



VFN PRAHA

# **Co dělat, když pacient po pumpě pořád "teče"...**

**Petr Kopecký  
19.9.2024**



# Kardiochirurgie a krvácení

Celosvětově:

- 30% pacientů vyžaduje krevní transfuze
- 10% se závažným krvácením
- 4-6% reoperací pro krvácení

VFN Praha:

- 2,3% revizí pro krvácení 😊

Ale i u nás to umíme...

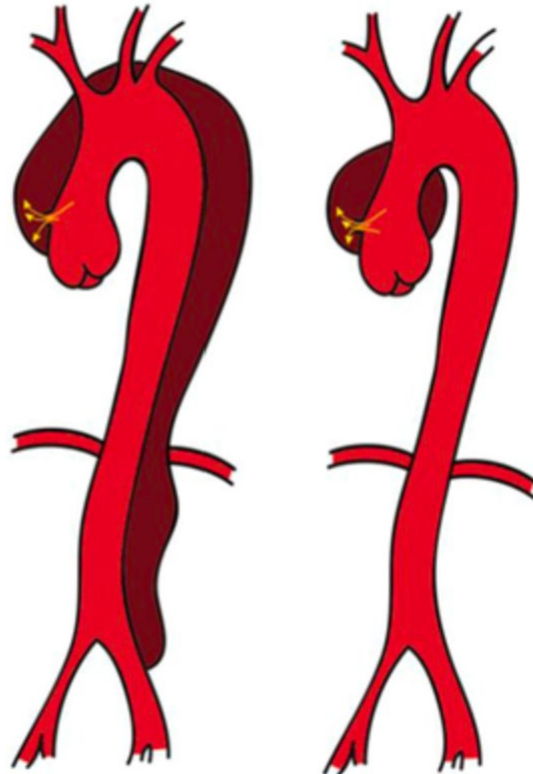
<b>ABR - krev</b>	
Hemoglobin	14
pH	7,275
pCO2	3,35
HCO3 aktuální	11,3
HCO3 standardní	12,6
Base excess aktuální	-14,5
pO2	36,2
O2 saturovaný	98,9
CO2 celkový	11,9
Podíl O2	21,0
Typ krve	Arterial
Akt. tělesná teplota	37,0
pH korig.na těl.tep.	7,275
pCO2 korig.těl.tep.	3,35
pO2 korig.na těl.tep	36,2
<b>ABR přepočty</b>	
pO2	36,2
<b>Plná krev</b>	
Laktát	16,00
Sodík	139 ^
Draslík	5,9
Chloridy	100
Vápník ionizovaný	0,70



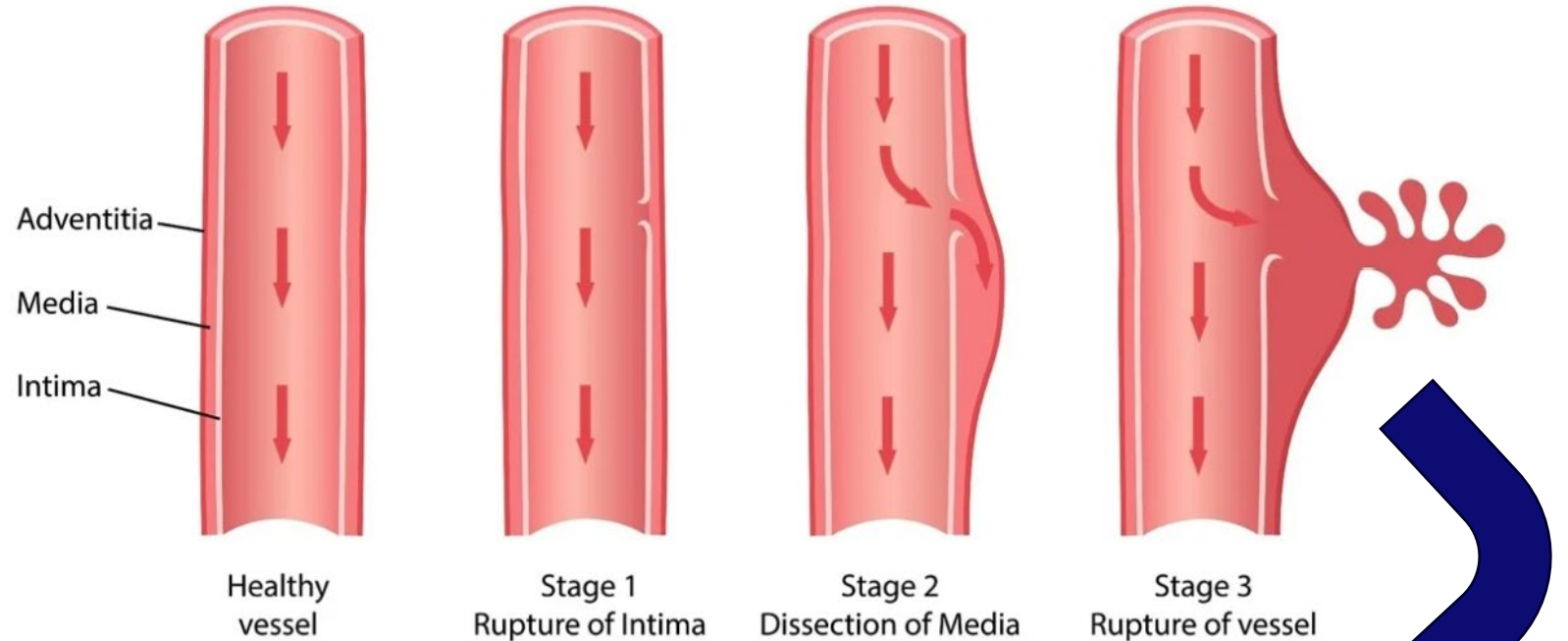
# Krvácející pacient na kardiologii

Stanford type A

DeBakey type I type II



## Stages of Aortic Dissection



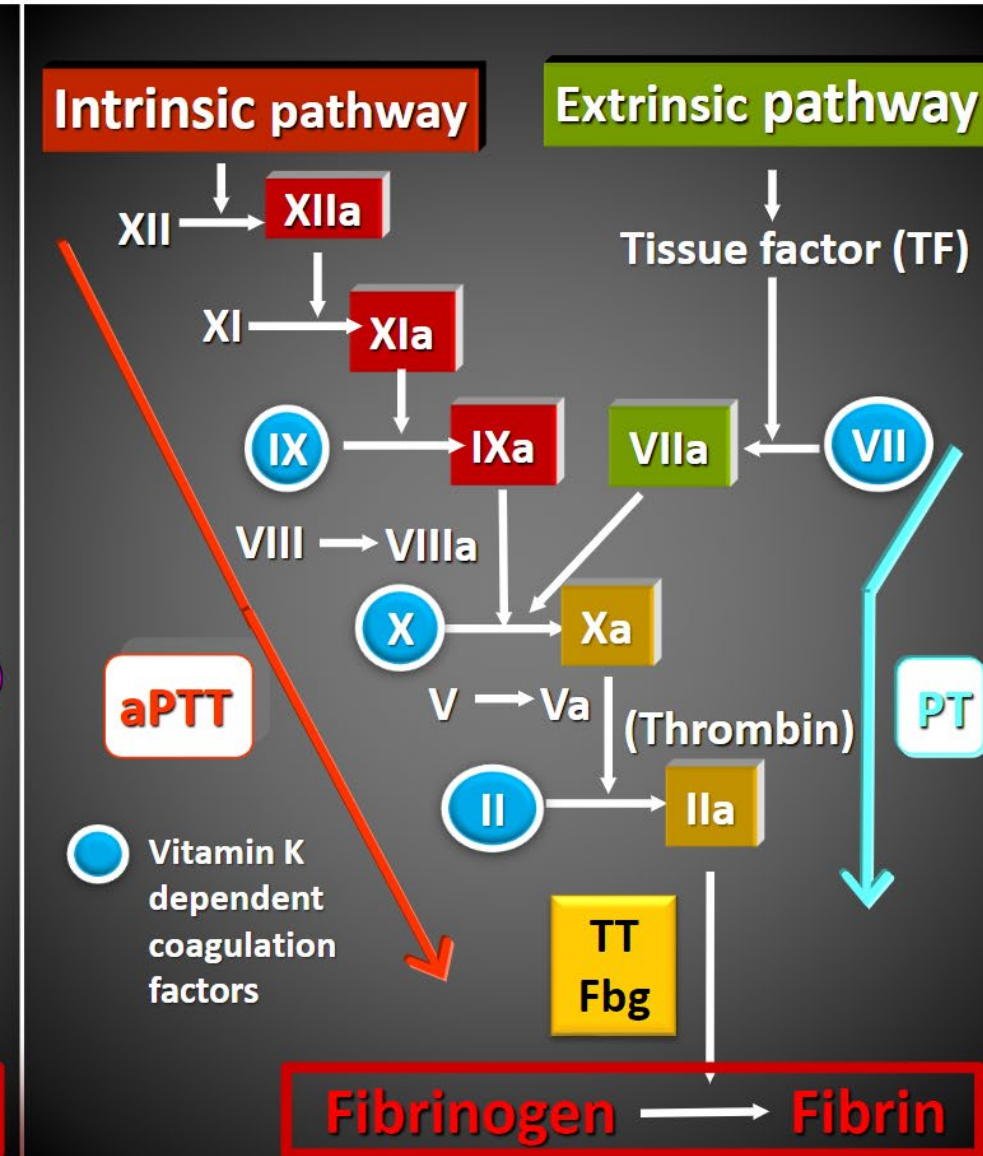
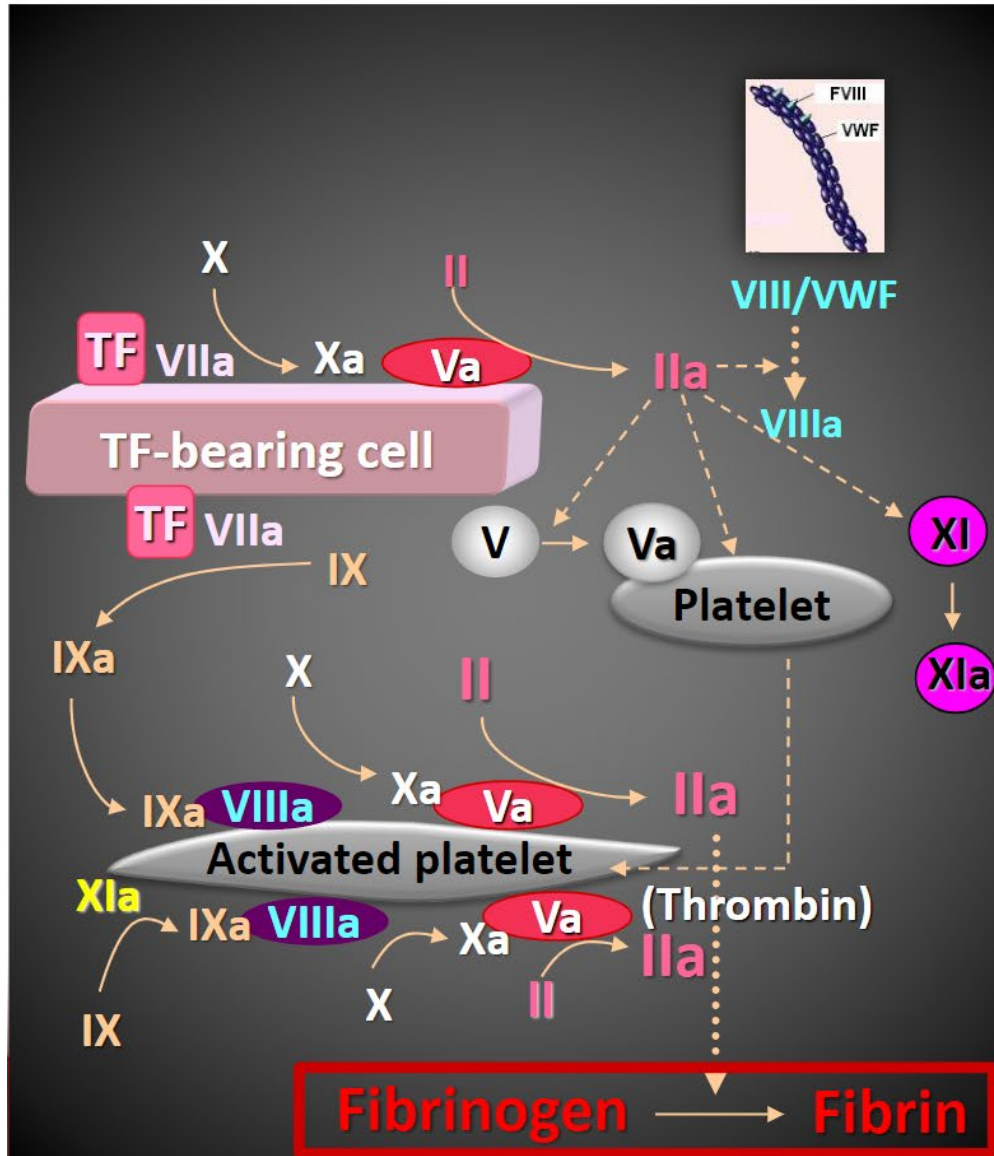
Konsumpční koagulopatie  
Deplece f. II, V, VII, X, XII, elevace FDP  
Trombocytopenie i trombocytopatie



# Pacient po pumpě teče

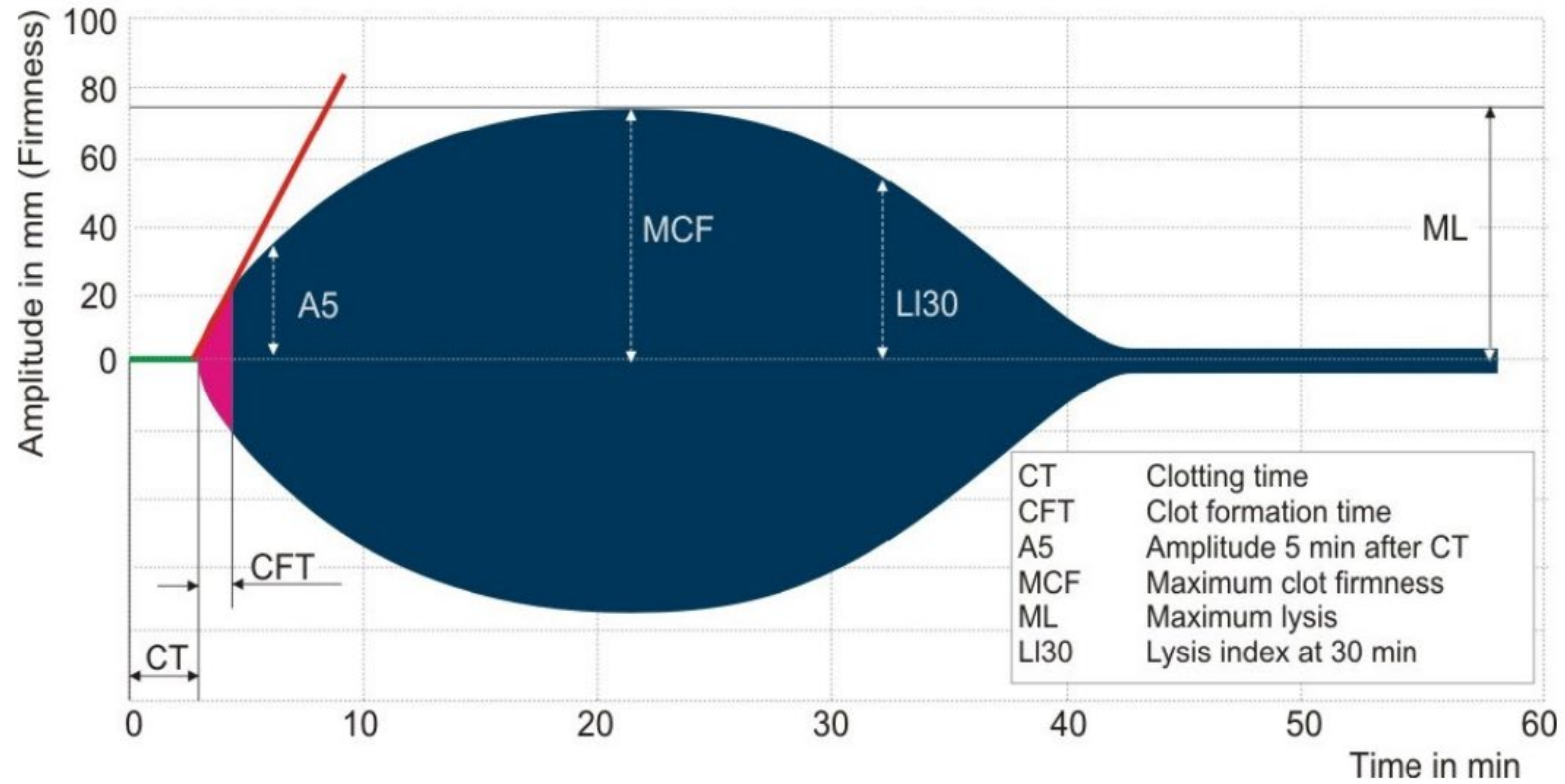
- Co dám? – VŠECHNO CO MÁM
- Proč? – UŽ TO CHCI MÍT ZA SEBOU 😊

# Koagulace in vivo vs. in vitro



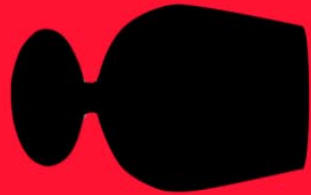


# ROTEM - křivka

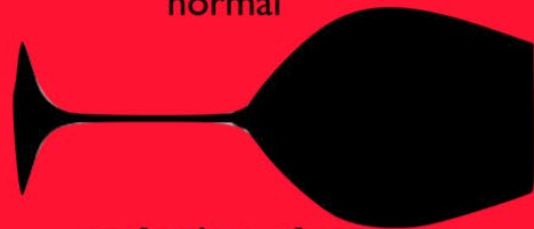




# Pro milovníky vína



**brandy snifter**  
normal



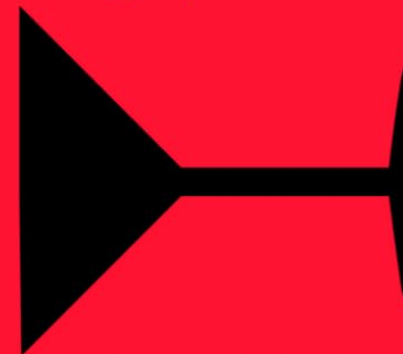
**red wine glass**  
factor deficiency  
↑ R, ↑ K,  
give FFP



**champagne flute**  
fibrinogen deficiency  
↑ R, ↑ K, ↓ MA, ↓  $\alpha$  angle  
give cryoprecipitate



**test tube**  
thrombocytopenia/thrombocytopathy  
↓ mA, normal R, ↑ K  
give platelets



**inverted martini glass**  
fibrinolysis  
↑ Ly30, continuous ↓ MA  
give TXA

\*bases of glasses not actually part of TEG  
@FOAMpodcast



# ROTEM má svoje limity

## ROTEM

STRENGTH	LIMITATIONS
Analyze all 3 phases of coagulation	Preoperative ROTEM results are poor predictors of postoperative bleeding.
Provide a rapid assessment of the overall coagulation status of the patient	Cannot reflect the contribution of endothelium to coagulation – <b>disorders of primary haemostasis (VWD) cannot be determined</b>
To be of benefit in detecting a hypercoagulable state in postoperative patients	Tracings <b>insensitive</b> to <b>ASPIRIN</b> and <b>CLOPIDOGREL</b>
ROTEM-based transfusion algorithms reduce rates of transfusion of blood components and reduce rates of surgical re-exploration	Not reflect the effects of hypothermia as the measurement is undertaken at 37 °C.
INTEM cartridges – very sensitive to residual heparin (0.005 IU/mL), may be useful in detection of inadequate heparin reversal or heparin rebound	Not yet standardized: sample collection and processing (native or citrated, time delay), activators used and other modifications, difficult to compare results between institutions. Concerns about adequate maintenance, quality control, and supervision of personnel running the tests





# Stavební kameny terapie koagulační poruchy



- Fibrinogen
- Prothrombin Complex Concentrate
- Kyselina tranexamová
- Krevní deriváty (ERY, FFP/SD plazma, trombocyty)
- Homeostáza vnitřního prostředí (pH, teplota, calcium)



V PŘÍPADĚ MASIVNÍHO KRVÁCENÍ POTŘEBUJEME VŠE

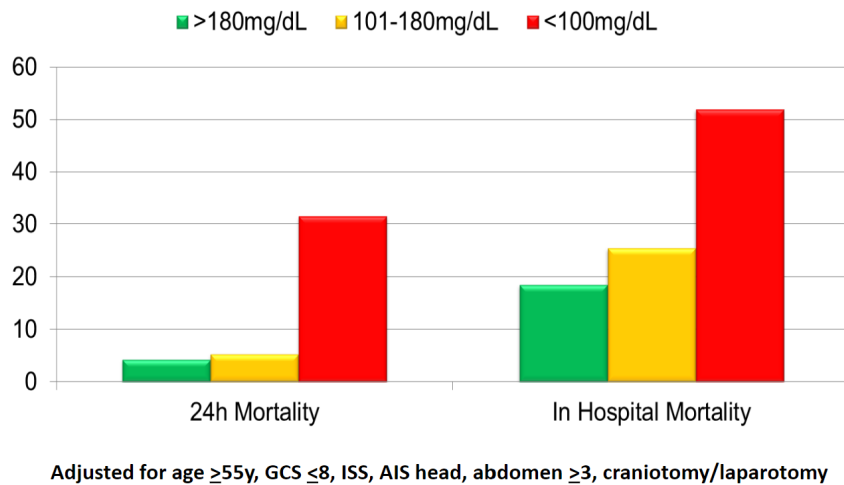
- Goal Directed Therapy podle VET co nejdříve!





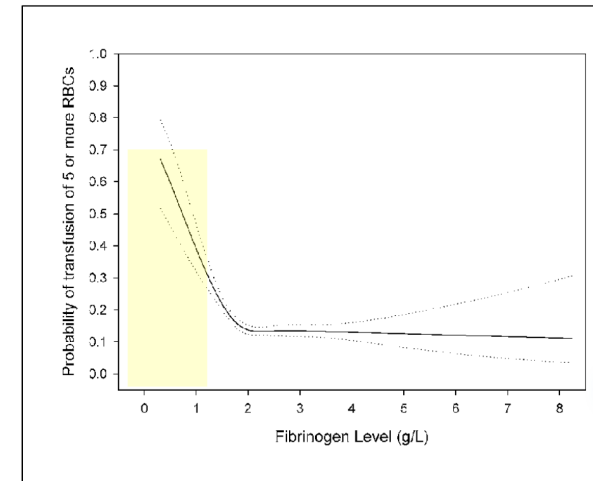
# Fibrinogen

- Role v primární i sekundární hemostáze
- Kriticky nízká hladina dříve než ostatní koagulační faktory
- Deficit považován za hlavní příčinu koagulopatie



Inaba et al. J Am Coll Surg, 2013;216:290-297

- **Observational study n=4606**
- Correlation Post-CABG Fibrinogen and RBC transfusion
- Category „low Fib.“ (< 2g/l): N=1918
  - 363 (18.9%) > 5 RBCs
- Category „high Fib.“ (> 2g/l): N=2688
  - 164 (13.5%) > 5 RBCs



Karkouti et al, Anesth Analg. 2013;117:14-



# Hypofibrinogenémie a kardiochirurgie

Parameters	Univariate	Multivariate	OR (95% CI)
	<i>p</i> value	<i>p</i> value	
Preoperative SFL	< 0.001	< 0.001	0.98 (0.98–0.99)
Body weight	0.83		
Emergency operation	0.018	0.75	
Re-do	< 0.001	0.017	1.73 (1.10–2.72)
Aortic surgery	< 0.001	0.38	
Left lateral incision	< 0.001	0.31	
Aortic dissection	< 0.001	0.25	
TAAA	0.004	0.12	
Lowest core temperature	< 0.001	0.27	
Perfusion time	< 0.001	< 0.001	1.004 (1.002–1.007)

OR odds ratio, CI confidence interval, SFL serum fibrinogen level, TAAA thoracoabdominal aortic aneurysm

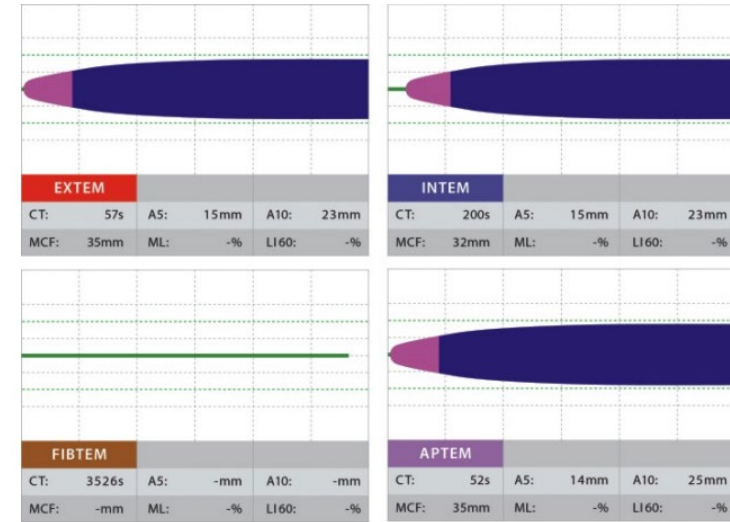
Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Apr;68(4):335-341. doi: 10.1007/s11748-019-01201-8. Epub 2019 Sep 17.

## The incidence and risk factors of hypofibrinogenemia in cardiovascular surgery

Toshihiko Nishi<sup>1</sup>, Masato Mutsuga<sup>2</sup>, Toshiaki Akita<sup>2</sup>, Yuji Narita<sup>2</sup>, Kazuro Fujimoto<sup>2</sup>, Yoshiyuki Tokuda<sup>2</sup>, Sachie Terazawa<sup>2</sup>, Hideki Ito<sup>2</sup>, Kimitoshi Nishiwaki<sup>3</sup>, Akihiko Usui<sup>2</sup>

# Fibrinogen – možnosti substituce

- FFP (fresh frozen plasma)
- Směsná plazma
- Kryoprecipitát
- Koncentrát fibrinogenu



Cryoprecipitate  
~ 15 g/L



Fibrinogen concentrate  
20 - 30 g/L



Fresh frozen plasma/ Freeze dried plasma  
~ 2.0 - 2.5 g/L

	Fibrinogen concentrate	Cryo-precipitate	SD Plasma	Fresh frozen plasma
<b>Constituents</b>	Concentrated fibrinogen	Contains factors VIII, XIII, VWF, fibrinogen	Standardized content of all clotting factors	all clotting factors and other proteins in changing concentrations
<b>Pathogen transmission and safety</b>	<u>Viral inactivation</u> , minimal risk of pathogen transmission	Potential risk of pathogen transmission, Thrombosis risk	<u>Pathogen inactivated</u> , no known cases of TRALI, maximized safety	risk of pathogen transmission, TRALI/TACO, Allergic reactions
<b>Dosing</b>	<u>Well defined quantity</u> of fibrinogen	<b>Variable</b> fibrinogen levels	<b>Standardized high</b> level of Fibrinogen	<b>Variable</b> fibrinogen level (1-3g/l)
<b>Volume</b>	<u>Low</u>	medium	High	High – Very high
<b>Preparation</b>	<u>Minimal delay</u>	Pooling and thawing required	Thawing required	Thawing required
<b>Cross matching</b>	<u>None required</u>	Centre dependent	AB compatibility	AB compatibility



# Fibrinogen - EBM

**EJA**

*Eur J Anaesthesiol* 2023; **40**:226–304

## GUIDELINES

### Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

*Second update 2022*

Sibylle Kietzbl, Aamer Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Giedrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Anne Godier, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lancé, Juan V. Llau, Jens Meier, Zsolt Molnar, Lidia Mora, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Ecaterina Scarlatescu, Christoph Schlimp, Anne J. Wikkelsø and Kai Zacharowski

We recommend treatment with fibrinogen concentrate or cryoprecipitate, if bleeding is accompanied by hypofibrinogenaemia (viscoelastic signs of a functional fibrinogen deficit or a plasma Clauss fibrinogen level  $\leq 1.5 \text{ g l}^{-1}$ ). 1B

## GUIDELINES

Open Access



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

Rolf Rossaint<sup>1\*</sup>, Arash Afshari<sup>2</sup>, Bertil Bouillon<sup>3</sup>, Vladimir Cerny<sup>4,5</sup>, Diana Cimpoesu<sup>6</sup>, Nicola Curry<sup>7,8</sup>, Jacques Duranteau<sup>9</sup>, Daniela Filipescu<sup>10</sup>, Oliver Grottke<sup>1</sup>, Lars Grønlykke<sup>11</sup>, Anatole Harrois<sup>9</sup>, Beverley J. Hunt<sup>12</sup>, Alexander Kaserer<sup>13</sup>, Radko Komadina<sup>14</sup>, Mikkel Herold Madsen<sup>2</sup>, Marc Maegele<sup>15</sup>, Lidia Mora<sup>16</sup>, Louis Riddez<sup>17</sup>, Carolina S. Romero<sup>18</sup>, Charles-Marc Samama<sup>19</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>20</sup>, Sebastian Wiberg<sup>11</sup> and Donat R. Spahn<sup>13</sup>

We recommend treatment with **fibrinogen concentrate** or cryoprecipitate if major bleeding is accompanied by **hypofibrinogenaemia (viscoelastic signs of a functional fibrinogen deficit or a plasma Clauss fibrinogen level  $\leq 1.5 \text{ g/L}$ )**. (Grade 1C)\*

We suggest an **initial fibrinogen supplementation of 3–4 g**. This is equivalent to 15–20 single donor units of cryoprecipitate or 3–4 g fibrinogen concentrate. **Repeat doses should be guided by VEM and laboratory assessment of fibrinogen levels**. (Grade 2C)



# Fibrinogen vs. FFP - EBM

GUIDELINES

Open Access

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

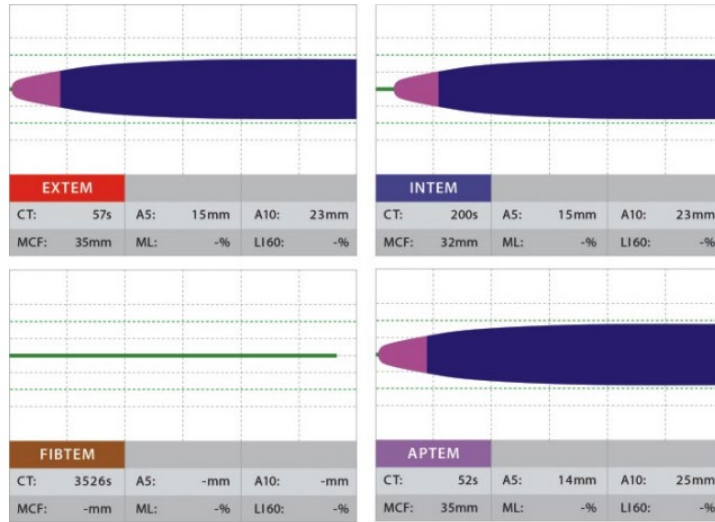


Rolf Rossaint<sup>1\*</sup>, Arash Afshari<sup>2</sup>, Bertil Bouillon<sup>3</sup>, Vladimir Cerny<sup>4,5</sup>, Diana Cimpoesu<sup>6</sup>, Nicola Curry<sup>7,8</sup>, Jacques Duranteau<sup>9</sup>, Daniela Filipescu<sup>10</sup>, Oliver Grottke<sup>1</sup>, Lars Grønlykke<sup>11</sup>, Anatole Harrois<sup>9</sup>, Beverley J. Hunt<sup>12</sup>, Alexander Kaserer<sup>13</sup>, Radko Komadina<sup>14</sup>, Mikkel Herold Madsen<sup>2</sup>, Marc Maegele<sup>15</sup>, Lidia Mora<sup>16</sup>, Louis Riddez<sup>17</sup>, Carolina S. Romero<sup>18</sup>, Charles-Marc Samama<sup>19</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>20</sup>, Sebastian Wiberg<sup>11</sup> and Donat R. Spahn<sup>13</sup>

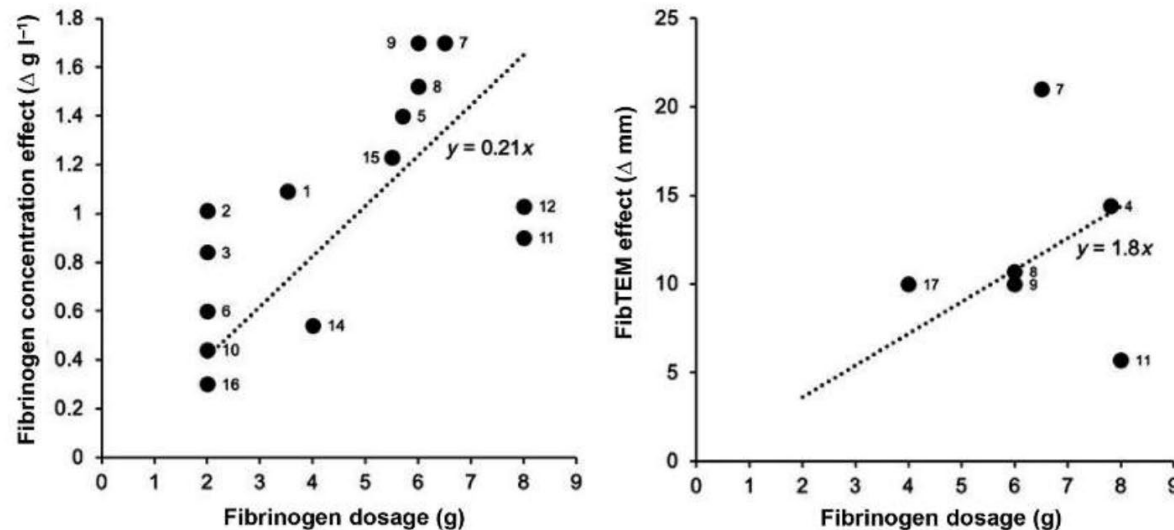
We recommend that the use of **FFP be avoided** for the correction of **hypofibrinogenaemia** if **fibrinogen concentrate** and/or cryoprecipitate are available. (Grade 1C)



# Fibrinogen – kolik a kdy?



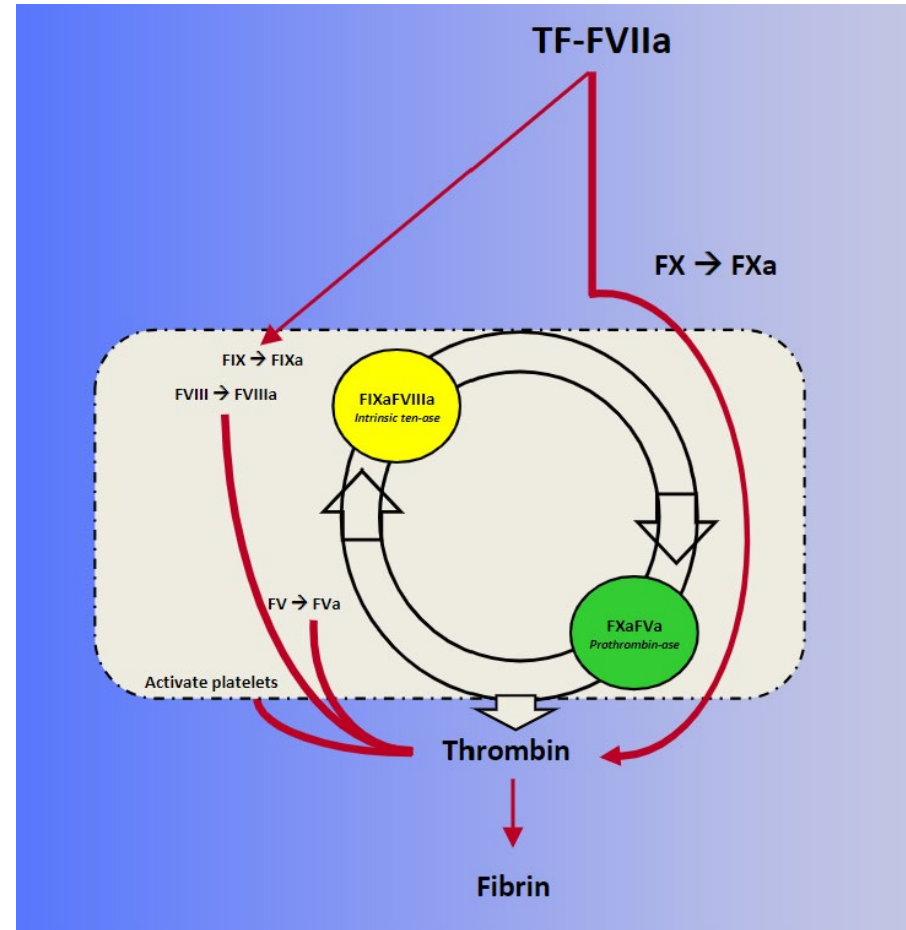
- FIBTEM A10 0-3mm 6g
- FIBTEM A10 4-6mm 3-4g
- Cíl A10 > 9mm, MCF > 40mm



**Figure 2** The effect of fibrinogen concentrate on the fibrinogen level in cardiac surgery patients. The left panel shows the effect on Clauss fibrinogen assay, right panel shows the effect on the fibrin-based thromboelastometry assay. The numbers represent the individual studies found in Data S1 (Studies evaluating the effect of fibrinogen concentrate on the plasma fibrinogen level).



# 4F-Prothrombin Complex Concentrate







# Kardiochirurgie – 4F-PCC

Outcomes	Matched FP group (n=117) (%)	Matched PCC group (n=117) (%)	P-value	Relative risk
<b>Primary transfusion outcomes</b>				
Avoidance of perioperative red cell transfusions	13 (11.1)	27 (23.1)	0.01	2.4 (1.2–4.8)
Massive transfusion (10 or more perioperative red cell transfusions)	28 (23.9)	18 (15.4)	0.05	0.58 (0.33–1.0)
Refractory bleeding (perioperative rFVIIa used)	22 (18.8)	12 (10.3)	0.06	0.49 (0.24–1.03)
<b>Other transfusion outcomes</b>				
Surgical re-exploration	30 (25.6)	27 (23.1)	0.65	1.14 (0.65–2.05)
Avoidance of perioperative platelet transfusions	13 (11.1)	18 (15.4)	0.35	1.42 (0.68–2.97)
Avoidance of perioperative fibrinogen replenishment	59 (50.4)	55 (47.0)	0.58	0.86 (0.50–1.48)
<b>Clinical outcomes</b>				
Acute kidney injury (excluding seven patients on renal replacement therapy before surgery; three in FP and four in PCC groups)				
Class 0	75 (65.8)	67 (59.3)	0.44*	0.82 (0.49–1.36)*
Class I	25 (21.9)	31 (27.4)		
Class II	4 (3.5)	3 (2.6)		
Class III	10 (8.8)	12 (10.6)		
Death (in-hospital)	15 (12.8)	15 (12.8)	1.0	1.0 (0.44–2.31)
Stroke (in-hospital)	8 (6.8)	7 (6.0)	0.78	1.17 (0.39–3.47)
Deep vein thrombosis or pulmonary embolism (in-hospital)	1 (0.8)	1 (0.8)	1.0	1.0 (0.06–15.99)



# Kardiochirurgie – 4F-PCC

	4F-PCC Group (N=54)	FP Group (N=47)	P-value
Further hemostatic therapy needed (to 4 hrs)	11 (20%)	15 (32%)	0.25
Severe / Massive hemorrhage	11 (21%)	18 (38%)	0.08
<b>24-hr chest tube drainage (median; IQR)</b>	<b>450 (370-630)</b>	<b>700 (470-950)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>24-hr allogeneic blood component transfusions</b>			
<b>RBC + Platelet + FP (including IMP)</b>	<b>8.7 (7.2-10.5)</b>	<b>14.8 (12.3-17.9)</b>	<b>&lt;0.001</b>
PCC:FP Ratio (95% CI)			0.58 (0.45-0.77)
RBC + Platelet + FP (excluding IMP)	8.6 (7.0-10.6)	10.8 (8.6-13.4)	0.15
PCC:FP Ratio (95% CI)			0.80 (0.59-1.08)
RBC	2.2 (1.7-2.9)	3.2 (2.5-4.2)	0.05
Platelet	6.2 (5.1-7.6)	7.2 (5.9-8.9)	0.3
FP	0.3 (0.2-0.4)	4.4 (3.6-5.3)	<0.001



# 4F-PCC

## EJA

*Eur J Anaesthesiol* 2023; 40:226–304

### GUIDELINES

#### Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

*Second update 2022*

Sibylle Kietzbl, Amer Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Giedrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Anne Godier, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lancé, Juan V. Llau, Jens Meier, Zsolt Molnar, Lidia Mora, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Ecaterina Scarlatescu, Christoph Schlimp, Anne J. Wikkelse and Kai Zacharowski

We recommend treatment with PCC if available instead of FFP if bleeding is accompanied by signs of coagulation factor deficiency (viscoelastic signs of a functional coagulation factor deficiency or a high PT ratio). 1B

### GUIDELINES

Open Access



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

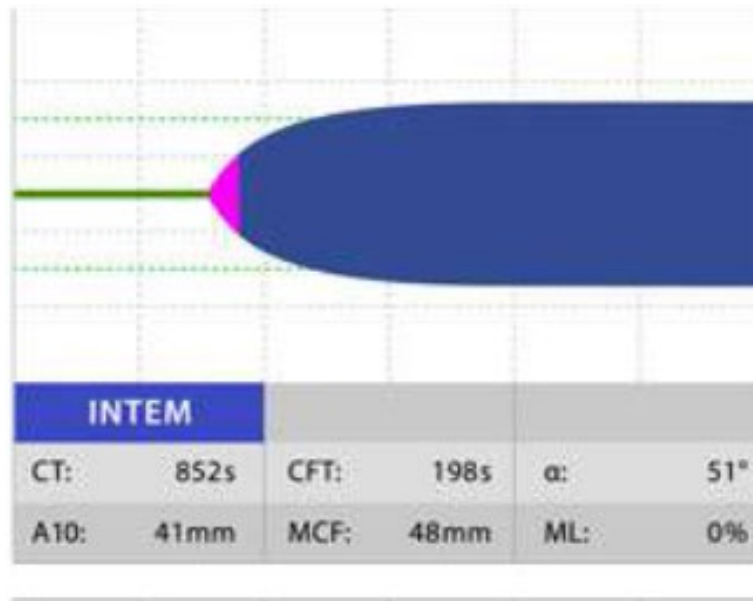
Rolf Rossaint<sup>1\*</sup>, Arash Afshari<sup>2</sup>, Bertil Bouillon<sup>3</sup>, Vladimir Cerny<sup>4,5</sup>, Diana Cimpoesu<sup>6</sup>, Nicola Curry<sup>7,8</sup>, Jacques Duranteau<sup>9</sup>, Daniela Filipescu<sup>10</sup>, Oliver Grottke<sup>1</sup>, Lars Grønlykke<sup>11</sup>, Anatole Harrois<sup>9</sup>, Beverley J. Hunt<sup>12</sup>, Alexander Kaserer<sup>13</sup>, Radko Komadina<sup>14</sup>, Mikkel Herold Madsen<sup>2</sup>, Marc Maegele<sup>15</sup>, Lidia Mora<sup>16</sup>, Louis Riddez<sup>17</sup>, Carolina S. Romero<sup>18</sup>, Charles-Marc Samama<sup>19</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>20</sup>, Sebastian Wiberg<sup>11</sup> and Donat R. Spahn<sup>13</sup>

Provided that **fibrinogen levels are normal**, we suggest that **prothrombin complex concentrate (PCC)** is administered to the bleeding patient based on **evidence of delayed coagulation initiation using VEM**. (Grade 2C)



# 4F-PCC – kolik a kdy?

- Dávka: 1500-2000IU (15-25 IU/kg)
- Cíl CT < 80, 240s



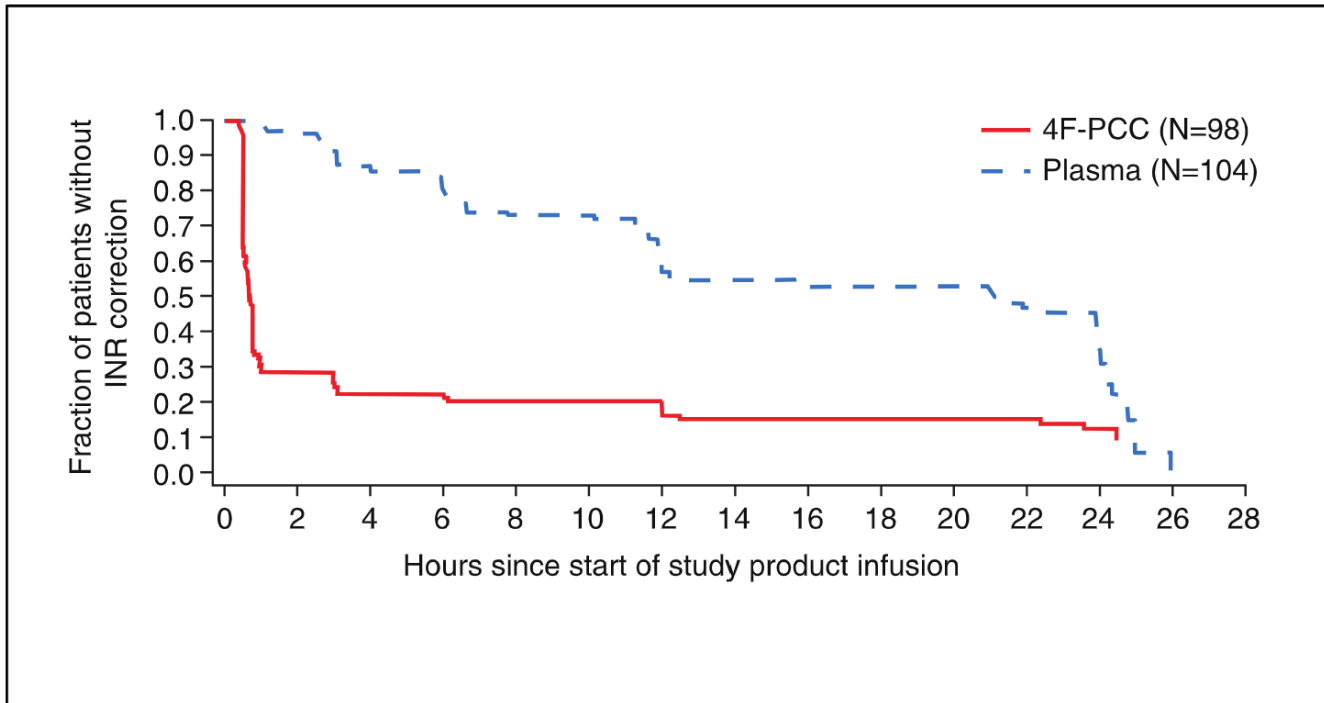


# 4F-PCC a antikoagulancia

Jahr	Anticoagulant
1940er	UFH Heparin
1950er	Warfarin (Coumarin®) Phenprocoumon (Marcumar®)
1980er	LMWH Heparin
1990er	parenterale direkte Thrombininhibitoren ( <b>Lepirudin</b> (Refludan®) 1998, 2013 abgelaufen; <b>Bivalirudin</b> (Angiox®) 2000; <b>Argatroban</b> (Agatra®) 2000)
2002	Fondaparinux (Arixtra®)
2008	<b>Dabigatran</b> (Pradaxa®)
2008	<b>Rivaroxaban</b> (Xarelto®)
2011	<b>Apixaban</b> (Eliquis®)
2014	<b>Edoxaban</b> (Lixiana®)
2016	Antidote for Dabigatran: <b>Idarucizumab</b> (Praxbind®)
2019	Antidot for F.Xa-Inhibitors: <b>Andexanet alfa</b> (Ondexxya®)



# 4F-PCC a VKA



Baseline INR	4F-PCC Dose, IU of Factor IX per kg Body Weight*	Plasma Dose, mL per kg Body Weight*
2 to <4	25	10
4-6	35	12
>6	50	15

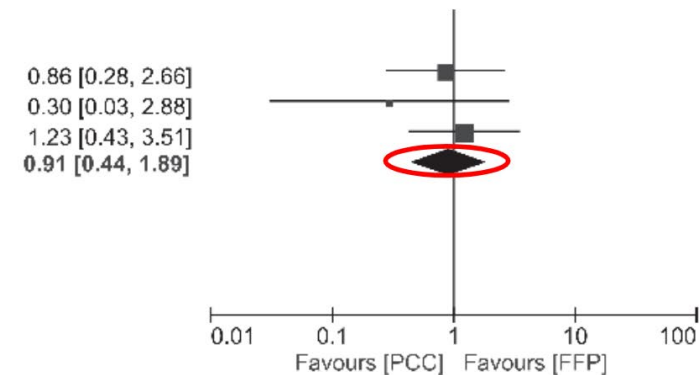
Sarode et al, Circulation. 2013;128:1234-1243

### 3.2.2 Thromboembolic diseases

Goldstein 2015	6	90	7	91	41.6%
Hickey 2013	1	165	3	149	10.3%
Sarode 2013	8	103	7	109	48.1%
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>358</b>		<b>349</b>	<b>100.0%</b>

Total events 15 17  
 Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 1.26, df = 2 (P = 0.53); I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)

Chai-Adisaksopha et al, TH 2016





# 4F-PCC a DOAC

Anaesthesia 2018, 73, 1535-1545

Erdoes et al. | Direct oral anticoagulants in cardiac surgery

**Table 1** Characteristics of DOACs with their specific and non-specific sensitive and (less sensitive) monitoring possibilities, cut-off values for anti-IIa or anti-Xa levels (where appropriate) and time interval for discontinuation before surgery ( $T_s$ ), specific antidotes and non-specific measures to reduce peri-operative bleeding. Values are plasma concentrations ( $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) or hours (h).

DOAC	Monitoring		Cut-off; ( $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) High-risk surgery (urgent surgery) <sup>a</sup>	$T_s$ ; (h) Low bleeding risk (high bleeding risk) <sup>b</sup>	Measures to reduce bleeding		
	Specific	Non-specific			Antidote	Non-specific	
					1st choice	2nd choice	
Dabigatran Pradaxa <sup>®</sup>	Anti-IIa	TT/dTT ECT aPTT (PT)	< 30 (< 50)	> 24 (> 48)	Idarucizumab Ciraparantag <sup>c</sup>	Ultrafiltration on CPB Haemodialysis	TXA FVII Fibrinogen
Rivaroxaban Xarelto <sup>®</sup>	Anti-Xa	PT (aPTT)	< 30 (< 50)	> 24 (> 48)	Andexanet alpha <sup>c</sup> Ciraparantag <sup>c</sup>	Four-factor PCC	TXA FVII Fibrinogen
Apixaban Eliquis <sup>®</sup>	Anti-Xa	PT (aPTT)	< 30 (< 50)	> 24 (> 48)	Andexanet alpha <sup>c</sup> Ciraparantag <sup>c</sup>	Four-factor PCC	TXA FVII Fibrinogen
Edoxaban Lixiana <sup>®</sup>	Anti-Xa	PT (aPTT)	< 30 (< 50)	> 24 (> 48)	Andexanet alpha <sup>c</sup> Ciraparantag <sup>c</sup>	Four-factor PCC	TXA FVII Fibrinogen

DOAC, direct oral anticoagulant; TT, thrombin time; dTT, diluted thrombin time; ECT, ecarin clotting time; aPTT, activated prothrombin time; PT, prothrombin time; CPB, cardiopulmonary bypass; PCC, prothrombin complex concentrate; TXA, tranexamic acid.

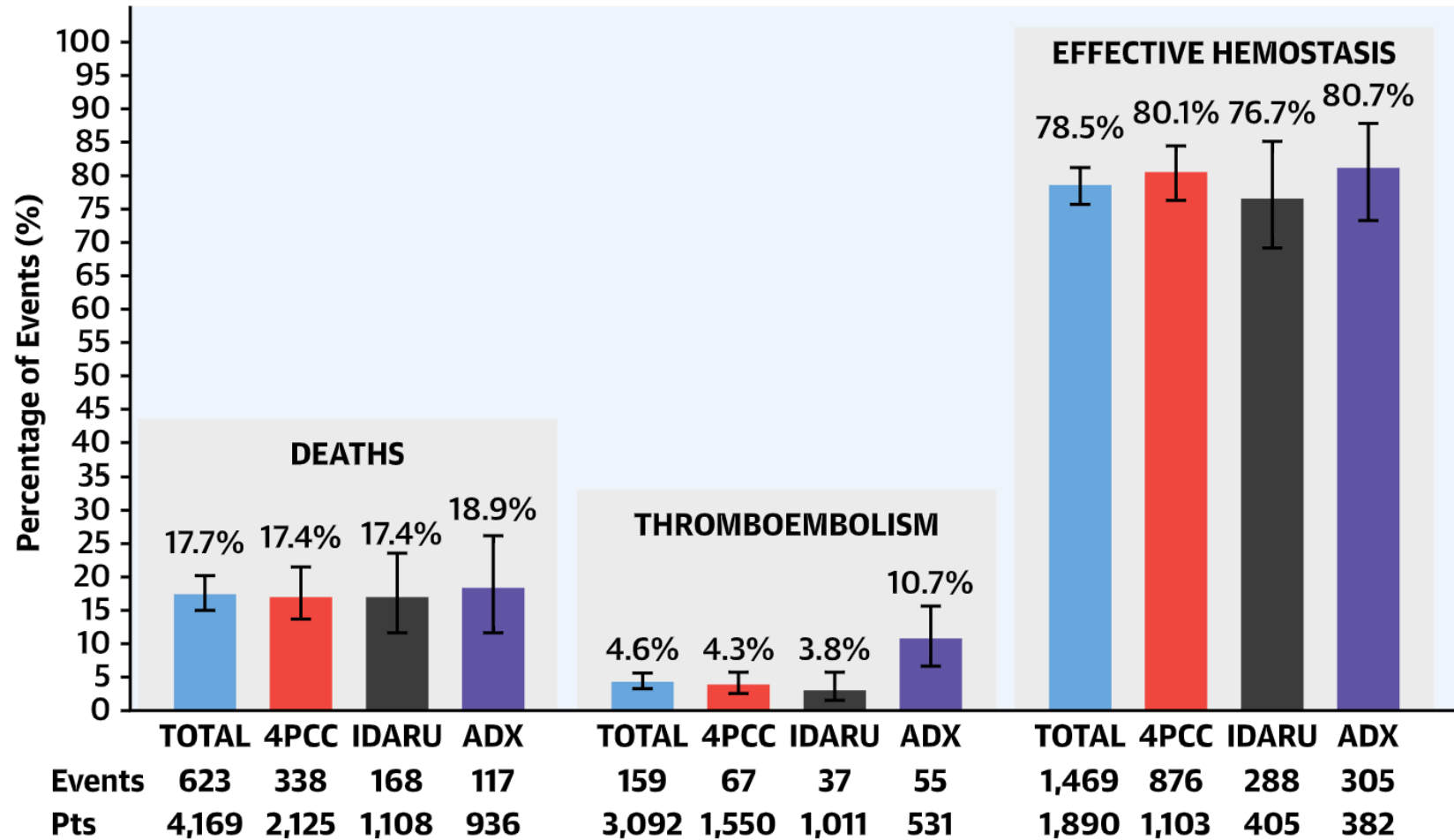
<sup>a</sup>Urgent surgery with low bleeding risk.

<sup>b</sup>Further risk factors: elderly patients (> 75 years), renal impairment or failure, low body mass index.

<sup>c</sup>Recently approved or under development, not yet licensed or commercially available.



# 4F-PCC a DOAC



J Am Coll Cardiol. 2021;77:2987-3001

**+ hemadsorbční filtry**





# Kyselina tranexamová

GUIDELINES

Open Access

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



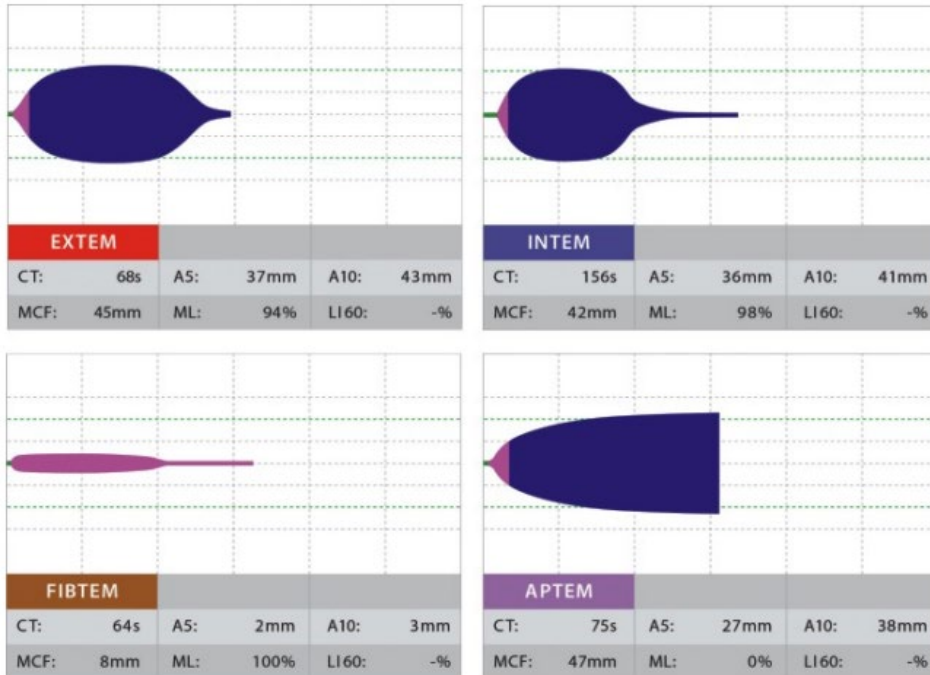
Rolf Rossaint<sup>1\*</sup>, Arash Afshari<sup>2</sup>, Bertil Bouillon<sup>3</sup>, Vladimir Cerny<sup>4,5</sup>, Diana Cimpoesu<sup>6</sup>, Nicola Curry<sup>7,8</sup>, Jacques Duranteau<sup>9</sup>, Daniela Filipescu<sup>10</sup>, Oliver Grottke<sup>1</sup>, Lars Grønlykke<sup>11</sup>, Anatole Harrois<sup>9</sup>, Beverley J. Hunt<sup>12</sup>, Alexander Kaserer<sup>13</sup>, Radko Komadina<sup>14</sup>, Mikkel Herold Madsen<sup>2</sup>, Marc Maegele<sup>15</sup>, Lidia Mora<sup>16</sup>, Louis Riddez<sup>17</sup>, Carolina S. Romero<sup>18</sup>, Charles-Marc Samama<sup>19</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>20</sup>, Sebastian Wiberg<sup>11</sup> and Donat R. Spahn<sup>13</sup>

**We recommend that tranexamic acid (TXA) be administered to the trauma patient who is bleeding or at risk of significant bleeding as soon as possible, if feasible en route to the hospital, and within 3 h after injury at a loading dose of 1 g infused over 10 min, followed by an i.v. infusion of 1 g over 8 h** **Grade 1A**

**We recommend that the administration of TXA not await results from a viscoelastic assessment** **Grade 1B**



# Kyselina tranexamová – kolik a kdy?

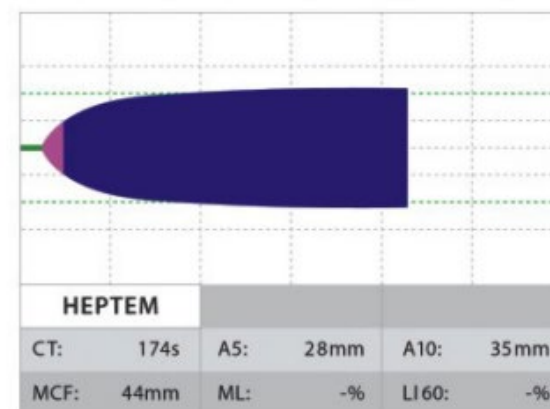
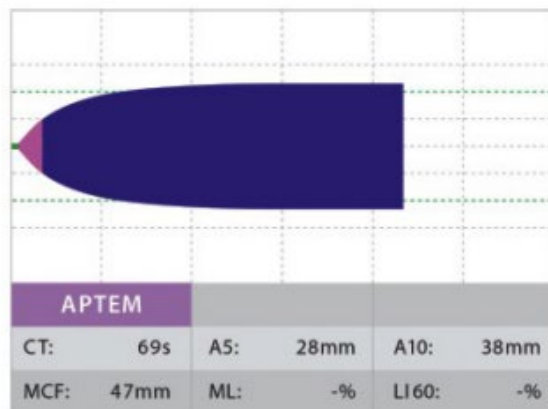
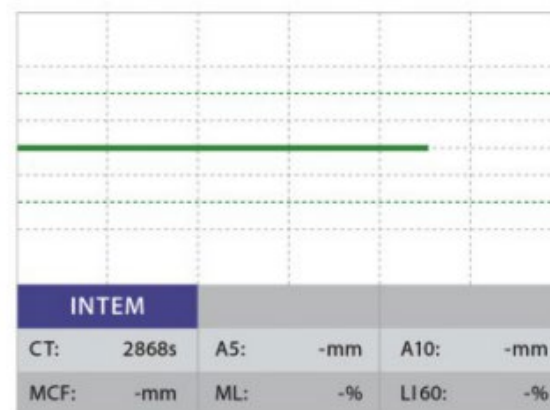
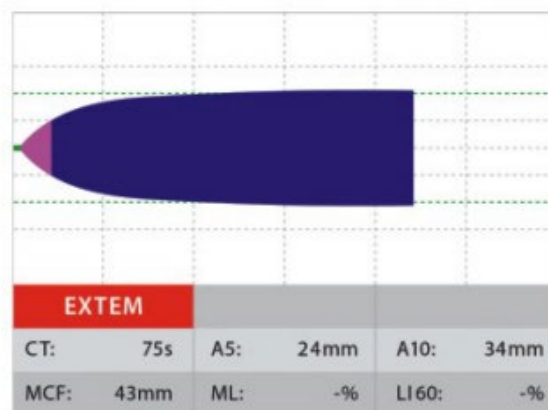


- 15-20mg/kg – vždy co nejdříve





# Nezapomínat na heparin





# FFP vs. SD plazma

- ↓ **less damage to *endothelial glycocalyx*** (syndecan-1) \*
- ↓ **less endothelial *tight junction injury*** (sVE-cadherin) \*
- ↓ **less microthrombotic adhesion** (sE selectin)
- ↑ better anticoagulation regulation in glycocalyx (TM)
- ↓ **less days on *ventilator*** (1 day vs 2 days) \*
- ↓ **less *bleeding*** during surgery (2150ml vs 2750ml; 21%) \*
- ↓ **less *RBC*** transfusion (3975ml vs 6220ml, 35%) \*
- ↓ **less *platelets*** transfusion (1400ml vs 2450ml) \*
- ↓ **less 30-day mortality** (20.7% vs 25%)

# Masivní krvácení – co podám?

krystaloidy + koloidy

ERY + FFP + FBG + 4F-PCC + PLT + TXA



Hemodynamická stabilita



Hemostatická stabilita

Potřebujeme vše!



# Zkrácená informace o léčivém přípravku I

- Název přípravku:** Haemocomplettan P 20mg/ml\* prášek pro injekční/infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku pro intravenózní podání obsahující 1 g nebo 2 g lidského fibrinogenu (fibrinogenum humanum) v jedné injekční lahvičce. Přípravek obsahuje 20 mg/ml lidského fibrinogenu po rekonstituci s 50 ml vody pro injekci pro Haemocomplettan P 1 g nebo 100 ml vody pro injekci pro Haemocomplettan P 2 g. Vyrobeno z plazmy lidských dárců. **Terapeutické indikace:** Léčba a profylaxe hemoragických onemocnění: 1. Vrozená hypo-, dys- nebo afibrinogenemie. 2. Získaná hypofibrinogenemie vznikající z: poruch syntézy v případech závažného poškození jaterního parenchyma, zvýšené intravaskulární spotřeby v důsledku diseminované intravaskulární koagulace a hyperfibrinolýzy, zvýšené ztráty krve. **Dávkování a způsob podání:** 1. Profylaxe u pacientů s vrozenou hypo-, dys- nebo afibrinogenemií a známou tendencí ke krvácení. Aby se zabránilo nadměrnému krvácení během chirurgických zákroků, je doporučována profylaktická léčba zvýšením hladiny fibrinogenu na 1 g/l a udržení koncentrace fibrinogenu na této úrovni až do zastavení krvácení a nad 0,5 g/l až do kompletního zhojení rány. V případě chirurgických zákroků nebo léčby krvácení se musí dávka vypočítat takto:  $Dávka (g) = [požadovaná\ úroveň (g/l) - základní\ úroveň (g/l)] \times 1/17 (g/l/g/kg) \times tělesná\ hmotnost (kg)$ . Následné dávkování (dávky a četnost injekcí) by mělo být upraveno na základě klinického stavu pacienta a výsledků laboratorního vyšetření. 2. Léčba krvácení. Dospělí: Zpravidla se podává nejprve 1-2 g při následujících infuzích, jak je požadováno. V případě závažného krvácení, tj. porodnického užití / odtržení placenty, může být vyžadováno velké množství fibrinogenu (4-8 g). Děti: Dávkování by mělo být určeno podle tělesné hmotnosti a klinického stavu, ale je obvykle 20-30 mg/kg. **Způsob podání:** Intravenózní infuze nebo injekce pomocí aplikačního zařízení.\* **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku. Zjevná trombóza nebo infarkt myokardu, s výjimkou případů život ohrožujícího krvácení. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s vrozeným nebo získaným deficitem existuje riziko vzniku trombózy, pokud jsou léčeni lidským fibrinogenem, a to zejména při vysokých dávkách nebo po opakovaném podání. Pacienti, kteří dostávali lidský fibrinogen, musí být pečlivě sledováni na příznaky trombózy. U pacientů s anamnézou ischemické choroby srdeční a infarktu myokardu, u pacientů s jaterním onemocněním, u pacientů před nebo po operaci, u novorozenců nebo u pacientů s rizikem tromboembolických příhod nebo diseminované intravaskulární koagulace musí být zvážena potenciální přínos léčby s lidským plazmatickým fibrinogenem proti riziku tromboembolických komplikací. Opatrnost a pečlivé sledování je nezbytné. Získaná hypofibrinogenemie je spojena s nízkou koncentrací všech koagulačních faktorů v plazmě (nejen fibrinogen) a inhibitorů, a tak by měla být zvážena léčba přípravky z krve, které obsahují koagulační faktory (s nebo bez podávání koncentráту fibrinogenu). Je nutné pečlivé sledování koagulačního systému. Pokud dojde k alergické nebo anafylaktické reakci, musí být injekce/infuze okamžitě zastavena. V případě anafylaktického šoku je třeba dodržovat standardní lékařské postupy pro léčbu šoku. **Interakce:** Nejsou známy. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: Reprodukční studie na zvířatech nebyly provedeny. Léčivá látka je lidského původu, je metabolizována stejným způsobem jako pacientovy vlastní bílkoviny. Nepředpokládá se, že tyto fyziologické složky lidské krve mají negativní vliv na reprodukci nebo na plod. Bezpečnost fibrinogenových přípravků z lidské plazmy nebyla v kontrolovaných klinických studiích stanovena. Klinické zkušenosti s fibrinogenovými přípravky v léčbě porodních komplikací naznačují, že se nedají očekávat žádné škodlivé účinky na průběh těhotenství nebo zdraví plodu nebo novorozence. Kojení: Není známo, zda je Haemocomplettan vylučován do mateřského mléka. Bezpečnost fibrinogenových přípravků z lidské plazmy pro použití během kojení nebyla v kontrolovaných klinických studiích stanovena. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Fertilita: Údaje nejsou k dispozici. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Žádný vliv. **Nežádoucí účinky:** Vzácné: Alergické nebo anafylaktické reakce (jako generalizovaná kopřivka, vyrážka, pokles krevního tlaku, dušnost), zvýšení tělesné teploty. Velmi vzácné: Tromboembolické příhody (včetně infarktu myokardu a plicní embolie). Pro úplný výčet vzácných nežádoucích účinků čtěte Souhrn údajů o přípravku v plné verzi. **Předávkování:** Aby se předešlo předávkování, je indikované pravidelné monitorování plazmatické hladiny fibrinogenu v průběhu léčby. V případě předávkování se zvyšuje riziko vzniku tromboembolických komplikací. **Doba použitelnosti:** 5 let. Chemická a fyzikální stabilita pro rekonstituovaný přípravek byla prokázána na dobu 8 hodin při pokojové teplotě (max. +25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li rekonstituovaný přípravek použit okamžitě, doba uchovávání nesmí překročit 8 hodin při pokojové teplotě (max. +25 °C). Rekonstituovaný přípravek nesmí být uchováván v chladničce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).\* Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Druh obalu a obsah balení:** Lahvička obsahující 1 g nebo 2 g lidského fibrinogenu, filtr a dávkovací hrot.\* **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, D-35041 Marburg, Německo. **Registrační číslo:** 75/395/93-C. **Datum první registrace:** 19.5.1993. **Datum posledního prodloužení registrace:** 17.12.2014. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu informací o přípravku (SmPC). Více informací se dozvíte na adrese CSL Behring s.r.o., Vyskočilova 2a/1461, 140 00 Praha 4, tel. 241416441, www.cslbehring.cz

- \* Všimněte si změn v textu této zkrácené informace o přípravku.



# Zkrácená informace o léčivém přípravku II

- Název přípravku: Beriplex 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok, Beriplex 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. Kvalitativní a kvantitativní složení: prothrombinum multiplex humanum. Jedna injekční lahvička nominálně obsahuje následující množství mezinárodních jednotek (IU) lidských koagulačních faktorů (prothrombinum multiplex humanum) uvedených v tabulce níže:

Název složky	Obsah po rekonstituci (IU/ml)	Beriplex 500 IU obsah v inj.lah. (IU)	Beriplex 1 000 IU obsah v inj. lah. (IU)
Léčivá látka			
Prothrombinum (factor II coagulationis humanus)	20 – 48	400 – 960	800 – 1920
Factor VII coagulationis humanus	10 – 25	200 – 500	400 – 1000
Factor IX coagulationis humanus	20 – 31	400 – 620	800 – 1240
Factor X coagulationis humanus	22 – 60	440 – 1200	880 – 2400
Další léčivé látky			
Proteinum C	15 – 45	300 – 900	600 – 1800
Proteinum S	12 – 38	240 – 760	480 – 1520

- Léková forma: Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. Bílý nebo mírně zbarvený prášek nebo drobná pevná látka. Terapeutické indikace: 1/Léčba a perioperační profylaxe krvácení získaného deficitu koagulačních faktorů protrombinového komplexu, jako je deficit způsobený léčbou antagonisty vitamínu K, nebo v případě předávkování antagonisty vitamínu K, kdy je vyžadována rychlá úprava tohoto deficitu. 2/Léčba a perioperační profylaxe krvácení při vrozeném deficitu vitamin K dependentních koagulačních faktorů, pokud koncentrát obsahující purifikovaný specifický koagulační faktor není dostupný. Dávkování: 1/Krvácení a perioperační profylaxe krvácení během léčby antagonisty vitamínu K: Dávka závisí na hodnotě INR před léčbou a cílové hodnotě INR. INR se má před léčbou měřit v době, co možná nejbližší k době podání dávky, aby se vypočítala přibližná dávka přípravku. V tabulce jsou uvedeny přibližné dávky nezbytné pro normalizaci INR (např. <1,3) při různých iniciálních hodnotách INR:

INR před léčbou	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Přibližná dávka ml/kg TH*	1	1,4	2
Přibližná dávka IU (faktor IX)/kg TH*	25	35	50

\*TH=tělesná hmotnost

- 2/ Krvácení a perioperační profylaxe při vrozeném deficitu koagulačních faktorů závislých na vitamínu K, kdy přípravek se specifickým koagulačním faktorem není dostupný. Výpočet požadované dávky koncentráту protrombinového komplexu je založen na údajích z klinických studií: 1/Jedna mezinárodní jednotka (IU) faktoru IX na kg tělesné hmotnosti může zvýšit plazmatickou aktivitu faktoru IX přibližně o 1,3 % (0,013 IU/ml) oproti normální hodnotě. 2/Jedna mezinárodní jednotka (IU) faktoru VII na kg tělesné hmotnosti zvýší plazmatickou aktivitu faktoru VII o 1,7 % (0,017 IU/ml) oproti normální hodnotě. 3/Jedna mezinárodní jednotka (IU) II na kg tělesné hmotnosti zvýší plazmatickou aktivitu faktoru II o 1,9 % (0,019 IU/ml) oproti normální hodnotě. 4/Jedna mezinárodní jednotka (IU) X na kg tělesné hmotnosti zvýší plazmatickou aktivitu faktoru X o 1,9 % (0,019 IU/ml) oproti normální hodnotě. Požadovaná dávka se stanoví podle následujícího vzorce: Požadované jednotky (IU) = tělesná hmotnost (kg) x požadované zvýšení faktoru X (IU/ml) x 53, kde 53 (ml/kg) je převrácená hodnota recovery. Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost nebyla v kontrolovaných klinických studiích stanovena. Starší pacienti: Dávkování a způsob podání u starších pacientů (> 65 let) odpovídá obecným doporučením. Způsob podání: Rekonstituovaný roztok se musí podávat intravenózně (ne více než 8 ml/min\*). Rostok musí být čirý nebo mírně opalizující.\* V klinických studiích s Beriplexem byla u pacientů vážící <70 kg určena maximální rychlost podávání infuze 0,12 ml/kg/min (méně než 8 ml/min).



# Zkrácená informace o léčivém přípravku II

- Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku. V případě diseminované intravaskulární koagulace se protrombinové komplexy mohou použít pouze po skončení konsumpčního stavu. Známá anamnéza heparinem indukované trombocytopenie. Zvláštní upozornění: U pacientů se získaným deficitem vitamin K dependentních koagulačních faktorů (např. deficit vyvolaný léčbou antagonisty vitamínu K) Beriplex lze použít, pouze pokud je nutná rychlá úprava hladin protrombinového komplexu, jako je velké krvácení nebo urgentní chirurgický zákrok. V jiných případech obvykle stačí snížit dávku antagonistů vitamínu K a/nebo podat vitamin K. Pacienti, kteří dostávají antagonisty vitamínu K, mají jako základní onemocnění hyperkoagulační stav a ten se může po podání infuze lidského protrombinového komplexu zhoršit. Při vrozeném deficitu jakéhokoliv vitamin K dependentního faktoru se má použít specifický koagulační faktor, pokud je dostupný. Pokud se vyskytne alergická nebo anafylaktická reakce, podávání přípravku Beriplex se má okamžitě zastavit (např. zastavit injekci) a musí se začít příslušná léčba. Léčba závisí na druhu a závažnosti nežádoucího účinku. V případě šoku se musí neprodleně zahájit standardní protišoková léčba. Existuje riziko trombózy nebo diseminované intravaskulární koagulace, pokud jsou pacienti s vrozeným nebo získaným nedostatkem léčeni lidským protrombinovým komplexem, zvláště při opakovaném podávání. Riziko může být vyšší při léčbě nedostatku izolovaného faktoru VII, protože ostatní vitamin K dependentní koagulační faktory s delším poločasem se mohou kumulovat a dosáhnout podstatně vyšší hladiny, než je norma. U pacientů, kteří dostávají koncentráty lidského protrombinového komplexu, třeba pečlivě sledovat příznaky intravaskulární koagulace nebo trombózy. Z důvodu rizika tromboembolických komplikací se při podávání přípravku Beriplex doporučuje pečlivé sledování zejména pacientů s anamnézou ischemické choroby srdeční, pacientů s onemocněním jater, peri- a pooperačních pacientů, novorozenců nebo jiných pacientů s rizikem tromboembolických příhod nebo diseminované intravaskulární koagulace nebo souběžné deficiencie inhibitoru. U každé z těchto situací třeba zvážit poměr přínosu z léčby přípravkem Beriplex a možného rizika těchto komplikací. U pacientů s diseminovanou intravaskulární koagulací může být za určitých okolností nezbytné nahradit koagulační faktory protrombinového komplexu. Tato náhrada se však může provést pouze po ukončení konsumpčního stavu. (např. léčba vyvolávající příčiny, trvalá normalizace hladiny antitrombinu III). Zrušení účinku antagonistů vitamínu K vystavuje pacienty tromboembolickému riziku základního onemocnění. Obnovení antikoagulace se má co nejdříve důkladně zvážit. Nežádoucí účinky mohou zahrnovat rozvoj heparinem indukované trombocytopenie, typu II (HIT, typ II). Charakteristické znaky HIT jsou pokles počtu trombocytů > 50 procent a/nebo výskyt nových nebo nevysvětlitelných tromboembolických komplikací během léčby heparinem. Nástup je obvykle od 4 do 14 dnů po zahájení léčby heparinem, ale může se objevit během 10 hodin u pacientů, kteří dostávali heparin v poslední době (během posledních 100 dní). Nefrotický syndrom byl hlášen v jednotlivých případech po pokusu o navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilii B inhibítorem faktoru IX a s anamnézou alergické reakce. Nejsou k dispozici údaje o použití přípravku Beriplex v případě perinatálního krvácení v důsledku nedostatku vitamínu K u novorozenců. Přípravek Beriplex obsahuje až 343 mg sodíku (přibližně 15 mmol) v 100 ml. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku. Interakce: Léky s lidským protrombinovým komplexem neutralizují účinek antagonistů vitamínu K, ale interakce s jinými léky nejsou známy. Pokud se provádějí testy na srážení, které jsou citlivé na heparin u pacientů používajících vysoké dávky lidského protrombinového komplexu, musí se vzít v úvahu přítomnost heparinu jako součásti podávaného přípravku. Fertilita, těhotenství a kojení: Těhotenství a kojení: Bezpečnost používání nebyla prokázána. Přípravek používat pouze pokud je to jasně indikováno. Fertilita: Nejsou k dispozici žádné údaje. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Nebyly provedeny žádné studie. Nežádoucí účinky: Časté: tromboembolické příhody včetně fatálních případů, bolest hlavy, zvýšení tělesné teploty; méně časté: hypersenzitivita nebo alergické reakce; není známo: diseminovaná intravaskulární koagulace, anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, tvorba protilátek. Předávkování: Aby se zabránilo předávkování, je indikován pravidelný monitoring stavu koagulace během léčby, neboť používání vysokých dávek koncentráty protrombinového komplexu (předávkování) bylo spojeno s případy infarktu myokardu, diseminované intravaskulární koagulace, žilní trombózy a plicní embolie. V případě předávkování je riziko rozvoje tromboembolických komplikací nebo diseminované intravaskulární koagulace zvýšené u pacientů s rizikem těchto komplikací. Doba použitelnosti: 3 roky. Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána na 24 hodin při pokojové teplotě (max. 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má však být přípravek použit okamžitě. Uchovávání: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Druh obalu a obsah balení Beriplex 500 IU/1000 IU: prášek a rozpouštědlo (20/40 ml vody na injekci). Aplikační souprava: 1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci: CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, D-35041 Marburg, Německo. Registrační čísla: Beriplex 500 IU: 75/088/16-C, Beriplex 1000 IU: 75/089/16-C. Datum první registrace/posledního prodloužení registrace: 16.3.2016/21.7.2017. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Více informací se dozvíte na adrese CSL Behring s.r.o., Vyskočilova 2a/1461, 140 00 Praha 4, tel.: 241 416 441, [www.cslbehring.cz](http://www.cslbehring.cz).

- \* Všimněte si změn v textu této zkrácené informace o přípravku.

ZIP-BERX-v001





**VFN PRAHA**

**Děkuji za pozornost...**