



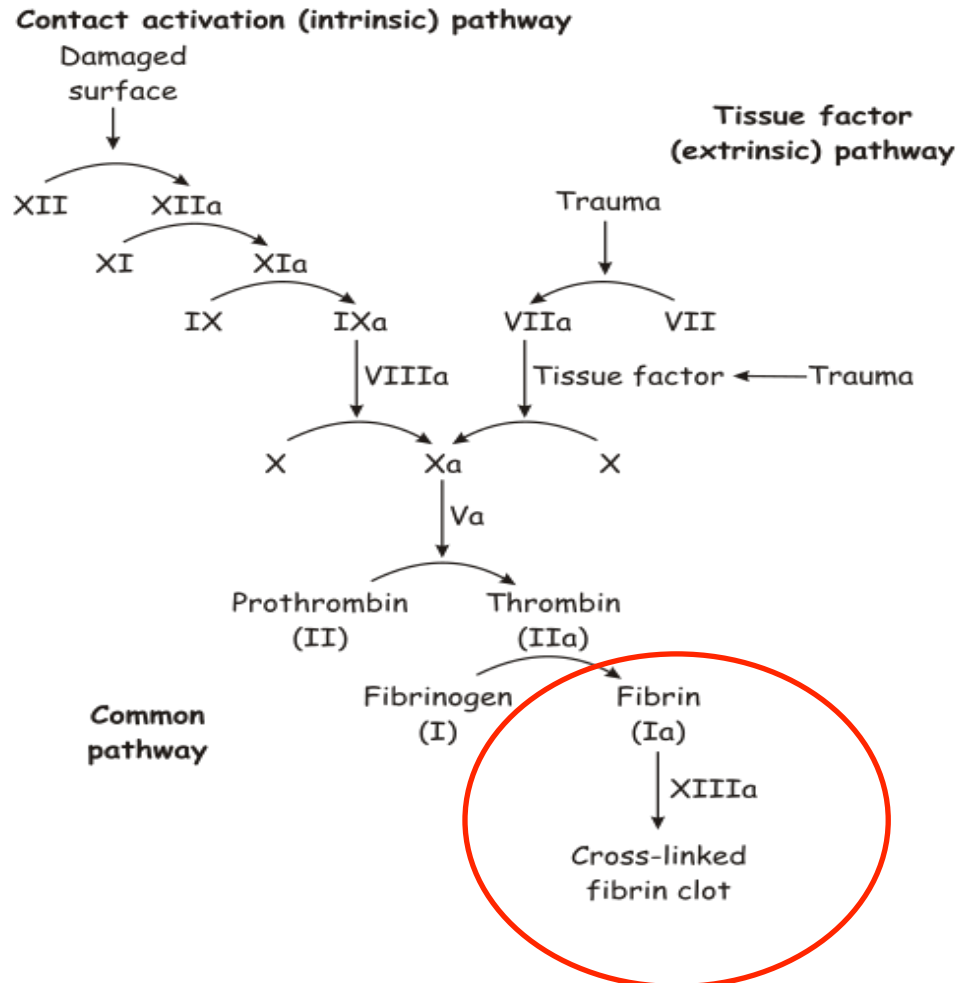
Krajská nemocnice Liberec, a.s.
nemocnice Liberec nemocnice Turnov

Faktor XIII. - Země za zrcadlem

Pavel Sedlák

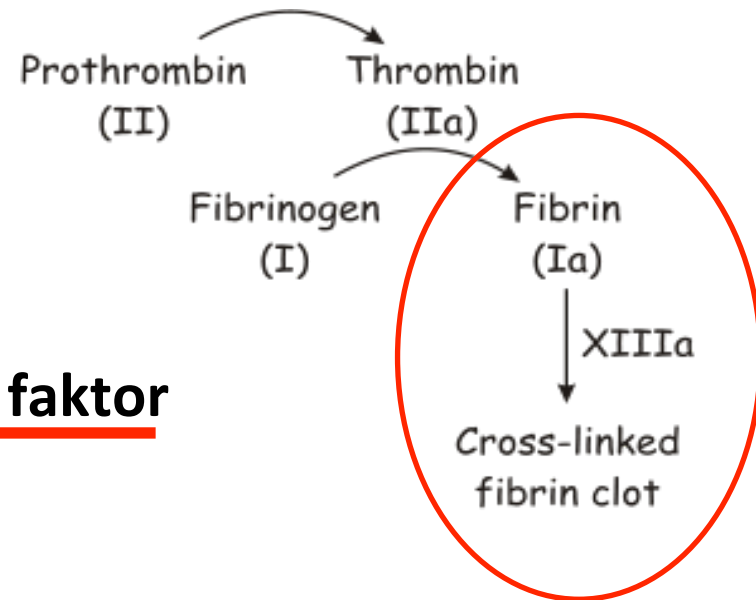
ARO- Krajská nemocnice Liberec

Klasická koagulační kaskáda



Co je vlastně F. XIII

- F. XIII (Laki-Lorandův faktor)
- F. XIII je finální - koagulum stabilizující faktor
- Enzym s poločasem 90-120 hodin
- Po aktivaci Trombinem a ionty Ca^{2+} tvoří kovalentní vazby v zatím křehkém, nestabilním fibrinovém polymeru

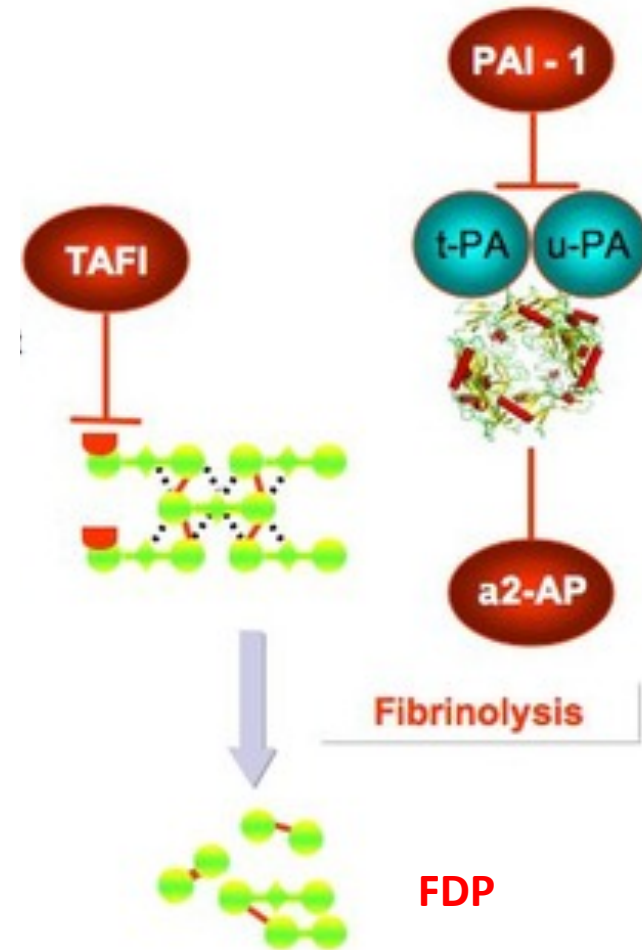


Co je vlastně F. XIII

- Skládá se ze dvou podjednotek A a dvou B
- **Podjednotky A** - produkce v buňkách krvetvorby
(vlastní účinný F. XIII)
- **Podjednotky B** - produkce v játrech (slouží pouze jako nosič)
- Na rozdíl od Fibrinogenu není proteinem akutní fáze –
nedochází k dostatečné up regulaci

Inhibitory Fibrinolýzy

- **TAFI** (Thrombin activated fibrinolysis inh.)
- **PAI-1** - prakticky hlavní inhibitor t-PA
tvořen endotelem, trombocyty
- **Alfa2-Antiplasmin** : inhibuje plasmin
 - inkorporuje F.XIII do koagula
 - tvořen játry



Pacienti s rizikem deficitu F.XIII

- **SIRS/ sepse/ DIC** – F.XIII snížen, substrátem proteolytických enzymů
- **PPH** – snížena hladina F.XIII v posledním trimestru
- **Hepatální insuficience** – snížení tvorby B podjednotek
- **Popáleniny** – zvýšené ztráty popálenou plochou
- **Nádory** – zvláště stromální, dominuje Ca pankreatu, Ca prostaty
- **Pacienti s AI onemocněním** - typicky M.Crohn, Ulc.Collitis

Projevy deficitu F.XIII

- **Deficit nejčastěji získaný, vrozené formy velmi vzácné 1/1-5 000 000**
- **Klinické známky:** - protrahované jinak nevysvětlitelné krvácení
 - instabilita koagula, při absenci fibrinolýzy
 - typicky s odstupem několika hodin
 - velmi snížená hojivost tkání
 - zvýšené jizevení/ deformace jizev
- Spontání krvácivé projevy při aktivitě faktoru XIII < 1%
- **Kritické hladiny aktivity < 30%**
- Nárůst krvácivosti při poklesu aktivity < 50%

ROTEM a deficit F. XIII

In vitro factor XIII supplementation increases clot firmness in Rotation Thromboelastometry (ROTEM).

[*Theusinger OM, et al. Thromb Haemost.*](#) 2010 Aug;104(2):385-91

- In vitro experiment
- Supra-normální hl. aktivity F.XIII - 150 % 300% 600%
- Zvýšení **MCF** v **FIBTEM** a **EXTEM** o 2-7 mm, výrazné snížení **ML**
- Potvrzení fibrinogen dependence

ROTEM a deficit F. XIII

The effect of fibrinogen concentrate and factor XIII on thromboelastometry in 33% diluted blood with albumin, gelatine, hydroxyethyl starch or saline in vitro.

[Schlimp CJ, Redl H, Schöchl H. Blood Transfus. 2013 Oct;11\(4\):510-7.](#)

- In vitro experiment
- 33% diluce - HES, želatinou, albuminem, NaCl
- Po přidání FBG + F. XIII **zvýšení MCF v FIBTEM** ve skupině s Albuminem, želatinou a NaCl. **NE však v sk. s HES**

REVIEW

Open Access

Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy

Herbert Schöchl^{1,2*}, Marc Maegele³, Cristina Solomon¹, Klaus Görlinger⁴ and Wolfgang Voelckel²

Abstract

Severe trauma-related bleeding is associated with high mortality. Standard coagulation tests provide limited information on the underlying coagulation disorder. Whole-blood viscoelastic tests such as rotational thromboelastometry or thrombelastography offer a more comprehensive insight into the coagulation process in trauma. The results are available within minutes and they provide information about the initiation of coagulation, the speed of clot formation, and the quality and stability of the clot. Viscoelastic tests have the potential to guide coagulation therapy according to the actual needs of each patient, reducing the risks of over- or under-transfusion. The concept of early, individualized and goal-directed therapy is explored in this review and the AUYA Trauma Hospital algorithm for managing trauma-induced coagulopathy is presented.

Keywords: ROTEM, TEG, trauma, goal-directed coagulation therapy

Introduction

Major brain injury and uncontrolled blood loss remain the primary causes of early trauma-related mortality [1-3]. One-quarter to one-third of trauma patients exhibit trauma-induced coagulopathy (TIC) [4,5], which is associated with increased rates of massive transfusion (MT) and multiple organ failure (MOF), prolonged intensive care unit and hospital stays, and a four-fold increase in mortality [4]. Most patients with coagulopathy also have uncontrolled bleeding, and early diagnosis of the underlying coagulation disorder is paramount for effective treatment.

One major challenge in treating severely bleeding trauma patients is to determine whether the blood loss is attributable to surgical causes or coagulopathy. If the patient is coagulopathic, it is paramount to characterize the cause of the coagulopathy and whether thrombin generation is impaired or clot quality or stability is diminished. Recent data suggest that whole-blood viscoelastic tests, such as thromboelastometry (ROTEM[®], Tem International GmbH, Munich, Germany) or thrombelastography (TEG[®], Haemonetics Corp., Braintree, MA, USA) portray trauma induced coagulopathy (TIC)

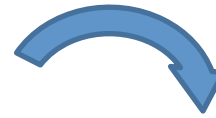
more accurately and substantially faster than standard coagulation tests [6-8]. There is increasing evidence that these coagulation monitoring devices are helpful in guiding coagulation therapy for heavily bleeding trauma patients according to their actual needs [9].

The intention of this review is to examine the concept of individualized, early, goal-directed therapy for TIC, using viscoelastic tests and targeted coagulation therapy. In addition, the AUYA Trauma Hospital algorithm for managing TIC is presented.

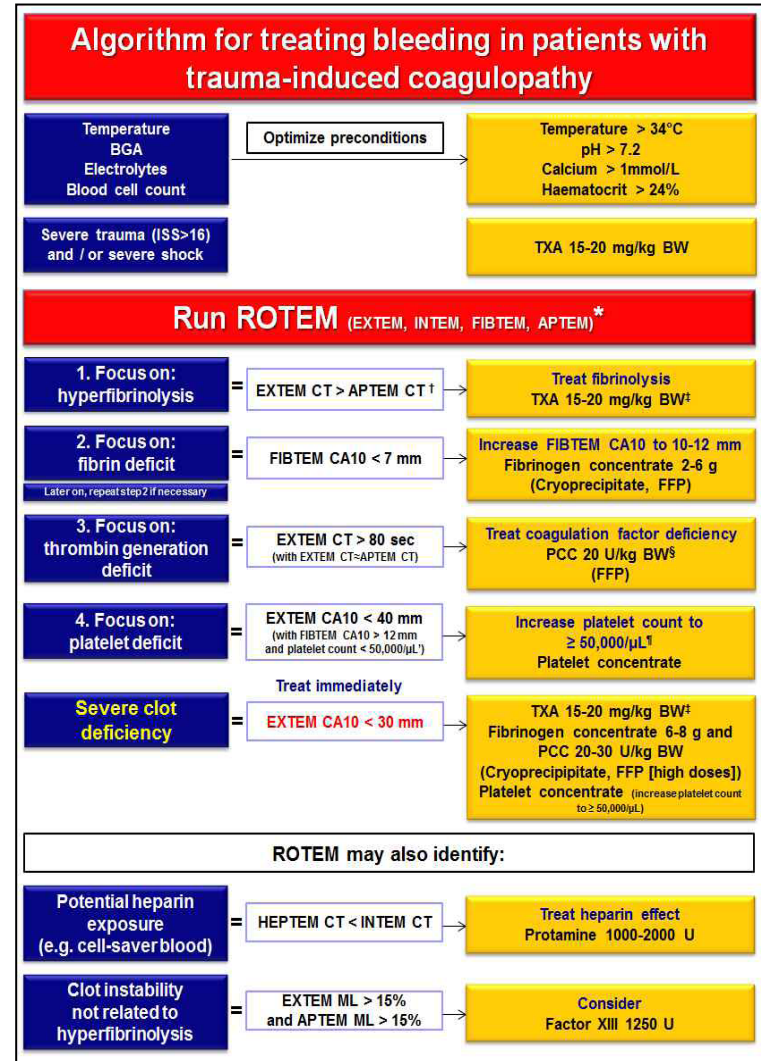
Value of standard coagulation tests

Fast, reliable diagnosis and characterization of TIC is important. Standard coagulation tests (e.g. prothrombin time [PT], international normalized ratio [INR], prothrombin time index [PTI] and activated partial thromboplastin time [aPTT]) fail to accurately describe the complex nature of TIC for several reasons [4,5]. In vivo coagulation occurs primarily on the surface of platelets and tissue factor-bearing cells [10], and red blood cells (RBCs) also play a significant role in haemostasis [11]. Standard coagulation tests are performed using plasma in the absence of blood cells (these are removed by centrifugation). Also, these tests are stopped upon formation of the first fibrin strands, when only ~5% of the total thrombin has been generated [12]. Moreover, these tests do not assess the quality/the strength of the clot.

* Correspondence: Herbert.schochl@auva.at
¹Ludwig Boltzmann Institute of Experimental and Clinical Traumatology, Vienna, Austria
 Full list of author information is available at the end of the article

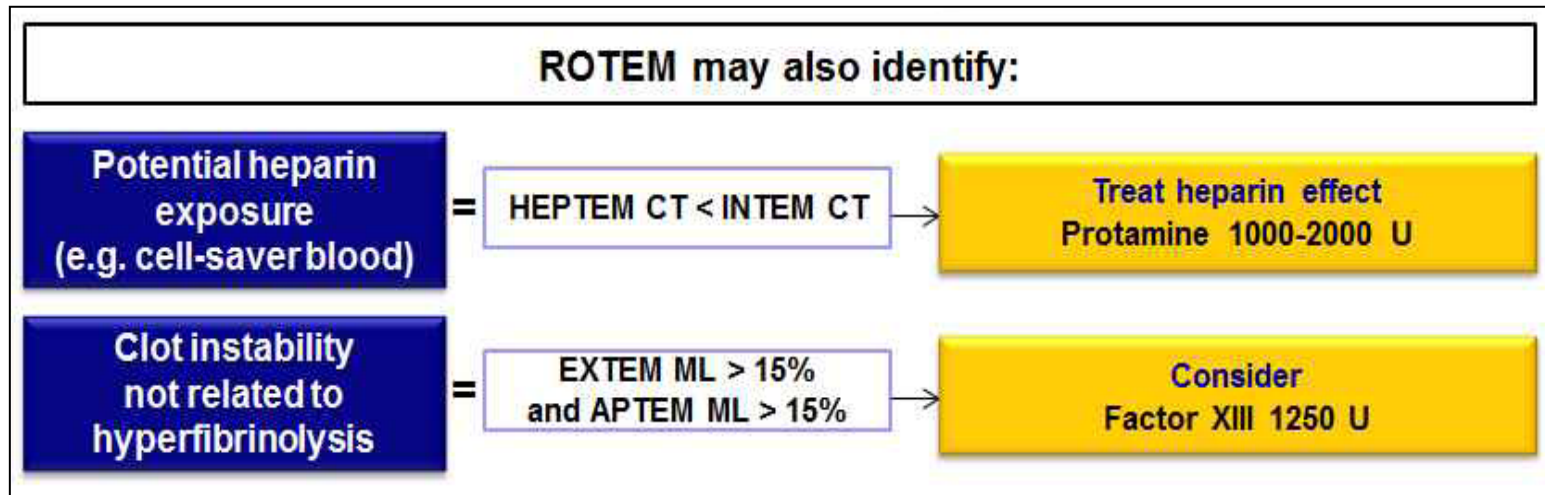


AUYA PROTOKOL

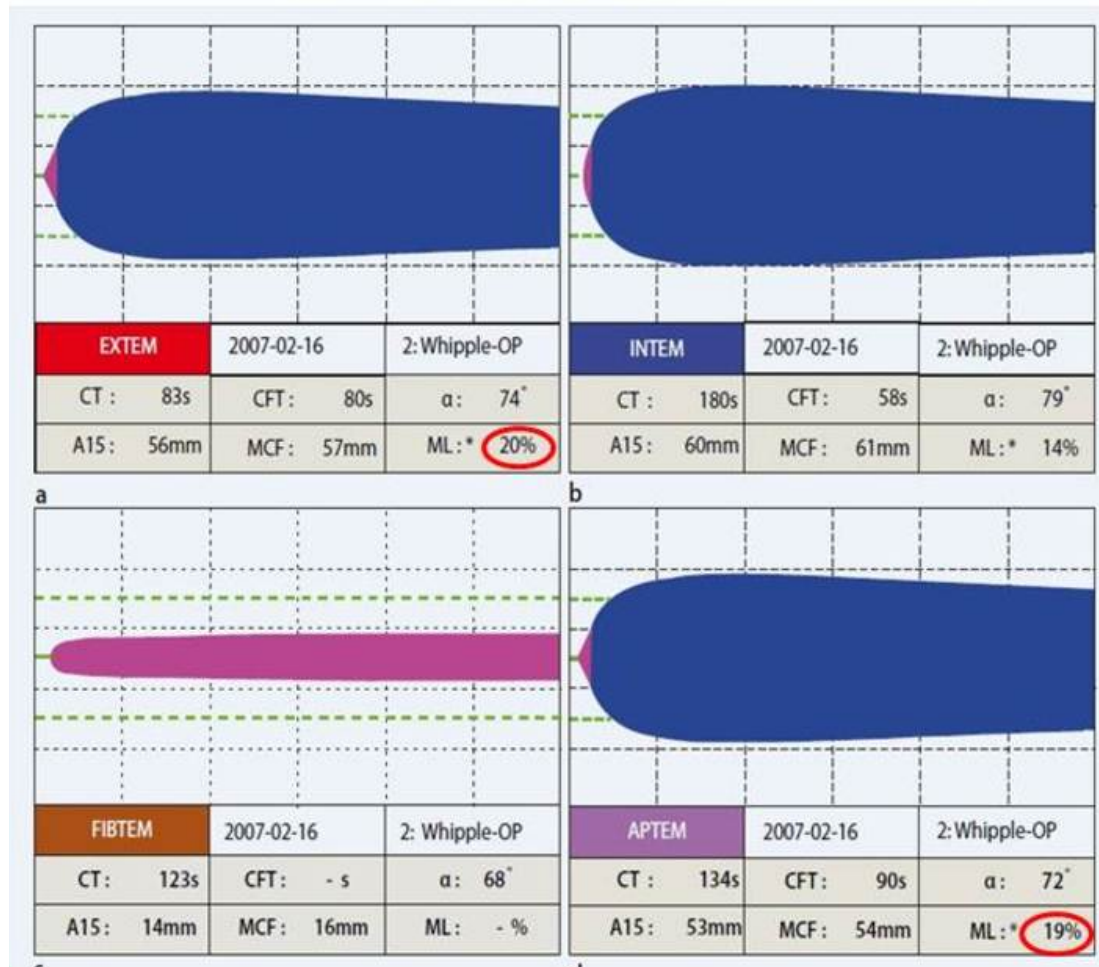


ROTEM a deficit F. XIII

- AUVA Protokol r. 2013
- Nestabilita koagula nevysvětlitelná hyperfibrinolýzou

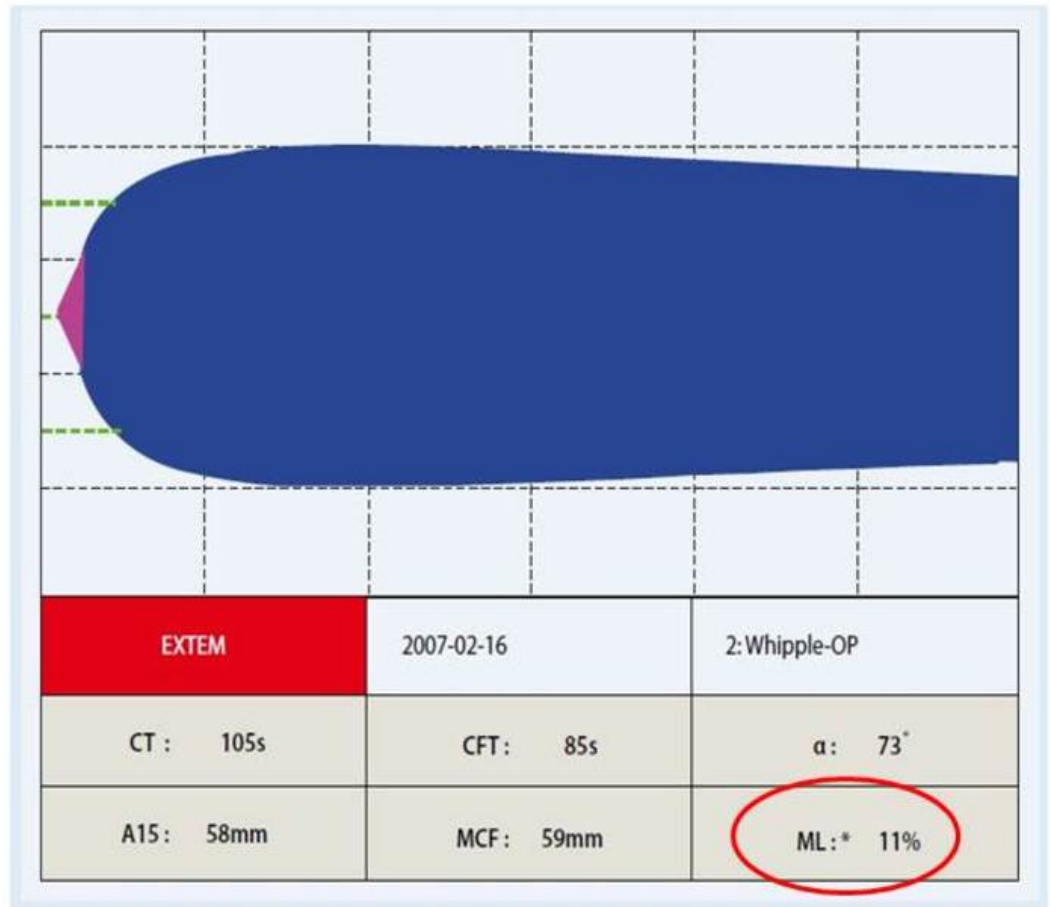


Fibrinolýza nebo F.XIII deficit ?



Po přidání F.XIII

- Norma ML 60 < 15%
- Nespolehlivé
- Pravděpodobně pouze při velmi nízkých hladinách F XIII



Odborná doporučení

- In cases of bleeding and low factor XIII activity (e.g. <30%) we suggest administration of factor XIII concentrate (30 IU kg⁻¹).

2C

- Cíl udržovat hladinu aktivity F. XIII > 60%

Kdy stanovit hl. F. XIII

- Nezbytné stanovení hl. aktivity F.XIII - 24/7
- Trigger ?
- **Naše SOP - doporučeno stanovit hl. F.XIII při krevní ztrátě vyžadující podání 6-8 erymass**
- Nespoléháme na zn. na ROTEM

Substituce deficitu F. XIII

- Substituce vhodná až na základě hladin
- Čerstvě zmražená plazma - koncentrace F.XIII může kolísat
- Octaplas LG - koncentrace F. XIII 0,65-1,65 UI/ml
- Kryoprecipitát – obvykle + 20-30% aktivity F. XIII na TU
- Fibrogammin – čistý F. XIII 62,5 UI/ ml

F. XIII. - Fibrogammin

- Dávkování: 30 UI/kg u akutního krvácení
- Výhodou je možnost okamžité aplikace
- Přesné a účinné dávkování F. XIII
- V ČR není registrován – zvláštní dovoz



Závěr

- Pozor na deficit F.XIII u definovaných populací pacientů
- **Zvaž deficit F. XIII u protražovaných krvácení a špatného hojení ran**
- Vhodné měřit hladiny – nízká cena vyšetření, ale problém analyzátor
- Některé algoritmy neobsahují F. XIII „plasma free“
- **U akutního krvácení udržuj hladinu F.XIII > 60 % aktivity**
- Bez fibrinogenu to nefunguje

Děkuji

A přeji vždy silně účinný F. XIV

pavel.sedlak@nemlib.cz



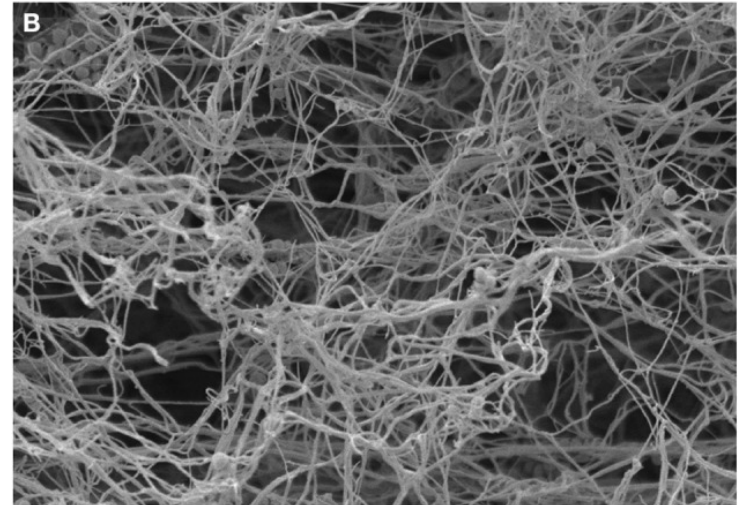
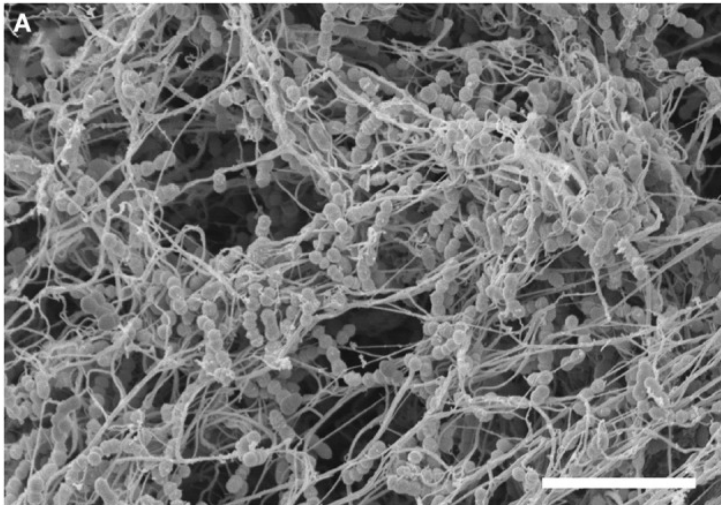
FXIII. – jeho role u infektu

The role of coagulation/fibrinolysis during *Streptococcus pyogenes* infection

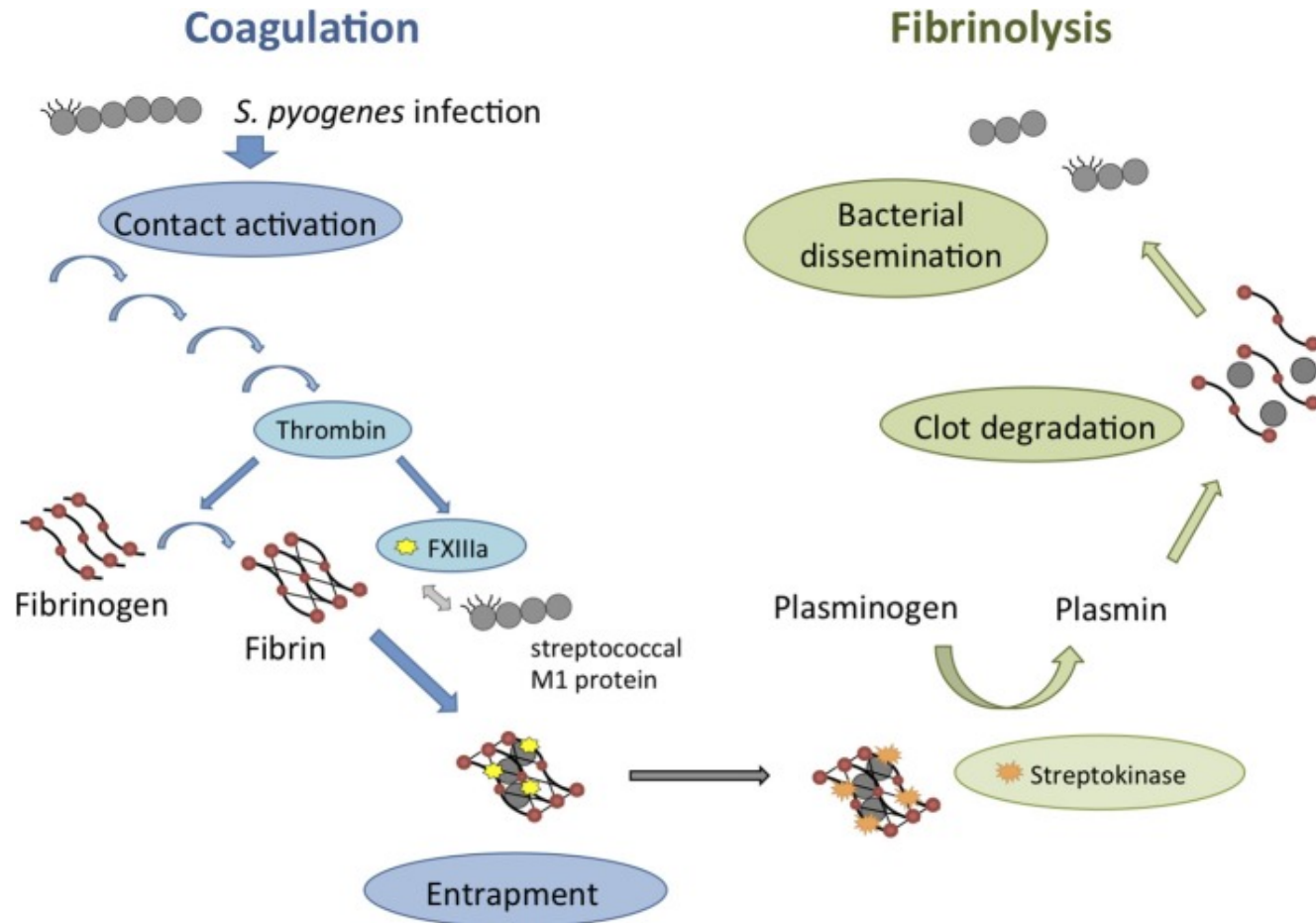
[Torsten G. Loof, Ch.Deicke, E.Medina, Front Cell Infect Microbiol. 2014; 4: 128.](#)

A) Koagulum s normálním obsahem F.XIII s navázaným *S.pyogenes*

B) Koagulum plasmy s deficitem F.XIII (snížena vazba *S.pyogenes* - bacteriemie)



FXIII. – jeho role u infektu



FXIII. – hojení ran



Bundesärztekammer
(German Medical Association)

**Cross-Sectional Guidelines for
Therapy with Blood Components
and Plasma Derivatives**

Published by: Executive Committee of the German Medical
Association on the recommendation of the Scientific Advisory Board

4th revised and
updated edition
2014

- Více podrobné než ESA
- Revize 2014
- I Angl. verze
- www.bundesaerztekammer.de

FXIII. – hojení ran

- **Guidelines BAK**

Doporučují udržovat hl. F.XIII > 50 % před chirurgickou intervencí a do ukončení procesu raného hojení.