



# **Transfuzní přípravky a krevní deriváty v časně léčbě život ohrožujícího krvácení**

**Ivana Zýková**

**ARO**

**Krajská nemocnice Liberec**

2016

Rossaint *et al.* *Critical Care* (2016) 20:100  
DOI 10.1186/s13054-016-1265-x

Critical Care

RESEARCH

Open Access



# The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition

Rolf Rossaint<sup>1</sup>, Bertil Bouillon<sup>2</sup>, Madimir Cerny<sup>3,4,5,6</sup>, Timothy J. Coats<sup>7</sup>, Jacques Duranteau<sup>8</sup>, Enrique Fernández-Mondéjar<sup>9</sup>, Daniela Filipescu<sup>10</sup>, Beverley J. Hunt<sup>11</sup>, Radko Komadina<sup>12</sup>, Giuseppe Nardi<sup>13</sup>, Edmund A. M. Neugebauer<sup>14</sup>, Yves Ozier<sup>15</sup>, Louis Riddez<sup>16</sup>, Arthur Schultz<sup>17</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>18</sup> and Donat R. Spahn<sup>19\*</sup>

# PRIORITY U AKUTNÍHO KRVÁCENÍ

- ✓ Optimalizace podmínek **ph, teplota, iCa**
- ✓ Je přítomna **hyperfibrinolýza**
- ✓ Jaká je hodnota **hemoglobinu**
- ✓ Jaká je hladina **fibrinogenu**
- ✓ Dostačuje hladina **koagulačních faktorů**
- ✓ Je dostatečná hladina **trombocytů**



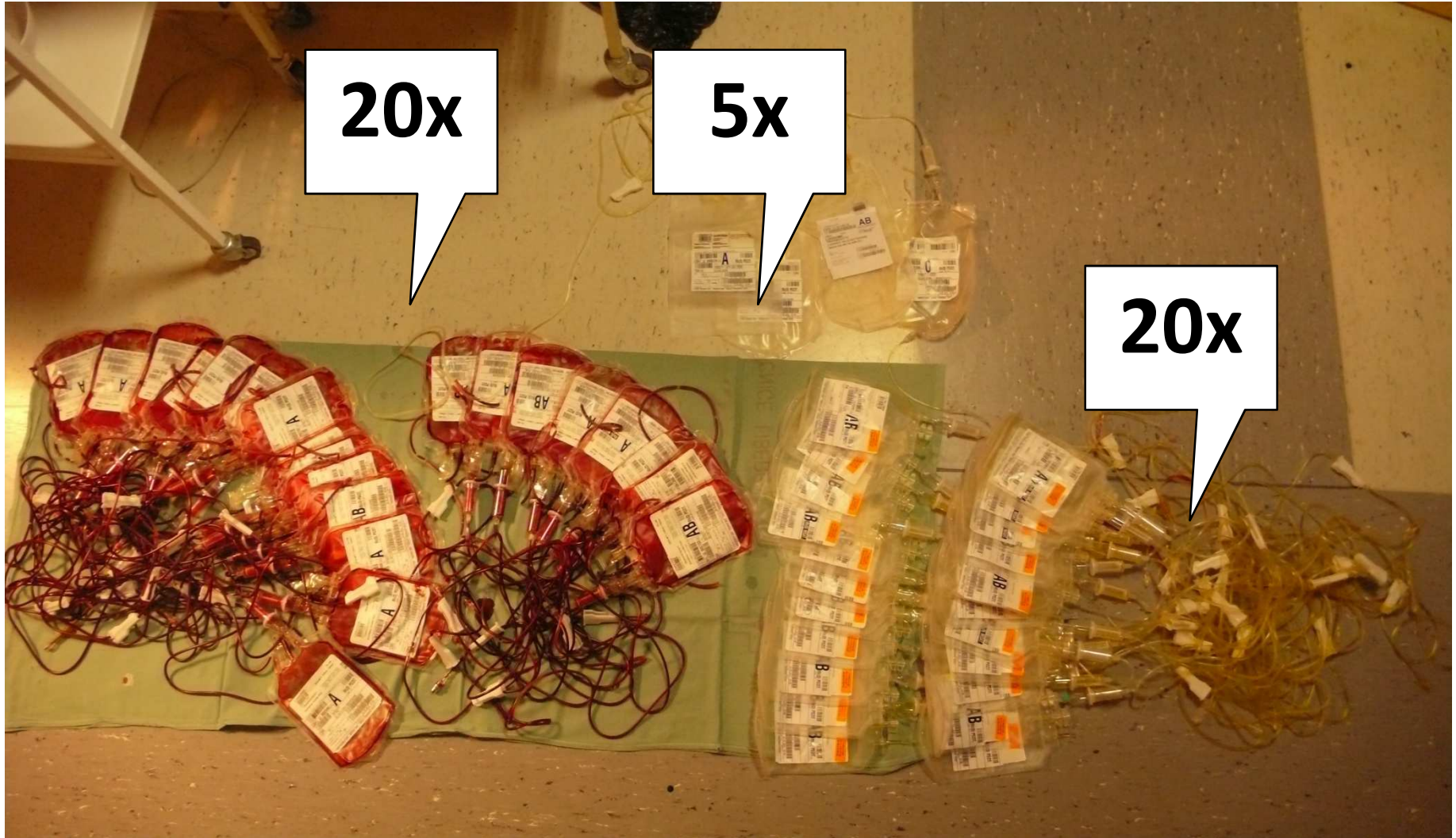
**2 přístupy k léčbě život  
ohrožujícího krvácení**



# Masivní transfuzní protokol a fibrinogen



# A fibrinogen





# Cílená léčba koncentrátů koagulačních faktorů



Algorithm for treating bleeding in patients with trauma-induced coagulopathy	
Temperature > 34°C pH < 7.35 Electrolytes Blood cell count	Optimize preconditions
Severe trauma (ISS > 16) and / or severe shock	TXA 15-20 mg/kg BW
<b>Run ROTEM (EXTREM, INTEM, FIBTEM, APTEM)</b>	
1. Focus on: hyperfibrinolysis	Treat Fibrinolysis TXA 15-20 mg/kg BW
2. Focus on: fibrin deficit	Increase FIBTEM CA10 to (0.52 mm Fibrinogen concentrate 2.4 g (Cryoprecipitate, PPF)
3. Focus on: thrombin generation deficit	Treat coagulation factor deficiency (PF3) PCC 20 U/kg BW
4. Focus on: platelet deficit	Increase platelet count to > 50,000/L <sup>3</sup> Platelet concentrate
Severe clot deficiency	TXA 15-20 mg/kg BW Fibrinogen concentrate 1.8 g and PCC 20-30 U/kg BW (see also) (Platelet concentrate if necessary)
ROTEM may also identify:	
Potential heparin exposure (e.g. contrast blood)	Treat heparin effect Protamine 1000-2000 U
Clot instability (not related to hyperfibrinolysis)	Complete Factor XII 1200 U



**2 přístupy k léčbě život  
ohrožujícího krvácení:  
nevyklučují se, naopak se  
kombinují 😊**



# Léčba krvácení

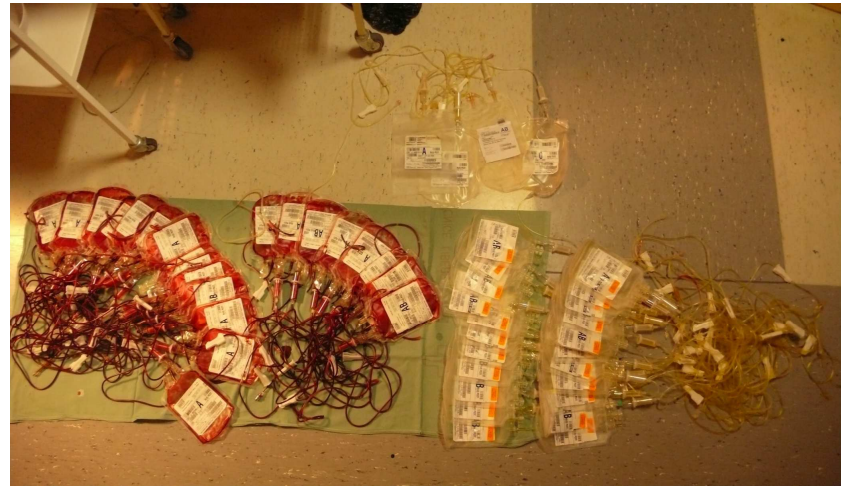
**Tranexamová kyselina**

**Transfuzní přípravky:**

**erytrocyty (EBR)**

**plazma (FFP)**

**trombocyty**



**Krevní deriváty:**

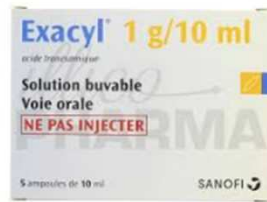
**Fibrinogen**

**Koncentrát protrombinového komplexu (PCC)**

**rFVIIa (Novoseven)**



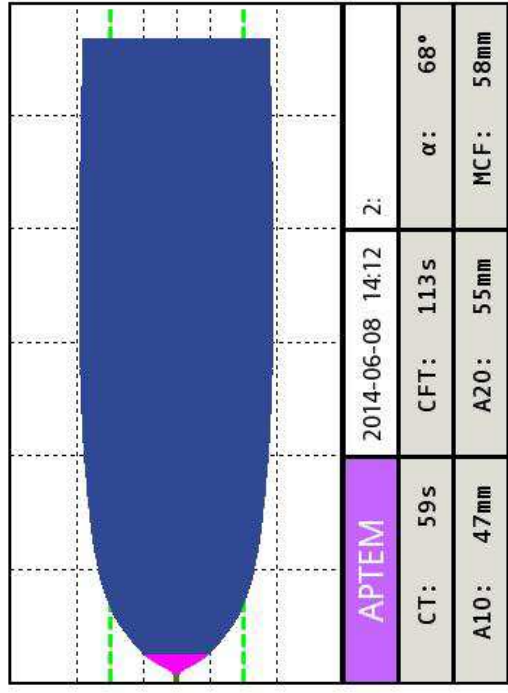
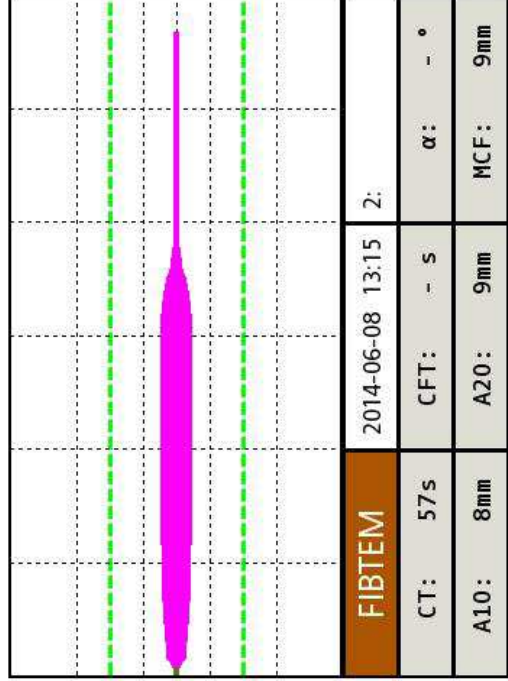
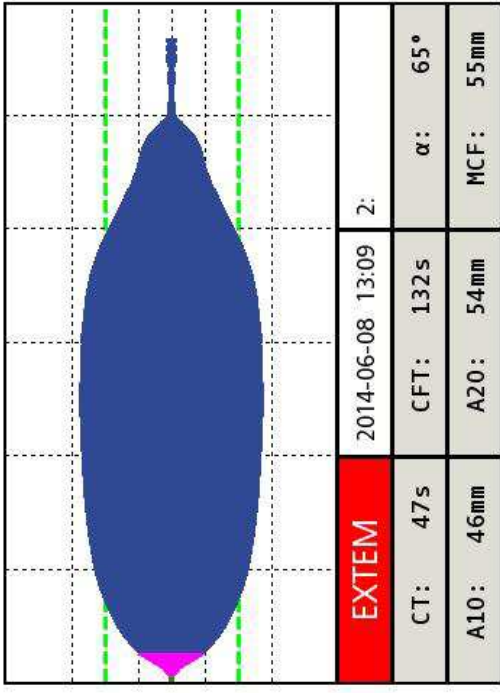
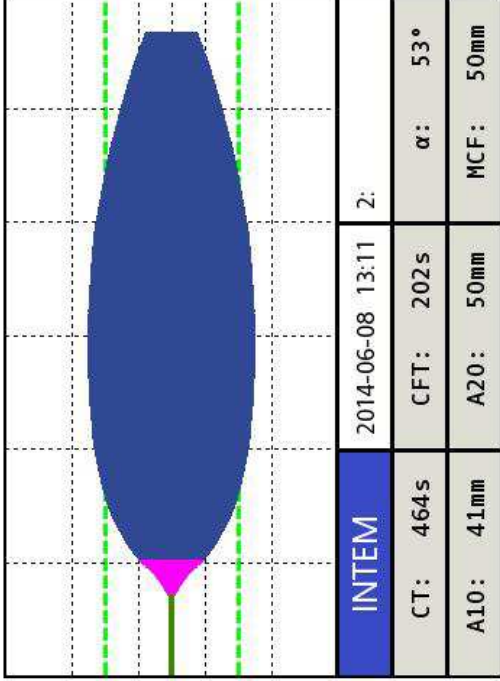
# kyselina tranexamová



# HYPERFIBRINOLÝZA

---

- Mimo ROTEM prakticky nediagnostikovatelná
- Proces který u je přítomen u těžkého krvácení vždy !  
(pouze záleží na jeho míře)
- Pro **TIC** (Trauma Induced coagulopathy) charakteristická
- **Není ale jen u TIC !!**



# Algorithm for treating bleeding in patients with trauma-induced coagulopathy

Optimalizace podmínek

Temperature  
BGA  
Electrolytes  
Blood cell count

Optimize preconditions

Temperature > 34°C  
pH > 7.2  
Calcium > 1mmol/L  
Haematocrit > 24%

Severe trauma (ISS>16)  
and / or severe shock

TXA 15-20 mg/kg BW

Hyperfibrinolýza

## Run ROTEM (EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM)\*

1. Focus on:  
hyperfibrinolysis

EXTEM CT > APTEM CT †

Treat fibrinolysis  
TXA 15-20 mg/kg

2. Focus on:  
fibrin deficit

FIBTEM CA10 < 7 mm

Increase FIBTEM CA10 to 10-12 mm  
Fibrinogen concentrate 2-6 g  
(Cryoprecipitate, FFP)

Later on, repeat step 2 if necessary

3. Focus on:  
thrombin generation deficit

EXTEM CT > 80 sec  
(with EXTEM CT ≈ APTEM CT)

Treat coagulation factor deficit  
PCC 20 U/kg BW<sup>§</sup>  
(FFP)

4. Focus on:  
platelet deficit

EXTEM CA10 < 40 mm  
(with FIBTEM CA10 > 12 mm  
and platelet count < 50,000/μL)

Increase platelet count to  
≥ 50,000/μL<sup>†</sup>  
Platelet concentrate

Severe clot  
deficiency

Treat immediately

EXTEM CA10 < 30 mm

TXA 15-20 mg/kg BW<sup>†</sup>  
Fibrinogen concentrate 6-8 g and  
PCC 20-30 U/kg BW  
(Cryoprecipitate, FFP [high dose])  
Platelet concentrate (increase platelet  
count to ≥ 50,000/μL)

Fibrinogen

PCC při prodloužení  
iniciace

Trombocyty

Těžká porucha  
koagulace

ROTEM may also identify:

Potential heparin  
exposure  
(e.g. cell-saver blood)

HEPTEM CT < INTEM CT

Treat heparin effect  
Protamine 1000-2000 U

Clot instability  
not related to  
hyperfibrinolysis

EXTEM ML > 15%  
and APTEM ML > 15%

Consider  
Factor XIII 1250 U

**Vždy popat TXA před  
...menem  
firinogenu  
Vždy**

# V. Management krváčení a koagulace

## Antifibrinolytic agents

### Recommendation 24

We recommend that tranexamsic acid be administered to the patient as early as possible to the patient at risk of significant bleeding. (Grade 1B)

**tranexamová kyselina**

1 g

infused over 10 minutes intravenous

tranexamsic acid should be administered to the patient within 3 h after injury. (Grade 1B)

tranexamsic acid is recommended for the management of bleeding in patients who have not received tranexamsic acid under administration of the first dose of tranexamsic acid en route to the hospital. (Grade 2C)

# tranexamová kyselina



Guidelines on the management of severe perioperative bleeding

Sibylle A. Kozek-Langenecker<sup>1</sup>, Arash Afshari<sup>2</sup>, Pierre Albaladejo<sup>3</sup>, Cesar Aldecoa Alvarez Santullano<sup>4</sup>, Edoardo De Robertis<sup>5</sup>, Daniela C. Filipescu<sup>6</sup>, Dietmar Fries<sup>7</sup>, Klaus Görlinger<sup>8</sup>, Thorsten Haaz<sup>9</sup>, Georgina Imberger<sup>10</sup>, Matthias Jacob<sup>11</sup>, Marcus Lancé<sup>12</sup>, Juan Lau<sup>13</sup>, Sue Mallett<sup>14</sup>, Jens Meier<sup>15</sup>, Niels Rahe-Meyer<sup>16</sup>, Charles Marc Samama<sup>17</sup>, Andrew Smith<sup>18</sup>, Cristina Solomon<sup>19</sup>, Philippe Van der Linden<sup>20</sup>, Anne Juul Wikkelsø<sup>21</sup>, Patrick Wouters<sup>22</sup>, Piet Wyffels<sup>22</sup>

## dávka 20-25 mg/kg

## dávka 1 g bolus a 1 g kontinuálně

Spahn et al. *Critical Care* 2013, **17**:R76  
<http://ccforum.com/content/17/2/R76>



RESEARCH

Open Access

Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline

Donat R Spahn<sup>1</sup>, Bertil Bouillon<sup>2</sup>, Vladimir Cerny<sup>3,4</sup>, Timothy J Coats<sup>5</sup>, Jacques Duranteau<sup>6</sup>, Enrique Fernández-Mondéjar<sup>7</sup>, Daniela Filipescu<sup>8</sup>, Beverley J Hunt<sup>9</sup>, Radko Komadina<sup>10</sup>, Giuseppe Nardi<sup>11</sup>, Edmund Neugebauer<sup>12</sup>, Yves Ozier<sup>13</sup>, Louis Riddez<sup>14</sup>, Arthur Schultz<sup>15</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>16</sup> and Rolf Rossaint<sup>17\*</sup>



# CRASH2

Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage



Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial

More than **20.000 patients** were randomized to receive either tranexamic acid or placebo  
**10.060 patients** received **1g tranexamic acid, initially** followed by an infusion of **1g over 8 hours. 10.067** received placebo.

	Tranexamic acid (n=10 060)	Placebo (n=10 067)	RR (95% CI)	p value (two-sided)
Any cause of death	1463 (14.5%)	1613 (16.0%)	0.91 (0.85-0.97)	0.0035
Bleeding	489 (4.9%)	574 (5.7%)	0.85 (0.76-0.96)	0.0077
Vascular occlusion*	33 (0.3%)	48 (0.5%)	0.69 (0.44-1.07)	0.096
Multiorgan failure	209 (2.1%)	233 (2.3%)	0.90 (0.75-1.08)	0.25
Head injury	603 (6.0%)	621 (6.2%)	0.97 (0.87-1.08)	0.60
Other causes	129 (1.3%)	137 (1.4%)	0.94 (0.74-1.20)	0.63

Data are number (%), unless otherwise indicated. RR=relative risk. \*Includes myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism.

Table 2: Death by cause

# CRASH2

Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage

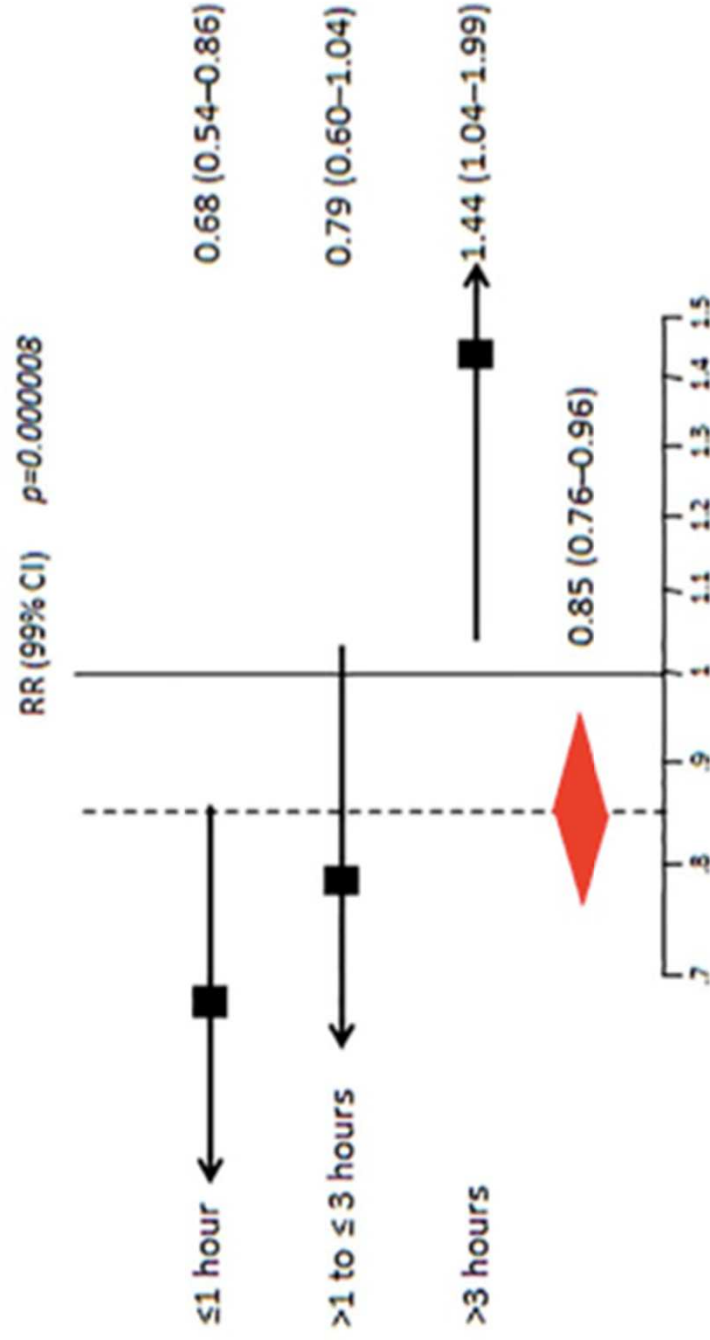


Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial

A further analysis of the CRASH-2 data [323] showed that early treatment ( $\leq 1$  h from injury) significantly reduced the risk of death due to bleeding [198/3747 (5.3%) events TXA vs. 286/3704 (7.7%) placebo; relative risk (RR) 0.68, 95% CI 0.57-0.82;  $P < 0.0001$ ].



## For bleeding deaths – early treatment is better



**Figure 1** CRASH-2 trial results; RR all-cause in-hospital mortality based on timing of TXA administration. Early TXA ( $\leq 1$  hour from injury) is associated with survival benefit. From Shakur *et al.*<sup>1</sup>

A clinical trial of in-hospital TXA use (TAMPITI, Tranexamic Acid (TXA) Mechanisms and Pharmacokinetics in Traumatic Injury, [figure 2](#)) is ongoing at Barnes-Jewish Hospital, St Louis. This study (funded by the Department of Defense) is randomizing adult trauma patients (n=150 planned) ordered to receive at least 1 blood product and/or immediate transfer to operating room to control bleeding, and within 2 hours of injury to either (1) placebo, (2) TXA 2 g intravenously or (3) TXA 4 g intravenously. The primary outcome measure is immune parameters and monocyte function at 0–72 hours and pharmacodynamics, aiming to examine potential mechanisms by which TXA may be beneficial in trauma.<sup>8 9</sup>



# HHS Public Access

Author manuscript

*Wilderness Environ Med.* Author manuscript; available in PMC 2017 August 23.

Published in final edited form as:

*Wilderness Environ Med.* 2017 June ; 28(2 Suppl): S50–S60. doi:10.1016/j.wem.2016.12.006.

## **Tranexamic Acid Use in Prehospital Uncontrolled Hemorrhage**

**Benjamin R. Huebner, MD, Warren C. Dorlac, MD, and Chris Cribari, MD**

Department of Surgery, University of Cincinnati, Cincinnati, OH (Dr Huebner); the University of Colorado Health, Loveland, CO and Volunteer Clinical Faculty, Department of Surgery, University of Cincinnati, Cincinnati, OH (Dr Dorlac); and the University of Colorado Health, Loveland, CO (Dr Cribari)

### **CURRENT RECOMMENDATION**

Our recommendation based on the current literature advocates the use of early bolus TXA in the prehospital setting in those patients at risk of significant uncontrolled bleeding. The benefit is most pronounced when given early after injury (< 1 hour) and, combined with the extensive literature on prophylactic administration in elective surgery, may be most beneficial when given before the development of hemorrhagic shock. We recommend withholding repeat dosing until coagulation status has been determined and redosing at that time for a LY30 > 3% on TEG.


# Život ohrožující krvácení u traumat: co pacienta ohrožuje

- Ztráta objemu
- Rozvoj koagulopatie
- Zhoršení dodávk<sup>2</sup> 02

# Stěžejní je co nejdříve krvácení zastavit

- Zástava krvácení:
  - Zástava zevního krvácení
  - Pánevní pás, fixace dlouhých kostí
  - REBOA??

co nejkratší čas do definitivní zástavy krvácení...



The treatment of bleeding is  
to stop the bleeding!

# 1. volumoterapie:

- **Krystaloid, koloid... co nejméně...**
- **Albumin??**
- **Indikace plazm není volumoterapie**



# 1. Ztráta objemu - volumoterapie:

- Krystaloid, koloid... co nejméně...
- Albumin??
- Indikace plazm není volumoterapie

## 2. rozvoj koagulopatie

**fibrinogen** (první faktor, který se spotřebovává)

..... cca 10 minut na podání 4 gramů

(výhodné skladování, malý objem, rychlé podání)

**PCC**

**FFP:** iniciálně při těžkém šokovém stavu

refrakterním na terapii dle typu krvácení

**trombocyty**

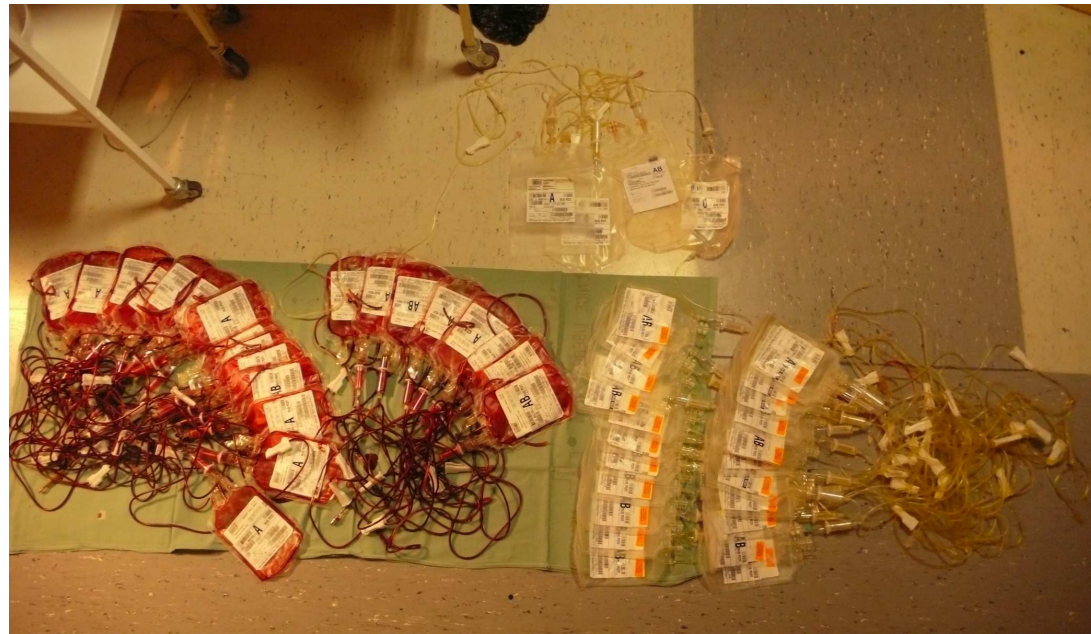


# 3. Zhoršení dodávk 02

## **Dodávka 02**

- **1 PRBC.....Hb o 10 g/l**
- **2 PRBC.....Hb o 20 g/l**

# Transfuzní přípravk<sup>?</sup>



# **Masivní transfuzní protokol**

**4 EBR : 4 FFP : 1 t.d. trombo**

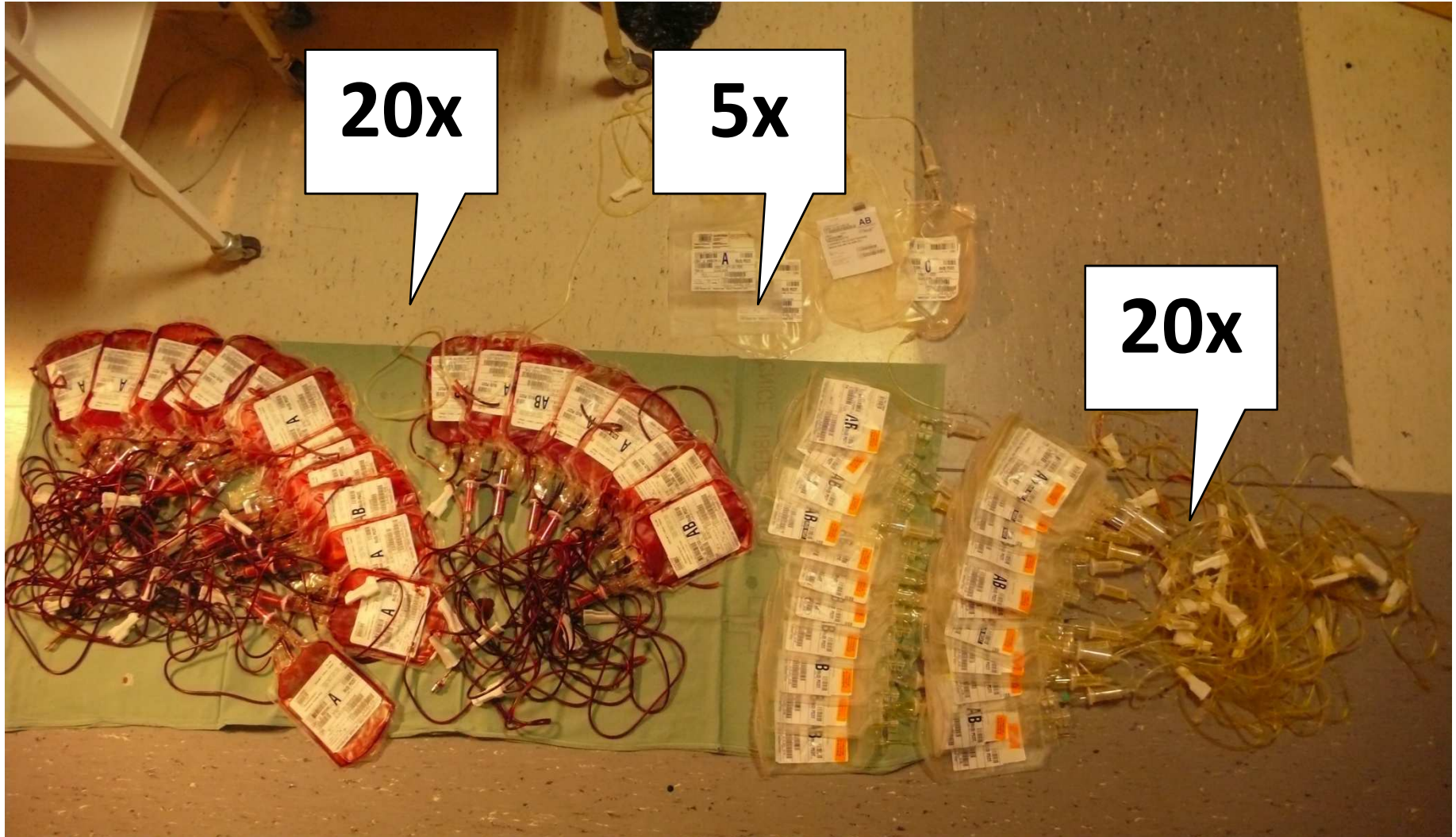
**(1 EBR : 1 FFP : 1 t.u. trombo )**

t.d. (transfuzní dávka) – 50 – 60 milionů destiček

t.u. (transfuzní jednotka)

**4-5 t.u.=1 x t.d.**

# 4 EBR : 4 FFP : 1 t.d. trombo



**blood far forward**







Treat whole blood loss with whole blood



**Plná krev.....funkční  
(koagulační faktory)cca  
24 hodin**

# Léčba krvácení

Tranexamová kyselina

Transfuzní přípravky:

erytrocyty (EBR)

plazma (FFP)

trombocyty



Krevní deriváty:

Fibrinogen

Koncentrát protrombinového komplexu (PCC)

rFVIIa (Novoseven)



# Er<sup>o</sup>troc<sup>o</sup>t<sup>o</sup>

- **Není to plná krev....nemá vliv na koagulopatii**
- **Dodávka k<sup>o</sup>slíku**
- **Lednice – 45 dní .....podání v Liberci cca 20 pacientů /rok (lednice urgentní příjem), **vžd<sup>o</sup>**  
**předtím fibrinogen****

# Plazma

- **Terapie koagulopatie**
  - (ale první faktor, který ubývá je **fibrinogen**, až poté ostatní faktor<sup>?</sup> )

Expirace rozmražené plazmy maximálně 5 dní

## Ztráta objemu

- Volumoterapie:
  - krystaloidy, koloidy .....co nejméně
  - Albumin ??

**plazma ???**

**indikace plazmy není volumoterapie**

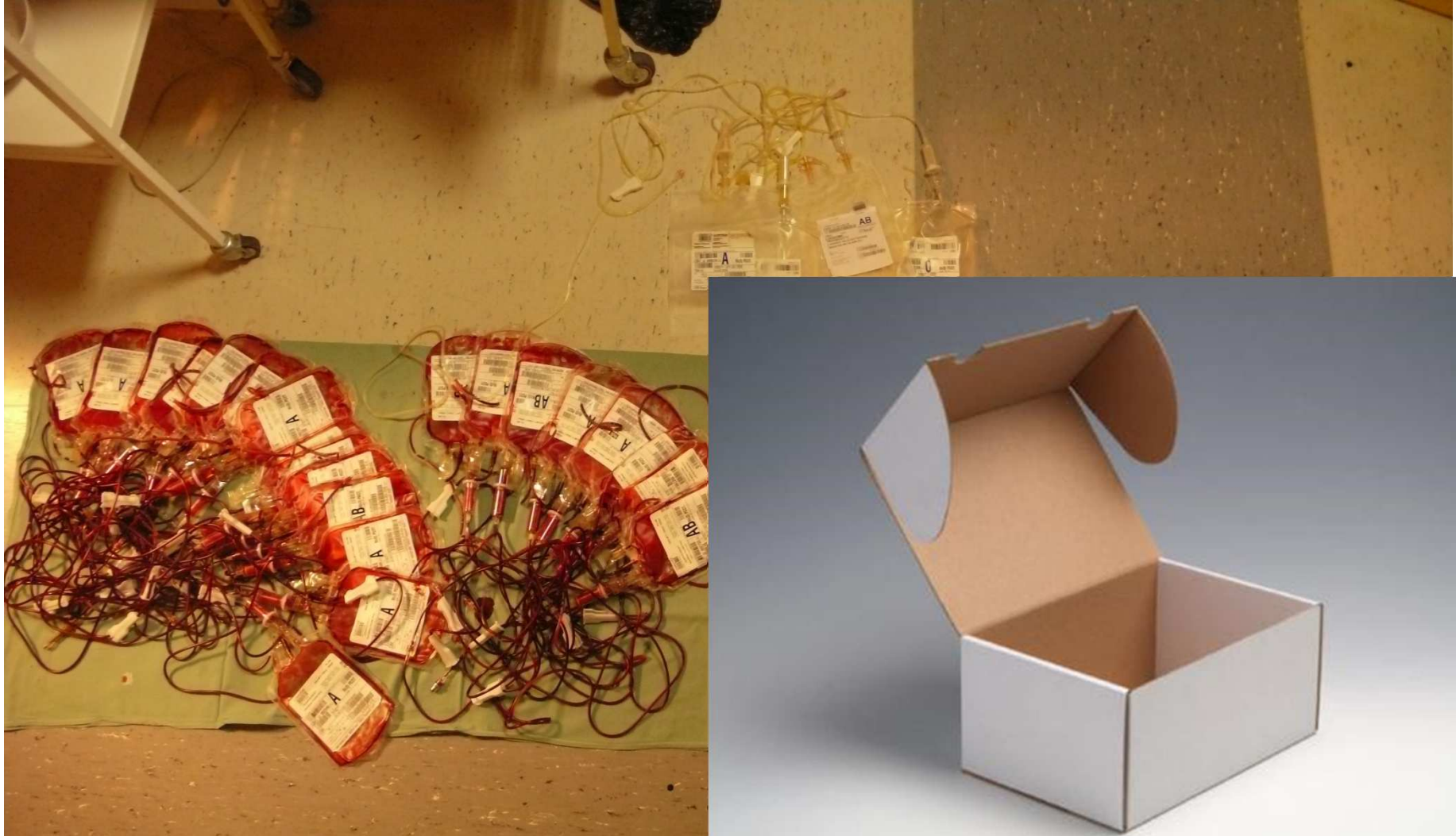
**kolik by bylo nutné podat, aby to bylo v PNP  
signifikantní ?? 4 minimálně??**

**Octaplasma??**

# **Krevní derivát<sup>?</sup>, používané v léčbě život ohrožujícího krvácení**

- **Fibrinogen (Haemocompletan)**
- **Koncentrát<sup>?</sup> protrombinového komplexu (Protromplex, Octplex, ...)**
- **Rekombinantní faktor VIIa (Novoseven)**

# Výhody krevních derivátů (oproti transfuzním přípravkům)






# Krevní derivát

- Vyráběn komerčně
- Dlouhá expirace
- Jednoduché skladování
- Jednoduché použití
- Rychlá dostupnost (v rámci ZZ)
- **Cena (limit dostatečného množství)**



# Fibrinogen

V léčbě masivního krvácení se podání **fibrinogenu** v dostatečném množství stává **léčbou první volby**?



- Trauma indukovanou koagulopatii rozvíjí  $\frac{1}{4}$  až  $\frac{1}{2}$  všech pacientů s traumatem

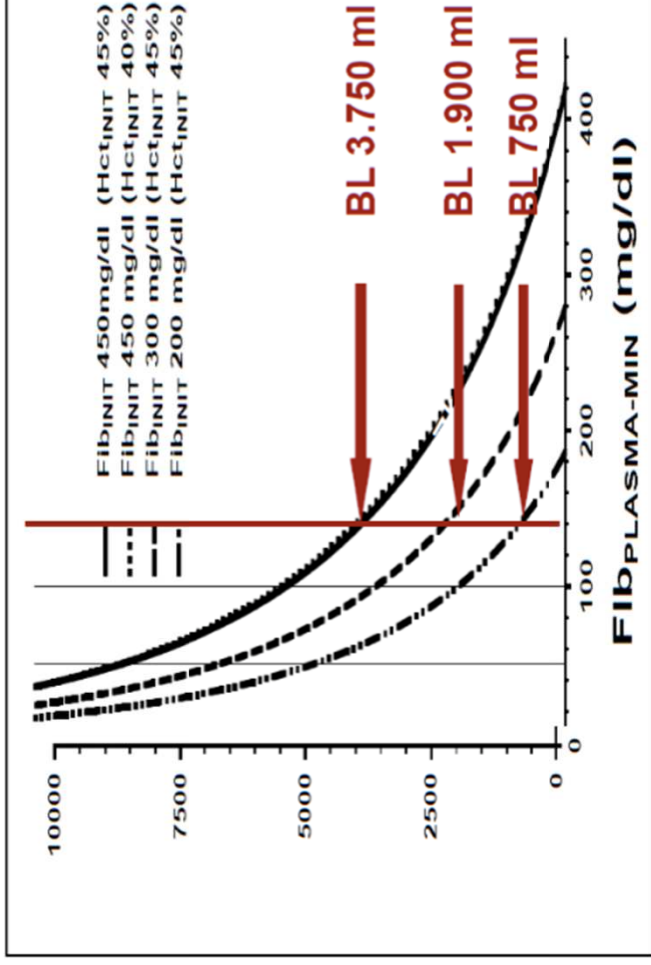
- V případě masivní krevní ztráty, dosahuje hladina fibrinogenu kritických hodnot dříve než ostatní prokoagulační faktor nebo trombocyt.

Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T: Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003, **54**(6):1127-1130.

Maegle M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, Simanski C, Neugebauer E, Bouillon B: Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007, **38**(3):298-304.

## Critical blood loss - fibrinogen baseline concentration

Singbartl K et al. Anest&Analg 2003



**FI  $\geq$  150 mg/dL: 750 ml or 3.750 ml**

**Critical FI levels may be reached before the need of RBC's!!!**

**4 g fibrinogenu ...vzestup o  
1g/l fibrinogenu**

**4 g fibrinogenu nebo 16 x FFP**

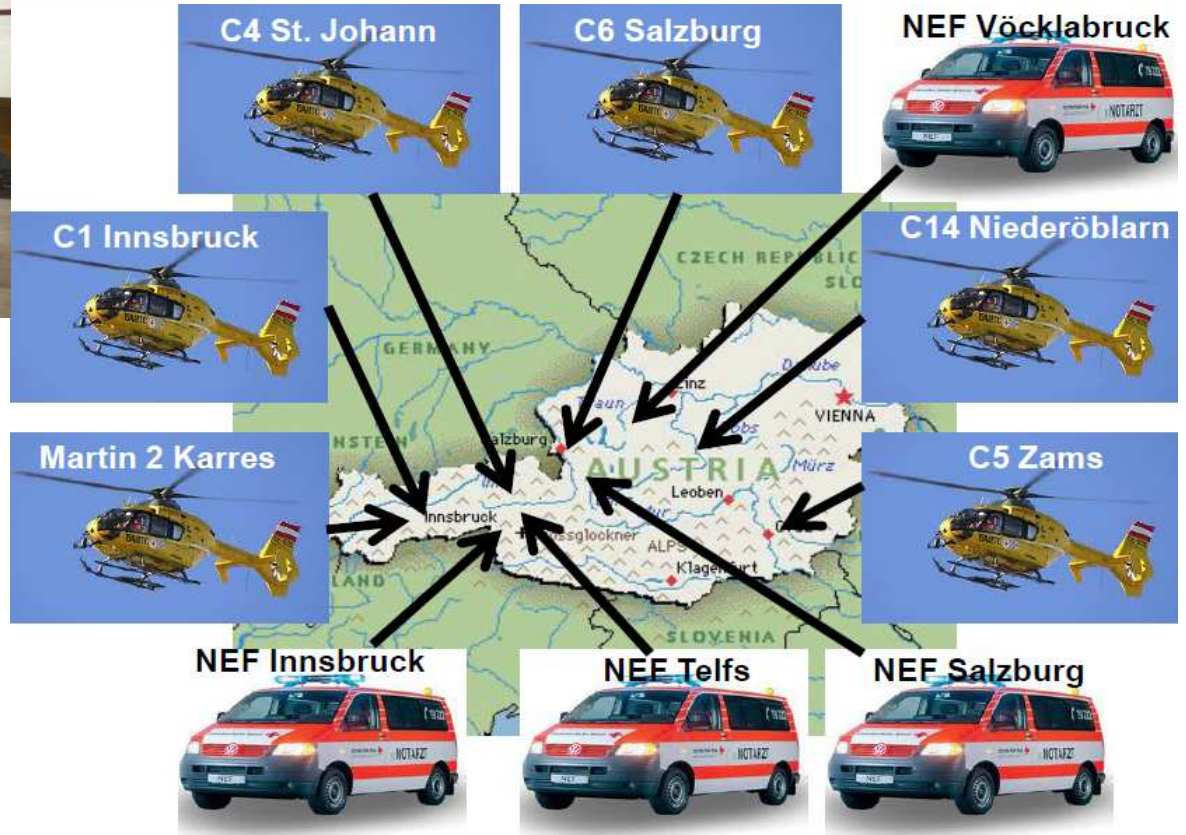
# FIMTIC



## Fibrinogen in Trauma induced coagulopathy



**Liberec**



# Fibrinogen

V léčbě masivního krvácení se  
**fibrinogenu** v dostateč  
léčbou první vol

**Fibrinogen iniciálně 3-4 g**

**Komu??**



**Komu??**

**TXA (Exacyl) “všem”**

**(CRASH II při podezření na krvácení)**

# FIMTIC



*Fibrinogen in Trauma induced coagulopathy*

**25% pacientů zřezáno bez ŽOK**

C4 St. Johann



C4 Niederöblarn



C5 Zams



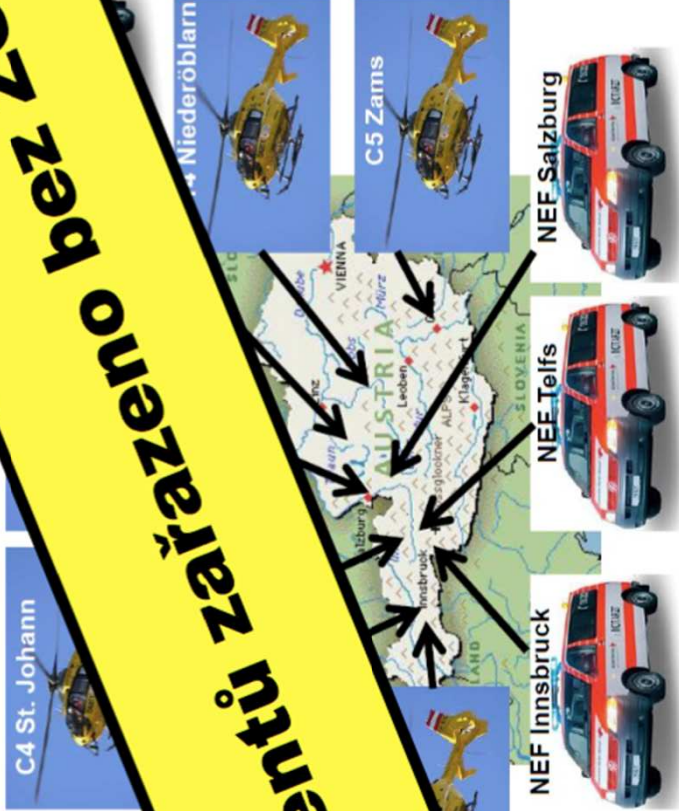
NEF Innsbruck

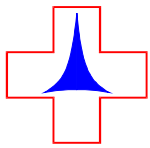


NEF Telfs



NEF Salzburg



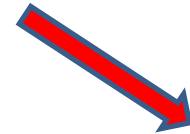


## Traumacentrum KN Liberec a.s.

### Organizace urgentního traumatologického příjmu KNL



ARO



RTG



15:00

# **Kd<sup>?</sup> podám transfuzní přípravk<sup>?</sup> a krevní derivát<sup>?</sup> na UP?**

- **Dostatečná dávka TXA ihned (většinou v PNP)**
- **EM – po Hbmetru cca 10 minut od příjezdu (dřív? ) ....podávám několik najednou (máme 4 EM na urgentním příjmu, další za cca 10 minut...)**
- **Plazma...za 20 minut od příjezdu**
- **Fibrinogen – za několik minut naslepo, cca 15 minut po v<sup>?</sup>šetření ROTEM**
- **PCC – cca 15 minut od příjezdu po ROTEM**

## Závěr



The treatment of bleeding is  
to stop the bleeding!

- **Dobře fungující systém přednemocniční a časné nemocniční péče**
- **Kyselina tranexamová, fibrinogen ? ?**
- **Albumin ? ?**

# různé země: rozdílné podmínk?



vzdálenosti

S?stém PNP

dostupnost krevních derivátů

dostupnost v?šetřovacích metod

**Děkuji za pozornost**

**[ivana.zykova@nemlib.cz](mailto:ivana.zykova@nemlib.cz)**



**KEEP  
CALM  
ALL  
BLEEDING  
EVENTUALLY  
STOPS**