



Viszkoelasztikus tesztek vezérelte célzott haemoszubsztitúció



Dr. Névery Kitti

*Szegedi Tudományegyetem, Aneszteziológiai és Intenzív
Terápiás Intézet*

2019.04.18.



Modern haemoszubsztitúció

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

CRITICAL CARE MEDICINE

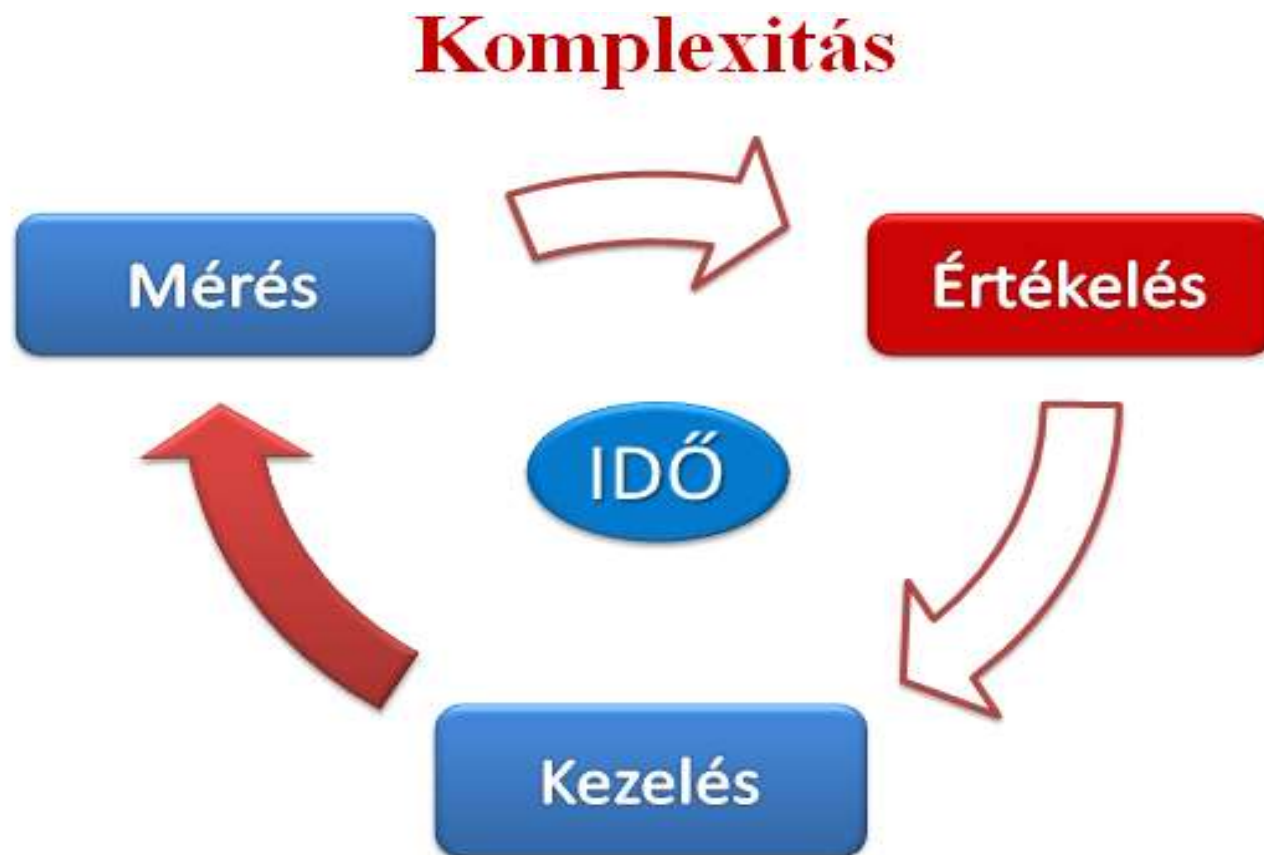
Bleeding and Coagulopathies in Critical Care

The first principle of the management of coagulopathies in critical care is to avoid the correction of laboratory abnormalities with blood products unless there is a clinical bleeding problem, a surgical procedure is required, or both.

N Engl J Med 370;9 February 27, 2014



Mitől modern?





Mikor van szükség rá?

- Anaemia (Hgb < 120-130 g/l ♀, 130-140 g/l ♂)
 - Krónikus
 - Akut a krónikuson
 - Akut (súlyos vérzés)
- Örökletes és szerzett véralvadási zavarok
 - Vasculopathiak, thrombocyta rendszer zavarai, coagulopathiak



Akut, súlyos vérzés...





Akut, súlyos vérzés...

- A teljes vérmennyiség elvesztése 24 h alatt/
- A teljes vérmennyiség 50%-a < 3 h alatt/
- 150 ml/min/
- RRsys<90 Hgmm/ 110/min<P



Akut, súlyos vérzés...

Is “Intra operating Room” Thromboelastometry Useful in Liver Transplantation? A Case-Control Study in 303 Patients

J.-M. Álamo, A. León, P. Mellado, C. Bernal, L.M. Marín, C. Cepeda, G. Suárez, J. Serrano, J. Padillo, and M.-Á. Gómez

Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both?

O. Karlsson,^a A. Jeppsson,^b M. Hellgren^c

Changes in Transfusion Therapy and Reexploration Rate After Institution of a Blood Management Program in Cardiac Surgical Patients

Bruce D. Spiess, MD, Bruce S.A. Gillies, MD, Wayne Chandler, MD, and Edward Verrier, MD

The Role of Thrombelastography in Multiple Trauma

Victor Jeger, Heinz Zimmermann, Aristomenis K. Exadaktylos

Hemorrhage and traumatic coagulopathy are major causes of early death in multiply injured patients. Thrombelastography (TEG) seems to be a fast and accurate coagulation test in trauma care...to detect an acute traumatic coagulopathy and especially primary fibrinolysis....



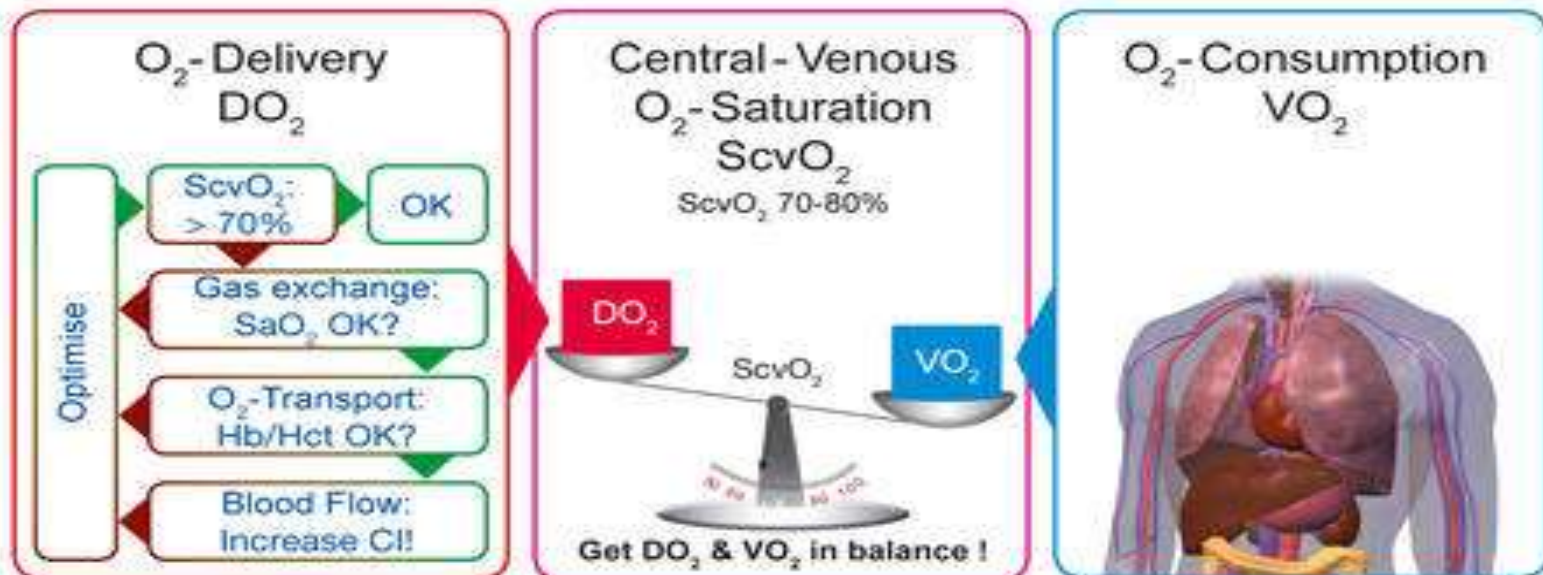
Akut, súlyos vérzés...

A hypovolémiás, vérző beteg

$VO_2 > DO_2$

OXIGÉNADÓSSÁG!!!

- $DO_2 = (SV \cdot P) \cdot (Hb \cdot 1.39 \cdot SaO_2 + 0.003 \cdot PaO_2) \sim 1000 \text{ ml/p (SaO}_2 = 100\%)$
- $VO_2 = CO \cdot (CaO_2 - CvO_2) \sim 250 \text{ ml/p (ScvO}_2 \sim 70\text{-}75\%)$



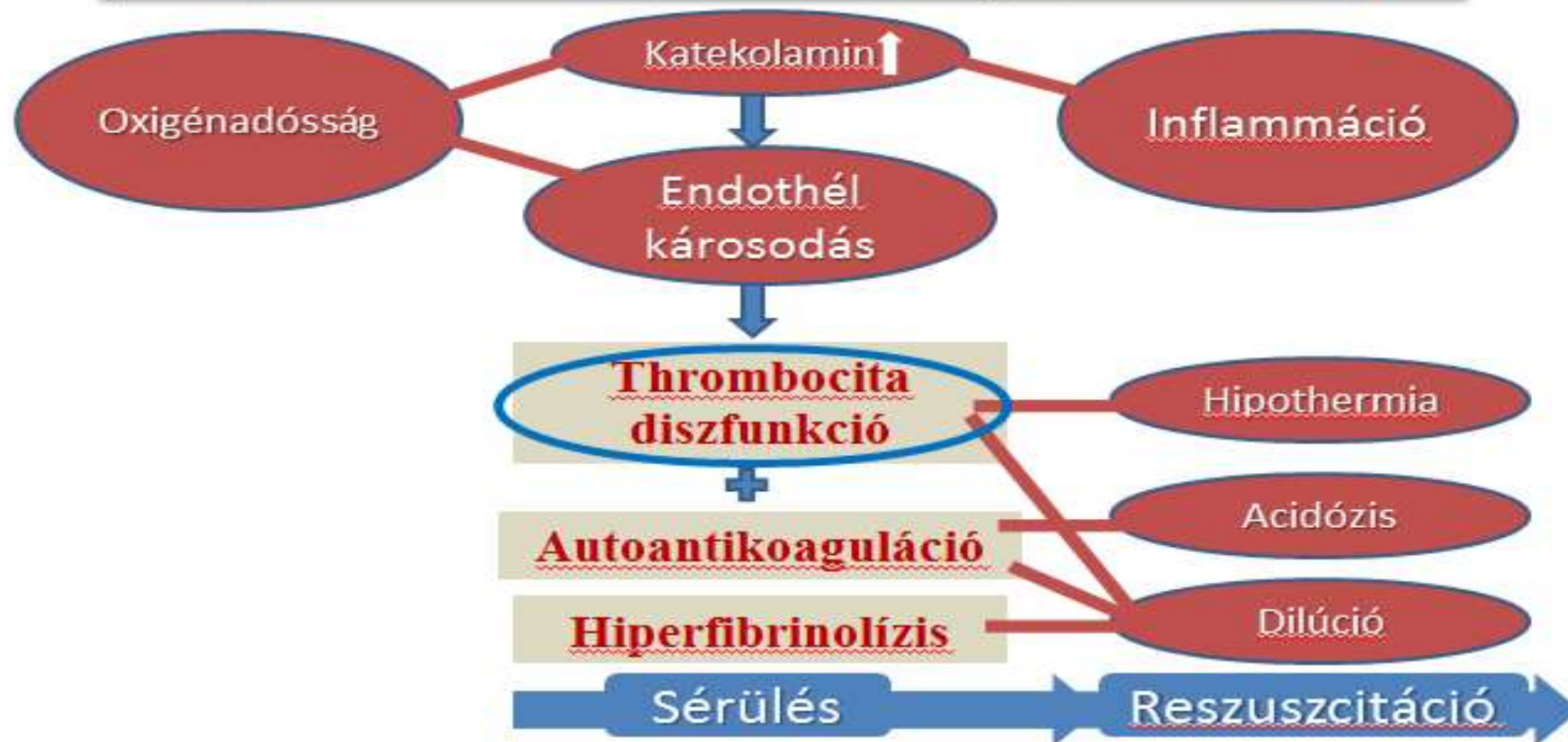


Akut, súlyos vérzés...

Hemorrhagic blood failure: Oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage

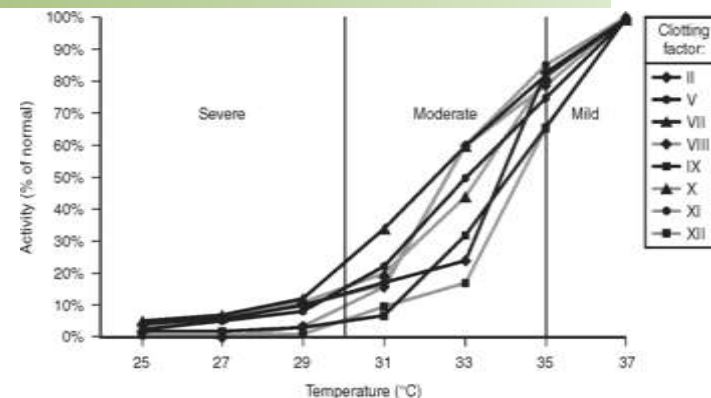
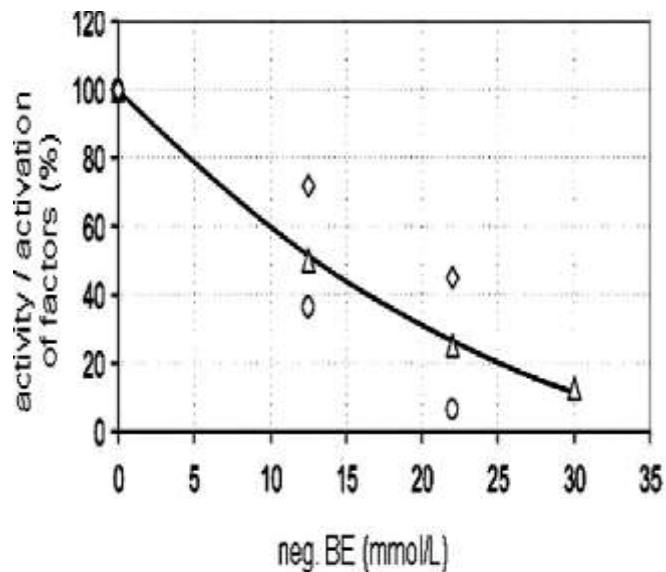
J Trauma Acute Care Surg. 2017;82:6,541-49

„VÉRELÉGTELENSÉG”



Akut, súlyos vérzés...

A letális triász



**CONSUMPTIONS
DILUTIONS**



Akut, súlyos vérzés...

Meybohm et al. *Critical Care* 2013, **17**:218
<http://ccforum.com/content/17/2/218>



REVIEW

Point-of-care coagulation management in intensive care medicine

Patrick Meybohm, Kai Zacharowski*, Christian F Weber

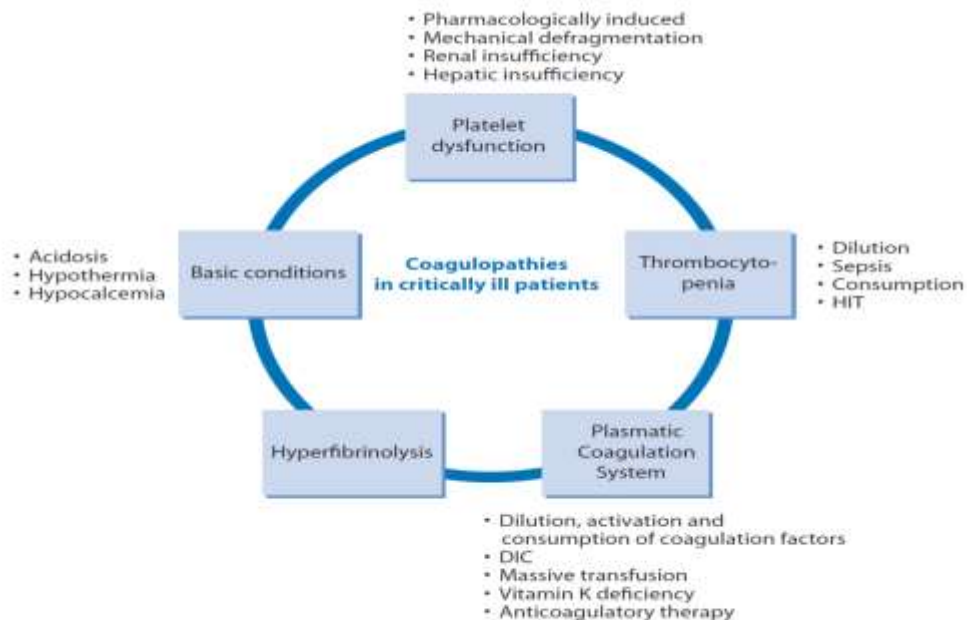


Figure 1. Overview of coagulopathies typically present in critically ill patients. DIC: disseminated intravascular coagulopathy; HIT: heparin-induced thrombocytopenia.



Konvencionális vs. Bedside alvadási tesztek

British Journal of Anaesthesia **108** (1): 36–41 (2012)
Advance Access publication 14 November 2011 · doi:10.1093/bja/aer342

BJA

Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery

T. Haas^{1*}, N. Spielmann¹, J. Mauch¹, C. Madjdpour¹, O. Speer^{2,3,4}, M. Schmugge² and M. Weiss¹

¹ Department of Anaesthesia, ² Department of Haematology, and ³ Children's Research Center, University Children's Hospital Zurich, Steinwiesstrasse 75, Zurich 8032, Switzerland

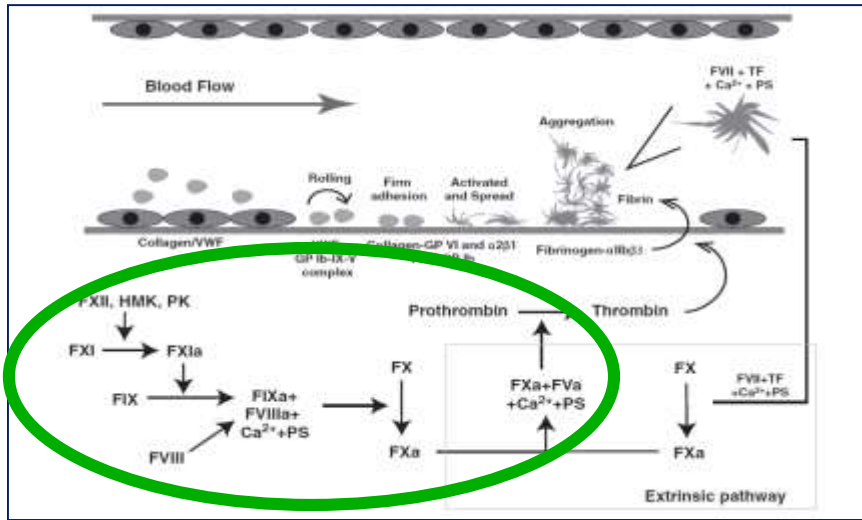
⁴ Zurich Center for Integrative Human Physiology, University of Zurich, Institute of Physiology, Winterthurerstrasse 190, Zürich 8057, Switzerland

* Corresponding author. E-mail: thorsten.haas@kispi.uzh.ch

Standard coagulation test results were available after a median of **53 min** [inter-quartile range (IQR): 45–63 min], whereas **10 min values of ROTEM results** were available online after **23 min** (IQR: 21–24 min).



Konvencionális vs. Bedside alvadási tesztek



- aPTT: citrátos (heparinos) vér + Ca + **kaolin**

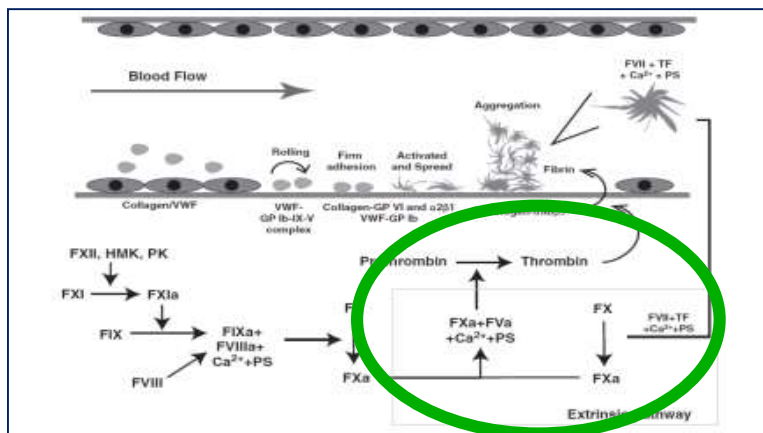
Normál értéke: 27-35 s

- ACT: natív (heparinos) vér + **kaolin**

Normál értéke 90-120 s



Konvencionális vs. Bedside alvadási tesztek

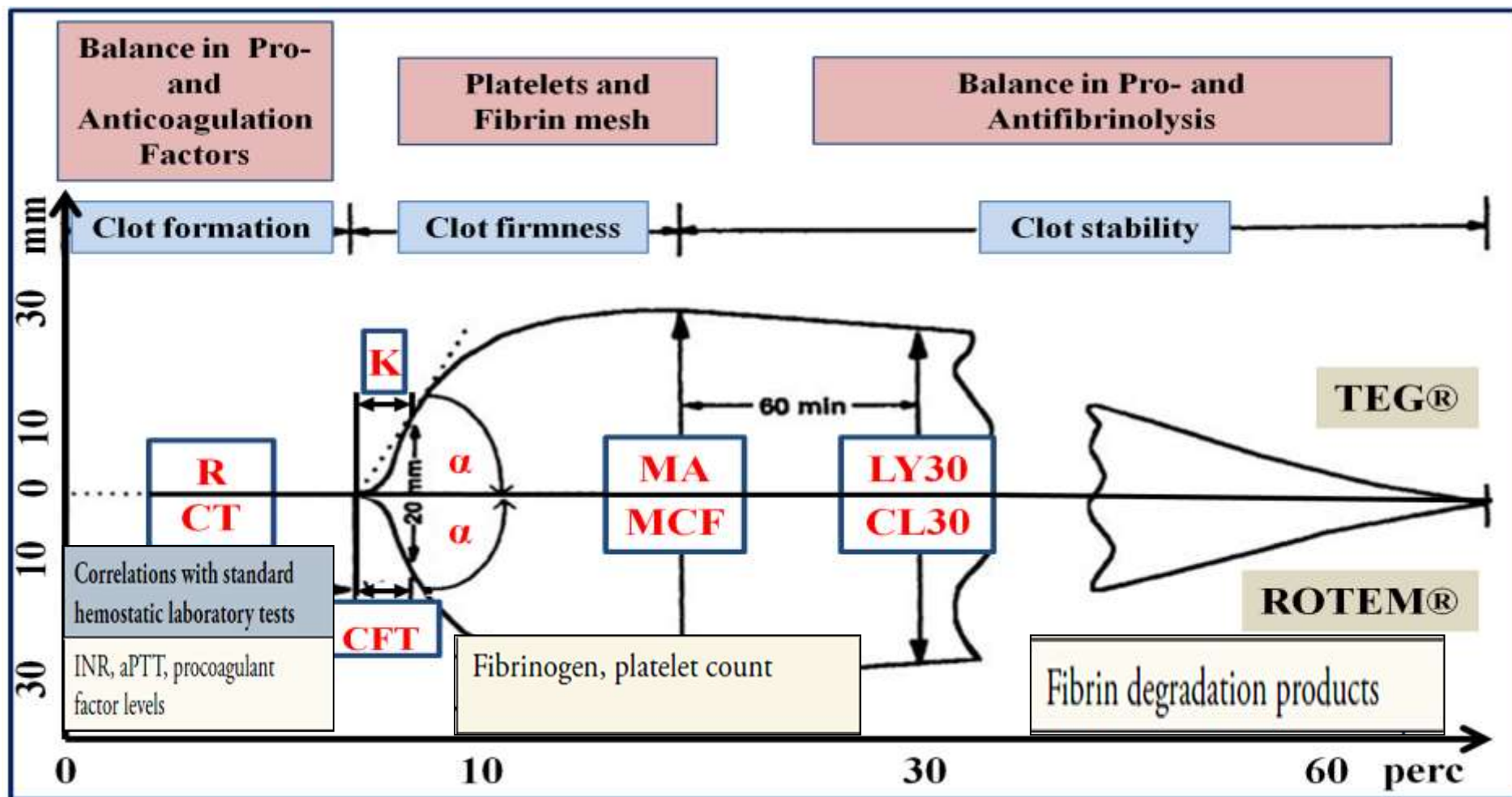


+ trombin idő, fibrinogén, D-dimer, AT III, vérkép....

Teszt	Normál érték	Pozitív próba oka lehet pl.
<u>Prothrombin idő</u> (PT, Quick v. recalcificatiós idő)	• 12 s • 100 % (prothrombin százalékos aktivitás)	Extrinsic alvadási trigger rendszer zavara, kumarin terápia
Mivel a vizsgálandó plasma thromboplastinnal és phospholipiddel inkubált, Ca++ adása után az alvadási folyamat „végigszalad” az extrinsic és a közös úton.	• 1 (INR=beteg PT / ref.PT)	

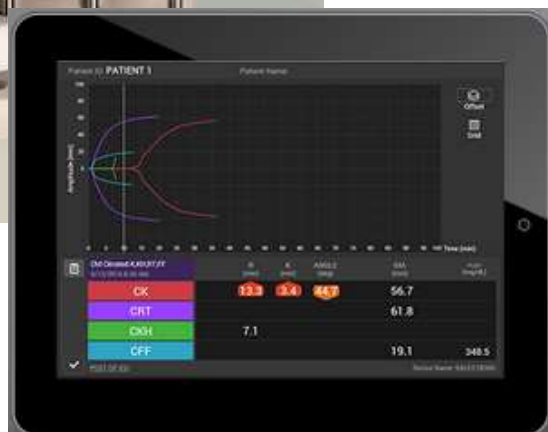


Konvencionális vs. Bedside alvadási tesztek





A TEG és ROTEM vizsgálatok alapjai





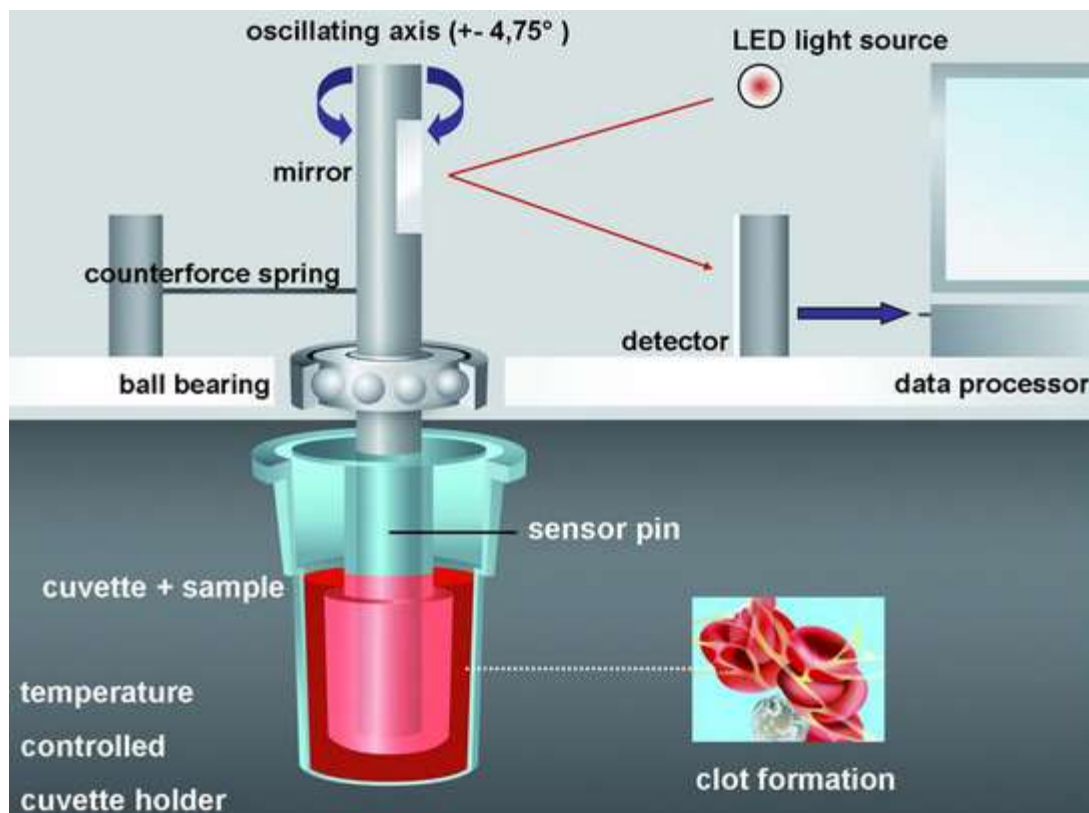
Egy kis történelmi háttér...

- A thromboelasztográfiát H. Hartert professzor fejlesztette ki a II. világháborúban
- 50-es, 60-as években széleskörűen alkalmazzák, a 70-es években csökken az érdeklődés
- 80-as években reneszánszát éli, főleg az USA-ban, heveny vérzések ellátásánál, az aneszteziológiában és a sebészetben
- A ROTEM rendszert 1995-1997 között Münchenben fejlesztették ki
- SZTE Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás intézetében ROTEM, illetve Multiplate rendszert használunk





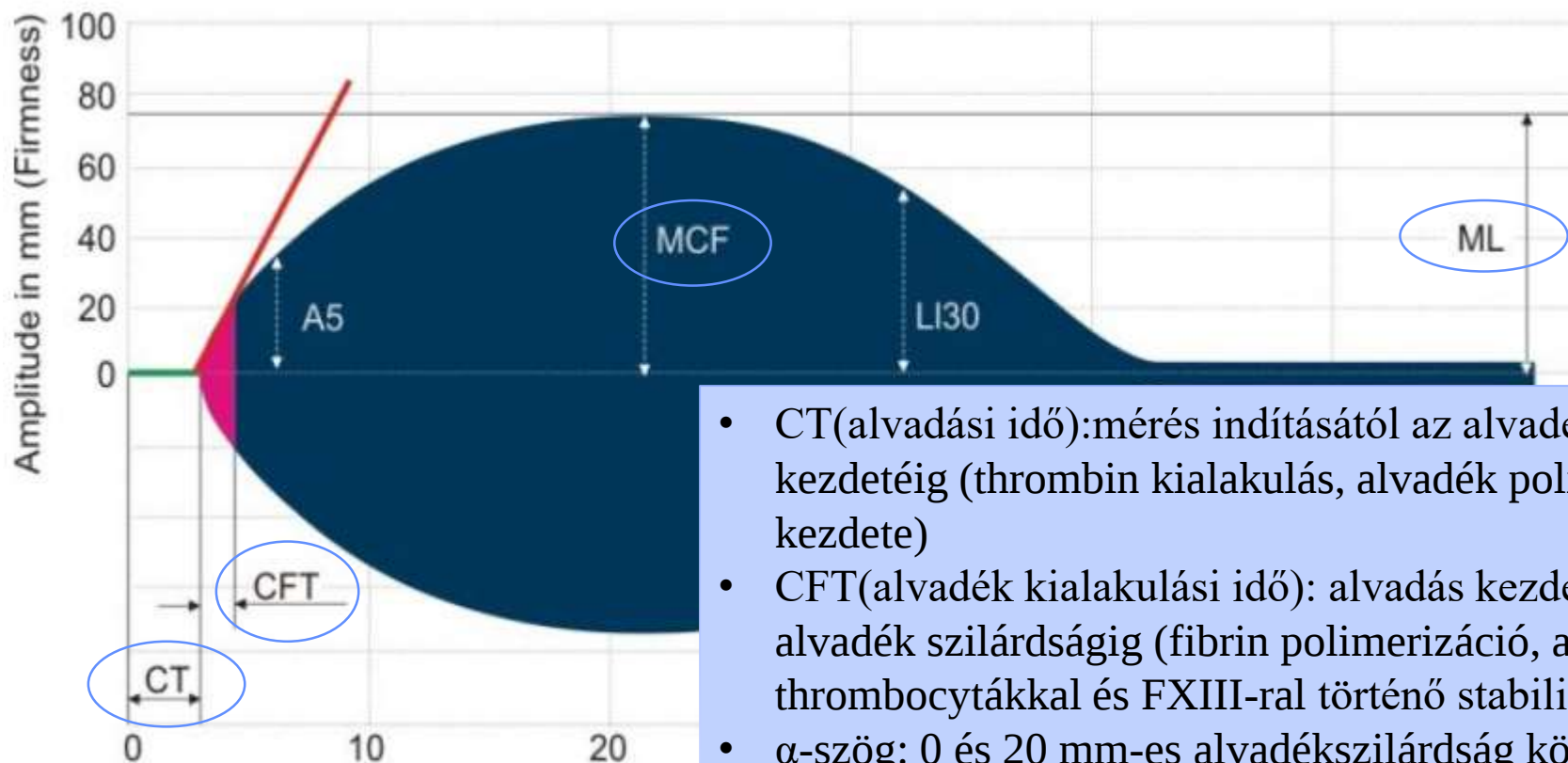
A ROTEM rendszer kimutatási módszere



- Vérminta a küvettába kerül, amibe egy hengeres tű merül
- A küvetta és a csap között 1 mm rés
- A tű jobbra-balra forog
- Amíg a vér folyékony a tű mozgás szabad
- A tű forgása fordítottan arányos az alvadék szilárdságával
- Kimutatása optikai úton történik, a számítógép kiszámítja a görbét illetve a numerikus paramétereket
- TEG-nél a küvetta forog → érzékeny a rezgésre és a mechanikai rázkódásra



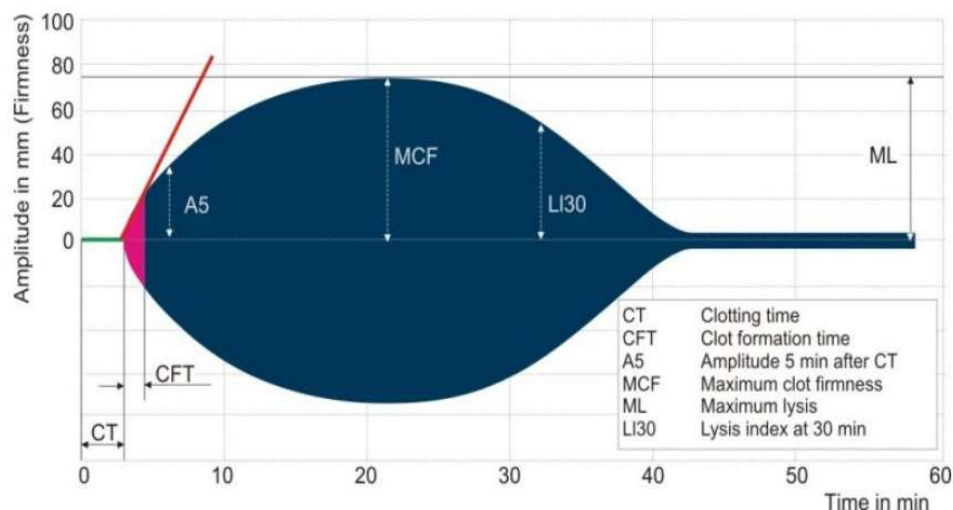
ROTEM elemzés paramétereirei



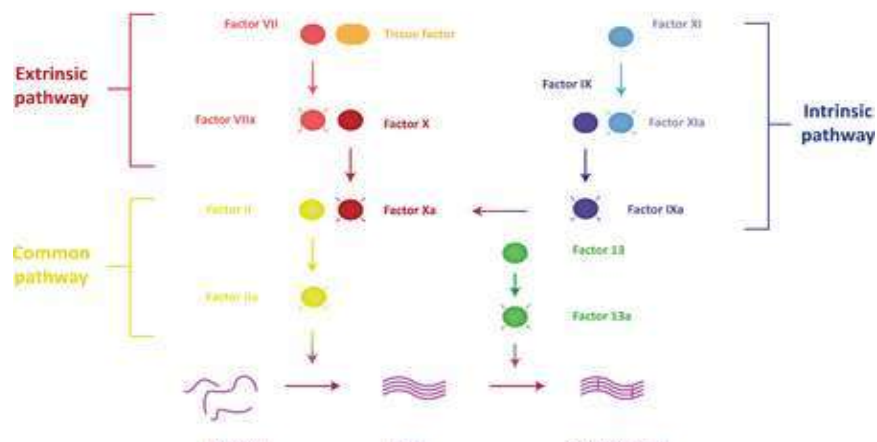
- CT(alvadási idő):mérés indításától az alvadék kialakulásának kezdetéig (thrombin kialakulás, alvadék polimerizáció kezdete)
- CFT(alvadék kialakulási idő): alvadás kezdetétől a 20 mm-es alvadék szilárdságig (fibrin polimerizáció, az alvadék thrombocytákkal és FXIII-ral történő stabilizálása)
- α -szög: 0 és 20 mm-es alvadékszilárdság között húzott egyenes dőlési szöge
- MCF(maximális alvadék szilárdság)
- ML(maximális lysis): az alvadék szilárdságának csökkenése az MCF után ahhoz viszonyítva



ROTEM elemzés paramétereirei



The Clotting Cascade



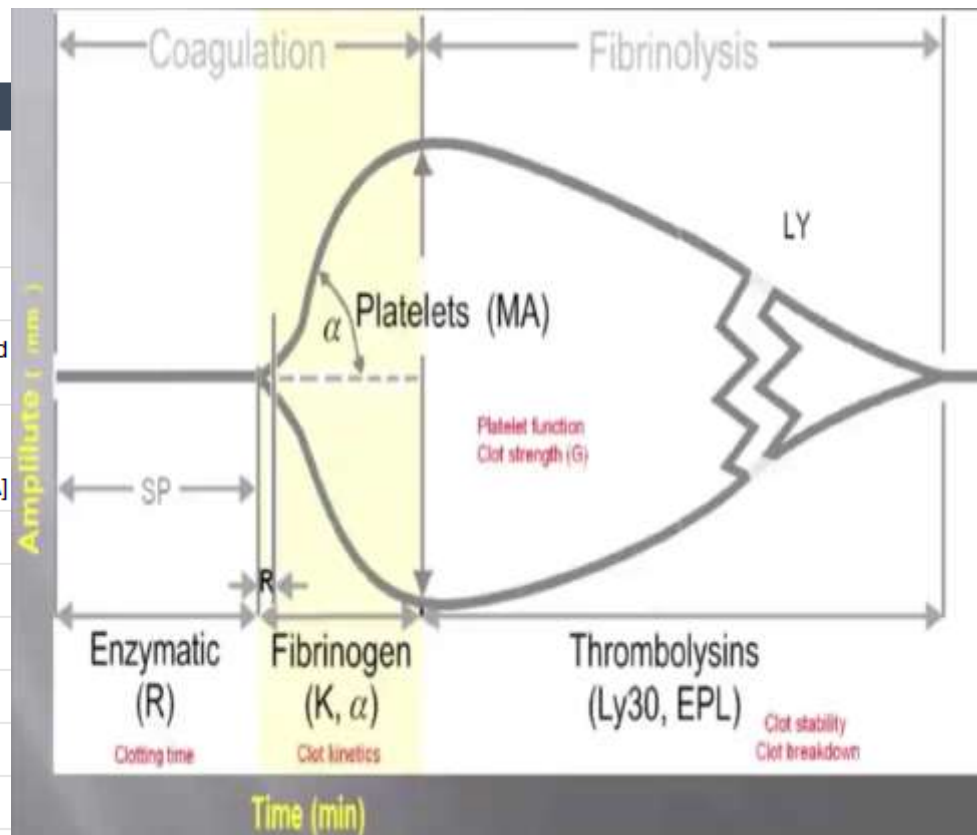
- CT: ↑ faktorhiány, heparin hatás; ↓: hypercoagulabilis állapot
- CFT: ↑ csökkent thrombocyta szám/funkció, fibrinogén hiány, fibrin polimerizációs zavar; ↓ hypercoagulabilis állapot
- MCF: ↓ csökkent thrombocyta szám/funkció, fibrinogén hiány, fibrin polimerizációs zavar, FXIII alacsony aktivitása, hiánya
- ML: 60 percnél 15% < hyperfibrinolízis



TEG elemzés paramétereirei

Variables measured by the TEG® and ROTEM®

Variable	TEG®
Measurement period	-
Time from start to when the waveform reaches 2mm above baseline	R
The time from 2mm above baseline to 20mm above baseline	K
Alpha angle [°]	α [slope between R and K]
Maximum angle	-
Maximum strength	Maximal Amplitude [MA]
Time to Maximum strength	-
Amplitude at a specific time	A30, A60
Clot elasticity	G
Maximum lysis	-
Clot Lysis[CL] at a specific time [minutes]	CL30, CL60
Time to lysis	2mm from MA





ROTEM thromboelasztometria tesztek



- Citrátos cső
- Reagens (EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM, HEPTEM)





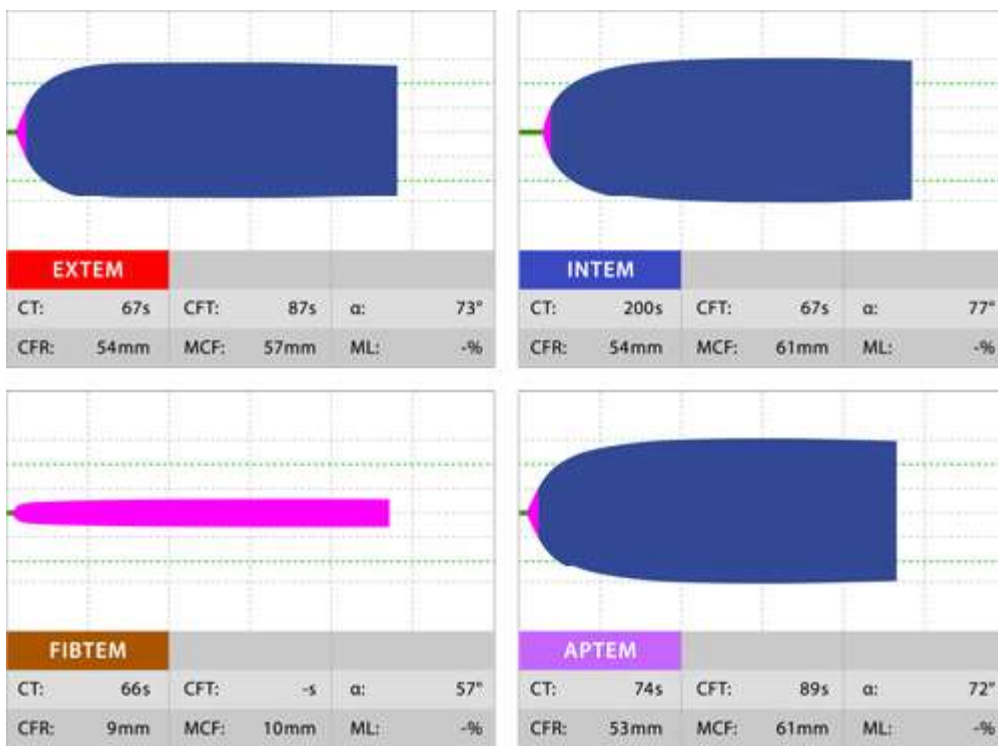
ROTEM thromboelasztometria tesztek

Assay	Activators and Additives	Clinical Comments
ROTEM® delta assays		
EXTEM	CaCl ₂ + recombinant tissue factor + polybrene	Deficiency of factors of the extrinsic pathway; VKAs (coumadin/warfarin); indication for PCC administration
FIBTEM	CaCl ₂ + recombinant tissue factor + cytochalasin D + polybrene	Fibrin polymerization; dose calculation for fibrinogen concentrate or cryoprecipitate
APTEM	CaCl ₂ + recombinant tissue factor + aprotinin/ tranexamic acid + polybrene	Verifying the effect of anti-fibrinolytic drugs; differential diagnosis to clot retraction and FXIII deficiency (in combination with EXTEM)
INTEM	CaCl ₂ + ellagic acid	Deficiency of factors of the intrinsic pathway; heparin and protamine effects (in combination with HEPTTEM)
HEPTTEM	CaCl ₂ + ellagic acid + heparinase	Heparin and protamine effects (in combination with INTEM)
ECATEM	CaCl ₂ + ecarin	Direct thrombin inhibitors (e.g., hirudin, argatroban, bivalirudin, dabigatran); not sensitive to heparin; actually only available in Europe
NATEM	CaCl ₂	Tissue factor-expression on monocytes; other anticoagulants (e.g., LMWH)
ROTEM® platelet assays		
ARATEM	Arachidonic acid (AA)	COX-1 (e.g., aspirin) and GPIIb/IIIa receptor inhibitor effects; effects of CPB, trauma and sepsis
ADPTEM	Adenosine di-phosphate (ADP)	ADP (P2Y ₁₂) (e.g., clopidogrel and prasugrel) and GPIIb/IIIa inhibitor effects; effects of CPB, trauma and sepsis
TRAPTEM	Thrombin receptor-activating peptide-6 (TRAP-6)	Thrombin (PAR-1) (e.g. vorapaxar) and GPIIb/IIIa inhibitor effects; effects of CPB, trauma and sepsis



ROTEM vizsgálatok elemzése

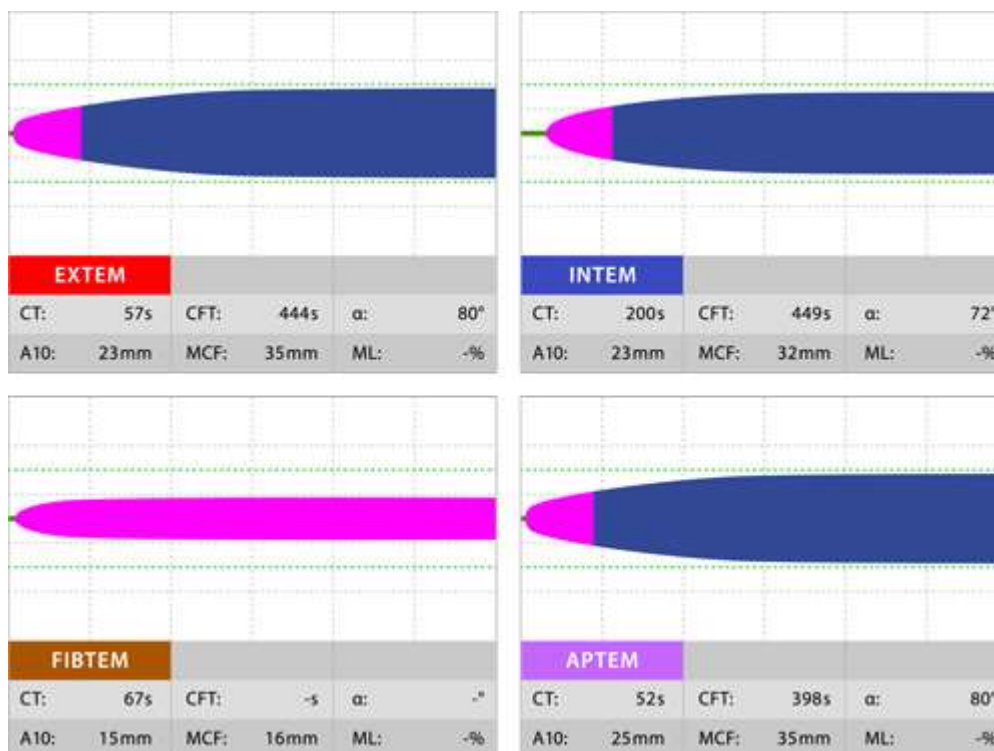
Normál alvás





ROTEM vizsgálatok elemzése

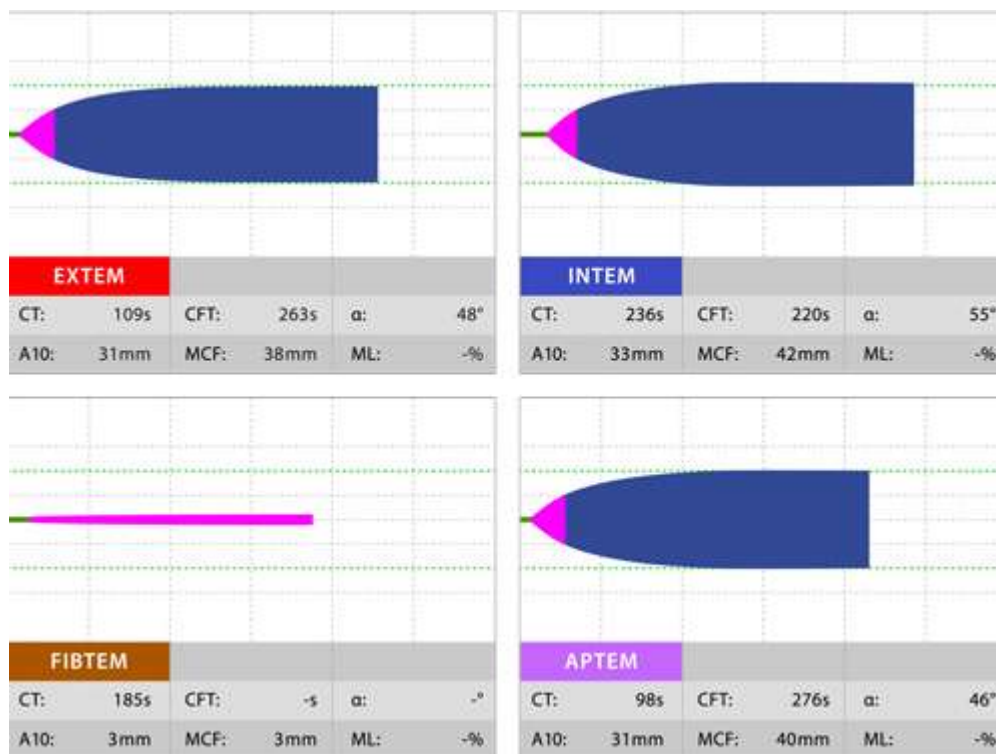
Thrombocyta hiány/diszfunkció





ROTEM vizsgálatok elemzése

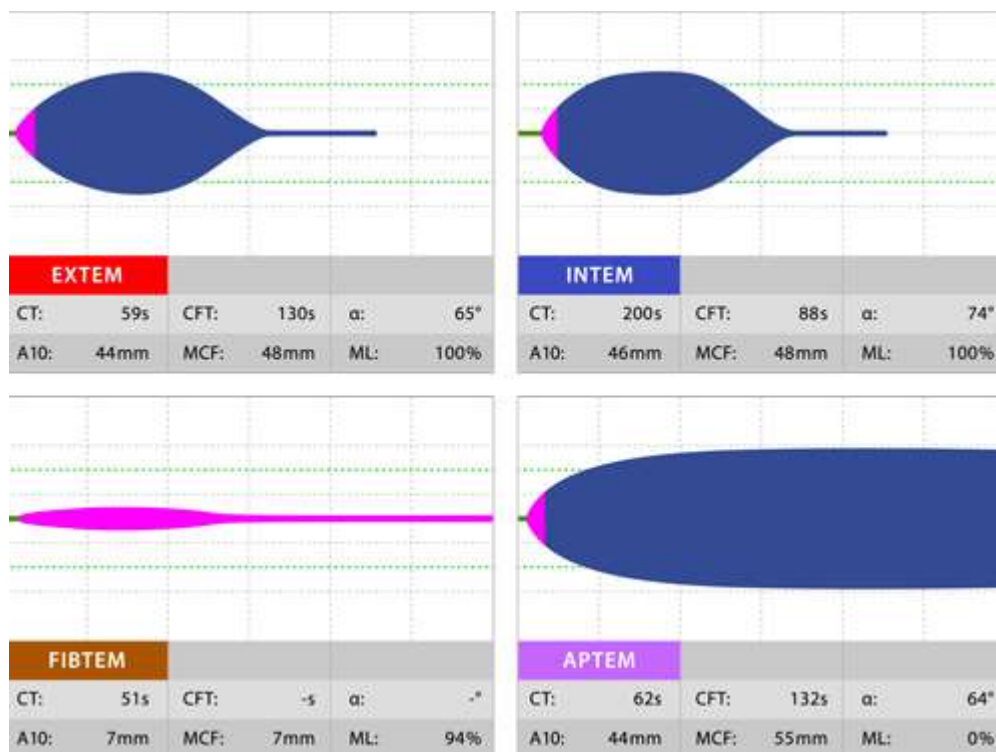
Fibrinogén hiány





ROTEM vizsgálatok elemzése

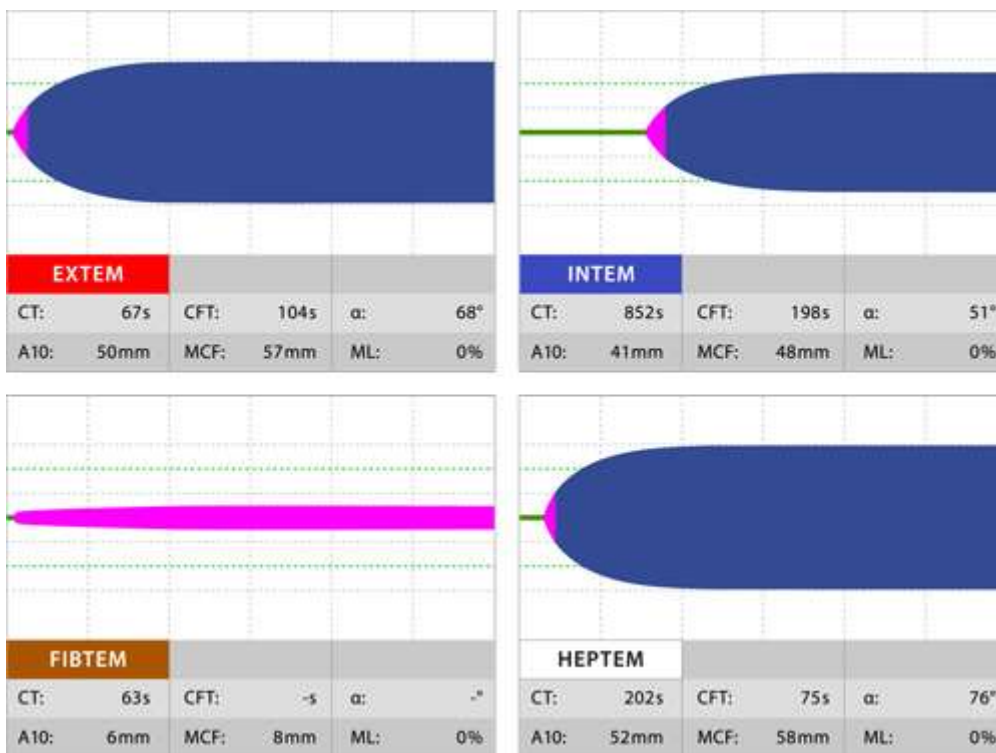
Hyperfibrinolízis





ROTEM vizsgálatok elemzése

Heparin hatás





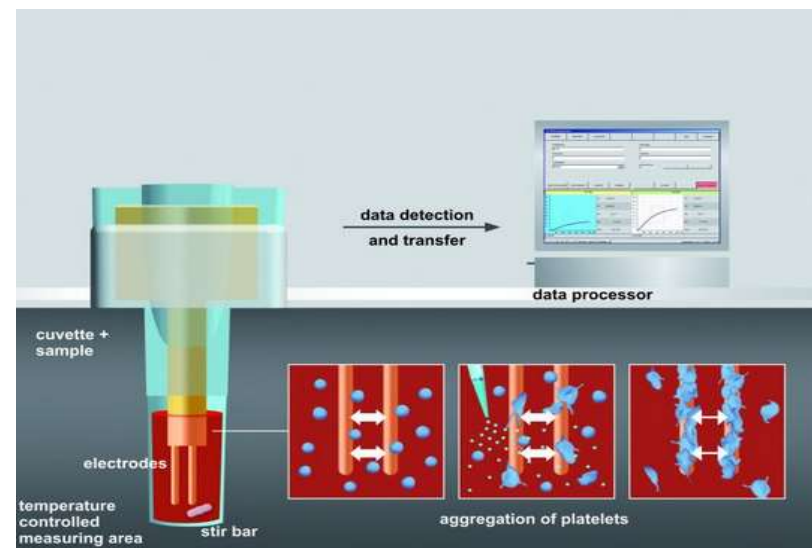
Összefoglalás

- Azonnal, „ágy mellett” elvégezhető teszt, mely percekben belül információt nyújt
 - Faktor, fibrinogén, thrombocyta szubsztitúció szükségességéről
 - Hyperfibrinolízisről (tranexámsav)
 - Dilúciós koagulopátia mértékéről
 - Heparin/protamin monitorozást tesz lehetővé
- Korlátai
 - Nincs aspirin kimutatás
 - Nincs clopidogrel kimutatás
 - Nincs von Willebrand szindróma kimutatás
 - Csekély érzékenység az LMWH-ra és a szájon át szedhető alvadásgátlókra



ROTEM platelet rendszer/MultiPlate

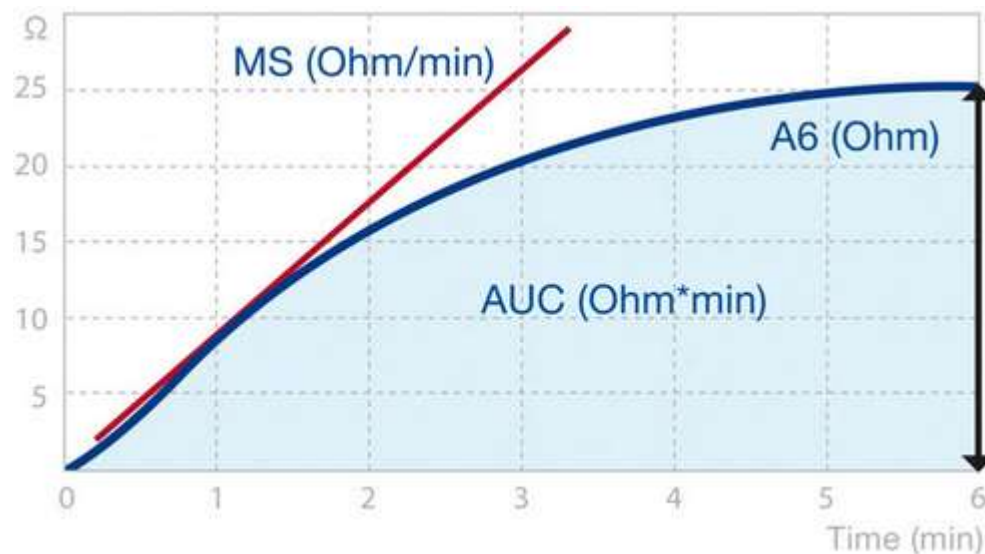
- Thrombocytá aggregációt mér elektromos impedancia elvén keresztül
 - Vért pipettázunk egy speciális elektródákat tartalmazó küvettába, meghatározott feszültség alá helyezzük
 - A gerjesztés előtt impedancia alapvonal kerül meghatározásra
 - Hozzáadjuk az aktiváló anyagokat
 - A thrombocyták aggregálódni kezdenek és az elektromos impedancia növekedés mérhető, melyet szoftver dolgoz fel





ROTEM platelet rendszer/MultiPlate

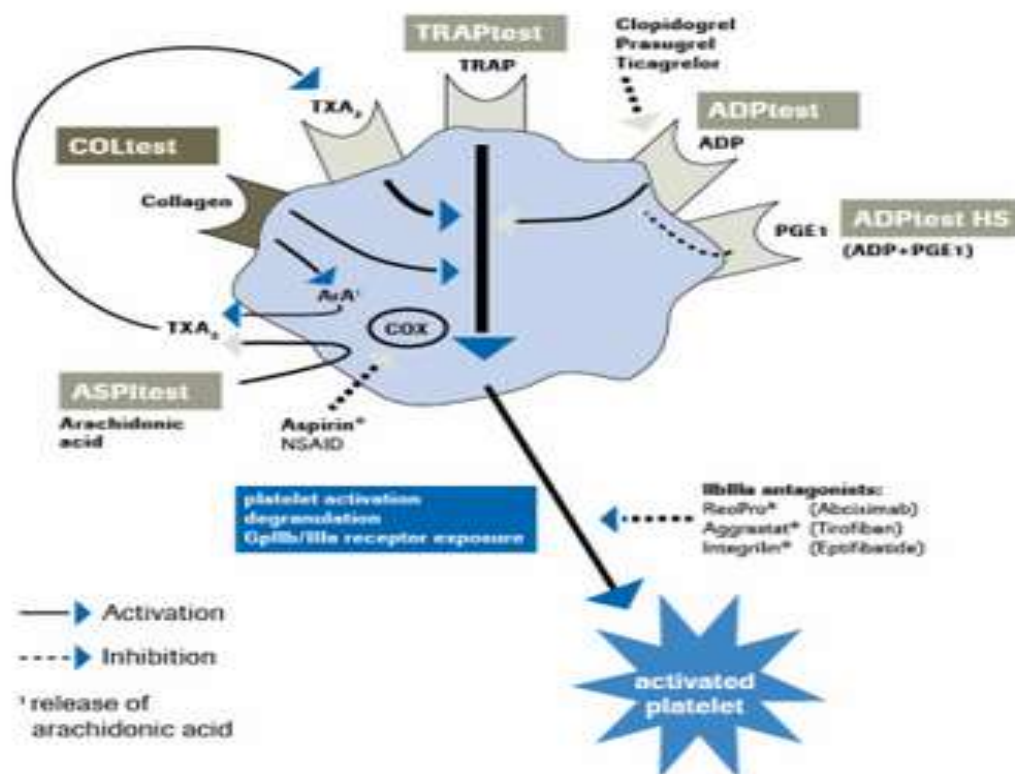
- AUC: 6 perces mérés alatt az aggregációs görbe alatt kialakuló terület→az összes thrombocyta aggregációjára utal
- MS: az ábrán előforduló legnagyobb emelkedés→ az aggregáció sebességére utal
- A6: teszt indítása után 6 perccel mért impedancia→ thrombocyta aggregáció mértékét mutatja meg
- **ARATEM(ASPI test)**: trc aktiválás arachidonsavval (aspirin hatás)
- **ADPTM(ADP test)**: trc aktiválás ADP-vel (clopidogrel hatás)
- **TRAPTEM(TRAP test)**:trc aktiválás thrombin receptor aktiváló peptiddel(PAR-1 rec.antagonisták, GPIIb-IIIa rec.antagonisták)



- RISTO test: a risztocetin komplexet képez a vWF-ral és kapcsolódik a trc GPIb receptorához (vWF hiány, GPIb-rec. deficiencia)
- COL test: a kollagén a **GPIa-IIa,GPIV**, illetve a vWF-on keresztül a **GPIb-V-IX** receptorokon keresztül aktiválja a trc-t

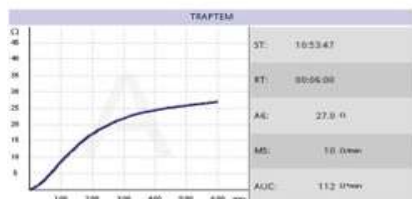
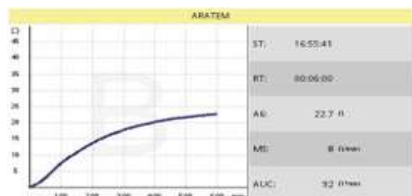


ROTEM platelet rendszer/MultiPlate





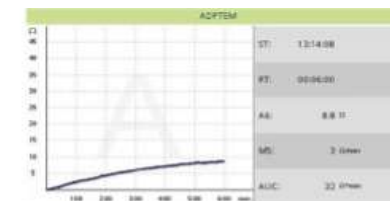
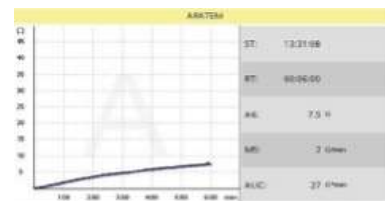
ROTEM platelet rendszer/MultiPlate



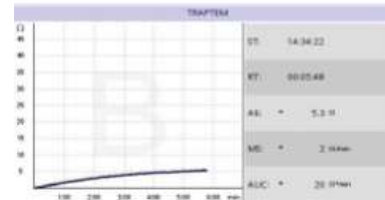
Normál
thrombocyta
funkció



ADP receptor
blokk
(Clopidogrel)



Kettős TAG
(Aspirin,
Clopidogrel)



GPIIb/IIIa
receptor blokk
(Integrillin)



A jövő: ClotPro

DiaCare
SOLUTION

ClotPro új generációs viszkoelasztikus POC módszer A hemosztázis átfogó ellenőrzésére



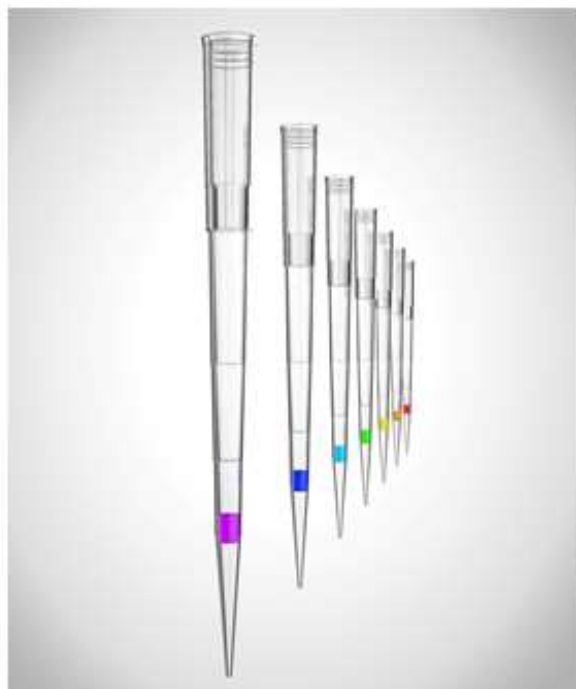
- A legátfogóbb lehetőségeket nyújtja a teljes véralvadás vizsgálatához
- Kiváló korreláció a ROTEM vizsgálattal
- 6 független csatorna
- Mintatérfogat: 330 µl citrátos teljes vér
- Rendkívül gyors (kevesebb mint 3 perc az első eredményig egy teszten belül)
- 25-30 teszt/óra
- Elektronikus pipettázás
- Bővített eredmény-megosztási opciók (LIS, képernyőmegosztás, e-mail, azonnali üzenet)
- Az aktív-pipettahegy technológiának köszönhetően nincs szükség külön reagens használatra



A jövő: ClotPro

DiaCare
SOLUTION

ClotPro új generációs viszkoelasztikus POC módszer Paraméterek



Sztenderd paraméterek

EX-teszt

A koagulációs folyamat gyors áttekintése

FB-teszt

Ex-teszt kettős vérelemzke gátlással, a funkcionális fibrinogén kimutatásához

AP-teszt

Fibrinolízis gátlásaproteininnel

IN-teszt

Belső, heparinra és a véralvadási faktorokra (pl. FVIII) érzékeny szűrőteszt.

HI-teszt

Heparin semlegítéssel dolgozó IN-teszt az alapvető véralvadási aktivitás meghatározásához

Új paraméterek

RVV-teszt

Russel vipera méregből nyert, X faktor-specifikus aktivátor. DOAC gyógyszerek (pl. rivaroxaban) szűrésére szolgáló teszt

ECA-teszt

Közvetlen trombin aktiválás ecarinnal. Trombin-antagonisták (pl. Dabigatrán) és az anti Xa megkülönböztetése.

TPA-teszt

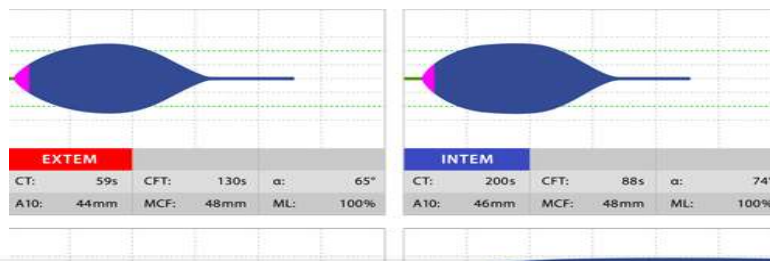
Fibrinolízis aktiválás rekombináns tPA-val. Antifibrinolitikus kapacitás érzékelése (pl. tranexámsav értékelés)



Akut, súlyos vérzés...

Akut traumás coagulopathia

- Korai poszttraumás fázis
prokoaguláció csökken + hyperfibrinolysis



Regular Article

- Ké **THROMBOSIS AND HEMOSTASIS**

Endogenous plasminogen activators mediate progressive intracerebral hemorrhage after traumatic brain injury in mice

Nuha Hijazi,¹ Rami Abu Fanne,¹ Rinat Abramovitch,² Serge Yarovoi,³ Muhamed Higazi,¹ Suhair Abdeen,¹ Maamon Basheer,¹ Emad Maraga,¹ Douglas B. Cines,³ and Abd Al-Roof Higazi^{1,3}



Akut, súlyos vérzés...

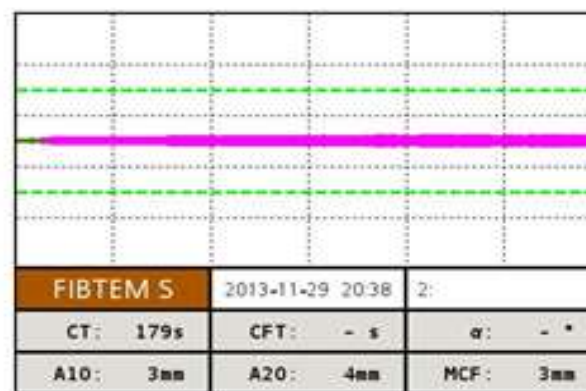
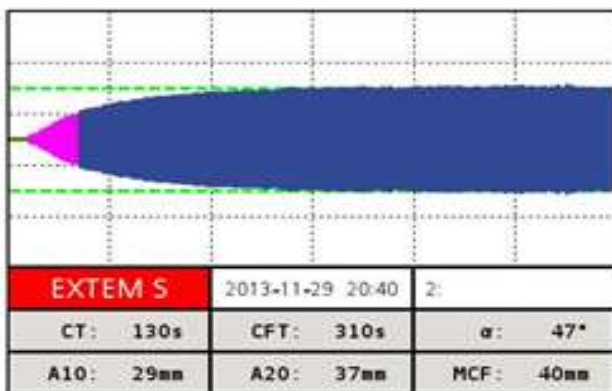
Traumás diszfibrinogenémia



Konvencionális teszt
fibrinogén szint: 2.2 g/l



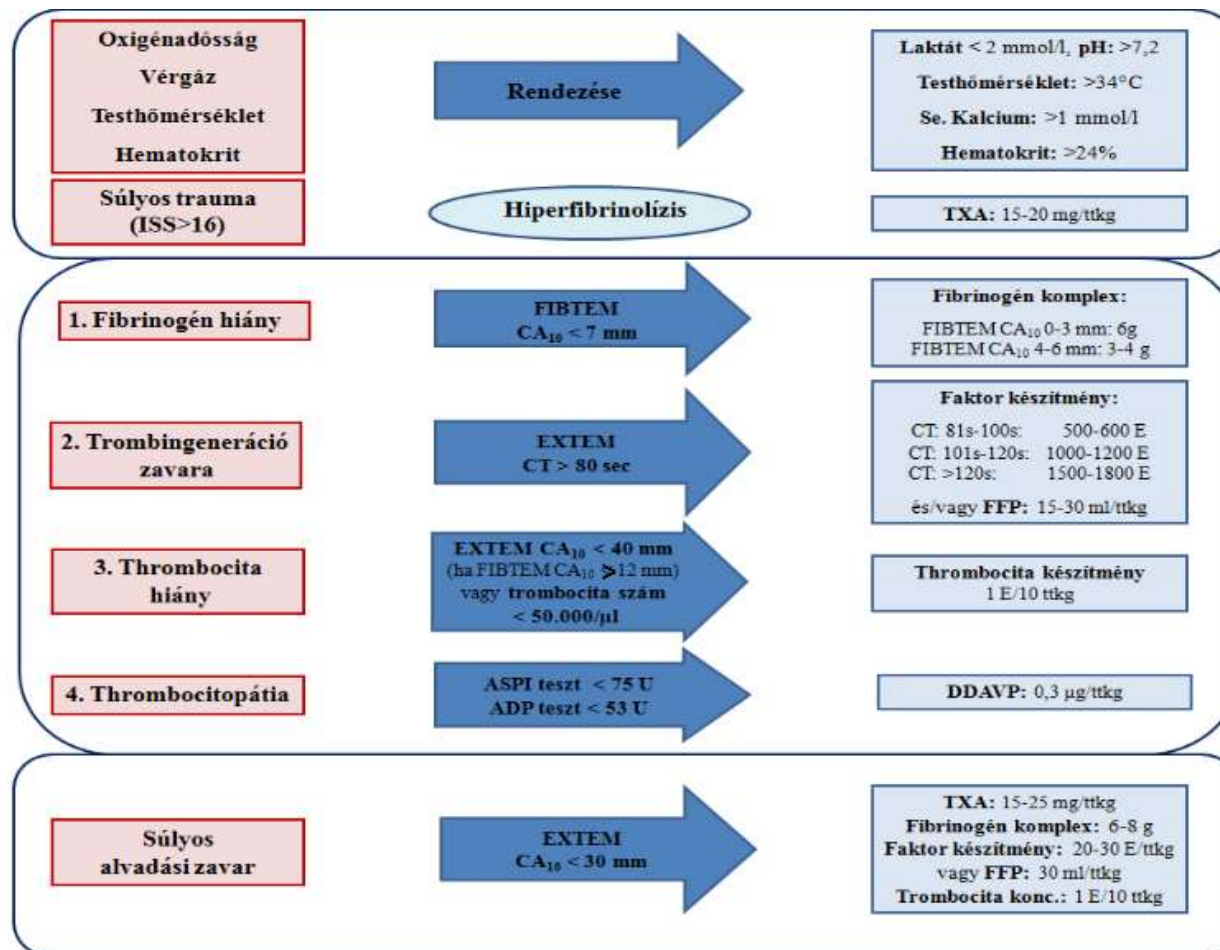
Viszkoelasztikus teszt





Akut, súlyos vérzés...

Masszív vérzés ellátási protokollja

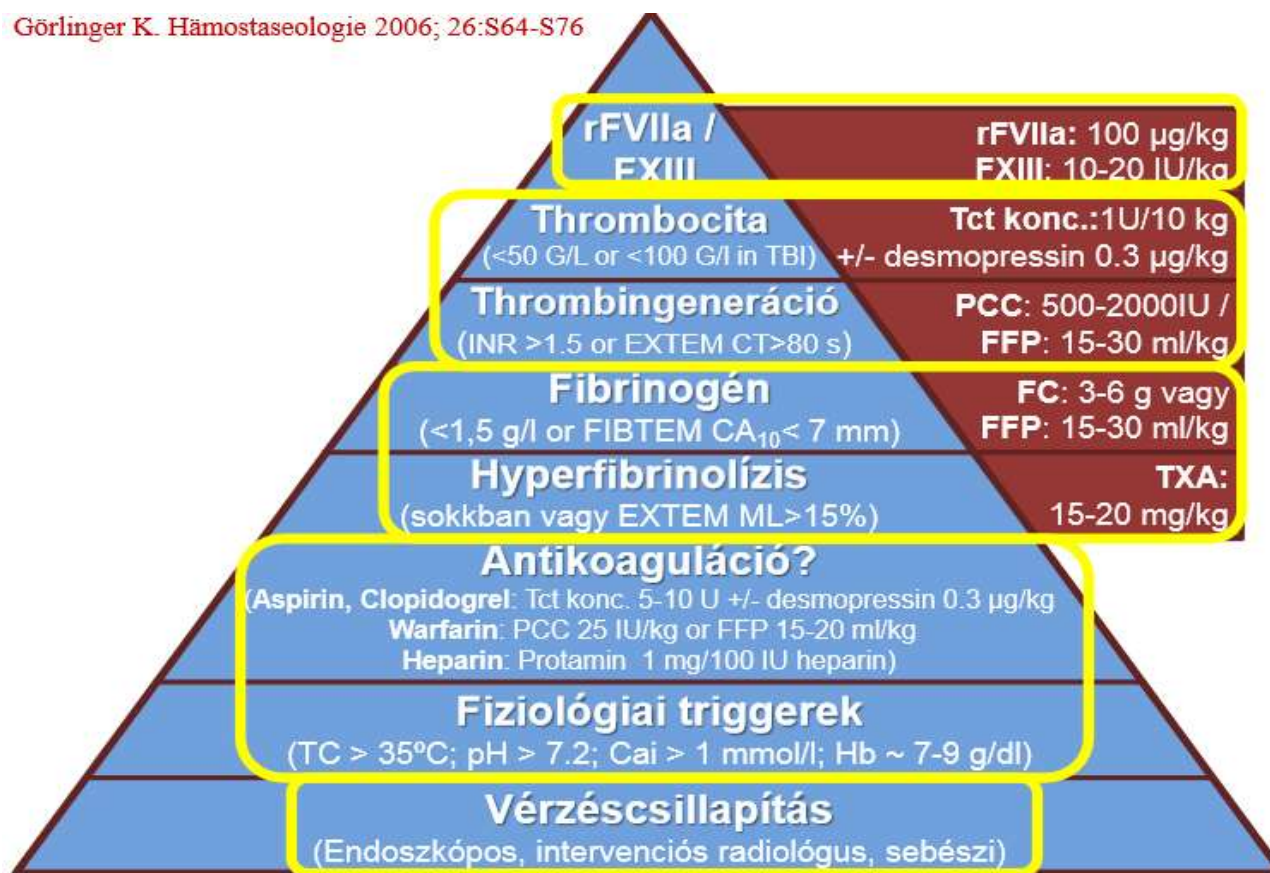




Akut, súlyos vérzés...

Görlinger piramis

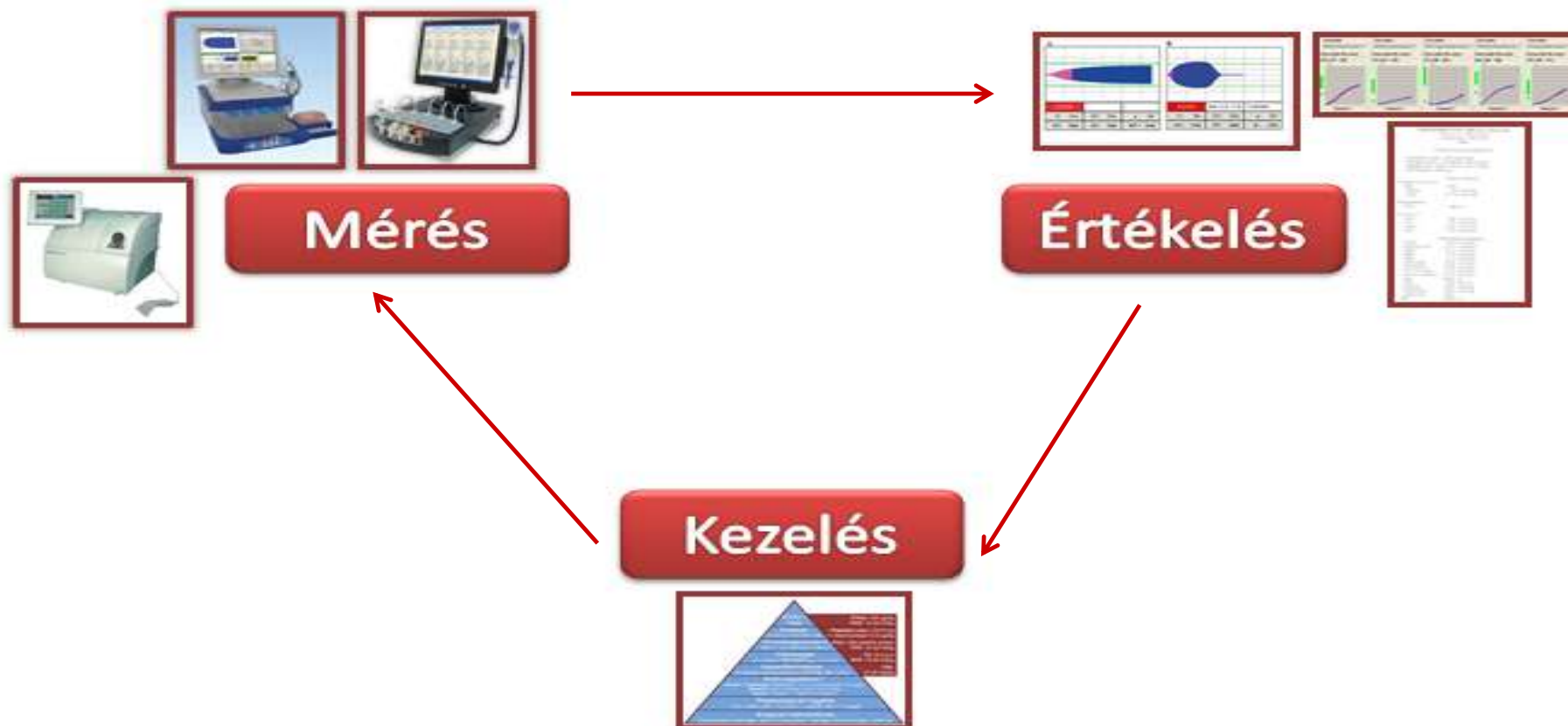
Görlinger K. Hämostaseologie 2006; 26:S64-S76





Take home message

Dinamikus koagulációs menedzsment





Köszönöm a figyelmet!

