

Účelná hemoterapie v léčbě ŽOK

Hana Lejdarová

Transfuzní a tkáňové oddělení FN Brno

Katedra laboratorních metod LF MU

24. Colours of Sepsis, Ostrava, 25.-29.4.2022

...konflikt zájmů:

O výhodách produktu OctaplasLG přednáším na seminářích sponzorovaných firmou ***Octapharma***

ÚČELNÁ HEMOTERAPIE

= *lege artis* aplikace transfuzních přípravků s cílem dosažení maximální efektivity léčebného postupu za současné minimalizace známých rizik.

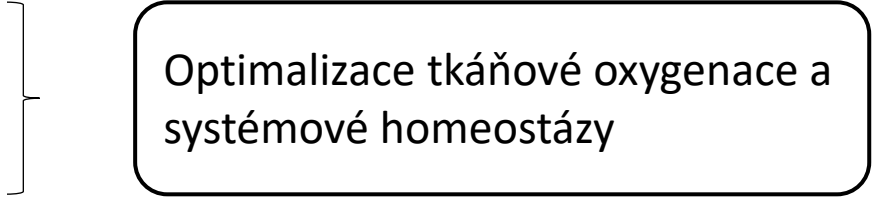
NEINDIKOVANÁ TRANSFUZE JE KONTRAINDIKOVANÁ!

ŽOK

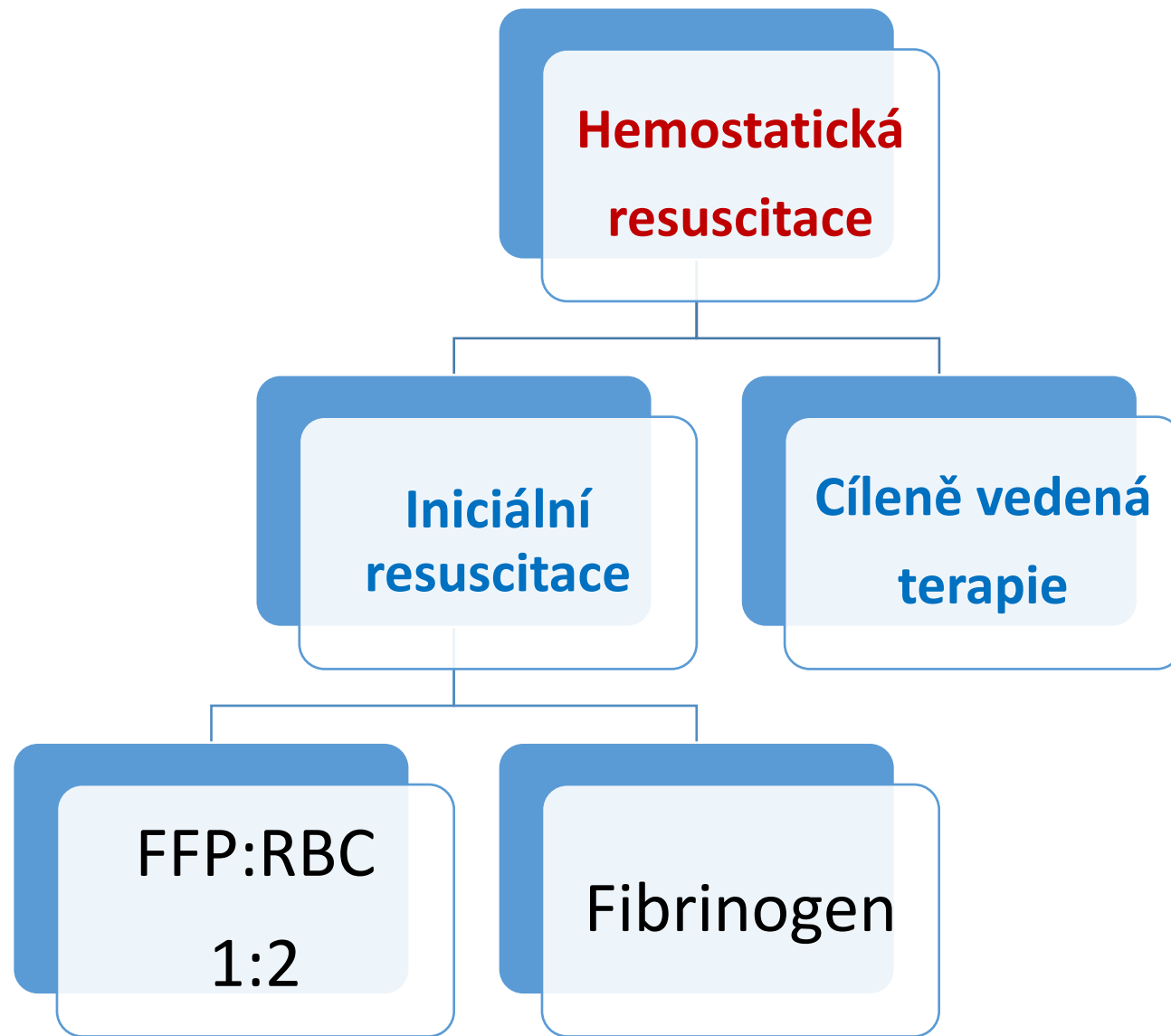
- **Ztráta krevního objemu za jednotku času**
 - 100% objemu/24hodin.....10 TU erytrocytů
 - 50% objemu/3hodiny.....5 TU erytrocytů
 - pokračující krevní ztráta 150 ml/min.
- **Ztráta krevního objemu v kritické lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí (CNS)**
- **Projevy tkáňové hypoperfuze v průběhu krvácení**

Léčba ŽOK

- Restrikce tekutinové terapie
- Permisivní hypotenze
- Normotermie
- Zástava krvácení
- **Hemostatická resuscitace, léčba koagulopatie**
 - **Fibrinogen**
 - **FFP/OctaplasLG**
 - K.tranexamová
 - PCC
 - Trombocyty
 - rFVIIa (of label)



Optimalizace tkáňové oxygenace a
systémové homeostázy




Fibrinogen vs. FFP

RESEARCH

Open Access



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

Donat R. Spahn¹, Bertil Bouillon², Vladimir Cerny^{3,4,5,6}, Jacques Duranteau⁷, Daniela Filipescu⁸, Beverley J. Hunt⁹, Radko Komadina¹⁰, Marc Maegele¹¹, Giuseppe Nardi¹², Louis Riddez¹³, Charles-Marc Samama¹⁴, Jean-Louis Vincent¹⁵ and Rolf Rossaint^{16*} 

Initial coagulation resuscitation

Recommendation 24 In the initial management of patients with expected massive haemorrhage, we recommend one of the two following strategies:

- FFP or pathogen-inactivated FFP in a FFP:RBC ratio of at least 1:2 as needed. (Grade 1C)
- Fibrinogen concentrate and RBC. (Grade 1C)

GUIDELINES

Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology

First update 2016

Sibylle A. Kozek-Langenecker, Aamer B. Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Guidrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lancé, Juan V.L. Pitarch, Susan Mallett, Jens Meier, Zsolt L. Molnar, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Jakob Stensballe, Philippe J.F. Van der Linden, Anne J. Wikkelsø, Patrick Wouters, Piet Wyffels and Kai Zacharowski

We suggest an initial fibrinogen concentrate dose of 25 to 50 mg kg⁻¹. **2C**

Plasma transfusion alone is not sufficient to correct hypofibrinogenaemia. **C**

Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči

Česko-slovenský mezioborový doporučený postup

Blatný J., Bláha J., Cvachovec K., Černý V.*, Fírmant J., Kubisz P., Kvasnička J., Masopust J., Penka M., Salaj P., Staško J., Záhorec R., Zýková I.

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP
 Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP
 Česká hematologická společnost ČLS JEP
 Slovenská spoločnosť anesteziológie a intenzívnej medicíny Slovenskej lekárskej spoločnosti
 Slovenská spoločnosť hemostázy a trombózy Slovenskej lekárskej spoločnosti
 Česká společnost intenzivní medicíny ČLS JEP

Anest intenziv Med. 2017;28:263-269
 *editor textu

2.6 LÉČBA KOAGULOPATIE A POSTUPY K OBNOVENÍ/PODPOŘE KREVNÍHO SRÁŽENÍ

2.6.6

V úvodní etapě léčby pacientů se ŽOK doporučujeme použití jednoho ze dvou následujících postupů:

- a) použití jednotek čerstvě zmražené plazmy (FFP) v poměru k jednotkám erytrocytových transfuzních přípravků (ETP) aspoň 1 : 2. (1B),
- b) podání fibrinogenu a ETP podle jejich aktuálních hodnot/hladin. (1C)

Fibrinogen a transfuzní přípravky s obsahem fibrinogenu

3.6.7.

Podání koncentráту fibrinogenu doporučujeme u pacientů se ŽOK při poklesu jeho hladiny pod 1,5-2 g/l a/nebo při nálezů funkčního deficitu zjištěném viskoelastometrickými metodami. (1C)

Klinická poznámka: Hladiny fibrinogenu <1 g/l mohou vést ke spontánnímu krvácení.

3.6.8.

Při nemožnosti monitorování hladiny fibrinogenu a předpokladu jeho nízké hladiny doporučujeme podání koncentráту fibrinogenu u pacientů se ŽOK co nejdříve i bez znalosti jeho hladiny. (1)[§]

DIAGNOSTIKA A LÉČBA ŽIVOT OHROŽUJÍCÍHO KRVÁCENÍ (ŽOK) U DĚTSKÝCH PACIENTŮ V INTENZIVNÍ A PERIOPERAČNÍ PÉČI

T.Zaoral (Ostrava), J.Blatný (Brno), V.Vobruba (Praha), S.Nosál' (Martin), D.Raffaj
(Nottingham), K.Cvachovec (Praha), V.Černý (Ústí n.Labem/Hradec Králové)

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP

Česká společnost intenzivní medicíny ČLS JEP

Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

Česká hematologická společnost ČLS JEP

Česká pediatrická společnost ČLS JEP

Sekce intenzivní medicíny České pediatrické společnosti ČLS JEP

Pracovní skupina pro dětskou hematologii ČPS a ČHS ČLS JEP

Slovenská spoločnosť anesteziológie a intenzívnej medicíny SLS

Sekcia pediatrickej anestéziológie SSAIM SLS

Slovenská pediatrická spoločnosť SLS

Sekcia intenzívnej starostlivosti v pediatrii SPS SLS

Sekcia detskej onkológie a hematológie SPS SLS

Slovenská spoločnosť hemostázy a trombózy SLS

3.5.5

V úvodní etapě léčby pacientů se ŽOK doporučujeme použití jednoho ze dvou následujících postupů:

- použití jednotek čerstvě zmražené plazmy (FFP) v poměru k jednotkám erytrocytárního koncentrátu (EBR) aspoň 1:2. (1B)
- podání fibrinogenu a EBR podle jejich aktuálních hodnot/hladin. (1C)

Nevýhody FFP

- **Rizika infekční, imunologická, kardiovaskulární a metabolická**
- **Nemá definovaný obsah koagulačních faktorů** – není HVLP léčivo
 - koagulační faktory se u dárců krve nevyšetřují
 - obsah fibrinogenu v plazmě je nízký a nespolehlivý
 - rozdíly dle KS
 - velké interindividuální rozdíly mezi dárci
- **Časová prodleva** - musí se rozmrazit

Výhody koncentrátu fibrinogenu

- **cílená substituce** přesně definovaného množství
- je **k dispozici ihned**, nemusí se rozmrazovat
- včasná substituce fibrinogenu **snižuje krvácení a spotřebu TP**

- **zvyšuje naději na přežití**

OPEN

The Clinical Efficacy of Fibrinogen Concentrate in Massive Obstetric Haemorrhage with Hypofibrinogenaemia

Received: 09 January 2017
Accepted: 24 March 2017
Published: 24 April 2017

Shigetaka Matsunaga¹, Yasushi Takai¹, Eishin Nakamura¹, Sumiko Era¹, Yoshihisa Ono¹, Koji Yamamoto², Hiroo Maeda² & Hiroyuki Seki¹

RESEARCH ARTICLE

Open Access

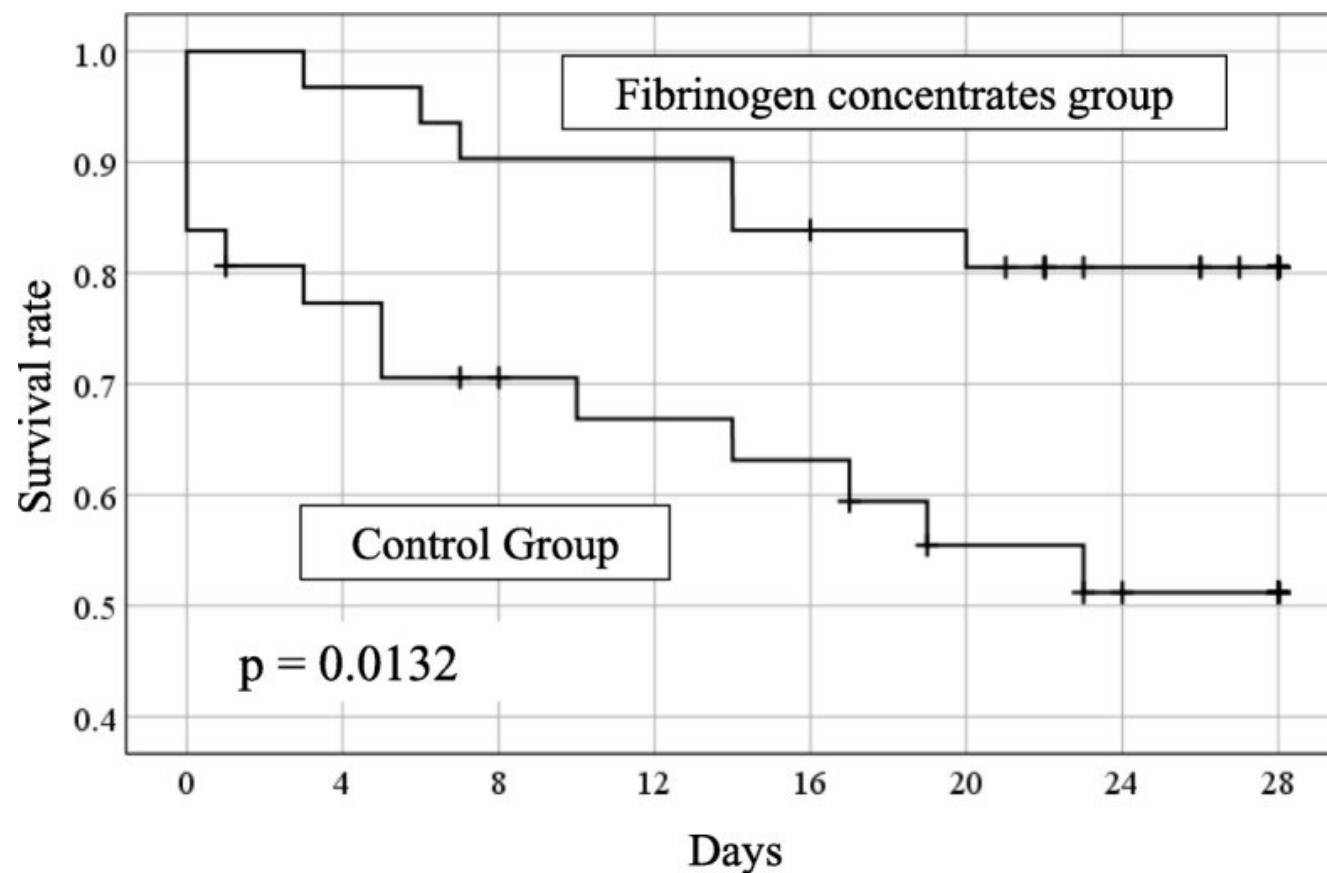
Early administration of fibrinogen concentrate is associated with improved survival among severe trauma patients: a single-centre propensity score-matched analysis



Early administration of fibrinogen concentrate is associated with improved survival among severe trauma patients: a single-centre propensity score-matched analysis



Figure 2 shows the matched groups' Kaplan-Meier survival curves. The FC group had a significantly higher in-hospital survival rate (log-rank $p = 0.013$) and a significantly lower 28-day in-hospital mortality rate (6/31 patients [19.3%] vs. 14/31 patients [45%], $p = 0.03$). During the first 28 days, 16% of patients in the FC group (5/31 patients) had died owing to a brain injury, which was not significantly lower than the 32% rate in the control group (10/31 patients). The rates of haemorrhage-related deaths in the FC and control groups were 0% (0/31 patients) and 6% (2/31 patients), respectively.



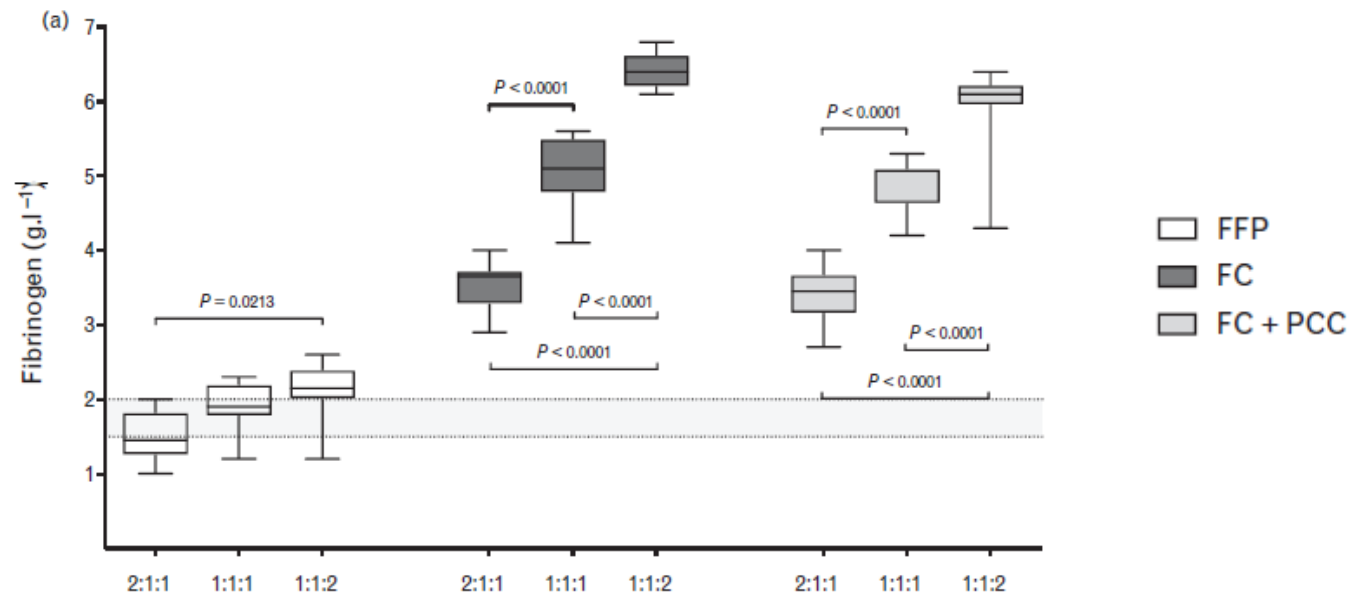
ORIGINAL ARTICLE

Comparison of fresh frozen plasma vs. coagulation factor concentrates for reconstitution of blood

An *in vitro* study

Johannes Gratz, Martin Ponschab, Giacomo E. Iapichino, Christoph J. Schlimp, Janne Cadamuro, Oliver Grottke, Johannes Zipperle, Daniel Oberladstätter, Christian Gabriel, Bernhard Ziegler and Herbert Schöchl

RESULTS Fibrinogen levels and haematocrit were lower in the FFP group at any ratio compared with the concentrate-based groups ($P < 0.0001$). Reconstitution of blood with FFP at different ratios resulted in haematocrit or fibrinogen levels that were borderline with regard to recommended substitution triggers (haematocrit $41 \pm 2\%$ and fibrinogen $1.5 \pm 0.3 \text{ g l}^{-1}$ at the 2:1:1 ratio vs. $21 \pm 1\%$ and $2.1 \pm 0.4 \text{ g l}^{-1}$ respectively at the 1:1:2 ratio). Compared with FFP at any ratio, maximum clot firmness showed higher values in the groups using fibrinogen concentrate ($P < 0.0001$), whereas endogenous thrombin potential revealed higher values in the groups using prothrombin complex concentrate ($P < 0.0001$).



Shrnutí...

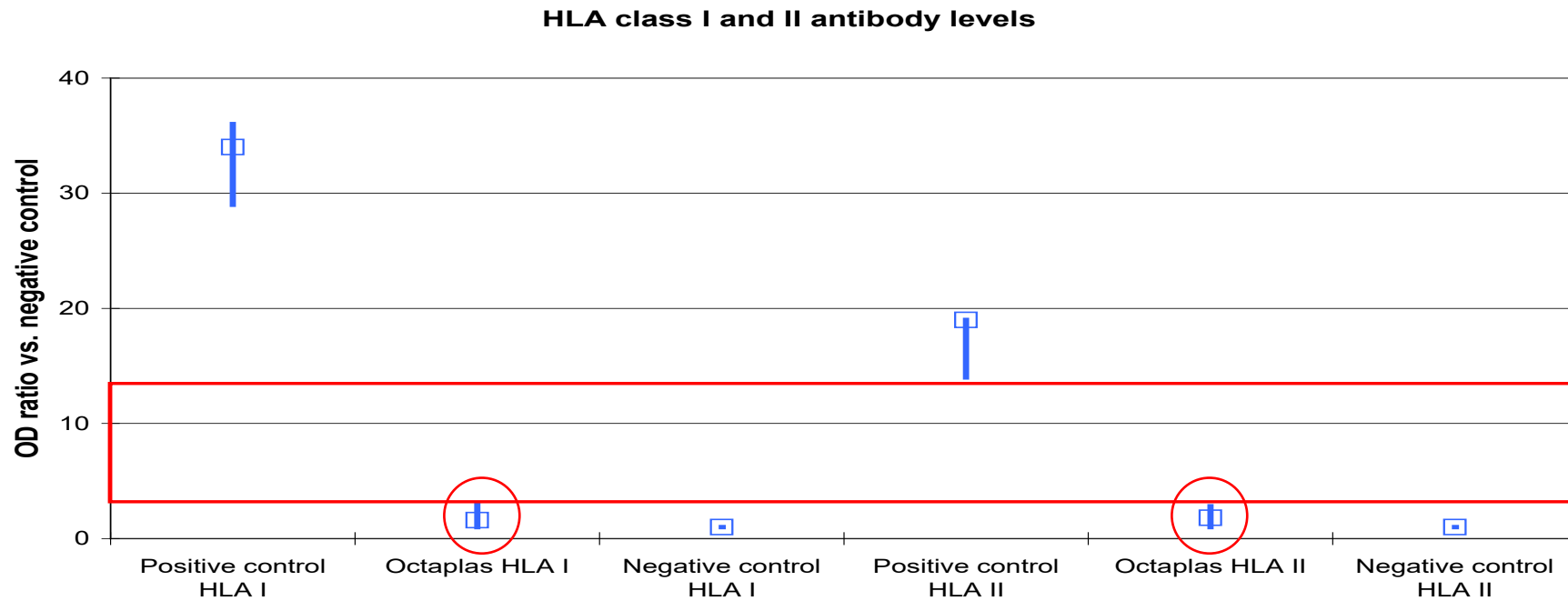
- Aktuální doporučení staví plazmu a koncentrát fibrinogenu na stejnou úroveň...buď anebo...můžeme si vybrat
- Neexistují přesvědčivé důkazy pro výhody použití plazmy.
- Naopak roste evidence podporující použití fibrinogenu.
- Je-li k dispozici alternativní postup k podání transfuze, který má porovnatelný léčebný efekt, má mít z pohledu účelné hemoterapie přednost.

OctaplasLG[®] vs. FFP

FFP	OctaplasLG [®]
IVLP transfuzní přípravek	HVLP krevní derivát
Od jednoho dárce	Směsná plazma od tisíců dárců
Obsah koagulačních faktorů a inhibitorů krevního srážení není přesně definován	Obsah koagulačních faktorů a inhibitorů krevního srážení v definovaném složení
NAT testování nepovinné (HIV, HBV, HCV)	NAT testování: HIV, HBV, HCV, HAV, HEV, ParvoB19
PRT není povinné	PRT metodou solvent/detergent
Vyšší buněčná příměs	Velmi nízká buněčná příměs
ABO kompatibilní	ABO kompatibilní
300 ml	200 ml

Poolování: směsná plazma

ředí a neutralizuje protilátky a pyrogeny



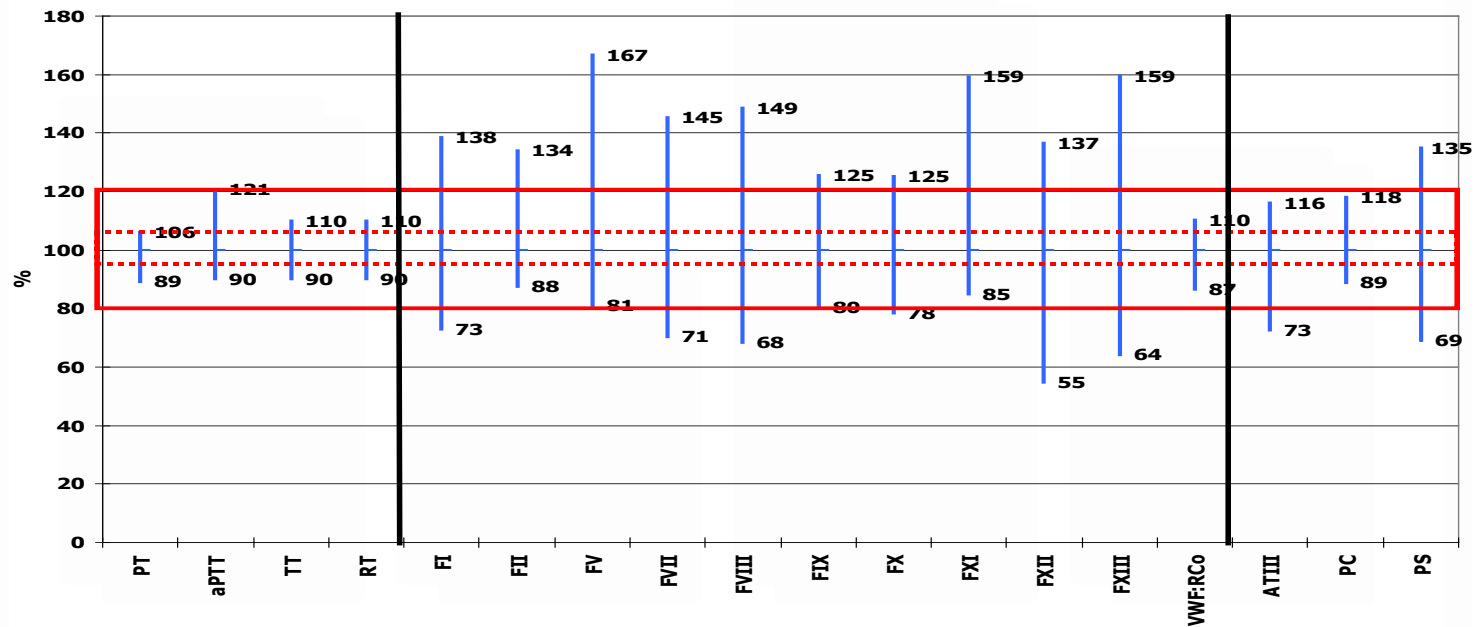
53 consecutive Octaplas batches,
representing \approx 3,000 donations

Definované složení

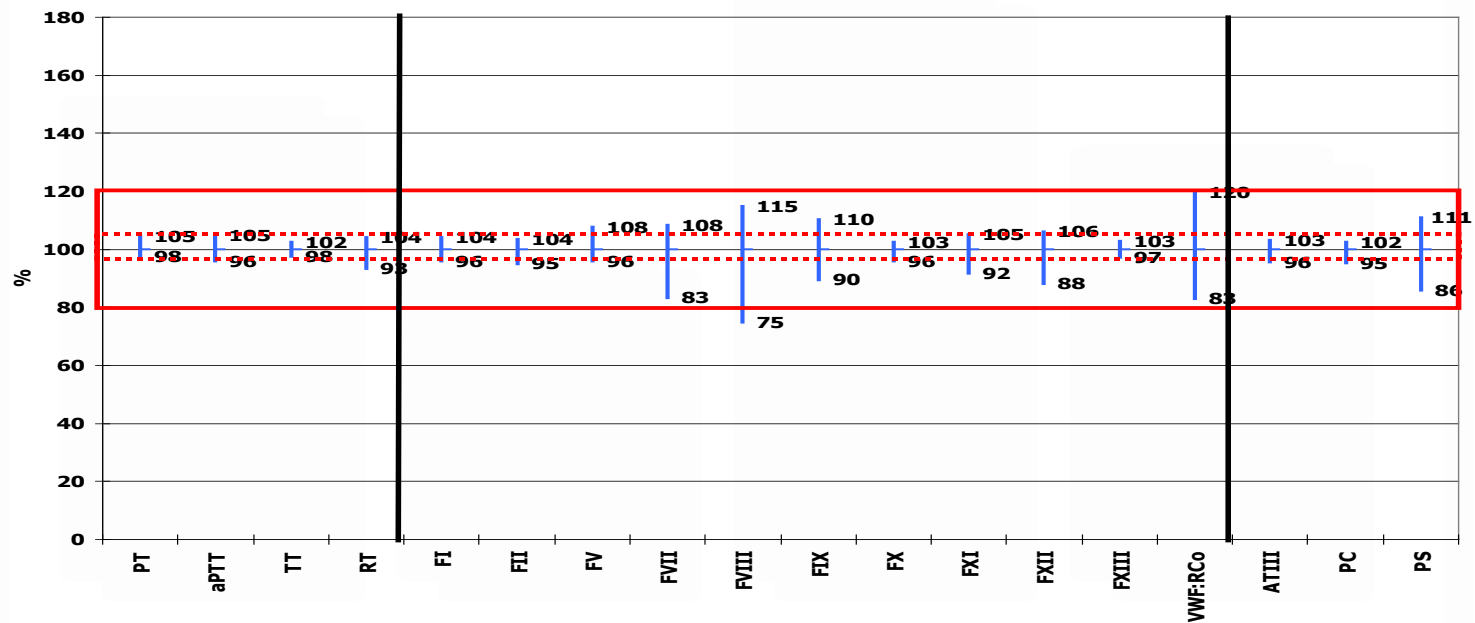
octaplasLG[®] Global coagulation parameters

Parameter	octaplasLG [®] Mean ± standard deviation (n = 5)	Reference range ^{2,3}
Activated partial thromboplastin time [sec]	30 ± 1	28-41
Prothrombin time [sec]	11 ± 0	10-14**
Fibrinogen [mg/mL]	2.6 ± 0.1	1.5-4.0**
Coagulation factor II [IU/mL]	1.01 ± 0.07	0.65-1.54
Coagulation factor V [IU/mL]	0.76 ± 0.05	0.54-1.45
Coagulation factor VII [IU/mL]	1.09 ± 0.05	0.62-1.65
Coagulation factor VIII [IU/mL]	0.80 ± 0.07	0.45-1.68
Coagulation factor IX [IU/mL]	0.88 ± 0.10	0.45-1.48
Coagulation factor X [IU/mL]	0.99 ± 0.05	0.68-1.48
Coagulation factor XI [IU/mL]	0.88 ± 0.04	0.42-1.44
Coagulation factor XII [IU/mL]	1.04 ± 0.08	0.40-1.52
Coagulation factor XIII [IU/mL]	1.03 ± 0.06	0.65-1.65
Antithrombin [IU/mL]	0.86 ± 0.11	0.72-1.45
Heparin cofactor II [IU/mL]	1.12 ± 0.05	0.65-1.35
Protein C [IU/mL]	0.86 ± 0.08	0.58-1.64
Protein S [IU/mL]	0.63 ± 0.08	0.56-1.68
Von Willebrand factor ristocetin cofactor activity [IU/mL]	0.93 ± 0.08	0.45-1.75
ADAMTS13 [#] activity [IU/mL]	1.13 ± 0.17	0.50-1.10**
Plasminogen [IU/mL]	0.84 ± 0.06	0.68-1.44
Plasmin inhibitor ^{##} [IU/mL]	0.61 ± 0.04	0.72-1.32

12 radom units of single donor FFP

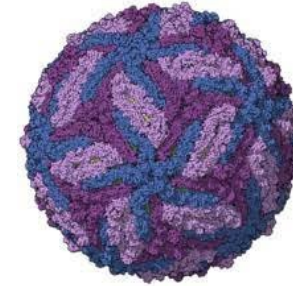
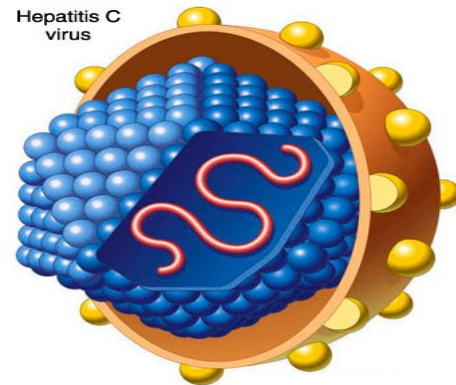


12 consecutive Octaplas batches

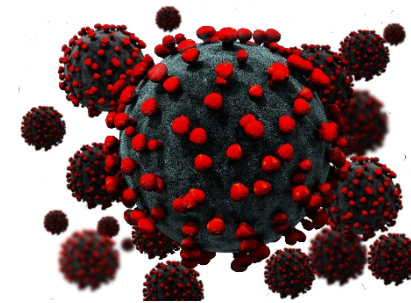


S/D metoda – prevence přenosu infekce

- Patogen redukční technologie
- Chemická metoda
- Porušení obalu virů a poškození buněčné membrány
- HIV, HBV, HCV, WNV, HTLV, EBV...
- COVID 19, ZIKA



ZIKA virus



CORONA virus

Mikrofiltrace – redukce buněčné příměši

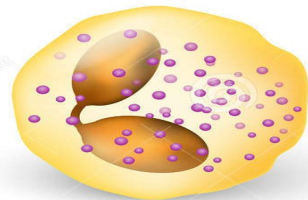
- Spolehlivě odstraňuje bakterie, parazity, buňky nesoucí antigeny i jejich fragmenty
- mikrofiltrace 1 μm + sterilní filtrace 0,2 μm

Lymphocyte



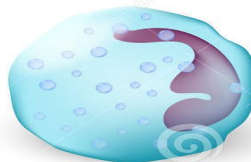
$\varnothing = 6-8 \mu\text{m}$

Eosinophil



$\varnothing = 12-15 \mu\text{m}$

Basophil



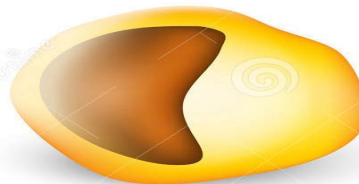
$\varnothing = 14 \mu\text{m}$

Neutrophil

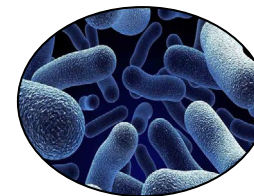


$\varnothing = 7-10 \mu\text{m}$

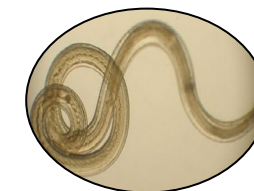
Monocyte



$\varnothing = 20 \mu\text{m}$

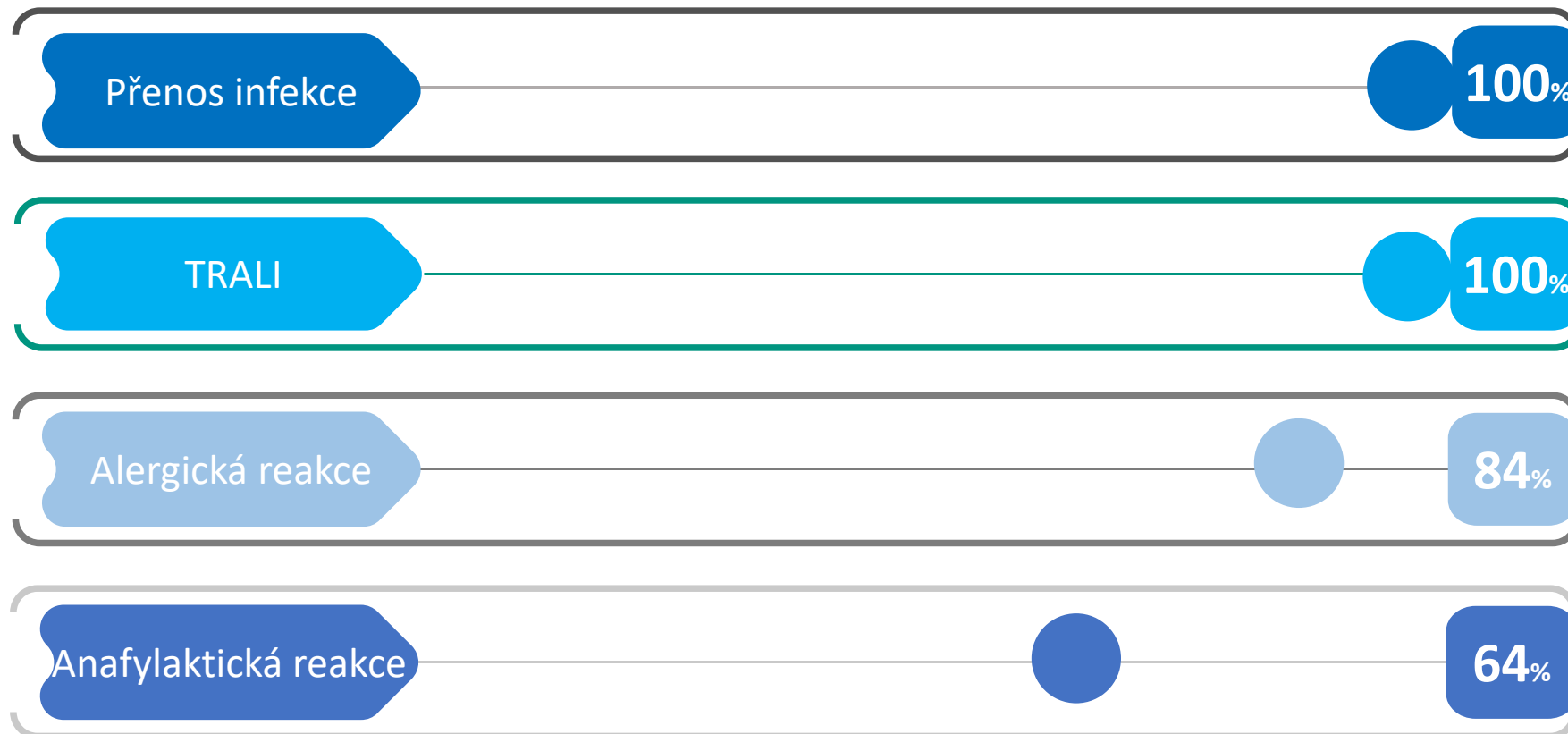


$\varnothing = 0,5 - 5 \mu\text{m}$



$\varnothing = 1-20 \mu\text{m}$

Redukce rizik v porovnání s FFP



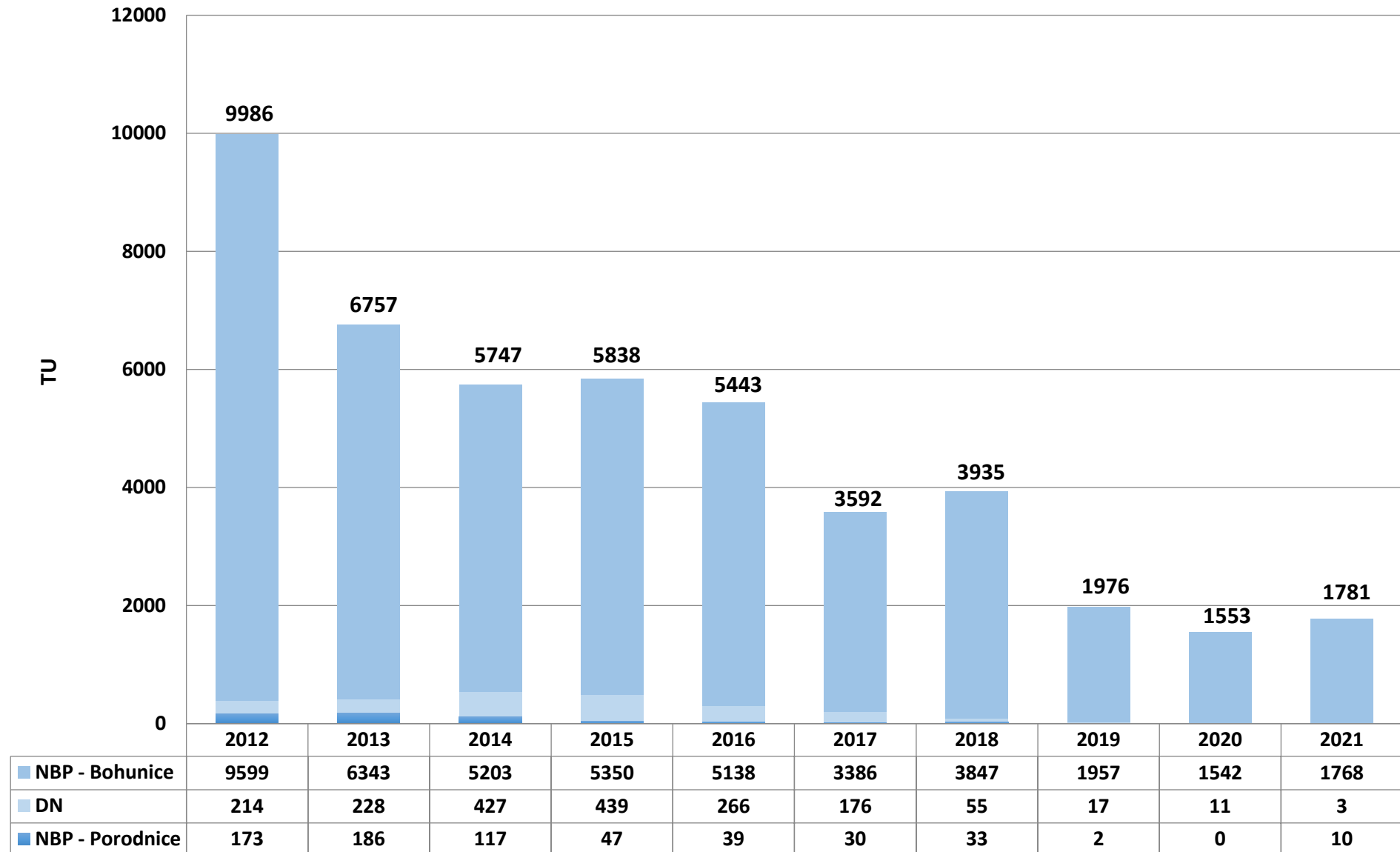
Witt V, Pichler H, Beiglboeck E, et al. Changes in hemostasis caused by different replacement fluids and outcome in therapeutic plasma exchange in pediatric patients in a retrospective single center study. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(1):59-65.

A. AOUIFI 1, J-F. CHARBONNEL 2, E. LAPEYRE 3, V. FREBAULT 3 First open label study to investigate the use, safety and tolerability of OctaplasLG® in patients blood management in two cardiac surgery centres in France 2020

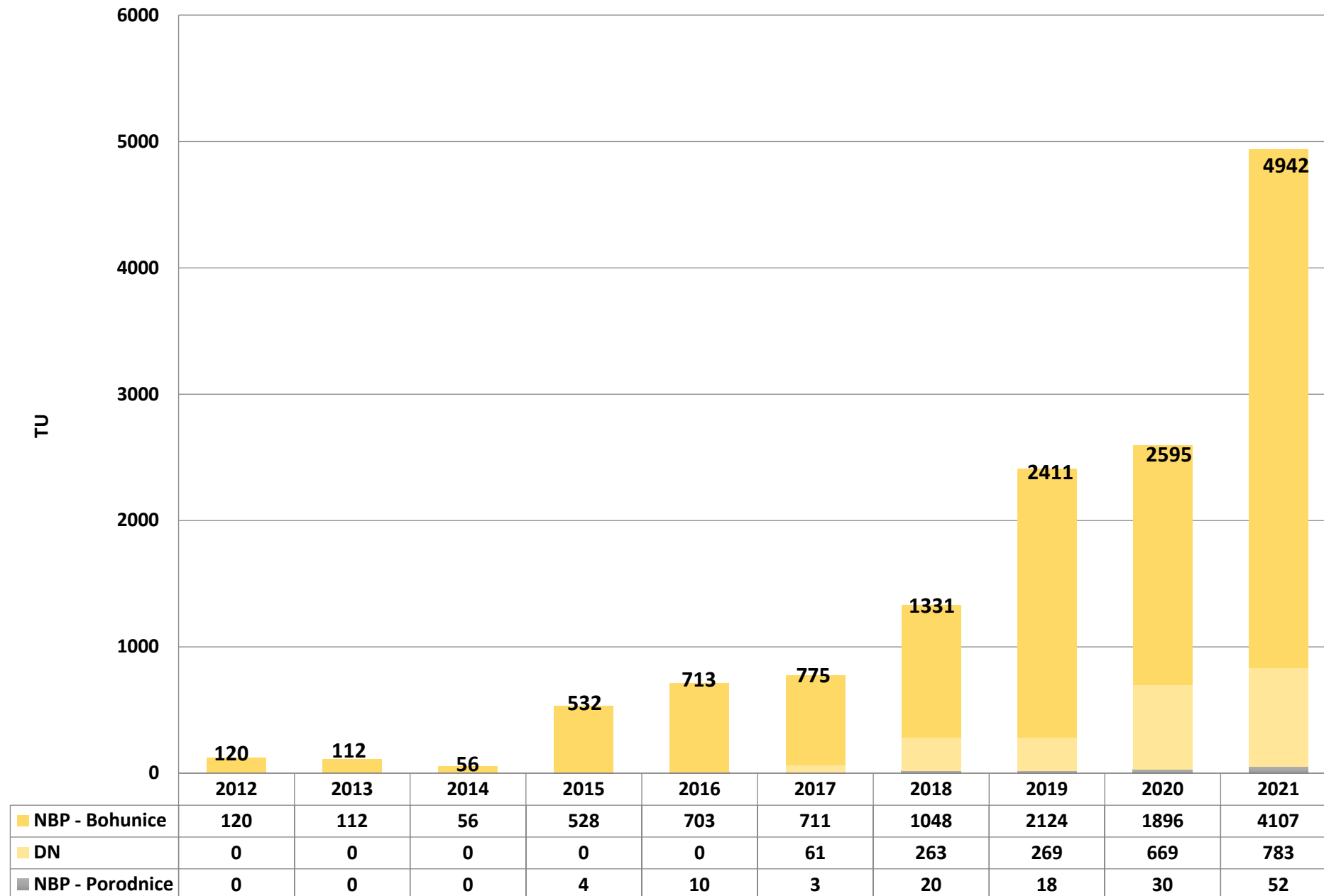
Praxe ve FN Brno: indikace pro OctaplasLG®

- **vrozený deficit faktoru**, u kterého není k dispozici příslušný krevní derivát (FV) a předpokládá se opakovaná substituční léčba
- **podání velkého množství plazmy (TTP)**
- **těžká alergická reakce** na plazmatické bílkoviny v anamnéze
- **děti a mladiství do 18 let**
- **rodičky**
- **hemofilie** a jiné závažné poruchy krevního srážení

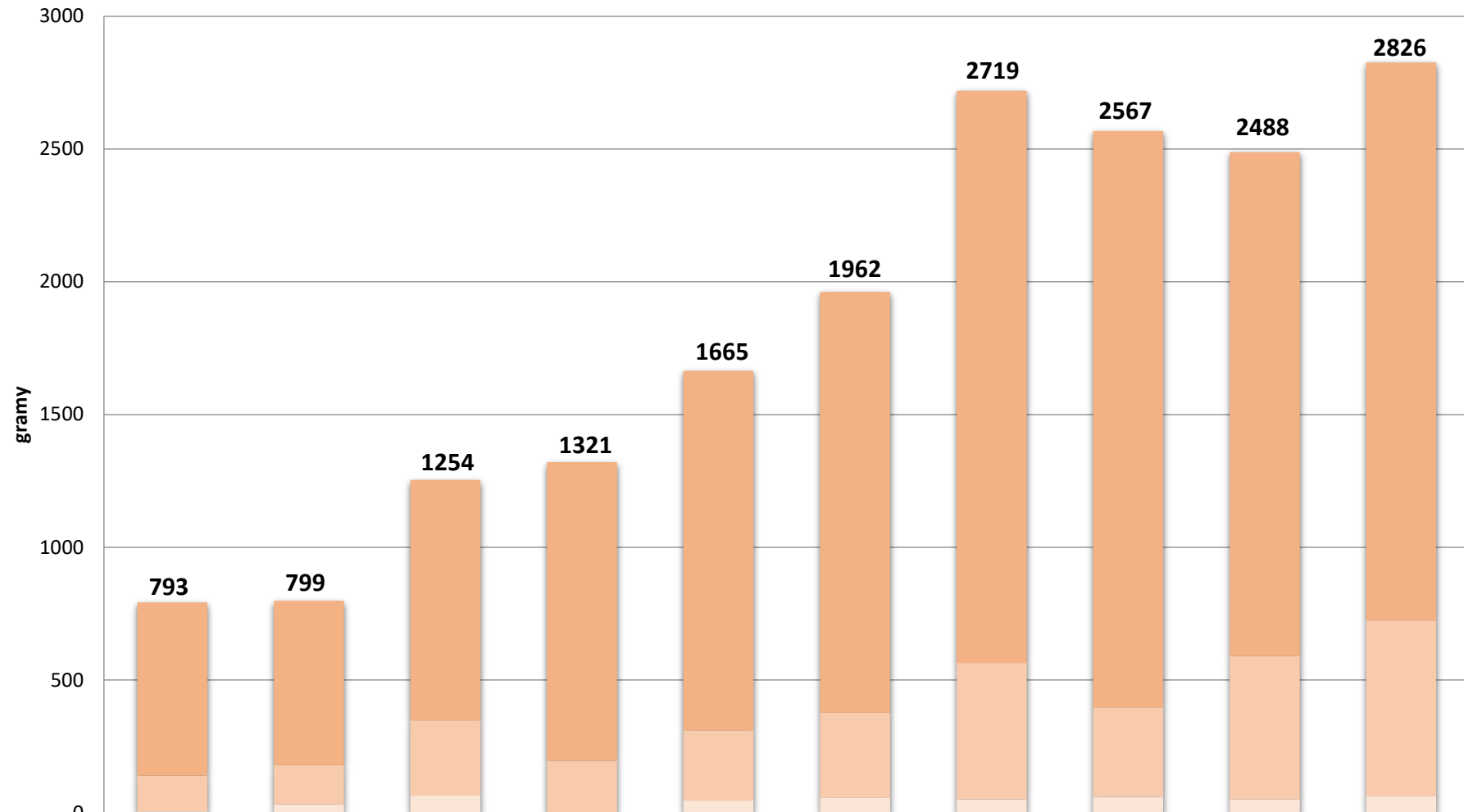
Spotřeba FFP ve FN Brno



Spotřeba OctaplasLG® ve FN Brno



Spotřeba fibrinogenu (g)



■ NBP - Bohunice	653,0	620,0	906,0	1125,0	1354,0	1585,0	2154,0	2169,0	1898,0	2101,0
■ DN	134,0	147,0	283,0	196,0	265,0	321,0	514,0	338,0	540,0	663,0
■ NBP - Porodnice	6,0	32,0	65,0	0,0	46,0	56,0	51,0	60,0	50,0	62,0

Závěr:

- *Pro podání fibrinogenu a FFP v rámci iniciační fáze hemostatické resuscitace u ŽOK máme srovnatelná data.*
- *Z hlediska zásad účelné hemoterapie má podání fibrinogenu přednost před FFP.*
- *V indikacích pro použití plazmy vždy zvažme podání komerčně vyráběné směsné S/D plazmy, která je bezpečnější a má spolehlivější účinnost.*