

Leczenie krwią, jej składnikami i produktami krwiopochodnymi ze wskazań pilnych. Co nowego?

MAGDALENA ŁĘTOWSKA
Instytut Hematologii i Transfuzjologii

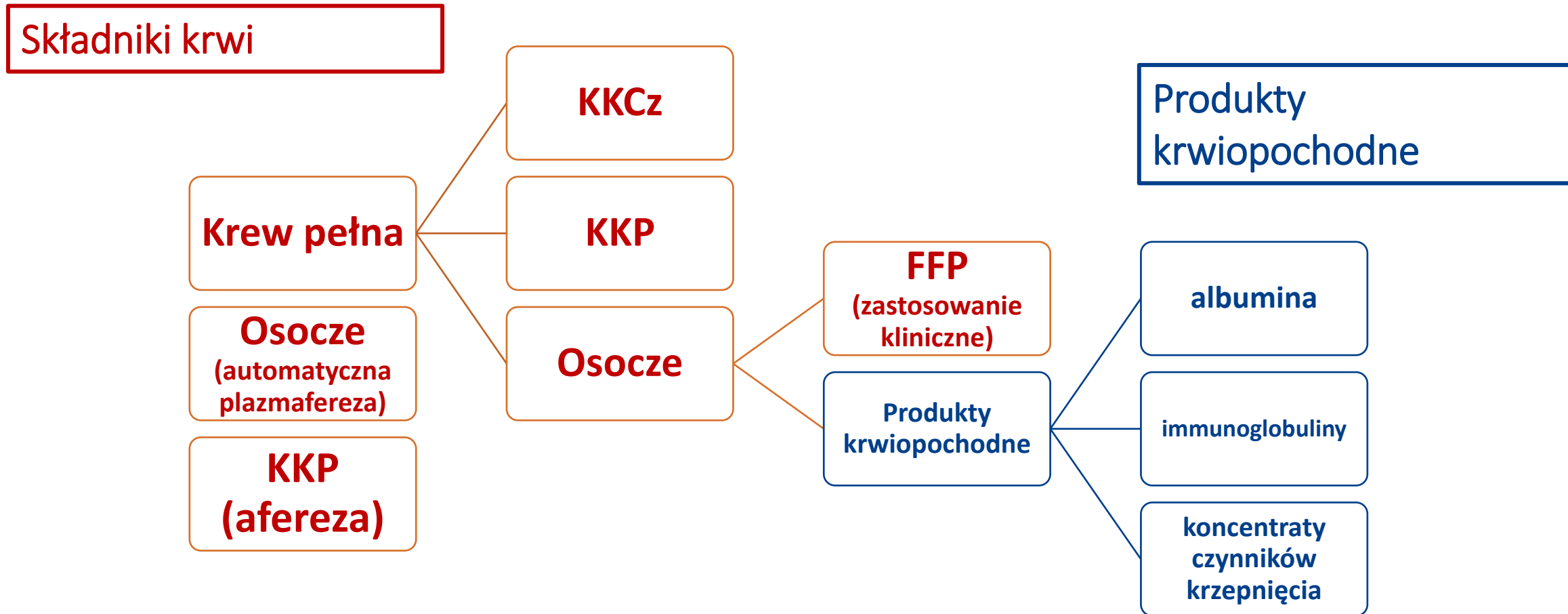
Częstochowa 23 września 2023 roku

PLAN WYKŁADU

1. Składniki krwi i produkty krwiopochodne
2. Krwotok i krwawienie
3. Pacjent z krwawieniem/krwotokiem w szpitalu
4. Pacjent z krwawieniem/krwotokiem w SOR
5. Pacjent z podejrzeniem AHA
6. Wytyczne postępowania w krwotoku
7. Współpraca z centrum krwiodawstwa i krwiolecznictwa



Składniki krwi a produkty krwiopochodne



PRZYCZYNY KRWAWIENIA U DOROSŁYCH HOSPITALIZOWANYCH PACJENTÓW

	CZĘSTE	RZADKIE
NABYTE	Przyczyny anatomiczne/urazowe (owrzodzenia, zabiegi chirurgiczne, urazy itp.) Wpływ leków (antykoagulanty, leki przeciwplatekcyjne, NLPZ itp.) Trombocytopenia Choroba wątroby (koagulopatia, krwawienie z żyłaków itp.) Niewydolność nerek/mocznica Koagulopatia ze zużycia Niedobór witaminy K (ograniczenie w diecie/antybiotykoterapia)	Nabyte zaburzenia krzepnięcia (AHA, nabyta VWD) Zaburzenia tkanki łącznej Niedobór witaminy C
WRODZONE		Wrodzone zaburzenia krzepnięcia krwi (hemofilia, VWD, zaburzenia funkcji płytek krwi etc.)



Zasady postępowania z pacjentem z podejrzeniem nabytej skazy krwotocznej w szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR)

Kiedy **pomyśleć o wystąpieniu skazy krwotocznej** u pacjenta w SOR?

Nadmierne krwawienie!

- Krwawienie z przewodu pokarmowego (fusowate wymioty, smolisty stolec)
- Wylewy podskórne i/lub krwiaki śródmięśniowe
- Krwimocz
- Intensywne krwawienie z dróg rodnych
- Nadmierne krwawienia nieadekwatne do urazu

Wywiad!

- Zdiagnozowane/wrodzone zaburzenia hemostazy
- Stosowane leki, w tym przeciwzakrzepowe (przeciwwkrzepialne i przeciwplatekcyjne)
- Przebyty niedawno zabieg inwazyjny lub uraz
- Poważne choroby współistniejące

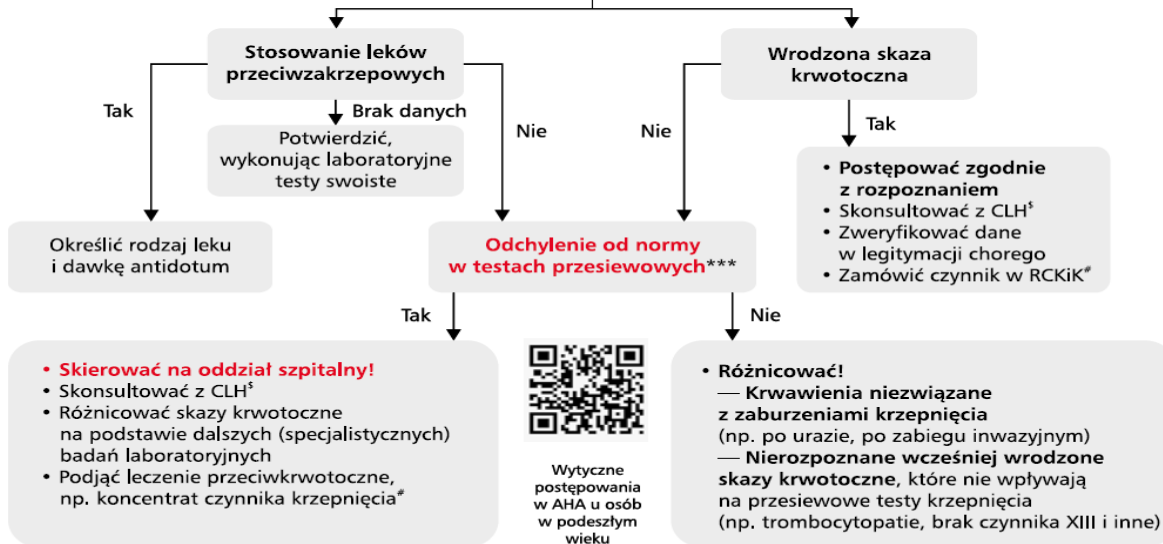
W przypadku **krwawień zagrażających życiu***

• Odstawić leki przeciwzakrzepowe!

- Pobrać krew w celu wykonania przesiewowych testów krzepnięcia
- **Wstrzymać jakiegokolwiek zabieg inwazyjny**, które nie są absolutnie niezbędne (ratujące życie), a które mogłyby nasilić krwawienie
- **Podać KKCz i/lub leki hemostatyczne**, np. koncentrat czynnika krzepnięcia[#]

• Wykonać testy przesiewowe krzepnięcia krwi**

- Liczba płytek krwi
- Casy krzepnięcia: APTT, PT, TT i stężenie fibrynogenu
- Test korekcji APTT osoczem prawidłowym (jeśli APTT wydłużone o > 8 sekund)
- Aktywność czynnika VIII[†]



Windyga J. Patient with bleeding diathesis in the emergency room: principles of management. J Trans Med 2022; 15 (2): 1-3. DOI: 10.5603/JTM.2022.0000.

*Krwawienia zagrażające życiu ze względu na masowość (duża utrata krwi) lub umiejscowienie (np. śródczaszkowe, do szyi)

**W interpretacji wyników testów laboratoryjnych uwzględnić rodzaj leku przeciwkrzepialnego, czas jego odstawienia oraz zastosowane leki hemostatyczne

***Odchylenia mogą być związane ze stanami, które nie są skazą krwotoczną, np. anomalia Hagemana (brak czynnika XII), niedobór wielkoząsteczkowego kininogenu lub prekalkreiny, obecność antykoagulantu tocznia

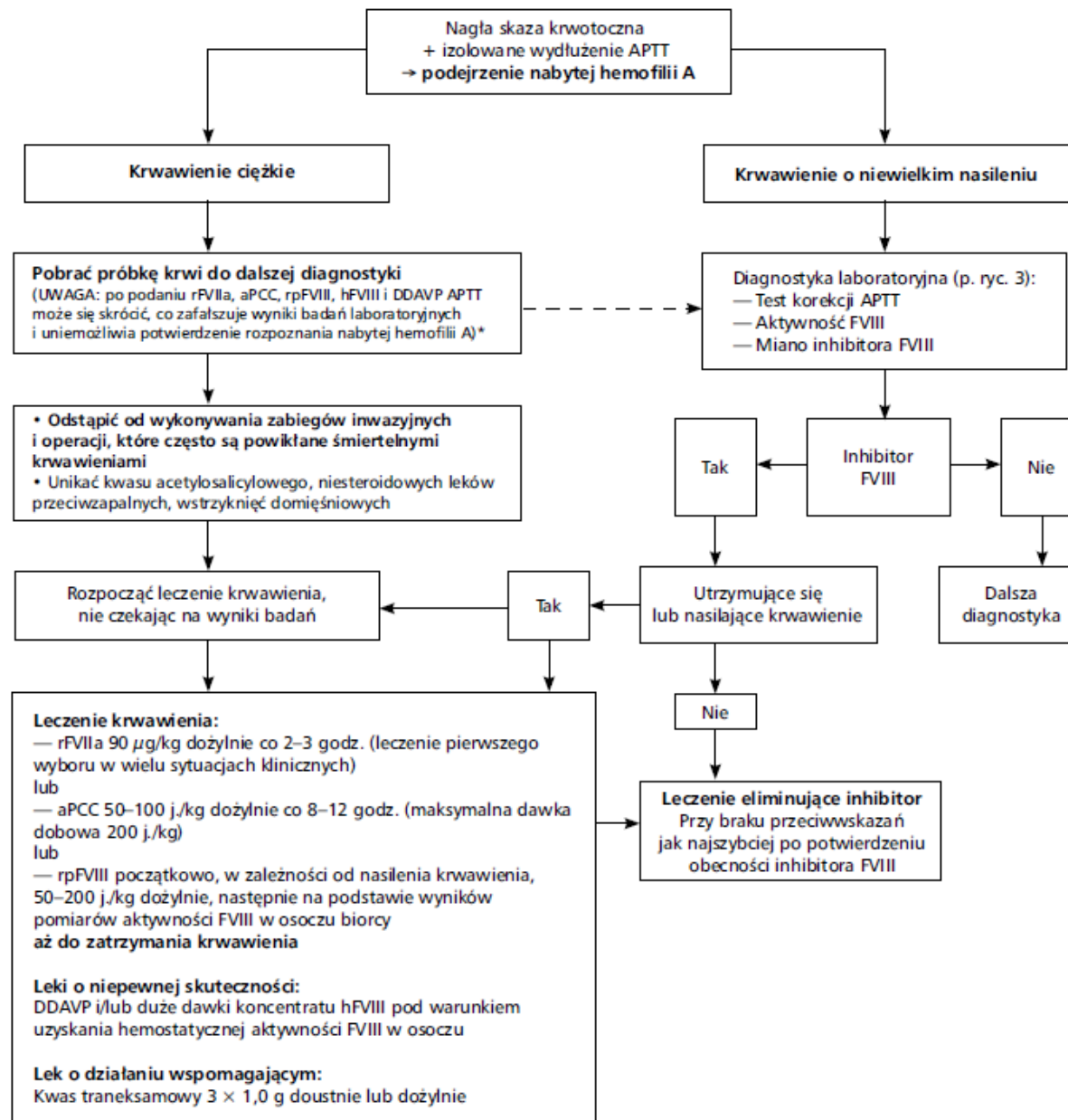
†Najczęściej występujący nabyty niedobór czynnika krzepnięcia

[#]Leki dostępne w RCKiK w ramach Narodowego Programu Leczenia Hemofilii (lista dostępna w QRCode)

[‡]CLH — Centrum Leczenia Hemofilii (lista dostępna w Narodowym Programie Leczenia Hemofilii na gov.pl); AHA — acquired haemophilia A (nabyta hemofilia A);

APTT — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; PT — czas protrombinowy; TT — czas trombinowy; KKCz — koncentrat krwinek czerwonych

Algorytm postępowania z chorym na nabytą hemofilię A



APTT (activated partial thromboplastin time) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; rFVIIa (recombinant activated factor VII) — rekombinowany aktywny czynnik VII; aPCC (activated prothrombin complex concentrate) — koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; rpFVIII (recombinant porcine factor VIII) — rekombinowany wieprzowy czynnik VIII; hFVIII (human FVIII) — ludzki czynnik VIII; DDAVP — desmopresyna; * koncentraty rFVIIa, aPCC, hFVIII oraz DDAVP są dostępne nieodpłatnie dla pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem AHA w Regionalnych Centrach Krwiotwórczości i Krwiotętniwa (RCKiK), lista RCKiK w Polsce znajduje się w załączniku; FVIII (factor VIII) — czynnik VIII

Received: 22 March 2022

Accepted: 9 May 2022

DOI: 10.1111/bjh.18275

GUIDELINE



Haematological management of major haemorrhage: a British Society for Haematology Guideline

Simon J. Stanworth^{1,2,3}  | Kerry Dowling⁴ | Nikki Curry^{2,3}  | Heidi Doughty^{5,6}  |
Beverley J. Hunt⁷  | Laura Fraser^{8,9} | Shruthi Narayan¹⁰ | Juliet Smith¹¹  |
Ian Sullivan¹²  | Laura Green^{13,14,15}  | The Transfusion Task Force of the British Society for
Haematology

Review Article

Major haemorrhage: past, present and future

A. Shah,¹  V. Kerner,²  S. J. Stanworth³  and S. Agarwal⁴ 

Definicje poważnego/masywnego krwotoku

1. utrata więcej niż jednej objętość krwi krążącej w ciągu 24 godzin (ok. 70 ml/kg), około 5 l u osoby dorosłej o masie ciała 70 kg);
2. utrata 50% całkowitej objętości krwi w ciągu < 3 godzin lub
3. krwawienie przekraczające 150 ml/min.

Mechanizm poważnego krwotoku różni się w zależności od etiologii krwawienia

Główne przyczyny poważnych krwotoków:

1. zabiegi chirurgiczne;
2. urazy;
3. położnictwo
4. medyczne (np. krwawienie do przewodu pokarmowego, stosowanie leków przeciwkrzepliwych)

1. Patofizjologiczne skutki krwotoku związanego z urazem i zabiegiem chirurgicznym są podobne - krwotok zainicjowany przez uszkodzenie naczyń krwionośnych i tkanek.

Krwotok położniczy

Poważny krwotok położniczy może wystąpić w okresie przedporodowym lub poporodowym.

Przyczyny krwotoku przedporodowego: przedwczesne odklejenie łożyska, łożysko przodujące i pęknięcie macicy.

Główne przyczyny krwotoku poporodowego często określane jako 4T: napięcie (atonia macicy), uraz, tkanka, trombina (koagulopatia, która rozwija się tylko u części kobiet z PPH).

Niskie stężenie fibrynogenu - ważny czynnik prognostyczny ciężkości krwotoku.

DIC (rzadko) - obserwowane w przypadku zatorowości płynem owodniowym, w ciężkim stanie przedrzucawkowym, zespole HELLP i przedwczesnym odklejeniu łożyska o ciężkim przebiegu.

Krwotok do przewodu pokarmowego

Główne przyczynami krwawienia do górnego odcinka przewodu pokarmowego: choroba wrzodowa, zapalenie błony śluzowej żołądka, przełyku, nowotwory i żylaki przełyku

Najczęstsza przyczyną krwawienia do dolnego odcinka przewodu pokarmowego - **choroba uchyłkowa**. Zakres krwawienia zależy od wielkości naczynia/uchyłka. W miarę postępu krwawienia dochodzi do koagulopatii ze zużycia i koagulopatii z rozcieńczenia.

Podstawowe zasady postępowania w przypadku poważnego krwotoku

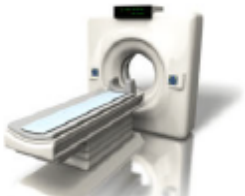
Recognise major haemorrhage and trigger MHP

Take baseline blood samples before transfusion
Do not delay access to universal blood components

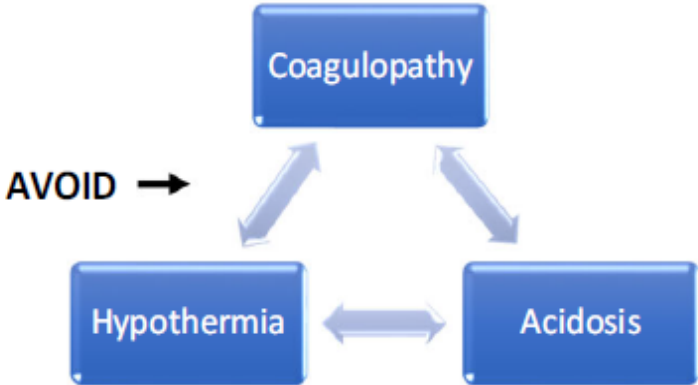


Coagulation testing every 30-60 minutes
Consider viscoelastic assays

Lab value	Target	Component
Hb	70–90 g.l ⁻¹	RBCs
Platelet count	> 50 x 10 g.l ⁻¹	Platelets
Fibrinogen	> 1.5 g.l ⁻¹	Cryoprecipitate
PT	< 1.5 x normal	FFP



Additional considerations:
Surgical and/or radiological control of bleeding
Reversal for anticoagulants (PCC, Andexanet alfa)



Certain populations:

Major trauma (incl. mild to moderate TBI)

- 1 g TXA within 3 h followed by 1 g over 8 h
- Early RBC:FFP ratio of 1:1 - 1:1.5



Gastrointestinal bleeding

- TXA not recommended, RBC transfusion if Hb < 70 g.l⁻¹
- Avoid excessive portal pressures during transfusion



Postpartum haemorrhage

- 1g TXA within 3 h, repeat 1 g if still bleeding at 30 min
- Fibrinogen > 2.0 g.l⁻¹, Treat atony/genital tract trauma



Surgery

- 1 g TXA if anticipated blood loss > 500 ml (before incision)



rVIIa - gdy zastosowanie produktów leczniczych obkurczających macicę jest niewystarczające do uzyskania hemostazy

GUIDELINES

Open Access



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

Rolf Rossaint^{1*}, Arash Afshari², Bertil Bouillon³, Vladimir Cerny^{4,5}, Diana Cimpoesu⁶, Nicola Curry^{7,8}, Jacques Duranteau⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Oliver Grottke¹, Lars Grønlykke¹¹, Anatole Harrois⁹, Beverley J. Hunt¹², Alexander Kaserer¹³, Radko Komadina¹⁴, Mikkel Herold Madsen², Marc Maegele¹⁵, Lidia Mora¹⁶, Louis Riddez¹⁷, Carolina S. Romero¹⁸, Charles-Marc Samama¹⁹, Jean-Louis Vincent²⁰, Sebastian Wiberg¹¹ and Donat R. Spahn¹³

Przedszpitalne stosowanie składników krwi

Zalecenie 4

Brak wyraźnego zalecenia lub sugestii za lub przeciw stosowaniu składników krwi w warunkach przedszpitalnych (technicznie wykonalne; jednak przeszkody logistyczne i niedobór dawców uniwersalnych grup krwi i koszty pozostają przedmiotem ciągłych badań i debat).

Dostępne dowody na przedszpitalne podawanie osocza pochodzą z dwóch RCT: PAMPre (*Pre-hospital Air Medical Plasma*) i COMBAT (*Control of Major Bleeding after Trauma*), ale wyniki są sprzeczne.

M. Łętowska Częstochowa 23.09.2023

Rossaint et al. Critical Care (2023) 27:80
<https://doi.org/10.1186/s13054-023-04327-7>

Odzyskiwanie wynaczynionej krwi (cell salvage)

Zalecenie 17

Sugerujemy, aby odzyskiwanie wynaczynionej krwi rozważyć w przypadku poważnego krwawienia do jamy brzusznej, miednicy lub klatki piersiowej (2B).

Miejscowe środki hemostatyczne

Zalecenie 22

Zalecamy stosowanie miejscowych środków hemostatycznych w połączeniu z innymi chirurgicznymi lub packingiem w przypadku krwawienia żylnego lub umiarkowanego tętniczego związanych z urazami narządów mięsaszowych (1B).

R25 Initial coagulation resuscitation

The initial coagulation resuscitation strategy for patients with expected massive haemorrhage should comprise either:
fibrinogen concentrate or cryoprecipitate and pRBC
OR
FFP or pathogen-inactivated FFP in a FFP:pRBC ratio of at least 1:2 as needed.
A high platelet:pRBC ratio may be applied.

R16 Erythrocytes

If erythrocyte transfusion is necessary, treatment should aim to achieve a target Hb of 70-90 g/L.

R27 Fresh frozen plasma-based management

Further use of FFP should be guided by standard laboratory coagulation parameters (PT and/or APTT >1.5 times normal and/or viscoelastic evidence of a coagulation factor deficiency). FFP use should be avoided for the correction of hypofibrinogenaemia if fibrinogen concentrate and/or cryoprecipitate are available.

R23 Antifibrinolytic agents

Tranexamic acid should be administered to the trauma patient who is bleeding or at risk of significant bleeding as soon as possible, en route to the hospital if feasible, and within 3 h at a loading dose of 1 g infused over 10 min, followed by an intravenous infusion of 1 g over 8 h. Tranexamic acid administration should not await viscoelastic assessment results.

R30 Platelets

Platelets may be administered to patients with ongoing bleeding to maintain a platelet count above $50 \times 10^9/L$ and above $100 \times 10^9/L$ in patients with TBI. If administered, an initial dose of 4–8 single platelet units or one aphaeresis pack may be used.

R29 Fibrinogen supplementation

Fibrinogen concentrate or cryoprecipitate should be administered if major bleeding is accompanied by hypofibrinogenaemia (viscoelastic signs or plasma fibrinogen level ≤ 1.5 g/L). An initial fibrinogen supplementation of 3–4 g, equivalent to 15–20 single donor units of cryoprecipitate or 3–4 g fibrinogen concentrate, may be administered. Repeat doses should be guided by viscoelastic monitoring and laboratory assessment of fibrinogen levels.

Suplementacja fibrynogenu

Zalecenie 29

Zalecamy podawanie koncentratu fibrynogenu lub krioprecypitatu, jeśli poważnemu krwawieniu towarzyszy hipofibrynogenemia (TEG/TEM lub poziom fibrynogenu w osoczu met. Claussa $\leq 1,5$ g/l) (1C).

Sugerujemy początkową suplementację fibrynogenu w dawce 3 - 4g. Jest to równoważne 15-20 j krioprecypitatu od pojedynczego dawcy. Powtarzanie dawki powinno następować w oparciu o badanie TEM/TEG i ocenę laboratoryjną poziomu fibrynogenu (2C).

VII. Management of antithrombotic agents

R33 Reversal of vitamin K-dependent oral anticoagulants

Emergency reversal of vitamin K-dependent oral anticoagulants in the bleeding trauma patient should be accomplished with early use of both PCC and 5–10 mg i.v. phytonadione (vitamin K₁).

R35 Management of direct oral anticoagulants – direct thrombin inhibitors

Dabigatran plasma levels may be measured using diluted thrombin time in patients treated or suspected of being treated with dabigatran. If measurement of dabigatran is not possible or available, standard thrombin time may allow a qualitative estimation. Life-threatening bleeding in those receiving dabigatran should be treated with idarucizumab (i.v. 5 g)

R34 Management of direct oral anticoagulants – factor Xa inhibitors

Plasma levels of oral direct anti-factor Xa agents such as apixaban, edoxaban or rivaroxaban may be measured in patients treated or suspected of being treated with one of these agents. Measurement of anti-Xa activity may be calibrated for the specific agent. If not possible or available, LMWH-calibrated anti-Xa assays may be used. If life-threatening bleeding occurs in the presence of an apixaban or rivaroxaban effect, especially in patients with TBI, a reversal may be achieved with andexanet alfa. If andexanet alfa is not available, or in patients receiving edoxaban, PCC (25–50 U/kg) may be administered.

R36 Antiplatelet agents

Routine platelet transfusion should be avoided in patients with ongoing bleeding who have been treated with antiplatelet agents.

Definicje MT

Austria (Linz)	≥ 10 j KKCz w ciągu 6 – 24 h
Austria (Innsbruck)	≥ 1 BV w ciągu 24 h lub $\geq 50\%$ BV w ciągu 3 h
Belgia	1 BV w ciągu 24 h
Kanada	1BV w ciągu 6 h
Dania	10 j KKCz w ciągu 5 h lub ≥ 2 h
Francja	50% BV w ciągu 3 h lub ≥ 4 j KKCz w ciągu 1 h
Niemcy	1 BV w ciągu 24 h
Holandia	≥ 6 j KKCz w ciągu 6 h lub z utrzymującym się krwawieniem ≥ 4 j KKCz w ciągu 4 h
Szwajcaria	1 BV w ciągu 12 h lub 50% BV w ciągu 1 h
USA (Atlanta)	1,5 BV w relatywnie krótkim czasie
USA (Maryland)	10 j KKCz w ciągu 24 h lub 5 j KKCz w ciągu pierwszej godziny
USA (San Francisco)	≥ 5 j KKCz w ciągu pierwszych 6 h
Polska	1 BV w ciągu 24 h

Typowy skład zestawów w MTP

Standard approach to blood box configuration



Cooler 1. 4U (units) RBCs



Cooler 2. 4U RBCs, 4U plasma (4U RBC, 2000 IU PCCs, 4g fibrinogen)



Cooler 3. 4U RBCs, 2U plasma, 4g fibrinogen (4U RBC, 2000 IU PCCs, 4g fibrinogen)

Modifications for resource constrained institutions

***Platelets** should be transfused when platelets $<50 \times 10^9 /L$.

Cele transfuzjologiczne

1. Utrzymać stężenie Hb > 8g/dl
2. Przetaczać FFP w stosunku do KKCz jak 1:1 lub 1:2 aby utrzymać PT i/lub APTT < 1,5 x dolny zakres wartości referencyjnych
3. Przetaczać KKP aby liczba płytek utrzymywała się > 50 x 10⁹/l (wytyczne francuskie i brytyjskie > 75 x 10⁹/l, gdy zaburzenia funkcji płytek wyższe wartości, uraz mózgu > 100 x 10⁹/l)
4. Przetaczać Krio, aby utrzymać stężenie Fbg > 1,5g/l (w PPH > 2,0-2,5g/l)

Efekt laboratoryjny przetoczenia składników krwi

1. 1j KKCz – wzrost stężenia Hb o 1g/dl
2. 1 dawka terapeutyczna KKP - średni wzrost liczby płytek o $30 \times 10^9/l$
3. 1j FFP - 1ml/kg mc ↑ aktywności czynników krzepnięcia o ok. 1 jm/dl

- In the rare event that FFP is used to replace a clotting factor, the dose is 10 to 20 ml/kg. This dose will raise the level of any factor, including fibrinogen, by close to 30%, which is typically sufficient for hemostasis (UpToDate 2022)
- The usual FFP dose in massive bleeding is 15 to 20 ml/kg or 3 to 6 units, which aims to raise clotting factors levels above 30% (Nascimento Crit Care 2010)

4. 1 j krioprecypitatu - wzrost stężenia Fbg o 10mg/dl

- The increase in plasma fibrinogen from 1 unit of cryoprecipitate per 10 kg body weight will be approximately 50 mg/dL (UpToDate 2022)

Zaopatrzenie w składniki krwi i produkty krwiopochodne

Lekarz leczący pacjenta
(zamówienie)

RCKiK
Depozyt
Apteka

PACJENT
OLH

Leki w NPLH

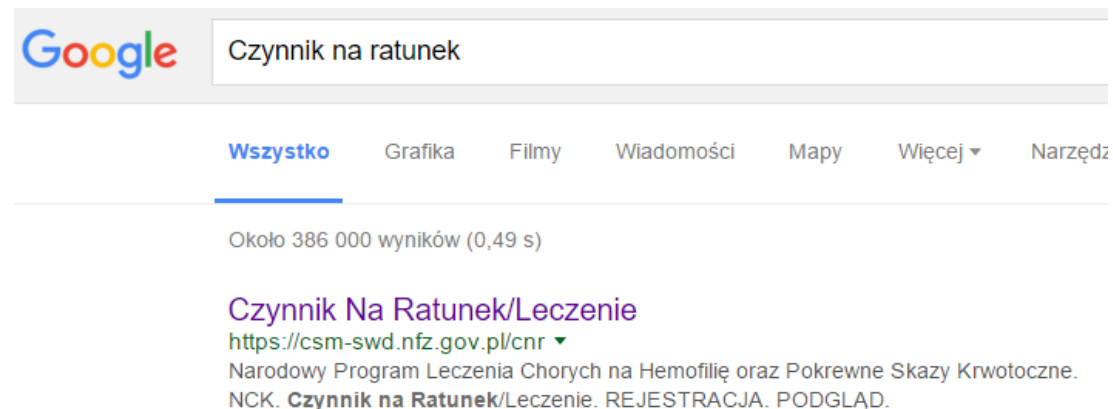
1. Zamówienie w SMPT przez lekarza u chorego z rozpoznaną skazą krwotoczną
2. Zamówienie w SMPT przez lekarza w przypadku podejrzenia AHA, po wcześniejszym pobraniu próbki w celu wykonania badań diagnostycznych dla potwierdzenia rozpoznania

Zamawianie koncentratów czynników krzepnięcia

- <http://csm-swd.nfz.gov.pl/cnr>

lub

- W Google lub innej przeglądarce internetowej wpisać hasło „czynnik na ratunek”



**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia 16 października 2017 r.

**w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą
w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne²⁾**

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia 8 lipca 2019 r.

**zmieniające rozporządzenie w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących
działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne**

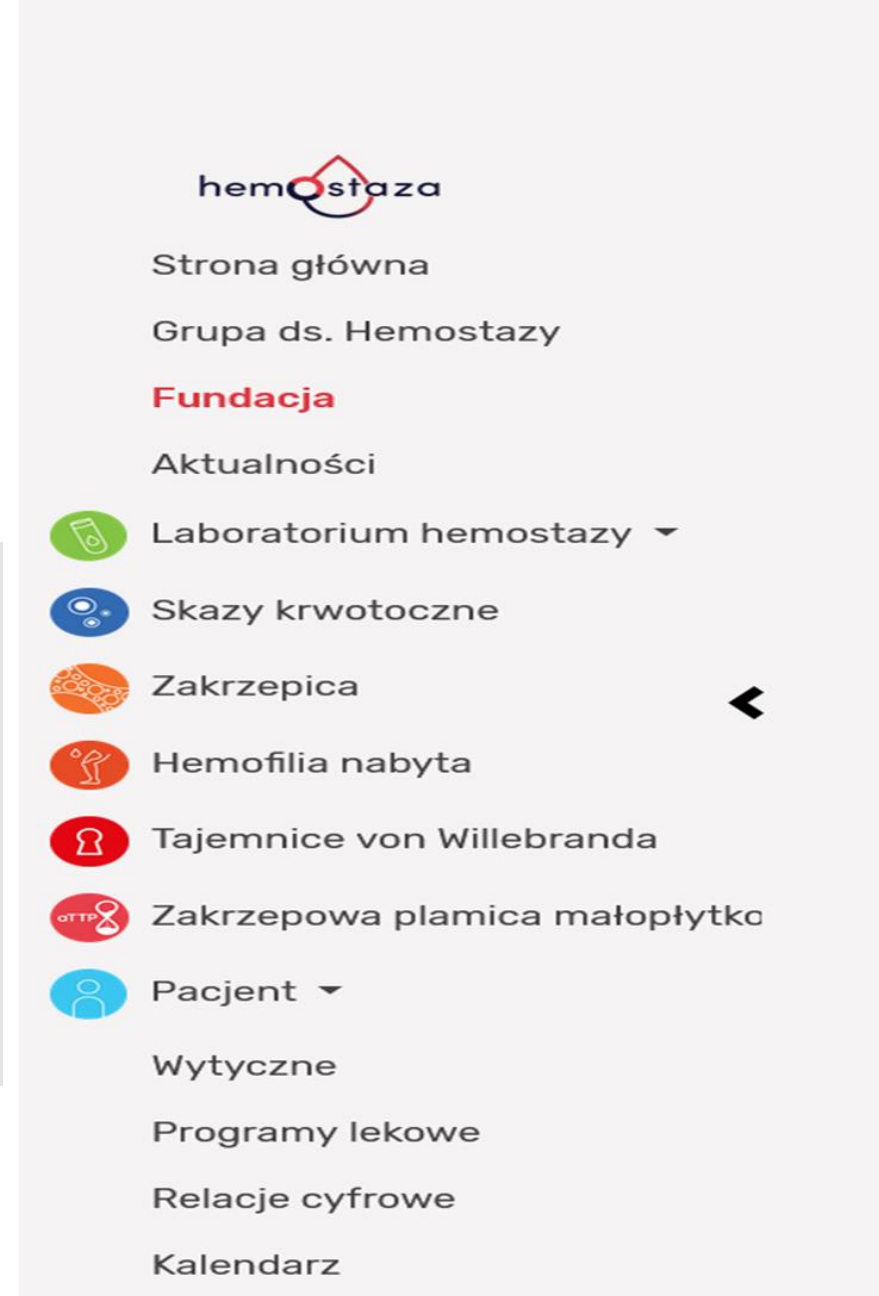
**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia 4 maja 2023 r.

**zmieniające rozporządzenie w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących
działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne**

hemostaza.edu.pl

portal edukacyjny



Dziękuję za uwagę

Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Hematologicznego z 2022 r. dotyczące hematologicznego postępowania w przypadku poważnego krwotoku

2. Poważny uraz

FFP i KKCz należy podawać jak najwcześniej w stosunku 1:1 (a nie > 1:2) do czasu uzyskania wyników krzepnięcia.

TXA należy podawać, w tym pacjentom z łagodnym i umiarkowanym TBI, jak najwcześniej po urazie i nie później niż 3 godziny od początku urazu.

Zwykle podaje się 1 g w bolusie dożylnym przez 10 minut, a następnie 1 g w infuzji przez **8 godzin**.

Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Hematologicznego z 2022 r. dotyczące hematologicznego postępowania w przypadku poważnego krwotoku

3. Krwotok położniczy/ poporodowy

Obowiązują ogólne zalecenia (opisane powyżej) dotyczące przetaczania KKCz i FFP.

Jeśli stężenie fibrynogenu wynosi $< 2,0$ g/l, należy zastosować suplementację fibrynogenu.

Początkowa dawka TXA (1 g iv) powinna zostać podana kobietom z PPH w ciągu 3 godzin od wystąpienia krwawienia. Jeśli krwawienie nie ustąpiło po 30 minutach lub zatrzymało się i rozpoczęło ponownie w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki TXA, należy podać drugą dawkę 1 g.

Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Hematologicznego z 2022 r. dotyczące hematologicznego postępowania w przypadku poważnego krwotoku

4. Krwawienie do przewodu pokarmowego

TXA nie jest zalecany u pacjentów z ostrym krwawieniem z przewodu pokarmowego.

Należy wziąć pod uwagę ograniczoną rolę testów krzepnięcia jako czynników predykcyjnych krwawienia u pacjentów z chorobami wątroby.

Nadmierne transfuzje osocza mogą podnieść ciśnienie w żyłach wrotnej.

Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Hematologicznego z 2022 r. dotyczące hematologicznego postępowania w przypadku poważnego krwotoku

5. Chirurgia

Pacjenci poddawani poważnym zabiegom niekardiochirurgicznym, którzy są zagrożeni wystąpieniem poważnego krwawienia i/lub transfuzją powinni otrzymać 1 g TXA przed nacięciem skóry.