



Dagmar Seidlová

ARO II pracoviště reprodukční medicíny
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity Brno,
Fakultní nemocnice Brno
dseidlova@fnbrno.cz



ESA: Management of Severe Perioperative Bleeding

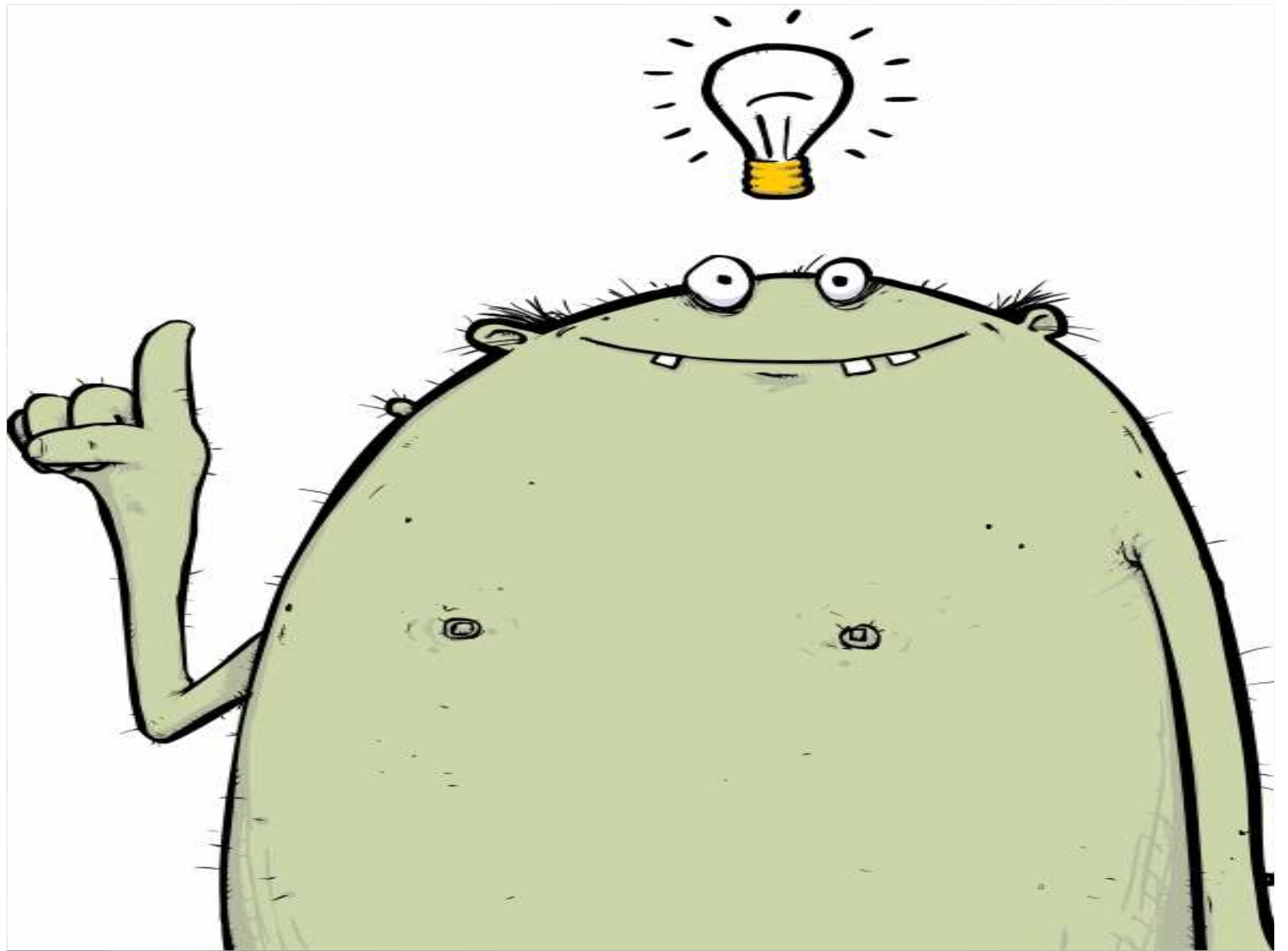
GUIDELINES**Management of severe perioperative bleeding***Guidelines from the European Society of Anaesthesiology*

Sibylle A. Kozek-Langenecker, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa Alvarez Santullano, Edoardo De Robertis, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Klaus Görlinger, Thorsten Haas, Georgina Imberger, Matthias Jacob, Marcus Lancé, Juan Llau, Sue Mallett, Jens Meier, Niels Rahe-Meyer, Charles Marc Samama, Andrew Smith, Cristina Solomon, Philippe Van der Linden, Anne Juul Wikkelsø, Patrick Wouters and Piet Wyffels

Guidelines 2013

- 2010 ESA Guideline Committee
- Subcommittee on Transfusion and Haemostasis
- odborné texty 2000 – 2012
- 20 664 abstraktů
- **výsledek:**
- 80 stran textu
- a na dalších 30 stranách 1466 literárních odkazů

	Clarity of risk/benefit	Quality of supporting evidence	Implications
1A Strong recommendation. High quality evidence.	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa.	Consistent evidence from well performed randomised, controlled trials or overwhelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation.
1B Strong recommendation. Moderate quality evidence.	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa.	Evidence from randomised, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other form. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate.	Strong recommendation, likely to apply to most patients
1C Strong recommendation. Low quality evidence.	Benefits appear to outweigh risk and burdens, or vice versa.	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomised, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.	Relatively strong recommendation; might change when higher quality evidence becomes available
2A Weak recommendation. High quality evidence.	Benefits closely balanced with risks and burdens.	Consistent evidence from well performed, randomised, controlled trials or overwhelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients or societal values.
2B Weak recommendation. Moderate quality evidence.	Benefits closely balanced with risks and burdens, some uncertainty in the estimates of benefits, risks and burdens.	Evidence from randomised, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other form. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate	Weak recommendation, alternative approaches likely to be better for some patients under some circumstances
2C Weak recommendation. Low quality evidence.	Uncertainty in the estimates of benefits, risks and burdens.	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomised, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.	Very weak recommendation; might change when higher quality evidence becomes available



Doporučení

- předoperační příprava a predikce krvácení
 - zlepšení stavu pacienta, organizační opatření
 - peroperační sběr krve
 - transfúzní přípravky a krevní deriváty
 - antifibrinolytika
 - korekce spolupůsobících faktorů
 - radiologické intervence
 - ekonomické aspekty
-
- jednotlivé obory a specifické klinické situace

■ predikce krváčení, monitorace koagulace, management

- individualizovaná úprava stavu pacienta
 - peroperační sběr krve
 - transfúzní přípravky a krevní deriváty
 - antifibrinolytika
 - korekce spolupůsobících faktorů
 - radiologické intervence
 - ekonomické aspekty
-
- jednotlivé obory a specifické klinické situace

- strukturovaný dotazník 1C, preferovaný před rutinní laboratoří (aPTT, PT, KO) 1C
- předem definované postupy a trf. trigger pro případ krvácení 1B
- vhodné doplnit o POC 1C
- testování destičkových fcí jen v případě pozit. anamnézy



STL(standardní laboratorní testy)

- monitorují deficit faktorů
- aPTT, PT, koncentrace fibrinogenu, počet trombo
- hladina jednotlivých faktorů pro určité dg
- D-dimery: TEN
- prediktivní hodnota pro krvácení ? hladina fibrinogenu

POC (ROTEM/TEG)

- viskoelasticita: *iniciace* – *formace* – *pevnost* – *stabilita* krevní zátky
- specificky: intrinsic, extrinsic, heparin, fibrinogen, hyperfibrinolýza, trombo
- prediktivní hodnota??



STL – POC perioperačně

- v případě známek nechirurgického krvácení
- zpoždění výsledků až 60min
- zásadní fibrinogen

- jediná prediktivní hodnota

Low preoperative fibrinogen concentrations potentially indicate increased risk of intraoperative bleeding during cardiac surgery.^{85,86}

Blome M, Isgro F, Kiessling AH, *et al.* Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost* 2005; **93**:1101–1107.

Ucar HI, Oc M, Tok M, *et al.* Preoperative fibrinogen levels as a predictor of postoperative bleeding after open heart surgery. *Heart Surg Forum* 2007; **10**:E392–396.

In the obstetric setting, fibrinogen measurement is reported as the parameter best correlated with postpartum bleeding volume and haemostatic impairment.⁸⁷

de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, *et al.* Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2011; **20**:135–141.

Preoperative measurement of fibrin monomer or fibrin degradation product may also allow risk stratification for intraoperative blood loss.^{88,89}

Korte W, Gabi K, Rohner M, *et al.* Preoperative fibrin monomer measurement allows risk stratification for high intraoperative blood loss in elective surgery. *Thromb Haemost* 2005; **94**:211–215.

- předoperační příprava a predikce krvácení
 - zlepšení stavu pacienta, organizační opatření
 - peroperační sběr krve
 - transfúzní přípravky a krevní deriváty
 - antifibrinolytika
 - korekce spolupůsobících faktorů
 - radiologické intervence
 - ekonomické aspekty
-
- jednotlivé obory a specifické klinické situace

- operace s očekávanou krevní ztrátou: krevní obraz 4-8 týdnů předoperačně 1C
- anemie? příčina 1C
- suplementace železa, event. EPO 1B, 2A

- standardní hemostatické algoritmy s předdefinovanými triggerly uzpůsobené danému pracovišti 1A

- časná stabilizace kardiálního preloadu: tedy doplnění objemu 1B
- CVT PAWT ne jako jediné markry
- monitorace tkáňové perfúze Htc/Hb a laktát s deficitem bazí (...+ CO, CVO₂) 1C
- u krvácejících pacientů je vhodná hyperoxie (PaO₂ >26,7 kPa 200mg Hg) 1C



- předoperační příprava a predikce krvácení
- individualizovaná úprava stavu pacienta

■ **peroperační sběr krve**

- transfúzní přípravky a krevní deriváty
 - antifibrinolytika
 - korekce spolupůsobících faktorů
 - radiologické intervence
 - ekonomické aspekty
-
- jednotlivé obory a specifické klinické situace

We recommend the routine use of red cell salvage which is helpful for blood conservation in cardiac operations using CPB. 1A

We recommend the use of red cell salvage in major orthopaedic surgery because it is useful in reducing exposure to allogeneic red blood cell transfusion. 1A

We suggest that using perioperative cell salvage during caesarean section may decrease postoperative homologous transfusion and reduce hospital stay. 2B

- není kontraindikován ve střevní chirurgii ani porodnictví 1C
- can be cost – effective A



- předoperační příprava a predikce krvácení
- individualizovaná úprava stavu pacienta
- peroperační sběr krve

■ **transfúzní přípravky a krevní deriváty**

- antifibrinolytika
 - korekce spolupůsobících faktorů
 - radiologické intervence
 - ekonomické aspekty
-
- jednotlivé obory a specifické klinické situace

- Hb 70 – 90g/l 1C
- s restriktivní trf strategie se snahou o redukci allogenních trf 1A

Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical Care. *N Engl J Med* 1999; 340:409–417.

- leukodeplece 1B
- standardní postupy na pracovišti 1C
- RBC ne starší než 42 dnů 1C



We recommend treatment with fibrinogen concentrate if significant bleeding is accompanied by at least suspected low fibrinogen concentrations or function. **1C**

Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, *et al.* Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009; **102**:785–792.

We recommend that a plasma fibrinogen concentration $<1.5\text{--}2.0\text{ g l}^{-1}$ or ROTEM/TEG signs of functional fibrinogen deficit should be triggers for fibrinogen substitution. **1C**

Weber CF, Görlinger K, Meininger D, *et al.* Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; **117**:531–547.

We suggest an initial fibrinogen concentrate dose of $25\text{--}50\text{ mg kg}^{-1}$. **2C**

Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, *et al.* Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **138**:694–702.

■ v případě nedostupnosti kryoprecipitát

In contrast to cryoprecipitate, freeze dried fibrinogen concentrate offers standardised fibrinogen content, faster reconstitution and improved efficacy.

Hoffman M, Koepke JA, Widmann FK. Fibrinogen content of low-volume cryoprecipitate. *Transfusion* 1987; **27**:356–358.

- pokles FXIII pod 60%: 30IU/kg 2C
- protrombin + vitamin K u pacientů s antikoagulační léčbou 1B
- rFVIIa u pacientů, kde selhává konvenční léčba 2C

Recombinant FVIIa should be administered before haemostasis is severely compromised.⁴⁷⁰ The optimum dose is 90–120 $\mu\text{g kg}^{-1}$, and this can be repeated. Hypofibrinogenaemia,⁴⁷¹ thrombocytopaenia, hypothermia, acidosis and hyperfibrinolysis^{45,472} should all be treated before rFVIIa is used.

- předoperační příprava a predikce krvácení
- individualizovaná úprava stavu pacienta
- peroperační sběr krve
- transfúzní přípravky a krevní deriváty

■ **antifibrinolytika**

- korekce spolupůsobících faktorů
- radiologické intervence
- ekonomické aspekty

- jednotlivé obory a specifické klinické situace



- Doporučuje podání **kyseliny tranexamové** 20 – 25mg/kg **1A**

An analysis of tranexamic acid use in 20 211 trauma patients showed that it improves survival rates by approximately 10%.⁴⁸¹

Tranexamic acid doses of up to 25 mg kg^{-1} are usually recommended; these can be repeated or followed by continuous infusion ($1\text{--}2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$).

- Aprotinin již není vyráběn
- **Desmopresin** není evidence, že by snižoval krvácení nebo množství podaných TRF u pacientů bez prim poruchy koagulace **2B**

- předoperační příprava a predikce krvácení
- individualizovaná úprava stavu pacienta
- peroperační sběr krve
- transfúzní přípravky a krevní deriváty
- antifibrinolytika

■ korekce spolupůsobících faktorů

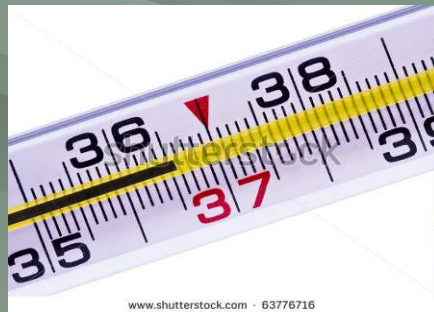
- radiologické intervence
- ekonomické aspekty
- jednotlivé obory a specifické klinické situace

Hypothermia and acidosis each induce coagulopathy. A core temperature of $\leq 34^{\circ}\text{C}$ inhibits thrombin generation, fibrinogen synthesis and platelet function, and increases fibrinolysis. Acidosis ($\text{pH} \leq 7.1$) inhibits thrombin generation and platelet function, while accelerating fibrinogen degradation. Reversal of acidosis does not correct acidosis-induced coagulopathy. The positively charged Ca^{2+} enhances fibrin polymerisation, coagulation factor activity and platelet activity.

■ dosažení normotermie redukuje krevní ztráty a množství trf 1B

A meta-analysis found that even mild hypothermia ($<1^{\circ}\text{C}$ below normal) increases blood loss by approximately 16% and relative risk of transfusion by approximately 22% in surgical patients.

Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2006; **108**:71–77.



■ rFVIIa

We suggest that rFVIIa may be used in treatment of patients with hypothermic coagulopathy. 2C

■ pokračovat v korekci pH 1C

A pH decrease from 7.4 to 7.0 can reduce FVII activity *in vitro* by >90% and FVII/TF activity by >60%. Other *in vitro* data show rFVIIa sensitivity to temperature as well as pH.

We recommend that rFVIIa should only be considered alongside pH correction. 1C

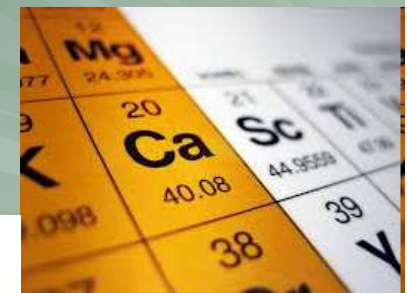
■ calcium u masivních trf korekce na >0,9mmol/l 2B

We suggest that calcium should be administered during massive transfusion if Ca^{2+} concentration is low, in order to preserve normocalcaemia ($\geq 0.9 \text{ mmol l}^{-1}$). 2B

Blood pH Levels

Death	Acidosis	Normal pH	Alkalosis	Death
6	7	7.34 - 7.38	7.8	9

It is vitally important to maintain the body acid alkaline balance at the correct pH level to enjoy good health and avoid degenerative disease.



- předoperační příprava a predikce krvácení
- individualizovaná úprava stavu pacienta
- peroperační sběr krve
- transfúzní přípravky a krevní deriváty
- antifibrinolytika
- korekce spolupůsobících faktorů

■ radiologické a chirurgické intervence

- ekonomické aspekty
- jednotlivé obory a specifické klinické situace

- bezpečná alternativa u krvácení z GIT 2C
- dolního GIT 2C
- krvácení u pankreatitidy 2C
- krvácení při Ca hlavy a krku 2C

Ljungdahl M, Eriksson LG, Nyman R, Gustavsson S. Arterial embolisation in management of massive bleeding from gastric and duodenal ulcers. *Eur J Surg* 2002; **168**:384–390.

Loffroy R, Guiu B, Cercueil JP, et al. Refractory bleeding from gastroduodenal ulcers: arterial embolization in high-operative-risk patients. *J Clin Gastroenterol* 2008; **42**:361–367.

Chou WC, Lu CH, Lin G, et al. Transcutaneous arterial embolization to control massive tumor bleeding in head and neck cancer: 63 patients' experiences from a single medical center. *Support Care Cancer* 2007; **15**:1185–1190.

Mansueto G, Cenzi D, D'Onofrio M, et al. Endovascular treatment of arterial bleeding in patients with pancreatitis. *Pancreatology* 2007; **7**:360–369.

- předoperační příprava a predikce krvácení
- individualizovaná úprava stavu pacienta
- peroperační sběr krve
- transfúzní přípravky a krevní deriváty
- antifibrinolytika
- korekce spolupůsobících faktorů
- radiologické intervence

■ ekonomické aspekty

- jednotlivé obory a specifické klinické situace

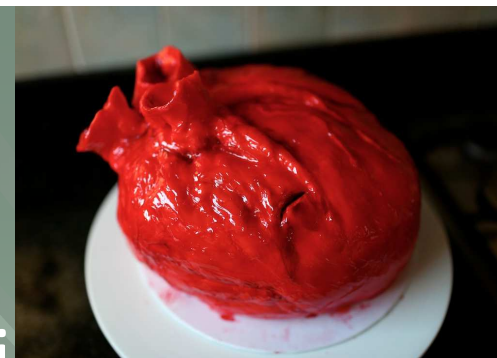


- krvácení a transfúze allogenických produktů nezávisle zvyšuje morbiditu, mortalitu, dobu hospitalizace a náklady B
- Antifibrinolytika redukuje perioperační krevní ztráty, potřebu transfúze, což je z hlediska finančních nákladů významné A
- perioperační sběr krve může být efektivní
- korekce léčby na základě výsledků ROTEM/TEG může vést ke ↓ nákladů B
- TEN ↑ náklady B
- použití fibrinogenu a PCC na základě monitorace R/T není spojena v vyšším výskytu TEN C

- předoperační příprava a predikce krvácení
- individualizovaná úprava stavu pacienta
- peroperační sběr krve
- transfúzní přípravky a krevní deriváty
- antifibrinolytika
- korekce spolupůsobících faktorů
- radiologické intervence
- ekonomické aspekty

■ jednotlivé obory a specifické klinické situace

kardiochirurgie



- aspirin – clopidogrel kontinuálně ↑ riziko krvácení, pokud ex ↑ riziko TEN A
- co nejčasnější opětná terapie 2C
- profylakt. podání 2g fibrinogenu u hladiny pod 3.8g/l vede k ↓ kr. ztrát

We recommend that fibrinogen concentrate infusion guided by point-of-care viscoelastic coagulation monitoring should be used to reduce perioperative blood loss in complex cardiovascular surgery. **1B**

We suggest that recombinant FVIIa may be considered for patients with intractable bleeding during cardiovascular surgery once conventional haemostatic options have been exhausted. **2B**

Ortopedie a NCH

- nevysazovat monoterapii ASA u ortopedických 1C
- vysadit u neurochirurgických 1B
- kombinace AK a AT zvyšuje riziko krvácení B
- předoperačně počet trombo, hladina fibrinogenu a ev. FXIII prediktivní pro krvácení C
- peroperačně POC C

velká chirurgie a transpl. chirurgie

- další aktivní mediátory udržují hemostatickou rovnováhu (AT, VWF, PAI-1, protein C, S)

Despite PT, aPTT and INR indicating coagulopathy in CLD, global coagulation tests (thrombin generation and TEG/ROTEM) suggest that haemostasis is balanced in stable CLD. C

- léčba trombocytopenie (50×10^9)

A low central venous pressure and restrictive fluid administration reduce bleeding. B

We recommend that early treatment involves immediate use of vasopressors (somatostatin or terlipressin) to reduce bleeding and early interventional endoscopy. Antibiotics must be started on admission. 1A

pediatrie

- kritický Hb 80g/l 2C
- POC perioperačně 2C



We suggest that fibrinogen concentrate ($30\text{--}50\text{ mg kg}^{-1}$) or cryoprecipitate (5 ml kg^{-1}) may be used to increase plasma fibrinogen concentrations above trigger values of $1.5\text{--}2.0\text{ g l}^{-1}$ or FIBTEM MCF $> 7\text{ mm}$ in bleeding children. 2C

We suggest that perioperative antifibrinolytic therapy should be used to reduce blood loss and transfusion requirements in cardiac and non-cardiac paediatric surgery. 2A

Antikoagulancia a antiagregancia

- ASA bez přerušení v KCH, stomatochirurgii
- ASA, clopidogrel ex 5 dní před
- perioperační krvácení v souvislosti s ASa clopi
2 TU TK
- co nejdříve zpět



Antikoagulancia a antiagregancia

- Fondaparinux - rFVIIa 2C
- Warfarin a nová antikoagulancia:
nepřerušovat u kožních incisí, dentál a orál.
procedur, endoskopie bez polypektomie,
většina oční chirurgie
- akutní výkon PCC 25IU/kg

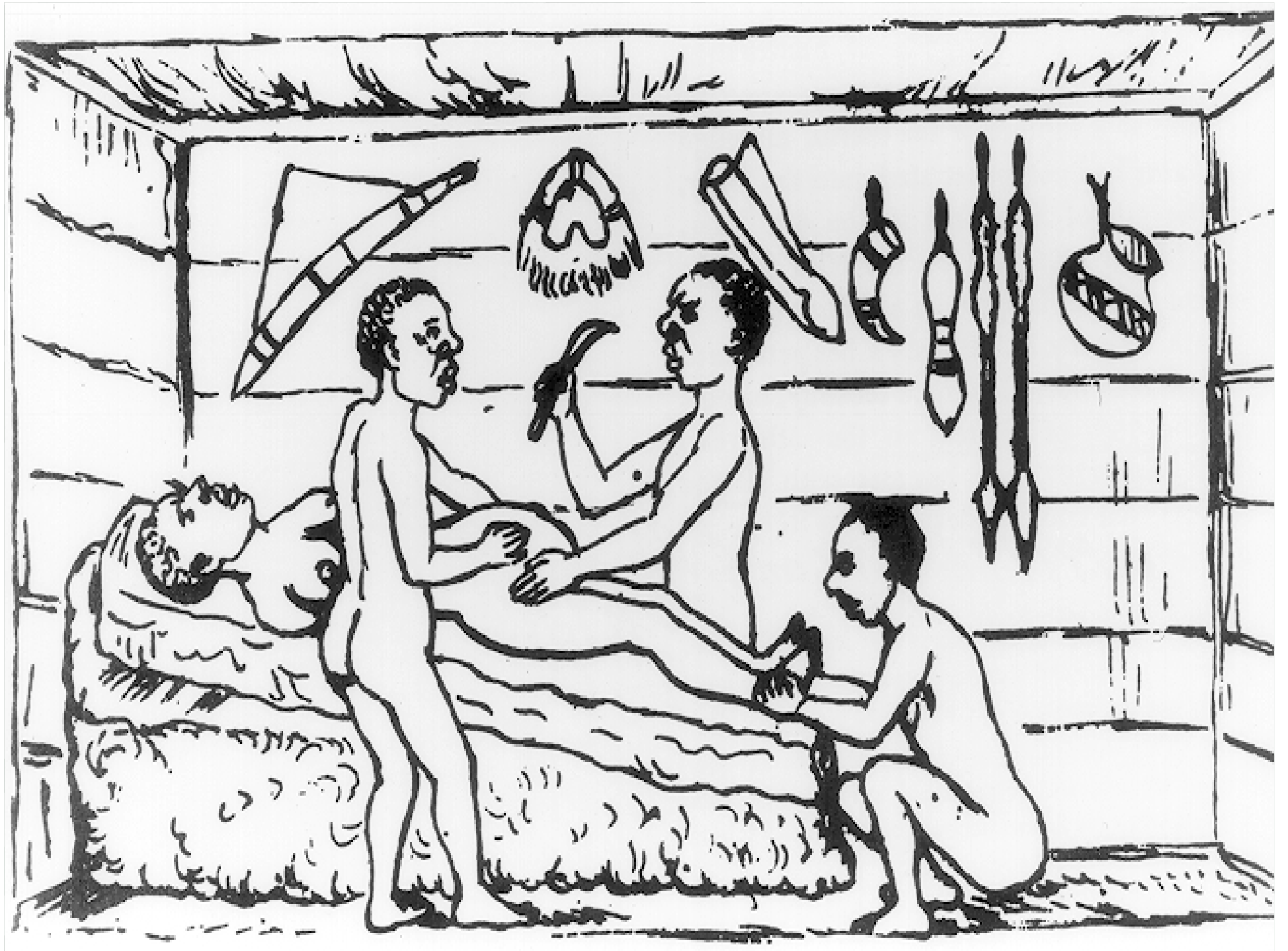
Primární poruchy koagulace

- hemofilie, Von Willebrand, Glanzmann trombastenia, defekty destiček...
- řešit po domluvě s hematologem
- většinou substituční léčba
- specifická léčba (desmopressin, rFVIIa, rFXIII)

Gynekologie

We suggest against normovolaemic haemodilution because it does not reduce allogeneic transfusion. 2A

- předoperačně Fe u anemických 2B
- masivní trf ↑ riziko TEN C
- Kys. tranexamová:
 - snižuje krvácení u onkogynekologie
 - redukuje menstruační krvácení
 - není indikována preventivně u myomektomií



porodnictví

We suggest assessing fibrinogen concentration in parturients with bleeding, as concentrations $<2\text{ g l}^{-1}$ may identify those at risk of severe PPH. 2C

Platelet count $<100 \times 10^9\text{ l}^{-1}$ at the onset of labour, particularly combined with plasma fibrinogen concentration $<2.9\text{ g l}^{-1}$, may indicate an increased risk of PPH. C

aPTT and PT are of little predictive value for PPH. C

Thromboelastometry can identify obstetric coagulopathy and hyperfibrinolysis and guide haemostatic therapy. C

porodnictví

- Multidisciplinární tým 1C
- rekuperace (filtry!!) 2B
- transfúzní protokoly a management 2C

Considering physiologically elevated fibrinogen concentrations in pregnancy, we suggest that a higher trigger value for treating hypofibrinogenaemia may be required. C

Fibrinogen concentrate represents an alternative therapy, and empirical use in bleeding patients (8–33% obstetric) has indicated potential reductions in blood loss and transfusion requirements. Trigger levels for fibrinogen substitution vary between 1 and 2 g l⁻¹, with a mean administered dose of 2–4 g. Studies investigating cryoprecipitate in obstetric patients were not identified.

■ Kyselina tranexamová

We recommend the administration of tranexamic acid in obstetric bleeding to reduce blood loss, bleeding duration and the number of units transfused. 1B

We suggest that tranexamic acid be considered before caesarean section. 2C

In antepartum bleeding, we suggest administration of tranexamic acid. 2B

■ rFVIIa

We recommend that rFVIIa should only be considered as last-line therapy because of its thromboembolic risk. 1B

We suggest that fibrinogen concentration and number of platelets should be optimised before administration of rFVIIa. 2C

Na co začít?



Take home from ESA...

- identifikace rizik a úprava zdravotního stavu pacienta předoperačně
- připravený tým s jasnými algoritmy a eventualitami
- kyselina tranexamová ve všech situacích
- rFVIIa jako rescue při selhání léčby:
- fibinogen nad 2g/l, normotermie, korekce acidosisy, Ca nad 0,9mmol/l

Děkuji za pozornost

