

Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Experimentální chirurgie



MUDr. Jaromír Vajter

**Vliv Point-of-care managementu koagulopatie na sílu krevního
koagula a primární dysfunkci štěpu u pacientů po transplantaci
plic**

*Effect of Point-of-Care Management of Coagulopathy on Blood Clot
Strength and Primary Graft Dysfunction in Lung Transplant
Recipients*

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Miroslav Durila, MHA, Ph.D.

Praha, 2024

PROHLÁŠENÍ

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

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

V Praze 8. března 2024

MUDr. Jaromír Vajter

PODĚKOVÁNÍ:

Vážený prof. MUDr. Miroslave Durilo, Ph.D., MHA

dovolte mi, abych Vám touto cestou vyjádřil mé nejhlubší poděkování za Vaše mimořádné úsilí a odborné vedení, které jste mi poskytoval během mého studia v rámci doktorského programu.

Vaše neustálá podpora, trpělivost a hluboké znalosti oboru mi byly nesmírně cenné na každém kroku mé akademické cesty. Vaše schopnost vysvětlit složité koncepty srozumitelně a Vaše vedení, které bylo vždy založeno na respektu a porozumění, byly pro mě zdrojem nejen učení, ale i osobního růstu.

Vážení kolegové,

chtěl bych využít této příležitosti k tomu, abych Vám všem upřímně poděkoval za Vaši podporu, spolupráci a přátelství během mého studia v rámci PhD programu. Vaše povzbuzení, rady a sdílené zkušenosti byly pro mě velkým přínosem a inspirací.

IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM:

VAJTER, Jaromír. Vliv Point-of-care managementu koagulopatie na sílu krevního koagula a primární dysfunkci štěpu u pacientů po transplantaci plic [*Effect of Point of Care Management of Coagulopathy on Blood Clot Strength and Primary Graft Dysfunction in Lung Transplant Recipients*]. Praha, 2024, Počet stran 98, Počet příloh 3. Disertační práce (Ph.D.) Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. Vedoucí závěrečné práce a školitel Durila, Miroslav.

Klíčová slova: transplantace plic, ROTEM, koagulopatie, krvácení, PGD, transfuze, POC, point of care

Key words: lung transplant, ROTEM, coagulopathy, bleeding, PGD, transfusion, POC, point of care

Vliv Point-of-care managementu koagulopatie na sílu krevního koagula a primární dysfunkci štěpu u pacientů po transplantaci plic

Abstrakt v českém jazyce:

Úvod:

Klíčovými faktory negativně ovlivňující funkci štěpu během transplantace plic jsou krvácení, podávání transfuzních přípravků a ischemicko/reperfuční poškození plicního štěpu. Vzhledem k tomu, že tyto všechny atributy představují významné riziko rozvoje primární dysfunkce štěpu, je žádoucí, aby byl k dispozici sofistikovaný anesteziologický přístup, který povede ke snížení krevní ztráty, spotřeby transfuzních přípravků a tím i redukcí incidence primární dysfunkce štěpu (PGD).

Metodika:

Tato prospektivní, randomizovaná studie se věnovala hodnocení 67 pacientů během období od ledna 2018 do června 2020. Porovnali jsme výsledky u pacientů podstupujících transplantaci plic, kteří byli léčeni pomocí point-of-care (POC) přístupu zaměřeného na cílenou diagnostiku a léčbu koagulopatie, kombinované s volumoterapií 5% albuminem, oproti tradičnímu managementu založenému na klinických zkušenostech ve skupině non-POC.

Výsledky:

Ve skupině POC došlo k výraznému poklesu perioperační krevní ztráty a potřeby krevních derivátů. Současně jsme zaznamenali zlepšení funkce plicního štěpu, což se projevilo vyššími hodnotami Horowitzova Indexu. Dále došlo ke zlepšení oběhové stability, vyjádřeno nižší dávkou noradrenalinu. Incidence primární dysfunkce štěpu (PGD) byla v POC skupině nižší ve srovnání s non-POC skupinou.

Závěr:

Implementace cíleného diagnostického a léčebného přístupu k perioperačnímu krvácení a koagulopatii s využitím metody Point-of-Care (POC), doplněná o volumoetapii 5% roztokem albuminu, může účinně omezit spotřebu transfuzních přípravků a přispět ke zlepšení časných výsledků v oblasti transplantace plic, aniž by to negativně ovlivnilo dlouhodobé přežití pacientů.

Klíčová slova: transplantace plic, ROTEM, koagulopatie, krvácení, PGD, transfuze, POC, point of care

Effect of Point-of-Care Management of Coagulopathy on Blood Clot Strength and Primary Graft Dysfunction in Lung Transplant Recipients

Abstract in English:

Introduction:

The key factors negatively affecting the function of the graft during lung transplantation are bleeding, administration of transfusion products, and ischemic/reperfusion injury. Given that all these attributes represent a significant risk for the primary graft dysfunction development. It is desirable to have a sophisticated anesthesiological approach available that will reduce blood loss and consumption of transfusion products, thereby reducing the incidence of primary graft dysfunction (PGD).

Methodology:

This prospective, randomized study evaluated 67 patients from January 2018 to June 2020. We compared the outcomes of patients undergoing lung transplantation who were treated using a point-of-care (POC) approach aimed at targeted diagnosis and treatment of coagulopathy, combined with volumotherapy using 5% albumin, against traditional management based on clinical experience in the non-POC group.

Results:

In the POC group, there was a significant reduction in perioperative blood loss and the need for blood derivatives. Concurrently, we noted an improvement in lung graft function, reflected by higher Horowitz Index values. There was also an improvement in circulatory stability, indicated by lower doses of norepinephrine. The incidence of primary graft dysfunction (PGD) was lower in the POC group compared to the non-POC group.

Conclusion:

The implementation of a targeted diagnostic and treatment approach to perioperative bleeding and coagulopathy using the Point-of-Care (POC) method, supplemented with volumotherapy with 5% albumin solution, can effectively reduce the consumption of transfusion products and contribute to the improvement of early outcomes in the field of lung transplantation without negative impact on long-term patient survival.

Key words: lung transplant, ROTEM, coagulopathy, bleeding, PGD, transfusion, POC, point of care

1	Obsah	
2	Předmluva.....	11
3	Seznam použitých zkratk	12
4	Úvod.....	15
5	Teoretická část – plicní transplantace.....	16
5.1	Předtransplantační problematika.....	16
5.1.1	Načasování, hodnocení a zařazení na čekací listinu k transplantaci plic	16
5.1.2	Rizikové faktory v předtransplantačním období.....	16
5.2	Problematika dětského věku	19
5.3	Chirurgické předtransplantační aspekty	19
5.4	Multiorgánová transplantace.....	20
5.4.1	Bloková transplantace srdce a plic.....	20
5.4.2	Kombinovaná transplantace jater a plic	20
5.5	Onemocnění vedoucí k transplantaci plic.....	20
5.5.1	Obstrukční onemocnění plic.....	20
5.5.2	Onemocnění plicního cévního řečiště	21
5.5.3	Infekční onemocnění.....	22
5.5.4	Restriktivní plicní onemocnění.....	22
5.6	Pořadí na čekací listině k transplantaci plic.....	23
6	Srážení krve	23
6.1	Hemostáza	23
6.2	Koagulační kaskáda	24
7	Viskoelastické metody.....	25
7.1	Rotační tromboelastometrie (ROTEM).....	25
7.1.1	Princip vyšetření	25
7.1.2	ROTEM testy.....	26
7.1.3	Základní ROTEM parametry.....	27
8	Albumin.....	30
8.1	Základní informace	30
8.2	Struktura a funkce albuminu.....	30
8.3	Antioxidační vlastnosti albuminu	31
8.4	Vliv albuminu na glykokalyx	31
8.5	Patologie spojené s porušením glykokalyxu.....	32
9	Intraoperační anesteziologický postup během transplantace plic	33
9.1	Koordinace před indukci anestézie	33
9.2	Indukce anestézie a zajištění pacienta	34

9.3	Mimotělní ECMO podpora při transplantaci plic	34
9.3.1	Přístup k intraoperační ECMO antikoagulaci.....	35
10	Cíl práce a hypotéza	35
11	Metodika.....	36
11.1	Design studie	36
11.2	Chirurgická charakteristika:.....	38
11.3	Diagnostika koagulopatie	39
11.4	Anesteziologický postup	39
11.5	Definice PGD a provedení.....	40
11.6	Tekutinová strategie	41
11.7	Intraoperační ECMO	41
11.8	Statistické hodnocení.....	41
12	Výsledky.....	42
12.1	Výběr a zařazení pacientů.....	42
12.2	Krvácení a spotřeba krevních derivátů	43
12.3	Rozvoj primární dysfunkce štěpu (PGD)	52
12.4	Hodnocení Horowitzova indexu	54
12.5	Dávka noradrenalinu	55
12.6	Sérová hladina albuminu	55
12.7	Doba strávená na umělé plicní ventilaci, délka hospitalizace a jednoleté přežití	56
13	Diskuse	57
13.1	Krvácení a management koagulopatie.....	57
13.2	Primární dysfunkce štěpu (PGD).....	58
13.3	Intravaskulární objemová náhrada 5 % albuminem	59
13.4	Funkce plicního štěpu.....	60
14	Limity studie	61
15	Klinické využití.....	62
16	Závěr.....	62
17	Seznam použité literatury	64
18	Seznam publikací, které jsou podkladem pro disertační práci	69
18.1	Původní práce v odborných časopisech.....	69
18.2	Abstrakty	69
19	Seznam příloh	70

2 Předmluva

Transplantace plic představuje komplexní chirurgický zákrok, jenž vyžaduje vysokou míru spolupráce mezi celým léčebným týmem. Anesteziolog hraje klíčovou roli, jelikož se stará o pacienta od jeho příjezdu na operační sál až do momentu, kdy je předán do péče chirurgického či plicního týmu.

V perioperačním období je nezbytné zajistit hemostázu a udržet oběhovou stabilitu, což jsou v kontextu transplantace plic kritické faktory. Tyto parametry jsou často narušené a vyžadují pečlivou pozornost. Díky pokrokům v medicíně máme k dispozici sofistikované diagnostické a terapeutické metody, které nám umožňují efektivně zasahovat přímo u lůžka pacienta tzv. point-of-care (POC).

Jednou z hlavních výzev transplantace plic je kontrola krvácení a oběhové nestability, které mohou výrazně zvyšovat riziko mortality a morbiditu, stejně jako prodloužit dobu strávenou na umělé plicní ventilaci.

Cílem této práce je prozkoumat potenciál viskoelastických point-of-care metod v rámci cílené diagnostiky a terapie poruch krevního srážení v souvislosti s podáváním intravaskulárních objemových náhrad. Zvláště se zaměříme na to, jak point-of-care management ovlivňuje funkčnost plicního štěpu po transplantaci, zejména v případě primární dysfunkce štěpu (PGD).

3 Seznam použitých zkratk

ABP	arterial blood pressure (invazivně měřený arteriální tlak)
A10	amplitude at 10 min (amplituda v desáté minutě)
APPT	activated partial thromboplastin time (aktivovaný parciální trombinový čas)
ARDS	acute respiratory distress syndrome (syndrom dechové tísně)
BMI	body mass index
BODE	body mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity index
BTT	bridge to transplant (most k transplantaci)
CA	celková anestézie
CAS	lung composite allocation score
CI	confidence interval; cardiac index (srdeční index v jednotkách l/min/m ²)
CLAD	chronic lung allograft disease (chronické dysfunkce štěpu)
CFT	clot formation time (čas začátku tvorby koagula)
CF	cystická fibróza
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronická obstrukční plicní nemoc)
CVP	central venous pressure (centrální žilní tlak)
CT	clotting time (srážecí čas)
DBD	donation after brainstem death (dárce se smrtí mozku)
DCD	donation after circulatory death (dárce s nebijícím srdcem)
DLCO	difuzní kapacita plic
DOAC	direct oral anticoagulants (přímá perorální antikoagulancia)
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation (mimotělní membránová oxygenace)
ECLS	extracorporeal life support (mimotělní orgánová podpora)
EFLK	ejekční frakce levé komory
F	koagulační faktor
FFP	fresh frozen plasma (čerstvě zmražená plazma)
GER	gastroezofageální reflux
GAG	glykosaminoglykan
HLA	human leukocyte antigen
HSA	human serum albumin (lidský sérový albumin)

ICHS	ischemická choroba srdeční
ILD	interstitial lung disease (intersticiální plicní onemocnění)
IQR	interquartile range
ISHLT	International Heart and Lung Society
IU	international unit (mezinárodní jednotka)
LAM	lymfangioleiomyomatóza
LAS	lung allocation score
LUMINEX	platforma používaná pro kvantitativní analýzu proteinů a RNA
LUTx	lung transplant (transplantace plic)
MCF	maximum clot firmness (maximální síla koagula)
ML	maximum lysis (maximální lýza)
mRAP	mean right atrial pressure (střední tlak v pravé síni)
NYHA	New York Heart Association
PAH	pulmonary arterial hypertension (plicní arteriální hypertenze)
PAP	pulmonary arterial pressure (tlak v arteria pulmonalis)
PaCO ₂	parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi
PaO ₂	parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
PCC	prothrombin complex concentrate (koncentrát srážecích faktorů)
PEEP	positive end-expiratory pressure (přetlak na konci výdechu)
PGD	primary graft dysfunction (primární dysfunkce štěpu)
PH	plicní hypertenze
PLT	trombocyty
POC	point-of-care
PVOD	plicní veno-okluzivní onemocnění
RBC	red blood cells (červené krvinky)
ROS	reactive oxygen species (reaktivní kyslíkový radikál)
ROTEM	rotational thromboelastometry (rotační tromboelastometrie)
S1P	sphingosin-1-fosfát
TEE	transesophageal echocardiography (jícnová echokardiografie)
TF	tissue factor (tkáňový faktor)

UFH	unfractionated heparin (nefrakcionovaný heparin)
VHB	virová hepatitida B
vWf	Von Willebrandův faktor
6MWD	šestimínutový test chůze

4 Úvod

Transplantace plic je v současné době považována za jedinou definitivní léčbu pro pacienty trpící vážnými chronickými a ireverzibilními plicními onemocněními, pro něž byly již vyčerpány všechny dostupné konzervativní léčebné možnosti¹. Indikováni k tomuto zákroku jsou především pacienti s diagnózami jako intersticiální plicní onemocnění (ILD), chronická obstrukční plicní nemoc (COPD), cystická fibróza (CF), plicní arteriální hypertenze (PAH), lymfangiomiomyomatóza (LAM) a některé vzácnější diagnózy¹.

Historie transplantací plic sahá až do roku 1963, avšak první úspěšná transplantace byla realizována až o dvacet let později, v roce 1983^{2,3}. Od 90. let minulého století došlo k výraznému rozvoji v této oblasti, především díky pokrokům v imunosupresní terapii, chirurgii, technikách uchovávání orgánů a anesteziologických postupech, což přineslo značné zlepšení jak v kvantitě, tak i kvalitě provedených transplantací. Aktuálně se po celém světě realizuje přibližně 4000 transplantací plic každý rok.

Zpočátku byli k transplantacím vybíráni pacienti s relativně příznivým zdravotním stavem, nicméně s časem se indikace rozšířily i na pacienty s výrazně vyšším rizikem. To si vyžádalo multidisciplinární přístup a často i použití kardiopulmonálního bypassu během operace. Nicméně, vzhledem k vysokému riziku spojenému s používáním této metody, v současné době preferujeme méně invazivní postupy, jako je extrakorporální membránová oxygenace (ECMO)^{4,5}.

Anesteziologická péče je zásadní během celého perioperačního období, přičemž anesteziolog má klíčovou úlohu nejen v oblasti celkové anestezie, ale také v managementu krvácivých komplikací a hemostázy. V této souvislosti hrají zásadní roli tzv. point-of-care (POC) metody, jako je rotační tromboelastometrie (ROTEM), které umožňují rychlou diagnostiku a efektivní reakci na poruchy krevního srážení přímo na operačním sále. Přístup anesteziologa k volbě tekutin a managementu objemové terapie je rovněž klíčový pro úspěšnou stabilizaci pacienta a minimalizaci rizika rozvoje primární dysfunkce štěpu (PGD) po transplantaci. Cílem moderní anesteziologické péče je tedy nejen zvládnout krvácení, ale i snížit incidenci raných komplikací po transplantaci, zejména PGD.

5 Teoretická část – plicní transplantace

5.1 Předtransplantační problematika

5.1.1 Načasování, hodnocení a zařazení na čekací listinu k transplantaci plic

Proces indikace k transplantaci plic je komplexní a vyžaduje časné a proaktivní přistupování. Ideálně by pacienti měli být odesláni do specializovaného centra pro transplantace plic předtím, než dosáhnou kritérií pro aktivní umístění na transplantační čekací listinu. Tímto přístupem získáme drahocenný čas k důkladnému seznámení potenciálních kandidátů na transplantaci (LUTx) s přínosy i riziky spojenými s tímto zákrokem¹.

Včasné odeslání do transplantačního centra dává kandidátům možnost překonat překážky, které by mohly ohrozit úspěšné provedení transplantace, jako je například obezita, podvýživa, omezený rehabilitační potenciál nebo nedostatečná sociální podpora. Před zařazením na čekací listinu je zásadní provést důkladné lékařské vyšetření pacienta a posoudit jeho celkový zdravotní stav. To zahrnuje vyhodnocení závažnosti plicního onemocnění, anatomických poměrů, nutričního stavu, rehabilitačního potenciálu, komorbidit a psychosociálních faktorů, jelikož všechny tyto faktory mohou výrazně ovlivnit výsledky transplantace, včetně míry mortality a morbidit¹.

V situacích, kdy dojde k extrémně rychlému zhoršení plicních funkcí, může být v některých případech jako přechodné řešení do doby transplantace (bridge to transplant - BTT) zvažována mimotělní podpora orgánů (ECLS)¹.

5.1.2 Rizikové faktory v předtransplantačním období

Podceňování rizik může mít negativní dopad na úspěšnost celého transplantačního programu. Je zásadní nejen hodnotit jednotlivá rizika, ale také brát v úvahu jejich vzájemné působení a kumulaci.

5.1.2.1 Věk

Horní věková hranice pro provedení transplantace plic (LUTx) je předmětem debat. V současnosti není věk považován za absolutní kontraindikaci pro LUTx. Nicméně, literatura naznačuje, že věk nad 70 let je asociován s nižšími fyziologickými rezervami, což může vést k vyššímu riziku komplikací^{1,6}.

5.1.2.2 Maligní onemocnění

Screening na maligní onemocnění, odpovídající věku pacienta, je nezbytnou součástí každého předtransplantačního vyšetření. V případě, že pacient v minulosti prodělal maligní onemocnění,

je nutné důkladně ověřit absence reziduálního nebo metastatického postižení. Jakákoli malignita s vysokým rizikem recidivy je považována za absolutní kontraindikaci pro transplantaci plic (LUTx). Je důležité posoudit potenciální riziko recidivy nebo progresu onemocnění, jež může být zvýšené v důsledku imunosupresivní terapie.

5.1.2.3 Renální funkce

Bylo prokázáno, že kandidáti na LUTx s hodnotou glomerulární filtrace nižší než 60 ml/min/1,73 m² podle CKD-EPI v okamžiku zařazení na čekací listinu, zejména ti, kteří jsou starší 45 let, čelí zvýšenému riziku. Udržení fyziologické funkce ledvin je zásadní, obzvláště během intraoperačního období, kdy může dojít k hypotenzi a hypoperfuzi. V pooperačním období může být ledvinná funkce dále ohrožena v důsledku používání nefrotoxických imunosupresiv, jako jsou inhibitory kalcineurinu (např. Tacrolimus)¹.

5.1.2.4 Onemocnění koronárních tepen

Kandidáti LUTx často vykazují vyšší prevalenci ischemické choroby srdeční (ICHS). Proto je kardiologické vyšetření klíčovým prvkem hodnocení před zařazením na čekací listinu. Podle aktuálních studií mohou kandidáti s mírnou až středně těžkou ICHS, nebo ti, kteří prošli revaskularizačním zákrokem, nést podobné riziko jako kandidáti bez přítomnosti ICHS. Pacienti s vyšším kardiálním rizikem jsou obvykle zvažováni pro jednostrannou transplantaci plic¹.

5.1.2.5 Onemocnění periferních cév

Jedná se o rizikový faktor, který může být limitujícím v rámci rehabilitačního potenciálu. Může představovat i komplikaci v rámci nutnosti extracorporeal life support (ECLS) z periferního přístupu¹.

5.1.2.6 Srdeční insuficience

Existuje shoda v tom, že pacienti s nízkou ejekční frakcí levé komory (EFLK) obvykle nejsou vhodnými kandidáty pro transplantaci plic. Nicméně, výjimku představují pacienti s dysfunkcí pravé komory spojenou s těžkou plicní hypertenzí, pro které může být LUTx považována za určitý druh léčebné strategie¹.

5.1.2.7 Onemocnění pojivové tkáně

Několik studií ukázalo, že pečlivě vybraní pacienti s onemocněním pojivové tkáně nemají významné rozdíly v přežívání nebo funkci štěpu ve srovnání s pacienty, kteří podstoupili transplantaci plic z jiných důvodů. Je však důležité zdůraznit nutnost multidisciplinárního hodnocení ve spolupráci s revmatology¹.

5.1.2.8 *Poruchy gastrointestinální motility, gastroesofageální reflux (GER)*

Gastroezofageální reflux (GER) je asociován se zvýšeným rizikem akutní rejekce, infekčních komplikací a chronické dysfunkce štěpu (CLAD). Onemocnění charakterizovaná GER a poruchami motility jícnu, jako jsou sklerodermie nebo jiné poruchy pojivové tkáně, mohou zvyšovat riziko mikro- nebo makroaspirace. V případě transplantace u těchto pacientů by se měly zákroky provádět ve specializovaných, expertních centrech¹.

5.1.2.9 *Hematologické onemocnění*

Nejčastěji se v klinické praxi setkáváme s trombocytopeniemi, trombocytopenií, leukopenií nebo anémií. Všechny tyto stavy mohou v perioperačním období představovat významné riziko, zejména co se týče krvácení nebo infekčních komplikací. Pacienti trpící krvácivými diatézami, trombofiliemi nebo dysfunkcí kostní dřeně jsou podrobováni transplantaci pouze po pečlivém výběru a zhodnocení jejich stavu¹.

5.1.2.10 *Tělesná hmotnost, Body Mass Index (BMI)*

Obezita je známým prediktorem zvýšené morbidity a mortality. Z tohoto důvodu je obvykle obezita s BMI vyšším než 35 považována za kontraindikaci k transplantaci plic. Pacienti s BMI menším nebo rovným 30 jsou obvykle bez problémů zařazováni na transplantační čekací listinu. Kandidáti s BMI v rozmezí 30–34,9 jsou motivováni k úpravě své váhy, přičemž je kladen důraz na zachování svalové hmoty. Naproti tomu u pacientů s cystickou fibrózou (CF) často vidíme extrémně nízké hodnoty BMI pod 17. Je důležité podotknout, že BMI nemusí vždy přesně odrážet skutečné složení těla¹.

5.1.2.11 *Předoperační i pooperační hypoalbuminémie*

Hypoalbuminémie <35 g/l je nezávislým prediktorem pre- i pooperační morbidity a mortality. Včetně pacientů vyžadujících ECLS v předtransplantačním období¹.

5.1.2.12 *Funkční rezervy, křehkost a rehabilitační potenciál*

Křehkost je definována jako snížení zdravotního potenciálu souvisejícího s věkem, což zahrnuje pokles fyzické kondice, odolnosti a adaptability na různé stresory, které jsou při transplantaci plic časté. Vzhledem k závažnosti plicního onemocnění je proto velmi vhodné připravit tělo na různorodé stresové situace procesem známým jako prehabilitace^{1,7}.

5.1.2.13 *Human Leucocyte Antigen (HLA)*

Zvýšené HLA specifické protilátky detekované v periferní krvi mohou ztěžovat nalezení kompatibilního dárce¹.

5.1.2.14 *Infekční rizika*

Pokroky v diagnostice, monitoraci a léčebných metodách přinášejí lepší výsledky u transplantací plic i u pacientů, kteří jsou kolonizováni multirezistentními bakteriálními kmeny, zejména u pacientů trpících cystickou fibrózou (CF). Non-tuberkulozní mykobakterie, kvůli své vysoké rezistenci k léčbě a sklonu k častým relapsům, jsou považovány za významný rizikový faktor spojený s rozvojem chronické dysfunkce štěpu (CLAD)^{1,8}. Infekce způsobené neaspergilovými plísněmi mohou mít v období po transplantaci plic fatální následky. Specifickou oblastí jsou infekce komplexem *Burkholderia cepacia*, přičemž nejčastějšími genotypy jsou *B. cenocepacia* a *B. multivorans*. Většina transplantačních center považuje infekce těmito bakteriemi za absolutní kontraindikaci k LUTx. Naopak, přítomnost viru lidské imunodeficience (HIV) není považována za absolutní kontraindikaci k LUTx, avšak vyžaduje důkladné monitorování a antiretrovirovou terapii¹. U pacientů trpících virovou hepatitidou B a C jsou k dispozici bezpečné antivirové léky pro profylaxi a léčbu jak v období před transplantací, tak i po ní. Hepatitida B (VHB), pokud není spojena s jaterním poškozením, není považována za kontraindikaci k LUTx¹.

5.1.2.15 *Psychosociální rizikové faktory*

Psychosociální hodnocení kandidátů k transplantaci plic LUTx zahrnuje posouzení psychologického stavu, neuropsychiatrických funkcí, sociálního zázemí, zneužívání návykových látek, a rovněž celkového porozumění a znalosti transplantační problematiky z perspektivy pacienta. Mezi absolutní kontraindikace pro LUTx z psychosociálního hlediska patří nedodržování léčebných pokynů (non-compliance), výrazný kognitivní deficit a zneužívání návykových látek, včetně tabáku¹.

5.2 *Problematika dětského věku*

Pediatrický pacient obvykle stráví na čekací listině delší dobu než dospělí kvůli menší dostupnosti vhodného dárce orgánu. U dětí mladších než 2 roky je možné zvážit transplantaci i od dárce s odlišnou krevní skupinou AB0. Nejčastější indikací k LUTx u dětí je cystická fibróza (CF), ale často se setkáváme i s případy idiopatické plicní arteriální hypertenze (iPAH)¹.

5.3 *Chirurgické předtransplantační aspekty*

Jakékoli plicní chirurgické výkony nebo rekurentní pneumotorax vedou k významnému riziku intrapleurálních srůstů. Tyto strukturální změny jsou rizikovým faktorem krvácení během samotného operačního výkonu¹. Intrapleurální srůsty a riziko krvácení jsou důležité i pro

anesteziologa. Jejich přítomnost vede k úpravě dávek antikoagulace při využití intraoperační ECLS⁹.

5.4 Multiorgánová transplantace

5.4.1 Blokovaná transplantace srdce a plic

Primární indikací k transplantaci srdce a plic jsou nejčastěji těžká sekundární nebo primární plicní hypertenze a vrozené srdeční vady.

5.4.2 Kombinovaná transplantace jater a plic

Transplantace plic a jater je terapeutickou možností pro pokročilá plicní onemocnění spojená s cirhózou (např. CF, deficit alfa-1 antitrypsinu) a konečné stádium onemocnění jater s plicním postižením.

5.5 Onemocnění vedoucí k transplantaci plic

Choroby vedoucí k refrakternímu respiračnímu selhání, které mohou být indikovány k transplantaci plic, lze rozdělit na tři skupiny podle převažujícího typu plicního postižení.

5.5.1 Obstrukční onemocnění plic

Obstrukční onemocnění plic zahrnují různé typy patologií. Na prvním místě chronická obstrukční plicní nemoc (COPD), následována plicními onemocněními spojenými s deficitem α 1-antitrypsinu, lyfngioleiomyomatózou (LAM), sarkoidózou a bronchiektáziemi spojenými s ciliární dyskinezií¹⁰.

5.5.1.1 COPD

Chronická obstrukční plicní nemoc je celosvětově nejčastější indikací pro transplantaci plic a tvoří více než jednu třetinu všech plicních transplantací. Mezi klíčové faktory, které se zohledňují při určování vhodnosti kandidátů k LUTx z důvodu COPD, patří indikátory zhoršujícího se funkčního stavu a výsledky spirometrie, jak je uvedeno v tabulce č.1.

Tabulka č.1

Reference do specializovaného LUTx centra
• <i>Progresivní zhoršování onemocnění i přes adekvátní léčbu</i>
• <i>BODE index 5-6</i>
• <i>PaCO₂ >50 mmHg nebo PaO₂ < 60 mmHg</i>
• <i>FEV1 <15-20% predikované hodnoty</i>
Indikace k zařazení na WL
• <i>BODE index ≥ 7</i>
• <i>FEV1 <15-20% predikované hodnoty</i>
• <i>Více než 3 exacerbace během posledního roku</i>
• <i>Jedno těžké hyperkapnické respirační selhání</i>
• <i>Středně těžká až těžká plicní arteriální hypertenze</i>

COPD – chronická obstrukční choroba bronchopulmonální, BODE – body mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity index, PaCO₂ – parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi, PaO₂ – parciální tlak kyslíku v arteriální krvi, FEV1 – usilovně vydechnutý objem za první sekundu, PH – plicní hypertenze

5.5.2 Onemocnění plicního cévního řečiště

Tato skupina zahrnuje idiopatickou neboli primární plicní arteriální hypertenzi, Eisenmengerův syndrom, chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi a veno-okluzivní plicní onemocnění. Transplantace je obvykle indikována v případech, kdy onemocnění nereaguje na maximální dostupnou léčbu. Pacienti s těžkou plicní arteriální hypertenzí a ireverzibilním srdečním selháním jsou často indikováni ke kombinované transplantaci srdce a plic¹⁰. Reference do specializovaného centra a kritéria pro zařazení na WL k transplantaci plic jsou shrnuty v tabulce č. 2.

Tabulka č.2

Reference do specializované LUTx centra
• <i>NYHA III – IV třídy i přes adekvátní léčbu</i>
• <i>Rychle progredující zhoršení stavu</i>
• <i>Intravenózní léčba PAH</i>
• <i>Známé nebo suspektní PVOVD nebo plicní kapilární hemangiomatóza</i>
Indikace k zařazení na WL
• <i>Přetrvávající NYHA II – IV třídy i přes 3 měsíce trvající kombinovanou terapii včetně prostanoidů</i>
• <i>CI <2 l/min/m²</i>
• <i>mRAP > 15mmHg</i>
• <i>6MWD <350m</i>
• <i>Přítomnost hemoptýzy, perikardiálního výpotku nebo progresivní zhoršování insuficience pravé komory</i>

NYHA – New York Heart Association, PAH – Plicní arteriální hypertenze, PVOVD – plicní veno-okluzivní onemocnění, CI – srdeční index v jednotkách l/min/m², mRAP – střední tlak v pravé síni, 6MWD – šestiminutový test chůze

5.5.3 Infekční onemocnění

Do této skupiny onemocnění indikovaných k LUTx řadíme cystickou fibrózu (CF) a imunodeficitu charakteru IgG deficiencie¹⁰. V poslední době se počet pacientů s cystickou fibrózou zařazených na čekací listinu k LUTx výrazně snížil díky pokrokům v genové terapii, zejména díky přípravku Kafrio. Tento lék je efektivní zejména u pacientů s alespoň jednou mutací F508del v genu CFTR, který kóduje transmembránový regulátor vodivosti. Reference do specializovaného centra a kritéria pro zařazení na WL k transplantaci plic pro CF jsou shrnuty v tabulce č.3.

Tabulka č.3

Reference do specializované LUTx centra
<ul style="list-style-type: none">• <i>FEV1 ≤30 %</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Rychlá progresse v poklesu FEV1 i přes optimální terapii</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>6MWD <400 m</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>PH</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Vyšší frekvence výskytu epizod respiračního selhání vyžadujících NIV, zhoršující se antibiotická rezistence, recidivující pneumotorax, horšící se stav výživy, hemoptýza i přes embolizační intervenci</i>
Indikace k zařazení na WL
<ul style="list-style-type: none">• <i>Chronické respirační selhání s PaO2 <60 mmHg a hyperkapnií > 50 mmHg</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Dlouhodobá NIV podpora</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Přítomnost PH</i>

FEV1 – usilovně vydechnutý objem za první sekundu, PH – plicní hypertenze, NIV – neinvazivní ventilace, PaCO2 – parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi, PaO2 – parciální tlak kyslíku v arteriální krvi, 6MWD – šestiminutový test chůze, WL – čekací listina

5.5.4 Restriktivní plicní onemocnění

Mezi restriktivní plicní onemocnění, která mohou být indikována k transplantaci plic, patří intersticiální plicní fibróza (IPF), eosinofilní granulomatóza, sarkoidóza, sklerodermie a Bronchiolitis obliterans syndrom (BOS), který se může rozvinout po transplantaci plic. Do této skupiny můžeme zařadit i primární dysfunkci štěpu (PGD) po LUTx¹⁰. Reference do specializovaného centra a kritéria pro zařazení na WL k transplantaci plic pro CF jsou shrnuty v tabulce č.4.

Tabulka č.4

Reference do specializovaného centra LUTx
• Prokázaná specifická či nespécifická intersticiální pneumonie
• FVC <40% predikované hodnoty
• Dušnost a limitace běžných činností
• Nutnost kyslíkové terapie
Indikace k zařazení na WL
• $\geq 10\%$ pokles FVC nebo $\geq 15\%$ pokles DLCO při 6měsíčním sledování
• SpO ₂ <88 %
• 6MWD <250 m
• pokles o 50 m při 6MWD za posledních 6 měsíců
• PH
• Nutnost hospitalizace pro respirační selhání, pneumotorax či akutní exacerbaci

FVC – usilovná vitální kapacita, DLCO – difuzní kapacita plic, SpO₂ – saturace kyslíku v periferní krvi, 6MWD – šestiminutový test chůze, PH – plicní hypertenze

5.6 Pořadí na čekací listině k transplantaci plic

Pořadí pacientů na čekací listině pro transplantaci plic je určeno pomocí Lung Allocation Score (LAS) a novějšího Lung Composite Allocation Score (CAS). Tyto hodnotící systémy přiřazují pacientům číselné skóre, které určuje jejich prioritu na čekací listině, zohledňují statistickou pravděpodobnost přežití pacienta bez transplantace v následujícím roce a očekávanou délku života po transplantaci. V rámci systému LAS se hodnotí mnoho faktorů, jako jsou diagnóza, věk, BMI, existence souvisejících onemocnění, plicní hypertenze (PH), laboratorní ukazatele a další¹⁰.

6 Srážení krve

Hemostáza je přirozený proces, který zabraňuje krvácení v případě poranění. Naproti tomu trombóza často souvisí s patologickými stavy a vede k nechtěné tvorbě krevních sraženin tzv. trombů v lumen cév. Tyto tromby pak mohou vést k částečnému nebo úplnému uzávěru cév a jsou podkladem patologických stavů jako např. arteriální embolie nebo žilní tromboembolie.

6.1 Hemostáza

Pokud dojde k poškození endoteliální výstelky cévní stěny, buňky endotelu zastaví produkci inhibitorů koagulace a agregace. Místo toho začnou vylučovat Von Willebrandův faktor (vWf), který iniciuje vlastní proces srážení. Hemostáza se skládá ze tří hlavních kroků 1) vazokonstrikce, 2) vytvoření destičkového trombu a 3) tvorby fibrinové zátky. Tato série procesů je nezbytná pro utěsnění poranění cévní stěny a k jejímu následnému hojení a reparaci. Hemokoagulace se skládá z kaskády dějů, kterých se účastní celá řada srážecích faktorů. Za fyziologických podmínek, kdy nedochází k poranění endotelu cév, je krevnímu srážení bráněno

produkcí prostacyklinu, sekrecí aktivátoru plazminogenu, přítomností proteoglykanů s heparinem na povrchu a aktivací proteinu C.

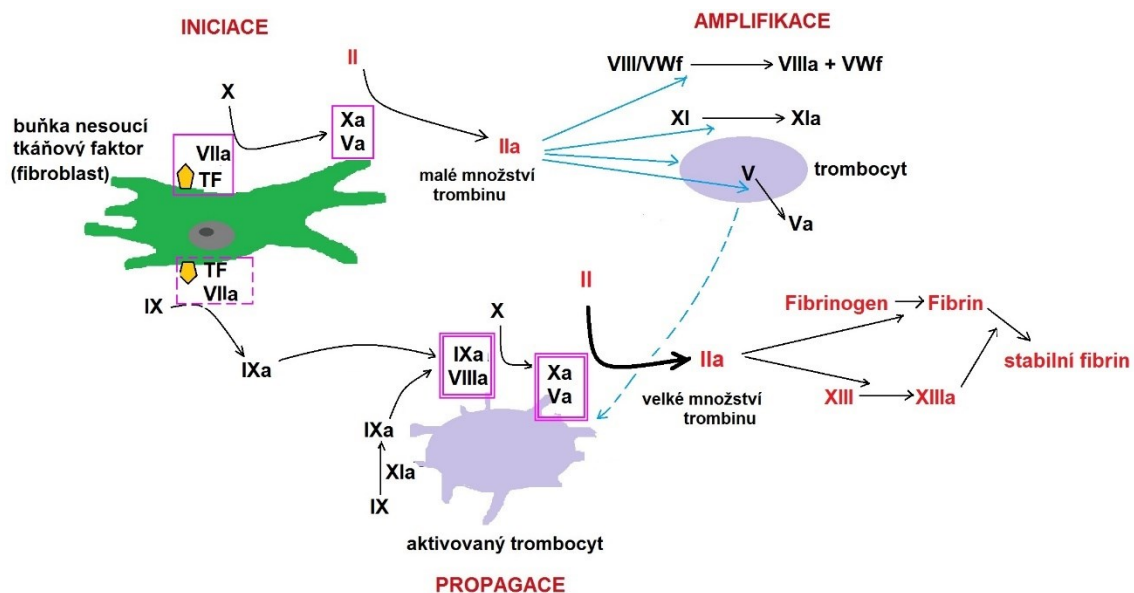
6.2 Koagulační kaskáda

Klasické, léta zažité pojetí koagulační kaskády se skládá z vnitřní, vnější a společné cesty. Nicméně během poslední doby se chápání koagulační kaskády posunulo a nadále se zlepšuje. Moderní pojetí koagulační kaskády rozlišuje fáze 1) iniciace, 2) amplifikace, 3) propagace.

Iniciační fáze začíná expozicí tkáňového faktoru (TF), přítomného v subendoteliálních buňkách, který přijde do kontaktu s proudící krví během poranění cévy. TF se váže s faktorem VIIa (FVIIa) a štěpí FIX a FX za vzniku aktivovaného FIXa a FXa. Přípona „a“ znamená aktivovanou formu jednotlivých faktorů. FXa usnadňuje konverzi FII (protrombinu) na FIIa (trombin). Výsledkem iniciační fáze je tvorba „malého“ množství trombinu.

Následuje amplifikační fáze, ve které malé množství vzniklého trombinu vede na povrchu trombocytů k aktivaci FV, FXI, FVIII. Proces postupuje do propagační fáze, kde dochází k tvorbě „velkého“ množství trombinu, který je schopný proměnit fibrinogen na fibrin a FXIII na FXIIIa. Proces vede ke tvorbě pevného koagula. Graficky znázorněná koagulační kaskáda je k dispozici na obrázku č. 0¹¹

Obrázek č. 0 Koagulační kaskáda



7 Viskoelastické metody

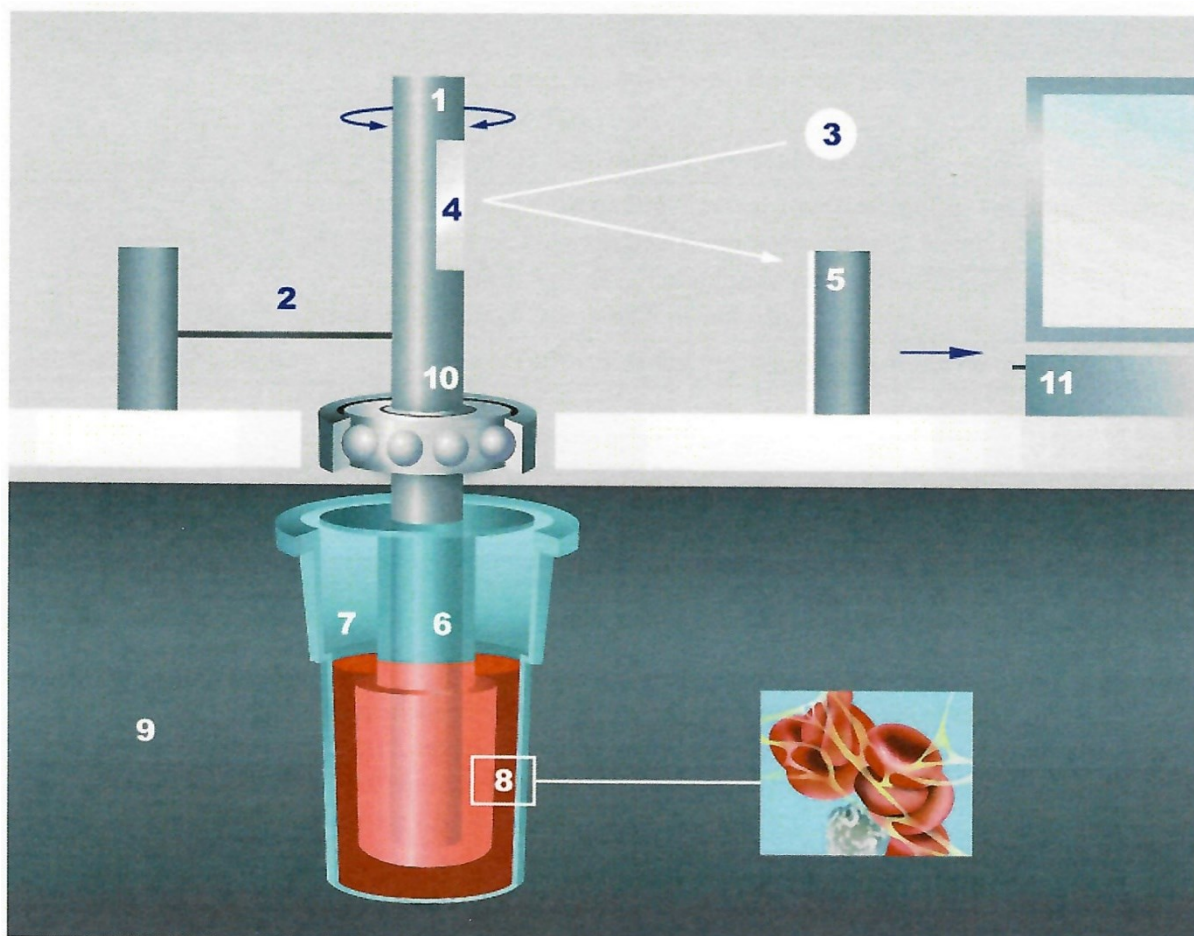
7.1 Rotační tromboelastometrie (ROTEM)

Rotační tromboelastometrie (ROTEM) je point-of-care metoda, umožňující zkoumat viskoelastické změny při srážení plné krve. Rychlý a přesný management koagulopatie a krvácení řízený dle ROTEM se stal nezbytným konceptem využívaným v celé řadě medicínských oborů. Ukazuje se, že tzv. ROTEM-guided management vede k redukci krvácivých komplikací, spotřeby krevních derivátů a v neposlední řadě i k redukci finančních nákladů na hospitalizaci pacienta. Důležité je podotknout, že standardní laboratorní vyšetření koagulačních parametrů trvá 30 až 90 minut, zatím co ROTEM vyšetření je mnohem specifitější a trvá podstatně kratší dobu. Za 5-10 minut jsme schopni analyzovat poruchu a cíleně ji léčit.

7.1.1 Princip vyšetření

K vyšetření je nutné malé množství nesrážlivé krve (300 μ L), které je pipetou přidáno do malé kyvety (pevně umístěné v přístroji) (obrázek č.1). Krev je vyšetřována při teplotě 37°C. Po přidání aktivátorů (CaCl_2 , tkáňový faktor, aprotinin, ellagicová kyselina, tranexamová kyselina, polybren), které iniciují hemokoagulaci, je krev vystavena oscilujícímu „pinu“ ponořenému do krevního vzorku v rozmezí 4,75 stupně, čímž se míchá krev s činidlem. Viskoelastické síly, které vznikají při srážení krve, jsou během vyšetření detekovány a zaznamenávány v grafické podobě (obrázek č.2). Na základě grafického zobrazení, můžeme velmi rychle zobrazit jednotlivé fáze hemokoagulace. Od iniciace a propagace tvorby koagula, přes sílu koagula, až po případné rozpuštění koagula tzv. fibrinolýzu.

Obrázek č.1: Princip tromboelastometrie systémem ROTEM



- | | | | |
|---|--------------------------|----|---------------------------------------|
| 1 | Osa (4,75°) | 7 | Kyveta kazety naplněná krví |
| 2 | Pružina | 8 | Fibrinová vlákna a agregát trombocytů |
| 3 | Zdroj světla/dioda | 9 | Vyhřívaná kazeta |
| 4 | Zrcadlo | 10 | Kuličková ložiska |
| 5 | Senzor citlivý na světlo | 11 | Zpracování údajů |
| 6 | Kolík | | |

7.1.2 ROTEM testy

V rámci ROTEM vyšetření rozlišujeme celou řadu parametrů a jednotlivých vyšetření.

7.1.2.1 EXTEM

Použití tkáňového faktoru jako reagentia umožňuje posoudit vnější cestu koagulační kaskády. Parametr CT (clotting time) představuje iniciační fázi tvorby koagula. Sílu koagula (MCF-maximum clot firmness) primárně ovlivňují hladina fibrinogenu, počet trombocytů (PLT) a FXIII. Abnormální hodnoty těchto parametrů mohou signalizovat nedostatek faktorů vnější cesty koagulace a mohou také odrážet vliv antagonistů vitamínu K, jako je warfarin, nebo účinky přímých perorálních antikoagulancií (DOAC) či jiných patologií koagulačních faktorů.

7.1.2.2 FIBTEM

Po přidání cytochalasinu D, který inhibuje funkci destičkových myktofilament a tím brání agregaci samotných trombocytů, je možné sledovat specifické účinky na koagulační proces. Test FIBTEM je pak považován za optimální způsob hodnocení aktivity fibrinogenu, jelikož velmi dobře koreluje s kvantitativním stanovením hladiny fibrinogenu v laboratoři pomocí Claussovy metody. Navíc FIBTEM obvykle identifikuje fibrinolýzu dříve, než to dokážou testy sledující vnitřní a vnější cesty hemokoagulace.

7.1.2.3 INTEM

Negativně nabitý povrch reagensů, jako jsou kaolín a kyselina ellagová, aktivuje v testu INTEM vnitřní cestu koagulační kaskády. Poskytuje informace o vnitřní cestě srážení plné krve. Test lze také využít k diagnostice hemofilii či přítomnosti heparinu.

7.1.2.4 APTM

Přidání inhibitoru plasminu – aprotininu se používá k posouzení a potvrzení, zda je pokles amplitudy krevního koagula způsoben fibrinolýzou. Porovnává se s testem EXTEM.

7.1.2.5 HEPTM

HEPTM test je používán u pacientů, kde byl použit nefrakcionovaný heparin (UFH). Test INTEM je velmi citlivý k heparinu (CT parametr u heparinizovaného pacienta je prodloužený), naproti tomu je v testu HEPTM použita heparináza, která účinek heparinu inhibuje (U heparinizovaného pacienta se CT v testu HEPTM vrací do normy).

Tabulka č. 1: přehled testů ROTEM

Test	Zkoumaná část koagulační kaskády	Použitá reagentie
INTEM	Vnitřní koagulační cesta: FXII, FXI, FIX, FVIII, FX, FII, FI, fibrin, krevní destičky, fibrinolýza	ellagová kyselina,
EXTEM	Vnější koagulační cesta: FVII, FX, FV, FII, FI, fibrin, krevní destičky, fibrinolýza	tkáňový faktor
FIBTEM	Podíl fibrinogenu na krevním srážení po inaktivaci krevních destiček	CaCl ₂ , Cytochalasin D
APTEM	Inhibice fibrinolýzy, ve srovnání s EXTEM může detekovat hyperfibrinolýzu	CaCl ₂ , inhibitor fibrinolýzy, aprotinin a kyselina tranexamová
HEPTM	Inaktivace heparinu u heparinizovaných pacientů	CaCl ₂ , heparináza

F – koagulační faktor; heparináza I je enzym, který specificky degraduje heparin tím, že katalyzuje štěpení sacharidových vazeb nacházejících se v molekule heparinu.

7.1.3 Základní ROTEM parametry

7.1.3.1 Clotting time (CT)

Definice: Parametr CT je doba od spuštění testu, počínaje přidáním aktivátoru, do doby, kdy je dosaženo amplitudy 2 mm

Popis: CT popisuje, jak rychle dochází k tvorbě fibrinu. Tento parametr je analogický s dobou srážení při standardním koagulačním vyšetření. Jedná se o hodnocení srážení plné krve, ne plazmy.

Hlavní ovlivňující faktory: hladina koagulačních faktorů, heparin (citlivost je závislá na konkrétním testu)

Klinické využití: Parametr CT usnadňuje rozhodování o substituci koagulačních faktorů (EXTEM) nebo o zvrácení antikoagulačního efektu heparinu (INTEM versus HEPTM).

7.1.3.2 *Clot formation time (CFT)*

Definice: Poté, co dojde ke vzniku koagula, je měřen parametr CFT. Jedná se o čas od iniciace srážení do detekce tvorby koagula o velikosti 20 mm.

Klinické využití: Tento parametr vypovídá o kinetice srážení, polymerizaci fibrinu a stabilizaci koagula pomocí trombocytů, fibrinogenu a FXIII.

7.1.3.3 *Maximum clot firmness (MCF)*

Definice: MCF je měřítkem pevnosti sraženiny, a tudíž síly sraženiny. Jde o maximální amplitudu, která je dosažena před rozpuštěním koagula fibrinolýzou.

Hlavní ovlivňující faktory: trombocyty, fibrinogen (koncentrace a schopnost polymerizace), FXIII a přítomnost fibrinolýzy.

Klinické využití: Nízká MCF ukazuje nízkou pevnost koagula. Hodnota MCF se používá k usnadnění rozhodování o substituční terapii trombocyty nebo fibrinogenem.

7.1.3.4 *Maximum lysis (ML)*

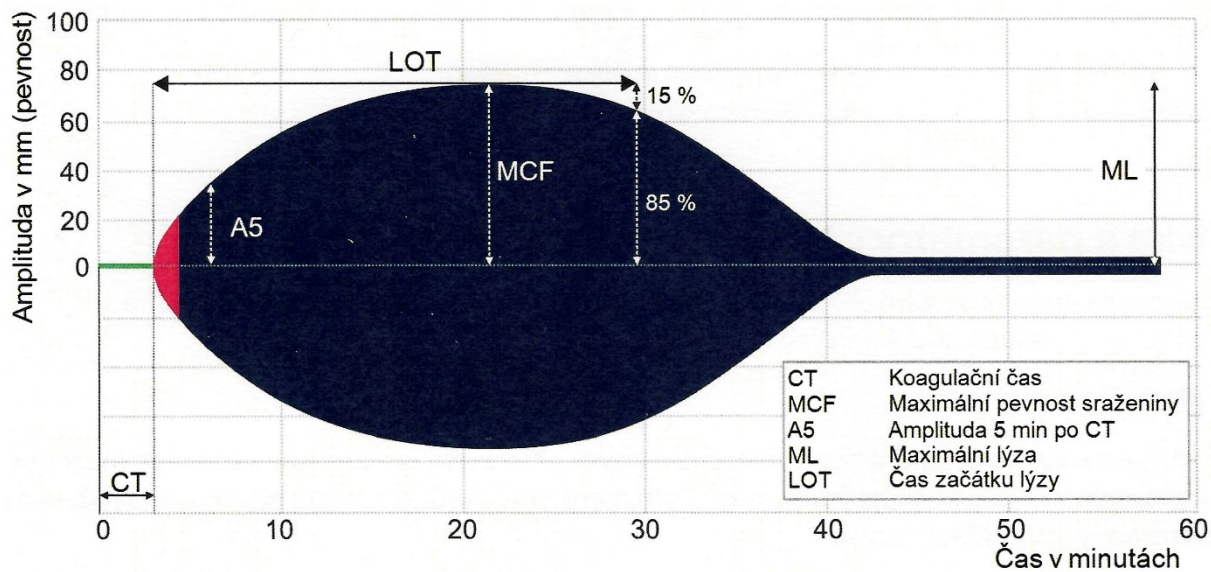
Definice: ML popisuje stupeň fibrinolýzy ve vztahu k maximální pevnosti koagula.

Popis: 5 % ML znamená, že v době pozorování klesla MCF o 5 %. Vzhledem k tomu, že se maximální doba lýzy nevypočítává v pevně stanoveném časovém bodě, ale je definována jako % doby lýzy na konci měření, měla by být brána v potaz celková doba lýzy a doba po vytvoření maximální síly koagula.

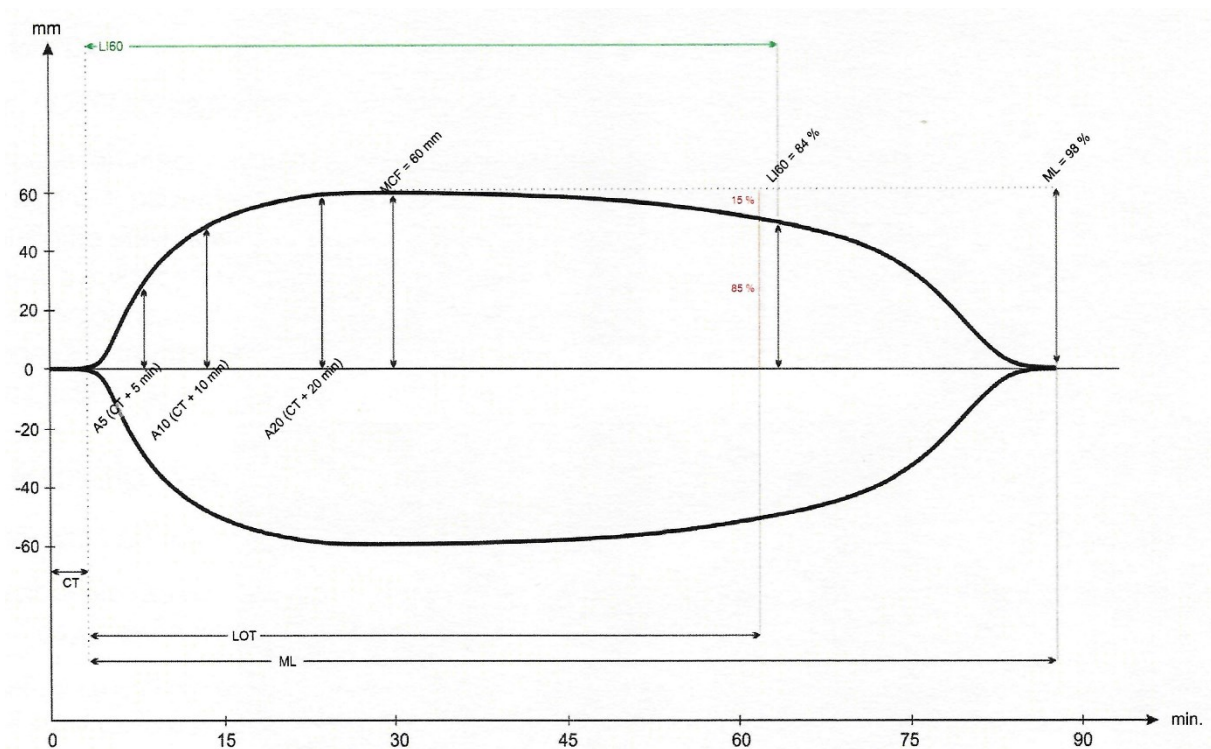
7.1.3.5 *Hodnoty A(x)*

Definice: Hodnoty A(x) představují pevnost sraženiny. Hodnota A(x) je amplituda po určité době x po CT (např. A10 po 10 minutách), (obr. č.3)

Obrázek č. 2: Nejdůležitější parametry a křivka ROTEM vyšetření



Obrázek č. 3: Znázornění reakční křivky během vyšetření ROTEM



Zkratky: A5, 10, 20 amplituda v 5, 10 a 20. minutě; MCF: maximum clot firmness; ML maximální lýza

Tabulka č. 2: referenční rozmezí během vyšetření ROTEM

	INTEM C	EXTEM C	FIBTEM C	HEPTEM C
CT (sekundy)	139–202	48–72	Není relevantní	141–215
A5 (mm)	37–55	33–51	5–14	33–51
A10 (mm)	47–64	44–61	5–15	44–61
A20 (mm)	54–70	53–68	5–16	52–67
MCF (mm)	55–71	54–70	5–17	54–69
LI60 (%)	93–100	94–100	100	94–100
ML* (%)	0–7	0–6	0	0–6

*Údaje ML byly vypočteny 60 minut po CT.

Zkratky: A5, 10, 20 amplituda v 5, 10 a 20. minutě; MCF: maximum clot firmness; ML maximální lýza

8 Albumin

8.1 Základní informace

V klinické praxi se lidský sérový albumin (HSA) používá k obnovení intravaskulárního objemu, tekutinové léčbě šoku, zvýšení onkotického tlaku krevní plazmy při redukci periferních edémů, v rámci léčby popálenin a dalších situacích spojených s hypovolémií nebo se sníženou syntetickou funkcí jater vedoucí k hypoalbuminémii^{12–15}.

8.2 Struktura a funkce albuminu

Albumin, neglykosylovaný protein o velikosti 66 kDa, má v plazmě normální koncentraci v rozmezí 35 až 50 g/l, tvořící až 60 % celkových plazmatických proteinů. Jeho biologický poločas je za běžných okolností přibližně 20 dní. Struktura humánního sérového albuminu (HSA) obsahuje jediný polypeptidový řetězec s 585 aminokyselinami. V nativní formě HSA nalezneme 6 methioninových a 35 cysteinových zbytků, z nichž 17 tvoří disulfidové vazby. Specificky, zbytek Cys-34 představuje jediný volný cystein v molekule. Albumin se vyznačuje klíčovými funkcemi v různých biologických procesech. Funguje jako hlavní extracelulární antioxidant a představuje primární transportní protein v plazmě, odpovědný za zhruba 75 % onkotického tlaku plazmy. Proto je roztok albuminu často využíván jako efektivní prostředek pro nahrazení intravaskulárního objemu. Další důležitou funkcí albuminu je jeho přínos k udržení funkční vaskulární bariéry tím, že podporuje integritu endoteliálního glykokalyxu, což je klíčové zejména u pacientů s významným kapilárním únikem, jaký se často vyskytuje během transplantace plic v důsledku ischemicko-reperfučního poškození, nebo v kontextu systémové zánětlivé reakce (SIRS) zhoršené použitím extrakorporální membránové oxygenace

(ECMO)^{12,14,15}. Ačkoliv albumin nese celkově negativní náboj, jeho amfoterní charakter umožňuje pevnou vazbu na glykokalyx. Tato vazba omezuje přestup tekutin přes vaskulární bariéru, což vede ke snížení kapilární propustnosti, a nakonec i ke snížení smykového napětí. Za normálních fyziologických podmínek představuje koncentrace intravaskulárního albuminu hlavní determinantu plazmatického koloidního osmotického tlaku. Thiolové skupiny na povrchu albuminové molekuly působí jako zachytávače reaktivních kyslíkových radikálů (ROS), včetně superoxidových (O₂⁻), hydroxylových (•OH) radikálů a reaktivních forem dusíku. Albumin rovněž vykazuje významné imunomodulační a protizánětlivé účinky, působí jako modulátor funkce buněk prezentujících antigeny a podílí se na snížení exprese genu pro hypoxií indukovaný faktor 1 α (HIF-1-alpha), jehož hladina se zvyšuje při nedostatku kyslíku. Ve spolupráci s lipoproteiny hraje albumin klíčovou roli při dopravě sfingosin-1-fosfátu (S1P) k endoteliálním buňkám, což přispívá k udržení normální vaskulární permeability. S1P chrání endoteliální buňky tím, že potlačuje aktivitu metaloproteináz a stabilizuje glykokalyx snížením jeho degradace a uvolňováním glykosaminoglykanů (GAG)¹⁶.

8.3 Antioxidační vlastnosti albuminu

Oxidační stres je stav, kdy dojde k narušení rovnováhy mezi prooxidačními a antioxidačními mechanismy, což vede k poškození buněčných složek jako jsou lipidy, proteiny a nukleové kyseliny. Halliwell a Whiteman definují antioxidant jako látku, která při nízkých koncentracích oproti koncentracím oxidovatelných substrátů výrazně zpomaluje nebo zabraňuje jejich oxidaci. HSA na sebe váže široké spektrum molekul, včetně mastných kyselin, léčiv, hormonů a kovových iontů, a hraje klíčovou roli v antioxidačních procesech. Mezi hlavní ligandy HSA, které se podílejí na jeho antioxidačních funkcích, patří ionty kovů, zejména měď (Cu) a železo (Fe). Tyto ionty mohou být v jejich volné formě vysoce prooxidační a mohou prostřednictvím Fentonovy reakce interagovat s peroxidem vodíku, což vede k tvorbě reaktivních kyslíkových radikálů (ROS). Vazbou těchto kovových iontů na proteiny, jako je HSA, se snižuje jejich reaktivita a omezuje se tak riziko vzniku Fentonovy reakce, díky čemuž HSA pomáhá chránit buňky před poškozením způsobeným hydroxylovými radikály¹⁵. Mezi další antioxidační funkce albuminu patří jeho schopnost vázat bilirubin, homocystein a lipidy, tato funkce je ve srovnání s antioxidačními vlastnostmi kovových iontů spíše minoritní¹⁵.

8.4 Vliv albuminu na glykokalyx

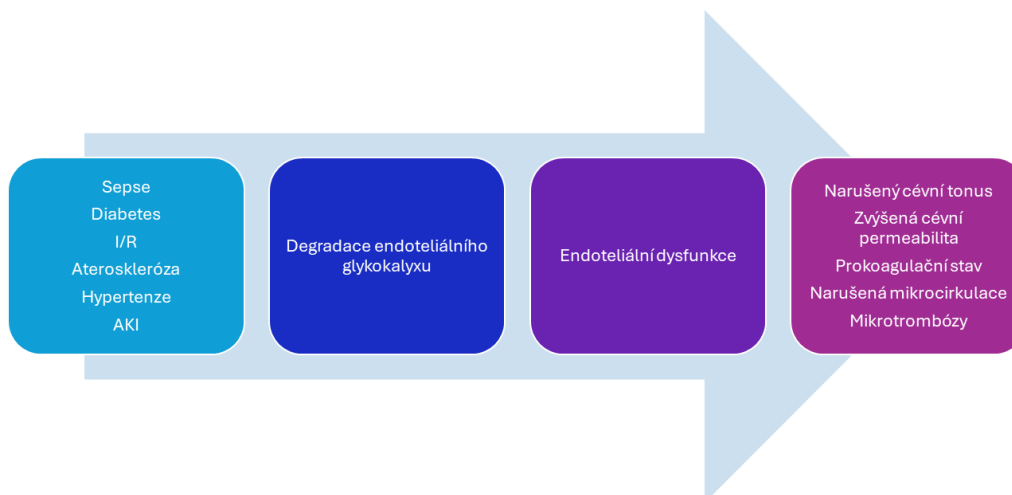
Endoteliální glykokalyx představuje komplexní gelovitou vrstvu bohatou na sacharidy, vystylající lumen krevních cév. Funguje jako bariéra mezi krví a cévní stěnou. Vrstva glykokalyxu je složena z proteoglykanů, glykosaminoglykanů, glykoproteinů obsahujících

kyselinu sialovou a glykolipidů spojených s povrchem endotelu¹⁶. U lidí je průměrná tloušťka glykokalyxu zhruba 0,5 μm . Glykokalyx hraje významnou úlohu v peremabilitě cévní stěny. Má antiadhezivní a antitrombotické účinky¹⁶. Regulace transvaskulární permeability bývá vysvětlována Starlingovým modelem, který je popisován závislostí a rovnováhou mezi gradientem hydrostatického a onkotického tlaku v semipermeabilních kapilárách. Starlingův model však nedokáže vysvětlit reakce cévní stěny na podání tekutin v rámci objemových intravaskulárních náhrad. Revidovaný Starlingův model navržený Levickem a Michelem^{16,17} zahrnuje do modelu i vliv endoteliálního glykokalyxu, bazální membrány a extracelulární matrix. Poskytuje lepší vysvětlení transvaskulárního přesunu tekutin a reakce organismu na objemovou resuscitaci. Revidovaný Starlingův model navrhuje, že endoteliální glykokalyx je klíčová struktura, která je zodpovědná za gradient hydrostatického a onkotického tlaku mezi intravaskulárním a intersticiálním prostorem. Významnou hnací silou je transendoteliální tlakový rozdíl a koloidně osmotický tlakový rozdíl mezi krevní plazmou a subglykokalyxálním prostorem. Za fyziologických podmínek působí glykokalyx jako bariéra proti přestupu albuminu a dalších cirkulujících složek plazmy (hlavně jiných proteinů) přes endotel kapilár¹⁶. Glykokalyx působí jako cytoskelet pro endoteliální buňky¹⁶. Glykokalyx působí vaskuloprotektivně tím, že odpuzuje červené krvinky a fyzicky inhibuje interakci adhezivních molekul endoteliálních buněk (např. integrinů) s cirkulujícími trombocyty a leukocyty¹⁶. Glykokalyx má antikoagulační a antitrombotický efekt tím, že dochází k vazbě důležitých antikoagulačních mediátorů (antitrobin, trombomodulin) na glykosaminoglykany přítomné v glykokalyxu. Glykokalyx pomocí enzymatických vazeb např. extracelulární superoxididismutázy chrání endoteliální buňky před oxidativním stresem a předchází tím dysfunkci endotelu.

8.5 Patologie spojené s porušením glykokalyxu

Poškození glykokalyxu a endoteliální bariéry je známé z několika patologických stavů, které zahrnují ischemicko-reperfuzní poškození, hypoxie/reoxygenace, zánět, sepse, hemoragický šok, hypervolémie, hyperglykémie, působení shear stressu na cévní stěnu. V klinickém kontextu může narušení endoteliální glykokalyxové vrstvy vést u některých pacientů k rozvoji intersticiálního edému¹⁶. Tento fenomén může být obzvláště vystupňován u pacientů podstupujících transplantaci plic, kdy může docházet k progresi reperfuzního edému transplantovaného plicního štěpu.

Obrázek č. 4 Vliv chronických a akutních onemocnění na strukturální a funkční poškození glykokalyxu.^{18,19}



Vajter J. 2024, Zkratky: I/R ischemic/reperfusion, AKI acute kidney injury,

9 Intraoperační anesteziologický postup během transplantace plic

Tento text je výsledkem kombinace dlouholetých zkušeností s anesteziologií během transplantace plic a nejnovějších poznatků z odborné literatury.

9.1 Koordinace před indukcí anestézie

Základním předpokladem provedení transplantace plic, je nalezení vhodného dárcovského orgánu. Jako dárce je akceptován člověk, který za svého života nevyjádřil nesouhlas s darováním orgánů. Rozlišujeme několik možných cest, jak dospět k dárcovství orgánů. Nerozšířenější je donation after brainstem death (DBD), kdy jsou nejprve prokázány klinické známky smrti mozku a posléze je některou ze zobrazovacích metod prokázána smrt mozku (Digitální subtrakční angiografie, CT angiografie, transkraniální dopplerovská sonografie, Evokované potenciály, perfuzní scintigrafie mozku, Elektroencefalografie). Posléze je člověk prohlášen za zemřelého a probíhá maximální péče o dárce orgánů. Další skupina dárců orgánů se rekrutuje z tzv. donation after circulatory death (DCD), což znamená darování orgánů po oficiálním konstatování smrti způsobené zástavou oběhu. Během této doby je v rámci předtransplantačního vyšetření provedena celá řada testů k posouzení kompatibility mezi dárce a případným příjemcem. Základním předpokladem je shodná krevní skupina, velikostní poměr, a kyslíkový test (desetiminutová umělá plicní ventilace s inspirovanou frakcí kyslíku 100 % a tlakem na konci výdechu (PEEP) 5cm vodního sloupce (cmH₂O)). Dále je provedeno imunologické vyšetření (LUMINEX, panel reactive antibody). Pokud jsou tyto parametry

hodnoceny jako vyhovující, je příjemce orgánu nejprve přivezen do zdravotnického zařízení, kde bude probíhat samotný chirurgický zákrok a po nezbytné přípravě je přivezen na operační sál.

9.2 Indukce anestézie a zajištění pacienta

Transplantace plic je velmi náročný operační zákrok, který probíhá v celkové anestézii (CA). Velmi důležitou roli v úvodu do CA hraje přítomnost plicní arteriální hypertenze (PAH) a zachovalé orgánové rezervy pacienta. Pokud se jedná o pacienta se zachovalými rezervami, bez PAH je možno provést indukci anestézie například kombinací Propofol, Sufentanyl a myorelaxaci Roccuroniem. V případě PAH a nízkých rezerv indukci provádíme s maximálním ohledem na kardiopulmonální stabilitu pacienta například kombinací Midazolam, Ketamin, Roccuronium a v případě velmi těžké PAH s rizikem kardiálního selhání po úvodu do CA je zpravidla přistoupeno k implantaci veno – arteriálního extracorporeal membrane oxygenation (VA ECMO) před úvodem do CA v analgosedaci, nejčastěji z periferního přístupu cestou arteria a vena femoralis.

Následně je pacient zajištěn invazivními vstupy, standardně cestou pravostranné vena jugularis a arteria radialis. Mezi standardní monitoraci pacienta během transplantace plic patří invazivní monitorace krevního tlaku (ABP) monitorace centrálního venozního tlaku (CVP), monitorace tlaku v arteria pulmonalis cestou plicnicového kateru (PAP), saturace krve kyslíkem (SpO₂), elektrokardiografie. Další nedílnou součástí je monitorace hemodynamické situace pomocí transesofageální echokardiografie (TEE). Před vlastním chirurgickým začátkem výkonu je pacientovi podána profylaktická antibiotická terapie (Piperacilin/Tazobactam 4,5g) a imunosupresní indukce (Mycophenolat mofetyl 1000mg, Basiliximab 20mg).

9.3 Mímotělní ECMO podpora při transplantaci plic

Před vstupem mímotělních podpor na medicínskou scénu byla transplantace plic zpravidla provedena v rámci jednostranné plicní ventilace, kdy je speciální endotracheální intubační kanylou oddělen pravý a levý hlavní bronchus a uzávěrem těchto lumen je možno provést umělou plicní ventilaci pouze na levé či pravé straně. Předpokladem je ale dostatečná rezerva nativní plíce. V současné době a na našem pracovišti je ve většině případů v rámci intraoperačního postupu využito ECMO. Intraoperační ECMO podpora dovoluje provést chirurgický zákrok s větší přesností a efektivitou a zároveň významně snižuje reperfuční postižení plicního štěpu. Další výhodou ECMO podpory je možnost transplantovat pacienty,

kteří jsou polymorbidní, s nízkými rezervami a nezvládli by výkon na jednostranné plicní ventilaci. Přesto ECMO nese rizika, jako je krvácení nebo trombotické komplikace.

9.3.1 Přístup k intraoperační ECMO antikoagulaci

Určité množství antikoagulace je klíčové v rámci prevence trombotických komplikací při ECMO intraoperační podpoře^{20,21}. Trombotické příhody mohou způsobit významné poškození a mohou negativně ovlivnit celý úspěch transplantace plic. Použití antikoagulační léčby je ale spojeno s vyšším rizikem krvácení, které může komplikovat chirurgický výkon. Podle současných extracorporeal life support organization (ELSO) guidelines je doporučeným postupem pro ECMO kanylaci podat určitý bolus nefrakcionovaného heparinu (UFH), obvykle 2000 – 5000 international unit (IU), nebo 25 – 100 IU/kg²¹ a poté kontrola efektu antikoagulace pomocí aktivovaného srážecího času (ACT) v rozmezí 180 – 220s²¹. Dalšími možnostmi monitorace antikoagulace je aktivovaný parciální trombinový čas (APTT) v rozmezí 60 – 90s nebo monitorace aktivity anti-Xa s cílovými hodnotami 0,3 – 0,7 IU/ml²¹. V literatuře se setkáváme i s možností monitorace efektu UFH antikoagulace pomocí viskoelastických metod ROTEM, respektive poměru jejich parametrů CT INTEM/HEPTEM²². Dle našich zkušeností je velmi důležitá rovnováha mezi dávkou antikoagulace a krvácivými komplikacemi. Postupně se ukazuje, že monitorace dle ACT při nízkých dávkách UFH není přesná a ACT není vhodné k posuzování „nízkých“ dávek UFH. K ECMO antikoagulaci lze využít i jiné druhy léčiv, jako nízkomolekulární heparin (LMWH), Bivalirudin, Aargatroban.

10 Cíl práce a hypotéza

Transplantace plic představuje konečnou léčebnou možnost pro specifické plicní onemocnění v jejich terminální fázi. Dlouhodobé výsledky po transplantaci jsou negativně ovlivněny řadou komplikací, mezi které patří chronická dysfunkce štěpu (CLAD) a její různé fenotypy, což je hlavní faktor omezující pětileté přežití na přibližně 55%.^{23–25} CLAD se vyvíjí v důsledku různých aloimunitních procesů. Mezi důležitý rizikový faktor rozvoje CLAD byla identifikována klinická jednotka, kterou známe pod názvem primární dysfunkce štěpu (primary graft dysfunction – PGD)^{26,27}. PGD je definován jako přítomnost difuzního zastření (opacit) na rentgenovém snímku plic v kombinaci s poruchou oxygenace různého stupně, bez jiné vysvětlující příčiny (např. kardiální plicní edém) v prvních 72 hodinách od transplantačního výkonu. V nejtěžší formě je PGD charakterizován jako těžký syndrom dechové tísně (ARDS) a je považován za jednu nejzávažnějších pooperačních komplikací. Jedná se i o jednu z nejdůležitějších příčin úmrtní po transplantaci plic v 10 – 25%²⁸. Přestože patofyziologie

PGD není zcela jasná a její příčiny jsou multifaktoriální, bylo identifikováno několik rizikových faktorů, které lze během anestézie ovlivnit²⁹. Významnými rizikovými faktory jsou podávání transfuzních přípravků a velké intraoperační tekutinové náhrady, které korelují se vznikem PGD 3. stupně. Šetrná intraoperační volumoterapie a omezená potřeba podávání transfuzních přípravků může snížit riziko rozvoje PGD a tím zlepšit časnou pooperační mortalitu a morbiditu po LUTx³⁰. Ke snížení krevních ztrát a redukci spotřeby transfuzí během intraoperační fáze LUTx lze dosáhnout cílenou diagnostikou a léčbou poruchy krevního srážení. Toho lze dosáhnout využitím viskoelastických metod, jako je ROTEM v kombinaci s analýzou funkce krevních destiček na přístroji platelet function analyzer (PFA)^{31,32}. Použití těchto metod v rámci diagnostiky a korekce koagulopatie bylo již úspěšně popsáno v kardiochirurgii, transplantologii jater či sponylochirurgii^{33–35}. Další významný výsledek publikovaný ve výzkumech souvisejících s koagulopatií u plicních transplantací ukazuje, že metody POC přispívají k nižší spotřebě transfuzních přípravků, konkrétně RBC a FFP³⁶, během chirurgických zákroků, jako je LUTx. Tyto operace bývají spojeny se ztrátou cirkulujícího objemu kvůli krvácení, perspiraci nebo úniku tekutin do třetího prostoru, což vyžaduje kontinuální intravenózní tekutinovou substituci pro udržení oběhové stability a euolémie. Existuje několik studií, které popisují potenciální přínosy použití 5% roztoku albuminu v léčbě pacientů s ARDS a během kardiochirurgických zákroků^{37,38}. Nicméně, jasné závěry o úloze a dopadu intraoperačního podávání 5% roztoku albuminu na funkci plicního štěpu stále chybí. Stejně tak neexistují dostupné studie věnující se diagnostice a cílené léčbě koagulopatie pomocí POCT viskoelastických metod v oblasti plicní transplantace. Proto je v těchto oblastech potřeba dalšího výzkumu.

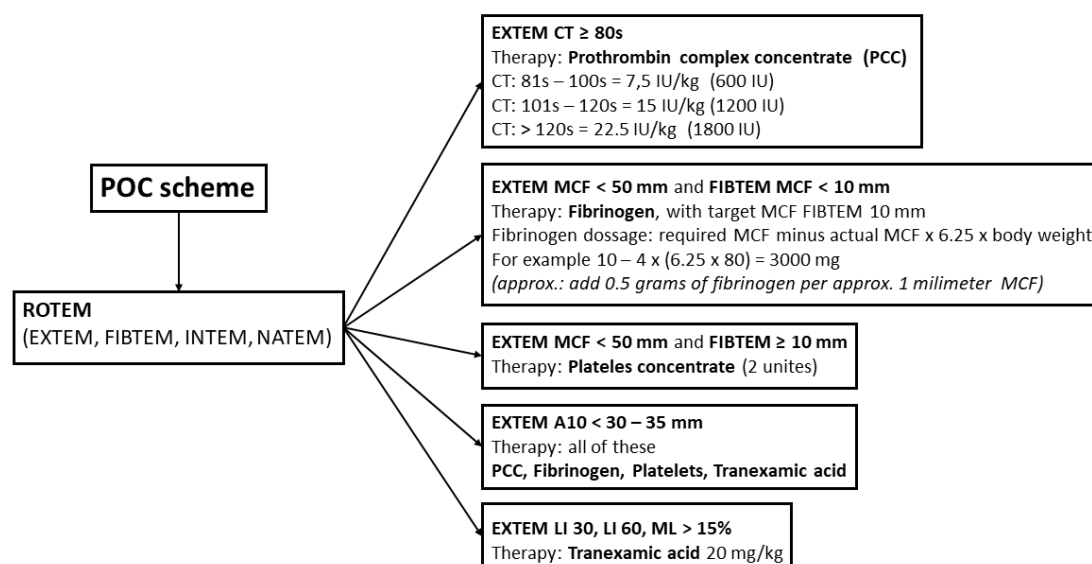
11 Metodika

11.1 Design studie

Vzhledem k tomu, že v České republice je pouze jediné centrum zabývající se transplantací plic, probíhala studie v rámci Národního programu transplantace plic pro Českou a Slovenskou Republiku ve Fakultní nemocnici v Motole. Jednalo se o prospektivní, randomizovanou studii, která zkoumala pevnost krevního koagula pomocí POCT metod ve spojení s využitím 5% roztoku albuminu k volumoterapii u pacientů postupujících LUTx a jejich vliv na perioperační poruchu krevního srážení, spotřebu krevních derivátů a rozvoj PGD. Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole pod referenčním číslem EK-1402/17 a byla registrována v databázi ClinicalTrials.gov pod identifikátorem NCT03598907 před začátkem sběru dat. Každý pacient (starší 18 let) zařazený do této studie podepsal informovaný souhlas

před započítím LUTx. Vzhledem k tomu, že se jednalo o pilotní studii, primárně byl počet pacientů nastaven na 120 subjektů (na 4 roky). Průběžná analýza byla naplánována po vyhodnocení přibližně 60 pacientů (po 2 letech). Indikací k LUTx byla konečná stádia onemocnění plic, obzvláště chronická obstrukční choroba bronchopulmonální (COPD), intersticiální plicní fibróza (IPF), cystická fibróza (CF). Ze studie byli vyřazeni pacienti, u kterých byla ECMO podpora zahájena již předoperačně jako bridge-to-transplant, a ti, u kterých nebyla ECMO podpora plánovaně ukončena v rámci chirurgického výkonu, dále pacienti mladší 18 let, jednostranná transplantace, transplantace srdce a plic dohromady, retransplantace, transplantace vyžadující napojení na konvenvenční mimotělní oběh (CPB) například z důvodu souběžné operace srdce. Randomizace byla provedena před zařazením prvního pacienta. Jako metoda randomizace byla vybrána počítačem generovaná sada náhodných čísel. Pacienti podstupující transplantaci plic byli randomizováni do dvou skupin: V první skupině „non-POC“ byla léčba perioperačního krvácení, koagulopatie a podávání krevních derivátů (RBC, FFP, PLT) na základě klinických zkušeností anesteziologa. Pokud transfuzní přípravky nestačily k udržení normovolémie, byly použity krystaloidní (Plasmalyte) a koloidní (Želatina) roztoky. V druhé skupině „POC“ byla léčba perioperačního krvácení a koagulopatie řízena dle výsledků viskoelastických metod (ROTEM). Koagulační faktory byly substituovány dle předem stanoveného protokolu, zobrazeného na obrázku č. 5¹⁴.

Obrázek č. 5 Schéma cílené léčby koagulopatie pomocí ROTEM



Vajter et al. 2023; Zkratky: A10: Amplitude at 10 min; CT: clotting time; IU: international unit; LI30, LI60: lysis index at 30 and 60 min, MCF: maximum clot firmness; ML: maximum lysis.

K udržení normovolémie byl využit roztok 5 % albuminu. V obou skupinách byly před i pooperačně provedeny testy ROTEM a PFA 200 ke zhodnocení dopadu obou přístupů na tvorbu koagula v rámci primární a sekundární hemostázy. Ve skupině POC byl ROTEM také proveden po každých 20% krevní ztráty během operace (vypočteno z odhadovaného objemu krve pacienta).

11.2 Chirurgická charakteristika:

Oboustranná transplantace plic byla prováděna teamem třech zkušených chirurgů. Chirurgický přístup byl u všech pacientů konzistentní, clamshell torakotomie (86 % ve skupině non-POC; n=31 a 74,2 %; n=23 ve skupině POC), oboustranná anterolaterální torakotomie bez sternotomie (14 % ve skupině non-POC; n=5 a 25,8% ve skupině POC; n=8). Intraoperační ECMO podpora byla taktéž provedena konzistentním způsobem. Byla použita centrální kanylace, drenážní kanyla byla zavedena cestou ouška pravé srdeční síně a návratová kanyla byla zavedena do oblasti vzestupné aorty (86 % pacientů ve skupině non-POC; n=31 a 67,7 % pacientů ve skupině POC; n=21). Preoperační a intraoperační charakteristiky příjemců jsou uvedeny v tabulce č. 3.

Tabulka č. 3 Předoperační a intraoperační charakteristika příjemců transplantace plic

Proměnné	non (n=36)	POC POC (n=31)	hodnota <i>p</i>
mužské pohlaví	25 (69 %)	20 (64.5 %)	0.67
věk (roky; mean ± SD)	56.22 ± 9.05	45.69 ± 16.54	0.002
hmotnost (kg; mean ± SD)	76.64 ± 18.21	67.48 ± 16.51	0.036
výška (cm; mean ± SD)	173.81 ± 9.72	169.55 ± 9.57	0.08
Indikace k transplantaci			
CHOPN	15 (41.6%)	12 (38.7%)	0.81
intersticiální plicní fibróza	18 (50%)	9 (29%)	0.08
cystická fibróza	2 (5.6%)	10 (32.3%)	0.005
Sarkoidóza	1 (2.8%)	0	0.35
intraoperační charakteristika			
Torakotomie			
clamshell torakotomie	31 (86%)	23 (74.2%)	0.22
bez sternotomie	5 (14%)	8 (25.8%)	0.22
intraoperační ECMO	31 (86%)	21 (67.7%)	0.07
čas studené ischemie (min; mean ± SD)			
první plice	242.83 ± 40.23	243.52 ± 40.96	0.91
druhá plice	353.69 ± 47.21	354.06 ± 58.02	0.24

CHOPN chronická obstrukční choroba bronchopulmonální, ECMO extracorporeal membrane oxygenation, SD směrodatná odchylka

11.3 Diagnostika koagulopatie

Žádný ze sledovaných pacientů neměl v anamnéze poruchu krevního srážení nebo antikoagulační léčbu. Každý z pacientů byl vyšetřen přístrojem ROTEM a PFA 200. Viskoelastické metody, jako je ROTEM, hodnotí mechanické vlastnosti krevní sraženiny jako celku. Hodnotí každou fázi tvorby sraženiny, včetně fáze iniciace, propagace, sílu koagula i fibrinolýzu. Ve srovnání se standardními koagulačními testy, jako je protrombinový čas nebo aktivovaný parciální tromboplastinový čas (který analyzuje tvorbu fibrinu z plazmy), tento test hodnotí tvorbu sraženiny celé krve. V této studii byly analyzovány následující testy ROTEM: EXTEM (obsahuje aktivátor vnější dráhy koagulace, tkáňový faktor, který je zásadní pro proces srážení in vivo). INTEM (obsahuje aktivátor vnitřní dráhy koagulace), FIBTEM (obsahuje blokátor krevních destiček – cytochalasin D; poskytuje informaci o hladině fibrinu). V testech EXTEM a INTEM byly hodnoceny následující parametry: CT – clotting time, jedná se o čas od zahájení měření do detekce prvních vláken fibrinu, představuje iniciační fázi krevního srážení. CFT – clot formation time, doba od detekce iniciační fáze po dosažení pevnosti koagula o amplitudě 20 mm. Úhel alfa – úhel mezi časovou osou a křivkou ROTEM spolu s CFT představuje fázi propagace tvorby sraženiny a její kinetiku. MCF – maximum clot firmnes představuje maximální pevnost koagula. Pomocí přístroje PFA 200 hodnotíme primární hemostázu, měříme čas uzavření (CT) v testech COL/EPI a COL/ADP. CT v těchto testech poskytuje informaci o tvorbě krevní sraženiny v podmínkách vysokého smykového napětí, které je ovlivněno adhezí krevních destiček, přítomností Von Willebrandova faktoru (vWF) a hematokritem.

11.4 Anesteziologický postup

Ve skupině non-POC byl management krvácení, koagulopatie a volumoterapie řízen podle klinických zkušeností anesteziologa. Intravaskulární objem v non-POC skupině byl hrazen balancovanými krystaloidními roztoky, koloidními roztoky neobsahující albumin (6 % hydroxyethylškrob, 4 % želatina a FFP). Střední hodnota objemu podaných balancovaných krystaloidů v kombinaci s ne-albuminovými koloidy se pohybovala kolem 1000ml na operační výkon, respektive (IQR 512.5; 987.5–1500) a 775 ml (IQR 500; 500–1000). Trigr k podání objemové náhrady byl v obou skupinách totožný. V první řadě se jednalo o hemodynamickou stabilitu vyjádřenou dávkou noradrenalinu ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), dále významnou roli hrál nález v rámci jícnové echokardiografie (TEE), kde bylo hodnoceno snížení preloadu levé komory (hodnocení změny frakční plochy v transgastrickém zobrazení na úrovni papilárních svalů v krátké ose přepočítané na 50 % VA ECMO flow). Dalšími hodnotícími parametry oběhové stability byla

produkce moči, zachování pulzatilní arteriální křivky invazivně monitorovaného tlaku krve v kontextu s monitorací tlaku v arteria pulmonalis. Ve skupině POC bylo krvácení a koagulopatie řešeno na základě vyšetření POC metod od počátku až po ukončení operačního výkonu. K udržení normovolémie byl v této skupině využit téměř výhradně roztok 5 % albuminu. Střední hodnota objemu podaného 5 % albuminu byla 1750ml (IQR 500; 1500—2000). V obou skupinách byla hranice 100 g/l hemoglobinu stanovena jako trigr k podání krevní transfuze. Jeden ze zásadních parametrů hodnocených v této studii byl reperfuční edém plicního štěpu (primary graft dysfunction – PGD). K jeho rozvoji dochází zpravidla v prvních 72 hodinách po transplantaci plic. V rámci PGD je standardně hodnocen Horowitzův index (P/F ratio), definovaného jako poměr parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi (PaO_2) v jednotkách mmHg k frakci kyslíku ve vdechované směsi plynů (FiO_2). Dalším zásadním hodnotícím kritériem byl rentgenový nález na předozadním snímku, vleže každých 24 hodin od ukončení operačního výkonu.

11.5 Definice PGD a provedení

PGD bylo hodnoceno podle posledních doporučení společnosti International Heart and Lung Society (ISHLT)³⁹ zobrazeno v tabulce č. 4. Rentgenový snímek hrudníku byl proveden maximálně do 2 hodin od přijetí pacienta na oddělení lůžkové péče po LUTx, následně byl proveden 24, 48 a 72 hodin po operaci. Hodnocení Horowitzova Indexu (HI) bylo provedeno současně s provedením rentgenového vyšetření plic. Byl odebrán vzorek arteriální krve a na bedside přístroji byla provedena analýza krevních plynů (respektive hodnota parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi – PaO_2). Následně byl HI vypočten podle vzorce $HI = \frac{PaO_2(mmHg)}{FiO_2}$ hodnocení v čase 0 bylo provedeno v době přijetí na lůžko intenzivní péče. Následně v časech 24, 48 a 72 hodin po transplantaci plic.

Tabulka č. 4 Hodnocení primární dysfunkce štěpu (PGD) po LUTx podle definice International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) 2016

Stupeň	Obustrané infiltráty na RTG plic	PaO_2/FiO_2 poměr
PGD stupeň 0	NE	Jakýkoli
PGD stupeň 1	ANO	>300
PGD stupeň 2	ANO	200 – 300
PGD stupeň 3	ANO	<200

PGD je hodnoceno 4x v časových intervalech od TUTx. Počínaje reperfuzí plice a posléze každých 24 hodin (T0, T1, T2, T3). FiO_2 frakce vdechovaného kyslíku, PaO_2 parciální tlak kyslíku v arteriální krvi PGD primary graft dysfunction

11.6 Tekutinová strategie

Náhrada intravaskulárního objemu byla v obou sledovaných skupinách řízena podle dávky vazopresorické podpory noradrenalinem ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), podle nálezu na jícnové echokardiografii, dále podle sledování diurézy a v neposlední řadě podle klinických zkušeností anesteziologa. Ve skupině non-POC byl intravaskulární objem hrazen balancovanými krystaloidními roztoky, syntetickými koloidy neobsahujícími albumin (Hydroxyetylškrob 6 %, 4 % želatina) a čerstvě zmraženou plazmou. Ve skupině POC byl k tekutinovým náhradám využit téměř výhradně roztok 5 % albuminu. Střední hodnota objemu podaných balancovaných krystaloidních roztoků a koloidních roztoků neobsahujících albumin byla ve skupině non-POC 1000ml (IQR 512.5; 987.5–1500) and 775 ml (IQR 500; 500 – 1000). Střední hodnota podaného roztoku 5 % albuminu ve skupině POC byla 1750 ml (IQR 500; 1500—2000).

11.7 Intraoperační ECMO

Na našem pracovišti je intraoperační podpora VA ECMO rutinně používána preventivně ve většině případů během transplantace plic a pouze menší počet případů LUTx je prováděn bez jakékoli mimotělní podpory života. Rozhodnutí, zda bude ECMO použito je na posouzení transplantačního týmu chirurga a anesteziologa. Ve skupině POC byl intraoperační ECMO okruh naplněn roztokem 5 % albuminu. ECMO kanylace je standardně provedena po chirurgickém otevření hrudní dutiny clamshell přístupem. Následně je chirurgicky zavedena návratová ECMO kanyla do úseku vzestupné aorty. Drenážní ECMO kanyla je zaváděna cestou ouška pravé síně do pravé síně s distálním koncem v dolní duté žíle. Obě kanyly jsou pak spojeny s připraveným ECMO okruhem. Po vizuální inspekci a ujištění se, že v okruhu není přítomna vzduchová kontaminace je ECMO přístroj uveden do chodu. Maximální hodnota toku krve ECMO okruhem (flow) je přímo úměrná hodnotě vypočteného srdečního výdeje. Dalšími nastavenými hodnotami v rámci ECMO podpory jsou frakce kyslíku (FiO_2) - zabezpečuje oxygenaci krve a průtok čerstvých plynů (FGF) - který zabezpečuje odstranění oxidu uhličitého (CO_2). Hodnoty FiO_2 a FGF jsou upraveny podle vyšetření acidobazické rovnováhy z arteriální krve.

11.8 Statistické hodnocení

Statistické hodnocení bylo provedeno kombinací dvou statistických programů. Hlavním byl program „R“ verze 3.4.4. (volně dostupný online na <http://www.r-project.org/>). Doplňkovým programem ke statistickému hodnocení byl zvolen program GraphPad Prism 8. *p*-hodnota 0,05 byla stanovena jako statisticky významná. Většina dat prošla testováním normality D'Agostino & Pearson testem. Proto byly ve většině případů použity nepárové dvou-výběrové t-testy.

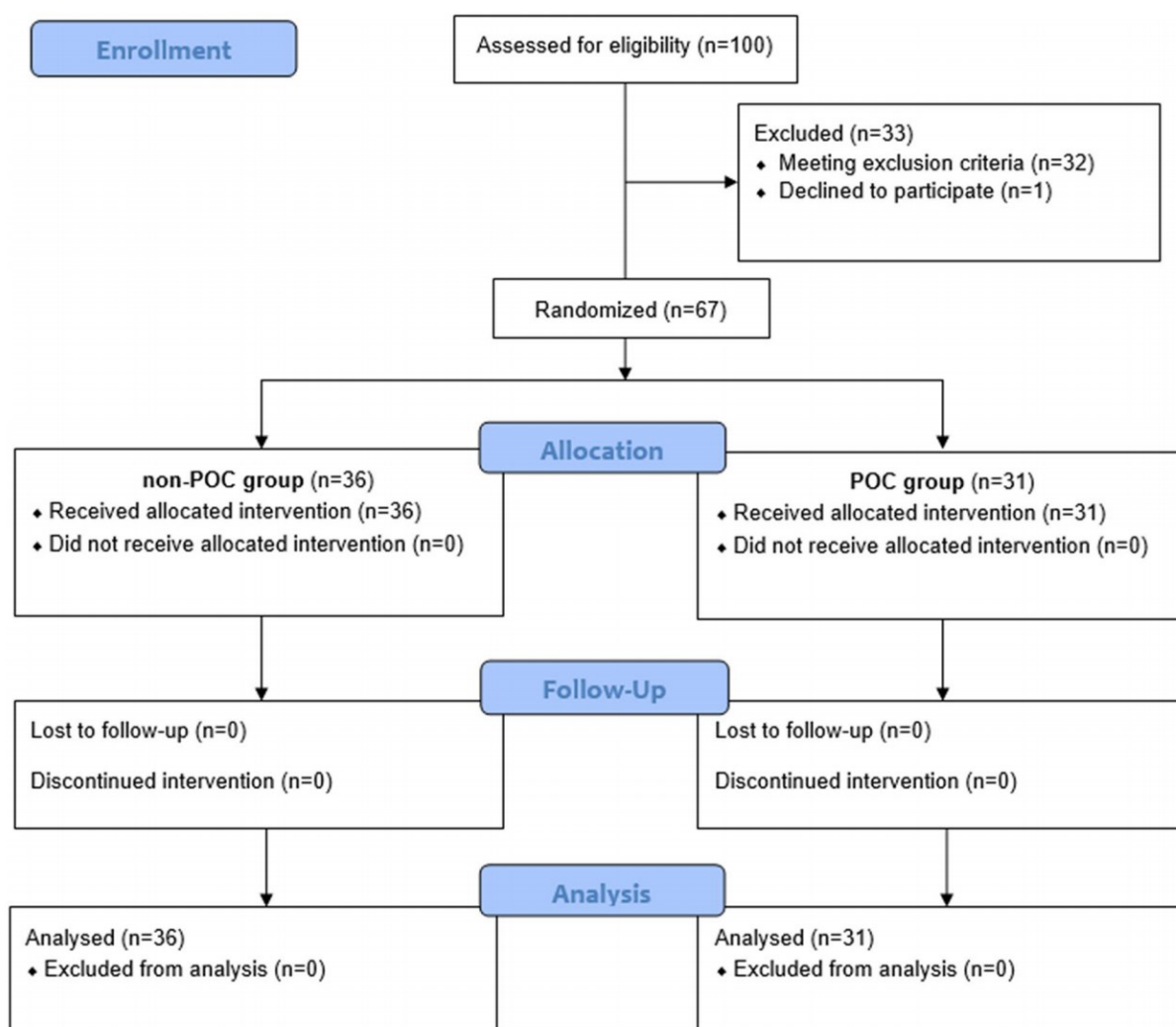
Jelikož pacienti ve skupině non-POC byli signifikantně starší oproti POC skupině, byla provedena lineární regresní analýza ke zjištění vlivu věku na perioperační krevní ztrátu a spotřebu krevních derivátů. PGD prvního stupně je sporně klinicky relevantní, proto byly stupně PGD dichotomizovány na dvě skupiny a analyzovány následovně: PGD 0-1 vs PGD 2-3 a pro každý z časových intervalů (0, 24, 48 a 72hod) byl hodnocen exaktní Fischerův test k analýze asociace dichotomizovaných PGD v obou skupinách. Hladiny albuminu v krevním séru v obou skupinách byly hodnoceny před a pooperačně. Díky technickým obtížím u 15 pacientů nebylo možno hladiny albuminu předoperačně zjistit (9 pacientů ve skupině non-POC a 6 pacientů ve skupině POC). Horowitzův index byl zaznamenán v každém ze sledovaných časových obdobích (0, 24, 48 a 72 hod) a hodnoty byly analyzovány pomocí Welchova dvou-výběrového t-testu. Maximální hodnota dávky noradrenalinu ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) v prvních 24 hodinách po operaci byla porovnána v obou sledovaných skupinách, taktéž pomocí Welchova dvou-výběrového t-testu. Pooperační doba strávená na umělé plicní ventilaci a na jednotce intenzivní péče byla analyzována Wilcoxonovým testem. V obou skupinách jsme sledovali a analyzovali jedno-leté a dlouhodobé přežití, které bylo hodnoceno pomocí log-rank testu.

12 Výsledky

12.1 Výběr a zařazení pacientů

Jako potencionální kandidáti studie byli hodnoceni všichni pacienti, kteří podstoupili transplantaci plic ve Fakultní Nemocnici v Motole v rámci národního programu pro transplantace plic mezi lednem 2018 a červnem 2020. Vyřazujícími kritérii byly: prolongované pooperační ECMO (idiopatická plicní arteriální hypertenze, předoperačně známá těžká plicní hypertenze s plánovaným ponecháním pacienta na ECMO, pacienti mladší 18 let, jednostranná plicní transplantace, nutnost použití klasického mimotělního oběhu při souběhu s provedením kardiokirurgického výkonu). Randomizace byla již popsána výše. Zařazení proběhlo v souladu s Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) znázorněno na obrázku č. 6¹⁴.

Obrázek č. 6 Proces zařazení do studie – Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)



Zkratky: POC point of care; n = počet subjektů

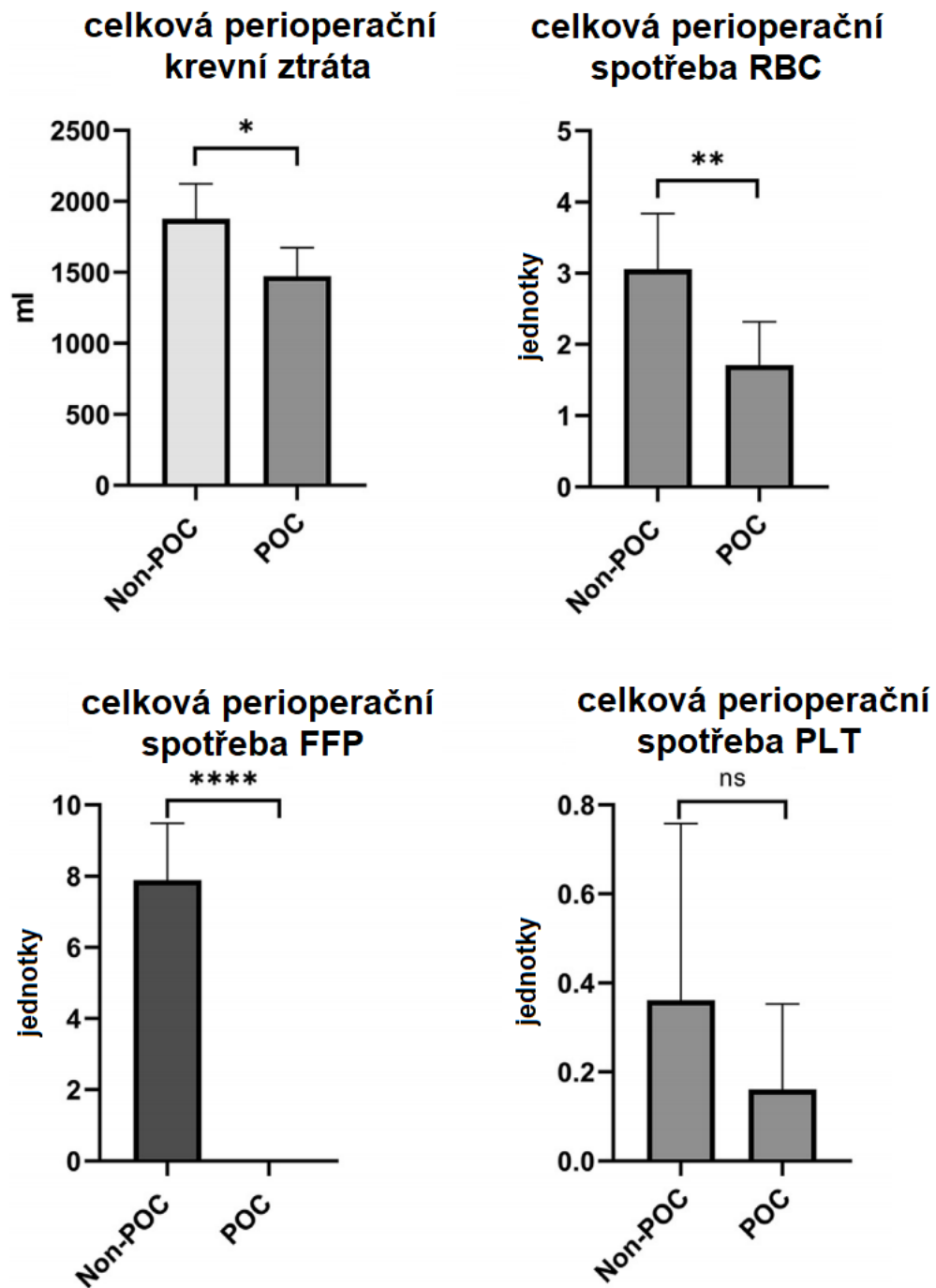
Celkově bylo vyřazeno 33 pacientů ze 100. Do skupiny POC bylo zařazeno 31 pacientů a do skupiny non-POC 36 pacientů. Dle protokolu bylo v polovině studie provedeno plánované zhodnocení. Tato analýza dat vyšla významně ve prospěch POC přístupu, kdy tímto postupem došlo k signifikantnímu snížení perioperačního krvácení a spotřeby krevních derivátů. Proto na základě těchto výsledků byla studie z etických důvodů předčasně lokální etickou komisí ukončena¹⁴.

12.2 Krvácení a spotřeba krevních derivátů

Celkově jsme během této studie pozorovali významnou redukci krevních ztrát (ml) a spotřeby transfuzních přípravků (jednotky) v perioperačním období ve skupině, kde bylo postupováno podle POC přístupu. Došlo k výraznému poklesu perioperačních krevních ztrát (hodnocena

byla krevní ztráta na operačním sále dohromady s krevními ztrátami v prvních 24 hodinách po výkonu na jednotce intenzivní péče v mililitrech) ve skupině POC, hodnota p byla 0,013 [rozdíl mezi průměry 405 s 95 % CI 87-724]. Dále jsme pozorovali signifikantní redukci perioperační spotřeby RBC $p = 0,009$ [rozdíl mezi průměry 1,35 s 95 % CI 0,3-2,3] a taktéž došlo k signifikantnímu snížení spotřeby FFP $p < 0,0001$ [rozdíl mezi průměry 7,9 s 95% CI 6,2-9,6] ve skupině POC prakticky FFP podávána nebyla. Celková perioperační spotřeba PLT se nelišila v obou skupinách $p = 0,384$ [rozdíl mezi průměry 0,2 s 95 % CI 0,3-0,7]. Přesná data jsou k dispozici na obrázku č.7 a v tabulce č. 5, 6, 7 a 8. Vzhledem k tomu, že pacienti v non-POC skupině byli statisticky starší v porovnání s POC (vyplývá z tabulky č. 3) byla provedena lineární regresní analýza ke zhodnocení, zda měl věk studované populace vliv na krevní ztrátu a spotřebu krevních derivátů. Na základě tohoto statistického hodnocení věk neměl signifikantní vliv na zkoumané parametry, jako perioperační krevní ztráta ($p = 0,8449$), spotřeba RBC ($p = 0,2849$), spotřeba FFP ($p = 0,680$) a spotřebu PLT ($p = 0,575$).

Obrázek č. 7 Grafické znázornění perioperační krevní ztráty a spotřeby krevních derivátů



Zkratky: ml mililitr; POC point of care; RBC transfuze červených krvinek; FFP čerstvě zmražená plazma; PLT trombocyty

Tabulka č. 5 Rozdíly v perioperační krevní ztrátě (počítaná krevní ztráta na operačním sále dohromady se ztrátami 24 hodin po operaci)

Krevní ztráta na operačním sále			
Celková krevní ztráta (ml)	non-POC skupina 1043 ± 547	POC skupina 682 ± 399	p = 0.003
non-POC skupina (ml)	ECMO skupina 1095 ± 554	skupina bez ECMO 625 ± 250	p = 0.042
POC skupina (ml)	ECMO skupina 745 ± 439	skupina bez ECMO 527 ± 227	p = 0.179
ECMO skupina (ml)	non-POC skupina 1095 ± 554	POC skupina 745 ± 439	p = 0.016
skupina bez ECMO (ml)	non-POC skupina 625 ± 250	POC skupina 527 ± 227	p = 0.390
Krevní ztráta 24 hodin po operaci			
Celková krevní ztráta (ml)	non-POC skupina 835 ± 403	POC skupina 790 ± 330	p = 0.626
non-POC skupina (ml)	ECMO skupina 855 ± 404	skupina bez ECMO 674 ± 401	p = 0.404
POC skupina (ml)	ECMO skupina 777 ± 347	skupina bez ECMO 823 ± 336	p = 0.737
ECMO skupina (ml)	non-POC skupina 855 ± 404	POC skupina 777 ± 347	p = 0.462
skupina bez ECMO (ml)	non-POC skupina 674 ± 401	POC skupina 823 ± 336	p = 0.414

Data jsou prezentována jako průměrná hodnota ± SD (směrodatná odchylka). Zkratky: ml mililitr; ECMO extracorporeal membrane oxygenation; POC point of care

Tabulka č. 6 Rozdíly ve spotřebě RBC (spotřeba RBC na operačním sále dohromady se spotřebou RBC 24 hodin po operaci)

Spotřeba RBC na operačním sále			
Celková spotřeba RBC (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p = 0.506
	1.05 ± 1.45	0.83 ± 1.15	
non-POC skupina (jednotky)	ECMO skupina	skupina bez ECMO	p = 0.190
	1.18 ± 1.49	0.00 ± 0.00	
POC skupina (jednotky)	ECMO skupina	skupina bez ECMO	p = 0.139
	1.04 ± 1.25	0.33 ± 0.70	
ECMO skupina (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p = 0.715
	1.18 ± 1.49	1.04 ± 1.25	
skupina bez ECMO (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p = 0.538
	0.00 ± 0.00	0.33 ± 0.70	
Spotřeba RBC 24 hodin po operaci			
Celková spotřeba RBC (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p = 0.001
	2.00 ± 1.60	0.87 ± 0.92	
non-POC skupina (jednotky)	ECMO skupina	skupina bez ECMO	p = 0.045
	2.18 ± 1.57	0.50 ± 1.00	
POC skupina (jednotky)	ECMO skupina	skupina bez ECMO	p = 0.009
	1.13 ± 0.88	0.22 ± 0.66	
ECMO skupina (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p = 0.006
	2.18 ± 1.57	1.13 ± 0.88	
skupina bez ECMO (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p = 0.561
	0.50 ± 1.00	0.22 ± 0.66	

Data jsou prezentována jako průměrná hodnota ± SD (směrodatná odchylka). Zkratky: ml mililitr; ECMO extracorporeal membrane oxygenation; POC point of care; RBC červené krvinky

Tabulka č. 7 Rozdíly ve spotřebě FFP (spotřeba FFP na operačním sále dohromady se spotřebou FFP 24 hodin po operaci)

Spotřeba FFP na operačním sále			
Celková spotřeba RBC (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p < 0.0001
	4.08 ± 2.89	0.00 ± 0.00	
non-POC skupina (jednotky)	ECMO skupina	skupina bez ECMO	p = 0.251
	4.28 ± 2.95	2.50 ± 1.91	
POC skupina (jednotky)	ECMO skupina	skupina bez ECMO	p > 0.999
	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
ECMO skupina (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p < 0.0001
	4.28 ± 2.95	0.00 ± 0.00	
skupina bez ECMO (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p = 0.014
	2.50 ± 1.91	0.00 ± 0.00	
Spotřeba FFP 24 hodin po operaci			
Celková spotřeba RBC (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p < 0.0001
	3.80 ± 3.27	0.00 ± 0.00	
non-POC skupina (jednotky)	ECMO skupina	skupina bez ECMO	p = 0.051
	4.15 ± 3.25	1.00 ± 2.00	
POC skupina (jednotky)	ECMO skupina	skupina bez ECMO	p > 0.999
	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
ECMO skupina (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p < 0.0001
	4.15 ± 0.25	0.00 ± 0.00	
skupina bez ECMO (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p = 0.139
	1.00 ± 2.00	0.00 ± 0.00	

Data jsou prezentována jako průměrná hodnota ± SD (směrodatná odchylka). Zkratky: ml mililitr; ECMO extracorporeal membrane oxygenation; POC point of care; FFP čerstvě zmražená plazma

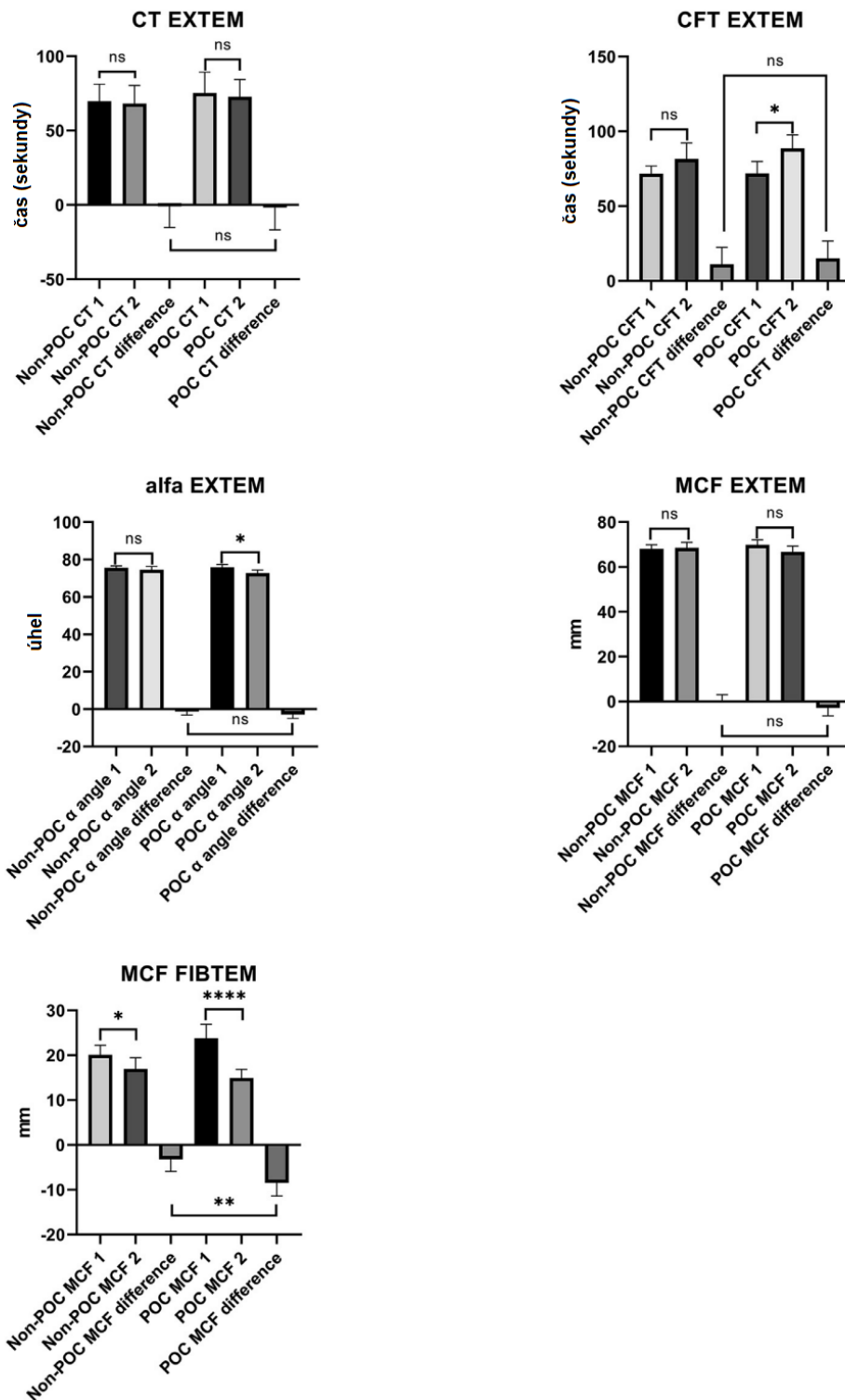
Tabulka č. 8 Rozdíly ve spotřebě PLT (spotřeba PLT na operačním sále dohromady se spotřebou PLT 24 hodin po operaci)

Spotřeba PLT na operačním sále			
Celková spotřeba PLT (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p = 0.316
	0.30 ± 1.09	0.09 ± 0.39	
non-POC skupina (jednotky)	ECMO skupina	skupina bez ECMO	p > 0.999
	0.06 ± 0.35	0.00 ± 0.00	
POC skupina (jednotky)	ECMO skupina	skupina bez ECMO	p > 0.531
	0.09 ± 0.42	0.00 ± 0.00	
ECMO skupina (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p = 0.790
	0.06 ± 0.35	0.09 ± 0.42	
skupina bez ECMO (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p > 0.999
	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
Spotřeba PLT 24 hodin po operaci			
Celková spotřeba PLT (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p = 0.316
	0.30 ± 1.09	0.09 ± 0.39	
non-POC skupina (jednotky)	ECMO skupina	skupina bez ECMO	p = 0.305
	0.28 ± 1.14	0.50 ± 1.00	
POC skupina (jednotky)	ECMO skupina	skupina bez ECMO	p = 0.393
	0.13 ± 0.46	0.00 ± 0.00	
ECMO skupina (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p = 0.567
	0.28 ± 1.14	0.13 ± 0.46	
skupina bez ECMO (jednotky)	non-POC skupina	POC skupina	p = 0.139
	0.50 ± 1.00	0.00 ± 0.00	

Data jsou prezentována jako průměrná hodnota ± SD (směrodatná odchylka). Zkratky: ml mililitr; ECMO extracorporeal membrane oxygenation; POC point of care; PLT krevní destičky

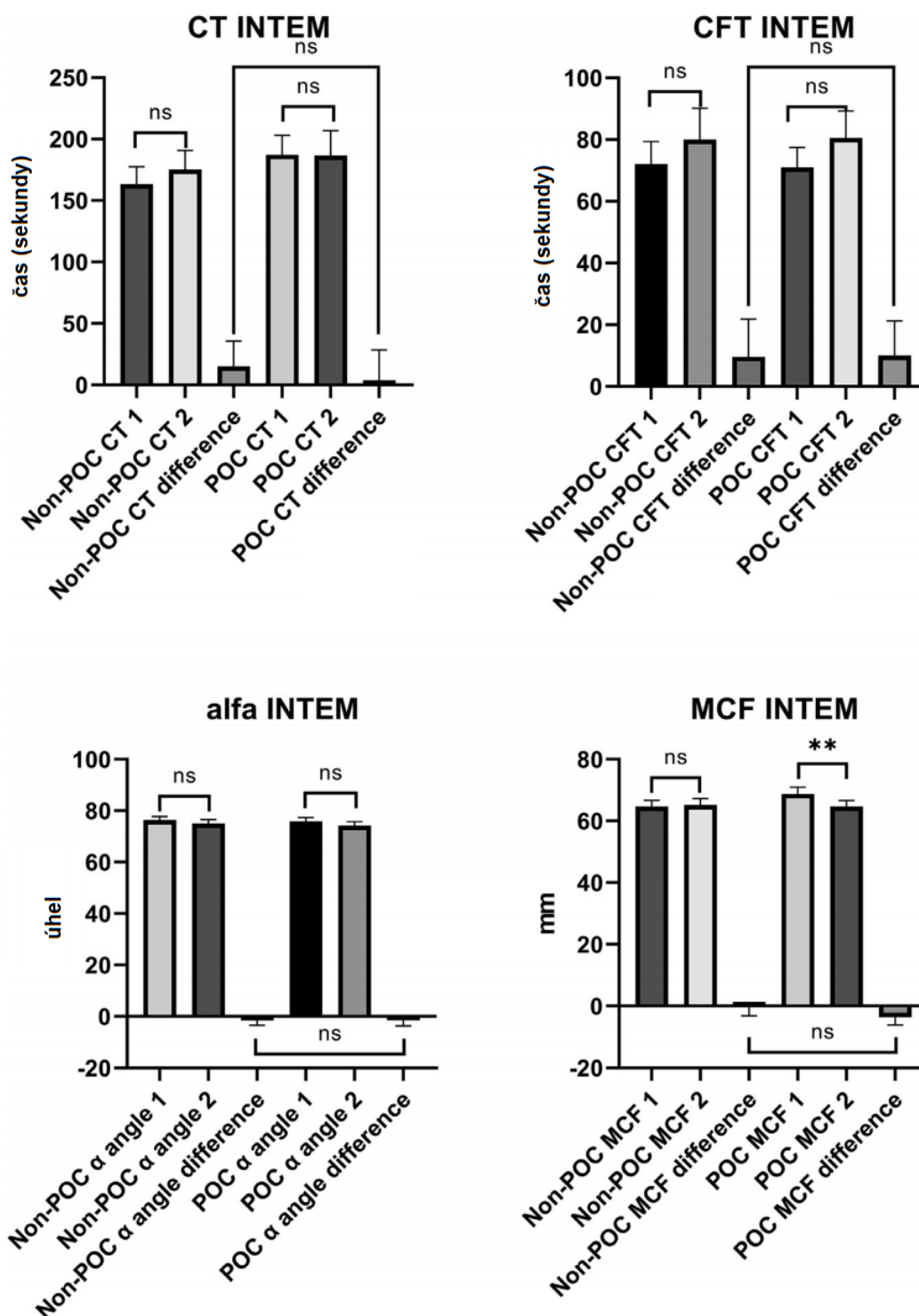
Hodnocení primární hemostázy a sekundární tvorby krevní sraženiny mezi oběma skupinami jsou k dispozici na obrázcích č. 8, 9 a 10. Porovnáním výsledků EXTEM, INTEM a PFA před a pooperačně jsme nenalezli signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami. Ukazuje to, že iniciační a propagační fáze krevního srážení reprezentované při vyšetření ROTEM hodnotami CT, CFT a úhlem alfa neměly negativní dopad na postup v POC skupině. Síla koagula reprezentovaná hodnotou MCF nebyla snížena ve skupině POC. I přes pokles hladiny fibrinogenu detekovaný při ROTEM vyšetření hodnotou FIBTEM MCF v rámci perioperačního období ve skupině POC ve srovnání s non-POC skupinou (p = 0,008), laboratorní hladina fibrinogenu byla stále v mezích normy. U žádného z pacientů v obou sledovaných skupinách nebyla prokázána trombotická komplikace, jako infarkt myokardu či plicní embolizace.

Obrázek č. 8. Hodnocení primární hemostázy a sekundární tvorby krevní sraženiny mezi oběma skupinami



Zkratky: ROTEM – EXTEM a FIBTEM rozdíl mezi skupinami, CFT 1 clot formation time předoperačně, CFT 2 clot formation time pooperačně, CFT difference: rozdíl mezi CFT 1 a CFT 2; EXTEM vyjádření vnější koagulační cesty, FIBTEM test k vyšetření funkční hladiny fibrinogenu; MCF difference: rozdíl mezi MCF 1 a MCF 2; non-POC non point of care group; MCF 1 maximum clot firmness before surgery; MCF 2 maximum clot firmness after surgery; ROTEM rotational thromboelastometry; úhel α 1: před operací, úhel α po operaci; α -Angle difference rozdíl mezi α 1 a α 2. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; **** $p < 0.0001$

Obrázek č. 9. Hodnocení primární hemostázy a sekundární tvorby krevní sraženiny mezi oběma skupinami



Zkratky: ROTEM – EXTEM a FIBTEM rozdíl mezi skupinami, CFT 1 clot formation time předoperačně, CFT 2 clot formation time pooperačně, CFT difference: rozdíl mezi CFT 1 a CFT 2; EXTEM vyjádření vnější koagulační cesty, FIBTEM test k vyšetření funkční hladiny fibrinogenu; MCF difference: rozdíl mezi MCF 1 a MCF 2; non-POC non point of care group; MCF 1 maximum clot firmness before surgery; MCF 2 maximum clot firmness after surgery; ROTEM rotational thromboelastometry; úhel α 1: před operací, úhel α 2: po operaci; α -Angle difference rozdíl mezi α 1 a α 2. ** $p < 0.01$

12.3 Rozvoj primární dysfunkce štěpu (PGD)

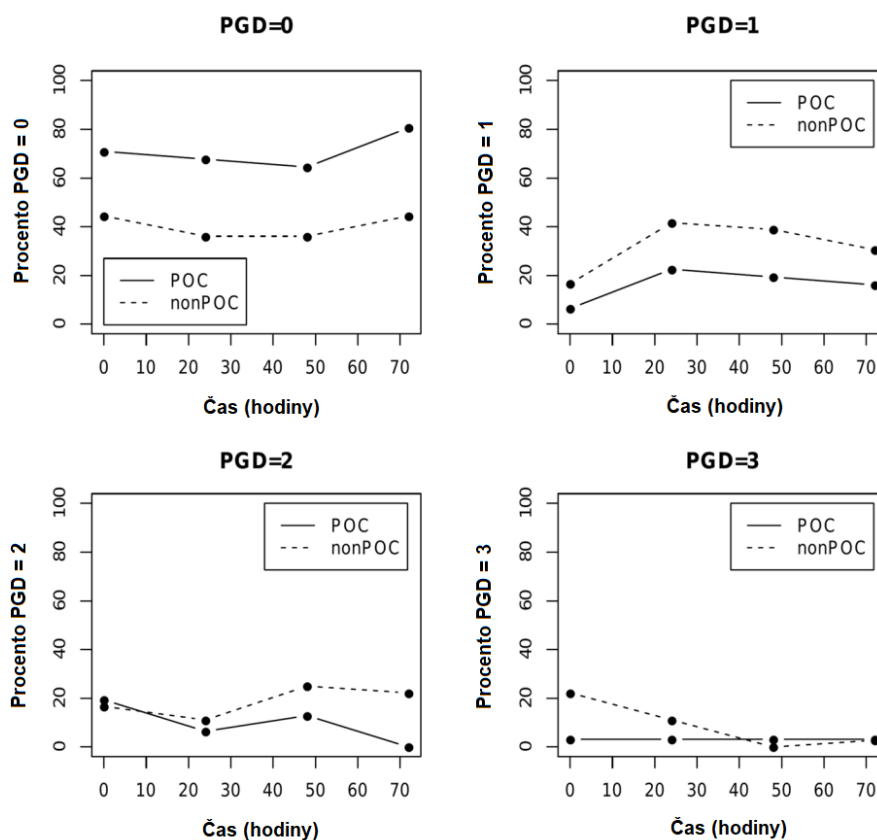
Výskyt PGD na základě kritérií ISHLT v každém časovém bodě ve skupinách non-POC a POC je zobrazena v tabulce č. 8 a obrázku 10. PGD nultého stupně jsme ve skupině POC nezaznamenali signifikantně častěji v žádném ze sledovaných časových úseků, celkový rozdíl v PGD (bez ohledu na stupeň) byl ale statisticky významný v časovém bodě 72 hodin. Stupně PGD 0 a 1 jsou však klinicky sporně relevantní, proto byly stupně PGD dále dichotomizovány a analyzovány do dvou kategorií podle klinické relevance (PGD stupeň 0–1 vs. PGD stupeň 2–3) a výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 9.

Tabulka č. 8 Rozvoj primární dysfunkce štěpu u obou skupin ve čtyřech sledovaných časových obdobích. Údaje jsou prezentovány jako n (%)

Čas 0					
stupeň PGD	0	1	2	3	p – hodnota
non-POC	16 (44.4)	6 (16.7)	6 (16.7)	8 (22.2)	0.048
POC	22 (70.9)	2 (6.5)	6 (19.4)	1 (3.2)	
Čas 24					
stupeň PGD	0	1	2	3	p – hodnota
non-POC	13 (36.1)	15 (41.7)	4 (11.1)	4 (11.1)	0.08
POC	21 (67.7)	7 (22.6)	2 (6.5)	1 (3.2)	
Čas 48					
stupeň PGD	0	1	2	3	p – hodnota
non-POC	13 (36.1)	14 (38.9)	9 (25)	0	0.052
POC	20 (64.5)	6 (19.4)	4 (12.9)	1 (3.2)	
Čas 72					
stupeň PGD	0	1	2	3	p – hodnota
non-POC	16 (44.4)	11 (30.6)	8 (22.2)	1 (2.8)	0.003
POC	25 (80.7)	5 (16.1)	0	1 (3.2)	

Data jsou prezentována jako n (%). Zkratky: PGD primary graft dysfunction; POC point of care

Obrázek č. 10 Rozvoj primární dysfunkce štěpu po transplantaci plic 0, 24, 48 a 72 hodin po operaci.



Zkratky: PGD primary graft dysfunction; POC point of care

Tabulka č. 9 V obou skupinách pacientů byly stupně PGD dichotomizovány a analyzovány do dvou kategorií podle jejich klinického relevance (PGD stupeň 0–1 vs PGD stupeň 2–3).

Čas 0			
stupeň PGD	non-POC	POC	p-hodnota
0–1	22 (61.1)	24 (77.4)	0.19
2–3	14 (38.9)	7 (22.6)	
Čas 1			
stupeň PGD	non-POC	POC	p-hodnota
0–1	28 (77.8)	28 (90.3)	0.2
2–3	8 (22.2)	3 (9.7)	
Čas 2			
stupeň PGD	non-POC	POC	p-hodnota
0–1	27 (75)	26 (83.9)	0.55
2–3	9 (25)	5 (16.1)	
Čas 3			
stupeň PGD	non-POC	POC	p-hodnota
0–1	27 (75)	30 (96.8)	0.016
2–3	9 (25)	1 (3.2)	

Data jsou prezentovány jako n (%), Zkratky: PGD primary graft dysfunction; POC point of care

Významný rozdíl mezi non-POC a POC skupinami jsme našli v časovém bodě 72 hodin, kdy stupeň PGD 0–1 byl pozorován u 75 % (n=27) a 96,8 % (n=30). Současně v 72. hodině se PGD 2–3 stupně vyvinul u 25 % (n=9), respektive 3,2 % (n=1) (p=0,016). Z těchto 9 pacientů s PGD 2–3 stupně ve skupině non-POC v časovém bodě 72 mělo 8 pacientů PGD stupně 2 a 1 pacient měl PGD stupeň 3. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ve výskytu PGD stupně 3 mezi non-POC a POC skupinou ve všech sledovaných časových bodech.

12.4 Hodnocení Horowitzova indexu

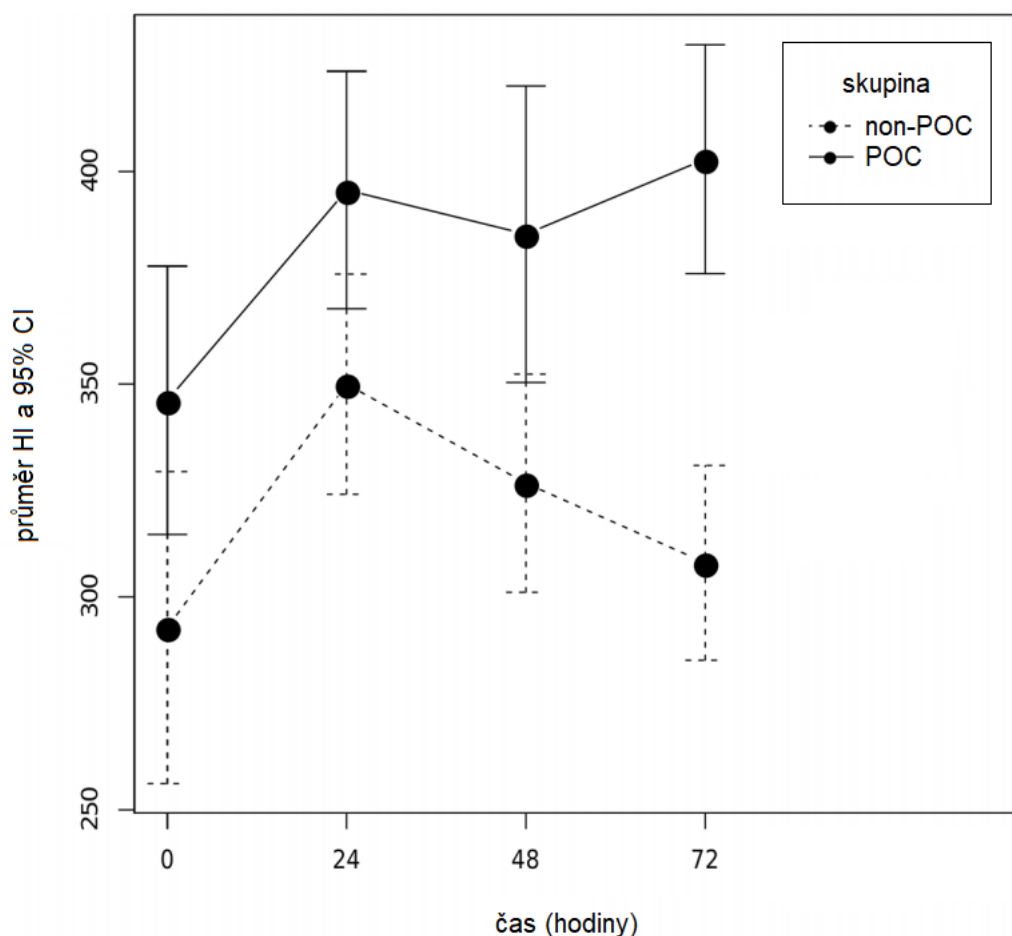
Tabulka č. 10. a Obrázek č. 11. ukazují průměrné hodnoty Horowitzova indexu v každém časovém bodě (0, 24, 48, 72 h) ve skupinách non-POC a POC. Funkce plicního štěpu byla významně vyšší ve skupině POC ve všech sledovaných časových bodech. Je zvláště zajímavé, že nejvýznamnější rozdíl mezi skupinami nastal v časovém bodě 72, kdy byl Horowitzův index 308,03 ve skupině bez POC oproti 402,87 ve skupině POC (p <0,001, rozdíl mezi průměry: 94,84, 95 % CI: 60,18–129,51).

Tabulka č. 10 Horowitzův index a jeho rozdíly mezi non-POC a POC skupinou v každém sledovaném čase období. Horowitzův index je definován jako parciální arteriální tlak kyslíku (PaO₂) v mmHg dělený frakcí vdechovaného kyslíku (FiO₂). Hodnoty jsou zobrazeny společně s intervaly spolehlivosti (CI), aby ilustrovaly rozdíl v průměrných hodnotách Horowitzova indexu mezi skupinami.

Čas	non-POC	POC	t test		
			rozdíl	95 % CI	p – hodnota
0	292.83	346.19	53.36	(5.91, 100.82)	0.028
24	350	395.61	45.61	(8.29, 82.93)	0.017
48	326.72	385.26	58.54	(16.06, 101.01)	0.008
72	308.03	402.87	94.84	(60.18, 129.51)	<0.001

Zkratky: POC point of care; CI confidence interval

Obrázek č. 11 Horowitzův index ve všech časových bodech (0, 24, 48, 72 h) po transplantaci plic.



Hodnoty jsou uvedeny jako průměr a 95 % CI. Zkratky: HI: Horowitzův index; CI: interval spolehlivosti; POC: point of care

12.5 Dávka noradrenalinu

Byla zkoumána maximální dávka vazopresorické podpory noradrenalinem ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) u obou sledovaných skupin non-POC a POC během prvních 24 hodin po operaci. Ve skupině non-POC byla maximální dávka noradrenalinu signifikantně vyšší 0,379 oproti POC skupině 0,193 ($p < 0,001$, rozdíl mezi průměry: 0,186, 95 % CI: 0,105–0,267).

12.6 Sérová hladina albuminu

Sérové hladiny albuminu (g/l) byly měřeny před a po transplantaci plic. Statisticky významný rozdíl nebyl nalezen předoperačně, kde byla průměrná hladina sérového albuminu ve skupině POC a non-POC (44,43 vs 44,19); $p=0,84$, rozdíl mezi průměry: 0,24, 95% CI: (-2,11) -2,58. Nicméně významný statistický rozdíl jsme našli v obou skupinách pooperačně, kdy byly hladiny sérového albuminu signifikantně vyšší ve skupině POC oproti non-POC (41,55 vs 29,37), s $p < 0,001$, rozdíl mezi průměry 12,18 a 95% CI: (9,81) -14,55.

12.7 Doba strávená na umělé plicní ventilaci, délka hospitalizace a jednoleté přežití

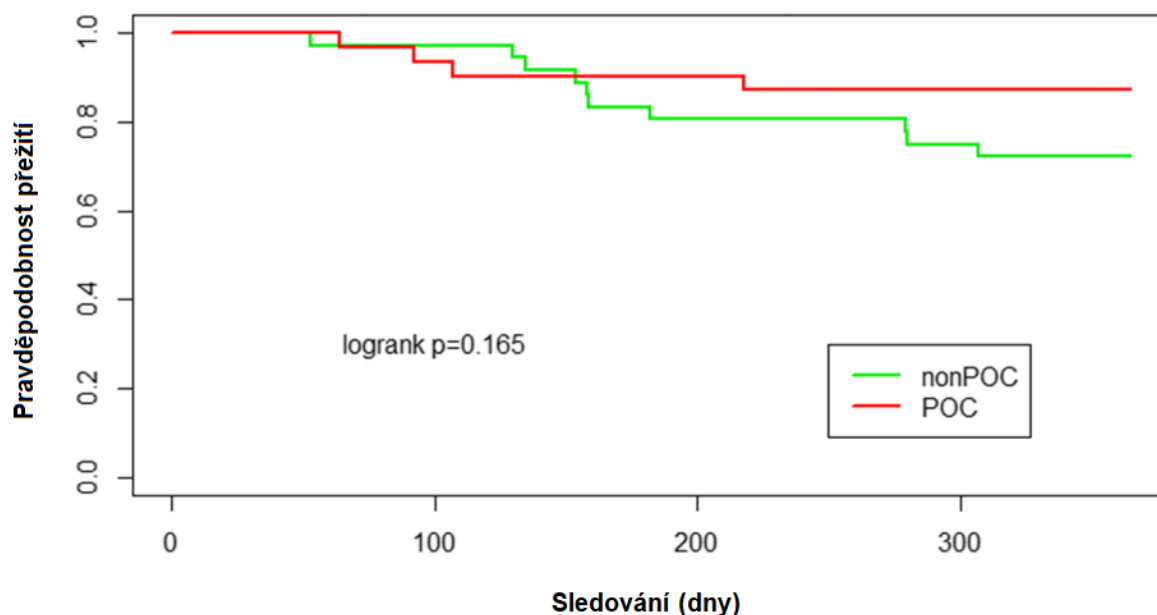
Doba strávená na umělé plicní ventilaci a délka pobytu na jednotce intenzivní péče po transplantaci plic byla ve skupině POC nižší než ve skupině non-POC, nicméně tento rozdíl nepřekročil hranici statistické významnosti. Přesná data jsou uvedena v tabulce č. 11. Během prvního roku po transplantaci zemřelo více pacientů ve skupině non-POC, tento rozdíl oproti POC skupině nebyl shledán statisticky významným (10 pacientů zemřelo ve skupině non-POC vs. 4 pacienti ve skupině POC; $p=0,17$). V obou skupinách byla 30denní mortalita 0 %. Ve skupině POC byla 90denní mortalita 3,2 % ($n=1$, pacient s cystickou fibrózou zemřel 64. den kvůli fulminantní infekci *Burkholderia cenocepaea*). Ve skupině non-POC byla 90denní mortalita 2,8 % ($n=1$, pacient s plicní fibrózou zemřel 53. den kvůli bronchopneumonii způsobené *Pseudomonas aeruginosa*). Příčiny úmrtí po 90. dni po LUTx byly: infekce (8 pacientů) a kardiorenální selhání (1 pacient) ve skupině non-POC; infekce (1 pacient), karcinom pankreatu (1 pacient), mozková mrtvice (1 pacient) ve skupině POC. Jedno-leté přežití je znázorněno v Kaplan-Meierově křivce, na obrázku č. 12.

Tabulka č. 11 Délka umělé plicní ventilace ventilace a délka pobytu na jednotce intenzivní péče po transplantaci plic ve skupině non-POC vs POC

	non-POC skupina			POC skupina			Wilckosonův test
	Průměr	medián	IQR	průměr	medián	IQR	p-hodnota
UPV (hodiny)	147.8	35.5	50.5	90.3	25	36	0.17
Doba strávená v intenzivní péči	13	6	3.3	9.5	5	4	0.27

Zkratky: POC point of care; UPV umělá plicní ventilace; IQR interquartile range

Obrázek č. 12 Kaplan-Meierova křivka přežití pro pacienty ve skupině non-POC (zelená čára) vs. skupina POC (červená čára)



Zkratky: POC point of care

13 Diskuse

13.1 Krvácení a management koagulopatie

Jednalo se o pilotní studii provedenou na vzorku pacientů podstupujících oboustrannou transplantaci plic, což je obecně operační výkon doprovázený významnější krevní ztrátou a nutností substituce krevními deriváty. V rámci prevence plicního reperfučního edému (PGD) byla většina transplantací provedena s intraoperační VA ECMO podporou. Smith a kol. provedli podobnou studii u pacientů podstupujících transplantaci plic; nicméně použili konvenční kardiopulmonální bypass místo ECMO. Přesto také popisují snížené perioperační krevní ztráty a spotřebu krevních derivátů³¹. Ve srovnání s touto studií jsme byli schopni provést operaci v POC skupině bez podání čerstvě zmražené plazmy (FFP). Tento fakt můžeme vysvětlit charakterem naší studie. Byla prospektivní, randomizovaná a kvůli skutečnosti, že místo konvenčního kardiopulmonálního bypassu byla použita intraoperační ECMO podpora. Vzhledem k tomu, že některé operační výkony byly provedeny bez ECMO, porovnali jsme výsledky mezi skupinami ECMO odděleně od non-ECMO k odstranění zkreslení. Zjistili jsme signifikantně sníženou celkovou perioperační krevní ztrátu a sníženou spotřebu krevních derivátů ve skupinách ECMO pacientů menezovaných přístupem POC vs on-POC (tabulky č. 5–9). Je zajímavé, že vyšší výskyt pacientů s CF ve skupině POC v naší studii nevedl ke zvýšené perioperační spotřebě RBC a FFP. Nicméně recentně publikovaná studie Fesslera et al.

prokázala vyšší perioperační využití RBC a FFP ve srovnání s pacienty s CHOPN a plicní fibrózou, kteří převládali v naší skupině non-POC⁴⁰. Protože v našich skupinách POC nebyla FFP využita, bylo by možné pochybovat o tom, jak vypadal koagulační profil u těchto pacientů. Jak ukazují obrázky č. 8 a 9, tvorba sraženiny u těchto pacientů nevykazuje žádné zhoršení ve srovnání se skupinami non-POC. Testy ROTEM jako EXTEM a INTEM ukazují, že neexistuje žádný významný nedostatek koagulačních faktorů vnější a vnitřní koagulační cesty ve skupině POC. Nebyl ani problém s tvorbou sraženiny primární hemostázy, jak ukazují hodnoty PFA 200, což znamená, že lze vyloučit významný nedostatek Von Willebrandova faktoru. Ve skupině s POC bylo pozorováno pouze malé snížení hladiny fibrinogenu v testu FIBTEM, což však nebylo klinicky relevantní, protože základní globální testy, jako EXTEM a INTEM, byly fyziologické a ztráta krve byla v této skupině snížena. Autoři zabývající se transplantologií jater, také publikovali údaje podporující přístup POC ROTEM k perioperační diagnostice a léčbě krvácení během transplantací jater. Popisují také snížení perioperačních krevních ztrát, spotřeby krevních derivátů a také zlepšený outcome pacientů³⁴. Další autoři uvádějí, že přístup POC ROTEM nemá negativní vliv na mortalitu pacientů po transplantacích jater, což je taktéž v souladu s našimi zjištěními⁴¹. Autoři Ichikawa et al. prezentují data z kardiochirurgických operací, které taktéž podporují přístup a management perioperačního krvácení pomocí POC ROTEM, poukazují na snížení krevní ztráty, spotřebu transfuzních přípravků a zkrácenou dobu strávenou na lůžku po operaci⁴². Použití POC přístupu pomocí ROTEM při řešení významného krvácení, které ve finále přináší i redukcii krevních ztrát a snižování spotřeby transfuzních přípravků, se také ukázalo jako užitečné a opodstatněné u pacientů po traumatu a v porodnictví^{43,44}. Výsledky naší studie spolu s výše uvedenou literaturou poukazují na to, že ROTEM a jeho použití v přístupu POC k perioperační léčbě krvácení se jeví jako slibné pro úsporu transfuzních přípravků. Závěrem lze říci, že management perioperačního krvácení a koagulopatie na základě výsledků ROTEM se zdá být slibným způsobem, jak snížit perioperační krevní ztráty, spotřebu RBC a PLT a zabránit spotřebě FFP bez rizika tvorby sraženin při sekundární a primární hemostáze. Tento přístup lze snadno použít v mnoha lékařských oborech po celém světě. Pomáhá lékařům šetřit krevní deriváty.

13.2 Primární dysfunkce štěpu (PGD)

PGD negativně přispívá ke zvýšení krátkodobé i dlouhodobé morbidity a mortality po LUTx^{45,46}. I když přesná patogeneze není zcela objasněna, s rozvojem PGD je spojeno mnoho rizikových faktorů, včetně proměnných specifických pro dárce a příjemce⁴⁷. Je evidentní, že k PGD přispívá i celá řada rizikových faktorů, jako je hypotenze, přetížení tekutinami, vaskulární

komplikace spojené s cévními anastomózami, neadekvátní umělá plicní ventilace a pneumonie³⁹. V neposlední řadě se ukazuje, že i intraoperační anesteziologická péče má významný vliv na celkový outcome pacienta po LUTx²⁹. Bylo prokázáno, že ischemicko-reperfuzní poškození po implantaci plicního aloštěpu vede k rozvoji PGD³⁹. Je zajímavé, že plicní endoteliální glykokalyx je zvláště náchylný k ischemicko-reperfuznímu poškození a zhoršená funkce glykokalyxu je spojována s respiračním selháním a rozvoj ARDS u myši⁴⁸. Reperfuzní poškození plicního štěpu při transplantaci plic můžeme do jisté míry redukovat použitím VA ECMO intraoperační podpory. Tato podpora umožňuje řízený průtok krve přes plicní parenchym a může sloužit jako optimální kontrola zatížení plicního štěpu proudící krví (flow control). Na tento fakt upozorňují ve své práci autoři Hoetzenecker et al. Prokázali, že intraoperační podpora VA ECMO poskytuje optimální reperfuzní podmínky, které se promítají do vynikající funkce štěpu⁴⁹. Přestože je obecně doporučováno rutinní použití intraoperační ECMO, stále existuje nezanedbatelné riziko nežádoucího krvácení spojeného s touto metodou. Tomas et al. uvádí, že dosažení optimální antikoagulační rovnováhy v rámci prevence krvácení a trombózy u pacientů s ECMO podporou je extrémně složité a odborníci na hemostázu by měli být součástí ECMO týmu⁵⁰. Transfuze velkého množství krevních derivátů, zejména FFP ke zvládnutí intraoperačního krvácení během LUTx je nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj PGD, asociovaným s transfusion-related acute lung injury (TRALI)⁵¹⁻⁵³. Diamond et al. uvedli, že podání objemu více než 1000ml RBC během intraoperační fáze, představuje až dvojnásobné zvýšení rizika rozvoje PGD třetího stupně⁵⁴. Kromě výše uvedeného TRALI, může být samotná transfuze krevních derivátů spojena s oběhovým přetížením asociovaným s transfusion-associated circulatory overload (TACO), plicními infekcemi a prodlouženým pobytem v intenzivní péči⁵⁵. Incidence TACO se uvádí jako nejvyšší po transfuzi FFP, následované transfuzí erytrocytů a krevními destičkami⁵⁶. Dle dostupné literatury je evidentní, že perioperační cílený POCT management koagulopatie tyto možné příčiny eliminuje tím, že snižuje spotřebu krevních derivátů⁵⁷. Již dříve jsme prokázali, že tento perioperační přístup prakticky eliminoval potřebu FFP ve skupině POC během LUTx³⁶. To je zvláště zajímavé, pokud zvážíme i možný negativní efekt objemové expanze spojené s podáváním FFP, který může negativně přispívat k rozvoji PGD.

13.3 Intravaskulární objemová náhrada 5 % albuminem

I přes výše uvedená negativa podávání transfuzních přípravků, je pro udržení normovolémie během operace nutné určité množství tekutin. Nadměrné perioperační podávání krystaloidů a koloidů však může být spojeno s přetížením tekutinami, což taktéž zvyšuje riziko rozvoje PGD.

V naší studii byl 5% roztok albuminu použit jako objemová substituční terapie ve skupině POC. Albumin je středně velká molekula s molekulovou hmotností 66–69 kDa a je nejhojnějším proteinem v lidské plazmě (40 g/l z celkových 70 g/l). Albumin je syntetizován výhradně v játrech a hraje důležitou roli v mnoha procesech. Slouží například jako hlavní extracelulární antioxidant a hlavní transportér v plazmě, zodpovědný za 75 % onkotického plazmatického tlaku. Proto je roztok albuminu považován za ideální tělu vlastní koloidní roztok k objemovým náhradám⁵⁸. Další klíčovou rolí albuminu se jeví jeho pozitivní vliv na endoteliální glykokalyx, kde udržuje funkční cévní bariéru, zejména u pacientů, kde je přítomen zvýšený kapilární únik^{59,60}. K tomu obvykle dochází během LUTx jako součást ischemicko-reperfučního poškození plicního štěpu nebo jako součást syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) zhoršeného okruhem ECMO. Tekutinová strategie během všech typů chirurgických výkonů ovlivňuje pooperační výsledky⁶¹. Neadekvátní volumoterapie může být spojena s mitochondriální dysfunkcí a potenciací zánětlivých změn, což může vést ke snížení funkce plicního štěpu^{30,48}. Předmětem diskuse zůstává použití koloidů v objemové substituční terapii. Uhlig et al. provedl metaanalýzu třech randomizovaných kontrolovaných studií porovnávajících albumin s krystaloidními roztoky pro expanzi intravaskulárního objemu u kriticky nemocných pacientů s ARDS. Na základě zjištění z jejich přehledu, volumoterapie albuminem zlepšila oxygenaci, ale neovlivnila mortalitu³⁷. Torres et al. studovali vliv různých druhů podávaných tekutin na vaskulární endotel a mikrocirkulaci. Zjistili, že podávání roztoků bohatých na proteiny, jako je albumin, přispívalo k obnově endoteliálního glykokalyxu⁶². Mendes et al. provedli podobné výzkumy na potkaním modelu s akutním poškozením plic (ALI) a jejich výsledky odhalily, že jak izo-onkotické, tak hyperonkotické roztoky albuminu byly spojeny se sníženým poškozením plic ve srovnání s roztokem Ringer laktátu⁶³. Moreno Garijo et al. popsal důležitost albuminu jako primární substituční tekutiny při transplantaci plic v Torontském plicním transplantačním programu⁶⁴. Údaje podporující intraoperační využití albuminu v jejich přehledu však chyběly.

13.4 Funkce plicního štěpu

V naší studii cílená léčba koagulopatie v kombinaci s využitím 5% roztoku albuminu podávaného výhradně jako objemová substituční terapie během LUTx vedly k významnému zlepšení funkce plicního štěpu v prvních pooperačních 72 h ve skupině POC ve srovnání se skupinou non-POC měřenou pomocí Horowitzova indexu. Tato strategie také vedla k výraznému poklesu PGD 2. a 3. stupně v čase 72 h ve skupině POC. To je obzvláště zajímavé, protože většina studií zkoumá výskyt pouze 3. stupně PGD po 72 hodinách. V naší studii však nebyl žádný statisticky významný rozdíl ve výskytu PGD třetího stupně mezi skupinami non-

POC a POC ve všech sledovaných časových bodech. Navíc průměrná maximální dávka noradrenalinu během prvních 24 h byla ve skupině POC významně nižší než ve skupině non-POC, kde albumin využit nebyl. Toto zjištění podporuje teorii, že albumin jako objemová substituční terapie během LUTx zajistil větší hemodynamickou stabilitu ve skupině POC během prvních 24 hodin po operaci, a to jak prostřednictvím objemové náhrady, tak jeho hypotetického protizánětlivého účinku na snížení SIRS⁵⁸. Naše data naznačují, že podávání 5 % albuminu během LUTx může mít protektivní vliv na funkci glykokalyxu, čímž může ovlivnit přítomnost vasoplegie a systémové zánětlivé odpovědi. Navíc výrazně vyšší pooperační hladiny sérového albuminu ve skupině POC mohou dále výše zmíněnými mechanismy přispívat k lepší pooperační funkci štěpu a oběhové stabilitě.

14 Limity studie

Naše studie má několik omezení, která vyžadují pečlivou a transparentní diskusi. Hlavním omezením je, že návrh naší studie obsahoval dvě intervence v jednom protokolu studie (cílená léčba koagulopatie a volumoterapie 5 % albuminem ve skupině studie POC). Vzhledem k tomu, že cílená léčba koagulopatie vedla ke snížení krevních ztrát a spotřebě krevních derivátů, z etických důvodů byla studie předčasně ukončena z důvodu pozitivních výsledků ve prospěch přístupu POC. Toto časné ukončení vedlo k relativně malé velikosti kohorty v obou skupinách. Dvě intervence v jednom protokolu studie se zdají rovněž limitem studie, nicméně lze předpokládat, že POC přístup vedl ke snížení krvácení a spotřebě transfuzních přípravků a ne použití 5 % albuminu. Jeho role je diskutabilní v otázce vlivu POC přístupu na rozvoj PGD. Je ale důležité zdůraznit, že tento kombinovaný přístup byl pro pacienta prospěšný. Dalším omezením byla heterogenita ve věkové distribuci pacientů mezi skupinou non-POC, kde byli pacienti starší, oproti skupině POC, která obsahovala vyšší podíl mladších pacientů s cystickou fibrózou. Je důležité zdůraznit tento populační rozdíl, protože různá onemocnění mohou ovlivnit intraoperační léčbu a výsledky⁶⁵. Zejména se obecně uznává, že výsledky LUTx jsou lepší u mladších pacientů s cystickou fibrózou. Nicméně, studie publikovaná Fesslerem et al. prokázala vyšší peroperační využití RBC a FFP u pacientů s cystickou fibrózou ve srovnání s pacienty s chronickou obstrukční plicní nemocí nebo plicní fibrózou⁴⁰. Poslední omezení je zaměřeno na úplnost našeho předoperačního laboratorního hodnocení. Podle našeho nejlepšího vědomí, navzdory výše uvedeným omezením, představuje zde prezentovaný výzkum první klinickou studii, která se pokouší prozkoumat vliv perioperační cílené léčby krvácení a koagulopatie v kombinaci s podáním 5 % albuminu na funkci plicního aloštěpu po LUTx. Naše data navíc poskytují úroveň důkazů naznačujících, že albumin je optimální volbou pro

intraoperační tekutinovou resuscitaci při transplantaci plic, která se dosud opírala pouze o odborný názor v literatuře. Je však velmi potřebné další zkoumání v této oblasti, aby bylo možné získat hlubší pohled na potenciální příznivý účinek perioperačního použití 5 % albuminu pouze jako objemové substituční terapie během LUTx na incidenci PGD.

15 Klinické využití

Samotná studie má kromě vědeckého významu, kde výsledky mluví jednoznačně ve prospěch využití POC viskoelastických metod v hodnocení hemostázy, tak i významný klinický dopad. Na základě dat, které vzešly z této studie bylo možno vytvořit všeobecně přijatý „Manuál anestézie během transplantace plic“ který standardizuje základní aspekty anesteziologické perioperační péče a klade důraz na POC management koagulopatie a strategii volémie během LUTx. Kompletní manuál je v příloze č. 3

16 Závěr

V rámci této disertační práce byl proveden důkladný průzkum a analýza významu viskoelastických metod ve vztahu k diagnostice a léčbě krevního srážení s konkrétním zaměřením na perioperační management pacientů podstupujících transplantaci plic. Výsledky naší studie jasně ukazují, že POC viskoelastické metody představují nepostradatelný nástroj v moderní medicíně, zejména při hodnocení a léčbě koagulopatie. Naše práce zdůrazňuje, že viskoelastické metody hrají klíčovou roli v přesné a včasné diagnostice poruch krevního srážení. Využitím těchto metod může lékařský personál získat cenné informace o hemostatickém profilu pacienta v reálném čase, což umožňuje rychlou a cílenou intervenci. Tento přístup je zvláště důležitý v perioperační péči, kde mohou být výsledky rozhodující pro úspěšný výsledek chirurgického zákroku, jako je transplantace plic. Dalším klíčovým zjištěním je schopnost viskoelastických metod významně snížit spotřebu transfuzních přípravků. To je obzvláště relevantní v perioperačním období, kde je optimalizace transfuzních protokolů zásadní pro minimalizaci rizik a zlepšení postoperačních výsledků. V praxi to znamená lepší alokaci zdrojů, snížení nákladů na péči a minimalizaci potenciálních komplikací spojených s transfuzemi. Studie dále prokázala pozitivní efekt využití 5 % albuminu jako tekutinové náhrady. Použití tohoto roztoku může zlepšit hemodynamickou stabilitu pacientů během a po operaci, což je zásadní pro úspěšnou transplantaci plic. Tyto výsledky podporují integraci 5 % albuminu do protokolů tekutinové terapie, zejména u pacientů s vysokým rizikem komplikací. V celkovém kontextu naše studie jasně ukázala, že integrace viskoelastických metod a použití 5 % albuminu jako tekutinové náhrady mohou mít významný pozitivní vědecký i klinický

dopad v perioperačním přístupu k pacientům podstupujících transplantaci plic. Tato zjištění představují důležitý krok vpřed v oblasti chirurgie a intenzivní péče, nabízejí nové možnosti pro zlepšení výsledků pacientů a naznačují směr budoucího výzkumu a praxe. Naše práce potvrzuje, že pokročilé diagnostické a terapeutické přístupy, jako jsou viskoelastické metody a tekutinové náhrady, hrají zásadní roli ve zlepšení perioperační péče a výsledků u pacientů podstupujících transplantaci plic. Tyto inovativní metody přinášejí nové naděje a možnosti pro pacienty, lékaře a zároveň vyzývají k dalšímu výzkumu a vývoji v této důležité oblasti medicíny.

17 Seznam použité literatury

1. Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(11):1349-1379. doi:10.1016/j.healun.2021.07.005
2. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. LUNG HOMOTRANSPLANTATION IN MAN. *JAMA*. 1963;186:1065-1074. doi:10.1001/jama.1963.63710120001010
3. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 1986;314(18):1140-1145. doi:10.1056/NEJM198605013141802
4. Avtaar Singh SS, Das De S, Al-Adhami A, Singh R, Hopkins PM, Curry PA. Primary graft dysfunction following lung transplantation: From pathogenesis to future frontiers. *World J Transplant*. 2023;13(3):58-85. doi:10.5500/wjt.v13.i3.58
5. Marczin N, Waal EEC de, Hopkins PMA, et al. International consensus recommendations for anesthetic and intensive care management of lung transplantation. An EACTAIC, SCA, ISHLT, ESOT, ESTS, and AST approved document. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(11):1327-1348. doi:10.1016/j.healun.2021.07.012
6. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15. doi:10.1016/j.healun.2014.06.014
7. Martin AK, Reed AK, Hoetzenecker K, Fessler J. How We Would Treat Our Own Lung Transplantation: A Multidisciplinary and International Perspective. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Published online August 3, 2023. doi:10.1053/j.jvca.2023.07.042
8. Smibert O, Snell GI, Bills H, Westall GP, Morrissey CO. Mycobacterium abscessus Complex – a Particular Challenge in the Setting of Lung Transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(3):325-333. doi:10.1586/14787210.2016.1138856
9. Expert Consensus Panel:, Hartwig M, van Berkel V, et al. The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2022 Expert Consensus Document: The use of mechanical circulatory support in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;165(1):301-326. doi:10.1016/j.jtcvs.2022.06.024
10. Shweish O, Dronavalli G. Indications for lung transplant referral and listing. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 14):S1708-S1720. doi:10.21037/jtd.2019.05.09
11. Anesteziologie (nejen) k atestaci 2., přepracované a doplněné vydání – Academia. Knihkupectví a nakladatelství Academia. Accessed March 10, 2024. <http://www.academia.cz/anesteziologie-nejen-k-atestaci-2-prepracovane-a-doplnene-vydani--vymazal-tomas--grada--2023>
12. Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, Albumin. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed November 20, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>
13. Farag E, Ebrahim ZY. The Perioperative Use of Albumin. *Perioper Fluid Manag*. Published online June 23, 2016:215-234. doi:10.1007/978-3-319-39141-0_9

14. Vajter J, Vachtenheim J, Prikrylova Z, et al. Effect of targeted coagulopathy management and 5% albumin as volume replacement therapy during lung transplantation on allograft function: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):80. doi:10.1186/s12890-023-02372-0
15. Taverna M, Marie AL, Mira JP, Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care.* 2013;3:4. doi:10.1186/2110-5820-3-4
16. Aldecoa C, Llau JV, Nuvials X, Artigas A. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. *Ann Intensive Care.* 2020;10:85. doi:10.1186/s13613-020-00697-1
17. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* 2010;87(2):198-210. doi:10.1093/cvr/cvq062
18. The Endothelial Glycocalyx and Organ Preservation- From Physiology to Possible Clinical Implications for Solid Organ Transplantation. Conquest Health. Published December 2, 2021. Accessed December 6, 2023. <https://conquest.health/endothelial-glycocalyx-and-organ-preservation-for-solid-organ-transplantation/>
19. Abassi Z, Armaly Z, Heyman SN. Glycocalyx Degradation in Ischemia-Reperfusion Injury. *Am J Pathol.* 2020;190(4):752-767. doi:10.1016/j.ajpath.2019.08.019
20. Lorusso R, Whitman G, Milojevic M, et al. 2020 EACTS/ELSO/STS/AATS expert consensus on post-cardiotomy extracorporeal life support in adult patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2021;59(1):12-53. doi:10.1093/ejcts/ezaa283
21. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, Fan E, Faraoni D, Annich GM. 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2022;68(3):303-310. doi:10.1097/MAT.0000000000001652
22. Vajter J, Garaj M, Lischke R, Durila M. (710) Bolus Dosage of Heparin According to ACT Versus Continuous Dosage of Heparin According to ROTEM for ECMO Anticoagulation in Lung Transplantation - Effect on Perioperative Blood Loss. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42(4, Supplement):S314-S315. doi:10.1016/j.healun.2023.02.724
23. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2019;38(5):493-503. doi:10.1016/j.healun.2019.03.009
24. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2014;33(2):127-133. doi:10.1016/j.healun.2013.10.022
25. Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ, et al. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated with Chronic Lung Allograft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(5):596-606. doi:10.1164/rccm.201509-1857OC
26. DerHovanessian A, Wallace WD, Lynch JP, Belperio JA, Weigt SS. Chronic Lung Allograft Dysfunction: Evolving Concepts and Therapies. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(2):155-171. doi:10.1055/s-0037-1618567

27. Verleden SE, Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Chronic lung allograft dysfunction phenotypes and treatment. *J Thorac Dis.* 2017;9(8):2650-2659. doi:10.21037/jtd.2017.07.81
28. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, et al. The Effect of Primary Graft Dysfunction on Survival after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(11):1312-1316. doi:10.1164/rccm.200409-1243OC
29. Martin AK, Yalamuri SM, Wilkey BJ, et al. The Impact of Anesthetic Management on Perioperative Outcomes in Lung Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(6):1669-1680. doi:10.1053/j.jvca.2019.08.037
30. Geube MA, Perez-Protto SE, McGrath TL, et al. Increased Intraoperative Fluid Administration Is Associated with Severe Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation. *Anesth Analg.* 2016;122(4):1081-1088. doi:10.1213/ANE.0000000000001163
31. Smith I, Pearse BL, Faulke DJ, et al. Targeted Bleeding Management Reduces the Requirements for Blood Component Therapy in Lung Transplant Recipients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(2):426-433. doi:10.1053/j.jvca.2016.06.027
32. Jonas J, Durila M, Malosek M, et al. Usefulness of perioperative rotational thrombelastometry during scoliosis surgery in children. *J Neurosurg Spine.* Published online January 24, 2020:1-6. doi:10.3171/2019.11.SPINE191137
33. Donohue CI, Mallett SV. Reducing transfusion requirements in liver transplantation. *World J Transplant.* 2015;5(4):165-182. doi:10.5500/wjt.v5.i4.165
34. Abeysundara L, Mallett SV, Clevenger B. Point-of-Care Testing in Liver Disease and Liver Surgery. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(4):407-415. doi:10.1055/s-0037-1599154
35. Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, et al. Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2016;134(16):1152-1162. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023956
36. Durila M, Vajter J, Garaj M, et al. Rotational thromboelastometry reduces blood loss and blood product usage after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2021;40(7):631-641. doi:10.1016/j.healun.2021.03.020
37. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(1):R10. doi:10.1186/cc13187
38. Kingeter AJ, Raghunathan K, Munson SH, et al. Association between albumin administration and survival in cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Can J Anaesth J Can Anesth.* 2018;65(11):1218-1227. doi:10.1007/s12630-018-1181-4
39. Snell GI, Yusen RD, Weill D, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading-A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2017;36(10):1097-1103. doi:10.1016/j.healun.2017.07.021
40. Fessler J, Davignon M, Sage E, et al. Intraoperative Implications of the Recipients' Disease for Double-Lung Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(2):530-538. doi:10.1053/j.jvca.2020.07.039

41. Safety of coagulation factor concentrates guided by ROTEM™-analyses in liver transplantation: results from 372 procedures | BMC Anesthesiology | Full Text. Accessed March 6, 2024. <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-019-0767-x>
42. Ichikawa J, Marubuchi T, Nishiyama K, et al. Introduction of thromboelastometry-guided administration of fresh-frozen plasma is associated with decreased allogeneic blood transfusions and post-operative blood loss in cardiopulmonary-bypass surgery. *Blood Transfus.* 2018;16(3):244-252. doi:10.2450/2017.0265-16
43. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. Rotational Thromboelastometry (ROTEM®). In: Gonzalez E, Moore HB, Moore EE, eds. *Trauma Induced Coagulopathy*. Springer International Publishing; 2016:267-298. doi:10.1007/978-3-319-28308-1_18
44. Khanna P, Sinha C, Singh AK, Kumar A, Sarkar S. The role of point of care thromboelastography (TEG) and thromboelastometry (ROTEM) in management of Primary postpartum haemorrhage: A meta-analysis and systematic review. *Saudi J Anaesth.* 2023;17(1):23-32. doi:10.4103/sja.sja_529_22
45. Cantu E, Diamond JM, Suzuki Y, et al. Quantitative Evidence for Revising the Definition of Primary Graft Dysfunction after Lung Transplant. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(2):235-243. doi:10.1164/rccm.201706-1140OC
46. Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, et al. Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2007;26(10):1004-1011. doi:10.1016/j.healun.2007.07.018
47. de Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(4):490-511. doi:10.1164/rccm.200207-670SO
48. Sladden TM, Yerkovich S, Grant M, et al. Endothelial Glycocalyx Shedding Predicts Donor Organ Acceptability and Is Associated With Primary Graft Dysfunction in Lung Transplant Recipients. *Transplantation.* 2019;103(6):1277-1285. doi:10.1097/TP.0000000000002539
49. Hoetzenecker K, Benazzo A, Stork T, et al. Bilateral lung transplantation on intraoperative extracorporeal membrane oxygenator: An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(1):320-327.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.10.155
50. Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(1):20-29. doi:10.1055/s-0037-1606179
51. Diamond JM, Arcasoy S, Kennedy CC, et al. Report of the International Society for Heart and Lung Transplantation Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part II: Epidemiology, risk factors, and outcomes-A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2017;36(10):1104-1113. doi:10.1016/j.healun.2017.07.020
52. Christie JD, Shah CV, Kawut SM, et al. Plasma levels of receptor for advanced glycation end products, blood transfusion, and risk of primary graft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(10):1010-1015. doi:10.1164/rccm.200901-0118OC
53. lung injury trali: Topics by Science.gov. Accessed March 6, 2024. <https://www.science.gov/topicpages/l/lung+injury+trali>

54. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):527-534. doi:10.1164/rccm.201210-1865OC
55. Ong LP, Thompson E, Sachdeva A, et al. Allogeneic blood transfusion in bilateral lung transplantation: impact on early function and mortality. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2016;49(2):668-674; discussion 674. doi:10.1093/ejcts/ezv155
56. Klanderma RB, Bosboom JJ, Korsten H, et al. Colloid osmotic pressure of contemporary and novel transfusion products. *Vox Sang*. 2020;115(8):664-675. doi:10.1111/vox.12932
57. Perioperative Management of Bleeding and Transfusion for Lung Transplantation - PubMed. Accessed March 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31409203/>
58. Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: Pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis - PubMed. Accessed March 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831575/>
59. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? | Critical Care | Full Text. Accessed March 7, 2024. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc13991>
60. Cs A, Rn R. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014;69(7). doi:10.1111/anae.12661
61. Shin CH, Long DR, McLean D, et al. Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes: A Hospital Registry Study. *Ann Surg*. 2018;267(6):1084-1092. doi:10.1097/SLA.0000000000002220
62. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids | Critical Care | Full Text. Accessed March 7, 2024. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1745-7>
63. Effects of crystalloid, hyper-oncotic albumin, and iso-oncotic albumin on lung and kidney damage in experimental acute lung injury - PMC. Accessed March 7, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6636113/>
64. Moreno Garijo J, Cypel M, McRae K, Machuca T, Cunningham V, Slinger P. The Evolving Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Lung Transplantation: Implications for Anesthetic Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(7):1995-2006. doi:10.1053/j.jvca.2018.10.007
65. Anesthetic management of lung transplantation: impact of presenting disease - PubMed. Accessed March 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31688086/>

18 Seznam publikací, které jsou podkladem pro disertační práci

18.1 Původní práce v odborných časopisech

Souhrnný IF 12,33

- 1) Vajter J, Vachtenheim J, Prikrylova Z, et al. Effect of targeted coagulopathy management and 5% albumin as volume replacement therapy during lung transplantation on allograft function: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):80. doi:10.1186/s12890-023-02372-0 (IF 3.03)
- 2) Durila M, Vajter J, Garaj M, et al. Rotational thromboelastometry reduces blood loss and blood product usage after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2021;40(7):631-641. doi:10.1016/j.healun.2021.03.020 (IF 9,3)

18.2 Abstrakty

- 1) Point of Care Management of Perioperative Bleeding or Coagulopathy and Volume Replacement Strategy with Albumin 5% Seems to Reduce Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation (Preliminary Results). J. Vajter, M. Durila, J. Berousek, T. Vymazal, Z. Prikrylova, R. Lischke. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2019 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.01.831>
- 2) Point of Care Management of Perioperative Coagulopathy Reduces Blood Loss and Consumption of Blood Transfusion Products (Preliminary Results), M. Durila, J. Vajter, R. Lischke, J. Berousek, T. Vymazal. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2019 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.01.822>
- 3) Volume Replacement Strategy with Albumin 5 % and Bedside Coagulopathy Management Improves Cardiopulmonary Stability by Decreasing Norepinephrine Dosage and by Increasing P/F Ratio in Patients Undergoing Lung Transplantation (Preliminary Results), J. Vajter, M. Durila. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2022 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.01.1083>

19 Seznam příloh

Příloha č.1

Vajter J, Vachtenheim J, Prikrylova Z, et al. Effect of targeted coagulopathy management and 5% albumin as volume replacement therapy during lung transplantation on allograft function: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *BMC Pulm Med.* 2023

Příloha č. 2

Durila M, Vajter J, Garaj M, et al. Rotational thromboelastometry reduces blood loss and blood product usage after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2021

Příloha č.3

Manuál anestézie během transplantace plic

RESEARCH

Open Access



Effect of targeted coagulopathy management and 5% albumin as volume replacement therapy during lung transplantation on allograft function: a secondary analysis of a randomized clinical trial

Jaromir Vajter^{1†}, Jiri Vachtenheim Jr^{2†}, Zuzana Prikrylova¹, Jan Berousek¹, Tomas Vymazal¹, Robert Lischke², Archer Kilbourne Martin³ and Miroslav Durila¹

Abstract

Background Primary graft dysfunction (PGD) after lung transplantation (LuTx) contributes substantially to early postoperative morbidity. Both intraoperative transfusion of a large amount of blood products during the surgery and ischemia–reperfusion injury after allograft implantation play an important role in subsequent PGD development.

Methods We have previously reported a randomized clinical trial of 67 patients where point of care (POC) targeted coagulopathy management and intraoperative administration of 5% albumin led to significant reduction of blood loss and blood product consumption during the lung transplantation surgery. A secondary analysis of the randomized clinical trial evaluating the effect of targeted coagulopathy management and intraoperative administration of 5% albumin on early lung allograft function after LuTx and 1-year survival was performed.

Results Compared to the patients in the control (non-POC) group, those in study (POC) group showed significantly superior graft function, represented by the Horowitz index (at 72 h after transplantation 402.87 vs 308.03 with $p < 0.001$, difference between means: 94.84, 95% CI: 60.18–129.51). Furthermore, the maximum doses of norepinephrine administered during first 24 h were significantly lower in the POC group (0.193 vs 0.379 with $p < 0.001$, difference between the means: 0.186, 95% CI: 0.105–0.267). After dichotomization of PGD (0–1 vs 2–3), significant difference between the non-POC and POC group occurred only at time point 72, when PGD grade 2–3 developed in 25% ($n = 9$) and 3.2% ($n = 1$), respectively ($p = 0.003$). The difference in 1-year survival was not statistically significant (10 patients died in non-POC group vs. 4 patients died in POC group; $p = 0.17$).

Jaromir Vajter and Jiri Vachtenheim Jr contributed equally to this work.

*Correspondence:

Jiri Vachtenheim Jr

jiri.vachtenheim@fnmotol.cz

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

Conclusions Utilization of a POC targeted coagulopathy management combined with Albumin 5% as primary resuscitative fluid may improve early lung allograft function, provide better circulatory stability during the early post-operative period, and have potential to decrease the incidence of PGD without negative effect on 1-year survival.

Trial registration This clinical trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT03598907).

Keywords Lung transplantation, Anesthetic management, Rotational thromboelastometry, Volume replacement therapy, 5% albumin

Background

Lung transplantation (LuTx) remains the ultimate treatment for end-stage lung disease refractory to optimized medical therapy. Post-implantation, long-term outcomes are impaired by ongoing medical factors including chronic lung allograft dysfunction (CLAD). CLAD (and its phenotypes) represents a major complication that limits the 5-year survival to approximately 55% [1–3]. CLAD develops as a result of various alloimmune-dependent and alloimmune-independent graft injuries and dysregulated repair processes. Primary graft dysfunction (PGD) has been identified as an important risk factor for CLAD development [4, 5].

PGD is defined by the presence of diffuse pulmonary opacities on thoracic imaging and various levels of hypoxemia without other identifiable causes developing in the first 72 h after lung allograft reperfusion [6]. Its clinical course in the most severe form resembles acute respiratory distress syndrome (ARDS) and is considered to be one of the most important causes of early death after transplantation, with an incidence of PGD reported between 10 and 25% [7]. Furthermore, patients who develop PGD also show significantly worse long-term outcomes [8, 9]. Although the pathophysiology of PGD is not completely understood and multifactorial, several intraoperative anesthetic risk factors have been described within the literature [10]. For instance, intraoperative administration of blood products is associated with a strong negative influence on PGD development and outcome in lung transplant recipients [11]. Moreover, a large volume of intraoperative fluids and red blood cells (RBCs) significantly correlates with the development of PGD grade 3. Therefore, the limitation of intraoperative fluid and blood product administration may reduce the risk for the development of PGD grade 3 and thus improve early postoperative morbidity and mortality after LuTx [12].

A reduction in blood loss during surgery and corresponding decrease in intraoperative transfusion of blood products can be achieved by utilizing intraoperative point of care (POC) targeted bleeding/coagulopathy management strategies such as rotational thromboelastometry (ROTEM), platelet function analyzer (PFA) or multiple electrode platelet aggregometry [13, 14]. The use of these

approaches has been reported in studies on cardiac surgery and liver transplantation [15–17]. Previously, we reported that POC-targeted coagulopathy management decreases perioperative blood loss and consumption of RBCs and fresh frozen plasma (FFP) during LuTx [18].

Despite the abovementioned reduction in blood product transfusion, ongoing fluid resuscitation is necessary to maintain normovolemia during LuTx surgery. A few studies have described the potential benefits of 5% albumin solution administration for the treatment of patients with ARDS and during cardiac surgery [19, 20]. However, data on the role of perioperative 5% albumin administration and its effect on lung allograft function are lacking, and further investigation is highly needed.

We present a secondary analysis of our randomized clinical trial evaluating the effect of POC coagulopathy management and intraoperative administration of 5% albumin as primary resuscitative fluid during LuTx surgery on early lung allograft function, incidence of PGD, and 1-year survival.

Methods

Study design overview, surgical strategy and outcomes

A secondary analysis of the Point of Care Management of Coagulopathy in Lung Transplantation trial (NCT03598907) was performed. This study was a single-site, prospective randomized controlled trial that examined the utilization of perioperative POC-targeted coagulopathy management in conjunction with 5% albumin solution and their effect on perioperative blood loss and consumption of blood products during LuTx. This study was approved by the institutional ethics committee (reference number EK-1402/17) and was registered in the clinical trial database at ClinicalTrials.gov (identifier number NCT03598907) prior to patient enrollment. All patients provided written informed consent for participation in the study before the LuTx procedure.

As this was a pilot study, the projected number of patients to be recruited was estimated at 120 (planned for 4 years), and an a priori power analysis was not performed in this case. An interim analysis was planned after evaluation of approximately 60 patients (after 2 years). Patients were primarily randomized to two study groups – POC group and non-POC group. The

perioperative anesthesia management strategy used for both the non-POC group and POC group has been described previously [18]. Importantly, in the non-POC group, perioperative bleeding, coagulopathy management and volume replacement therapy was managed according to the clinical experience of the anesthesiologist consisting of blood loss monitoring and subjective optical inspection of the surgical field hemostasis without using POC targeted coagulopathy management or laboratory analysis.

Intravascular volume in this group was replaced with balanced crystalloid, non-albumin colloidal solutions such as 6% hydroxyethyl starch or 4% succinylated gelatin, and FFP. Median volume of balanced crystalloid solution and non-albumin colloidal solutions was 1000 ml (IQR 512.5; 987.5 – 1500) and 775 ml (IQR 500; 500 – 1000), respectively. Triggers to volume replacement in both POC and non-POC groups included circulatory stability expressed by dose of norepinephrine (µg/kg/min) and transesophageal echocardiography (TEE) assessment of decreased cardiac preload by left ventricular fractional area change in transgastric mid-papillary short axis view at 50% calculated veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA ECMO) flow. However, due to the limitations described of TEE as a sole intraoperative monitor of systemic volume during VA ECMO, monitors aiding in the assessment of ongoing resuscitation also included

urine output and maintenance of pulsatility within systemic and pulmonary arterial waveforms [21].

In the POC group, perioperative bleeding and coagulopathy were managed according to the POC methods performed at the beginning of the surgery, after reperfusion of the first implanted lung and at the end of the surgical procedure (Fig. 1). In this group, a 5% albumin solution was exclusively used for intravascular volume replacement therapy to maintain normovolemia. Median volume of 5% albumin administered was 1750 ml (IQR 500; 1500–2000). The laboratory trigger for RBCs administration in both patient groups was haemoglobin level of 100 g/l. The surgical strategy, lung procurement and ECMO support handling adhered to the methods previously described by the Vienna Lung Transplant Group [22]. At our institution, intraoperative ECMO support is routinely used pre-emptively in the majority of cases during LuTx and only a smaller number of cases LuTx are performed without any extracorporeal life support, as this is purely at the discretion of the transplanting surgeon. In the POC group, the intraoperative ECMO circuit was primed with albumin. The surgical procedural aspects remained consistent throughout the study period and did not differ in either group.

Primary outcome for this secondary analysis was PGD development and grading during the first 72 h after lung transplantation. Measures of Horowitz index (P/F ratio;

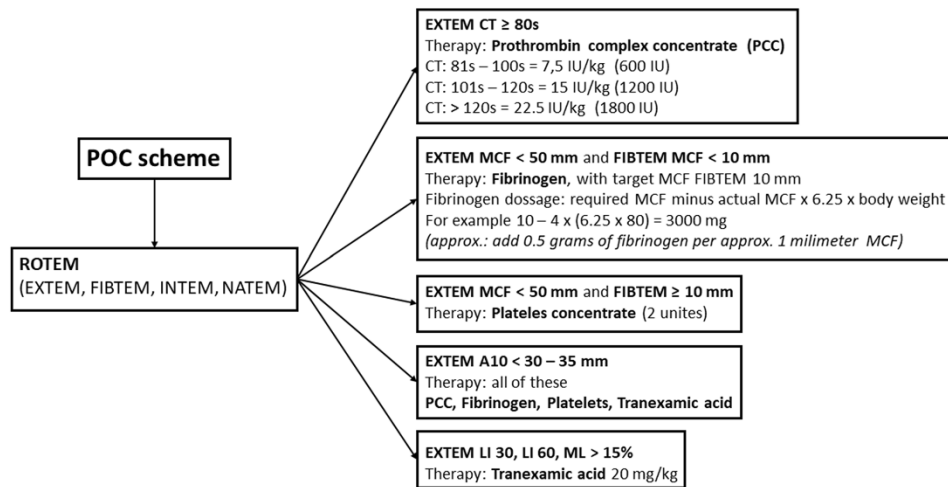


Fig. 1 ROTEM protocol for the diagnosis of coagulopathy and goal-directed therapy using EXTEM, FIBTEM, and APTEM. Abbreviations: A10: Amplitude at 10 min; CT: clotting time; IU: international unit; LI30, LI60: lysis index at 30 and 60 min, MCF: maximum clot firmness; ML: maximum lysis. Previously published in Durila M, Vajter J, Garaj M, Pollert L, Berousek J, Vachtenheim J, Jr., et al. Rotational thromboelastometry reduces blood loss and blood product usage after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2021;40(7):631–41.¹⁸

defined as arterial oxygen pressure (P_aO_2) in mmHg divided by fraction of inspired oxygen (F_iO_2) in % and serum albumin levels in both groups before and after lung transplantation were analyzed. Circulatory stability status characterized by the maximum level of norepinephrine administered during the first 24 h after LuTx was analyzed, with norepinephrine administration based on mean arterial pressure. Postoperative duration of mechanical ventilation and length of intensive care unit (ICU) stay were recorded. Secondary outcome for this analysis was 1-year survival in both groups.

Patient selection and enrollment

Patient selection and eligibility criteria for the current secondary analysis mirrored that of the Point of Care Management of Coagulopathy in Lung Transplantation trial and included patients who underwent LuTx at the University Hospital Motol between January 2018 and June 2020 [18]. The exclusion criteria were electively prolonged postoperative ECMO (patients with idiopathic pulmonary hypertension or preoperatively known severe secondary pulmonary hypertension on basis of underlying disease that were preoperatively identified to require intended ECMO prolongation leading automatically to classification as PGD grade 3, as this would result in negative impact on interpretation of the study), pediatric recipients, single-lung transplantations, retransplantations, heart–lung transplantations, and transplantations requiring cardiopulmonary bypass for technical reasons (concomitant cardiac surgery).

Randomization and detailed description of two randomized groups were described previously [18]. In the first group (POC group), 31 patients were analyzed, and in the second group (non-POC group), 36 patients were analyzed. A flow diagram based on the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) is displayed in Fig. 2.

PGD definition

The definition of PGD was based on the latest International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) recommendation and was recorded 2 h after ICU admission (time 0) and then 24 h (time 24), 48 h (time 48) and 72 h (time 72) after LuTx [6]. Chest radiographs assessment was consistent with the methods previously described by the Vienna Lung Transplant Group [22].

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with R statistical software, version 3.4.4 (available online at <http://www.r-project.org/>). A p -value of 0.05 was considered statistically significant. PGD grade 1 is questionably relevant

clinically, therefore PGD grades were dichotomized into two groups and analyzed as follows: PGD 0–1 vs PGD 2–3. The Fischer exact test was performed with the data from each time point (0, 24, 48, 72 h) to analyze the association of dichotomized PGD in both groups. Serum albumin levels in both groups were measured before and after LuTx. Due to technical reasons, the preoperative serum albumin levels in 15 patients were not measured (9 patients in the non-POC group and 6 patients in the POC group). Postoperative serum albumin levels were completed for all patients in the study cohort.

The Horowitz index was calculated at each tracked time point (0, 24, 48, 72 h), and the measured values were evaluated with Welch's two-sample t -test. The maximum level of norepinephrine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) during the first 24 h after LuTx was compared in both groups using Welch's two-sample t -test. Postoperative ICU stay and mechanical ventilation duration was recorded and analyzed by Wilcoxon tests. Moreover, 1-year survival in both study groups was followed and survival rates were compared using log-rank tests.

Results

Study patients and study flow

Patients were recruited during the period from January 2018 to June 2020, and based on the exclusion criteria, a total of 33/100 patients were excluded from the study. The non-POC group and POC group ultimately consisted of 36 and 31 patients, respectively. At this point, interim statistical analysis was performed, and the study was preliminarily terminated by the institutional review board because the results were significantly in favor of the POC approach, as significant decrease in perioperative blood loss and related decrease in blood products consumption was observed among the POC study group [18]. In the POC group and non-POC group, the mean blood loss in the operating room was $682 \text{ ml} \pm 399$ and $1043 \text{ ml} \pm 547$, respectively ($p=0.003$). Mean value of RBCs units administered in the operating room was 0.83 ± 1.15 in the POC group and 1.05 ± 1.45 in the non-POC group ($p=0.506$). Mean value of FFP units administered in the operating room was 0.00 in the POC group and 4.08 ± 2.89 in the non-POC group ($p<0.001$) [18].

Patients in the non-POC group were significantly older than patients in POC group (56.22 ± 9.05 vs 45.69 ± 16.54 years, $p=0.002$), as the proportion of younger patients with cystic fibrosis was significantly higher in the POC group (32.3%, $n=10$ vs 5.6%, $n=2$; $p=0.005$). The use of intraoperative ECMO support compared to off pump approach was higher in non-POC group, although the difference was not statistically significant (86%, $n=31$ vs 67.7%, $n=21$; $p=0.07$). However, mean pulmonary arterial pressure, that would signalize

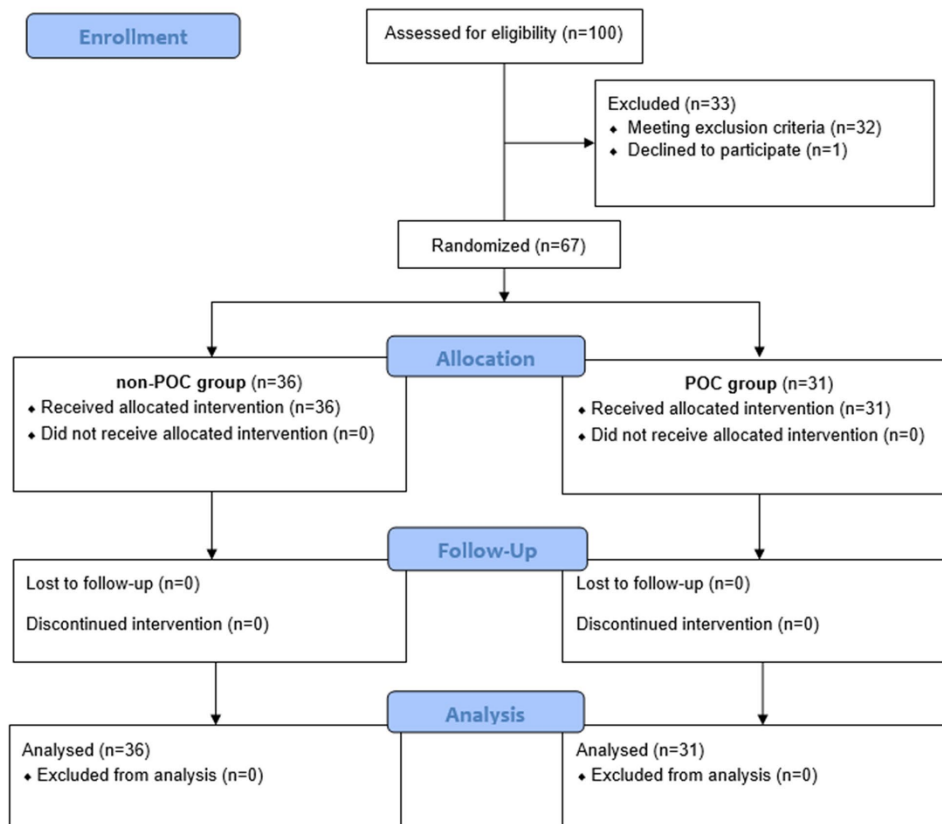


Fig. 2 Flow chart of the study population

higher degree of disease severity and complexity did not differ significantly between recipients in non-POC and POC group. Detailed preoperative and intraoperative characteristics of the recipients have been reported previously and are presented with permission in Table 1 together with donor characteristics [18]. There were no statistically significant differences in the donor variables between the non-POC and POC group. In POC group, only 1 out of 31 patients received organ from donation after circulatory death (DCD) donor and no organ from DCD donor was utilized in non-POC group. No organ from expanded criteria donor was utilized (not shown in Table 1). Importantly, no case of graft dysfunction at the end of the surgery that would require ECMO prolongation occurred in either study group.

Primary graft dysfunction evaluation

The incidence of PGD development based on ISHLT criteria at each time point in the non-POC and POC groups is displayed in Table 2 and Fig. 3 [6]. No PGD (grade 0) was found significantly more frequently in the POC group at every tracked time point, although the overall difference in PGD (regardless of grade) was statistically significant only at time point 72. However, PGD grade 0 and even 1 are questionably relevant clinically, therefore PGD grades were further dichotomized and analyzed into two categories according to clinical relevance (PGD grade 0 – 1 vs PGD grade 2 – 3) and results are shown in Table 3. Significant difference between the non-POC and POC group occurred only at time point 72, when PGD grade 0 – 1 was observed in 75% (n=27) and 96.8% (n=30), respectively. At the same time point 72, PGD

Table 1 Recipient and donor characteristics

Recipient characteristics variable	non-POC group (n = 36)	POC group (n = 31)	p-value
Male sex	25 (69%)	20 (64.5%)	0.67
Age (years; mean ± SD)	56.22 ± 9.05	45.69 ± 16.54	0.002
Weight (kg; mean ± SD)	76.64 ± 18.21	67.48 ± 16.51	0.036
Height (cm; mean ± SD)	173.81 ± 9.72	169.55 ± 9.57	0.08
Body mass index (mean ± SD)	25.03 ± 4.04	23.25 ± 4.33	0.09
MPAP (mmHg; mean ± SD)	23.97 ± 6.05	25.58 ± 9.63	0.43
Transplant indication			
COPD	15 (41.6%)	12 (38.7%)	0.81
Pulmonary fibrosis	18 (50%)	9 (29%)	0.08
Cystic fibrosis	2 (5.6%)	10 (32.3%)	0.005
Sarcoidosis	1 (2.8%)	0	0.35
Intra-Operative recipient characteristics			
Thoracotomy			
Sternum sparing	5 (14%)	8 (25.8%)	0.22
Clamshell	31 (86%)	23 (74.2%)	0.22
Intraoperative ECMO	31 (86%)	21 (67.7%)	0.07
Ischemic time (min; mean ± SD)			
First lung	242.83 ± 40.23	243.52 ± 40.96	0.91
Second lung	353.69 ± 47.21	354.06 ± 58.02	0.24
Donor characteristics variable	non-POC group (n = 36)	POC group (n = 31)	p-value
Male sex	23 (63.9%)	17 (54.8%)	0.45
Age (years; mean ± SD)	43.56 ± 18.84	43.81 ± 15.14	0.95
Weight (kg; mean ± SD)	71.67 ± 16.32	73.77 ± 18.12	0.62
Height (cm; mean ± SD)	170.92 ± 12.98	173.81 ± 9.95	0.32
Body mass index (mean ± SD)	25.13 ± 6.71	24.28 ± 5.26	0.57
Horowitz index (mmHg; mean ± SD)	468.56 ± 64.58	475.32 ± 63.83	0.67
Smoking history, n (%)	8 (22.2%)	5 (16.1%)	0.53
Cause of death, n (%)			
subarachnoid hemorrhage	5 (13.9%)	7 (22.6%)	0.35
intracerebral bleeding	9 (25%)	9 (29%)	0.71
trauma capitis	13 (36.1%)	11 (35.5%)	0.96
anoxic brain damage	7 (19.4%)	1 (3.2%)	0.06
other	2 (5.6%)	3 (9.7%)	0.66

Abbreviations: COPD chronic obstructive pulmonary disease, ECMO extracorporeal membrane oxygenation, MPAP mean pulmonary arterial pressure, POC point of care, SD standard deviation. Previously published in Durila M, Vajter J, Garaj M, Pollert L, Berousek J, Vachtenheim J, Jr., et al. Rotational thromboelastometry reduces blood loss and blood product usage after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(7):631–41.¹⁸

grade 2 – 3 developed in 25% ($n=9$) and 3.2% ($n=1$), respectively ($p=0.016$). Of those 9 patients with PGD grade 2 – 3 in the non-POC group at time point 72, 8 patients had PGD grade 2 and 1 patient had PGD grade 3. There was no statistically significant difference in occurrence of PGD grade 3 between the non-POC and POC group at all tracked time points.

Horowitz index evaluation

Table 4 and Fig. 4 show the mean values of the Horowitz index at each time point (0, 24, 48, 72) in the non-POC group and the POC group. At all tracked time points,

pulmonary graft function was significantly higher in the POC group, as indicated by the Horowitz index. It is of particular interest, that most significant difference between the groups occurred at time point 72, when the Horowitz index was 308.03 in the non-POC group vs 402.87 in the POC group ($p<0.001$, difference between means: 94.84, 95% CI: 60.18–129.51).

Norepinephrine dosage and albumin serum levels evaluation

The maximum single dose of norepinephrine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) administered to every patient in both groups during the first 24 h was recorded. In the non-POC group

Table 2 Primary graft dysfunction development in both groups in four tracked time periods. Data are presented as n (%)

PGD grade	Time 0				p-value
	0	1	2	3	
non-POC	16 (44.4)	6 (16.7)	6 (16.7)	8 (22.2)	0.048
POC	22 (70.9)	2 (6.5)	6 (19.4)	1 (3.2)	
PGD grade	Time 24				p-value
	0	1	2	3	
non-POC	13 (36.1)	15 (41.7)	4 (11.1)	4 (11.1)	0.08
POC	21 (67.7)	7 (22.6)	2 (6.5)	1 (3.2)	
PGD grade	Time 48				p-value
	0	1	2	3	
non-POC	13 (36.1)	14 (38.9)	9 (25)	0	0.052
POC	20 (64.5)	6 (19.4)	4 (12.9)	1 (3.2)	
PGD grade	Time 72				p-value
	0	1	2	3	
non-POC	16 (44.4)	11 (30.6)	8 (22.2)	1 (2.8)	0.003
POC	25 (80.7)	5 (16.1)	0	1 (3.2)	

Abbreviations: PGD primary graft dysfunction, POC point of care

and POC group, the maximum doses of norepinephrine were 0.379 and 0.193, respectively ($p < 0.001$, difference between the means: 0.186, 95% CI: 0.105–0.267). Serum albumin levels (g/l) in both groups were measured before and after LuTx. There was no significant difference in preoperative mean serum albumin levels between POC group and non-POC group (44.43 vs 44.19; $p = 0.84$, difference between means: 0.24, 95% CI: (-2.11)-2.58). The mean serum albumin levels after LuTx surgery were significantly higher in the POC group than in the non-POC group (41.55 vs 29.37), with $p < 0.001$, difference between means 12.18 and 95% CI: 9.81–14.55.

Postoperative mechanical ventilation duration and length of ICU stay and 1-year survival

Duration of mechanical ventilation and length of ICU stay after LuTx surgery were decreased in POC group. However, this difference did not cross the boundary for statistical significance as shown in Table 5. During the 1-year follow-up study period after LuTx, more patients died in the non-POC group than in the POC group, although the difference in 1-year survival was not

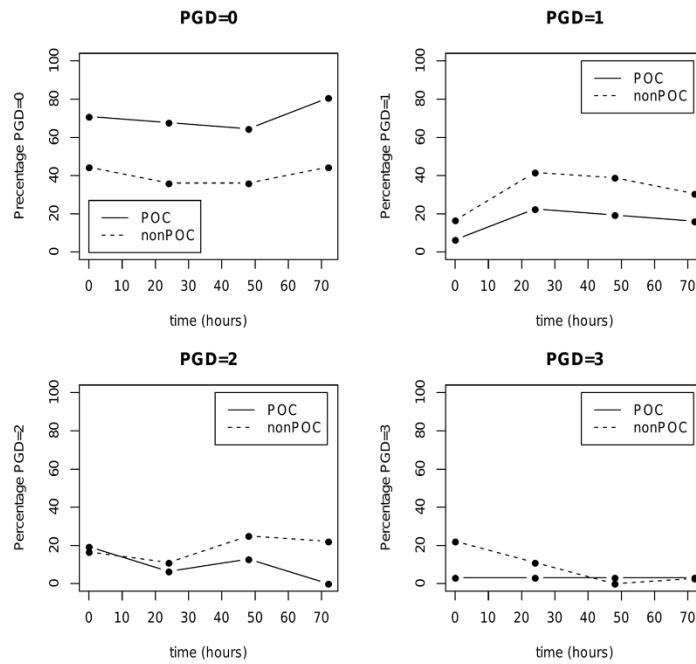


Fig. 3 Incidence of primary graft dysfunction after lung transplantation at 0, 24, 48 and 72 h after surgery. Abbreviations: PGD; primary graft dysfunction; POC; point of care

Table 3 In both patient groups, PGD grades were dichotomized and analyzed into two categories according to their clinical relevance (PGD grade 0 – 1 vs PGD grade 2 – 3). Data are presented as n (%)

Time 0			
PGD grade	non-POC	POC	p-value
0–1	22 (61.1)	24 (77.4)	0.19
2–3	14 (38.9)	7 (22.6)	
Time 24			
PGD grade	non-POC	POC	p-value
0–1	28 (77.8)	28 (90.3)	0.2
2–3	8 (22.2)	3 (9.7)	
Time 48			
PGD grade	non-POC	POC	p-value
0–1	27 (75)	26 (83.9)	0.55
2–3	9 (25)	5 (16.1)	
Time 72			
PGD grade	non-POC	POC	p-value
0–1	27 (75)	30 (96.8)	0.016
2–3	9 (25)	1 (3.2)	

Abbreviations: PGD primary graft dysfunction, POC point of care

Table 4 Horowitz index and its differences between the non-POC and POC group at each tracked time. The Horowitz index is defined as arterial oxygen pressure (P_aO₂) in mmHg divided by the fraction of inspired oxygen (F_iO₂) in %. Values are displayed together with the difference estimate and confidence intervals (CI) to illustrate the difference in mean Horowitz index values between the groups

time	non-POC group	POC group	t test		
			difference	95% CI	p-value
0	292.83	346.19	53.36	(5.91, 100.82)	0.028
24	350	395.61	45.61	(8.29, 82.93)	0.017
48	326.72	385.26	58.54	(16.06, 101.01)	0.008
72	308.03	402.87	94.84	(60.18, 129.51)	< 0.001

Abbreviations: POC point of care, CI confidence interval

statistically significant (10 patients in non-POC group vs. 4 patients in POC group; $p=0.17$). In both groups, 30-day mortality was 0%. In POC group, 90-day mortality was 3.2% ($n=1$, patient with cystic fibrosis that died at day 64 because of fulminant Burkholderia cenocepacia infection). In non-POC group 90-day mortality was 2.8% ($n=1$, patient with pulmonary fibrosis died at day 53 because of bronchopneumonia due to Pseudomonas aeruginosa). After 90-postoperative day, other causes of death during first year were infection (8 patients) and cardio-renal failure (1 patient) in non-POC group and

infection (1 patient), pancreatic cancer (1 patient) and brain stroke (1 patient) in POC group. A Kaplan–Meier 1-year survival curve is shown in Fig. 5.

Discussion

PGD negatively contributes to increased short-term and long-term morbidity and mortality after LuTx [8, 9]. While the exact pathogenesis is not completely understood, multiple risk factors are associated with the development of PGD including donor-specific and recipient-specific variables [23]. Additionally, postoperative risk or complicating factors such as hypotension, fluid overload, vascular anastomotic complications, inadequate mechanical ventilation, and pneumonia have been reported to contribute to PGD [6]. Finally, intraoperative anesthetic management has been reported to have a potentially significant influence on the development of PGD [10].

Ischemia–reperfusion injury after lung allograft implantation has been shown to lead to PGD development [24]. Interestingly, the pulmonary endothelial glycocalyx is particularly prone to ischemia–reperfusion injury and shedding of the glycocalyx has been linked to respiratory failure and the development of ARDS in mice [25]. The control of this reperfusion has been theorized as a method of attenuating the development of PGD in lung transplantation, and the utilization of VA ECMO for intraoperative support has been described as a method to accomplish this control. Hoetzenecker et al. demonstrated that intraoperative VA ECMO support provides optimal reperfusion conditions that translate into superior graft function [22]. Although routine use of intraoperative ECMO is generally advocated, there is still a non-negligible risk of undesirable bleeding associated with this method. Thomas et al. noted that achieving the optimal anticoagulation balance to prevent bleeding and thrombosis in ECMO patients is extremely complex, and experts in hemostasis should be a part of an institutional ECMO team and continuously available for immediate management [26].

Transfusion of a large amount of blood products, especially FFP, to manage intraoperative blood loss during LuTx is an independent risk factor for PGD through transfusion-related acute lung injury (TRALI) [27–29]. Diamond et al. reported that the prevalence of greater than 1 L RBC intraoperative transfusion was 34%, and in the adjusted analysis, this was associated with a nearly twofold increased risk for the development of PGD grade 3 [30]. In addition, apart from the abovementioned TRALI, blood product transfusion alone is associated with transfusion-associated circulatory overload (TACO), pulmonary infections and prolonged ICU stays [31]. The incidence of TACO is reported to be highest

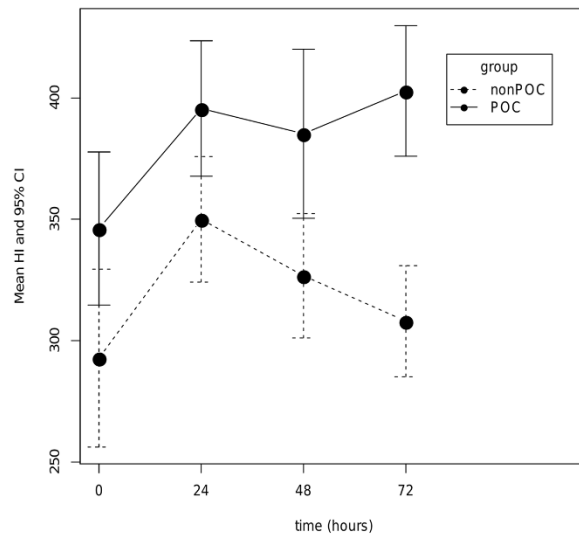


Fig. 4 Horowitz index at each time point (0, 24, 48, 72 h) after lung transplant surgery. Values are presented as the mean and 95% CI. Abbreviations: HI: Horowitz index; CI: confidence interval; POC: point of care

Table 5 Duration of mechanical ventilation and length of intensive care unit stay after LuTx surgery in non-POC vs POC group

	non-POC group			POC group			Wilcoxon test p-value
	mean	median	IQR	mean	median	IQR	
MV (hours)	147.8	35.5	50.5	90.3	25	36	0.17
ICU stay (days)	13	6	3.3	9.5	5	4	0.27

Abbreviations: ICU intensive care unit, IQR interquartile range, LuTx lung transplantation, MV mechanical ventilation, POC point of care

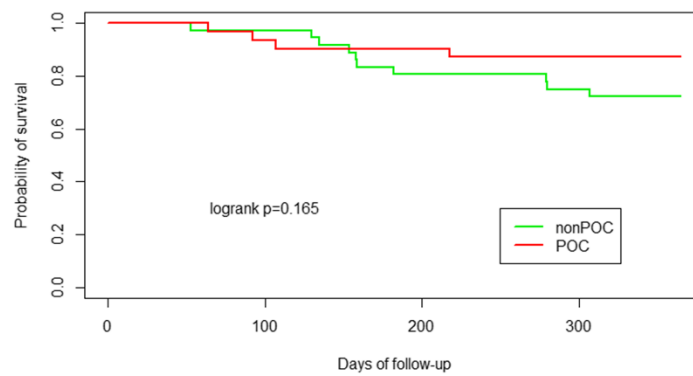


Fig. 5 Kaplan Meier survival curve for patients in non-POC group (green line) vs POC group (red line). Abbreviations: POC: point of care

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

after the transfusion of FFP, followed by RBCs and platelets [32]. Perioperative POC-targeted coagulopathy management reduces the amount of blood transfusion products needed [33]. We have previously demonstrated that this perioperative approach practically eliminated the need for FFP transfusion in the POC study group during LuTx surgery [18]. This is of particular interest regarding avoidance of the FFP-associated volume expansion effect, which may negatively contribute to PGD development. Despite the abovementioned reduction in blood product transfusion, a certain amount of fluid is necessary to maintain normovolemia during surgery. However, excessive perioperative crystalloid and colloid administration might be associated with fluid overload and therefore increase the risk of PGD development.

In our study, 5% albumin solution was used solely as volume replacement therapy in the POC group. Albumin is a medium-sized molecule with a molecular weight of 66–69 kDa and is the most abundant protein in human plasma (40 g/l out of a total of 70 g/l). Albumin is synthesized exclusively in the liver and plays an important role in numerous processes. For example, it serves as a major extracellular antioxidant and a major transporter in plasma, responsible for 75% of oncotic plasma pressure. Therefore, albumin solution is considered to be the standard colloidal resuscitation fluid [34]. Another crucial role of albumin appears to be its positive effect on the physiological part of the endothelial glycocalyx where it maintains a functioning vascular barrier, especially in patients where increased capillary leakage is present [35, 36]. This typically occurs during LuTx as a part of ischemia–reperfusion-induced lung graft injury or as a part of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) aggravated by the ECMO circuit.

Fluid management during all types of surgical procedures affects postoperative outcomes [37]. Inadequate fluid management may be associated with mitochondrial dysfunction and the promotion of inflammation, which can lead to decreased lung allograft function [12, 25]. However, the use of colloids in volume replacement therapy remains a subject of debate. Uhlig et al. reviewed and performed a meta-analysis of 3 randomized controlled trials comparing albumin versus crystalloid solutions for intravascular volume expansion in critically ill patients with ARDS and based on the findings of their review, colloid therapy with albumin improved oxygenation but did not affect mortality [19]. Torres et al. studied the effect of different kinds of fluid administration on the vascular endothelium and microcirculation and found that the administration of protein-rich solutions such as albumin helped to rebuild the endothelial glycocalyx [38]. Mendes et al. conducted similar investigations in a rat model of acute lung injury (ALI), and their results revealed that both iso-oncotic and

hyper-oncotic albumin solutions were associated with decreased lung injury as compared to Ringer's lactate [39]. Moreover, Moreno Garijo et al. described the importance of albumin as a primary fluid at Toronto Lung Transplant Program [40]. However, the data supporting the intraoperative albumin utilization in their review were lacking.

In our study, targeted coagulopathy management and 5% albumin solution administered exclusively as volume replacement therapy during LuTx surgery resulted in significant improvement in lung allograft function in the first postoperative 72 h in the POC study group compared to the non-POC study group measured by Horowitz index. This intervention also resulted in significant decrease of PGD grade 2–3 at time point 72 in POC group. This is of particular interest, as most studies examine the incidence of PGD grade 3 at 72 h. However, in our study there was no statistically significant difference in occurrence of PGD grade 3 between the non-POC and POC group at all tracked time points. Additionally, the mean value of the maximum norepinephrine level during the first 24 h after LuTx was found to be significantly decreased in the POC group. This finding supports the theory that albumin as volume replacement therapy during LuTx surgery may provide greater hemodynamic circulatory stability in the POC group during the first 24 h after surgery through both volume replacement and its hypothesized anti-inflammatory effect on the reduction in SIRS [34]. Our data from secondary analysis suggest that administration of 5% albumin during LuTx surgery may have a more protective effect on shedding of the glycocalyx and therefore reduce vasoplegia and SIRS. Moreover, significantly higher postoperative levels of serum albumin in the POC group may further contribute to postoperative better graft function and circulatory stability through the abovementioned mechanisms.

Our study has several limitations that require rigorous and transparent discussion. First, a major limitation is that our study design contained two interventions in one study protocol (targeted coagulopathy management and 5% albumin in POC study group). As targeted coagulopathy management led to decrease of blood loss and blood products transfusion, the study was preliminarily terminated by the institutional review board due to positive results in favor of the POC approach. This preliminary termination resulted in a relatively small cohort size in each group, precluding further evaluation of effect of the second intervention in the study (5% albumin administration). Moreover, two interventions in one study protocol limits our ability to identify the precise extent of how either the first or second intervention contributed to the study results.

Heterogeneity in the patient age distribution between the non-POC group, where patients were older, versus the POC group that contained a greater proportion of younger

patients with cystic fibrosis was another limitation. This population difference is important to highlight, as a variety of etiology-based comorbidities can impact intraoperative management and outcomes [41]. In particular, it is generally accepted that LuTx outcomes are better in younger patients with cystic fibrosis. However, a recently reported study by Fessler et al. demonstrated a higher perioperative utilization of RBCs and FFP in patients with cystic fibrosis compared to those with chronic obstructive pulmonary disease or pulmonary fibrosis [42]. Therefore, despite an imbalance between population age and etiology of end-stage lung disease, intraoperative targeted coagulopathy management together with 5% albumin administration significantly reduced blood loss and blood product transfusion in the POC group [18]. A final limitation is focused on the completeness of our preoperative laboratory evaluation. Preoperative serum albumin levels in 15 patients (9 patients in the non-POC group and 6 patients in the POC group) were not measured for technical reasons; however, the postoperative serum albumin levels records were complete for all patients in the study cohort.

To the best of our knowledge, despite abovementioned limitations, the research presented herein represents the first clinical trial attempting to investigate the effect of the perioperative use of targeted bleeding and coagulopathy management combined with 5% albumin administration on lung allograft function after LuTx. Furthermore, our data provide a level of evidence suggesting albumin as an optimal choice for intraoperative resuscitation in lung transplantation that to date has been based on expert opinion in the literature. However, further investigation in this area is highly needed to provide deeper insight into potential beneficial effect of perioperative use of 5% albumin solely as volume replacement therapy during LuTx on PGD incidence. The authors suggest design future trial with 5% albumin solution administrated intraoperatively as the only intervention in study group.

Conclusions

The results of this study indicate that targeted coagulopathy management and 5% albumin solution solely used as volume replacement therapy during LuTx surgery may improve early lung allograft function, provide better circulatory stability during the early post-operative period, and have potential to decrease the incidence of PGD without negative effect on 1-year survival. However, further investigation is highly needed to provide deeper insight into mechanisms of potential beneficial effect of perioperative use of 5% albumin solely as volume replacement therapy during LuTx on PGD incidence, CLAD development, and long-term outcomes.

Abbreviations

ACR	Acute cellular rejection
ALI	Acute lung injury
AMR	Antibody mediated rejection
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
CI	Confidence interval
CLAD	Chronic lung allograft dysfunction
DCD	Donation after circulatory death
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
FFP	Fresh frozen plasma
GERD	Gastroesophageal reflux disease
ICU	Intensive care unit
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
LuTx	Lung transplantation
PFA	Platelet function analyzer
PGD	Primary graft dysfunction
POC	Point of care
RBCs	Red blood cells
ROTEM	Rotational thromboelastometry
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
TACO	Transfusion-associated circulatory overload
TEE	Transesophageal echocardiography
TRALI	Transfusion-related acute lung injury
VA-ECMO	Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation

Acknowledgements

The authors thank all the anesthesiologists and intensivists involved in this study, especially Jaroslav Hylmar, Stanislav Novotny, Michaela Sekerasova, Tereza Krskova, Milan Grund, Jana Polaskova, Silvie Binterova, Vladimir Bicek, Martin Malosek, Jiri Roith, Vojtech Simecek, Jan Sindelar, Jiri Bures, Zdenek Havelka and Vlasta Vlasakova. The authors also thank all the surgeons involved in this study, especially Jan Simonek, Jiri Pozniak, Jan Kolarik and Monika Svorcova. The authors also thank all the perfusionists involved in this study, especially Tomas Smetak, Michal Hlavacek, Vojtech Veverka, Pavel Hedvicak, Pavol Kovac and Adam Necessary. The authors thank Irena Al Masani and Monika Peckova for help with the statistical analysis.

Authors' contributions

JV and MD designed the study and collected the study data. JV, MD, JV Jr analyzed the data and wrote major part of the manuscript. JV, JV Jr, ZP, JB, TV, RL, AKM and MD participated in the performance of the research and/or substantially contributed to the writing of the manuscript. All authors edited the final manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was supported by the Ministry of Health, Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic (No. 64203 and No. 6028). This work was supported by the institutional project Cooperatio Program, research area SURG. These funding agencies played no role in the analysis of the data or the preparation of this article.

Availability of data and materials

All data generated or analyzed in the current article are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the ethical committee of University Hospital Motol with approval number EK-1402/17. Written informed consent was obtained from all included patients. The study was carried out in accordance with the declaration of Helsinki.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic. ²Prague Lung Transplant Program, 3rd Department of Surgery, First Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic. ³Division of Cardiovascular and Thoracic Anesthesiology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Jacksonville, FL, USA.

Received: 23 September 2022 Accepted: 27 February 2023

Published online: 09 March 2023

References

- Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, Fisher AJ, Calabrese F, Corris PA, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment: A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(5):493–503.
- Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(2):127–33.
- Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ, Li Y, Binnie M, Chaparro C, et al. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated with Chronic Lung Allograft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):596–606.
- Der-Hovanesian A, Wallace WD, Lynch JP 3rd, Belperio JA, Weigt SS. Chronic lung allograft dysfunction: evolving concepts and therapies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(2):155–71.
- Verleden SE, Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Chronic lung allograft dysfunction phenotypes and treatment. *J Thorac Dis*. 2017;9(8):2650–9.
- Snell GI, Yusef RD, Weill D, Strueber M, Garrity E, Reed A, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading—A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1097–103.
- Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(11):1312–6.
- Cantu E, Diamond JM, Suzuki Y, Lasky J, Schaufler C, Lim B, et al. Quantitative evidence for revising the definition of primary graft dysfunction after lung transplant. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):235–43.
- Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, Whelan TP, Radosevich DM, Hertz MJ, et al. Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(10):1004–11.
- Martin AK, Yalamuri SM, Wilkey BJ, Kolarczyk L, Fritz AV, Jayaraman A, et al. The Impact of anesthetic management on perioperative outcomes in lung transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(6):1669–80.
- Weber D, Cottini SR, Locher P, Wenger U, Stehberger PA, Fasshauer M, et al. Association of intraoperative transfusion of blood products with mortality in lung transplant recipients. *Perioper Med (Lond)*. 2013;2(1):20.
- Geube MA, Perez-Protto SE, McGrath TL, Yang D, Sessler DJ, Budev MM, et al. Increased intraoperative fluid administration is associated with severe primary graft dysfunction after lung transplantation. *Anesth Analg*. 2016;122(4):1081.
- Smith I, Pearce 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(2):426–33.
- Jonas J, Durila M, Malosek M, Maresova D, Stulik J, Barma M, et al. Usefulness of perioperative rotational thrombelastometry during scoliosis surgery in children. *J Neurosurg Spine*. 2020;32(6):865–70.
- Karkouti K, Callum J, Wijeyesundara DN, Rao V, Crowther M, Crocetti HP, et al. Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2016;134(16):1152–62.
- Abeyesundara L, Mallett SV, Cleverger B. Point-of-Care Testing in Liver Disease and Liver Surgery. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(4):407–15.
- Donohue CI, Mallett SV. Reducing transfusion requirements in liver transplantation. *World J Transplant*. 2015;5(4):165–82.
- Durila M, Vajter J, Garaj M, Pollert L, Berousek J, Vachtenheim J Jr, et al. Rotational thrombelastometry reduces blood loss and blood product usage after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(7):631–41.
- Uhlir C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(1):R10.
- Kingeter AJ, Raghunathan K, Munson SH, Hayashida DK, Zhang X, Iyengar S, et al. Association between albumin administration and survival in cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Can J Anesth/Journal canadien d'anesthésie*. 2018;65(11):1218–27.
- Martin AK, Harrison BA, Fritz AV, Landolfo KP, Makey IA, Sareyuyopglu B, et al. Intraoperative management of a hybrid extracorporeal membrane oxygenation circuit for lung transplantation. *J Card Surg*. 2020;35(12):3560–3.
- Hoetzenecker K, Benazzo A, Stork T, Sinn K, Schwarz S, Schweiger T, et al. Bilateral lung transplantation on intraoperative extracorporeal membrane oxygenator: An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160(1):320–7 e1.
- de Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):490–511.
- Gelman AE, Fisher AJ, Huang HJ, Baz MA, Shaver CM, Egan TM, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part III: Mechanisms: A 2016 Consensus Group Statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1114–20.
- Sladden TM, Yerkovich S, Grant M, Zhang F, Liu X, Trotter M, et al. Endothelial glycocalyx shedding predicts donor organ acceptability and is associated with primary graft dysfunction in lung transplant recipients. *Transplantation*. 2019;103(6):1277–85.
- Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and thrombotic complications in the use of extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(1):20–9.
- Diamond JM, Arcasoy S, Kennedy CC, Eberlein M, Singer JP, Patterson GM, et al. Report of the International Society for Heart and Lung Transplantation Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Epidemiology, risk factors, and outcomes—A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1104–13.
- Christie JD, Shah CV, Kawut SM, Mangalmurti N, Lederer DJ, Sonett JR, et al. Plasma levels of receptor for advanced glycation end products, blood transfusion, and risk of primary graft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(10):1010–5.
- Goodwin J, Tinckam K, denHollander N, Haroon A, Keshavjee S, Cserti-Gazdewich CM. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) in graft by blood donor antibodies against host leukocytes. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(9):1067–70.
- Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):527–34.
- Ong LP, Thompson E, Sachdeva A, Ramesh BC, Muse H, Wallace K, et al. Allogeneic blood transfusion in bilateral lung transplantation: impact on early function and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2):668–74 discussion 74.
- Klanderma RB, Bosboom JJ, Korsten H, Zeiler T, Musson REA, Veelo DP, et al. Colloid osmotic pressure of contemporary and novel transfusion products. *Vox Sang*. 2020;115(8):664–75.
- Pena JJ, Bottiger BA, Milliades AN. Perioperative Management of Bleeding and Transfusion for Lung Transplantation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;24(1):74–83.
- Artigas A, Wernerman J, Arroyo V, Vincent JL, Levy M. Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: Pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis. *J Crit Care*. 2016;33:62–70.
- Vincent J-L, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care*. 2014;18(4):1–10.
- Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014;69(7):777–84.

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

37. Shin CH, Long DR, McLean D, Grabitz SD, Ladha K, Timm FP, et al. Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes: A Hospital Registry Study. *Ann Surg.* 2018;267(6):1084–92.
38. Torres LN, Chung KK, Salgado CL, Dubick MA, Torres Filho IP. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. *Crit Care.* 2017;21(1):1–10.
39. Mendes RS, Oliveira MV, Padilha GA, Rocha NN, Santos CL, Maia LA, et al. Effects of crystalloid, hyper-oncotic albumin, and iso-oncotic albumin on lung and kidney damage in experimental acute lung injury. *Respir Res.* 2019;20(1):155.
40. Moreno Garjjo J, Cypel M, McRae K, Machuca T, Cunningham V, Slinger P. The Evolving Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Lung Transplantation: Implications for Anesthetic Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(7):1995–2006.
41. Martin AK, Fritz AV, Wilkey BJ. Anesthetic management of lung transplantation: impact of presenting disease. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(1):43–9.
42. Fessler J, Davignon M, Sage E, Roux A, Cerf C, Feliot E, et al. Intraoperative implications of the recipients' disease for double-lung transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(2):530–8.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

Terms and Conditions

Springer Nature journal content, brought to you courtesy of Springer Nature Customer Service Center GmbH ("Springer Nature").

Springer Nature supports a reasonable amount of sharing of research papers by authors, subscribers and authorised users ("Users"), for small-scale personal, non-commercial use provided that all copyright, trade and service marks and other proprietary notices are maintained. By accessing, sharing, receiving or otherwise using the Springer Nature journal content you agree to these terms of use ("Terms"). For these purposes, Springer Nature considers academic use (by researchers and students) to be non-commercial.

These Terms are supplementary and will apply in addition to any applicable website terms and conditions, a relevant site licence or a personal subscription. These Terms will prevail over any conflict or ambiguity with regards to the relevant terms, a site licence or a personal subscription (to the extent of the conflict or ambiguity only). For Creative Commons-licensed articles, the terms of the Creative Commons license used will apply.

We collect and use personal data to provide access to the Springer Nature journal content. We may also use these personal data internally within ResearchGate and Springer Nature and as agreed share it, in an anonymised way, for purposes of tracking, analysis and reporting. We will not otherwise disclose your personal data outside the ResearchGate or the Springer Nature group of companies unless we have your permission as detailed in the Privacy Policy.

While Users may use the Springer Nature journal content for small scale, personal non-commercial use, it is important to note that Users may not:

1. use such content for the purpose of providing other users with access on a regular or large scale basis or as a means to circumvent access control;
2. use such content where to do so would be considered a criminal or statutory offence in any jurisdiction, or gives rise to civil liability, or is otherwise unlawful;
3. falsely or misleadingly imply or suggest endorsement, approval, sponsorship, or association unless explicitly agreed to by Springer Nature in writing;
4. use bots or other automated methods to access the content or redirect messages
5. override any security feature or exclusionary protocol; or
6. share the content in order to create substitute for Springer Nature products or services or a systematic database of Springer Nature journal content.

In line with the restriction against commercial use, Springer Nature does not permit the creation of a product or service that creates revenue, royalties, rent or income from our content or its inclusion as part of a paid for service or for other commercial gain. Springer Nature journal content cannot be used for inter-library loans and librarians may not upload Springer Nature journal content on a large scale into their, or any other, institutional repository.

These terms of use are reviewed regularly and may be amended at any time. Springer Nature is not obligated to publish any information or content on this website and may remove it or features or functionality at our sole discretion, at any time with or without notice. Springer Nature may revoke this licence to you at any time and remove access to any copies of the Springer Nature journal content which have been saved.

To the fullest extent permitted by law, Springer Nature makes no warranties, representations or guarantees to Users, either express or implied with respect to the Springer nature journal content and all parties disclaim and waive any implied warranties or warranties imposed by law, including merchantability or fitness for any particular purpose.

Please note that these rights do not automatically extend to content, data or other material published by Springer Nature that may be licensed from third parties.

If you would like to use or distribute our Springer Nature journal content to a wider audience or on a regular basis or in any other manner not expressly permitted by these Terms, please contact Springer Nature at

onlineservice@springernature.com



Rotational thromboelastometry reduces blood loss and blood product usage after lung transplantation



Miroslav Durila, MD, PhD,^a Jaromir Vajter, MD,^a Michal Garaj, MD,^a
Lukas Pollert, MD,^a Jan Berousek, MD,^a Jiri Vachtenheim, Jr, MD,^b
Tomas Vymazal, MD, PhD,^a and Robert Lischke, MD, PhD^b

From the ^aDepartment of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; and the ^bThird Department of Surgery, First Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic.

KEYWORDS:

bleeding;
blood transfusion
products;
point of care;
ROTEM;
transplantation

BACKGROUND: The shortage of blood products has become a worldwide problem, especially during the COVID-19 Pandemic. Here, we investigated whether a point of care (POC) approach to perioperative bleeding and coagulopathy based on rotational thromboelastometry (ROTEM) results could decrease perioperative blood loss and the perioperative consumption of blood products during lung transplantation.

METHODS: Patients undergoing bilateral lung transplantation were randomized into two groups: In the first group, designated the “non POC” group, the management of perioperative bleeding and coagulopathy was based on the clinical experience of the anesthesiologist; in the second group, designated the “POC” group, the management of perioperative bleeding, and coagulopathy was based on the ROTEM results.

RESULTS: After performing an interim statistical analysis, the project was prematurely terminated as the results were significantly in favor of the POC approach. Data were analyzed for the period January 2018 until June 2020 when 67 patients were recruited into the study. There was significantly decreased perioperative blood loss in the POC group ($n = 31$ patients) with $p = 0.013$, decreased perioperative consumption of RBC with $p = 0.009$, and decreased perioperative consumption of fresh frozen plasma with $p < 0.0001$ (practically no fresh frozen plasma was used in the POC group) without deteriorating clot formation in secondary and primary hemostasis as compared to the non POC group ($n = 36$).

CONCLUSION: POC management of perioperative bleeding and coagulopathy based on ROTEM results is a promising strategy to decrease perioperative blood loss and the consumption of blood products in lung transplantation.

J Heart Lung Transplant 2021;40:631–641

© 2021 International Society for Heart and Lung Transplantation. All rights reserved.

Abbreviations: CT, clotting time; CFT, clot formation time; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; EXTEM, extrinsic pathway of coagulation; FFP, fresh frozen plasma; FIBTEM, functional level of fibrinogen; MCF, maximum clot firmness; ML, maximum lysis; MODS, multiorgan dysfunction syndrome; PGD, primary graft dysfunction; PCC, prothrombin complex concentrate; PFA, platelet function analyzer; PLT, platelet count; POC, point of care; RBC, red blood cells; ROTEM, rotational thromboelastometry; vWF, von Willebrand factor

Reprint requests: Miroslav Durila, MD, PhD, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, V Uvalu 84, 150 06 Prague 5, Czech Republic. Telephone: +00420224435401. Fax: 00420224435420.

E-mail address: miroslav.durila@fnmotol.cz

Introduction

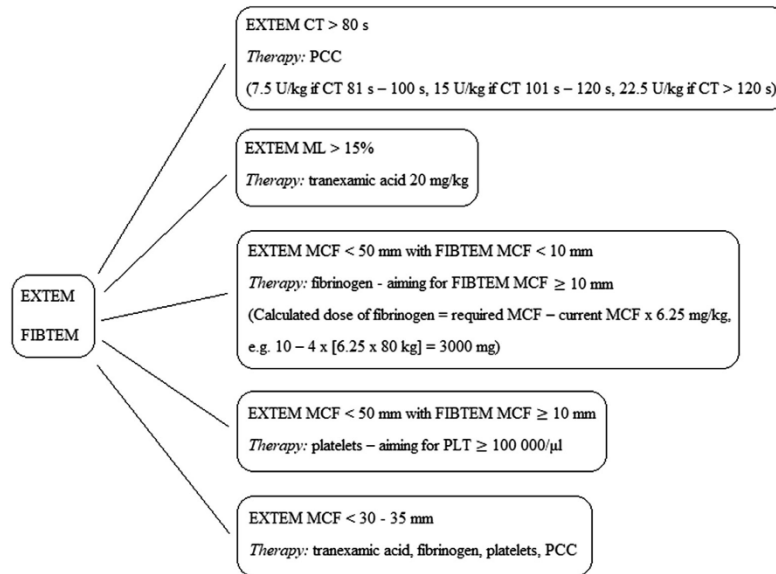
The COVID-19 pandemic has amplified the shortage of blood supplies, and blood donors have become a worldwide problem.¹⁻⁶ Surgical procedures such as lung transplantation are inevitably accompanied by significant perioperative blood loss and the consumption of blood products: Red blood cells (RBC), fresh frozen plasma (FFP), and platelets (PLT). The worldwide shortage of blood products might limit the ongoing uncomplicated “lung transplant programs” in many countries. Therefore, it is extremely important to find ways to decrease perioperative blood loss and the consumption blood products. Contrarily, the amount of perioperative blood loss and blood product transfusions belong among the factors which may cause primary graft dysfunction (PGD) and multiorgan dysfunction syndrome (MODS) in patients after lung transplantation surgery and increase the morbidity and mortality of those patients.⁷⁻⁹ An association also exists between blood product consumption and the development of infection, dialysis requirement, worse early outcomes, longer hospital stays, and higher mortality in patients after liver transplantations.^{10,11} Similar results are reported in patients after cardiac surgery in both adults and children.^{12,13} On the other hand, people who did not receive any blood products after cardiac surgery, such as Jehovah’s Witnesses, had a reduced incidence of acute kidney injuries, shorter hospital stays, and reduced postoperative blood loss, although mortality was not influenced.¹⁴

All of these studies encourage researchers to improve the perioperative management of bleeding and coagulopathy with the aim of minimizing perioperative blood loss and the consumption of blood products. One possible way to achieve this goal could be to use the point of care test (POC) rotational thrombelastometry (ROTEM) to diagnose perioperative coagulopathy early and begin subsequent goal directed therapy. According to a relatively new paradigm of hemostasis termed the “cell-based model” of hemostasis, whole blood seems to be more suitable for assessing coagulation in vivo as cells, including platelets, RBC, white blood cells, among others, that play a role in coagulation.¹⁵ This approach using POC ROTEM testing perioperatively was successfully used during scoliosis surgery, which we have recently published. Perioperative management of bleeding and coagulopathy based on ROTEM results significantly reduced perioperative blood loss, the consumption of RBC units, and prevented the administration of FFP in those patients.¹⁶ We performed a study in which this approach to the perioperative management of bleeding and coagulopathy was assessed during the perioperative period of lung transplantation. The aim of the study was to evaluate whether this approach is efficient in decreasing perioperative blood loss and the consumption of RBC, FFP, and PLT without impairing the clot formation of secondary hemostasis as assessed by ROTEM (ROTEM delta machine, Tem International GmbH) or the clot formation of primary hemostasis as assessed by a PFA 200 (platelet function analyzer, Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Germany).

Methods

This study was approved by the Local Ethics Committee with the reference number EK-1402/17 and was registered in the clinical trial database at ClinicalTrials.gov with the identifier number NCT03598907 before the enrollment of patients. Informed consent was obtained from all the patients undergoing lung transplantation surgery, all of whom were older than 18 years of age. This study was a pilot, single site, prospective, and a randomized controlled trial designed to investigate the role of POC ROTEM testing in decreasing primary graft dysfunction (PGD), perioperative blood loss, and the consumption of blood products during lung transplantation surgery. The indication for lung transplantation was the end stage of chronic obstructive disease (COPD), pulmonary fibrosis, and cystic fibrosis. Patients who were put on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) before surgery (as a “bridge” to transplantation) were not included in the study. The only patients who were recruited into the study were those in whom ECMO was implanted at the beginning of surgery and explanted at the end of surgery or those cases where ECMO was not used at all. Patients who stayed on ECMO postoperatively were excluded from the study. Other exclusion criteria were pediatric recipients, single-lung transplantations, retransplantations, heart-lung transplantations, and transplantations requiring cardiopulmonary bypass for technical reasons (concomitant cardiac surgery). As this was a pilot study, the projected number of patients to be recruited was estimated at 120 (planned for 4 years). The a priori power analysis was not performed in this case. An interim analysis was planned to be performed after approximately 60 patients (after 2 years). Due to this study being relatively small and short and the fact that planned intervention in both groups was very safe (the main aim of the study was to compare two routinely used approaches to bleeding management), a local safety monitor board consisting of an experienced surgeon, an intensivist, and a statistician was set up instead of a data safety and monitoring board (DSMB). Randomization was performed before the first patient was recruited into the trial. A computerized random number generator was used as the method of sequence generation during the randomization. Patients undergoing lung transplantations were randomized into two groups: A. In the first group, the “non POC” group, the management of perioperative bleeding and coagulopathy and the administration of RBC, FFP, and PLT was based on the clinical experience of the anesthesiologist. If transfusion products were not sufficient to maintain normovolemia, crystalloids (plasmalyte), and colloids (Gelatin) were used. B. In the second group, the “POC” group, the management of perioperative bleeding and coagulopathy was based on ROTEM results. Coagulation factors were administered according to the ROTEM results using the protocol shown in Figure 1, and 5% albumin solution was used to maintain normovolemia. In both groups, the ROTEM, and PFA 200 tests were performed before and after surgery to evaluate the impact of both approaches on clot formation in secondary and primary hemostasis. In the POC group, ROTEM was also performed after every 20% blood loss during surgery (calculated from the estimated blood volume).

Patients and surgical characteristics: Double lung transplantations were performed by three experienced transplant surgeons following a standardized strategy of extracorporeal support. The surgical technique and handling of ECMO was also consistent throughout the study period among all the transplant surgeons. At our institution, intraoperative ECMO support is routinely used preemptively in the majority of cases during lung transplantations. The surgical approach comprised clamshell thoracotomies (86%



In case of normal EXTEM in a bleeding patient, perform INTEM (shows deficiency of intrinsic pathway coagulation factors such as hemophilia or the presence of heparin effect; in case of heparin - compare the results with HEPTM)

Figure 1 ROTEM protocol for the diagnosis of coagulopathy and goal directed therapy using EXTEM and FIBTEM. APTEM, a test containing aprotinin to confirm fibrinolysis; CT, clotting time; EXTEM, extrinsic pathway of coagulation; FIBTEM, a test investigating functional level of fibrinogen; MCF, maximum clot firmness; ML – maximum lysis, PCC, prothrombin complex concentrate; PLT, platelet count; ROTEM, rotational thromboelastometry.

in the non POC group; $n = 31$ vs 74.2% in the POC group; $n = 23$ and sternum sparing bilateral anterolateral thoracotomies (14% in the non POC group; $n = 5$ vs 25.8% in the POC group; $n = 8$). Intraoperative ECMO support was introduced in 86% of patients in the non POC group ($n = 31$) and in 67.7% of patients in the POC group ($n = 21$).

The preoperative and intraoperative recipient characteristics are reported in Table 1. No patient in any group had a history of coagulopathy or had received any anticoagulation drugs. The ROTEM test is a viscoelastic method which evaluates the mechanical properties of a whole blood clot. It evaluates every phase of clot formation, including the initiation phase, the propagation

Table 1 Preoperative and Intraoperative Patients Data Characteristics

Variable	Non POC group ($n = 36$)	POC group ($n = 31$)	p -value
Pre Operative recipient characteristics			
Male sex	25 (69%)	20 (64.5%)	0.67
Age (years; mean \pm SD)	56.22 \pm 9.05	45.69 \pm 16.54	0.002
Weight (kg; mean \pm SD)	76.64 \pm 18.21	67.48 \pm 16.51	0.036
Height (cm; mean \pm SD)	173.81 \pm 9.72	169.55 \pm 9.57	0.08
Transplant indication			
COPD	15 (41.6%)	12 (38.7%)	0.81
Pulmonary fibrosis	18 (50%)	9 (29%)	0.08
Cystic fibrosis	2 (5.6%)	10 (32.3%)	0.005
Sarcoidosis	1 (2.8%)	0	0.35
Intra Operative recipient characteristics			
Thoracotomy			
Sternum sparing	5 (14%)	8 (25.8%)	0.22
Clamshell	31 (86%)	23 (74.2%)	0.22
Intraoperative ECMO	31 (86%)	21 (67.7%)	0.07
Ischemic time (min; mean \pm SD)			
First lung	242.83 \pm 40.23	243.52 \pm 40.96	0.91
Second lung	353.69 \pm 47.21	354.06 \pm 58.02	0.24

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation

phase, the strength of coagulum, and fibrinolysis. Compared to standard coagulation tests such as prothrombin time or activated partial thromboplastin time (which analyze fibrin formation from plasma), this test evaluates the clot formation of whole blood. In this study, the following ROTEM tests were analyzed: EXTEM (contains an activator of the extrinsic pathway of coagulation-recombinant tissue factor; gives information about the coagulation of the extrinsic pathway, which is crucial for clotting *in vivo*), INTEM (contains an activator of the intrinsic pathway of coagulation-recombinant tissue factor; gives information about the coagulation of the intrinsic pathway, which is crucial for thrombosis *in vivo*), and FIBTEM (contains platelet blocker-cytochalasin D; gives information about the fibrinogen level). The following parameters were evaluated in the EXTEM and INTEM tests: CT-clotting time, the time from the initiation of measurement until the first fibrin formation, representing the initiation phase of clotting; CFT- clot formation time, the time from CT until there is clot firmness of an amplitude of 20 mm; α angle, the angle between the time axis and the ROTEM curve, together with CFT it represents the propagation phase of clot formation and its kinetics; MCF-maximum clot firmness, which represents the maximal strength of clots.

Concerning the PFA 200 tests, COL/EPI, and COL/ADP were carried out and the closure time (CT) was assessed. Closure time provides information about platelet clot formation under high shear stress conditions, which is influenced by platelet adhesion, aggregation, von Willebrand factor (vWF), and hematocrit. The

PFA 200 test is the gold standard test for the assessment of primary hemostasis.

Statistics

The GraphPad Prism 8 statistical program was used for the statistical analysis of the data. Most of the data passed normality tests using the D'Agostino & Pearson test. Therefore, a parametric unpaired two-tailed t-test was selected for use in this study. The data are displayed in the figures and tables as the mean \pm SD (standard deviation) except Figure 3, where data are displayed as mean with 95% CI (confidence intervals). CI values for differences of mean between groups for parameters of blood loss and blood transfusion units' consumption was also calculated. The differences in data were considered statistically significant with $p < 0.05$. Because the patients in the non POC group were significantly older compared to the POC group, a linear regression was performed to evaluate the impact of age on the perioperative blood loss and consumption of blood products.

Results

After performing an interim statistical analysis of the results in approximately the middle of the study, the project was prematurely terminated as it would have been unethical to

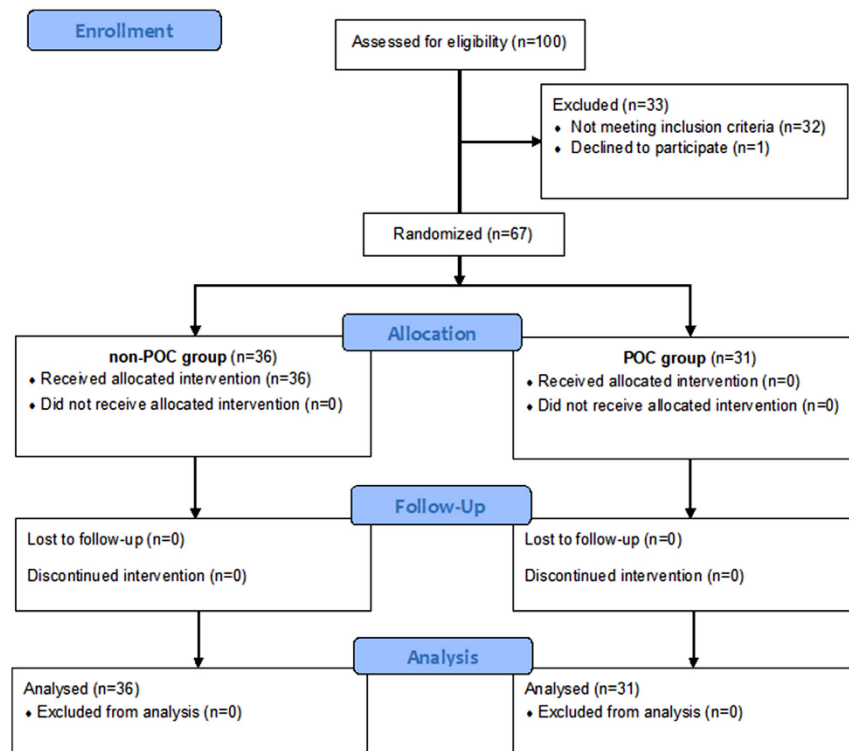


Figure 2 CONSORT flow diagram CONSORT - consolidated standards of reporting trials flow diagram; Non-POC means non point of care group; POC, point of care group.

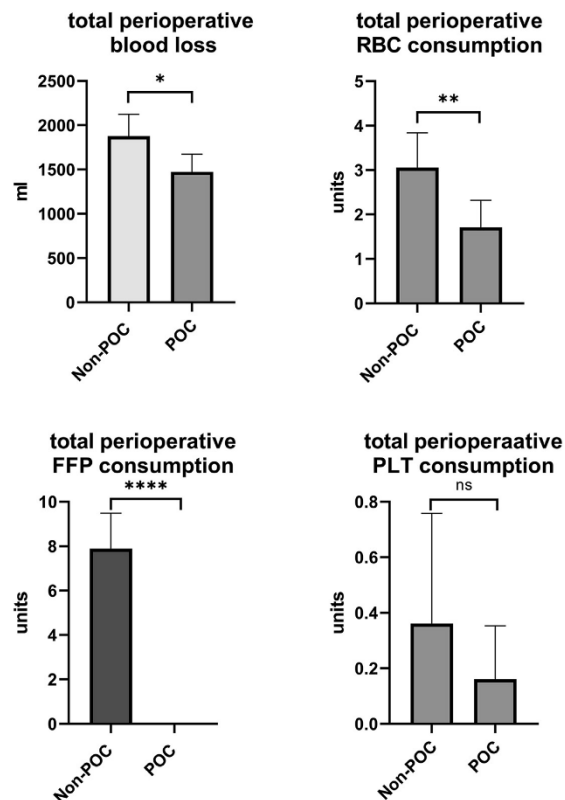


Figure 3 Total perioperative blood loss and consumption of blood transfusion products represented by mean with 95% CI (operating room plus the next 24-hour postoperative period). FFP, fresh frozen plasma; Non POC, non point of care group; ns, non significant; POC, point of care group; PLT, platelets; RBC, red blood cells; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; **** $p < 0.0001$.

continue. The main objective of the study was to compare the incidence of primary graft dysfunction (PGD) between non POC and POC groups of patients. The secondary aim was to compare the blood loss and consumption of blood products in both groups. The results were significantly in favor of the POC approach to the management of bleeding and coagulopathy ($p < 0.05$). Data were analyzed for the period January 2018 to June 2020, and 67 patients took part in the study. In the first non POC group 36 patients were analyzed, and in the second POC group 31 patients were analyzed. A CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Flow Diagram is displayed in Figure 2. There was a significant decrease in the overall perioperative blood loss (blood loss in the operating room in addition to blood loss in the next 24 hours postoperatively in the intensive care unit in ml) in the POC group with $p = 0.013$ [difference between means of 405 with 95% CI 87-724], decreased overall perioperative consumption of RBC (in units) with $p = 0.009$ [difference between means of 1.35 with 95% CI 0.3-2.3], and decreased overall perioperative consumption of FFP (in units) with $p < 0.0001$ [difference between means of 7.9 with 95% CI 6.2-9.6] (practically no

FFP was used in the POC group). Overall, the perioperative consumption of PLT (in units) was not different between both groups ($p = 0.384$) [difference between means of 0.2 with 95% CI -0.3-0.7]. Data are displayed in Figure 3. The differences in blood loss and the consumption of blood products between both groups during surgery itself and during the following 24-hour postoperative period is shown in Tables 2,3,4, and 5. As patients in the non POC group were statistically older compared to the POC group (Table 1), a linear regression was performed to evaluate the impact of age on blood loss and the consumption of blood products. According to the analysis, age did not affect any of the investigated parameters such as perioperative blood loss ($p = 0.8449$), the consumption of RBC ($p = 0.2849$), the consumption of FFP ($p = 0.6800$), and the consumption of PLT ($p = 0.575$). Regarding clot formation in secondary and primary hemostasis and the differences between both groups, data are shown in Figures 4,5, and 6. There were no significant differences between both groups (comparing the differences between the tests performed before and after surgery) when analyzing the EXTEM, INTEM, and the PFA tests ($p > 0.05$). This indicates that the initiation and

Table 2 Differences in blood loss in the operating room and the next 24 hours postoperatively

BLOOD LOSS IN THE OPERATING ROOM			
Total blood loss (ml)	Non POC group	POC group	$p = 0.003$
	1043 ± 547	682 ± 399	
Non POC group (ml)	ECMO group	Non ECMO group	$p = 0.042$
	1095 ± 554	625 ± 250	
POC group (ml)	ECMO group	Non ECMO group	$p = 0.179$
	745 ± 439	527 ± 227	
ECMO group (ml)	Non POC group	POC group	$p = 0.016$
	1095 ± 554	745 ± 439	
Non ECMO group (ml)	Non POC group	POC group	$p = 0.390$
	625 ± 250	527 ± 227	
POSTOPERATIVE BLOOD LOSS IN THE NEXT 24 HOURS			
Total blood loss (ml)	Non POC group	POC group	$p = 0.626$
	835 ± 403	790 ± 339	
Non POC group (ml)	ECMO group	Non ECMO group	$p = 0.404$
	855 ± 404	674 ± 401	
POC group (ml)	ECMO group	Non ECMO group	$p = 0.737$
	777 ± 347	823 ± 336	
ECMO group (ml)	Non POC group	POC group	$p = 0.462$
	855 ± 404	777 ± 347	
Non ECMO group (ml)	Non POC group	POC group	$p = 0.414$
	674 ± 401	823 ± 336	

data represented as mean ± SD (standard deviation); ECMO group, procedure performed with the use of extracorporeal membrane oxygenation; non ECMO group, procedure performed without the use of extracorporeal membrane oxygenation; non-POC, non point of care group; POC, point of care group

propagation phases of clot formation represented by ROTEM CT, CFT, and alfa angle parameters were not negatively influenced in the POC group, and the strength of clots represented by MCF parameter was not decreased in the POC group. Despite a statistically significant drop in fibrinogen which was detected by FIBTEM MCF during the surgery period in the POC group compared to the non POC group ($p = 0.008$), the level was still within the normal range and this decrease did not negatively affect the global EXTEM or INTEM tests or blood loss in the group. No patient in either group suffered any thrombotic complications such as a myocardial infarction or a pulmonary embolism.

Discussion

The worldwide shortage of blood products is a serious problem and, according to the results of our study, a POC ROTEM testing approach to the management of perioperative bleeding and coagulopathy seems to be promising in helping solve this problem. This was a pilot study and was performed during double lung transplantation surgeries, a procedure generally accompanied by significant perioperative blood loss and consumption of blood products. Most transplantations were performed using perioperative central V-A ECMO (venoarterial extracorporeal membrane oxygenation) support to prevent lung reperfusion edema and subsequent primary graft dysfunction. A similar study was carried out by Smith et al. in patients undergoing lung transplantations, however, they used cardiopulmonary bypass instead of ECMO. Nevertheless, they also describe reduced

perioperative blood loss and consumption of blood products.¹⁷ Compared to that study, we were able to perform surgery without the administration of FFP at all. This might be explained by the character of our study, as it was prospective and randomized and due to the fact that ECMO was used perioperatively instead of cardiopulmonary bypass. Because certain procedures were done without using ECMO support, to eliminate bias we compared the results between the ECMO and non ECMO groups. Again, we found a significantly decreased total of perioperative blood loss as well as a decreased consumption of blood products in the POC groups (Tables 2,5). Interestingly, a higher occurrence of patients with CF in the POC group in our study (Table 1) did not result in increased perioperative consumption of RBC and FFP. However, a recently reported study by Fessler et al. demonstrated a higher perioperative utilization of RBC and FFP compared to those with COPD and pulmonary fibrosis, who prevailed in our non POC group.¹⁸ Because there was no FFP used in our POC groups, one would question what happened to the coagulation profile. As Figures 4 and 5 demonstrate, the clot formation in those patients does not show any deterioration compared to the non POC groups. ROTEM tests such as EXTEM and INTEM show that there is no significant deficiency of coagulation factors of extrinsic and intrinsic pathways of coagulation. Nor was there a problem in the clot formation of primary hemostasis as measured by a PFA 200, meaning a significant deficiency of von Willebrand factor can be ruled out. Only a small decrease in fibrinogen level was observed in the POC group, but this was not clinically relevant as the basic tests such as EXTEM and

Table 3 Differences in RBC consumption in the operating room and the next 24 hours postoperatively

RBC CONSUMPTION IN THE OPERATING ROOM			
Total RBC consumption (units)	Non POC	group POC group	$p = 0.506$
	1.05 ± 1.45	0.83 ± 1.15	
Non POC group (units)	ECMO group	Non ECMO group	$p = 0.190$
	1.18 ± 1.49	0.00 ± 0.00	
POC group (units)	ECMO group	Non ECMO group	$p = 0.139$
	1.04 ± 1.25	0.33 ± 0.70	
ECMO group (units)	Non POC group	POC group	$p = 0.715$
	1.18 ± 1.49	1.04 ± 1.25	
Non ECMO group (units)	Non POC group	POC group	$p = 0.538$
	0.00 ± 0.00	0.33 ± 0.70	
POSTOPERATIVE RBC CONSUMPTION IN THE NEXT 24 HOURS			
Total RBC consumption (units)	Non POC group	POC group	$p = 0.001$
	2.00 ± 1.60	0.87 ± 0.92	
Non POC group (units)	ECMO group	Non ECMO group	$p = 0.045$
	2.18 ± 1.57	0.50 ± 1.00	
POC group (units)	ECMO group	Non ECMO group	$p = 0.009$
	1.13 ± 0.88	0.22 ± 0.66	
ECMO group (units)	Non POC group	POC group	$p = 0.006$
	2.18 ± 1.57	1.13 ± 0.88	
Non ECMO group (units)	Non POC group	POC group	$p = 0.561$
	0.50 ± 1.00	0.22 ± 0.66	

data represented as mean \pm SD (standard deviation); ECMO group, procedure performed with the use of extracorporeal membrane oxygenation; non ECMO group, procedure performed without the use of extracorporeal membrane oxygenation; non-POC, non point of care group; POC, point of care group; RBC, red blood cells

Table 4 Differences in FFP (consumption in the operating room and the next 24 hours postoperatively)

FFP CONSUMPTION IN THE OPERATING ROOM			
Total FFP consumption (units)	Non POC group	POC group	$p < 0.0001$
	4.08 ± 2.89	0.00 ± 0.00	
Non POC group (units)	ECMO group	Non ECMO group	$p = 0.251$
	4.28 ± 2.95	2.50 ± 1.91	
POC group (units)	ECMO group	Non ECMO group	$p > 0.999$
	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
ECMO group (units)	Non POC group	POC group	$p < 0.0001$
	4.28 ± 2.95	0.00 ± 0.00	
Non ECMO group (units)	Non POC group	POC group	$p = 0.014$
	2.50 ± 1.91	0.00 ± 0.00	
POSTOPERATIVE FFP CONSUMPTION IN THE NEXT 24 HOURS			
Total FFP consumption (units)	Non POC group	POC group	$p < 0.0001$
	3.80 ± 3.27	0.00 ± 0.00	
Non POC group (units)	ECMO group	Non ECMO group	$p = 0.051$
	4.15 ± 3.25	1.00 ± 2.00	
POC group (units)	ECMO group	Non ECMO group	$p > 0.999$
	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
ECMO group (units)	Non POC group	POC group	$p < 0.0001$
	4.15 ± 0.25	0.00 ± 0.00	
Non ECMO group (units)	Non POC group	POC group	$p = 0.139$
	1.00 ± 2.00	0.00 ± 0.00	

data represented as mean \pm SD (standard deviation); ECMO group, procedure performed with the use of extracorporeal membrane oxygenation; FFP, fresh frozen plasma; non ECMO group, procedure performed without the use of extracorporeal membrane oxygenation; non-POC, non point of care group; POC, point of care group

Table 5 Differences in PLT consumption in the operating room and the next 24 hours postoperatively

PLT CONSUMPTION IN THE OPERATING ROOM			
Total PLT consumption (units)	Non POC group	POC group	<i>p</i> = 0.316
	0.30 ± 1.09	0.09 ± 0.39	
Non POC group (units)	ECMO group	Non ECMO group	<i>p</i> > 0.999
	0.06 ± 0.35	0.00 ± 0.00	
POC group (units)	ECMO group	Non ECMO group	<i>p</i> > 0.531
	0.09 ± 0.42	0.00 ± 0.00	
ECMO group (units)	Non POC group	POC group	<i>p</i> = 0.790
	0.06 ± 0.35	0.09 ± 0.42	
Non ECMO group (units)	Non POC group	POC group	<i>p</i> > 0.999
	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
POSTOPERATIVE PLT CONSUMPTION IN THE NEXT 24 HOURS			
Total PLT consumption (units)	Non POC group	POC group	<i>p</i> = 0.316
	0.30 ± 1.09	0.09 ± 0.39	
Non POC group (units)	ECMO group	Non ECMO group	<i>p</i> = 0.305
	0.28 ± 1.14	0.50 ± 1.00	
POC group (units)	ECMO group	Non ECMO group	<i>p</i> = 0.393
	0.13 ± 0.46	0.00 ± 0.00	
ECMO group (units)	Non POC group	POC group	<i>p</i> = 0.567
	0.28 ± 1.14	0.13 ± 0.46	
Non ECMO group (units)	Non POC group	POC group	<i>p</i> = 0.139
	0.50 ± 1.00	0.00 ± 0.00	

data represented as mean ± SD (standard deviation); ECMO group, procedure performed with the use of extracorporeal membrane oxygenation; non ECMO group, procedure performed without the use of extracorporeal membrane oxygenation; Non POC, non point of care group; POC, point of care group; PLT, platelets

INTEM were normal and blood loss was decreased in this group. Authors working in other medical fields, such as with hepatic transplantations, have also published data supporting a POC ROTEM testing approach to perioperative bleeding management during liver transplantations. They also describe decreased perioperative blood loss and consumption of blood products as well as improved patient outcome.¹⁹ Other authors working in the same profession proclaim that a POC ROTEM testing approach has no negative effect on the mortality of patients after liver transplantations, which is in accordance with our findings.²⁶ The authors Ichikawa et al. show data from cardiac surgeries that also support a POC ROTEM testing approach to the management of perioperative bleeding as a method that reduces blood loss and the consumption of blood products and decreases the duration of postoperative hospitalization.²⁷ Using a POC ROTEM testing approach in the management of significant bleeding, in decreasing blood loss, and lowering the consumption of blood products also proved to be helpful and justified in trauma patients and obstetrics.^{22,23} The results of our study, together with the findings of the above-mentioned literature, point out that ROTEM and its use in a POC ROTEM testing approach to perioperative bleeding management seems to be a promising way to save blood products, especially during this complicated situation caused by the COVID-19 pandemic.

In conclusion, the point of care management of perioperative bleeding and coagulopathy based on ROTEM results seems to be a promising way to decrease perioperative

blood loss, the consumption of RBC and PLT, and to prevent FFP consumption without deteriorating clot formation in secondary and primary hemostasis. This approach can easily be used in many different medical fields worldwide and can help clinicians save blood products.

Disclosure statement

The authors have no conflicts of interest to declare. The authors want to thank all the anesthesiologists and intensivists involved in this study, especially Dr Jaromir Hylmar, Dr Stanislav Novotny, Dr Michaela Sekerasova, Dr Tereza Krskova, Dr Milan Grund, Dr Jana Polaskova, Dr. Silvie Binterova, Dr Vladimir Bicek, Dr Martin Malosek, Dr Jiri Roith, Dr Vojtech Simecek, Dr Jan Sindelar, Dr Zuzana Prikylova, Dr Jiri Bures, Dr Zdenek Havelka, and Dr Vlasta Vlasakova. The authors also want to thank all the surgeons involved in this study, especially Dr Jan Simonek, and Dr Jiri Pozniak. We also want to thank all the perfusionists involved in this study, especially Ing. Tomas Smetak, Mgr. Pavel Hedvicak, Mgr. Pavol Kovac, Bc. Michal Hlavacek, Ing. Vojtech Veverka, and Adam Necesany. The authors also want to thank Jackson Jones for the language correction of the text and RNDr Monika Peckova, PhD for her help with the statistical analysis of the linear regression. This study was supported by the Ministry of Health, Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic No. 00064203.

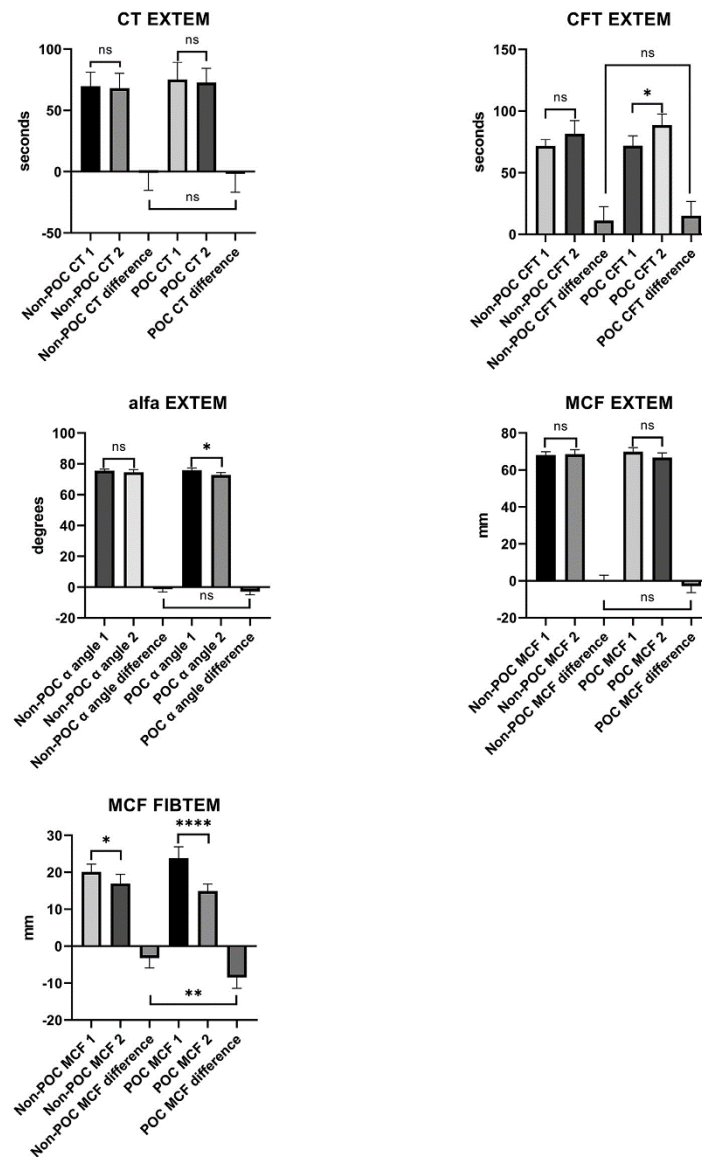


Figure 4 ROTEM- EXTEM and FIBTEM differences between both groups. CFT 1, clot formation time before surgery; CFT 2, clot formation time after surgery; CFT difference, difference between CFT 1 and CFT 2; CT 1, clotting time before surgery; CT 2, clotting time after surgery; CT difference, difference between CT 1 and CT 2; EXTEM, extrinsic pathway of coagulation; FIBTEM, a test investigating functional level of fibrinogen; MCF difference, difference between MCF 1 and MCF 2; Non POC, non point of care group; ns- non significant; MCF 1, maximum clot firmness before surgery; MCF 2, maximum clot firmness after surgery; POC, point of care group; ROTEM, rotational thromboelastometry; α -Angle 1, before surgery; α -Angle 2, after surgery; α -Angle difference, difference between α angle 1 and α angle 2; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; **** $p < 0.0001$.

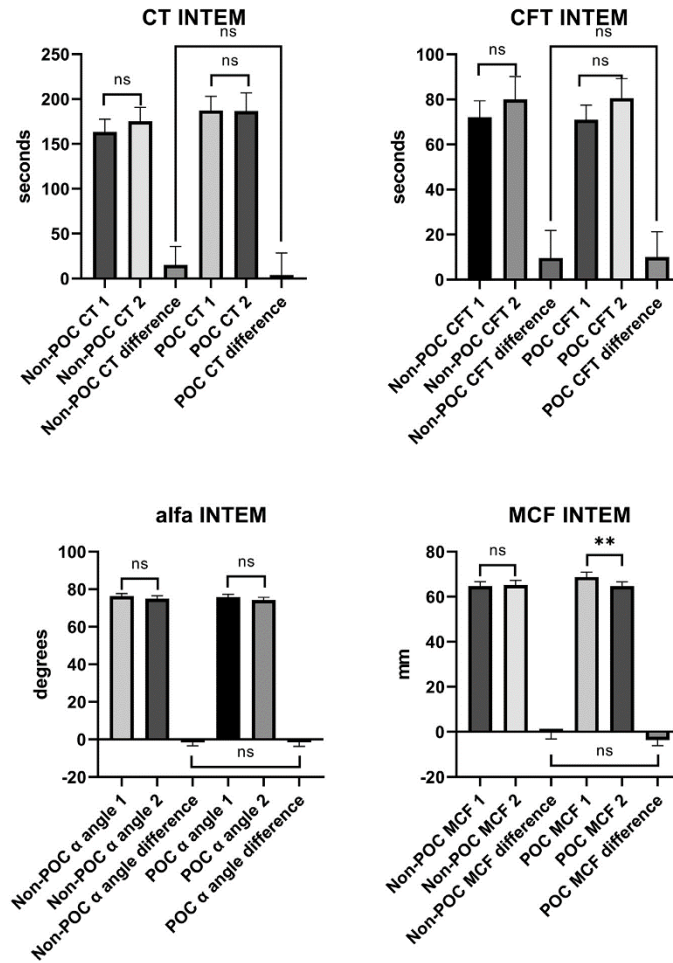


Figure 5 ROTEM- INTEM differences between both groups. Non POC, non point of care group; POC, point of care group; ROTEM, rotational thromboelastometry; INTEM, intrinsic pathway of coagulation; CT 1, Clotting time before surgery; CT 2, clotting time after surgery; CT difference, difference between CT 1 and CT 2; CFT 1, clot formation time before surgery; CFT 2, clot formation time after surgery; CFT difference, difference between CFT 1 and CFT 2; α -Angle 1, before surgery; α -Angle 2, after surgery; α -Angle difference, difference between α angle 1 and α angle 2; MCF 1, maximum clot firmness before surgery; MCF 2, maximum clot firmness after surgery; MCF difference, difference between MCF 1 and MCF 2; ns, non significant; ** $p < 0.01$.

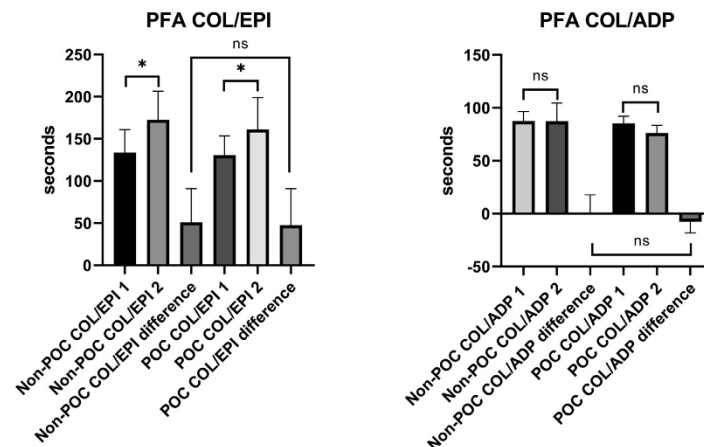


Figure 6 PFA COL/EPI and COL/ADP differences between groups. CT 1, closure time before surgery; CT 2, Closure time after surgery; CT difference, difference between CT 1 and CT 2; Non POC, non point of care group; POC, point of care group; PFA COL/EPI, platelet function analyzer test containing collagen and epinephrine; ns, non significant; PFA COL/ADP, platelet function analyzer test containing collagen and adenosine diphosphate; * $p < 0.05$.

References

- Stanworth SJ, New HV, Apolseth TO, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haematol* 2020;7:e756-64.
- Shander A, Goobie SM, Warner MA, et al. Essential role of patient blood management in a pandemic: A call for action. *Anesth Analg* 2020;131:74-85.
- Doughty H, Green L, Callum J, Murphy MF. Triage tool for the rationing of blood for massively bleeding patients during a severe national blood shortage: guidance from the national blood transfusion committee. *Br J Haematol* 2020;191:340-6.
- Singh G, Nahirniak S, Arora R, et al. Transfusion thresholds for adult respiratory extracorporeal life support: an expert consensus document. *J Cardiol* 2020;36:1550-3.
- Wang Y, Han W, Pan L, et al. Impact of COVID-19 on blood centres in Zhejiang province China. *Vox Sang* 2020;115:502-6.
- Ibrahim Amar, Yahia Omer. Management of blood supply and demand during the COVID-19 pandemic in King Abdullah hospital, Bisha, Saudi Arabia. *Transfus Apher Sci* 2020;59:102836.
- Geube MA, Perez-Protto SE, McGrath TL, et al. Increased intraoperative fluid administration is associated with severe primary graft dysfunction after lung transplantation. *Anesth Analg* 2016;122:1081-8.
- Weber D, Cottini SR, Locher P, et al. Association of intraoperative transfusion of blood products with mortality in lung transplant recipients. *Perioper Med (Lond)* 2013;2:20.
- Singh SSA, Banner NR, Rushton S, Simon AR, Berri C, Al-Attar N. ISHLT primary graft dysfunction incidence, risk factors, and outcome: A UK national study. *Transplant* 2019;103:336-43.
- Ming Y, Liu J, Zhang F, et al. Transfusion of red blood cells, fresh frozen plasma, or platelets is associated with mortality and infection after cardiac surgery in a dose-dependent manner. *Anesth Analg* 2020;130:488-97.
- Kasraian L, Nikeghbalian S, Karimi MH. Blood product transfusion in liver transplantation and its impact on short-term survival. *Int J Organ Transplant Med* 2018;9:105-111.
- Goldaracena SN, Méndez P, Quiñonez E, et al. Liver transplantation without perioperative transfusions single-center experience showing better early outcome and shorter hospital stay. *J Transplant* 2013;2013:649209.
- O'Halloran CP, Alexander PMA, Andren KG, et al. RBC exposure in pediatric extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology and factors associated with large blood transfusion volume. *Pediatr Crit Care Med* 2018;19:767-74.
- Willcox TW, Newland RF, Baker RA. Cardiopulmonary bypass management and acute kidney injury in 118 Jehovah's witness patients: a retrospective propensity-matched multicentre cohort from 30,942 patients. *Perfusion* 2020;35:833-41.
- Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958-65.
- Jonas J, Durila M, Malosek M, et al. Usefulness of perioperative rotational thromboelastometry during scoliosis surgery in children. *J Neurosurg Spine* 2020;24:1-6.
- Smith RI, Pearse BL, Faulke DJ, et al. Targeted bleeding management reduces the requirements for blood component therapy in lung transplant. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31:426-33.
- Fessler J, Davignon M, Sage E, et al. Intraoperative implications of the recipients' disease for double-lung transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020;35:530-8.
- Leon-Justel A, Noval-Padillo JA, Alvarez-Rios AI, et al. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clin Chim Acta* 2015;446:277-83.
- Hartmann M, Walde C, Dirkmann D, Saner FH. Safety of coagulation factor concentrates guided by ROTEM™-analyses in liver transplantation: results from 372 procedures. *BMC Anesthesiol* 2019;19:97.
- Ichikawa J, Marubuchi T, Nishiyama K, et al. Introduction of thromboelastometry-guided administration of fresh-frozen plasma is associated with decreased allogeneic blood transfusions and post-operative blood loss in cardiopulmonary-bypass surgery. *Blood Transfus* 2018;16:244-52.
- Deng Q, Hao F, Wang Y, Guo C. Rotation thromboelastometry (ROTEM) enables improved outcomes in the pediatric trauma population. *J Int Med Res* 2018;46:5195-204.
- McNamara H, Kenyon C, Smith R, Mallaiah S, Barclay P. Four years' experience of a ROTEM®-guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage. *Anaesth* 2019;74:984-91.

Manuál anestezie během transplantace plic

Volémie:

- K udržení volémie v perioperačním období využíváme:
 - Primárně Albumin 5%
Při potřebě většího objemu tekutin > 2000-2500 ml nebo při krevní ztrátě > 50% odhadovaného objemu krve (cca 2000-2500 ml) kombinujeme s krystaloidními roztoky a dle klinické situace i s transfuzními přípravky (albumin začínáme podávat co nejdříve tj. po úvodu do anestezie, před rozvojem SIRS a využíváme jeho antiinflamatorního účinku)^[1]
 - Syntetické koloidní roztoky, pokud možno nepoužíváme
- Snaha o normovolémii

Přístrojová technika a monitorace:

- TEE je standardní součástí anestezie
- Plicnicový katetr je standardní součástí anestezie

Perioperační ECMO:

- ECMO priming: 750ml 5% albumin, bez přidání heparinu
- Snaha o co nejnižší ECMO flow, pokud to klinická situace dovolí – udržet otáčky na ECMO ≤ 2000-2500/min (kvůli primární hemostáze)
- Snaha o zachování pulzatilní arteriální křivky (přes srdce a plíce by krev měla proudit, srdce nemá být „vyprázdňené“)
- Preferována je centrální V-A ECMO kanylace
- V případě závažné plicní arteriální hypertenze je zvažována periferní V-A ECMO kanylace

Antikoagulace a monitorace hemostázy během perioperační ECMO podpory:

1. Odběr – po zajištění pacienta vyšetřit (baseline)
 - ROTEM – EXTEM, FIBTEM, INTEM, HEPTEM
 - PFA 200 - COL/EPI
2. Odběr – před zahájením ECMO po podání úvodní dávky heparinu v dávce 2000-2500 j (30-40 j/kg)^[5].
 - Vyšetřit účinnost heparinu INTEM versus HEPTEM ($CT_{IN/HEP\ ratio}$) - cíl je $CT_{IN/HEP\ ratio}$ 1,2-1,5. Provést další testy (ACT, APTT, PT, TT, Anti Xa)
 - pokračovat v kontinuálním i.v. podávání heparinu v dávce 1ml/hod/10 kg (ředění 10000 j/50ml, dávka 20j/kg/hod, dávku heparinu upravit dle ROTEM)^[6]
 - Možností je i kontinuální podání heparinu bez úvodního bolusu
3. Odběr – kontrola účinnosti heparinu á 60 minut
 - Kontrola $CT_{IN/HEP\ ratio}$ a další testy ACT, APTT, PT, TT, Anti Xa. Ostatní testy ROTEM či PFA dle potřeby a klinického stavu

- Při krevní ztrátě ≥ 500 ml a dle klinického stavu zvážit podání nízké dávky Novoseven 1-2 mg (15-30 ug/kg, k podpoře lokální hemostázy v místě poraněných cév a k „bypass“ primární hemostázy; tyto dávky se ukazují bezpečné a účinné ke snížení krvácení) ^[2,3]
 - Pokud se krvácení nezlepší, podat Haemate P 1000-1500 j (k podpoře primární hemostázy)
 - Pokud se krvácení nezlepší opakovat nízkou dávkou Novoseven jako „ultimum refugium“ do max. dávky 1mg/10kg (100ug/kg) (i průměrné dávky 82ug/kg byly použité bez vlivu na funkčnost ECMO) ^[2,3,4]
 - Při krevní ztrátě >50 % objemu krve, tj. cca 2,5 litry – podat FXIII – Fibrogammin 1000j a Exacyl 1-2 g
4. V případě očekávaného krvácení (srůsty, obtížná preparace, recidivující PNO, st.p. torakochirurgických výkonech...) je dle dostupné literatury doporučena minimální dávka antikoagulace, popřípadě heparin free ECMO ^[7].

Další poznámky:

- Krevní ztrátu počítáme jako objem v odsávačce + odhadnutý objem v rouškách (objem v odstraněných plicích nepočítáme)
- Za anesteziologický postup během transplantace plic je zodpovědný starší lékař mající příslužbu
- Za provedení a celý management ROTEM, PFA je zodpovědný mladší anesteziolog

Použitá literatura:

1. Undurti N Das. Albumin infusion for the critically ill--is it beneficial and, if so, why and how? Crit Care. 2015 Mar 30;19(1):156. doi: 10.1186/s13054-015-0862-4.
2. Nicholas D Andersen et al. Intraoperative use of low-dose recombinant activated factor VII during thoracic aortic operations. Ann Thorac Surg. 2012 Jun;93(6):1921-8; discussion 1928-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.02.037. Epub 2012 May 1.
3. Jason Brase et al. Analysis of Outcomes Using Low-Dose and Early Administration of Recombinant Activated Factor VII in Cardiac Surgery. Ann Thorac Surg. 2016 Jul;102(1):35-40. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.004. Epub 2016 Feb 10.
4. Natanov R et al. Safety and Efficacy of Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) Use during ECMO Support in Patients after Cardiac Surgery. Thromb Haemost Res. 2021; 5(4): 1068. DOI:10.26420/thrombhaemostres.2021.1068
5. [Konrad Hoetzenecker](#) et al. Bilateral lung transplantation on intraoperative extracorporeal membrane oxygenator: An observational study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Jul;160(1):320-327.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.155. Epub 2019 Nov 27.
6. Cristina A Figueroa Villalba et al. Conversion From Activated Clotting Time to Anti-Xa Heparin Activity Assay for Heparin Monitoring During Extracorporeal Membrane Oxygenation. Crit Care Med. 2020 Dec;48(12):e1179-e1184. doi: 10.1097/CCM.0000000000004615.
7. Expert Consensus Panel: Hartwig, M., van Berkel, V., Bharat, A., Cypel, M., Date, H., Erasmus, M., Hoetzenecker, K., Klepetko, W., Kon, Z., Kukreja, J., Machuca, T., McCurry, K., Mercier, O., Opitz, I.,

Puri, V., & Van Raemdonck, D. (2023). The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2022 Expert Consensus Document: The use of mechanical circulatory support in lung transplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 165(1), 301–326. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.06.024>

15.02.2023

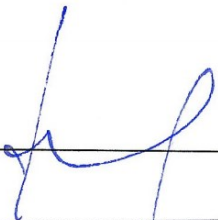
MUDr. Jaromír Vajter

Prof. MUDr. Miroslav Durila Ph.D.

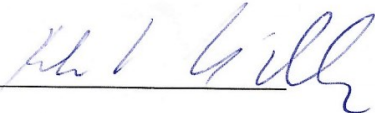
Schválili:

Doc. MUDr. Tomáš Vymazal Ph.D. MHA.
Ph.D.

Prof. MUDr. Robert Lischke



FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE 150 06 Praha 5 - Motol, V Úvalu 84 Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2.LF UK a FN Motol Přednosta: doc. MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D., MHA tel.: 22443 5400-2 IČO: 00064203 DIČ: CZ00064203	199/17
--	--------



IČP 05 002	FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE 150 06 Praha 5 - Motol, V Úvalu 84 III. Chirurgická klinika 1. LF UK Přednosta: Prof. MUDr. Robert Lischke, PhD Sekretariát tel.: 22443 6001 IČO: 00064203 DIČ: CZ00064203	108/15
------------------	--	--------