



Viszkoelasztikus tesztek vezérelte célzott haemoszubsztitúció



Dr. Névery Kitti

*Szegedi Tudományegyetem, Aneszteziológiai és Intenzív
Terápiás Intézet*

2020.



Modern haemoszubsztitúció

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

CRITICAL CARE MEDICINE

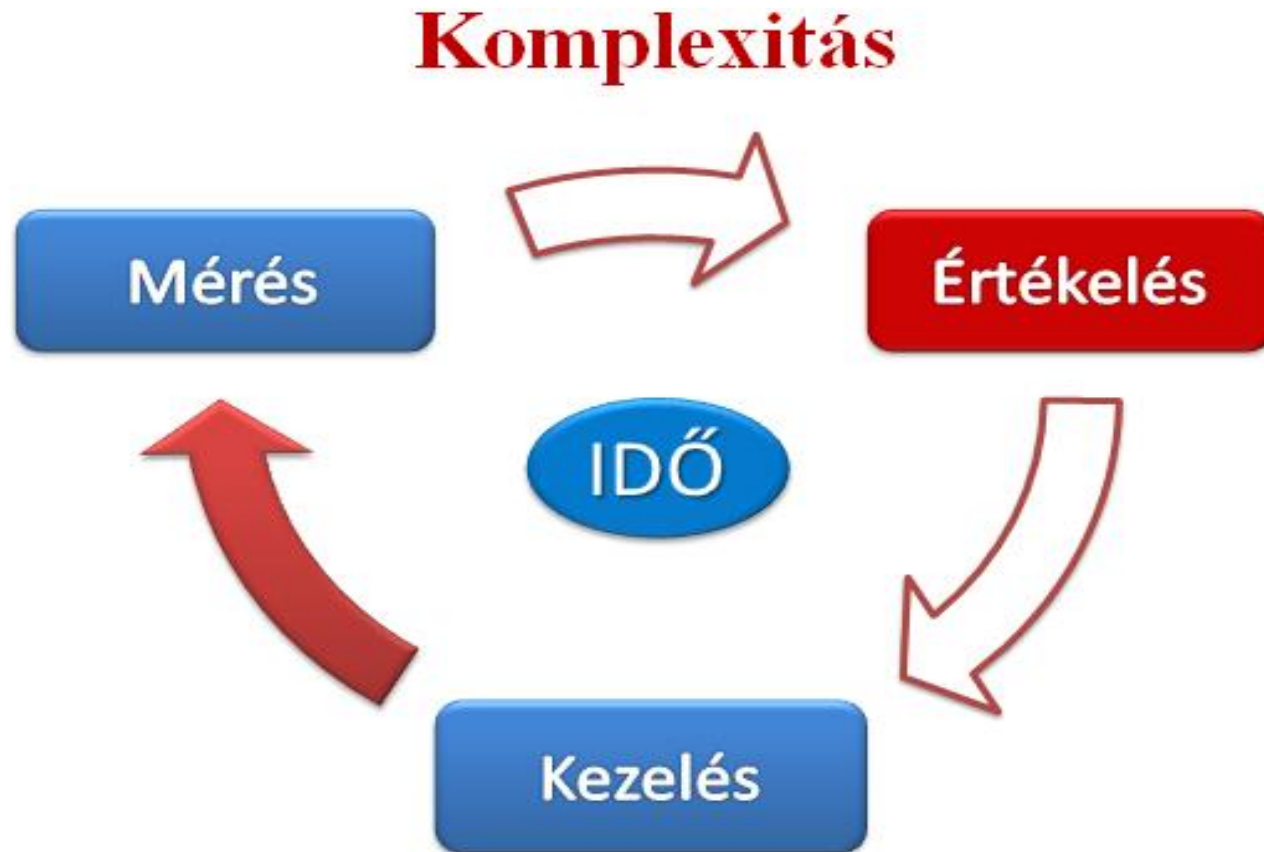
Bleeding and Coagulopathies in Critical Care

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/
- 4 E vvs cc./4 h
- RRsys<90 Hgmm/ 110/min<P



Akut, súlyos vérzés...

Masszív transzfúziós protokoll, OVSZ 2008.

14. melléklet. A sürgős/masszív transzfúzió összefoglalása

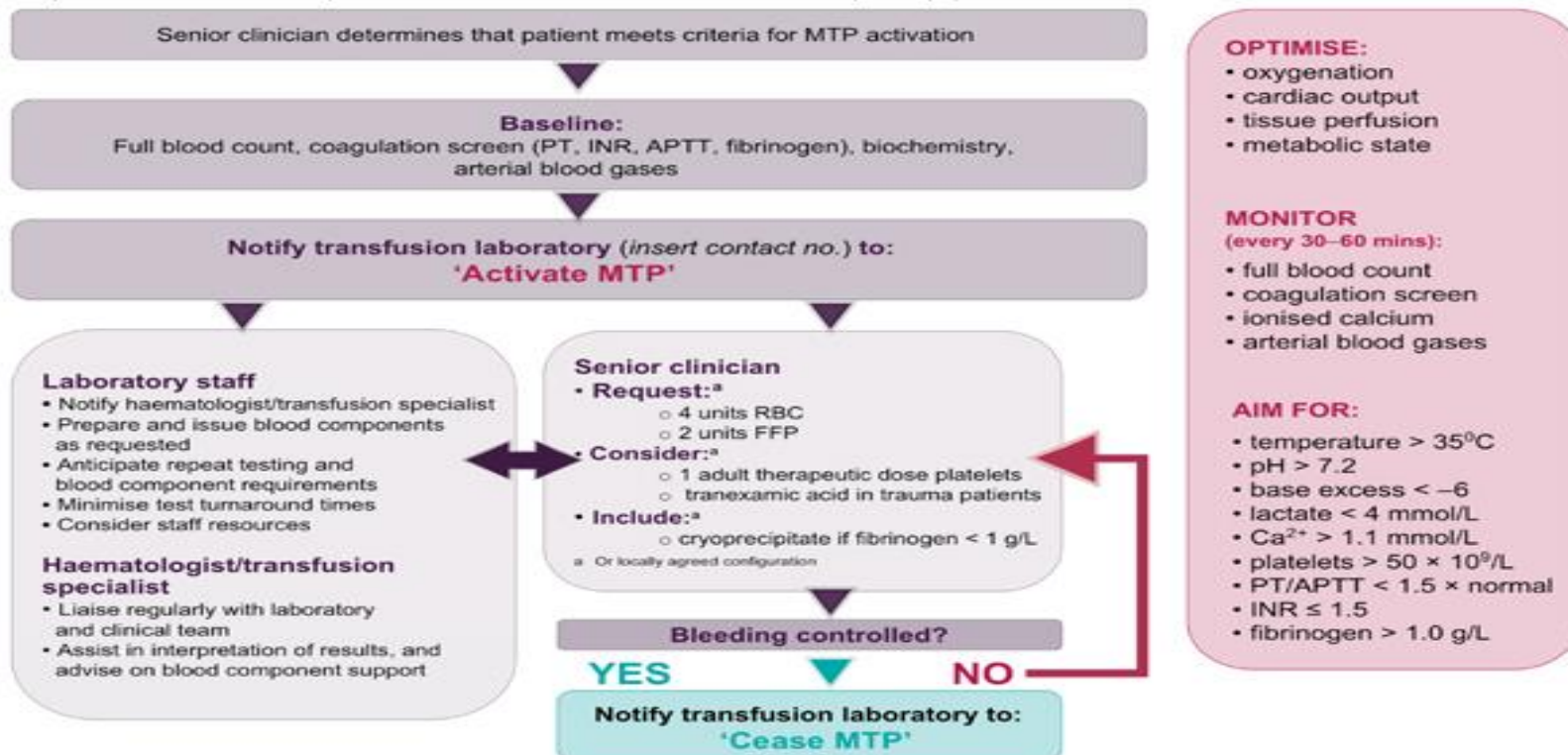
Teendő	Eljárás	Megjegyzés
Vérminta vétele	– vércsoport-szerológiai vizsgálatához mintavétel	
Keringő vértérfogat helyreállítása	– többperifériás vagy nagy hozamú centrális katéter behelyezése – melegített fiziológiás só-, esetleg kolloid oldat alkalmazása – diuresis biztosítása, cél: $>0,5$ ml/(kg óra)	– szükség szerint a beteget melegíteni kell – fel kell becsléni a latens vérzés mértékét
Konzultáció	– aneszteziológus, transzfúziológus	
Vérzés megállítása	– korai sebészeti vagy szülészeti beavatkozás	
Laboratóriumi vizsgálatok kérése	– vérminta küldése a vérellátóba – PT, aPTT, TT, fibrinogén, – vérgáz, oxigénszaturáció	– kiemelten fontos a beteg és a minta megfelelő azonosítása – a kolloidinfúzió befolyásolhatja az eredményeket – a laboratóriumi eredmények megérkezése előtt szükség lehet transzfúzióra – a transzfúzió után a vizsgálatok ismétlése szükséges
Hb-érték 8 g/l felett tartása	– vérmentő készülék használata – kompatibilis vagy választott vvs. adása (ha az idő megengedi) – sürgős esetben 2 E 0 RhD-negatív vvs. adása	– ha már a teljes térfogatot lecserélték, a laboratóriumi keresztpróbanak nincs értelme – vérmeghő és/vagy táplálás használata, ha a folyadékáramlás felmértéknél >50 ml/(kg-óra)
Thr.-szám $75 \cdot 10^9/l$ felett tartása	– kétszeres vértérfogat pótlása esetén 4–8 E thrombocyta adása	– figyelembe kell venni a thrombocyta-készítmény kiadásának, szállításának az idejét – a biztonsági határ $>50 \cdot 10^9/l$ ($>100 \cdot 10^9/l$ politraumatizált, KIR-trauma, illetve a thr.-funkció zavara esetén)
TT és PTT normál szinten (1,5 alatt) tartása	– egy-másfélszeres vértérfogat pótlása esetén 12–15 ml/kg FFP adása (felnőtteknél 4 E)	– figyelembe venni az FFP kb. 30 perces olvasztási idejét
$Ca^{2+} > 1,13$ mmol/l felett tartása		
Fibrinogén 1,0 g/l felett tartása		– ha nem korrigálható FFP-vel
DIC-megelőzés	– ok megszüntetése (sokk, hypothermia, acidózis)	



Akut, súlyos vérzés...

Massive transfusion protocol (MTP) template

The information below, developed by consensus, broadly covers areas that should be included in a local MTP. This template can be used to develop an MTP to meet the needs of the local institution's patient population and resources.





Akut, súlyos vérzés...



Government of Western Australia
North Metropolitan Health Service
Sir Charles Gairdner Osborne Park Health Care Group

SCGH Massive Transfusion Protocol (MTP)



Actual or anticipated 4 units RBC in < 4 hours, + haemodynamically unstable, +/- anticipated ongoing bleeding
Severe thoracic, abdominal, pelvic or multiple long bone trauma, major gastrointestinal, surgical or obstetric bleeding

Senior clinician determines that patient meets criteria for **MASSIVE TRANSFUSION PROTOCOL** activation

Baseline:

Group & Screen/cross match, full blood count, coagulation screen (PT, INR, APTT, fibrinogen), biochemistry, arterial blood gases.
If using ROTEM order EXTEM & FIBTEM (If patient is taking heparin order INTEM & HEPTEM)

Notify transfusion laboratory (34018, page 4467.) to:
Activate MASSIVE TRANSFUSION PROTOCOL

Send courier to Transfusion Medicine Unit (TMU) (Ground floor, PP block) to collect Massive Transfusion Pack

NO ROTEM

MONITOR (every 30–60 mins):

full blood count
coagulation screen
ionised calcium
arterial blood gas

AIM FOR:

- temperature > 35°C
- pH > 7.2
- base excess < -6
- lactate < 4 mmol/L
- Ca²⁺ > 1.1 mmol/L
- platelets > 50x10⁹/L
- PT/APTT < 1.5 normal
- INR ≤ 1.5
- fibrinogen > 1.5 g/L

Senior clinician Request:

- 4 units Red blood cells (RBC)
- 2 units Fresh Frozen Plasma (FFP)
- Consider**
 - 1 adult therapeutic dose platelet
- Tranexamic acid in trauma patients within 3hrs
- Include**
 - 10 units cryoprecipitate if fibrinogen < 1.5 g/L

Bleeding controlled?

NO

YES

Notify transfusion laboratory to:
Cease Massive Transfusion Protocol by calling 34018
Return unused products to TMU immediately

ROTEM

Refer to
**The SCGH ROTEM
Algorithm
for Critical bleeding**
for the blood product
dosing guide
Page 2 of 3

Special Clinical Indications

Warfarin, antiplatelet and
novel oral anticoagulants
(NOACS)
Refer to page 3 of 3 for
further information



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....

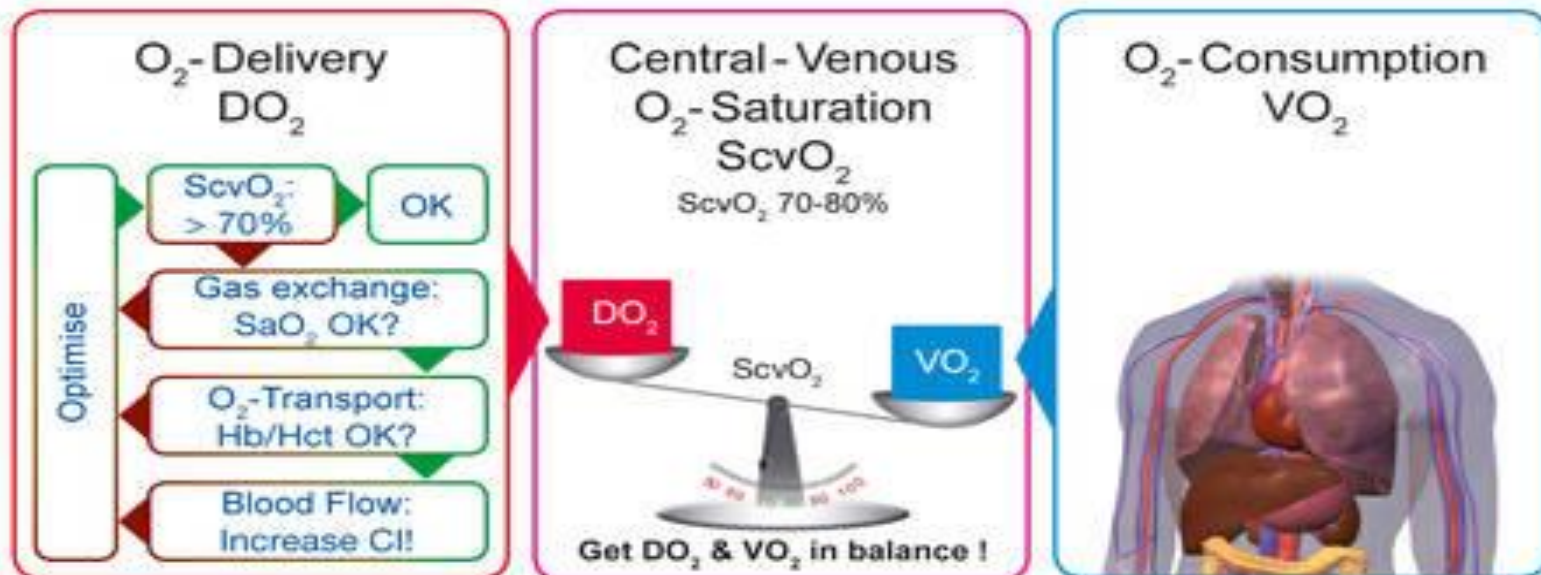
Akut, súlyos vérzés...

A hypovolémiás, vérző beteg

$VO_2 > DO_2$

OXIGÉNADÓSSÁG!!!

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

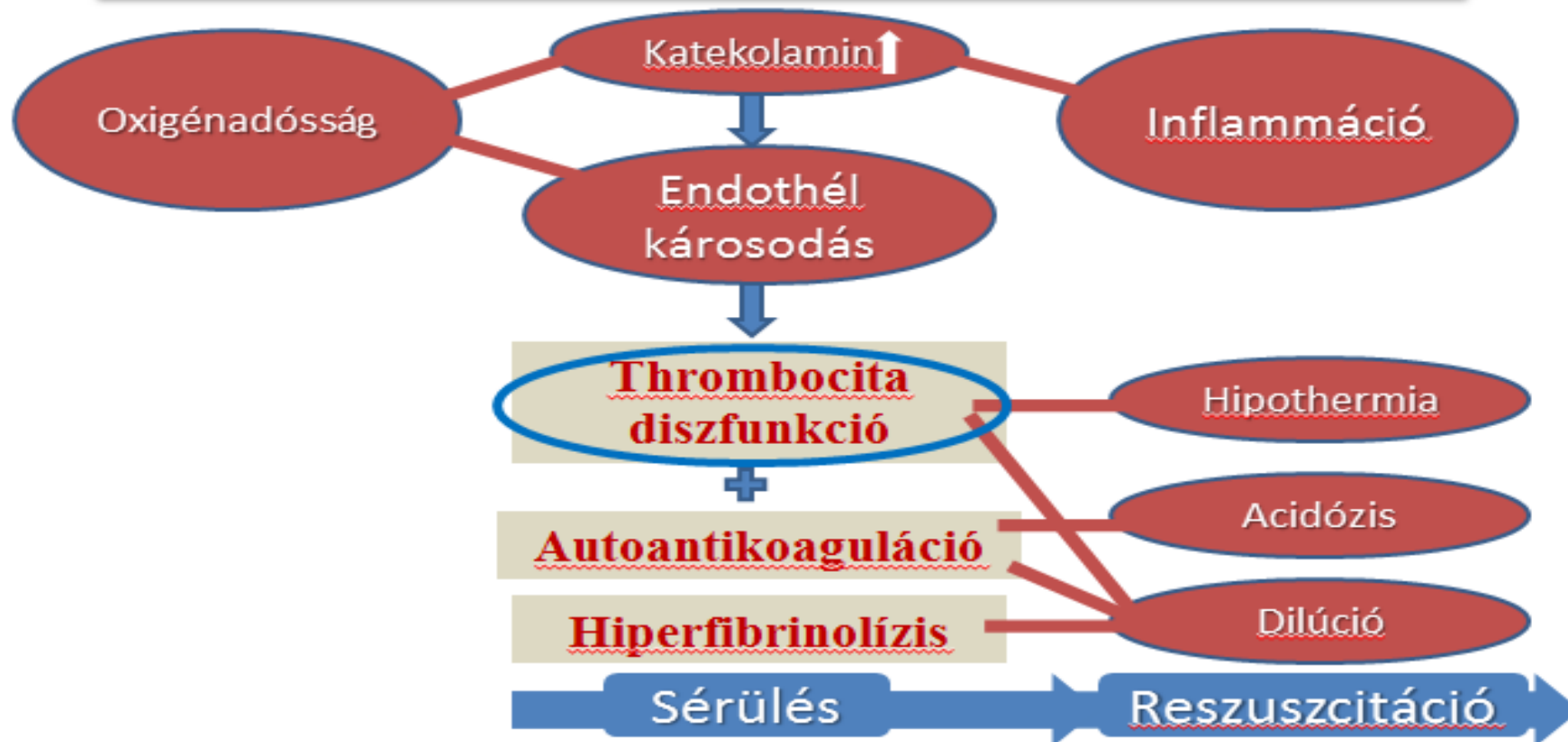


Akut, súlyos vérzés...

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

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

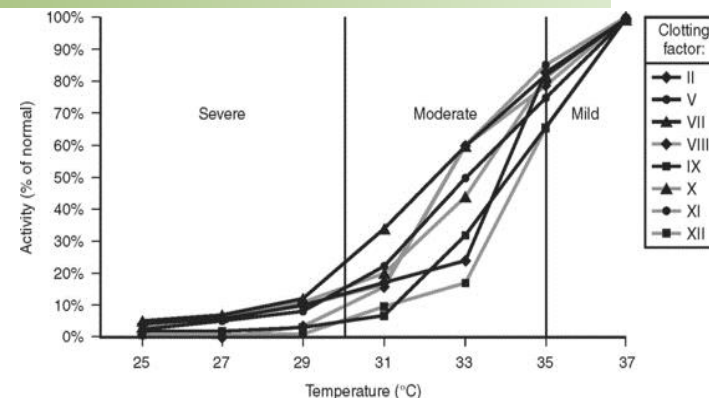
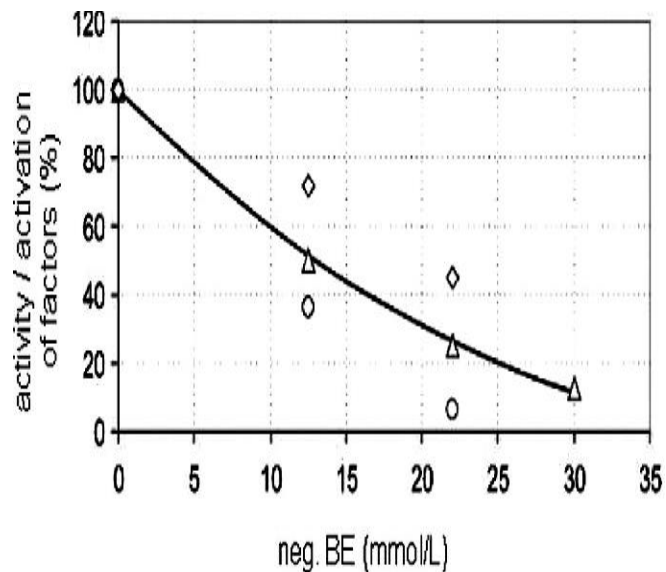
„VÉRELÉGTELENSÉG”



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

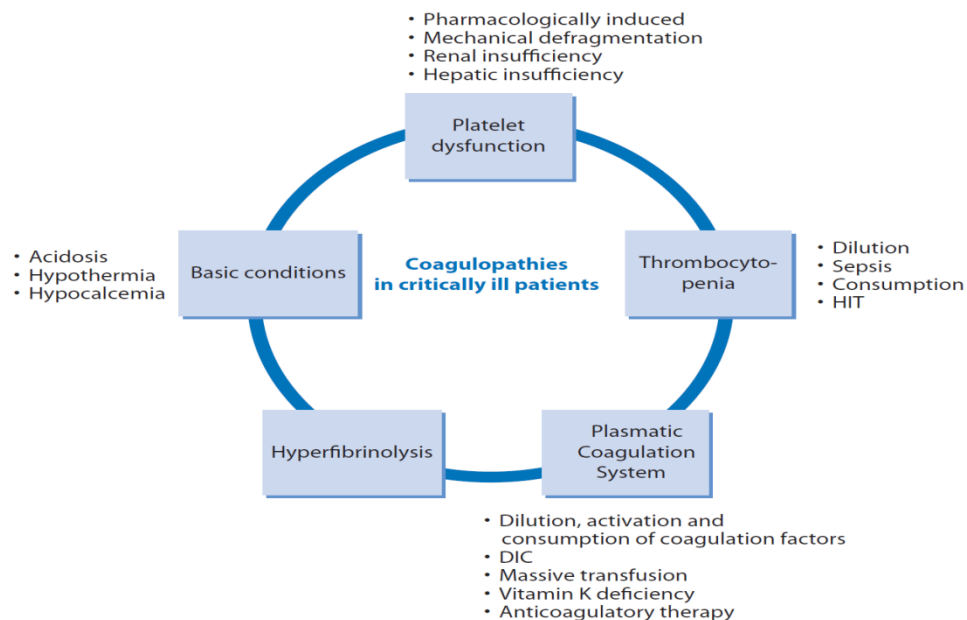


Figure 1. Overview of coagulopathies typically present in critically ill patients. DIC: disseminated intravascular coagulopathy; HIT: heparin-induced thrombocytopenia.



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

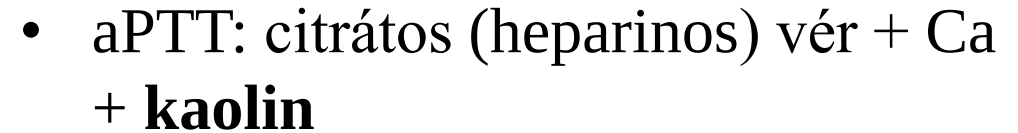
T. Haas^{1*}, N. Spielmann¹, J. Mauch¹, C. Madjdpour¹, O. Speer^{2,3,4}, M. Schmugge² and M. Weiss¹

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).

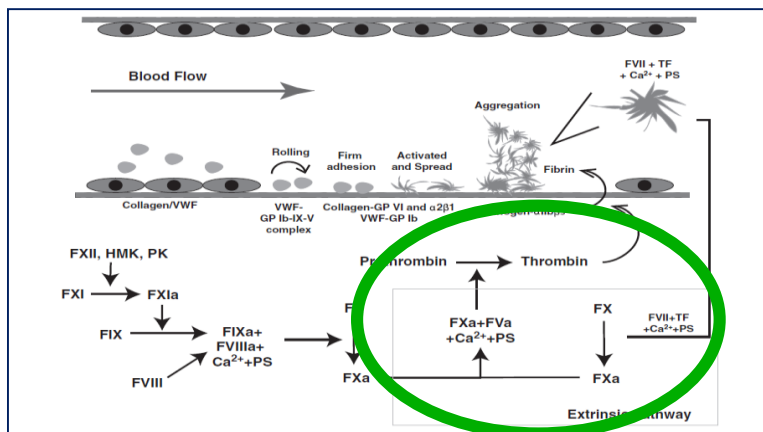


- ACT: natív (heparinos) vér + **kaolin**

Normál értéke 90-120 s



Konvencionális vs. Bedside alvadási tesztek

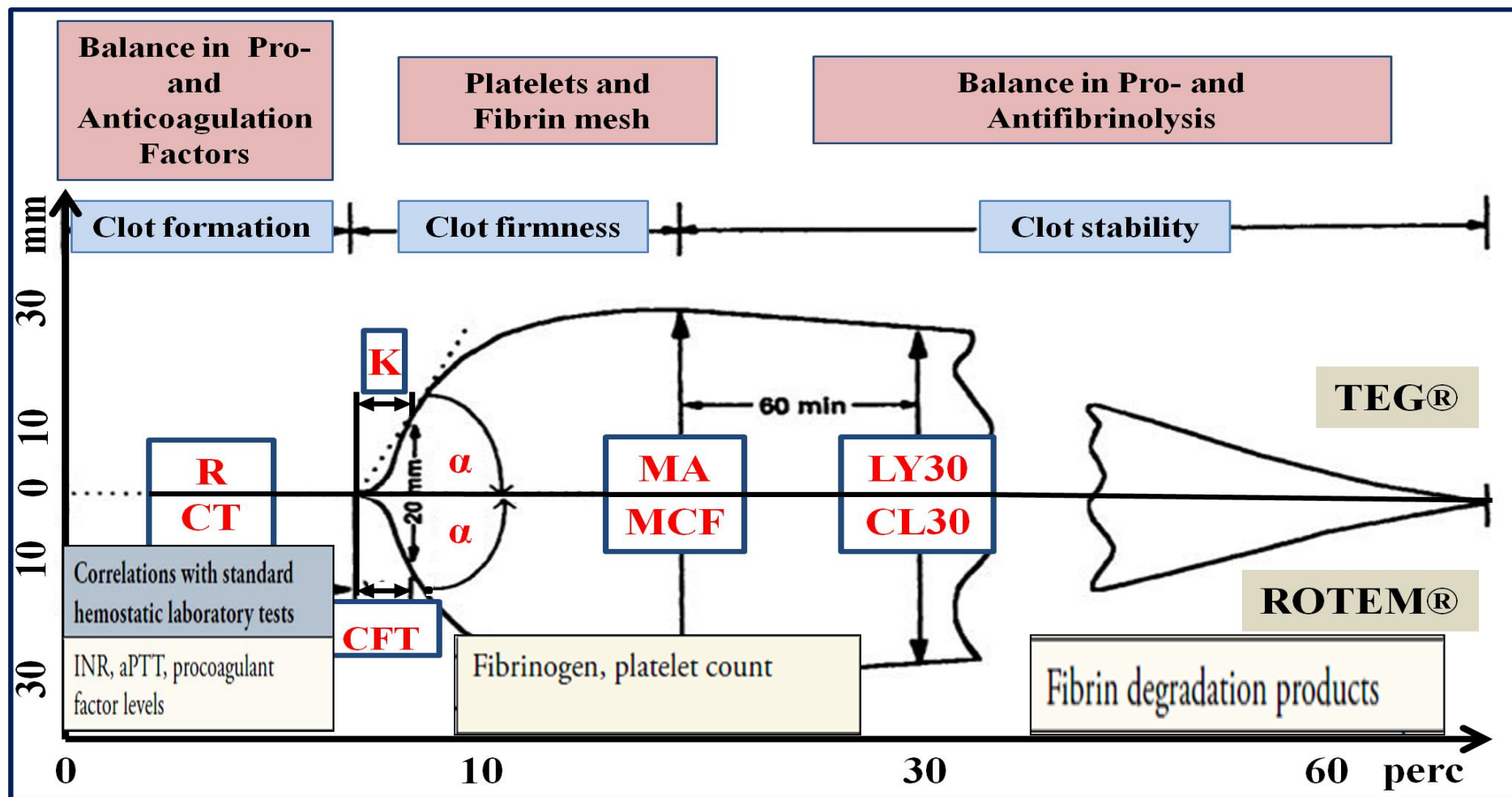


+ trombin idő, fibrinogén, D-dimer, AT III, vérkép....

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,
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)	kumarin terápia

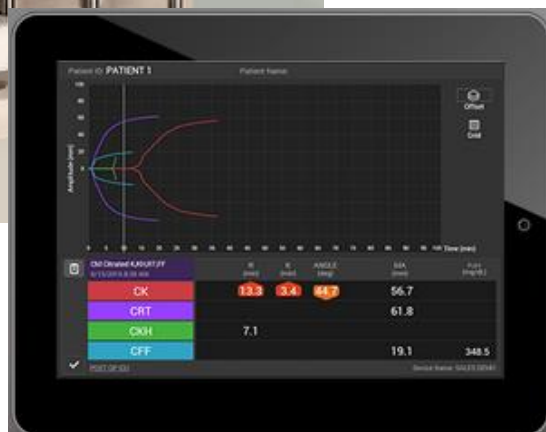


Konvencionális vs. Bedside alvadási tesztek





A TEG és ROTEM vizsgálatok alapjai





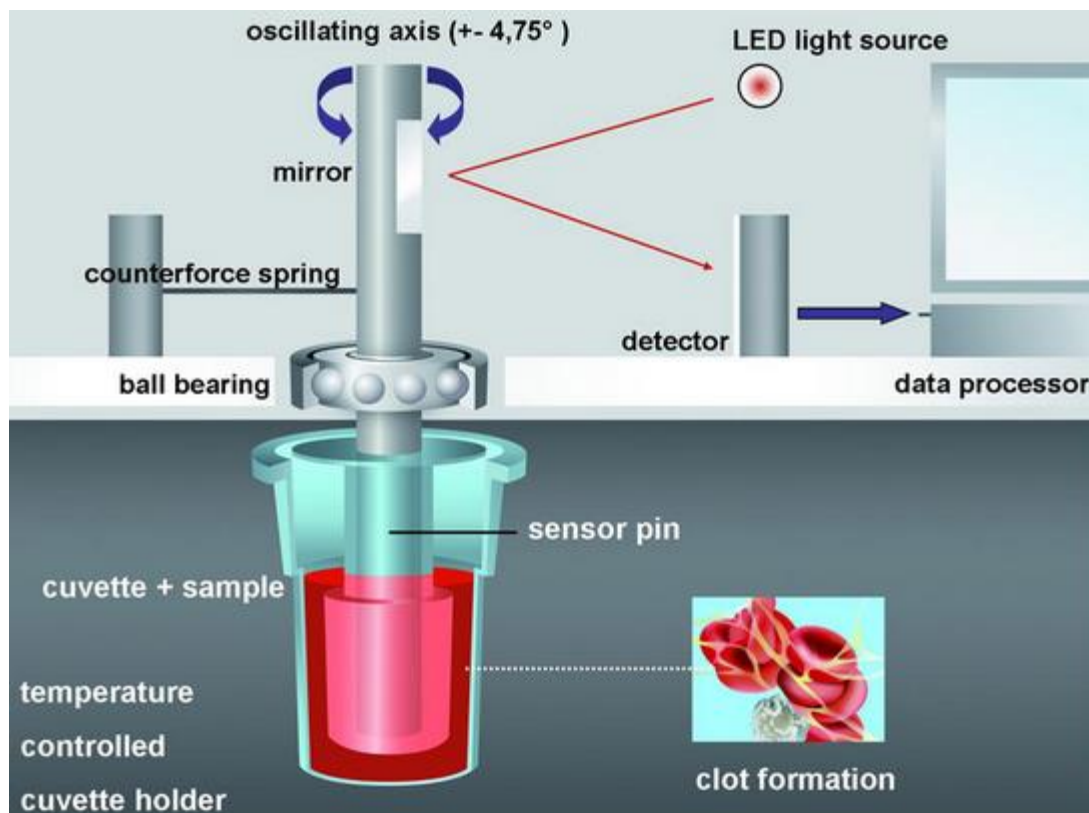
Egy kis történelmi háttér...

- 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



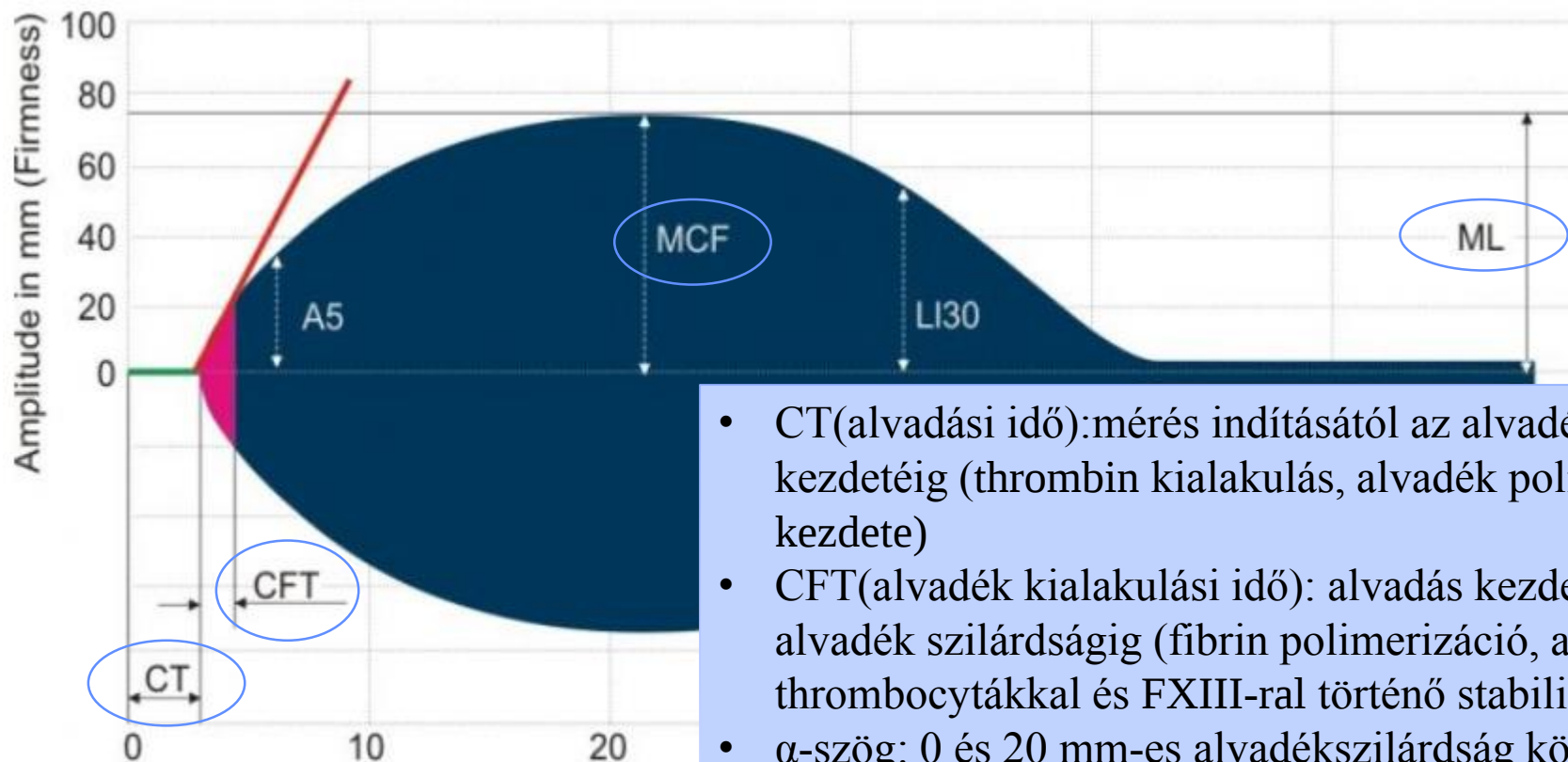


A ROTEM rendszer kimutatási módszere



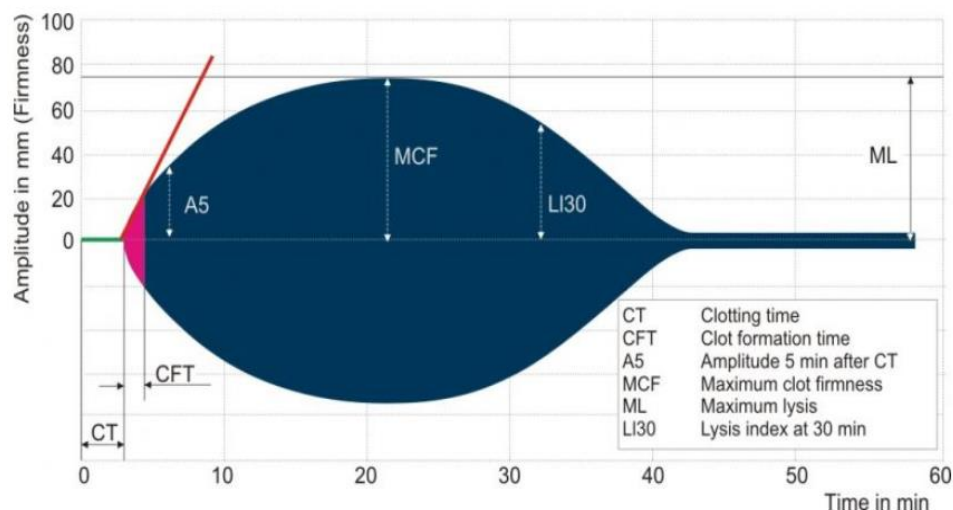
- Vérminta a küvetta kerül, amibe egy hengeres tű merül
- A küvetta és a csap között 1 mm rés
- A tű jobbra-balra forog
- Amíg a vér folyékony a tű mozgás szabad
- A tű forgása fordítottan arányos az alvadék szilárdságával
- Kimutatása optikai úton történik, a számítógép kiszámítja a görbét illetve a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

ROTEM elemzés paramétereirei

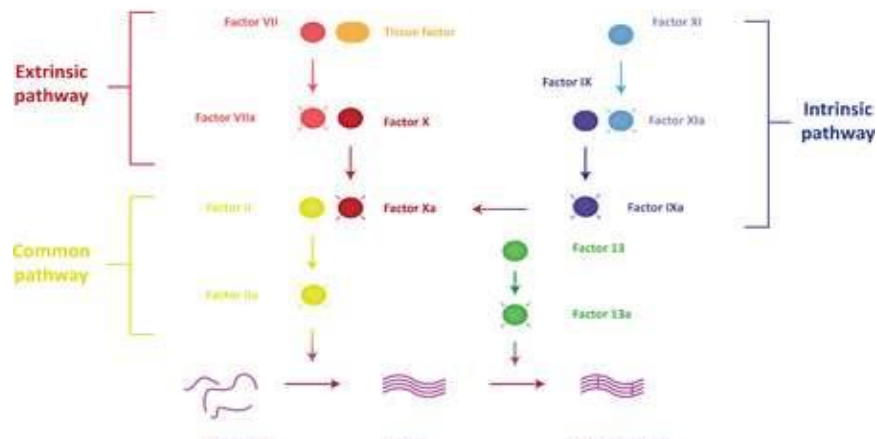


- CT(alvadási idő):mérés indításától az alvadék kialakulásának kezdetéig (thrombin kialakulás, alvadék polimerizáció kezdete)
- CFT(alvadék kialakulási idő): alvadás kezdetétől a 20 mm-es alvadék szilárdságig (fibrin polimerizáció, az alvadék trombocytákkal és FXIII-ral történő stabilizálása)
- α -szög: 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



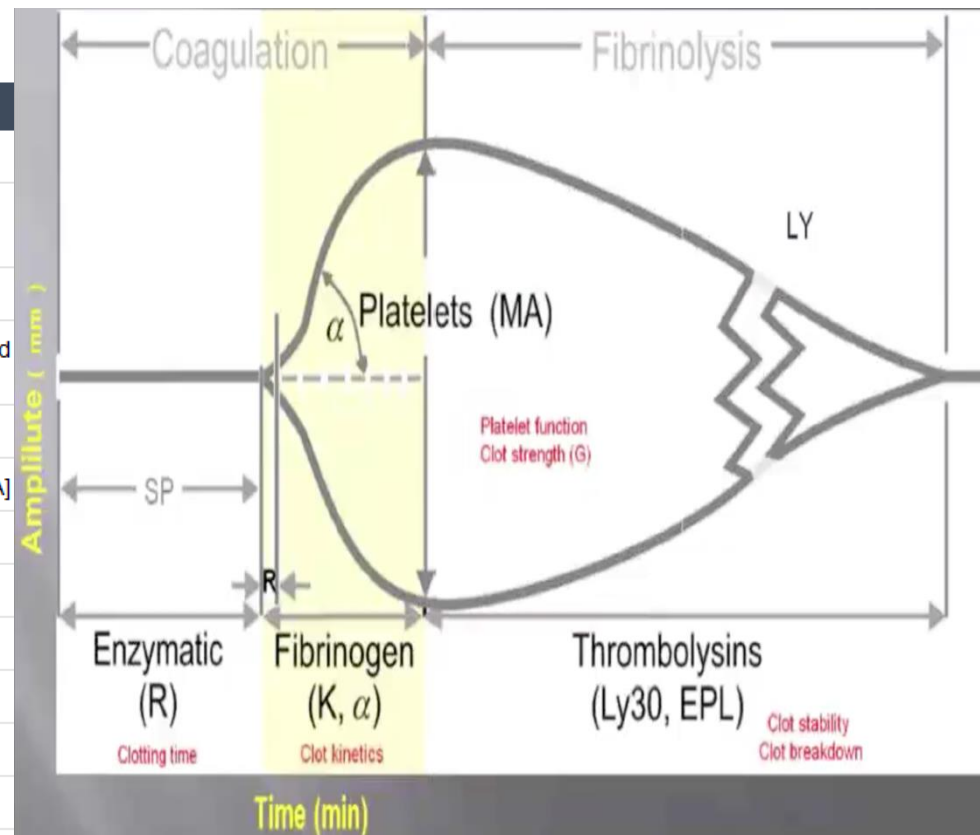
- CT: ↑ faktorhiány, heparin hatás; ↓: hypercoagulabilis állapot
- CFT: ↑ csökkent thrombocyta szám/funkció, fibrinogén hiány, fibrin polimerizációs zavar; ↓ hypercoagulabilis állapot
- MCF: ↓ csökkent thrombocyta szám/funkció, fibrinogén hiány, fibrin polimerizációs zavar, FXIII alacsony aktivitása, 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)





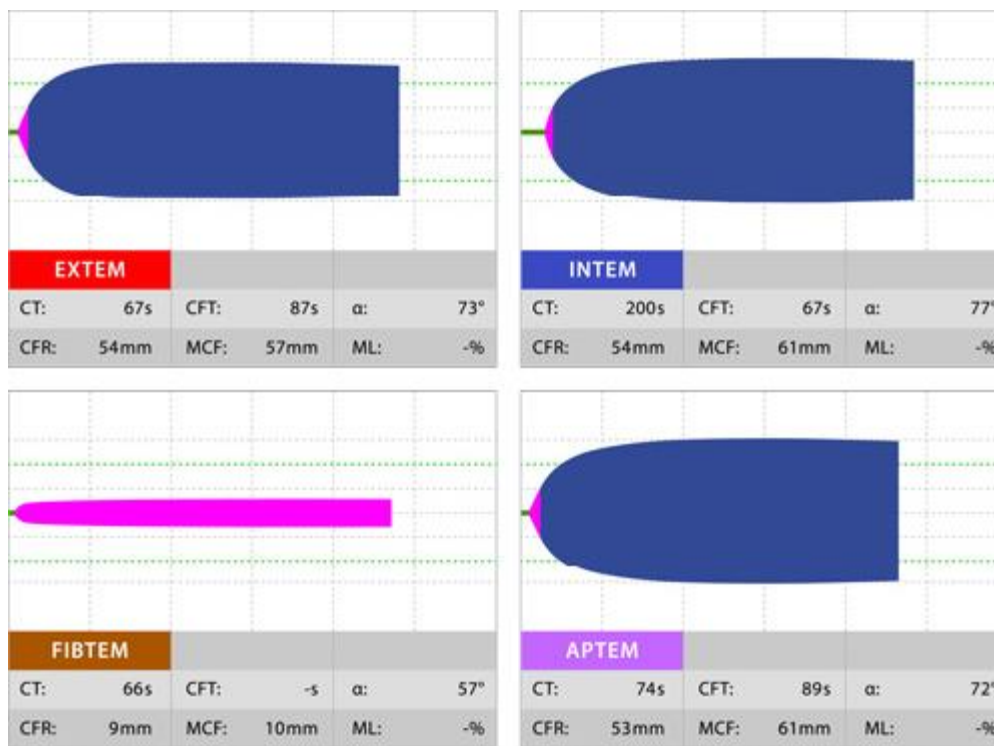
ROTEM thromboelasztometria tesztek

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

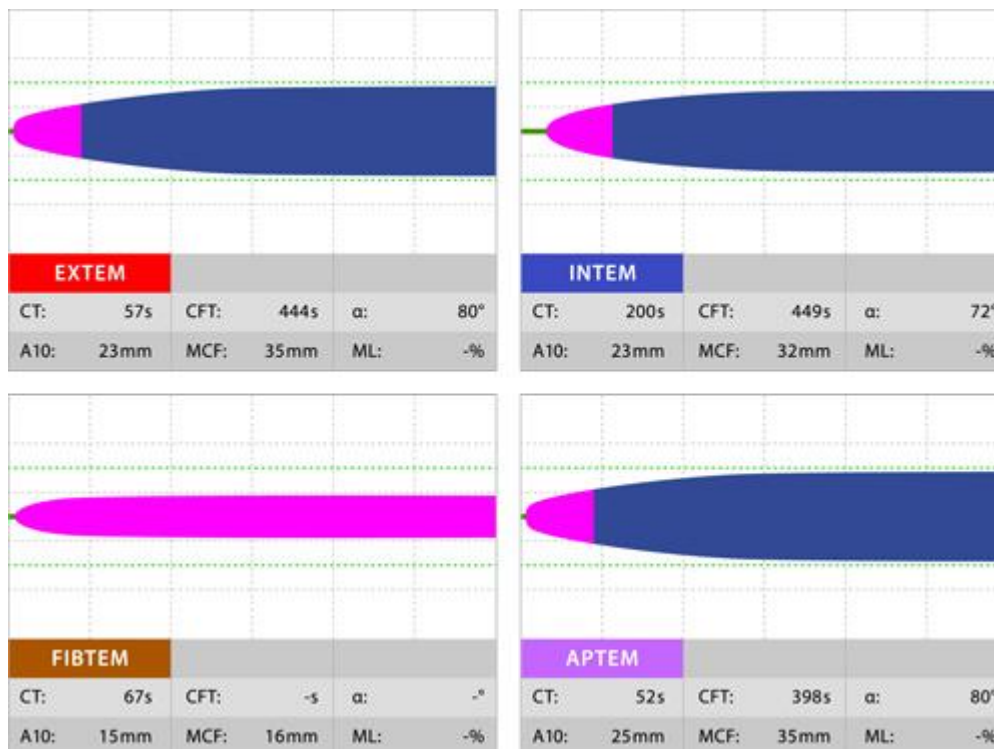
Normál alvás





ROTEM vizsgálatok elemzése

Thrombocyta hiány/diszfunkció





ROTEM vizsgálatok elemzése

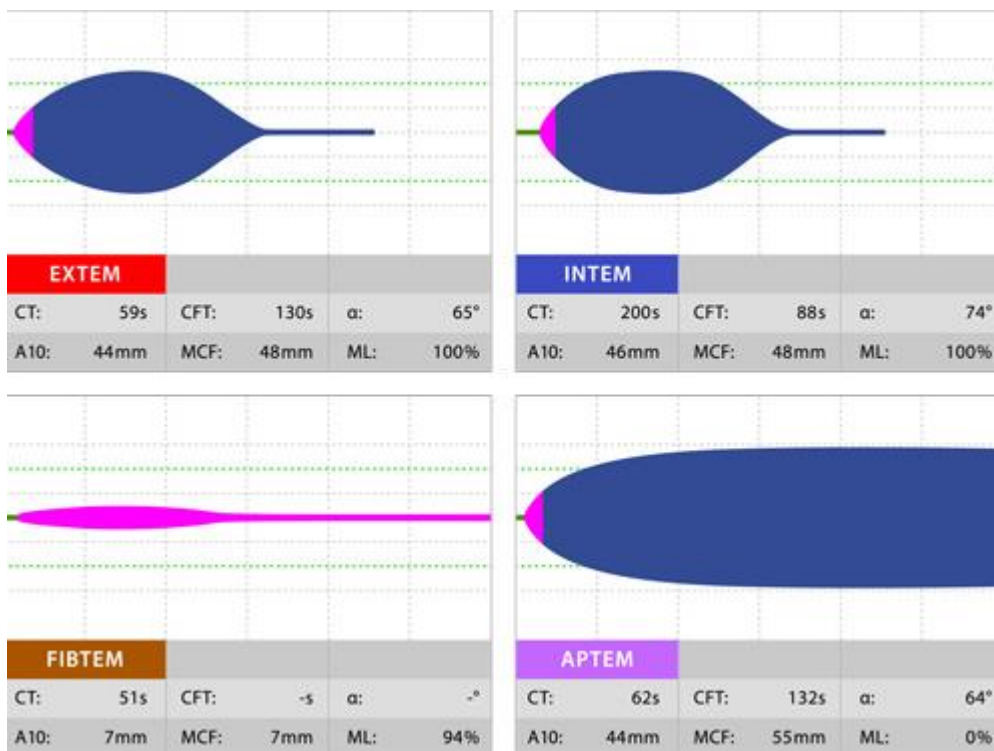
Fibrinogén hiány





ROTEM vizsgálatok elemzése

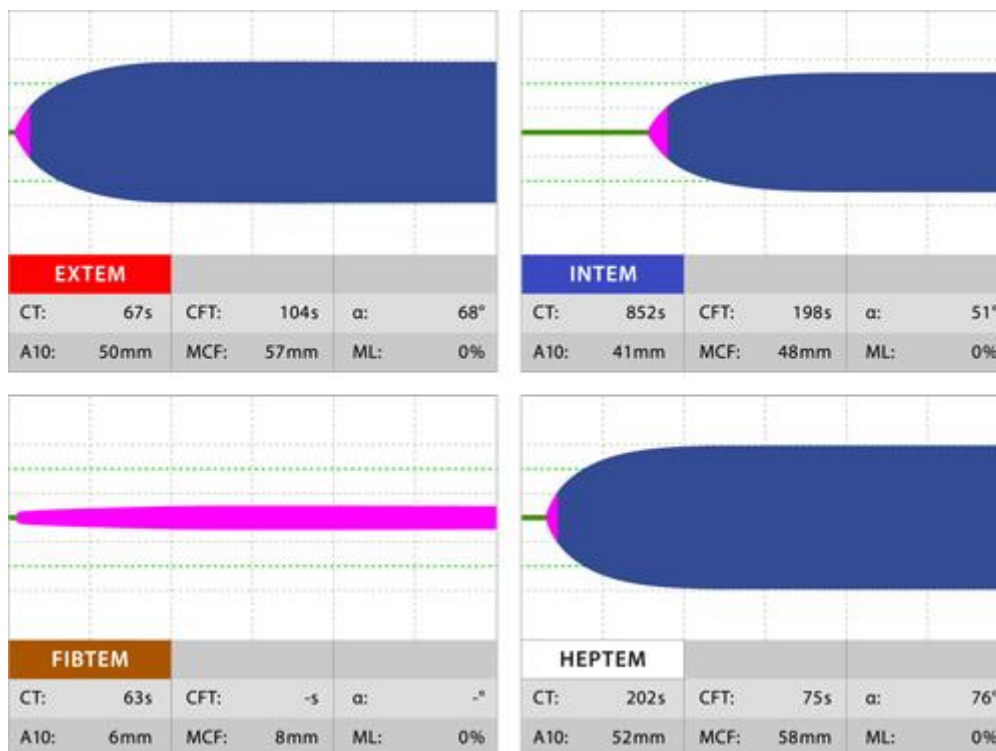
Hyperfibrinolízis





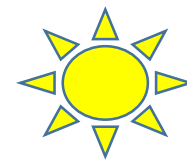
ROTEM vizsgálatok elemzése

Heparin hatás





Összefoglalás

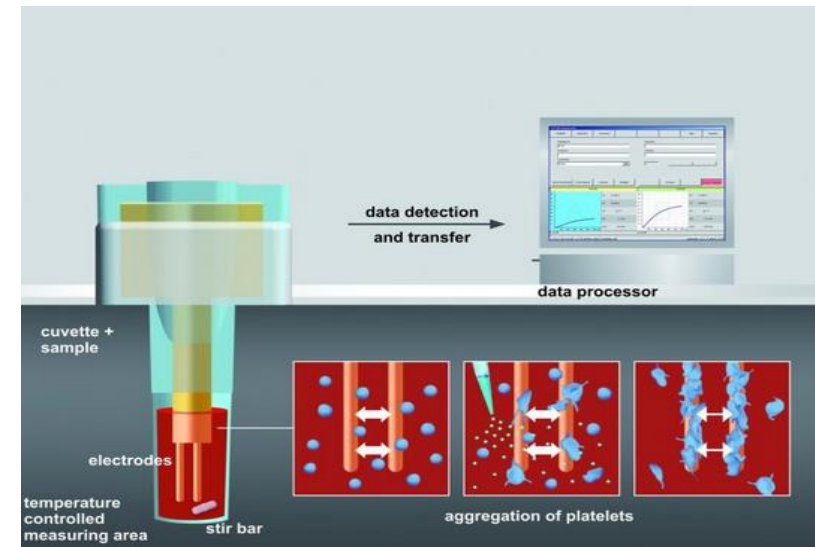


- Azonnal, „ágy mellett” elvégezhető teszt, mely percekben belül információt nyújt
 - Faktor, fibrinogén, thrombocyta szubsztitúció szükségességéről
 - Hyperfibrinolízisről (tranexámsav)
 - Dilúciós koagulopátia mértékéről
 - Heparin/protamin monitorozást tesz lehetővé
- Korlátai
 - Nincs aspirin kimutatás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



ROTEM platelet rendszer/MultiPlate

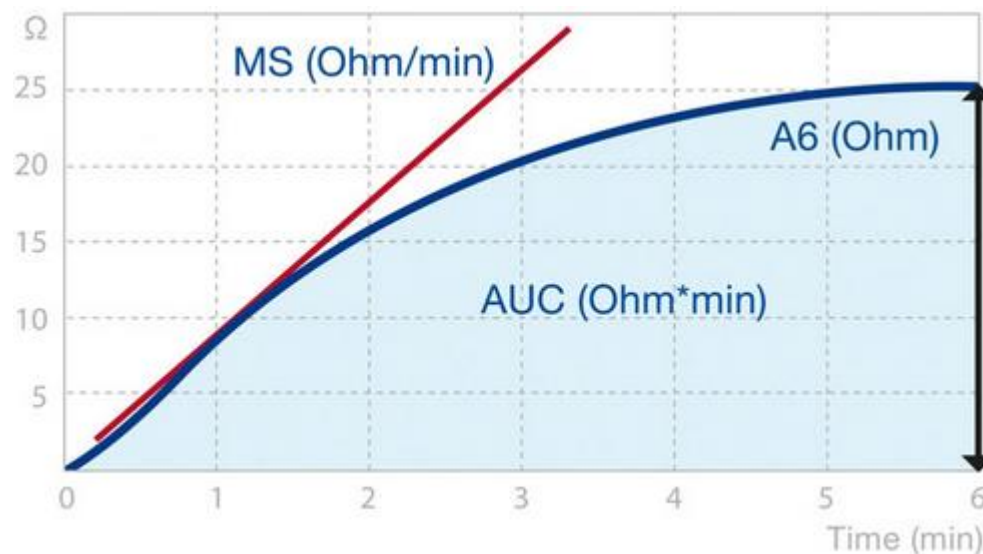
- Thrombocytá aggregációt mér elektromos impedancia elvén keresztül
 - Vért pipettázunk egy speciális elektródákat tartalmazó küvettába, meghatározott feszültség alá helyezzük
 - A gerjesztés előtt impedancia alapvonal kerül meghatározásra
 - Hozzáadjuk az aktiváló anyagokat
 - A thrombocyták aggregálódni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





ROTEM platelet rendszer/MultiPlate

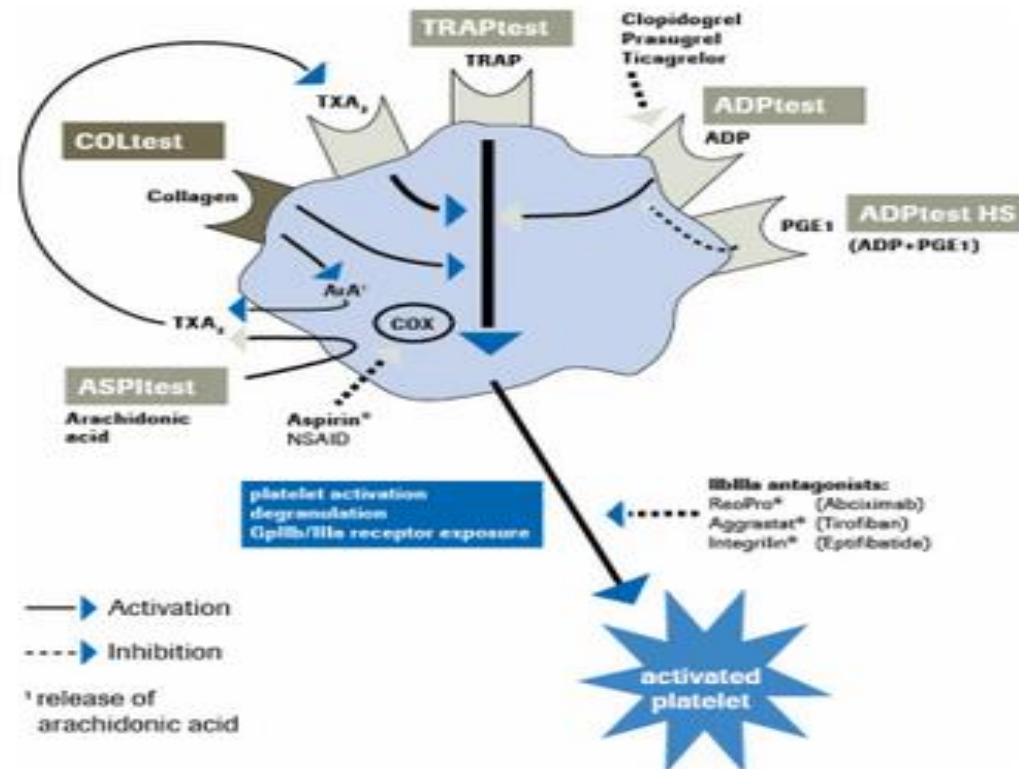
- AUC: 6 perces mérés alatt az aggregációs görbe alatt kialakuló terület→az összes thrombocyta aggregációjára utal
- MS: az ábrán előforduló legnagyobb emelkedés→ az aggregáció sebességére utal
- A6: teszt indítása után 6 perccel mért impedancia→ thrombocyta aggregáció mértékét mutatja meg
- **ARATEM(ASPI 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

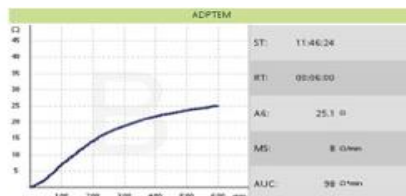
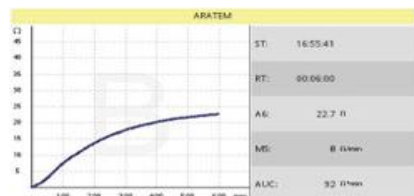


ROTEM platelet rendszer/MultiPlate





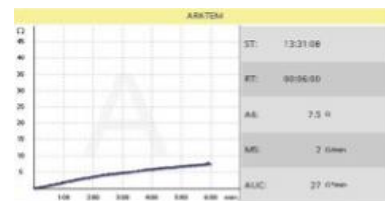
ROTEM platelet rendszer/MultiPlate



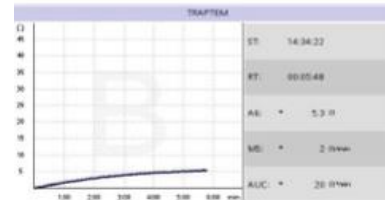
Normál
thrombocyta
funkció



ADP receptor
blokk
(Clopidogrel)



Kettős TAG
(Aspirin,
Clopidogrel)



GPIIb/IIIa
receptor blokk
(Integrillin)



A jövő: ClotPro

DiaCare
SOLUTION

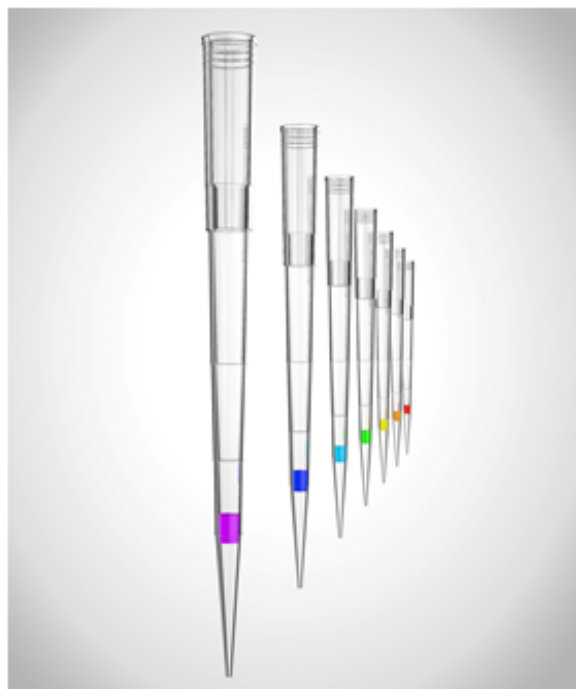
ClotPro új generációs viszkoelasztikus POC módszer A hemosztázis átfogó ellenőrzésére



- A legátfogóbb lehetőségeket nyújtja a teljes véralvadás vizsgálathoz
- 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

ClotPro új generációs viszkoelasztikus POC módszer Paraméterek



Sztenderd paraméterek

EX-teszt

A koagulációs folyamat gyors áttekintése

FIB-teszt

Ex-teszt kettős vérelemzke gátlással, a funkcionális fibrinogén kimutatásához

AP-teszt

Fibrinolízis gátlásaprotininnel

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

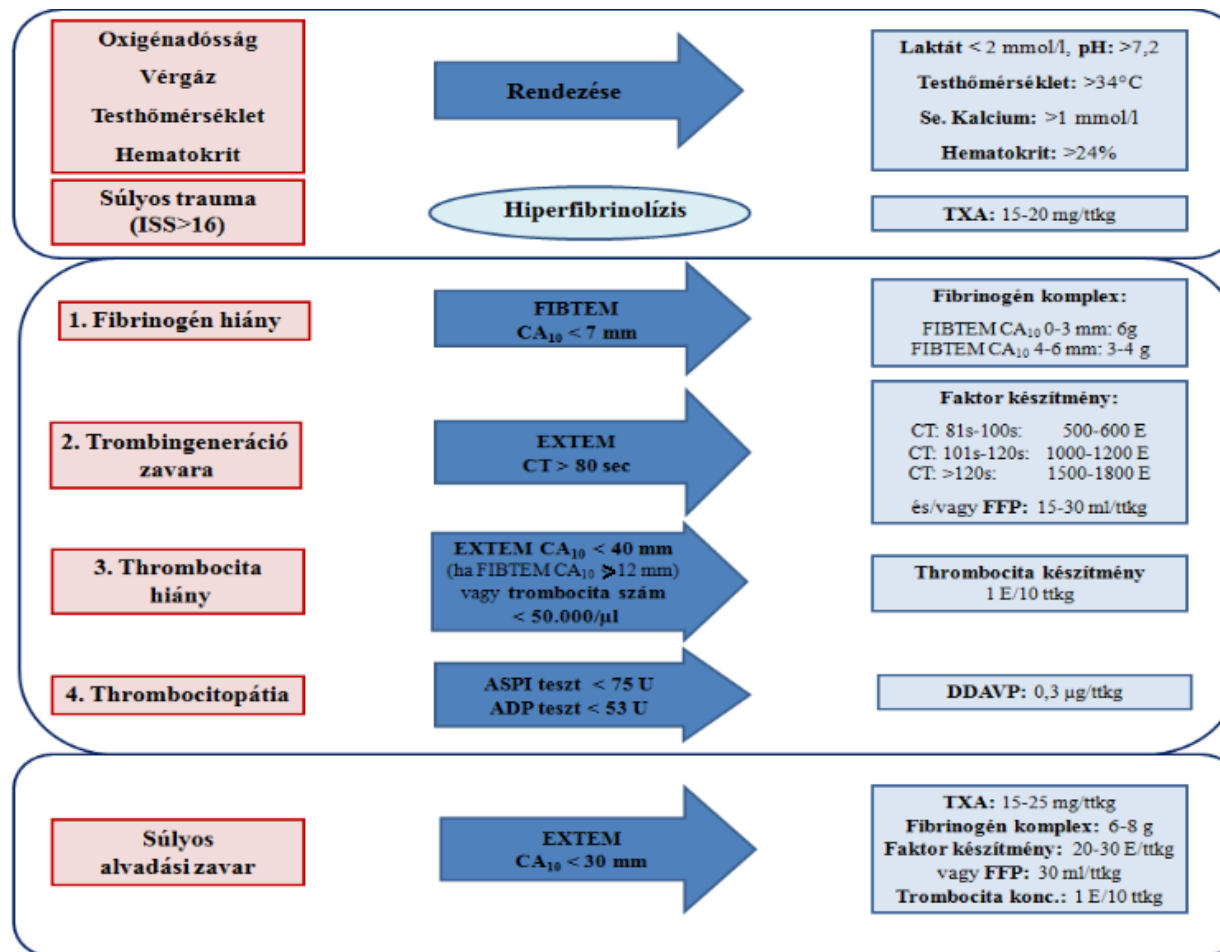
Közvetlen trombin aktiválás ecarinnal. Trombin-antagonisták (pl. Dabigatrán) és az anti Xa megkülönböztetése.

TPA-teszt

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

Akut, súlyos vérzés...

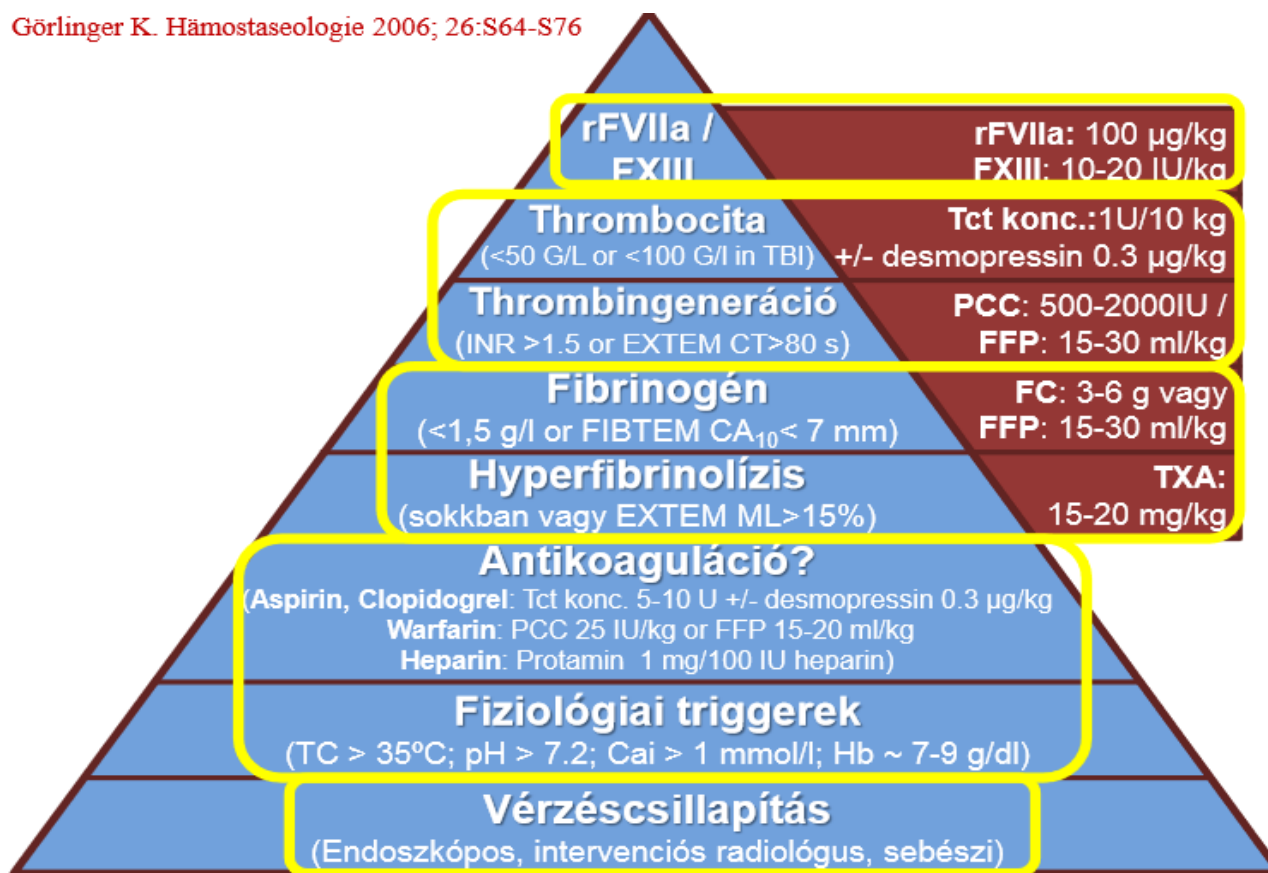
Masszív vérzés ellátási protokollja



Akut, súlyos vérzés...

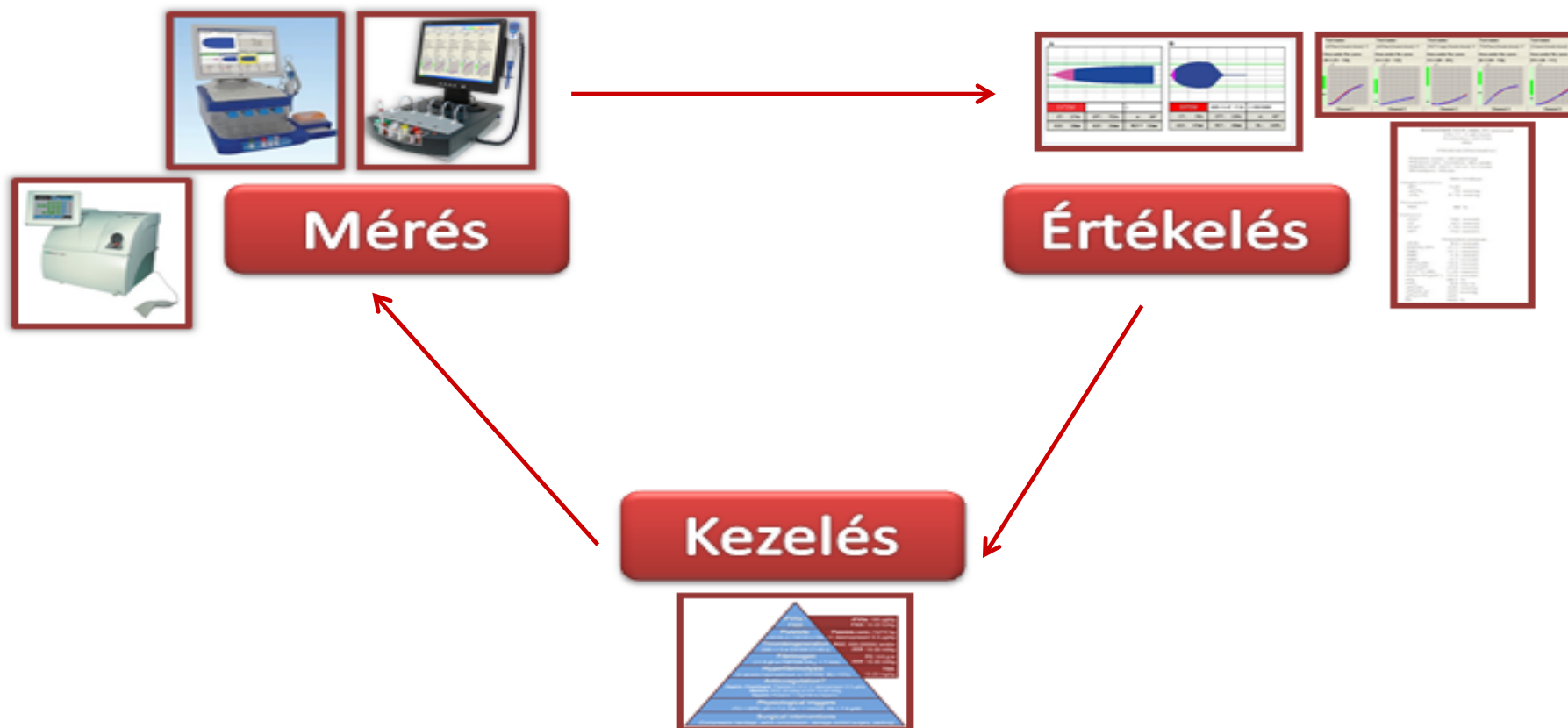
Görlinger piramis

Görlinger K. Hämostaseologie 2006; 26:S64-S76



Take home message

Dinamikus koagulációs menedzsment





Köszönöm a figyelmet!

