.4) g/L 그리고 12 (7-17) mm으로서, 대량출혈로 진행하지 않은 여성의 3.9 (3.2-4.5) g/L 그리고 19 (17-23) mm보다 유의하게 낮았다. 이에 따라 PPH 알고리즘에 대한 $A5_{FIB}$ cut-off 값은 < 12 mm으로, 치료 목표값은 16 mm 이상으로 설정되었다 (연구의 판별값 17 mm). 이 값은 Mallaiah 등이 발표한 Liverpool 알고리즘 및 ISTH SSC의 권장 사항 [180]과 일치한다 [185]. Mallaiah 등 [185,199]과 Smith 등 [200,201]의 추적 조사 결과, 수혈 ($P < 0.0001$), 대량 수혈 (RBC > 5U, 11.2% vs. 28.6%, $P = 0.006$), 자궁절제술 (5.6% vs. 14%, $P = 0.089$), TACO (0% vs. 9%, $P < 0.001$), ICU 입원 (1.9% vs. 9%, $P = 0.027$) 빈도를 유의하게 감소시켰다. 매우 유사한 결과가 최근에 Snegovskikh 등에 의해 발표되었다 [186]. 다시 말해, 예측된 혈액 손실, RBC 및 FFP 수혈 뿐만 아니라 자궁절제술 (25.0% vs. 53.5%; $P = 0.013$), ICU 입원 (3.6% vs. 43.1%; $P < 0.001$), 그리고 출산 후 입원 기간 (4 vs. 5일; $p < 0.001$)을 유의하게 감소시켰다. 이와 대조적으로 한 RCT에서 PPH

(예측된 혈액 손실 ≥ 1500 ml)의 섬유소원 농축제제를 이용한 선행적 치료는 효과를 보지 못했는데, 이는 대상 환자들의 치료 당시 섬유소원 평균 농도가 4.5 ± 1.2 g/L으로서 정상 범위에 해당했기 때문으로 보인다 [202]. 이 결과는 $A5_{FIB}$ 가 13–15 mm일때 섬유소원 농축제제를 투여한 군에서 아무런 이점을 보이지 않았던 OBS2 RCT의 결과와 일치하였는데, $A5_{FIB} \leq 12$ mm 일 때만 섬유소원 농축제제 투여로 혈액 손실 감소 (300ml vs. 700ml)과 동종 혈액제제 수혈 이후 혈액 손실 (1.0 vs. 3.0 units) 감소를 보여주었다 [203, 204]. 이후 다시 한번 PPH 알고리즘에 사용된 $A5_{FIB}$ cut-off 값 및 목표값을 확인하였다.

PPH에서 혈전 생성 장애가 발생하는 경우는 드물지만 지속되는 출혈 및 혈액 희석 (그림 5) 또는 후천성 혈우병 (그림 6)인 경우에 발생할 수 있다. 첫 번째 문제는 4F-PCC 또는 FFP로 치료할 수 있으며, 두 번째 문제는 rFVIIa 또는 활성화된 PCC 투여로 치료할 수 있다.

정교한 맞춤 의약품이 외상성 출혈 및 PPH에서 가장 좋은 치료법으로서 점점 더 많이 받아들여지고 있으므로, ROTEM-기반 외상 및 PPH 응고장애의 관리를 여러 국가 및 국제 지침에서 권장되고 있으며, 또한 일부 연구자들은 외상 응급실과 산부인과 병동에서 응고 POC 검사가 필수적으로 이루어져야 한다고 상정하기도 하였다 [164–166,174,188,205–213].

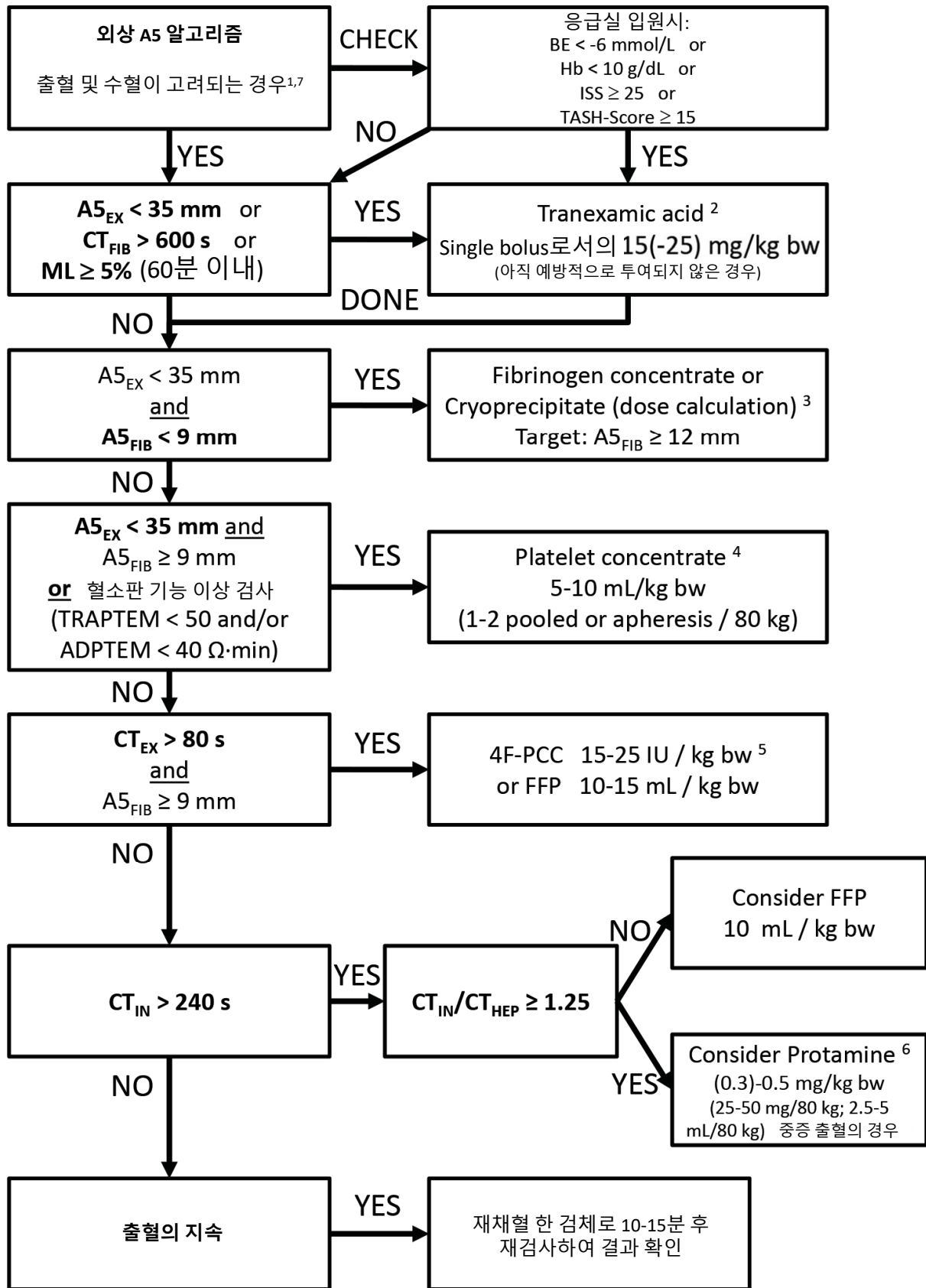


그림 4A.

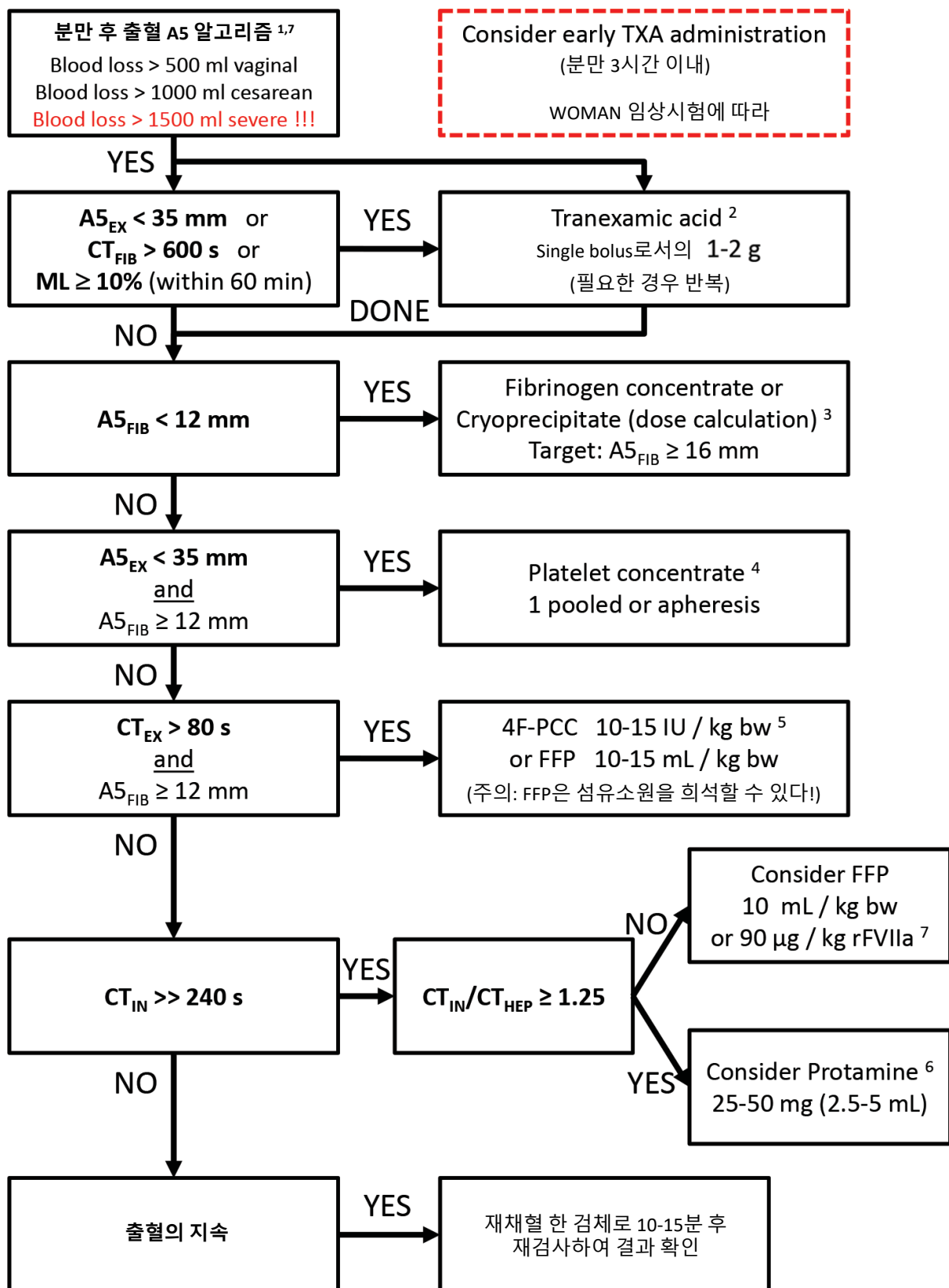


그림 4B.

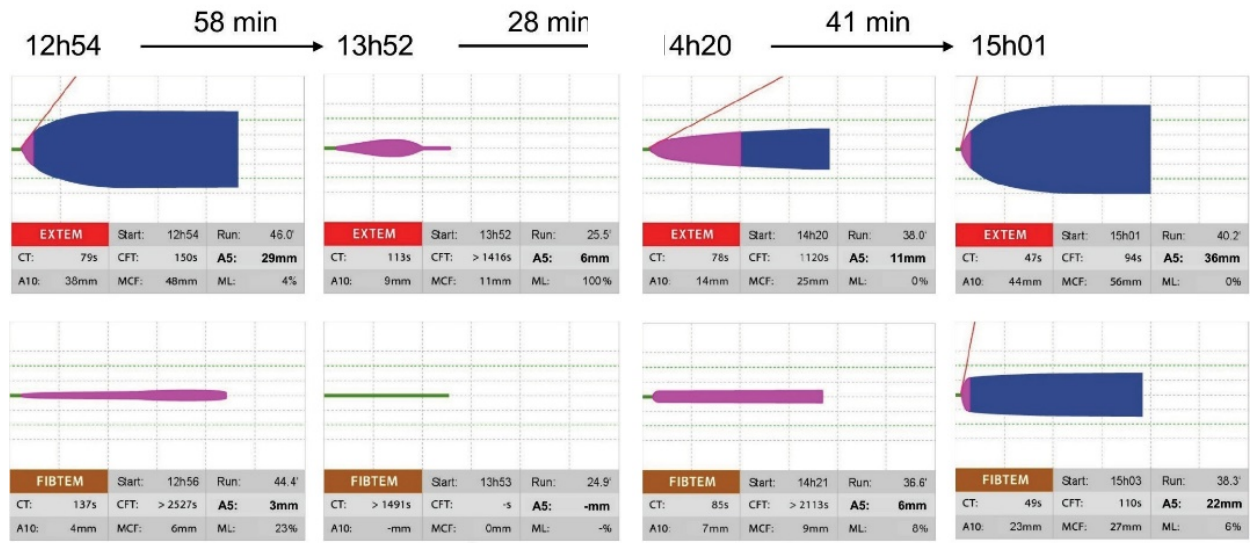
그림 4. (A) 외상/정형외과 수술 및 (B) 산부인과/산후출혈에서의 ROTEM A5 기반 출혈 관리를 위한 근거 중심 알고리즘. 알고리즘 주석: ¹다음의 기본 조건을 확인한다. 온도 > 35°C, pH > 7.3, Ca₁₂₊ > 1 mmol/L, Hb ≥ 7 g/dl. ²항섬유소용해요법 [105,142-146,153,157,195]: TXA의 예방적 투여는 외상 또는 분만 후 3시간 내에 실시될 수 있다 [142-144,195]. TXA의 지속적인 주입은 외상의 경우에 수행할 수 있다 [142-144]. CT_{FIB} > 600초는 FIBTEM에서 평평한 직선으로 나타난다. TXA 대신 각 의료 기관 프로토콜에 따라 EACA (epsilon-aminocaproic acid)를 사용할 수 있다.³ 섬유소원 투여량 계산 (단계적 접근, 표 2 참조): 섬유소원 투여량 (g) = A5_{FIB} (mm)의 표적화 증가 × 체중 (kg)/160. 보정 인자 (140-160 mm kg/g)는 실제 혈장 부피에 따라 달라진다. 10 U 동결침전제 ≈ 2g 섬유소원 농축제.⁴ 농축 혈소판 수혈: 가능한 경우, ROTEM platelet (ADPTEM 및 TRAPTEM) 이나 Multiplate를 이용하여 혈소판 기능을 확인한다 [168-169]. 대정맥: 혈소판 수혈은 TIC에서 혈소판 기능을 개선하지 못할 수 있다 [170]. A5_{FIB} ≥ 12 mm의 대상활동을 고려한다. 이중 항혈소판 요법 환자 또는 ADPTEM < 30Ω·min의 경우 TXA (25 mg/kg) 또는 desmopressin (DDAVP; 0.3 μg/kg) 을 고려한다. 80 kg당 혼합된/성분채혈 PC당 예측된 증가: A5_{EX}에서 8-10 mm. A5_{EX} 28-35 mm 또는 ADPTEM < 40 Ω·분: 혼합 혈소판 농축제 1개 A5_{EX} 20-28 mm 또는 (ADPTEM < 40Ω·분 및 TRAPTEM < 50Ω·분): 혼합 또는 성분채혈 혈소판 농축제 2개. A5_{EX} < 20 mm: 2 혈소판 농축제 + 섬유소원 대체 (≥ 4 g). ⁵4-factor 프로트롬빈 복합 농축제 (4F-PCC)를 사용할 수 없는 경우: 10-15 ml/kg FFP 또는 45-90 μg rFVIIa/kg (환자가 정상온도이고 pH가 7.3 이상이며 Ca₁₂₊ > 1 mmol/L이고 A5_{EX} ≥ 35 mm, A5_{FIB} ≥ 9 mm이나, FFP는 CT_{EX} ≤ 80초 및 CT_{HEP} ≤ 240초의 감소에 효과가 없다). 조기 중증 출혈의 경우 후천성 혈우병 A를 고려한다. EXTEM 및 FIBTEM은 정상이나, CT_{IN} 및 CT_{HEP}는 유의하게 연장된다 (그림 6). 요법: rFVIIa. ⁶프로타민: 내인성 HLE는 중증 외상 및 쇼크에서도 발생할 수 있다. 혈류역동학 안정화가 가장 중요한 치료법이다. 그러나 중증 출혈에서는 프로타민 투여를 고려할 수 있다. ⁷동시 중재: 동시에 최대 3가지 중재술 (최초 분석 및 중증 출혈). 동시에 최대 2가지 중재술 (두 번째 분석 및 중등도-중증 출혈). 한 번에 1회의 중재만 시행 (두 번째나 그 이후의 분석 및 경증-중등도 출혈). ISS: injury severity score, TASH: trauma associated severe hemorrhage, A5_{EX}: EXTEM에서의 clotting time (CT) 5분 뒤 혈전 강도 진폭, CT_{FIB}: FIBTEM의 CT (CT_{FIB} > 600초는 FIBTEM의 평평한 직선 값을 나타냄), ML: maximum lysis (1시간 이내), 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_{HEP}: CT in HEPTM, PPH: postpartum hemorrhage, TXA: tranexamic acid, rFVIIa: activated recombinant factor VII, Ca₁₂₊: ionized Calcium concentration, EACA: epsilon-aminocaproic acid, TIC: trauma-induced coagulopathy, HLE: heparin-like effect, Klaus Görlinger (독일) 제공.

1. 마취팀 PPH 활성화 이후 ROTEM

2. 1시간 이후 ROTEM 및 출혈 진행

3. 첫 번째 ROTEM 유도 중재(지속적 출혈) 이후 ROTEM

4. 두 번째 ROTEM 유도 중재(출혈 중단됨) 이후 ROTEM



수술중 ROTEM 유도 중재

**2 g Tranexamic acid
4 g Fibrinogen**

**4 g Fibrinogen
2 U pooled Platelets
1500 IU 4F-PCC**

**Intraop. transfusion:
6 U RBC
0 U FFP**

그림 5. 산후출혈에서의 ROTEM 기반 출혈 관리 증례 첫 번째 ROTEM은 PPH 활성화 이후 수행되었다. 첫 번째 ROTEM에서 이미 FIBTEM A5 (3 mm)가 감소했으며, FIBTEM (ML 23%, ... , ...) 장기 섬유소과다용해가 나타났다. 안타깝게도, 이는 현재 시점에 치료되지 않았으며, 다음 1시간 내에 응고장애 및 출혈로 진행되었다. 치료 지연으로 인해 두 번째 ROTEM은 FIBTEM에서 심각한 섬유소과다용해와 평평한 직선 값을 보였다. 이에 따라 2차 ROTEM 분석 후 20분 내에 tranexamic acid 2g과 섬유소원 농축제 4g (A5_{FIB} 계산에 따른 증가, 8 mm)이 투여되었으며, 8분 후 시행한 3차 ROTEM 분석에서 그 효과가 확인되었다. 여기서 측정된 A5_{FIB} 증가량은 진행 중인 출혈로 인해서 계산된 증가량 보다 2mm 낮았다. 2차 ROTEM (섬유소원 부족으로 인한)에서 연장된 EXTEM CT는 3차 ROTEM (CT_{EX} 78초 및 CT_{FIB} 85초의 경계성 결과)에서 정상화된다. EXTEM 및 FIBTEM 혈전 강도 (A5)가 개선되었지만, 여전히 너무 낮아 지속적인 출혈과 연관성을 가졌다. 따라서 두 번째 ROTEM 기반 중재를 통해 섬유소원 농축제 4 g, 혈소판 농축제 2U, 1500 IU 4F-PCC가 추가로 투여되었다. 이 중재를 통해 출혈이 멈추었고 네 번째 ROTEM 분석에서 임신부의 tracing이 정상으로 회복되었다. 두 번째와 네 번째 ROTEM 분석 사이의 간격 (ROTEM 기반 중재 2건)은 69분이었으며, 전체 RBC 6U가 수혈되었지만, FFP는 수혈되지 않았다. TRALI, TACO 또는 기타 합병증이 발생하지 않았다. 환자는 수술 후 관을 빼고 다음날 아침 ICU에서 퇴원할 수 있었다. PPH: postpartum hemorrhage, A5: amplitude of clot firmness 5 min after CT, A10: amplitude of clot firmness 10 min after CT, ML: maximum lysis during runtime, CT: coagulation time, CFT: clot formation time, MCF: maximum clot firmness, 4F-PCC: four factor prothrombin complex concentrate, RBC: red blood cells, FFP: fresh frozen plasma, TRALI: transfusion-related acute lung injury, TACO: transfusion-associated circulatory overload. 독일 Klaus Görlinger 제공.

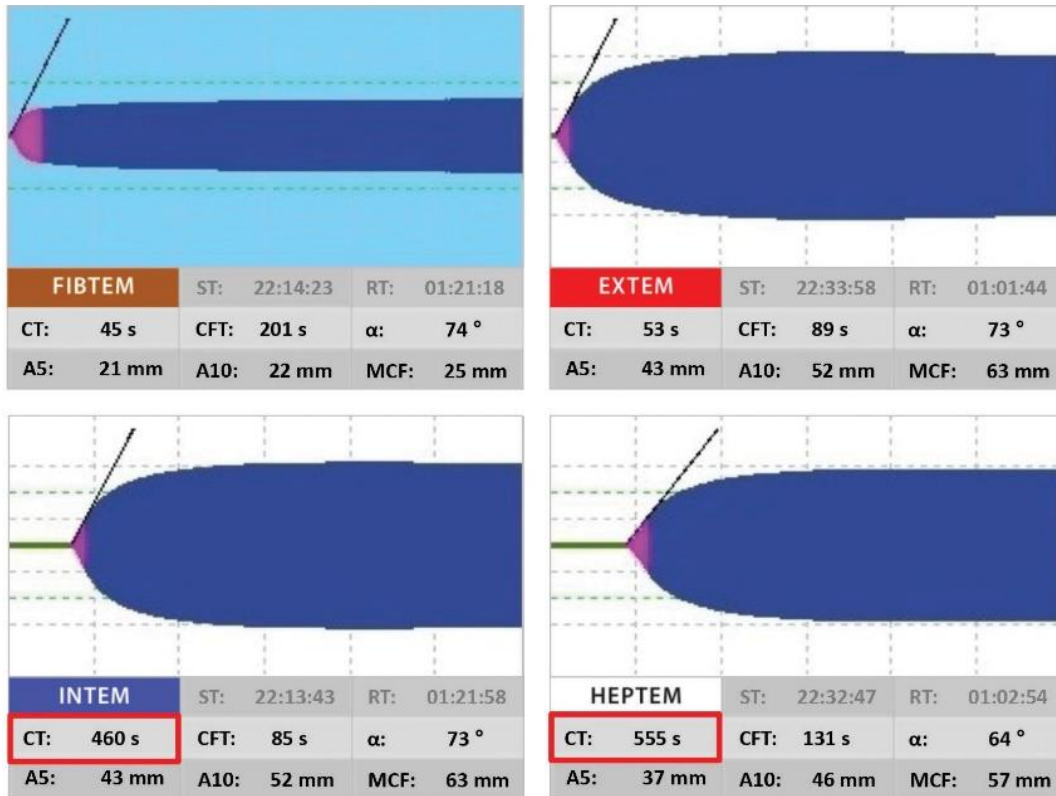


그림 6. FVIII에 대한 억제제가 있는 후천성 혈우병 A의 ROTEM 패턴 후천성 혈우병의 특징, 이 ROTEM에서는 현저하게 연장된 INTEM 및 HEPTEM CT (각각 460초 및 555초)를 보이지만, 외인성 및 공통 응고 경로가 이 응고병증에 영향을 받지 않기 때문에 EXTEM 및 FIBTEM에서 짧은 CT (각각 53초 및 45초)를 보인다. 적절한 치료법은 rFVIIa (재조합 활성 인자 VII) 또는 활성화된 PCC (FEIBA, Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) 이다. ST: start time, RT: run time, CT: coagulation time, CFT: clot formation time, α : alpha angle in °, 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. Klaus Görlinger (독일) 제공.

수혈 필요성, 환자 결과, 의료비에 미치는 영향

ROTEM-기반 출혈 관리 알고리즘을 PBM의 필수적인 부분으로 도입하여, 출혈, 수혈 필요성, 합병증 비율, 의료비가 크게 감소하였다. 여기 심혈관 수술에 대한 가장 높은 수준의 근거가 이용 가능하나 [32–35,45,46,54,55,66,69,214–218], 다른 임상 환경에서 ROTEM-기반 출혈 관리의 효능 및 안전성을 뒷받침하는 데이터가 늘고 있다[12,35–36,92,101,114–118,172,185,186,189,219–228]. 이와 관련하여, Depe 등은 9개의 RCT, 8개의 cohort 연구 및 8332명의 환자를 포함한 메타-분석에서 교차비 (OR)가 동종이형 혈액 제제에서 0.63 (95% CI, 0.56–0.71, $P < 0.0001$), RBC 수혈에서 0.63 (95% CI, 0.50–0.78; $P < 0.0001$), 혈장 수혈에서 0.31 (95% CI, 0.13–0.74, $P < 0.0001$), 혈소판 수혈에서 0.62 (95% CI, 0.42–0.92, $P = 0.0292$), 수술 후 출혈로 인한 재수술에서 0.56 (95% CI, 0.45–0.71; $P < 0.00001$), 뇌혈관 발생에서 0.64 (95% CI, 0.31–1.30; $P = 0.1345$), 수술 후 급성 신부전 (AKI)에서 0.77 (95% CI, 0.61–0.98; $P = 0.0278$), 그리고 혈전색전증에서 0.44 (95% CI, 0.28–0.70; $P = 0.0005$)인 것으로 보고하였다 [34]. 또한, 2016년에 발표된 Cochrane 분석 [35]에서는 ROTEM 사용 연구에서 사망률에 대한 RR이 0.44 (95% CI, 0.21–0.93, $P = 0.03$) 그리고 TEG 사용한 연구에서 0.72 (95% CI, 0.25–2.07, $P = 0.54$)로 보고되었다. ROTEM- 및 TEG-기반 연구를 함께 분석한 결과, 사망률에 대한 RR은 0.52로 나타났다 (95% CI, 0.28–0.95, $P = 0.03$). Cochrane 분석 결과 수혈 필요성과 투석이 필요한 AKI의 유의한 감소가 확인되었다 (RR, 0.46, 95% CI, 0.28–0.76, $P = 0.003$).

ROTEM 기반 출혈 관리를 포함한 PBM 도입 전후의 수혈 필요성과 환자 결과를 분석하는 두 건의 대규모 다기관 cohort 연구에서는 각각 129,719명과 605,046명을 모집하였다 [229,230]. 여기에서, Meybohm 등은 일차 평가변수로서 평균 RBC 수혈에서 17% (1.05 ± 0.05 vs. 1.21 ± 0.05 U, $P < 0.001$), 급성 신부전 발생에서 30% (1.67% vs. 2.39% , $P < 0.001$)의 상대적 감소를 보고하였다 [229]. Leahy 등은 입원 시 사용되는 RBC, 혈장 및 혈소판 수치가 41% ($P < 0.001$) 감소하였음을 입증하였다 [230,231]. 이는 AU\$ 18,507,092 (US\$ 18,078,258)의 비용절감 효과를 나타내며, AU\$ 80-100 million의 활동 기반 비용 절감 추정치 (estimated activity-based cost-saving, US\$ 78–97 million)에 해당한다. 또한, 병원내 감염 (OR, 0.79; 95% CI, 0.73–0.86; $P < 0.001$), 급성 심근경색/뇌졸중 (OR, 0.69; 95% CI, 0.58–0.82; $P < 0.001$), 병원 사망률 (OR, 0.72; 95% CI, 0.67–0.77; $P < 0.001$), 입원기간 (발생률 비율 비, 0.85; 95% CI, 0.84–0.87; $P < 0.001$)의 위험보정 감소 (risk-adjusted reduction) 효과가 있는 것으로 보고되었다. 요약하자면, 70만 명 이상의 환자를 포함한 이 대규모 cohort 연구에서 ROTEM-기반 출혈 관리를 비롯한 PBM 프로그램을 시행함으로써 혈액 제제 활용도와 혈액 제제 관련 비용 절감, 환자 치료 결과 개선 등의 효과가 있었다는 점을 확인하였다.

17개의 연구, 총 235,779명의 수술 환자를 대상으로 하여, PBM의 3가지 필러 각각을 포함하는 multimodal PBM 프로그램 적용효과를 파악하였던 메타분석에서, 수혈률 39% (RR, 0.61; 95% CI, 0.55–0.68; $p < 0.00001$), 평균 입원 기간 0.45일 (95% CI, 0.25–0.65일, $P < 0.00001$), 총 합병증 수 20% (RR, 0.80, 95% CI, 0.74–0.88, $P < 0.00001$), 그리고 사망률 11% (RR, 0.89; 95% CI, 0.80–0.98; $P = 0.02$)의 감소를 보여주었다 [232].

따라서, 유럽, 미국, 호주의 주술기 주위 출혈 관리, 외상 및 PBM 지침에서는 POC-기반 출혈 관리 알고리즘을 포함한 PBM 도입을 권장한다 [164,166,174,180,205-210,233]. 호주 정부 및 유럽 위원회에서도 PBM 도입을 지원한다 [234-237].

비용절감은 수혈 관련 비용 및 잠재적으로 예방 가능한 합병증의 감소를 통한 비용 절감으로 분류할 수 있다 [33,238,239]. 8개의 연구 (코호트 연구 5개, RCT 2개, 2012년과 2017년 사이에 발표된 메타-분석 1개), 755,733명의 환자를 포함한 보건-경제 분석에서, 계산된 평균 혈액제제 구입 비용절감액은 환자 1,000명당 977,703달러, 계산된 평균 PPC 관련 비용절감액은 1,000명당 1,786,729 이었다 [240]. 이 연구에서 보고된 비용절감액은 출혈 위험이 높은 환자 (32,218)를 대상으로 한 연구에서 가장 높았고, PBM을 시행하는 병원의 환자 전체 모집단을 대상으로 한 cohort 연구에서 가장 낮았다 [229,230].

이해 상충

Klaus Görlinger는 2012년 7월부터 Tem Innovations의 medical director로 일하고 있다. Daniel Dirkmann, Fuat Saner, Marc Maegele는 Instrumentation Laboratory의 과학 자문 위원회 구성원이며, Tem Innovations, Instrumentation Laboratory/Werfen, CSL Behring로부터 출장비 환급금과 강연비를 수령하였다. Antonio Pérez-Ferrer, Angelo Augusto Pérez Calatayud, Tae-Yop Kim은 본 논문과 관련된 어떠한 잠재적 이해관계도 보고하지 않았다.

저자 기여도

Klaus Görlinger (개념화, 시각화, 작성 - 원고),

<https://orcid.org/0000-0002-7315-9528>

Antonio Pérez-Ferrer (개념화, 작성 - 검토, 편집),

<https://orcid.org/0000-0003-0913-4446>

Daniel Dirkmann (개념화, 작성 - 검토, 편집),

<https://orcid.org/0000-0003-0118-1889>

Fuat Saner (개념화),

<https://orcid.org/0000-0002-9157-4573>

Marc Maegele (작성 - 검토, 편집),

<https://orcid.org/0000-0002-0634-4723>

Angel Augusto Perez Calatayud (작성 - 검토, 편집),

<https://orcid.org/0000-0003-1691-0730>

Tae-Yop Kim (작성 - 검토, 편집, 번역),

<https://orcid.org/0000-0003-0806-8969>

참고문헌

1. Zacharowski K, Spahn DR. Patient blood management equals patient safety. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2016; 30: 159-69.
2. Bochicchio GV, Napolitano L, Joshi M, Bochicchio K, Meyer W, Scalea TM. Outcome analysis of blood product transfusion in trauma patients: a prospective, risk-adjusted study. *World J Surg* 2008; 32: 2185-9.
3. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelveccchio S, Pelissero G. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 478-85.
4. Turan A, Yang D, Bonilla A, Shiba A, Sessler DI, Saager L, et al. Morbidity and mortality after massive transfusion in patients undergoing non-cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2013; 60: 761-70.
5. Ruseckaite R, McQuilten ZK, Oldroyd JC, Richter TH, Cameron PA, Isbister JP, et al. Descriptive characteristics and in-hospital mortality of critically bleeding patients requiring massive transfusion: results from the Australian and New Zealand Massive Transfusion Registry. *Vox Sang* 2017; 112: 240-8.
6. Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PG, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 957-65.
7. Desborough M, Sandu R, Brunskill SJ, Doree C, Trivella M, Montedori A, et al. Fresh frozen plasma for cardiovascular surgery. *CochraneDatabase Syst Rev* 2015; (7): CD007614.
8. Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA, de Gans K, Koopman MM, Brand A, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 2605-13.
9. Warner MA, Chandran A, Jenkins G, Kor DJ. Prophylactic plasma transfusion is not associated with decreased red blood cell requirements in critically ill patients. *Anesth Analg* 2017; 124: 1636-43.
10. Warner MA, Jia Q, Clifford L, Wilson G, Brown MJ, Hanson AC, et al. Preoperative platelet transfusions and perioperative red blood cell requirements in patients with thrombocytopenia undergoing noncardiac surgery. *Transfusion* 2016; 56: 682-90.
11. Bolton-Maggs PH, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol* 2013; 163: 303-14.
12. Khan S, Brohi K, Chana M, Raza I, Stanworth S, Gaarder C, et al. Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 561-7.
13. Khan S, Davenport R, Raza I, Glasgow S, De'Ath HD, Johansson PI, et al. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med* 2015; 41: 239-47.
14. Balvers K, van Dieren S, Baksaas-Aasen K, Gaarder C, Brohi K, Eaglestone S, et al. Combined effect of therapeutic strategies for bleeding injury on early survival, transfusion needs and correction of coagulopathy. *Br J Surg* 2017; 104: 222-9.
15. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 471-82.
16. Cannon JW, Johnson MA, Caskey RC, Borgman MA, Neff LP. High ratio plasma resuscitation does not improve survival in pediatric trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 83: 211-7.

17. McQuilten ZK, Crichton G, Brunskill S, Morison JK, Richter TH, Waters N, et al. Optimal dose, timing and ratio of blood products in massive transfusion: results from a systematic review. *Transfus Med Rev* 2018; 32: 6-15.
18. Winearls J, Reade M, Miles H, Bulmer A, Campbell D, Görlinger K, et al. Targeted coagulation management in severe trauma: the controversies and the evidence. *Anesth Analg* 2016; 123: 910-24.
19. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fléron MH, Leroux G, Samama CM. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost* 2009; 101: 394-401.
20. Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med* 2011; 39: 2652-8.
21. Olde Engberink RH, Kuiper GJ, Wetzels RJ, Nelemans PJ, Lance MD, Beckers EA, et al. Rapid and correct prediction of thrombocytopenia and hypofibrinogenemia with rotational thromboelastometry in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 210-6.
22. Görlinger K, Dirkmann D, Solomon C, Hanke AA. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *Br J Anaesth* 2013; 110: 222-30.
23. Dirkmann D, Görlinger K, Dusse F, Kottenberg E, Peters J. Early thromboelastometric variables reliably predict maximum clot firmness in patients undergoing cardiac surgery: a step towards earlier decision making. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 594-603.
24. Perez-Ferrer A, Vicente-Sanchez J, Carceles-Baron MD, Van der Linden P3, Faraoni D. Early thromboelastometry variables predict maximum clot firmness in children undergoing cardiac and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015; 115: 896-902.
25. Song JG, Jeong SM, Jun IG, Lee HM, Hwang GS. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenemia in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 2014; 112: 290-7.
26. Toffaletti JG, Buckner KA. Use of earlier-reported rotational thromboelastometry parameters to evaluate clotting status, fibrinogen, and platelet activities in postpartum hemorrhage compared to surgery and intensive care patients. *Anesth Analg* 2019; 128: 414-23.
27. Schöchl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care* 2011; 15: R265.
28. Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, Brohi K, Johansson PI, Goslings JC, et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. *Crit Care* 2015; 19: 97.
29. Na HS, Shin HJ, Do SH. FIBTEM provides prediction of massive bleeding in total hip replacement arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27: 340-6.
30. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin- based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood* 2014; 124: 1727-36.
31. Dötsch TM, Dirkmann D, Bezinover D, Hartmann M, Treckmann JW, Paul A, et al. Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. *Br J Anaesth* 2017; 119: 402-10.
32. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients.

- Anesthesiology 2012; 117: 531-47.
3. Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, Ryder S, Armstrong N, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2015; 19: 1-228.
 34. Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, Kuhn EW, Slottosch I, Liakopoulos OJ, et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res* 2016; 203: 424-33.
 35. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD007871.
 36. Brohi K, Eaglestone S. Traumatic coagulopathy and massive transfusion: improving outcomes and saving blood. *Programme Grants Appl Res* 2017; 5: 1-73.
 37. Lang T, Bauters A, Braun SL, Pötzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 301- 10.
 38. Schenk B, Görlinger K, Tremel B, Tauber H, Fries D, Niederwanger C, et al. A comparison of the new ROTEM® sigma with its predecessor, the ROTEM delta. *Anaesthesia* 2019; 74: 348-56.
 39. Oswald E, Stalzer B, Heitz E, Weiss M, Schmutz M, Strasak A, et al. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth* 2010; 105: 827-35.
 40. Sokou R, Foudoulaki-Paparizos L, Lytras T, Konstantinidi A, Theodoraki M, Lambadaridis I, et al. Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 1592-7.
 41. de Lange NM, van Rheeën-Flach LE, Lancé MD, Mooyman L, Woiski M, van Pampus EC, et al. Peri-partum reference ranges for ROTEM® thromboelastometry. *Br J Anaesth* 2014; 112: 852-9.
 42. Oudghiri M, Keita H, Kouamou E, Boutonnet M, Orsini M, Desconclois C, et al. Reference values for rotation thromboelastometry (ROTEM) parameters following non-haemorrhagic deliveries. Correlations with standard haemostasis parameters. *Thromb Haemost* 2011; 106: 176-8.
 43. Blasi A, Beltran J, Pereira A, Martinez-Palli G, Torrents A, Balust J, et al. An assessment of thromboelastometry to monitor blood coagulation and guide transfusion support in liver transplantation. *Transfusion* 2012; 52: 1989-98.
 44. Fayed N, Mourad W, Yassen K, Görlinger K. Preoperative thromboelastometry as a predictor of transfusion requirements during adult living donor liver transplantation. *Transfus Med Hemother* 2015; 42: 99-108.
 45. Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, Sessler DI, Maeda S, Iida J, et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015; 114: 91-102.
 46. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011; 115: 1179-91.
 47. Petricevic M, Konosic S, Biocina B, Dirkmann D, White A, Mihaljevic MZ, et al. Bleeding risk assessment in patients undergoing elective cardiac surgery using ROTEM platelet and Multiplate impedance aggregometry. *Anaesthesia* 2016; 71: 636-47.

48. Faraoni D, Emani S, Halpin E, Bernier R, Emani SM, DiNardo JA, et al. Relationship between transfusion of blood products and the incidence of thrombotic complications in neonates and infants undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31: 1943-8.
49. Görlinger K, Iqbal J, Dirkmann D, Tanaka KA. Whole blood assay: thromboelastometry. In: *Management of Bleeding Patients*. Edited by Teruya J: Basel, Springer Nature Switzerland AG. 2016, pp 37-64.
50. Gronchi F, Perret A, Ferrari E, Marcucci CM, Flèche J, Crosset M, et al. Validation of rotational thromboelastometry during cardiopulmonary bypass: A prospective, observational in-vivo study. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 68-75.
51. Ortmann E, Rubino A, Altemimi B, Collier T, Besser MW, Klein AA. Validation of viscoelastic coagulation tests during cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1207-16.
52. Mace H, Lightfoot N, McCluskey S, Selby R, Roy D, Timoumi T, et al. Validity of thromboelastometry for rapid assessment of fibrinogen levels in heparinized samples during cardiac surgery: a retrospective, single-center, observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016; 30: 90-5.
53. Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, Hanke AA, Rahe-Meyer N, Tanaka KA. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27 (Suppl 4): S20-34.
54. Karkouti K, McCluskey SA, Callum J, Freedman J, Selby R, Timoumi T, et al. Evaluation of a novel transfusion algorithm employing point-of-care coagulation assays in cardiac surgery: a retrospective cohort study with interrupted time-series analysis. *Anesthesiology* 2015; 122: 560-70.
55. Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, Rao V, Crowther M, Grocott HP, et al. Point-of-care hemostatic testing in cardiac surgery: a stepped-wedgeclustered randomized controlled trial. *Circulation* 2016; 134: 1152-62.
56. Ichikawa J, Kodaka M, Nishiyama K, Hirasaki Y, Ozaki M, Komori M. Reappearance of circulating heparin in whole blood heparin concentration-based management does not correlate with postoperative bleeding after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 1003-7.
57. Ni Ainle F, Preston RJ, Jenkins PV, Nel HJ, Johnson JA, Smith OP, et al. Protamine sulfate down-regulates thrombin generation by inhibiting factor V activation. *Blood* 2009; 114: 1658-65.
58. Mittermayr M, Velik-Salchner C, Stalzer B, Margreiter J, Klingler A, Streif W, et al. Detection of protamine and heparin after termination of cardiopulmonary bypass by thrombelastometry (ROTEM): results of a pilot study. *Anesth Analg* 2009; 108: 743-50.
59. Gertler R, Wiesner G, Tassani-Prell P, Braun SL, Martin K. Are the point-of-care diagnostics MULTIPLATE and ROTEM valid in the setting of high concentrations of heparin and its reversal with protamine? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 981-6.
60. Ortmann E, Klein AA, Sharples LD, Walsh R, Jenkins DP, Luddington RJ, et al. Point-of-care assessment of hypothermia and protamine-induced platelet dysfunction with multiple electrode aggregometry (Multiplate) in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2013; 116: 533-40.
61. Koster A, Börgermann J, Gummert J, Rudloff M, Zittermann A, Schirmer U. Protamine overdose and its impact on coagulation, bleeding, and transfusions after cardiopulmonary bypass: results of a randomized double-blind controlled pilot study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20: 290-5.
62. Meesters MI, Veerhoek D, de Lange F, de Vries JW, de Jong JR, Romijn JW, et al. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery. A randomised clinical trial. *Thromb Haemost*. 2016; 116: 251-61.

63. Yamamoto T, Wolf HG, Sinzobahamvya N, Asfour B, Hraska V, Schindler E. Prolonged activated clotting time after protamine administration does not indicate residual heparinization after cardiopulmonary bypass in pediatric open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 397-403.
64. Karkouti K, Callum J, Crowther MA, McCluskey SA, Pendergrast J, Tait G, et al. The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: an observational study. *Anesth Analg* 2013; 117: 14-22.
65. Reinhöfer M, Brauer M, Franke U, Barz D, Marx G, Lösche W. The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19: 212-9.
66. Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002066.
67. Ranucci M, Baryshnikova E. Fibrinogen supplementation after cardiac surgery: insights from the Zero-Plasma trial (ZEPLAST). *Br J Anaesth* 2016; 116: 618-23.
68. Ranucci M, Pistuddi V, Baryshnikova E, Colella D, Bianchi P. Fibrinogen levels after cardiac surgical procedures: association with postoperative bleeding, trigger values, and target values. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 78-85.
69. Ranucci M, Baryshnikova E, Pistuddi V, Menicanti L, Frigiola A. The effectiveness of 10 years of interventions to control postoperative bleeding in adult cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 24: 196-202.
70. Ranucci M, Baryshnikova E, Ranucci M, Silveti S. Fibrinogen levels compensation of thrombocytopenia-induced bleeding following cardiac surgery. *Int J Cardiol* 2017; 249: 96-100.
71. Tanaka KA, Bader SO, Görlinger K. Novel approaches in management of perioperative coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27: 72-80.
72. Collins PW, Solomon C, Sutor K, Crispin D, Hochleitner G, Rizoli S, et al. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2014; 113: 585-95.
73. Flisberg P1, Rundgren M, Engström M. The effects of platelet transfusions evaluated using rotational thromboelastometry. *Anesth Analg* 2009; 108: 1430-2.
74. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Lemma L, Jovani M, Rebulli P, et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int* 2013; 33: 362-7.
75. Kander T, Tanaka KA, Norström E, Persson J, Schött U. The effect and duration of prophylactic platelet transfusions before insertion of a central venous catheter in patients with bone marrow failure evaluated with point-of-care methods and flow cytometry. *Anesth Analg* 2014; 119: 882-90.
76. Görlinger K, Jambor C, Hanke AA, Dirkmann D, Adamzik M, Hartmann M, et al. Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point-of-care platelet function analysis. *Transfus Med Hemother* 2007; 34: 396-411.
77. Karon BS, Tolan NV, Koch CD, Wockenfus AM, Miller RS, Lingineni RK, et al. Precision and reliability of 5 platelet function tests in healthy volunteers and donors on daily antiplatelet agent therapy. *Clin Chem* 2014; 60: 1524-31.
78. Scharf RE. Drugs that affect platelet function. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 865-83.

79. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, Conti D. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 123-9.
80. Ranucci M, Colella D, Baryshnikova E, Di Dedda U. Effect of preoperative P2Y12 and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2014; 113: 970-6.
81. Polzin A, Helten C, Dannenberg L, Mourikis P, Naguib D, Achilles A, et al. Platelet reactivity in patients on aspirin and clopidogrel therapy measured by a new bedside whole-blood assay. *J Cardiovasc Pharmacol* 2019; 73: 40-7.
82. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 261-9.
83. Romlin BS, Söderlund F, Wåhlander H, Nilsson B, Baghaei F, Jeppsson A. Platelet count and function in paediatric cardiac surgery: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2014; 113: 847-54.
84. Romlin BS, Söderlund F, Wåhlander H, Hallhagen S, Wessman C, Baghaei F, et al. Perioperative monitoring of platelet function in paediatric cardiac surgery by thromboelastometry, or platelet aggregometry? *Br J Anaesth* 2016; 116: 822-8.
85. Petricevic M, Milicic D, White A, Boban M, Mihaljevic MZ, Piljic D, et al. Development of a concept for a personalized approach in the perioperative antiplatelet therapy administration/discontinuation management based on multiple electrode aggregometry in patients undergoing coronary artery surgery. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 40: 383-91.
86. Corredor C, Wasowicz M, Karkouti K, Sharma V. The role of point-of-care platelet function testing in predicting postoperative bleeding following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2015; 70: 715-31.
87. Blasi A, Muñoz G, de Soto I, Mellado R, Taura P, Rios J, et al. Reliability of thromboelastometry for detecting the safe coagulation threshold in patients taking acenocoumarol after elective heart valve replacement. *Thromb Res* 2015; 136: 669-72.
88. Schmidt DE, Holmström M, Majeed A, Näslin D, Wallén H, Ågren A. Detection of elevated INR by thromboelastometry and thromboelastography in warfarin treated patients and healthy controls. *Thromb Res* 2015; 135: 1007-11.
89. Dunham CM, Rabel C, Hileman BM, Schiraldi J, Chance EA, Shima MT, et al. TEG and RapidTEG are unreliable for detecting warfarincoagulopathy: a prospective cohort study. *Thromb J* 2014; 12: 4.
90. Hanke AA, Joch C, Görlinger K. Long-term safety and efficacy of a pasteurized nanofiltrated prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N): a pharmacovigilance study. *Br J Anaesth* 2013; 110: 764-72.
91. Grottke O, Levy JH. Prothrombin complex concentrates in trauma and perioperative bleeding. *Anesthesiology*. 2015; 122: 923-31.
92. Görlinger K, Fries D, Dirkmann D, Weber CF, Hanke AA, Schöch H. Reduction of fresh frozen plasma requirements by perioperative point-of-care coagulation management with early calculated goal-directed therapy. *Transfus Med Hemother* 2012; 39: 104-13.
93. Refaai MA, Goldstein JN, Lee ML, Durn BL, Milling TJ Jr, Sarode R. Increased risk of volume overload with plasma compared with four-factor prothrombin complex concentrate for urgent vitamin K antagonist reversal. *Transfusion* 2015; 55: 2722-9.

94. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128: 1234-43.
95. Clifford L, Jia Q, Subramanian A, Yadav H, Schroeder DR, Kor DJ. Risk factors and clinical outcomes associated with perioperativetransfusion-associated circulatory overload. *Anesthesiology* 2017; 126: 409-18.
96. Ahn Y, Goerlinger K. Coagulopathy and hypercoagulability. In: *Critical Care Handbook of the General Massachusetts Hospital*. 6th ed. Edited by Wiener-Kronish JP, Bachi A, Chamin JE, Cobb JP, Eikermann M, Quraishi SA: Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2016, pp 322-50.
97. Görlinger K, Sakai T, Dirkmann D, Planinsic RM, Saner FH. Bleeding related to liver transplant. In: *Management of Bleeding Patients*. Edited by Teruya J: Basel, Springer Nature Switzerland AG. 2016, pp 263-80.
98. Smith NK, Kim S, Hill B, Goldberg A, DeMaria S, Zerillo J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) and transfusion-associated circulatory overload (TACO) in liver transplantation: a case report and focused review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 22: 180-90.
99. Pandey CK, Singh A, Kajal K, Dhankhar M, Tandon M, Pandey VK, et al. Intraoperative blood loss in orthotopic liver transplantation: The predictive factors. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 86-93.
100. Wang J, Bao YX, Bai M, Zhang YG, Xu WD, Qi XS. Restrictive vs liberal transfusion for upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6919-27.
101. Görlinger K. Coagulation management during liver transplantation. *Hamostaseologie* 2006; 26 (3 Suppl 1): S64-76.
102. Poon KS, Chen CC, Thorat A, Chiang YY, Jeng LB, Yang HR, et al. Fibrinolysis after reperfusion of liver graft. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2015; 53: 41-3.
103. Shimauchi T, Yamaura K, Higashi M, Abe K, Yoshizumi T, Hoka S. Fibrinolysis in living donor liver transplantation recipients evaluated using thromboelastometry: impact on mortality. *Transplant Proc* 2017; 49: 2117-21.
104. Schofield N, Sugavanam A, Thompson K, Mallett SV. No increase in blood transfusions during liver transplantation since the withdrawal of aprotinin. *Liver Transpl* 2014; 20: 584-90.
105. Dirkmann D, Görlinger K, Peters J. Assessment of early thromboelastometric variables from extrinsically activated assays with and without aprotinin for rapid detection of fibrinolysis. *Anesth Analg* 2014; 119: 533-42.
106. Kim EH, Song SH, Kim GS, Ko JS, Gwak MS, Lee SK. Evaluation of "flat-line" thromboelastography after reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc* 2015; 47: 457-9.
107. Abuelkasem E, Lu S, Tanaka K, Planinsic R, Sakai T. Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation. *Br J Anaesth* 2016; 116: 507-12.
108. Katori N, Tanaka KA, Szlam F, Levy JH. The effects of platelet count on clot retraction and tissue plasminogen activator-induced fibrinolysis on thrombelastography. *Anesth Analg* 2005; 100: 1781-5.
109. Sabate A, Blasi A, Costa M, Reyes R, Beltran J, Torres F. Assessment of rotational thromboelastometry for the prediction of red blood cell requirements in orthotopic liver

- transplantation. *Minerva Anesthesiol* 2018; 84: 447-54.
110. Caldwell SH, Sanyal AJ. Coagulation disorders and bleeding in liver disease: future directions. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 155-7.
 111. Bedreli S, Sowa JP, Malek S, Blomeyer S, Katsounas A, Gerken G, et al. Rotational thromboelastometry can detect factor XIII deficiency and bleeding diathesis in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2017; 37: 562-8.
 112. Raspé C, Besch M, Charitos EI, Flöther L, Bucher M, Rückert F, et al. Rotational thromboelastometry for assessing bleeding complications and factor XIII deficiency in cardiac surgery patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018. Advance Access published on Sep 9, 2018, doi:10.1177/1076029618797472.
 113. Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion* 2010; 50: 2571-6.
 114. Noval-Padillo JA, León-Justel A, Mellado-Miras P, Porrás-Lopez F, Villegas-Duque D, Gomez-Bravo MA, et al. Introduction of fibrinogen in the treatment of hemostatic disorders during orthotopic liver transplantation: implications in the use of allogenic blood. *Transplant Proc* 2010; 42: 2973-4.
 115. Alamo JM, León A, Mellado P, Bernal C, Marín LM, Cepeda C, et al. Is "intra-operating room" thromboelastometry useful in liver transplantation? A case-control study in 303 patients. *Transplant Proc* 2013; 45: 3637-9.
 116. Kirchner C, Dirkmann D, Treckmann JW, Paul A, Hartmann M, Saner FH, et al. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. *Transfusion* 2014; 54: 2760-8.
 117. Leon-Justel A, Noval-Padillo JA, Alvarez-Rios AI, Mellado P, Gomez-Bravo MA, Álamo JM, et al. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clin Chim Acta* 2015; 446: 277-83.
 118. Zamper RP, Amorim TC, Queiroz VN, Lira JD, Costa LG, Takaoka F, et al. Association between viscoelastic tests-guided therapy with synthetic factor concentrates and allogenic blood transfusion in liver transplantation: a before-after study. *BMC Anesthesiol* 2018; 18: 198.
 119. Sabate A, Gutierrez R, Beltran J, Mellado P, Blasi A, Acosta F, et al. Impact of preemptive fibrinogen concentrate on transfusion requirements in liver transplantation: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant* 2016; 16: 2421-9.
 120. Fayed NA, Abdallah AR, Khalil MK, Marwan IK. Therapeutic rather than prophylactic platelet transfusion policy for severe thrombocytopenia during liver transplantation. *Platelets* 2014; 25: 576-86.
 121. Debernardi Venon W, Ponzo P, Sacco M, Mengozzi G, Raso S, Valpreda A, et al. Usefulness of thromboelastometry in predicting the risk of bleeding in cirrhotics who undergo invasive procedures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1313-9.
 122. Basili S, Raparelli V, Napoleone L, Talerico G, Corazza GR, Perticone F, et al. Platelet count does not predict bleeding in cirrhotic patients: results from the pro-liver study. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 368-75.
 123. Pereboom IT, de Boer MT, Haagsma EB, Hendriks HG, Lisman T, Porte RJ. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg* 2009; 108: 1083-91.

124. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Viscardi Y, Dell'Era A, Fabris FM, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res* 2009; 124: 132-6.
125. Mallett SV, Sugavanam A, Krzanicki DA, Patel S, Broomhead RH, Davidson BR, et al. Alterations in coagulation following major liver resection. *Anaesthesia* 2016; 71: 657-68.
126. Saner FH, Kirchner C. Monitoring and treatment of coagulation disorders in end-stage liver disease. *Visc Med* 2016; 32: 241-8.
127. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, Caldwell SH. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 274-81.
128. Abuelkasem E, Mazzeffi MA, Lu SY, Planinsic RM, Sakai T, Tanaka KA. Ex vivo evaluation of 4 different viscoelastic assays for detecting moderate to severe coagulopathy during liver transplantation. *Liver Transpl* 2016; 22: 468-75.
129. Bedreli S, Sowa JP, Gerken G, Saner FH, Canbay A. Management of acute-on-chronic liver failure: rotational thromboelastometry may reduce substitution of coagulation factors in liver cirrhosis. *Gut* 2016; 65: 357-8.
130. Abuelkasem E, Hasan S, Mazzeffi MA, Planinsic RM, Sakai T, Tanaka KA. Reduced requirement for prothrombin complex concentrate for the restoration of thrombin generation in plasma from liver transplant recipients. *Anesth Analg* 2017; 125: 609-15.
131. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, Olausson M, Mir-Pallardo J, Soefelt S, et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 973-9.
132. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (3): CD005011.
133. Kettner SC, Gonano C, Seebach F, Sitzwohl C, Acimovic S, Stark J, et al. Endogenous heparin-like substances significantly impair coagulation in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1998; 86: 691-5.
134. Senzolo M, Agarwal S, Zappoli P, Vibhakorn S, Mallett S, Burroughs AK. Heparin-like effect contributes to the coagulopathy in patients with acute liver failure undergoing liver transplantation. *Liver Int* 2009; 29: 754-9.
135. Yassen K, Refaat E, Helal S, Metwally A, Youssef S, Görlinger K. Perioperative heparinase rotational thromboelastometry monitoring during and after adult living related liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35 (e-Suppl 56): 286.
136. Gouvêa G, Toledo R, Diaz R, Auler L, Enne M, Martinho JM. Protamine sulphate for treatment of severe post-reperfusion coagulopathy in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 1053-7.
137. Hincker A, Feit J, Sladen RN, Wagener G. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Crit Care* 2014; 18: 549.
138. Rossetto V, Spiezia L, Senzolo M, Rodriguez-Castro KI, Maggiolo S, Simioni P. Whole blood rotation thromboelastometry (ROTEM) profiles in subjects with non-neoplastic portal vein thrombosis. *Thromb Res* 2013; 132: e131-4.
139. Zanetto A, Senzolo M, Vitale A, Cillo U, Radu C, Sartorello F, et al. Thromboelastometry hypercoagulable profiles and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 440-5.

140. Blasi A, Molina V, Sanchez-Cabús S, Balust J, Garcia-Valdecasas JC, Taura P. Prediction of thromboembolic complications after liver resection for cholangiocarcinoma: is there a place for thromboelastometry? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018; 29: 61-6.
141. Kamel Y, Hassanin A, Ahmed AR, Gad E, Afifi M, Khalil M, et al. Perioperative thromboelastometry for adult living donor liver transplant recipients with a tendency to hypercoagulability: a prospective observational cohort study. *Transfus Med Hemother* 2018; 45: 404-12.
142. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, 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.
143. CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 1096-101.
144. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron FX, Roberts I. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet* 2018; 391: 125-32.
145. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. Rotational thromboelastometry (ROTEM). In: *Trauma Induced Coagulopathy*. Edited by Gonzalez E, Moore HB, Moore EE: Basel, Springer Nature Switzerland AG. 2016, pp 267-98.
146. Chapman MP, Moore EE, Ramos CR, Ghasabyan A, Harr JN, Chin TL, et al. Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 75: 961-7.
147. Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, Sauaia A, Banerjee A, Silliman CC. Rationale for the selective administration of tranexamic acid to inhibit fibrinolysis in the severely injured patient. *Transfusion* 2016; 56 Suppl 2: S110-4.
148. Roberts I. Fibrinolytic shutdown: fascinating theory but randomized controlled trial data are needed. *Transfusion* 2016; 56 Suppl 2: S115-8.
149. Maegele M. Uncritical use of tranexamic acid in trauma patients : Do no further harm! *Unfallchirurg* 2016; 119: 967-72.
150. Valle EJ, Allen CJ, Van Haren RM, Jouria JM, Li H, Livingstone AS, et al. Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 1373-8.
151. Harvin JA, Peirce CA, Mims MM, Hudson JA, Podbielski JM, Wade CE, et al. The impact of tranexamic acid on mortality in injured patients with hyperfibrinolysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78: 905-9.
152. Meizoso JP, Karcutskie CA, Ray JJ, Namias N, Schulman CI, Proctor KG. Persistent fibrinolysis shutdown is associated with increased mortality in severely injured trauma patients. *J Am Coll Surg* 2017; 224: 575-82.
153. Moore HB, Moore EE, Huebner BR, Stettler GR, Nunns GR, Einersen PM, et al. Tranexamic acid is associated with increased mortality in patients with physiological fibrinolysis. *J Surg Res* 2017; 220: 438-43.
154. Meizoso JP, Dudaryk R, Mulder MB, Ray JJ, Karcutskie CA, Eidelson SA, et al. Increased risk of fibrinolysis shutdown among severely injured trauma patients receiving tranexamic acid. *J Trauma Acute Care Surg* 2018; 84: 426-32.
155. Johnston LR, Rodriguez CJ, Elster EA, Bradley MJ. Evaluation of military use of tranexamic acid and

- associated thromboembolic events. *JAMA Surg* 2018; 153: 169-75.
156. Stettler GR, Moore EE, Moore HB, Nunns GR, Silliman CC, Banerjee A, et al. Redefining postinjury fibrinolysis phenotypes using two viscoelastic assays. *J Trauma Acute Care Surg* 2019; 86: 679-85.
 - Harr JN, Moore EE, Chin TL, Chapman MP, Ghasabyan A, Stringham JR, et al. Viscoelastic hemostatic fibrinogen assays detect fibrinolysis early. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2015; 41: 49-56.
 157. Harr JN, Moore EE, Chin TL, Chapman MP, Ghasabyan A, Stringham JR, et al. Viscoelastic hemostatic fibrinogen assays detect fibrinolysis early. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2015; 41: 49-56.
 158. Frith D, Davenport R, Brohi K. Acute traumatic coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 229-34.
 159. Veigas PV, Callum J, Rizoli S, Nascimento B, da Luz LT. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; 24: 114.
 160. Davenport RA, Brohi K. Cause of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016; 29: 212-9.
 161. Wanderer JP, Nathan N. Massive transfusion protocols: when to turn on, and off, the fire hose. *Anesth Analg* 2017; 125: 1827.
 162. Foster JC, Sappenfield JW, Smith RS, Kiley SP. Initiation and termination of massive transfusion protocols: current strategies and future prospects. *Anesth Analg* 2017; 125: 2045- 55.
 163. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, Brohi K, Cohen M, Johansson PI, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. *Crit Care* 2014; 18: R52.
 164. Inaba K, Rizoli S, Veigas PV, Callum J, Davenport R, Hess J, et al. 2014 Consensus conference on viscoelastic test-based transfusion guidelines for early trauma resuscitation: report of the panel. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78: 1220-9.
 165. Maegele M, Schöchl H, Menovsky T, Maréchal H, Marklund N, Buki A, et al. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2017; 16: 630-47.
 166. Bouillon B für die Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (Hrsg.). S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung. AWMF Register-Nr. 012/019. Stand: 2016 July. Available from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-019l_S3_Polytrauma_Schwerverletzten-Behandlung_2017-08.pdf.
 167. Baksaas-Aasen K, Van Dieren S, Balvers K, Juffermans NP, Næss PA, Rourke C, et al. Data-driven development of ROTEM and TEG algorithms for the management of trauma hemorrhage: a prospective observational multicenter study. *Ann Surg* 2018. Advance Access published on May 23, 2018, doi:10.1097/SLA.0000000000002825.
 168. Solomon C, Traintinger S, Ziegler B, Hanke A, Rahe-Meyer N, Voelckel W, et al. Platelet function following trauma. A multiple electrode aggregometry study. *Thromb Haemost* 2011; 106: 322-30.
 169. Chapman MP, Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, Morton AP, Silliman CC, et al. Early TRAP pathway platelet inhibition predicts coagulopathic hemorrhage in trauma. *Shock* 2015; 43 (Suppl 1): 33.
 170. Vulliamy P, Gillespie S, Gall LS, Green L, Brohi K, Davenport RA. Platelet transfusions reduce fibrinolysis but do not restore platelet function during trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 83: 388-97.
 171. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, et al. Fresh frozen plasma

- should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007; 62: 112-9.
172. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2017; 4: e258-71.
 173. Grottke O, Rossaint R. Coagulation factor concentrates and point-of-care coagulation monitoring: both might be essential for optimal treatment of trauma-induced coagulopathy. *Lancet Haematol* 2017; 4: e246-7.
 174. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016; 20: 100.
 175. Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 60-6.
 176. Holley AD, Reade MC. The 'procoagulopathy' of trauma: too much, too late? *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 578-86.
 177. Moore HB, Moore EE, Liras IN, Wade C, Huebner BR, Burlew CC, et al. Targeting resuscitation to normalization of coagulating status: Hyper and hypocoagulability after severe injury are both associated with increased mortality. *Am J Surg* 2017; 214: 1041-5.
 178. Dhillon NK, Smith EJ, Ko A, Harada MY, Yang AR, Patel KA, et al. The risk factors of venous thromboembolism in massively transfused patients. *J Surg Res* 2018; 222: 115-21.
 179. Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth* 2012; 109: 851-63.
 180. Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 205-10.
 181. McNamara H, Mallaiah S, Barclay P, Chevannes C, Bhalla A. Coagulopathy and placental abruption: changing management with ROTEM-guided fibrinogen concentrate therapy. *Int J Obstet Anesth* 2015; 24: 174-9.
 182. James AH, McLintock C, Lockhart E. Postpartum hemorrhage: when uterotonics and sutures fail. *Am J Hematol* 2012; 87 Suppl 1: S16-22.
 183. Lockhart E. Postpartum hemorrhage: a continuing challenge. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 132-7.
 184. Kaufner L, Henkelmann A, von Heymann C, Feldheiser A, Mickley L, Niepraschk-von Dollen K, et al. Can prepartum thromboelastometry-derived parameters and fibrinogen levels really predict postpartum hemorrhage? *J Perinat Med* 2017; 45: 427-35.
 185. Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015; 70: 166-75.
 186. Snegovskikh D, Souza D, Walton Z, Dai F, Rachler R, Garay A, et al. Point-of-care viscoelastic testing improves the outcome of pregnancies complicated by severe postpartum hemorrhage. *J Clin Anesth* 2018; 44: 50-6.
 187. Girard T, Mörtl M, Schlembach D. New approaches to obstetric hemorrhage: the postpartum hemorrhage consensus algorithm. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27: 267-74.
 188. Butwick AJ, Goodnough LT. Transfusion and coagulation management in major obstetric

- hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28: 275-84.
189. Collins PW, Bell SF, de Lloyd L, Collis RE. Management of postpartum haemorrhage: from research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience. *Int J Obstet Anesth* 2019; 37: 106-17.
 190. Hanke AA, Elsner O, Görlinger K. Spinal anaesthesia and caesarean section in a patient with hypofibrinogenaemia and factor XIII deficiency. *Anaesthesia* 2010; 65: 641-5.
 191. Truong HT, Browning RM. Anaphylaxis-induced hyperfibrinolysis in pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2015; 24: 180-4.
 192. Anneck T, Geisenberger T, Kürzl R, Penning R, Heindl B. Algorithm-based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21: 95- 100.
 193. Collins NF, Bloor M, McDonnell NJ. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry in a case of suspected amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth* 2013; 22: 71-6.
 194. Chen CH, Lee KC, Hsieh YJ. Amniotic fluid embolism complicated with pulmonary embolism during cesarean section: management with TEE and ROTEM®. *Asian J Anesthesiol* 2017; 55: 93-4.
 195. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 2105-16.
 196. Roberts I, Shakur H, Fawole B, Kuti M, Olayemi O, Bello A, et al. Haematological and fibrinolytic status of Nigerian women with postpartum haemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18: 143.
 197. Dallaku K, Shakur H, Edwards P, Beaumont D, Roberts I, Huque S, et al. Statistical analysis plan for the WOMAN-ETAPlaT study: effect of tranexamic acid on platelet function and thrombin generation. *Wellcome Open Res* 2016; 1: 30.
 198. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 266-73.
 199. Mallaiah S, Chevannes C, McNamara H, Barclay P. A reply. *Anaesthesia* 2015; 70: 760-1.
 200. Smith RA, Mallaiah S, Chevannes C, McNamara H. Lessons from four years' experience in the use of ROTEM-guided fibrinogen concentrate in major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2017; 31 (Suppl 1): S7.
 201. Smith RA, Mallaiah S, Barclay P, Chevannes C, McNamara H. Improved outcomes with ROTEM-guided fibrinogen concentrate in major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2017; 31 (Suppl 1): S14.
 202. Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2015; 114: 623-33.
 203. Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, Mallaiah S, Dick J, Elton C, et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2017; 119: 411- 21.
 204. Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, Mallaiah S, Dick J, Elton C, et al. Viscoelastometry guided fresh frozen plasma infusion for postpartum haemorrhage: OBS2, an observational study. *Br J Anaesth* 2017; 119: 422-34.
 205. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology* 2015; 122:

- 241-75.
206. Klein AA, Arnold P, Bingham RM, Brohi K, Clark R, Collis R, et al. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia* 2016; 71: 829-42.
 207. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 332-95.
 208. Curry NS, Davenport R, Pavord S, Mallett SV, Kitchen D, Klein AA, et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding: a British Society for Haematology Guidelin. *Br J Haematol* 2018; 182: 789-806.
 209. Schlembach D, Helmer H, Henrich W, von Heymann C, Kainer F, Korte W, et al. Peripartum Haemorrhage, Diagnosis and Therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 382- 99.
 210. Rouillet S, de Maistre E, Ickx B, Blais N, Susen S, Faraoni D, et al. Position of the French working group on perioperative haemostasis (GIHP) on viscoelastic tests: what role for which indication in bleeding situations? *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018. Advance Access published on Feb 3, 2018, doi:10.1016/j.accpm.2017.12.014.
 211. Collis R. Coagulation point-of-care testing on the labour ward should be mandatory. *Int J Obstet Anesth* 2016; 27: 66-9.
 212. Abir G, Mhyre J. Maternal mortality and the role of the obstetric anesthesiologist. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017; 31: 91-105.
 213. McDonnell NJ, Browning R. How to replace fibrinogen in postpartum haemorrhage situations? (Hint: Don't use FFP!). *Int J Obstet Anesth* 2018; 33: 4-7.
 214. Pearse BL, Smith I, Faulke D, Wall D, Fraser JF, Ryan EG, et al. Protocol guided bleeding management improves cardiac surgery patient outcomes. *Vox Sang* 2015; 109: 267-79.
 215. Trevisan D, Zavatti L, Gabbieri D, Pedulli M, Giordano G, Meli M. Point-of-care-based protocol with first-line therapy with coagulation factor concentrates is associated with decrease allogenic blood transfusion and costs in cardiovascular surgery: an Italian single-center experience. *Minerva Anesthesiol* 2016; 82: 1077-88.
 216. Vasques F, Spiezia L, Manfrini A, Tarzia V, Fichera D, Simioni P, et al. Thromboelastometry guided fibrinogen replacement therapy in cardiac surgery: a retrospective observational study. *J Anesth* 2017; 31: 286-90.
 217. Mehaffey JH, Schubert SA, Gelvin MG, Charles EJ, Hawkins RB, Johnston LE, et al. A new intraoperative protocol for reducing perioperative transfusions in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 176-81.
 218. Smith I, Pearse BL, Faulke DJ, Naidoo R, Nicotra L, Hopkins P, et al. Targeted bleeding management reduces the requirements for blood component therapy in lung transplant recipients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31: 426-33.
 219. Buscher H, Zhang D, Nair P. A pilot, randomised controlled trial of a rotational thromboelastometry-based algorithm to treat bleeding episodes in extracorporeal life support: the TEM Protocol in ECLS Study (TEMPEST). *Crit Care Resusc* 2017; 19 (Suppl 1): 29-36.
 220. Smart L, Mumtaz K, Scharpf D, Gray NO, Traetow D, Black S, et al. Rotational thromboelastometry or conventional coagulation tests in liver transplantation: comparing blood loss, transfusions, and cost. *Ann Hepatol* 2017; 16: 916-23.

221. Schaden E, Kimberger O, Kraincuk P, Baron DM, Metnitz PG, Kozek-Langenecker S. Perioperative treatment algorithm for bleeding burn patients reduces allogeneic blood product requirements. *Br J Anaesth* 2012; 109: 376-81.
222. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, Russo E, Bastianini B, Bini G, et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care* 2015; 19: 83.
223. Haas T, Spielmann N, Restin T, Seifert B, Henze G, Obwegeser J, et al. Higher fibrinogen concentrations for reduction of transfusion requirements during major paediatric surgery: A prospective randomised controlled trial. *Br J Anaesth* 2015; 115: 234-43.
224. Guan J, Cole CD, Schmidt MH, Dailey AT. Utility of intraoperative rotational thromboelastometry in thoracolumbar deformity surgery. *J Neurosurg Spine* 2017; 27: 528-33.
225. Naik BI, Pajewski TN, Bogdonoff DI, Zuo Z, Clark P, Terkawi AS, et al. Rotational thromboelastometry-guided blood product management in major spine surgery. *J Neurosurg Spine* 2015; 23: 239-49.
226. Prat NJ, Meyer AD, Ingalls NK, Trichereau J, DuBose JJ, CapAP. Rotational thromboelastometry significantly optimizes transfusion practices for damage control resuscitation in combat casualties. *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 83: 373-80.
227. Fries D, Innerhofer P, Spahn DR. Transfusion approaches and mortality in trauma patients: a narrative review. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43: 759-71.
228. Stein P, Kaserer A, Sprengel K, Wanner GA, Seifert B, Theusinger OM, et al. Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. *Anaesthesia* 2017; 72: 1317-26.
229. Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, Wittmann M, Gruenewald M, Fischer D, et al. Patient blood management is associated with a substantial reduction of red blood cell utilization and safe for patient's outcome: a prospective, multicenter cohort study with a noninferiority design. *Ann Surg* 2016; 264: 203-11.
230. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion* 2017; 57: 1347-58.
231. Leahy MF, Roberts H, Mukhtar SA, Farmer S, Tovey J, Jewlchow V, et al. A pragmatic approach to embedding patient blood management in a tertiary hospital. *Transfusion* 2014; 54: 1133-45.
232. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Füllenbach C, et al. Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2019; 269: 794-804.
233. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53: 79-111.
234. National Blood Authority Australia. PBM guidelines: module 1-6. 2011-2018. Available from <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>.
235. National Blood Authority Australia. National blood management implementation strategy 2017-2021. Better management of patients' blood ... better patient outcomes. 2017. Available from <https://www.blood.gov.au/implementing-pbm>.