Monitoraggio e terapia della coagulopatia nel politrauma - cosa possiamo migliorare in preclinica

Peter Trebo Servizio di Anestesia e Rianimazione I Ospedale Regionale di Bolzano

HEMS 09.06.2010

Epidemiologia

- Causa di morte piu` frequente fra 18 - 45 anni
  - 60% muoiono per il trauma cranico
  - 40% muoiono per un sanguinamento

- Incidenza di coagulopatia al momento dell` ammissione
  - 25%: Royal London Hospital
  - 28%: Francia
  - 34,2%: Deutsches Trauma Register

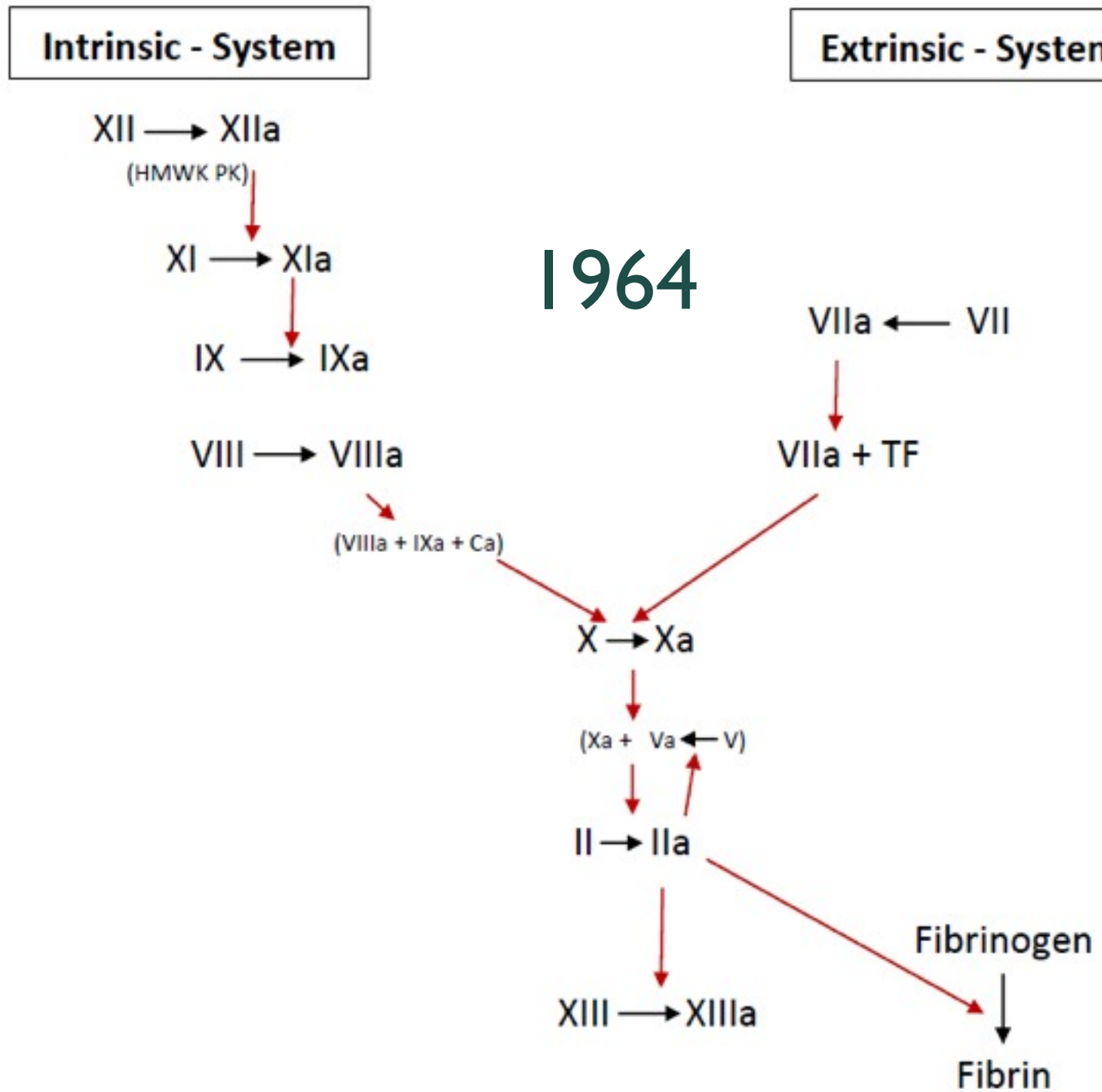
Sauaia A: J Trauma (1995) 38:185,
Brohi K: J. Trauma (2003) 55:1127
Maegele M: Injury (2007) 38, 298

Cascata coagulativa

(1964)

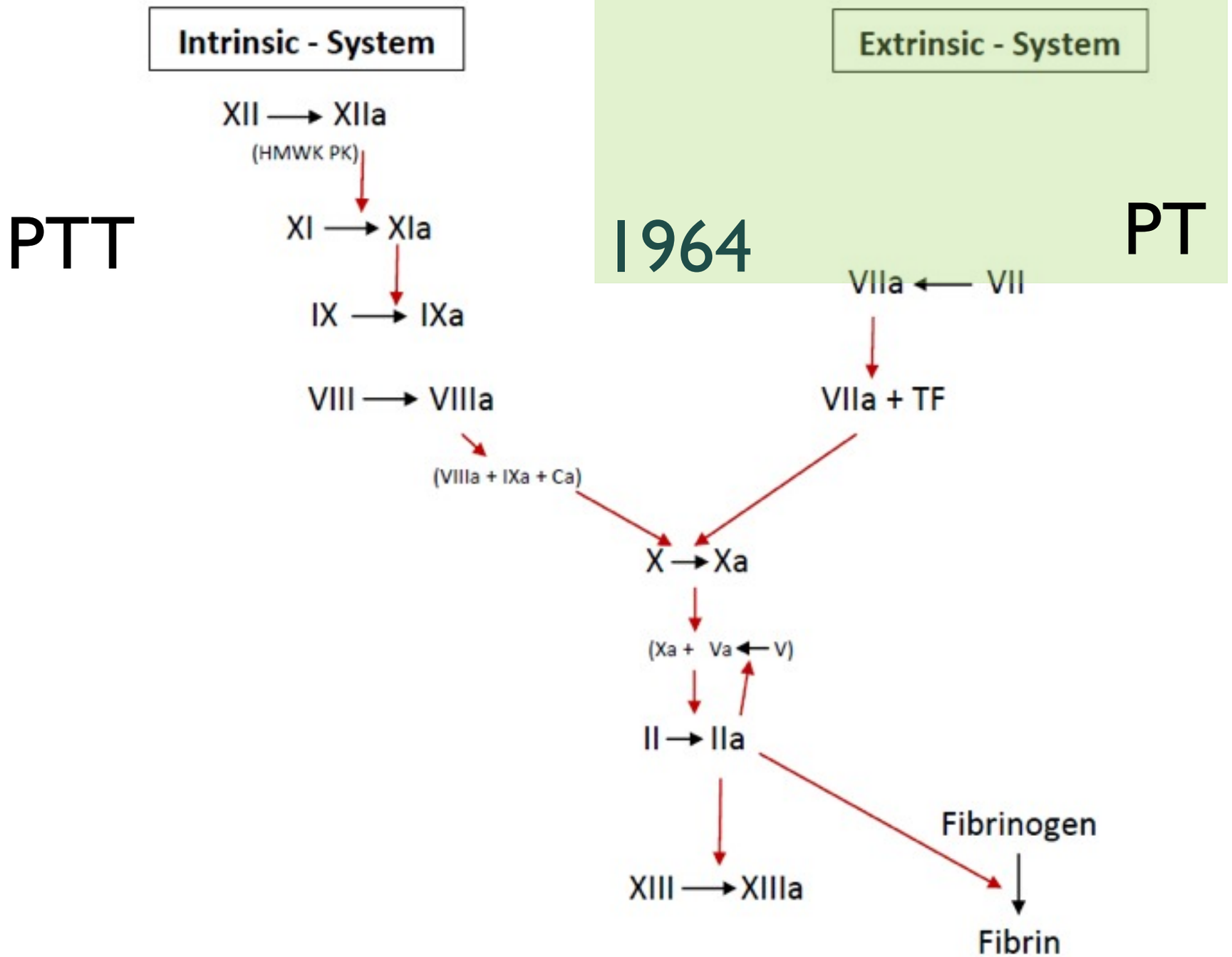
PTT

1964



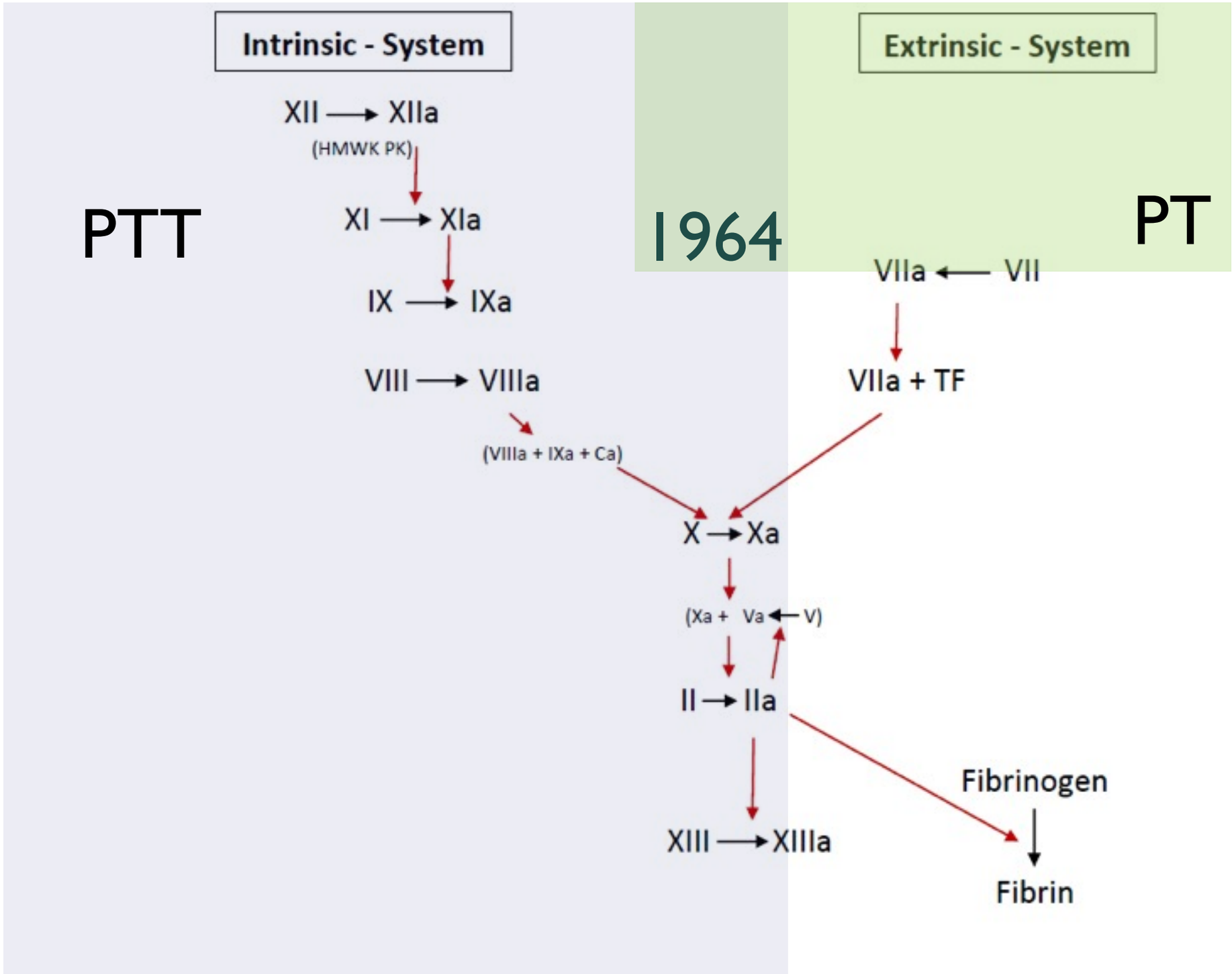
Cascata coagulativa

(1964)



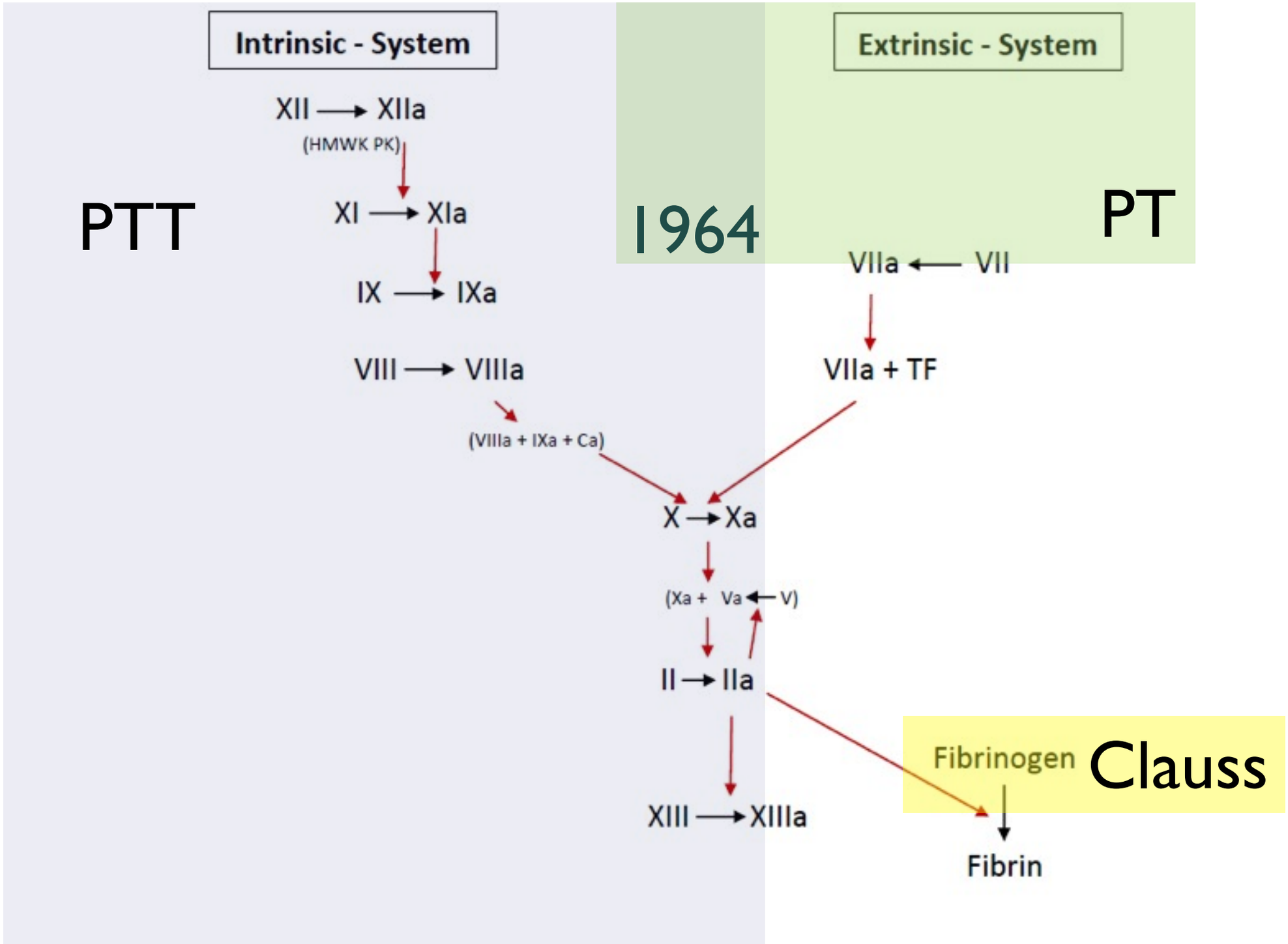
Cascata coagulativa

(1964)



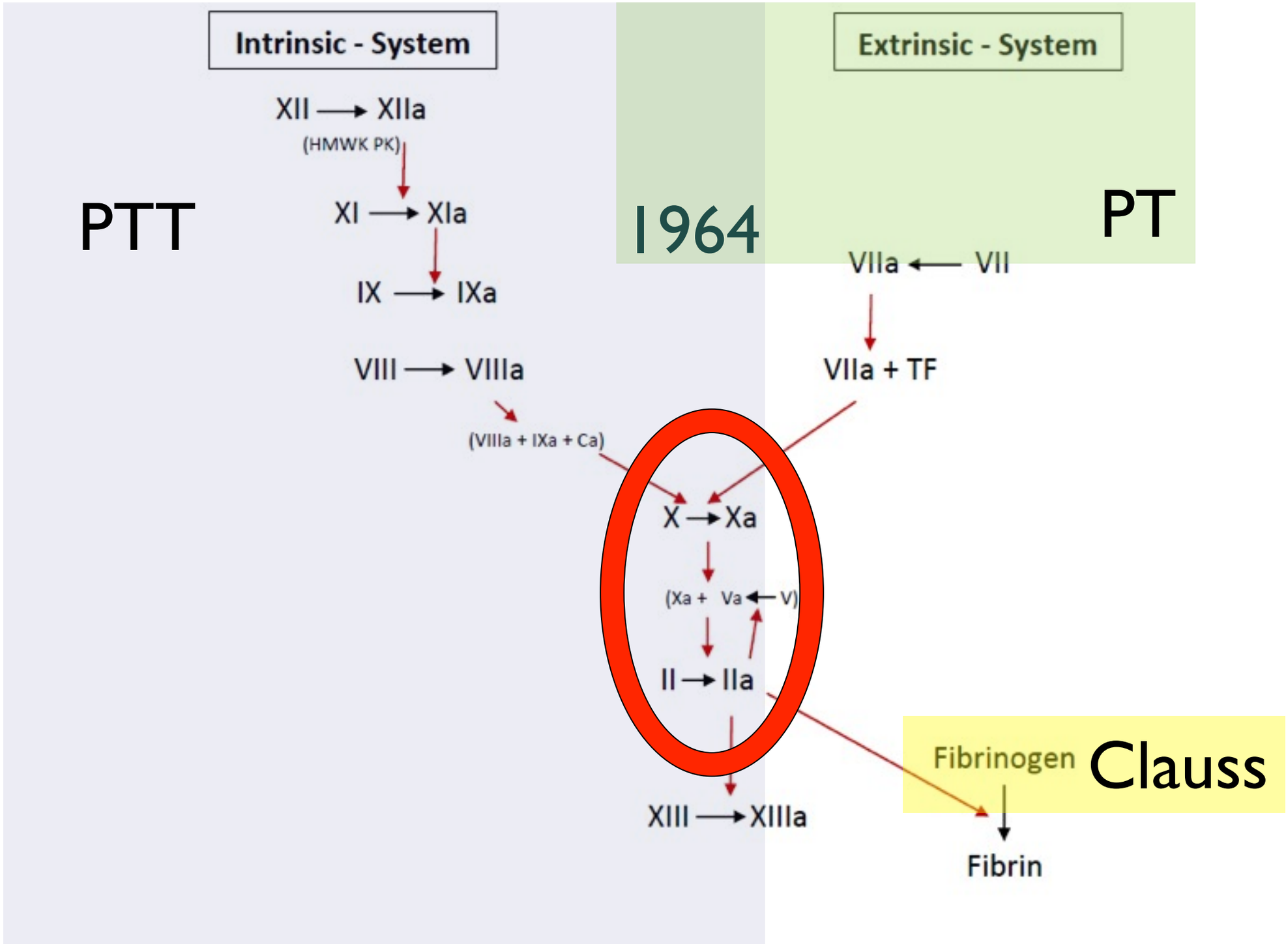
Cascata coagulativa

(1964)

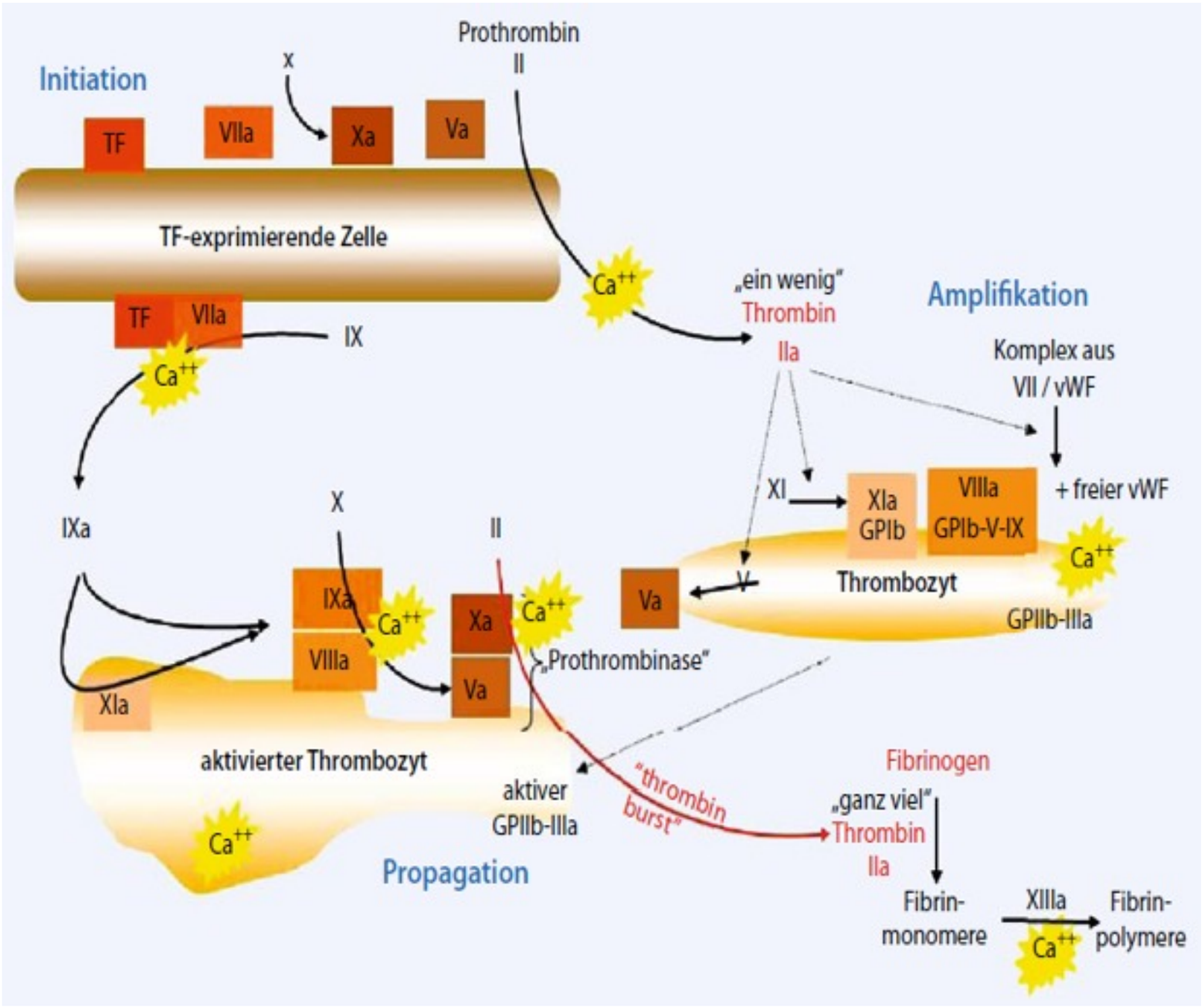


Cascata coagulativa

(1964)



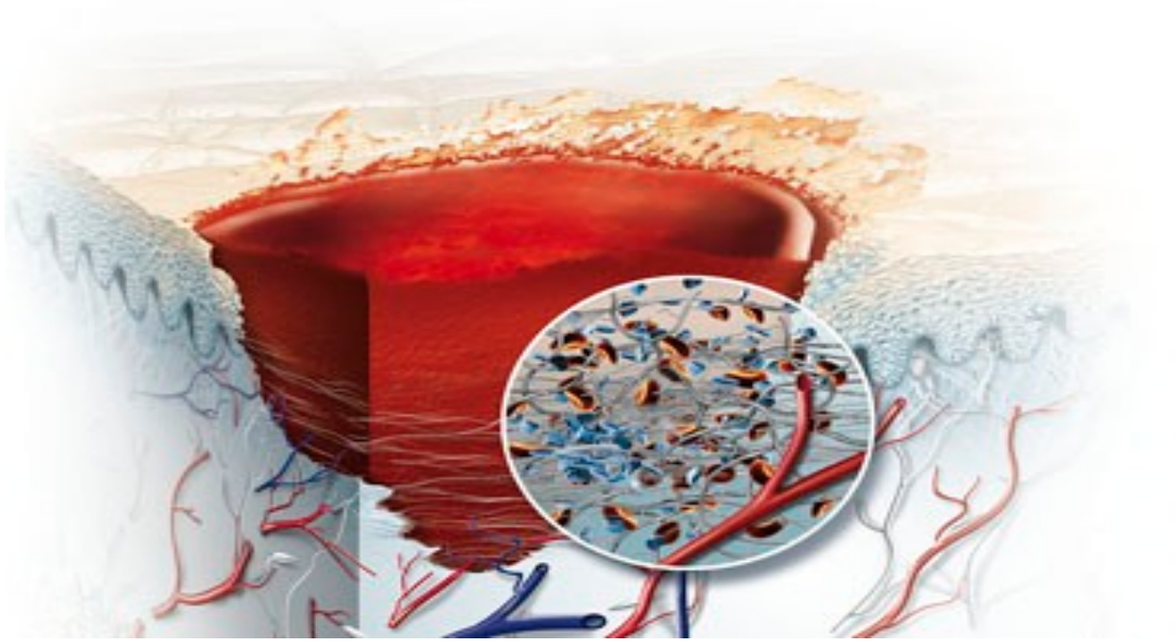
Modello coagulativo cellulare

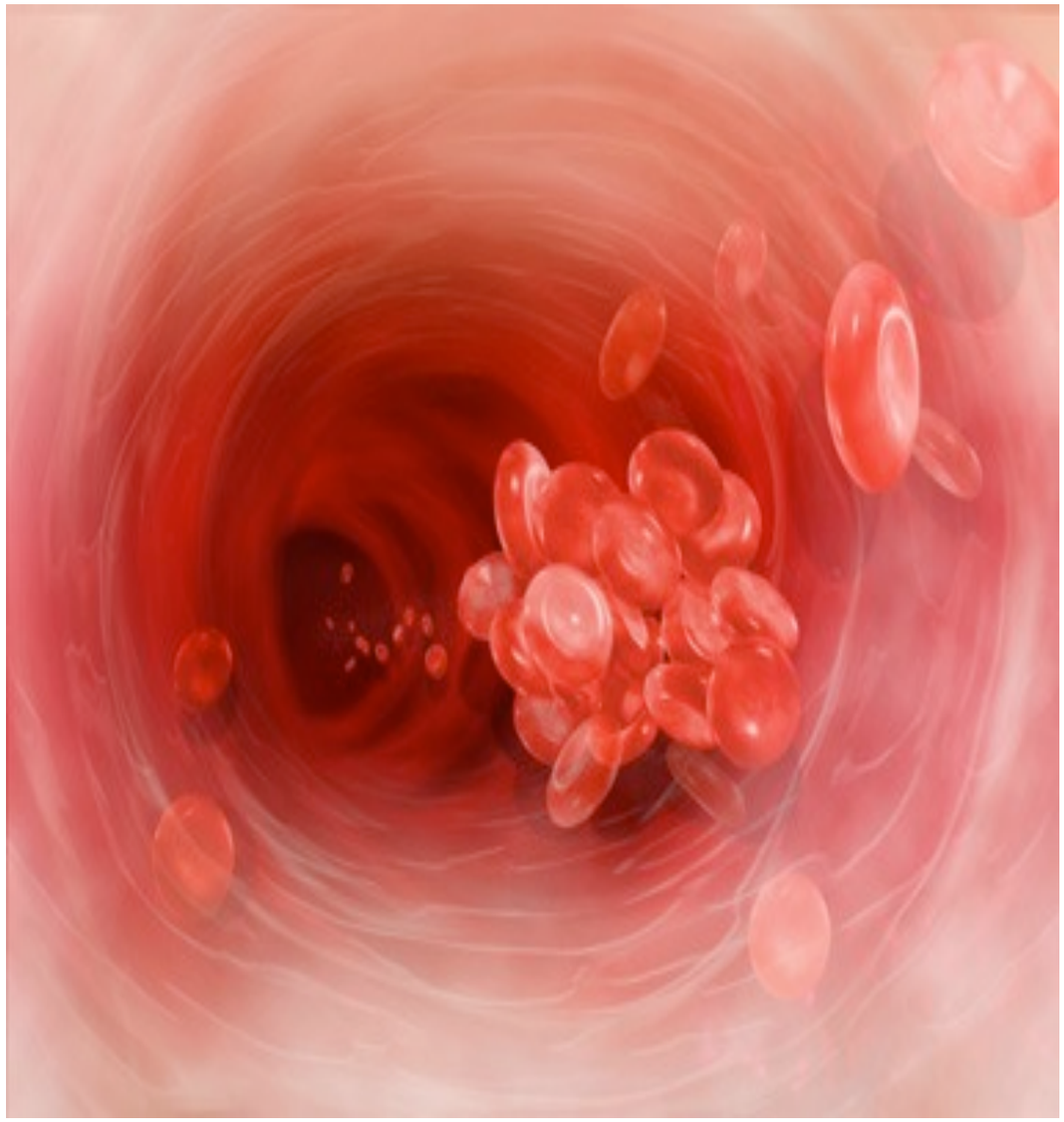


- **Inizziazione** - TF
- **Amplificazione** - Attivazione Plt
- **Propagazione** – burst di trombina

Emostasi primaria

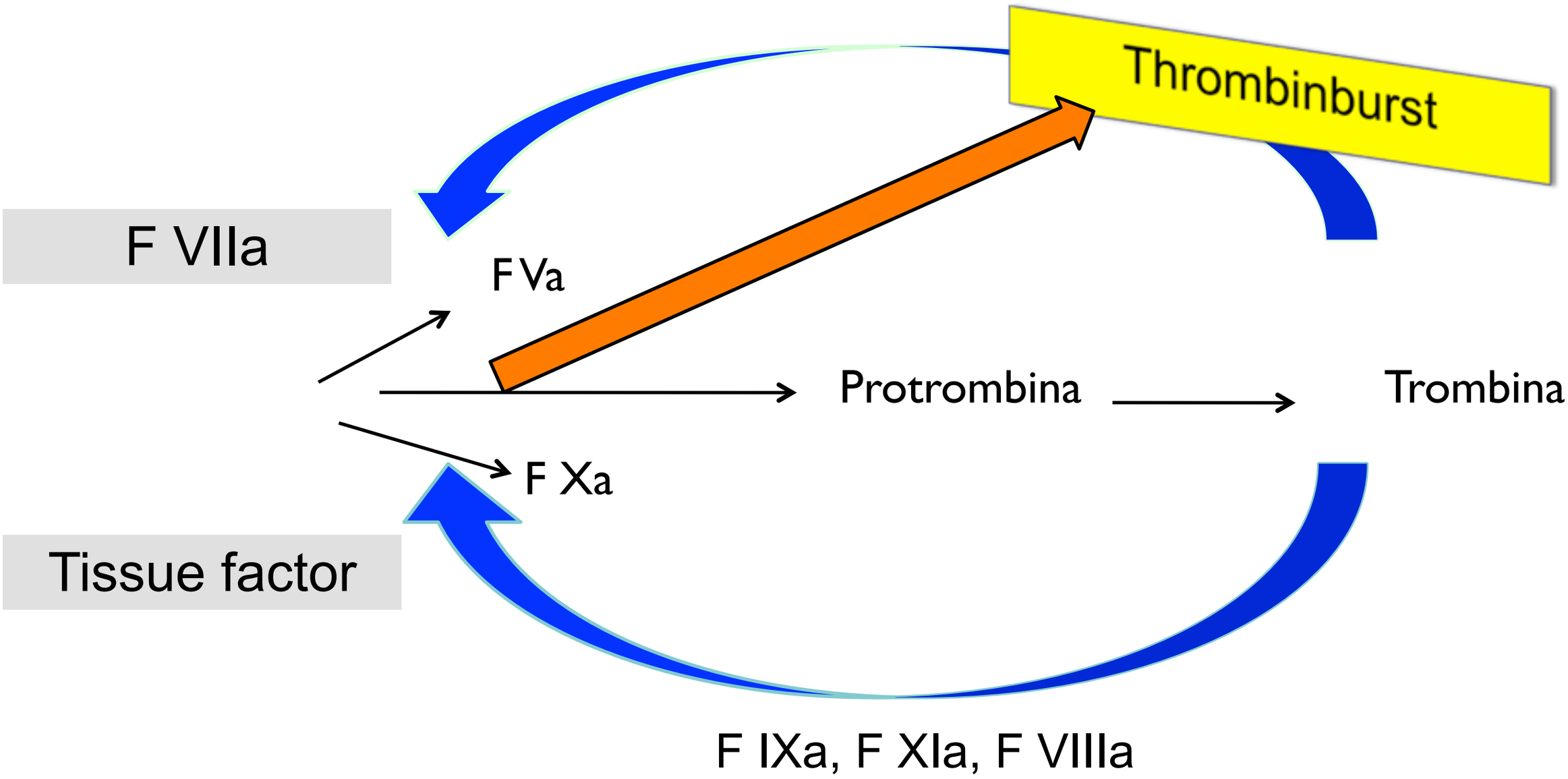
- Componente vascolare
- Fattore von Willebrandt
- Adesione piastrinica
- Aggregazione piastrinica



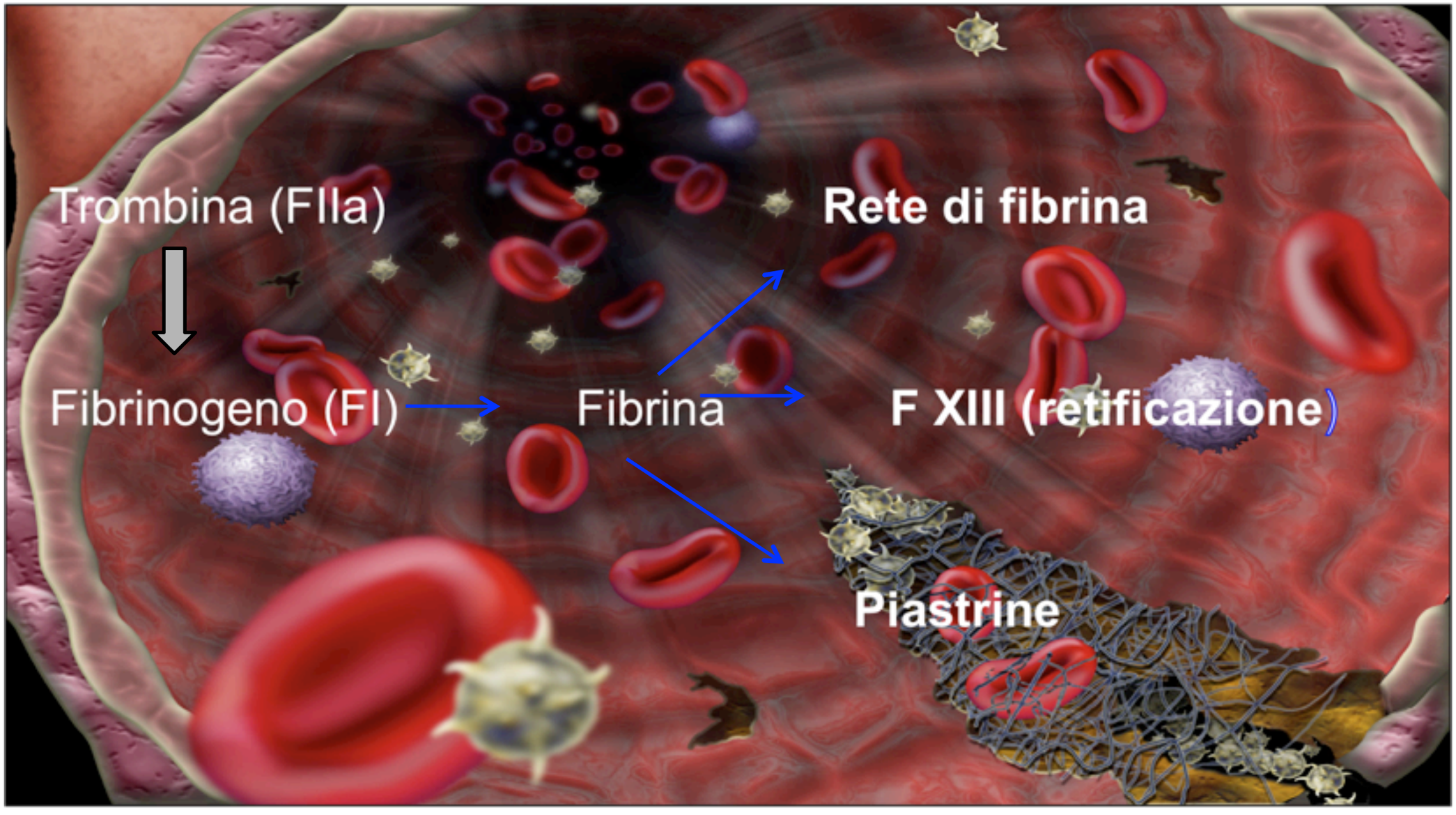


Generazione di trombina

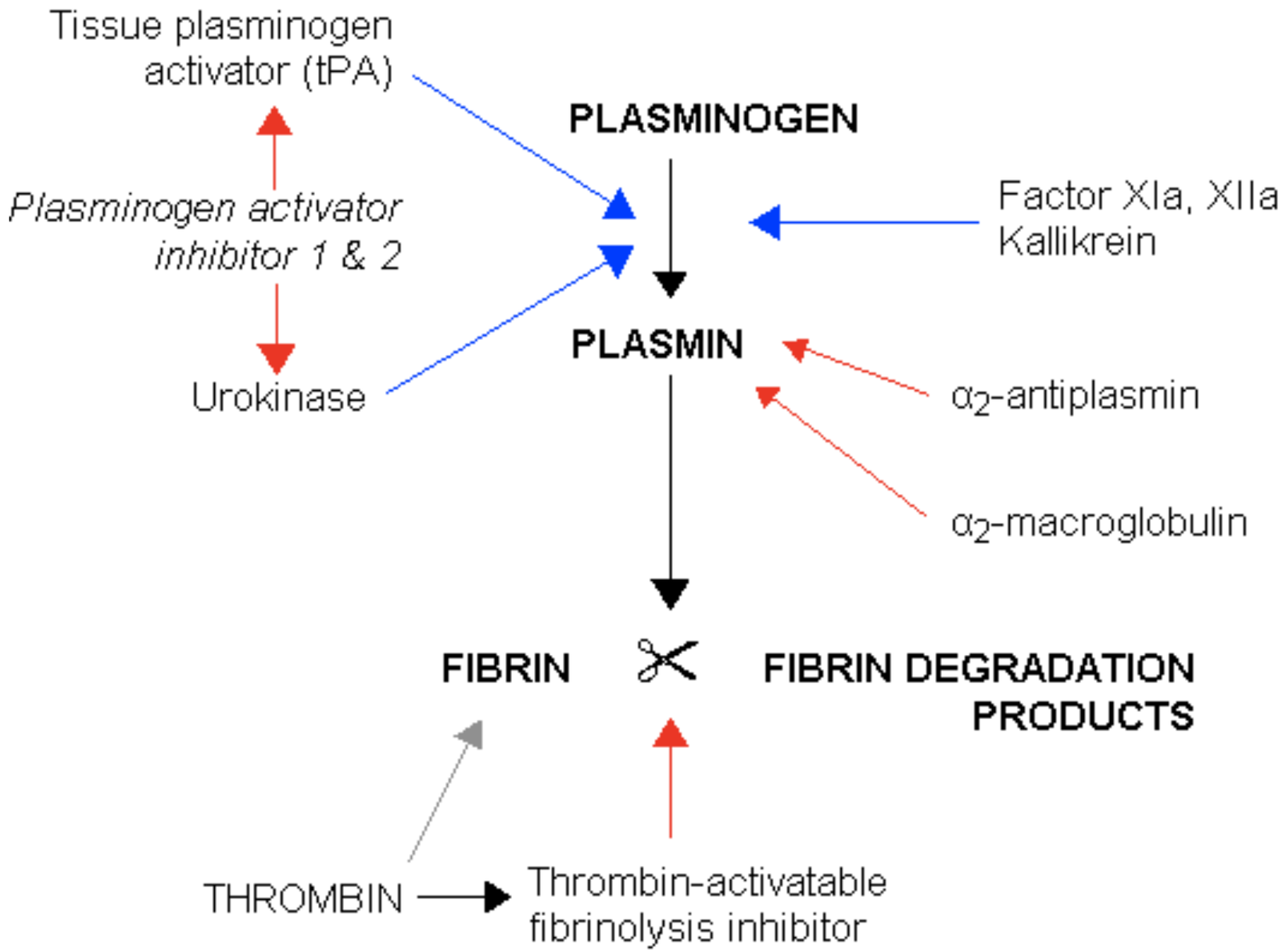
Generazione di trombina



Formazione del coagulo



Fibrinolisi



Test coagulativi standard
(plasmatici)

- **PT = tempo di protrombina (Quick 1935)**
- **aPTT = tempo di tromboplastina parziale (1953)**
- **Fibrinogeno (Clauss 1957)**
- Antitrombina
- D-Dimeri
- Fattore XIII, tempo di reptilase ecc.

Test di Point of Care

- Esami di laboratorio eseguibili al paziente
- Esecuzione deve essere facile
- Praticabile in reparto, sala operatoria, PACU, ICU
- Vantaggio della tempestivita` dell` esecuzione ed interpretazione

POCT versus esami di laboratorio

Vantaggi POCT

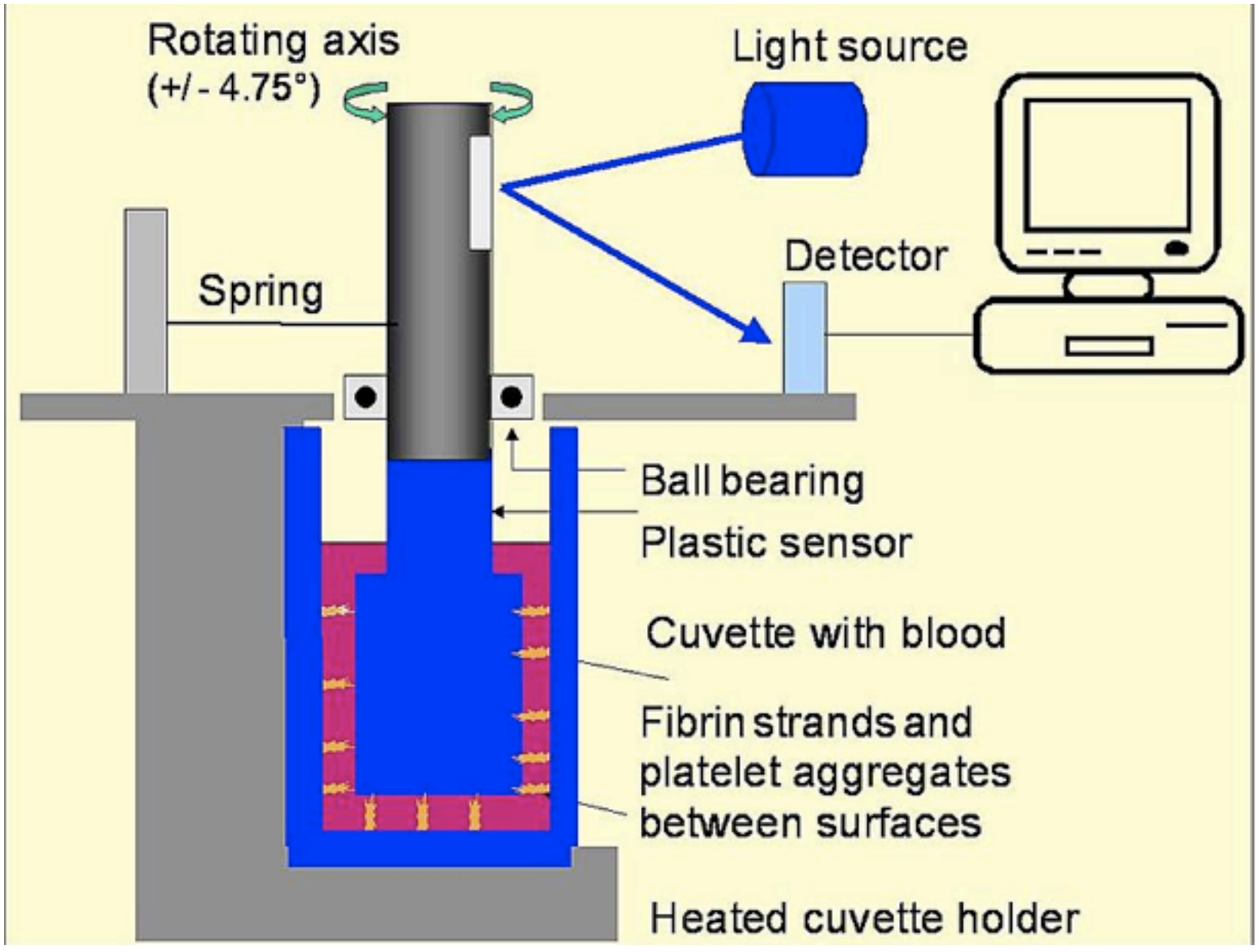
- Pronti al momento
- Senza centrifugazione
- Inizio della terapia tempestivamente
- Terapia mirata
- Controllo terapeutico tempestivo

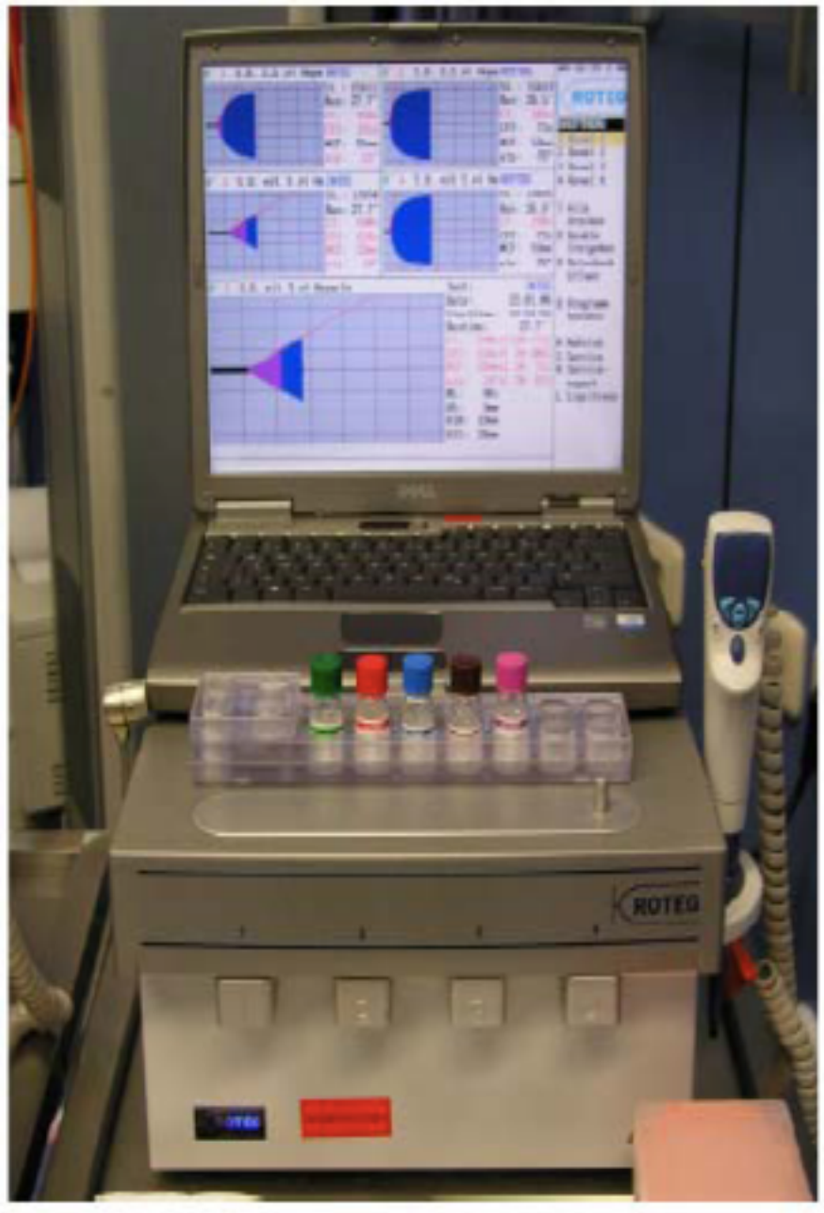
Vantaggi laboratorio

- Standardizzazione
- Personale formato
- Controllo di qualita`
- Memorizzazione dati

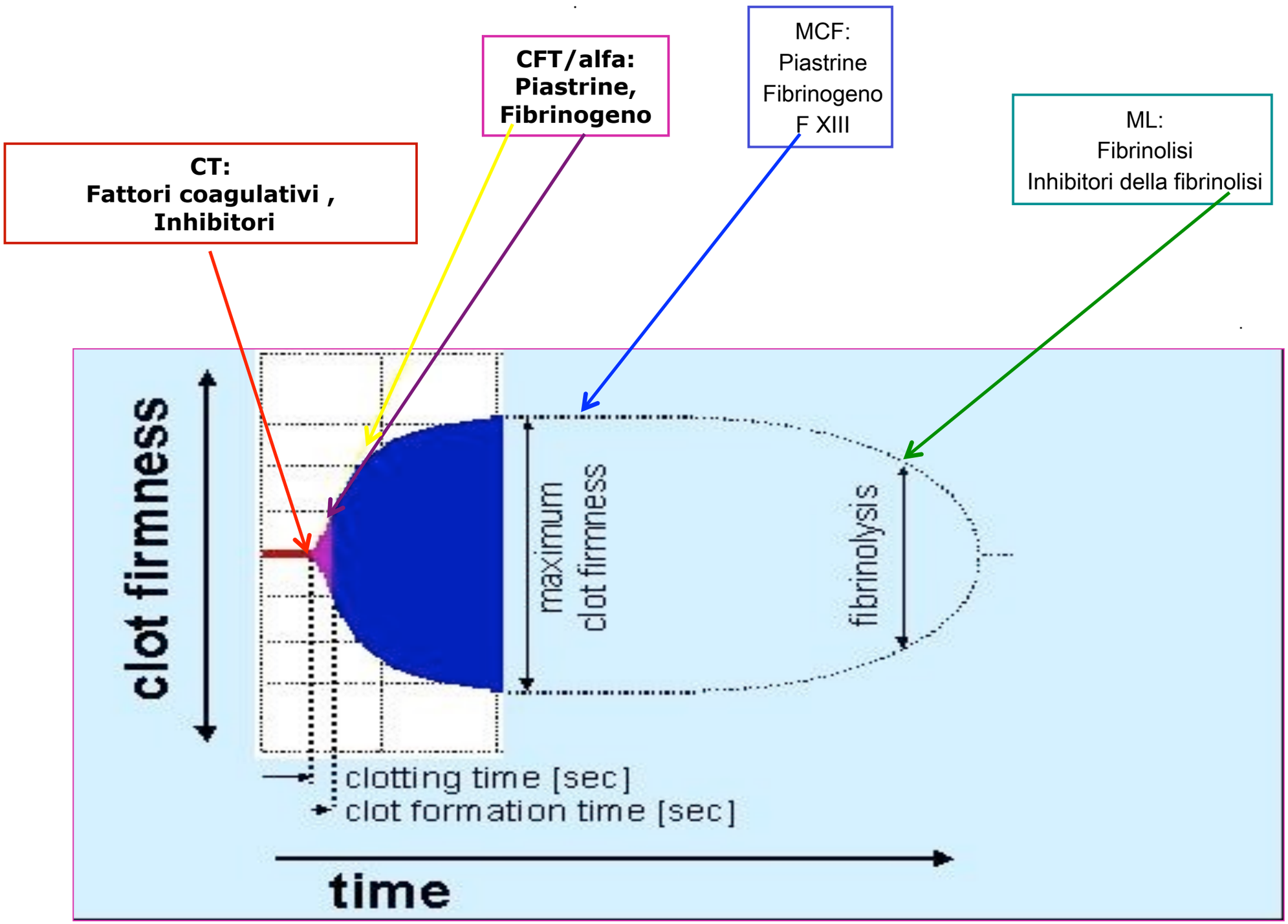
Rotations-Trombelastostometria =

ROTEM





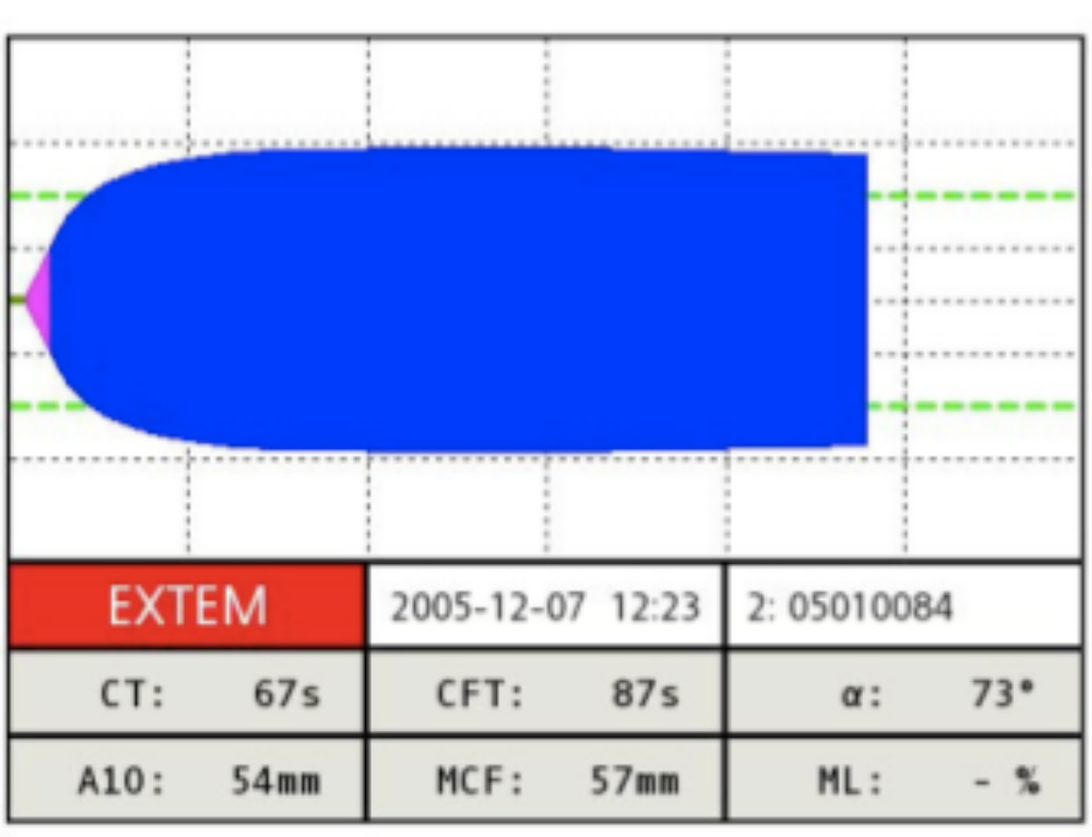
Parametri e curve

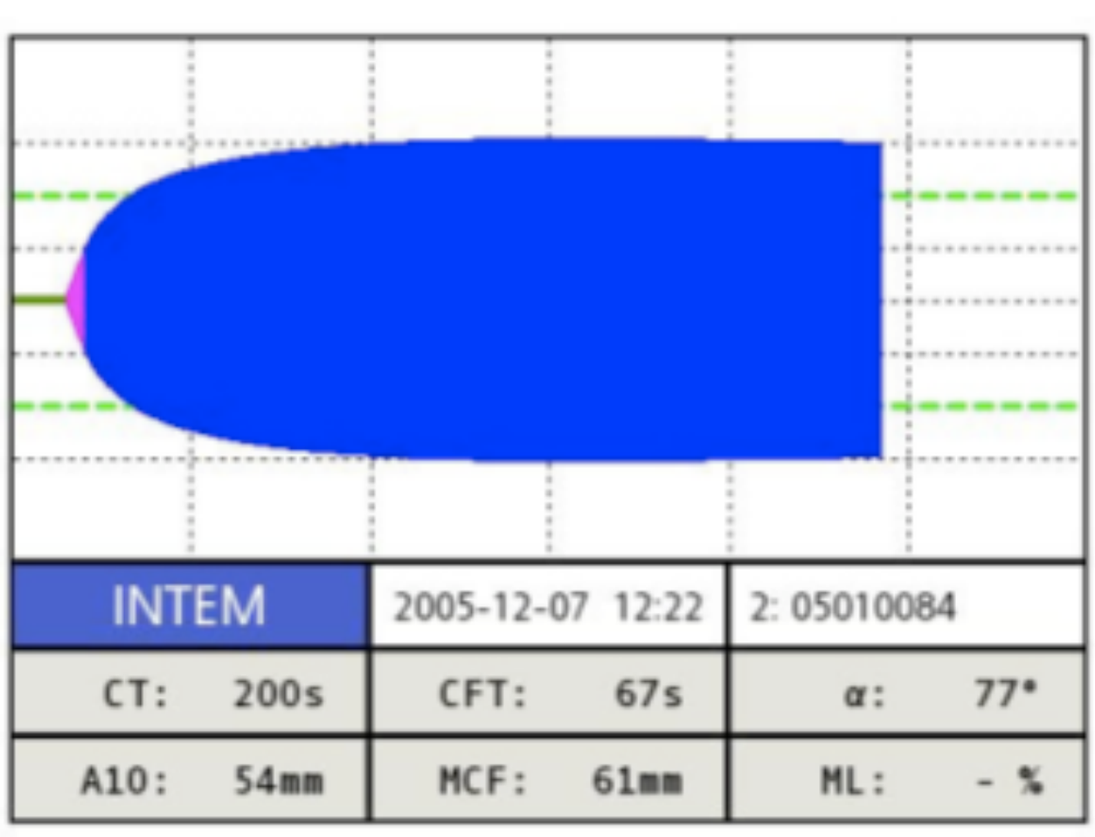


EXTEM und INTEM

EXTEM: Test di screening per la Extrinsic Line
INTEM: Test di screening per la Intrinsic Line

EXTEM & INTEM: MCF dipendente da piastrine e fibrinogeno



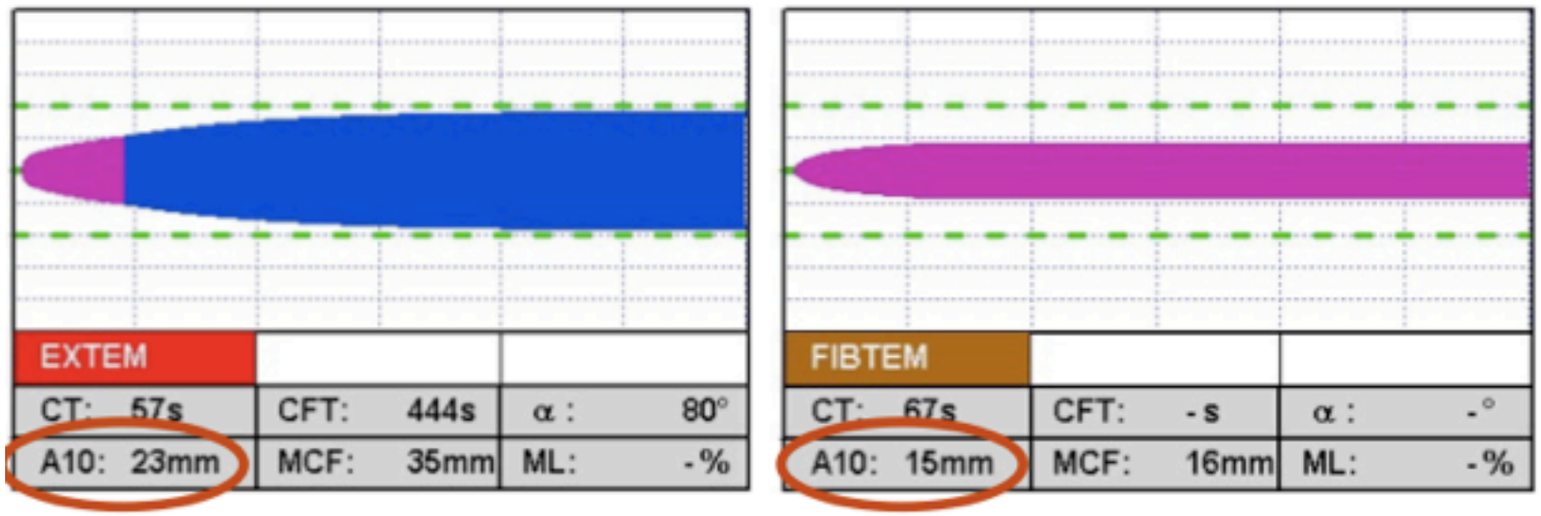


FIBTEM

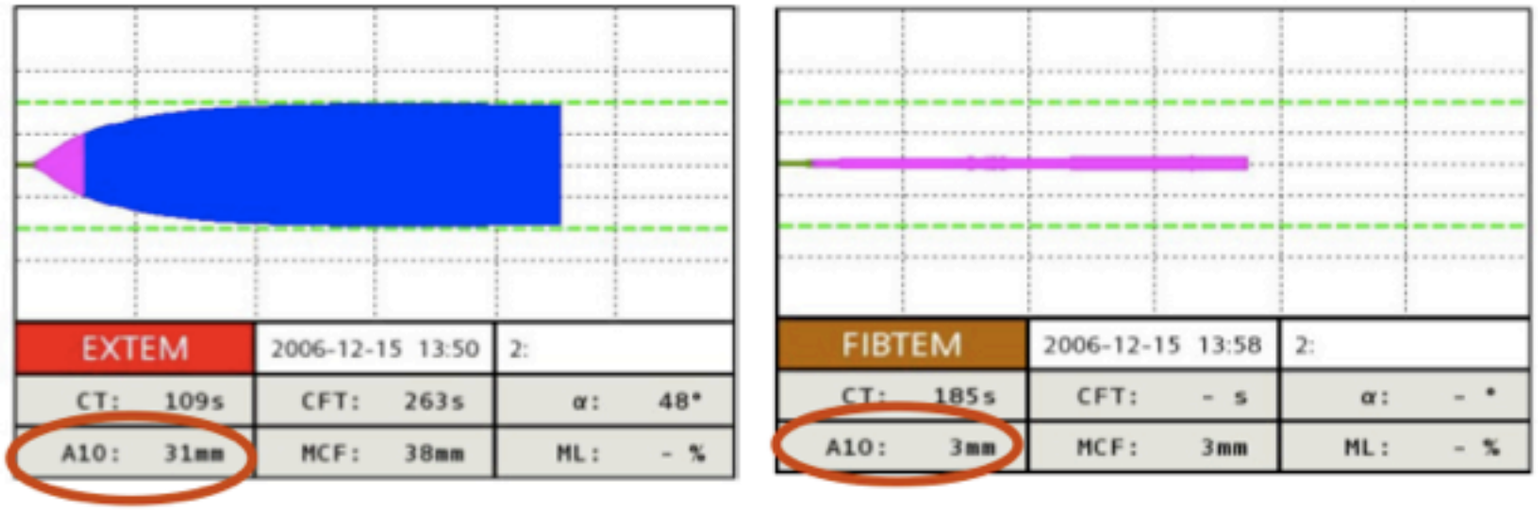
FIBTEM: Attivazione come EXTEM con inibitore di piastrine

Fibrinogeno

1. Piastrinopenia



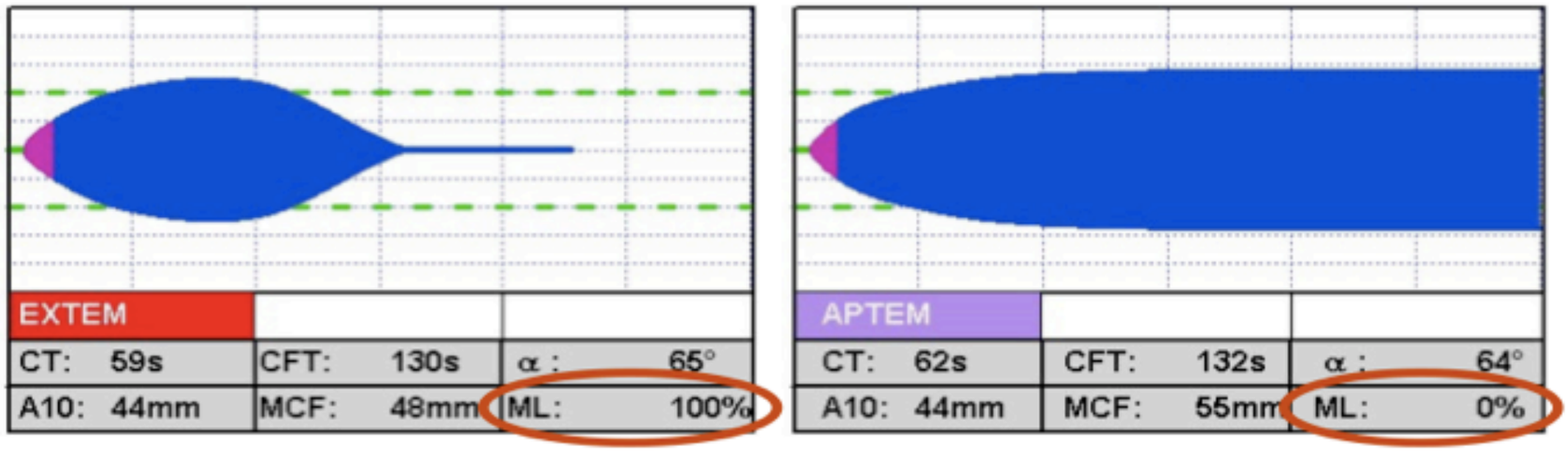
2. Ipofibrinogemia



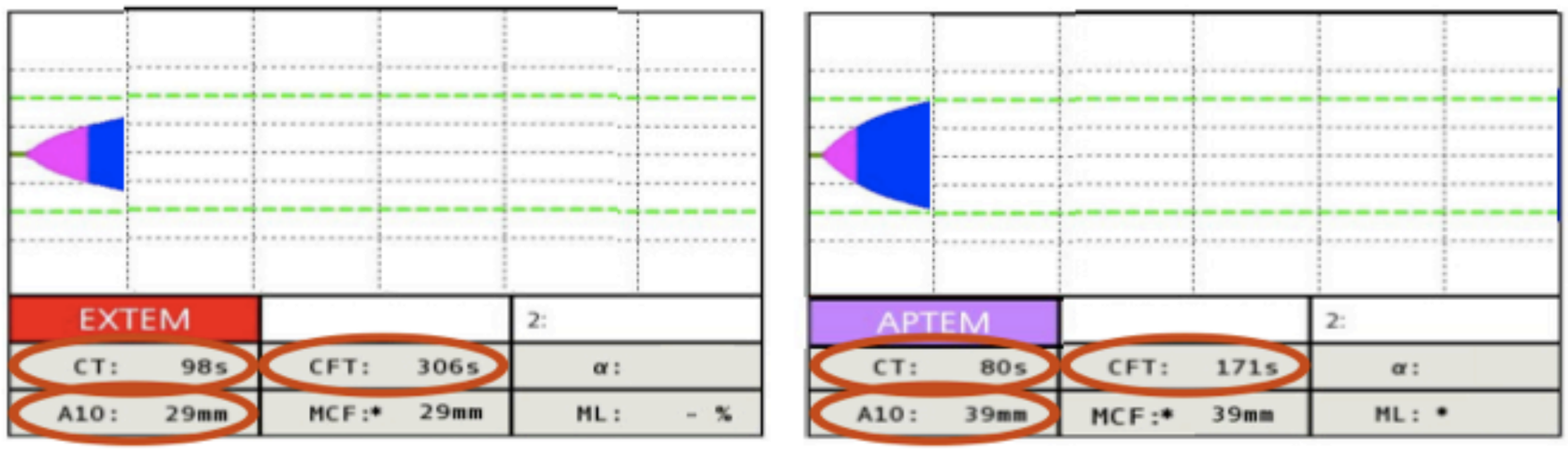
APTEM

APTEM: EXTEM con Aprotinina (inibitore di fibrinolisi)

1. Iperfibrinolisi 100%



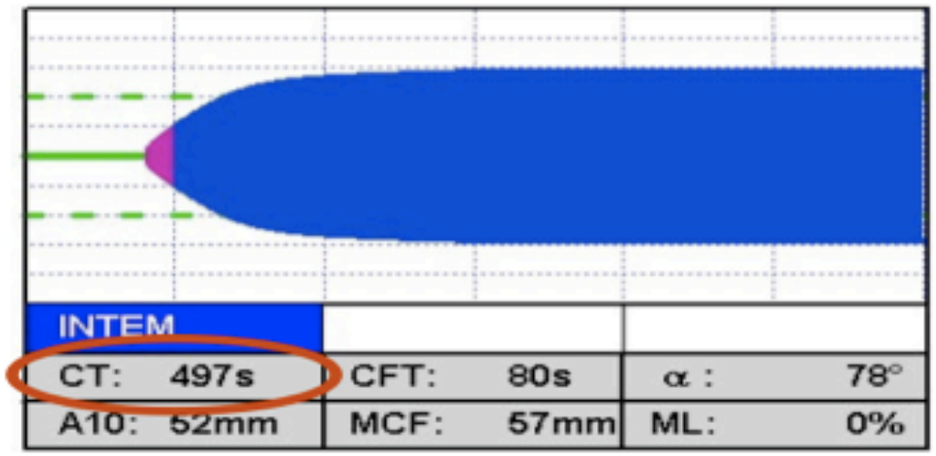
2. CTê MCFê

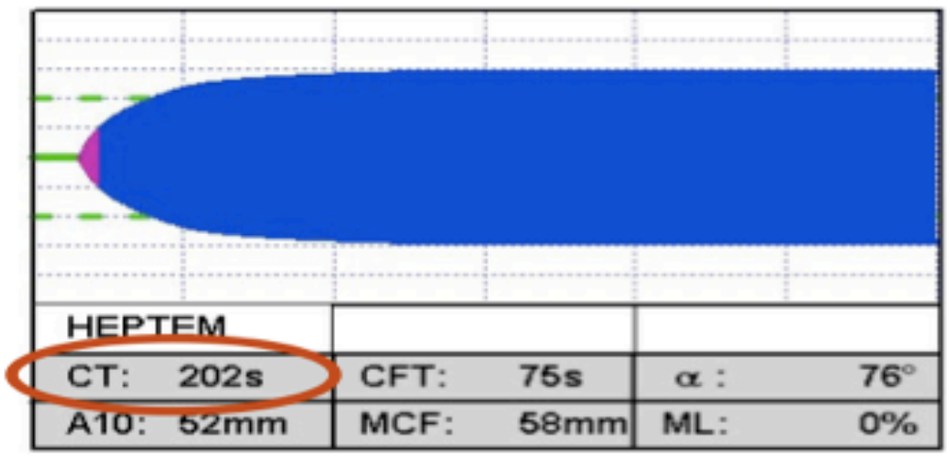


HEPTEM

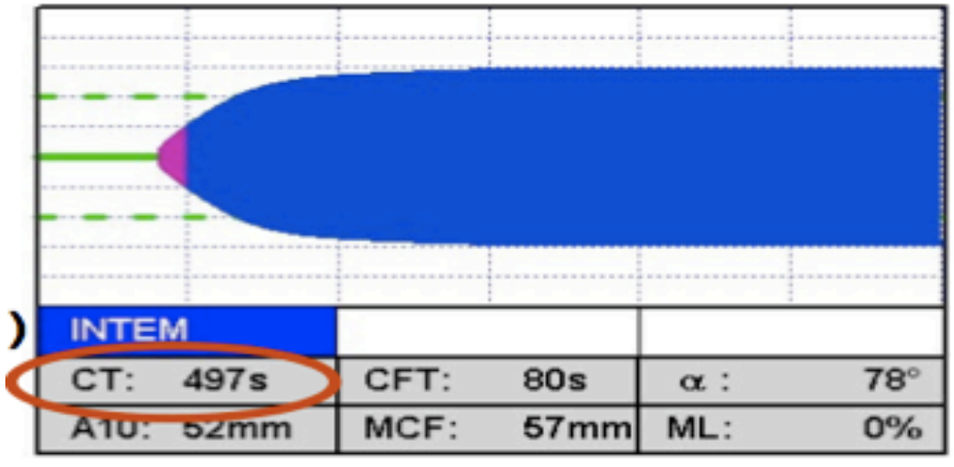
HEPTEM: INTEM con eparinasi (inibitore di eparina)

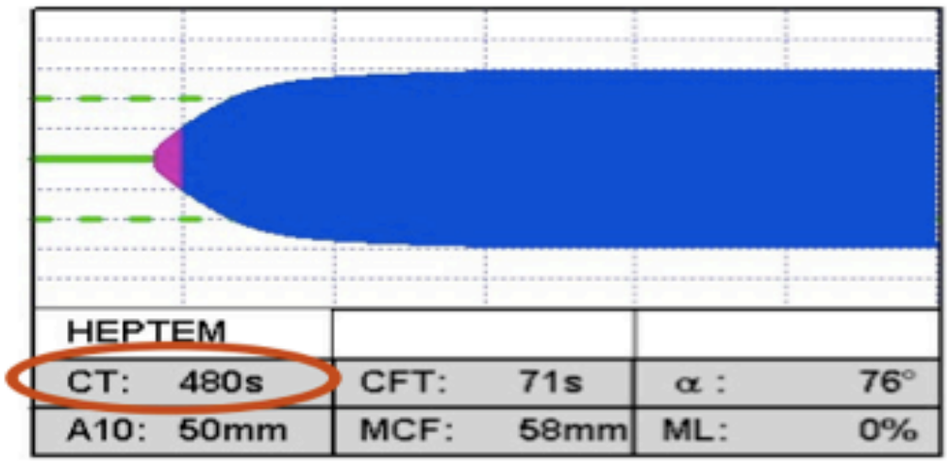
1. Effetto di eparin





2. Deficit di fattoril





Principi dell‘ emostasi

Valutazione dell‘ emostasi primaria

Attivatore

- estrinsico (PT)
- intrinsico (aPTT)

inizio formazione del coagulo

Valutazione del trombo

EMOSTASI PRIMARIA

componente vascolare

piastrine

GENERAZIONE DI TROMBINA

TF+ VIIa → Va / Xa → THROMBIN

XIa IXa VIIIa

FORMAZIONE DEL TROMBO

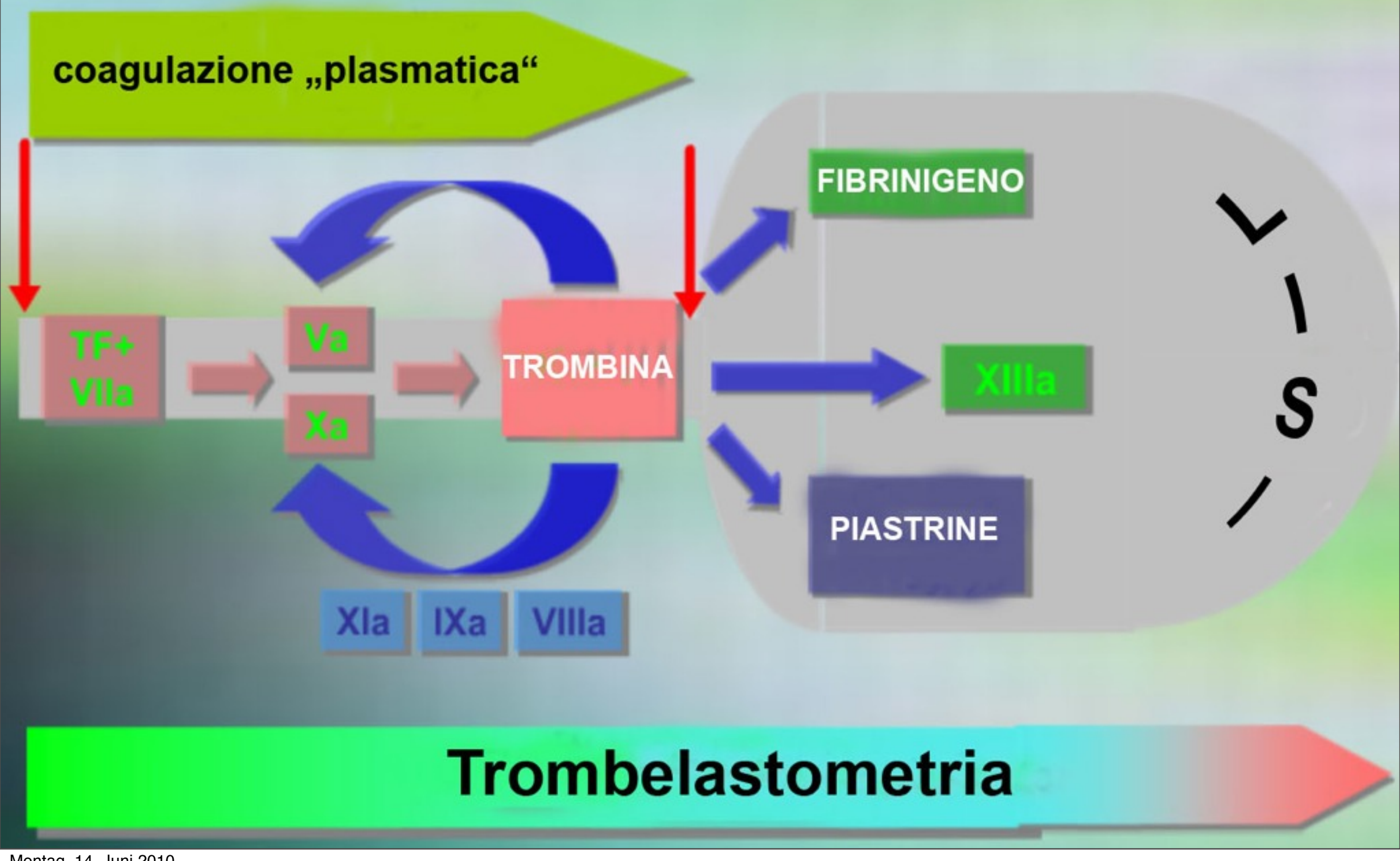
FIBRINOGENO

XIIIa

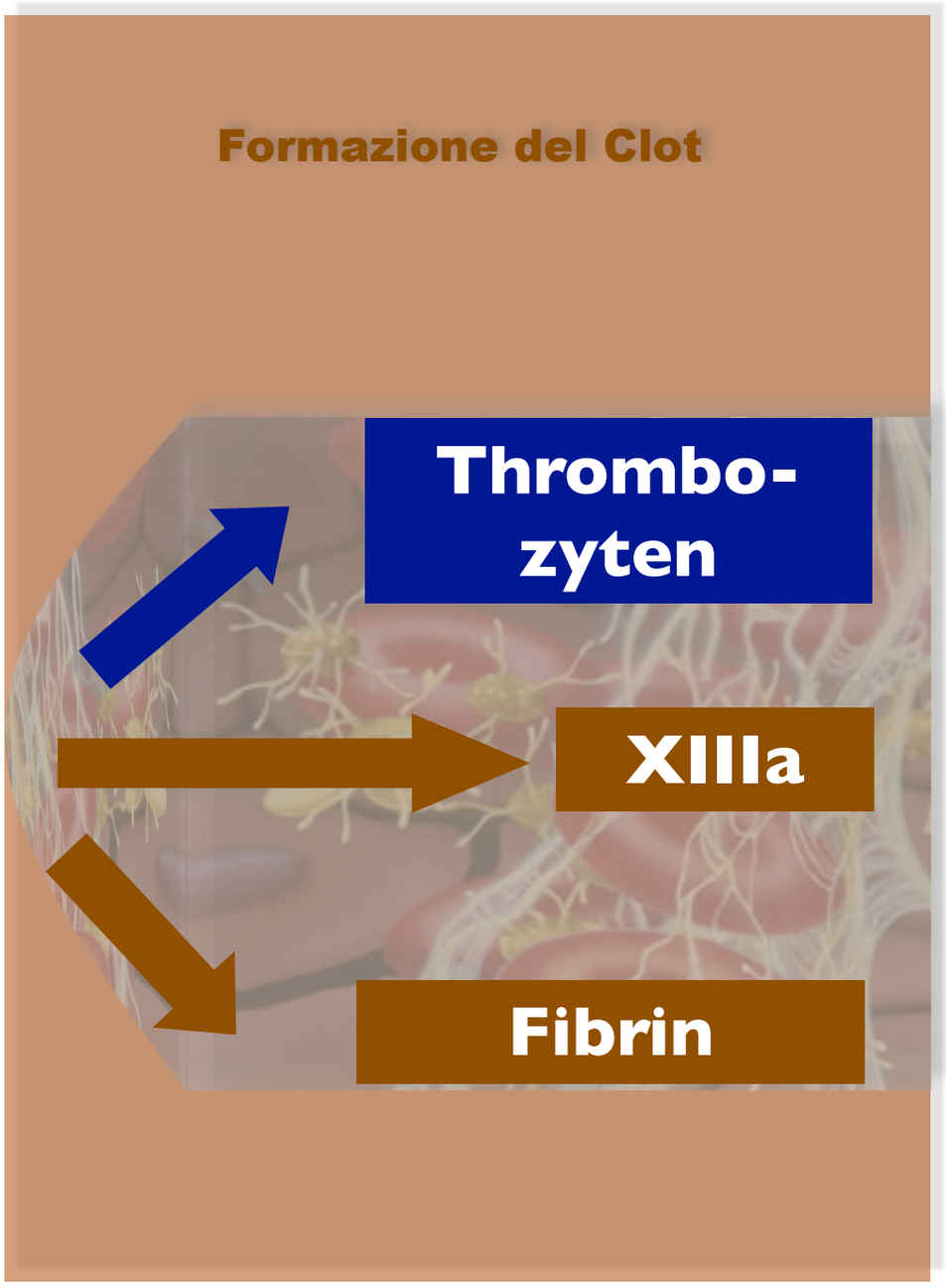
PIASTRINE

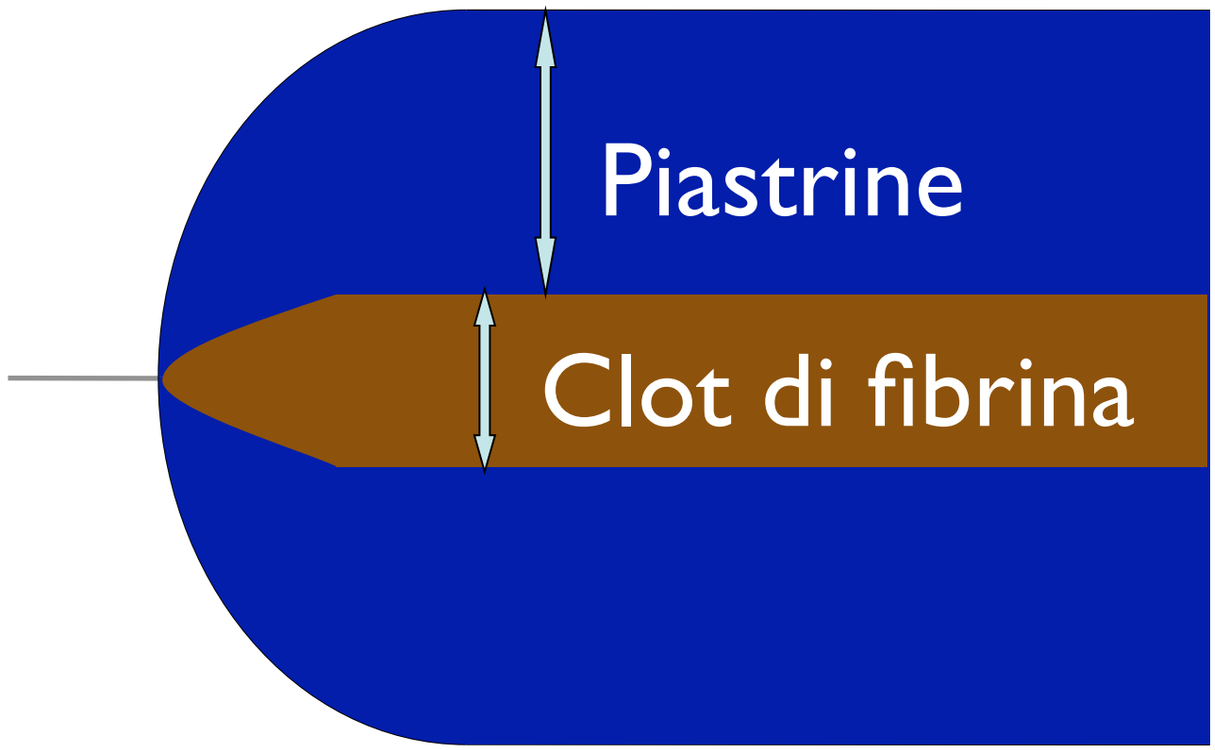
LISI

Interpretazione dei grafici ROTEM



FIBTEM



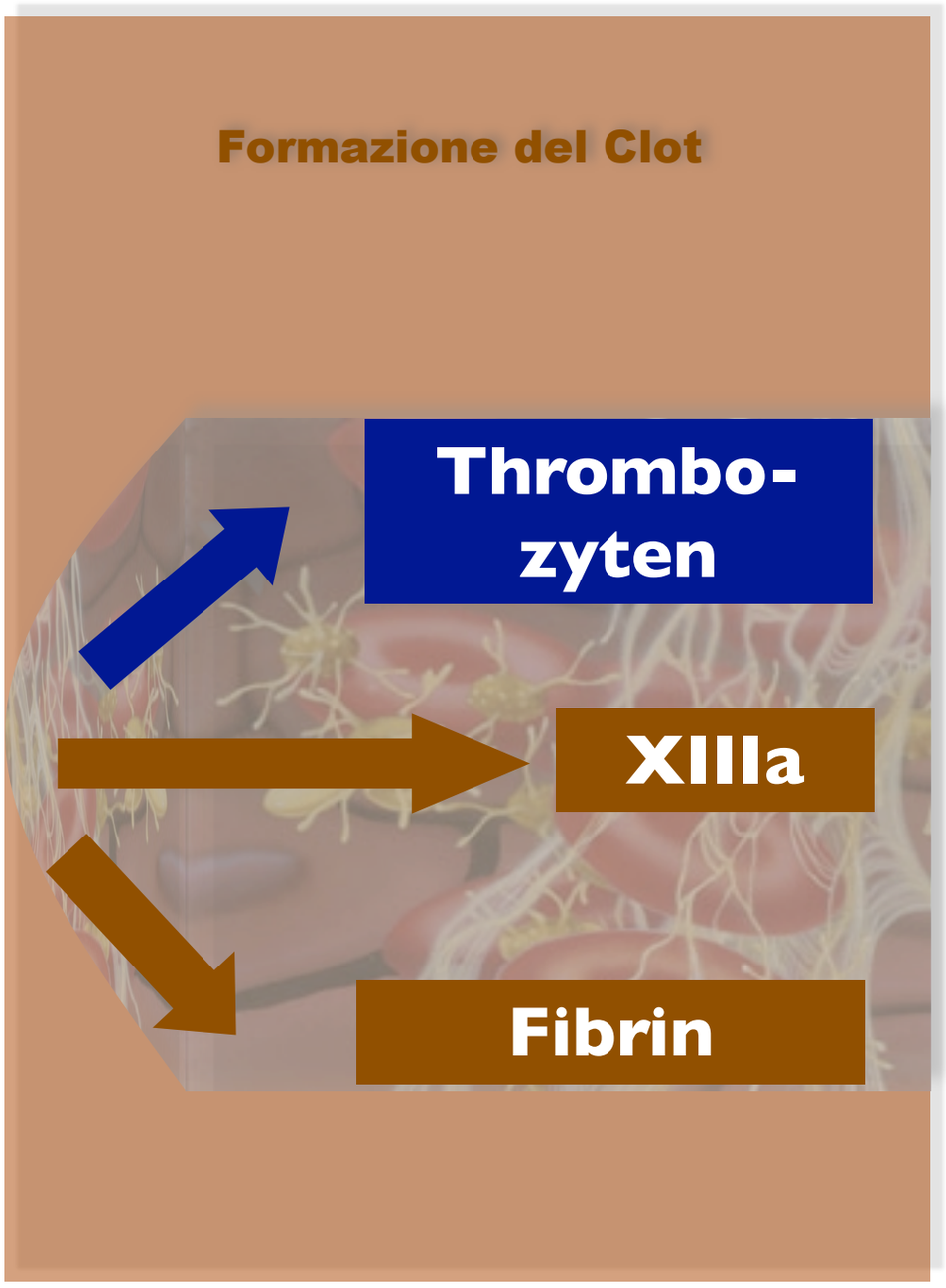


„FIBTEM“

„Clot di fibrina“

Non l` attivazione dei fattori coagulativi blocca il sanguinamento ma il CLOT

FIBTEM



Clot di fibrina

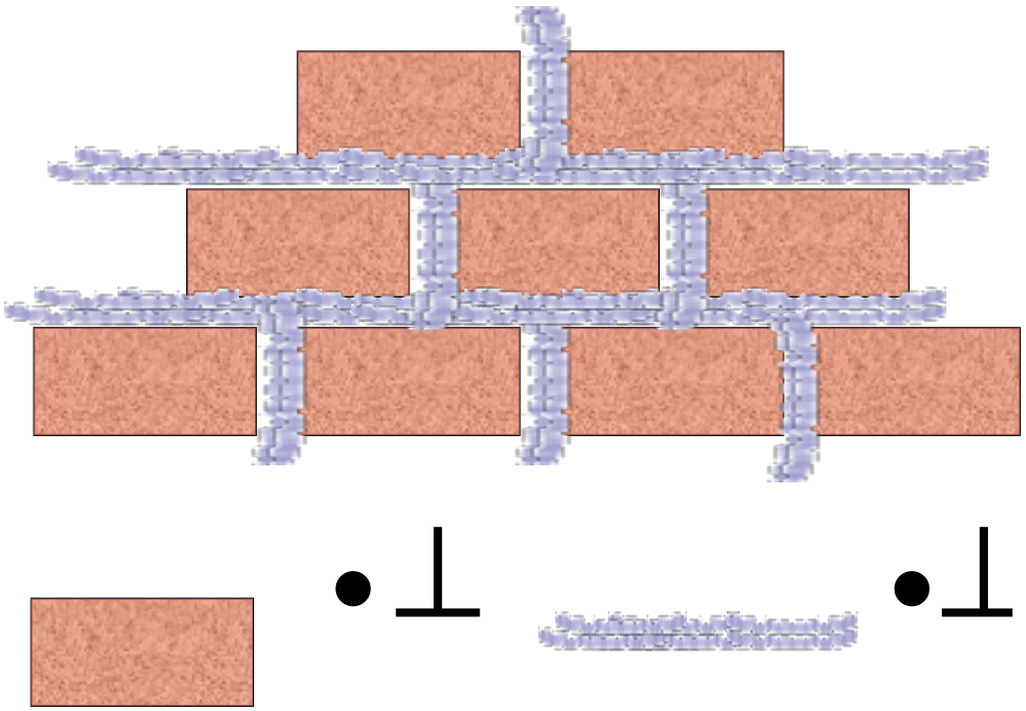
„FIBTEM“

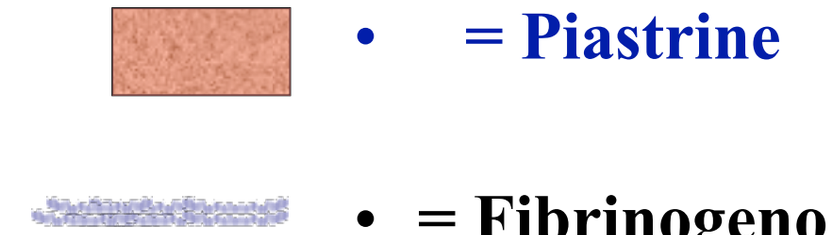
„Clot di fibrina“

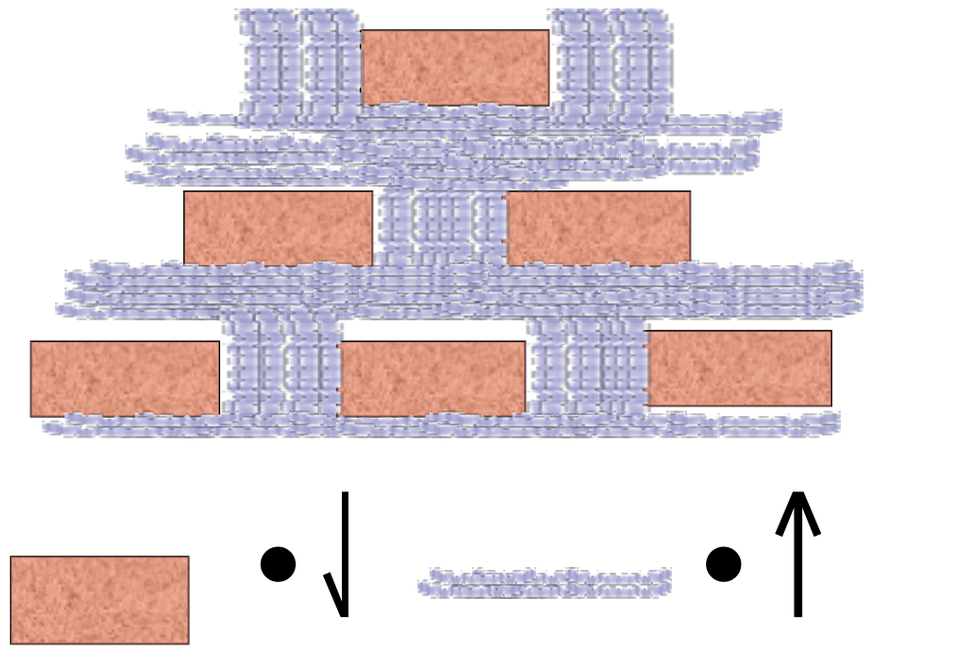
Non l` attivazione dei fattori coagulativi blocca il sanguinamento ma il CLOT

„Mauermodel I“

Lang et el. Hämostaseologie 2006 (3a): S20-S29



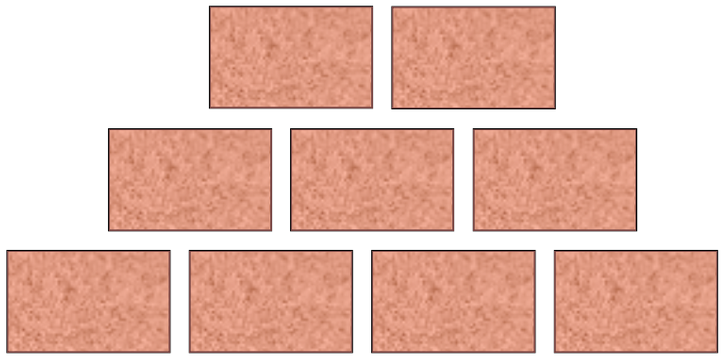




„Mauermodel I“
Lang et el. Hämostaseologie 2006 (3a): S20-S29

„Mauermodel I“

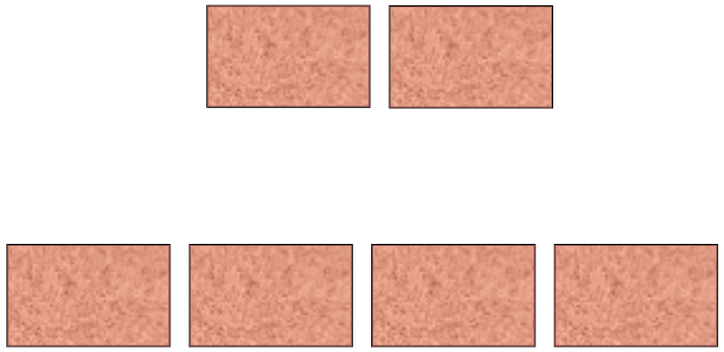
Lang et el. Hämostaseologie 2006 (3a): S20-S29



• = Piastrine

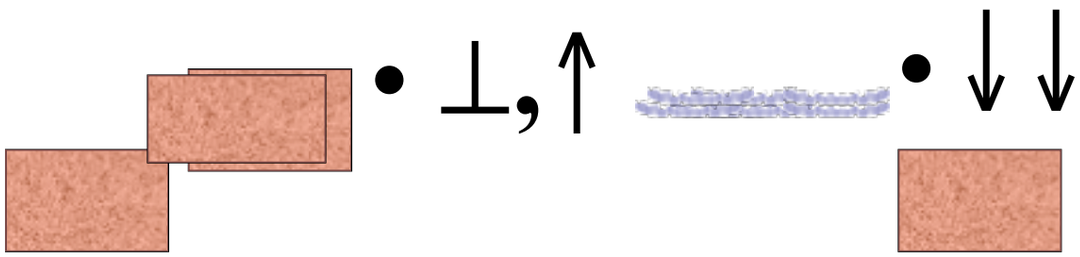
• = Fibrinogeno

„Mauermodel I“
Lang et el. Hämostaseologie 2006 (3a): S20-S29



- = Piastrine

- = Fibrinogeno



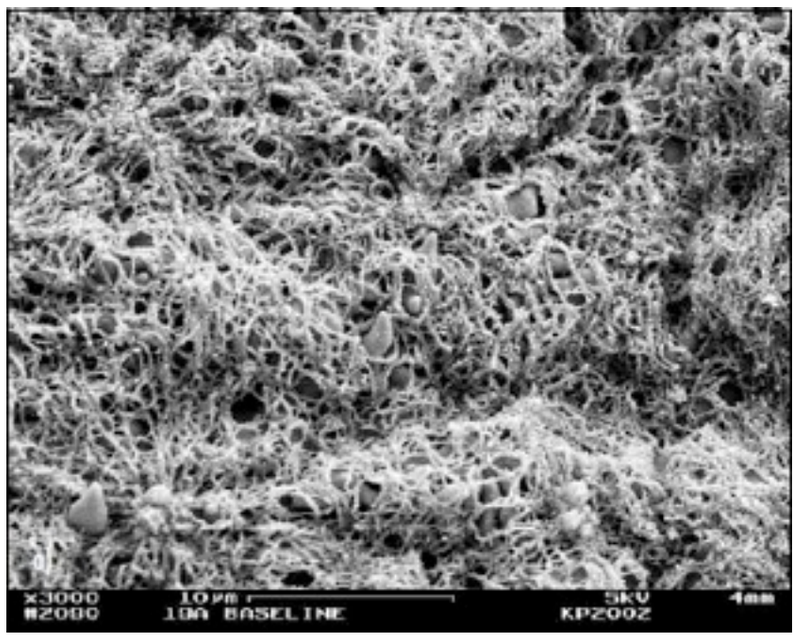
„Mauermodel I“
Lang et el. Hämostaseologie 2006 (3a): S20-S29

British Journal of Anaesthesia **95 (2)**: 172–7 (2005)
doi:10.1093/bja/aei160 Advance Access publication May 27, 2005

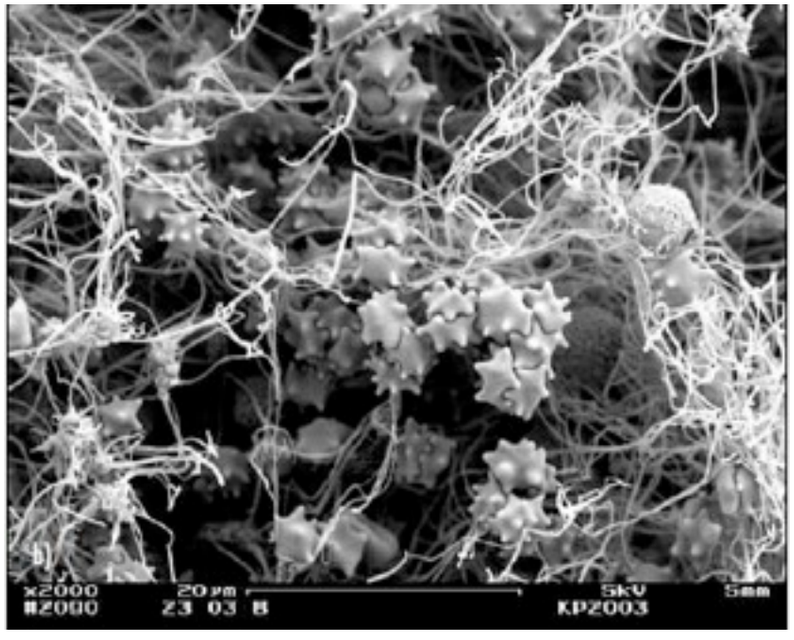
BJA

Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model

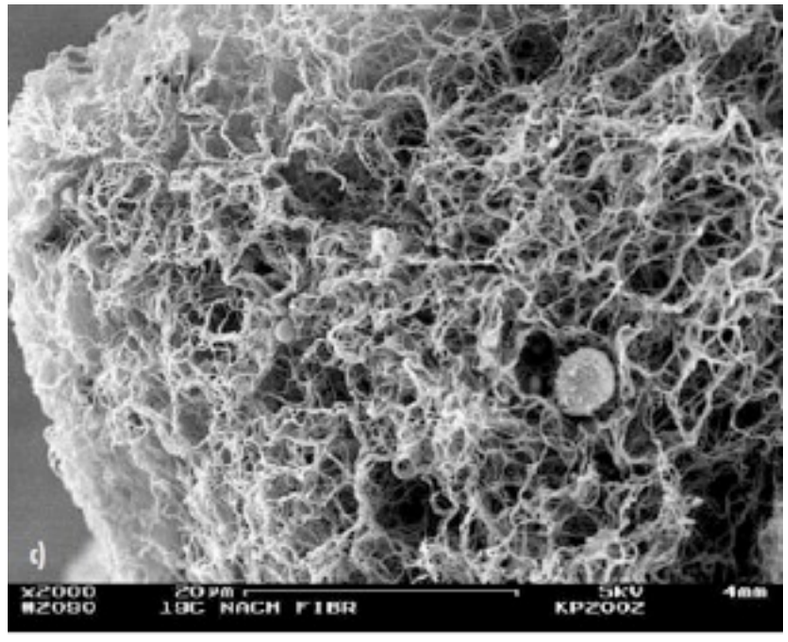
D. Fries[1]*, A. Krismer[1], A. Klingler[2], W. Streif[3], G. Klima[4], V. Wenzel[1], T. Haas[1] and P. Innerhofer[1]



Baseline



Post dilution



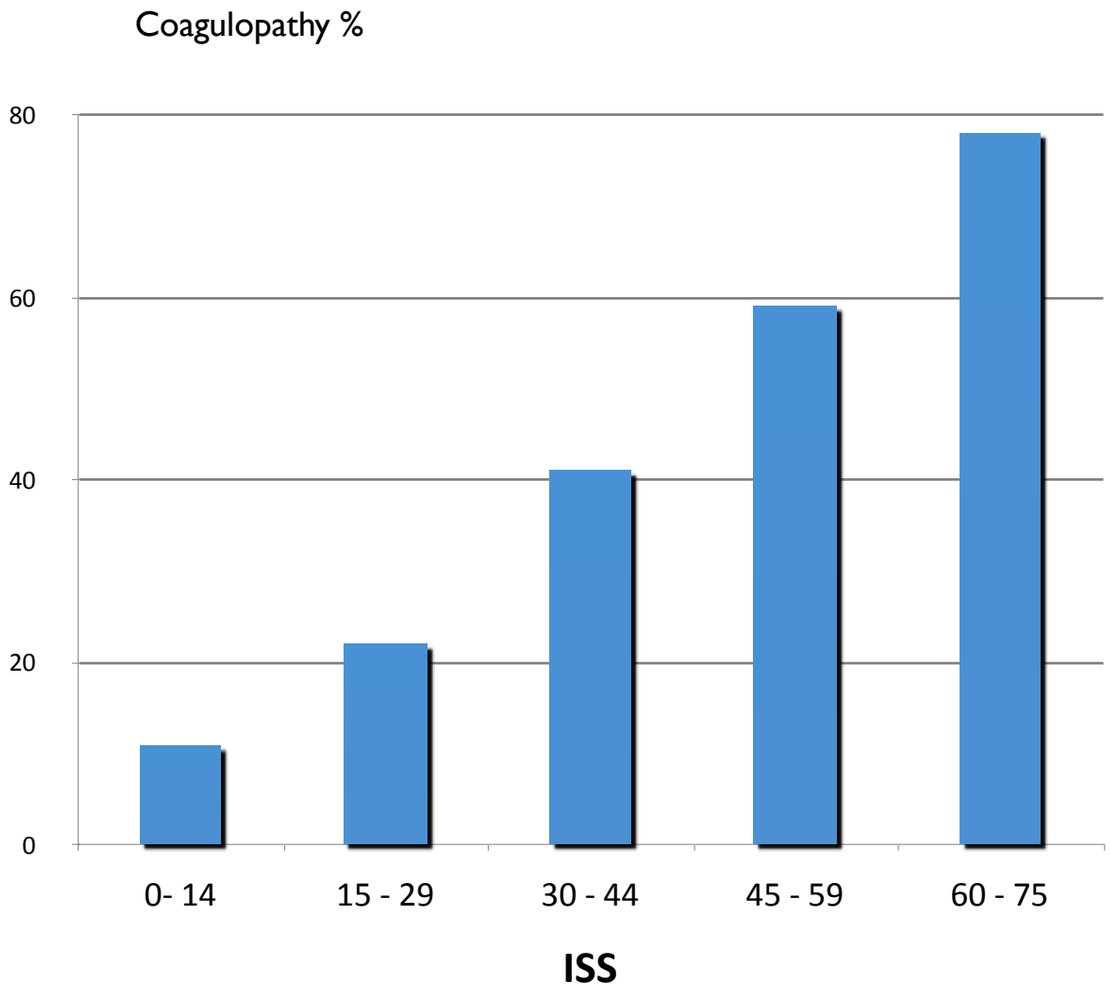
Post fibrinogen

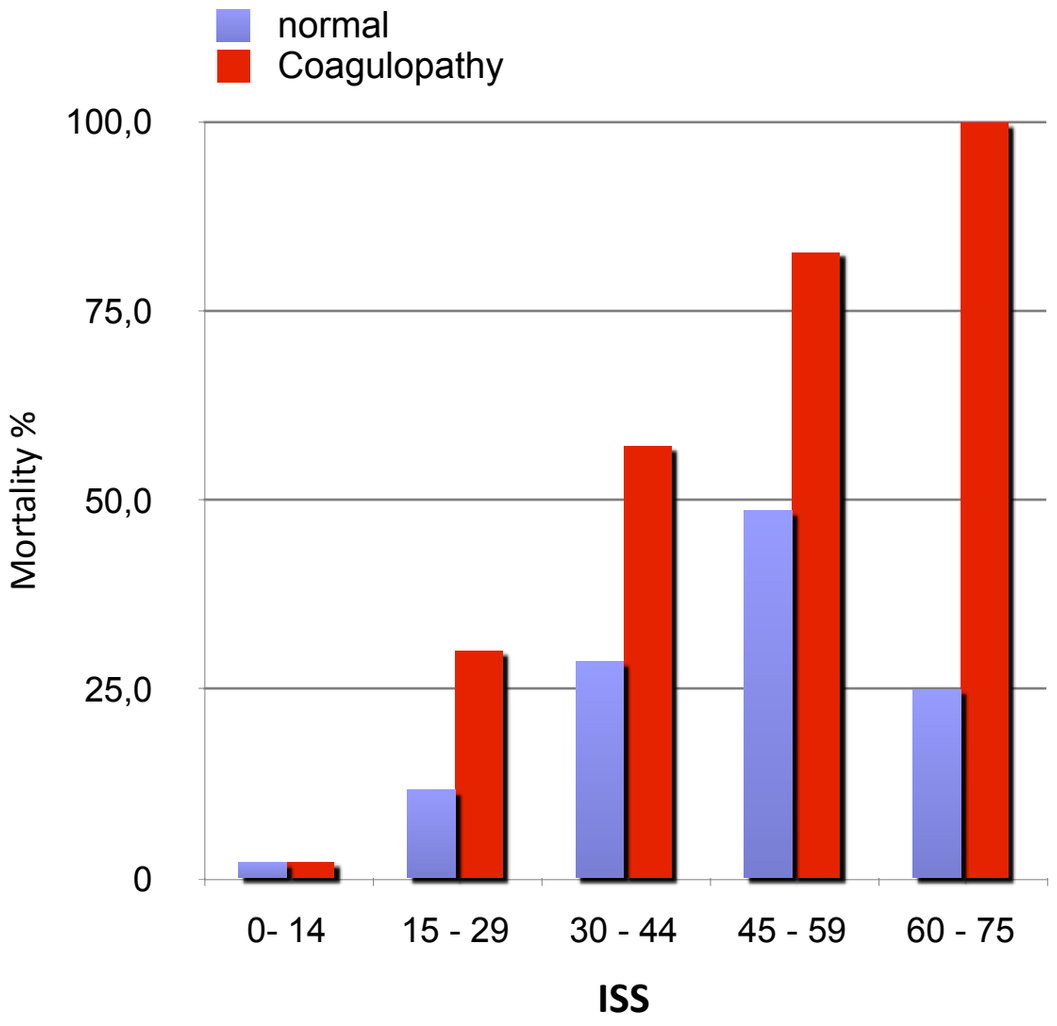
La cogulopatia posttraumatica

- **Trauma tissutale**

- **Deficit**
  - Emorragia
  - Consumo di fattori
- **Diluzione**
- **Ipoperfusione**
  - Attivazione dellla proteina C
  - (Iyper)Fibrinolise
- **Disfunzione**
  - Ipotermia
  - Acidosi

Trauma induced coagulopathy





Brohi K: J. Trauma (2003) 55:1127

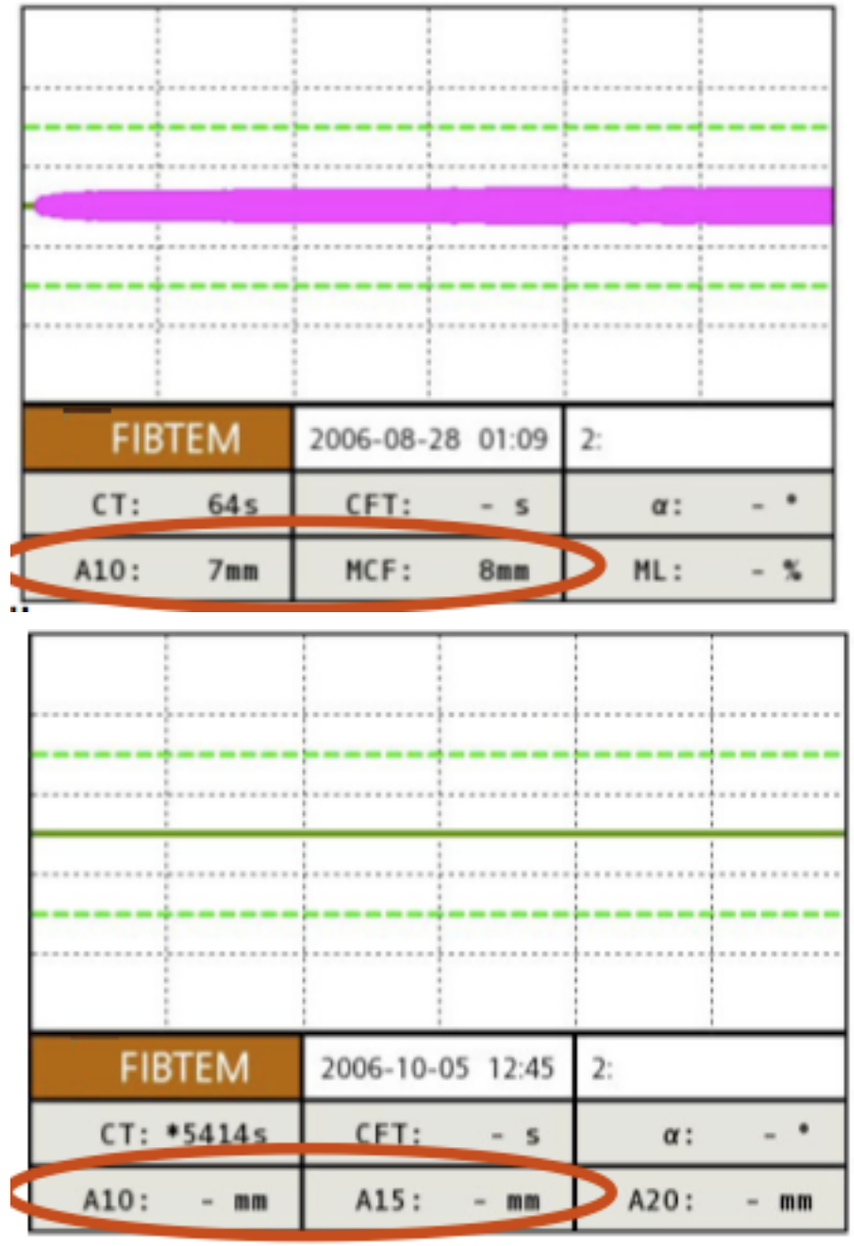
La coagulopatia dopo trauma

- Trauma tissutale
- **Deficit**
  - **Emorragia**
  - **Consumo di fattori**
- Diluzione
- Ipoperfusion
  - Attivazione dellla proteina C
  - (Iyper)Fibrinolise
- Disfunzione
  - Ipotermia
  - Acidosi

Fibrinogeno

- Adulti sani: 10 g
- Limite: < 1g/l
- Trauma tissutale massivo:
  - Consumo eccessivo di fibrinogeno
- Fbg fattore coagulativo piu` vulnerabile
  - **1,6 g/l in preclinica ↦ SR 0,95 g/l**

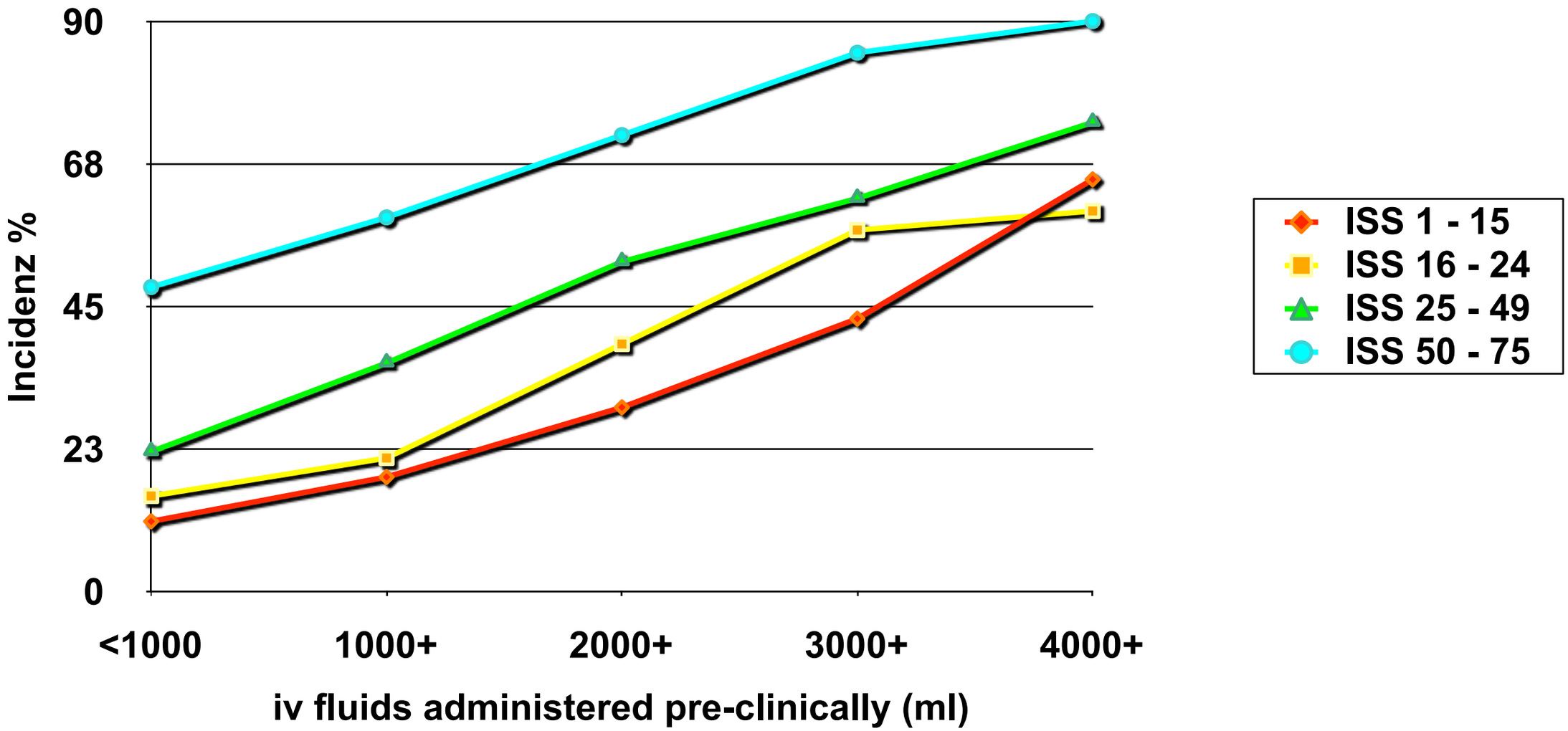
Lampl L: AINS (1992) 27:31



La coagulopatia posttraumatica

- **Trauma tissutale**
- **Deficit**
  - Emorragia
  - Consumo di fattori
- **Diluzione**
- **Ipoperfusione**
  - Attivazione dellla proteina C
  - (Iyper)Fibrinolise
- **Disfunzione**
  - Ipotermia
  - Acidosi

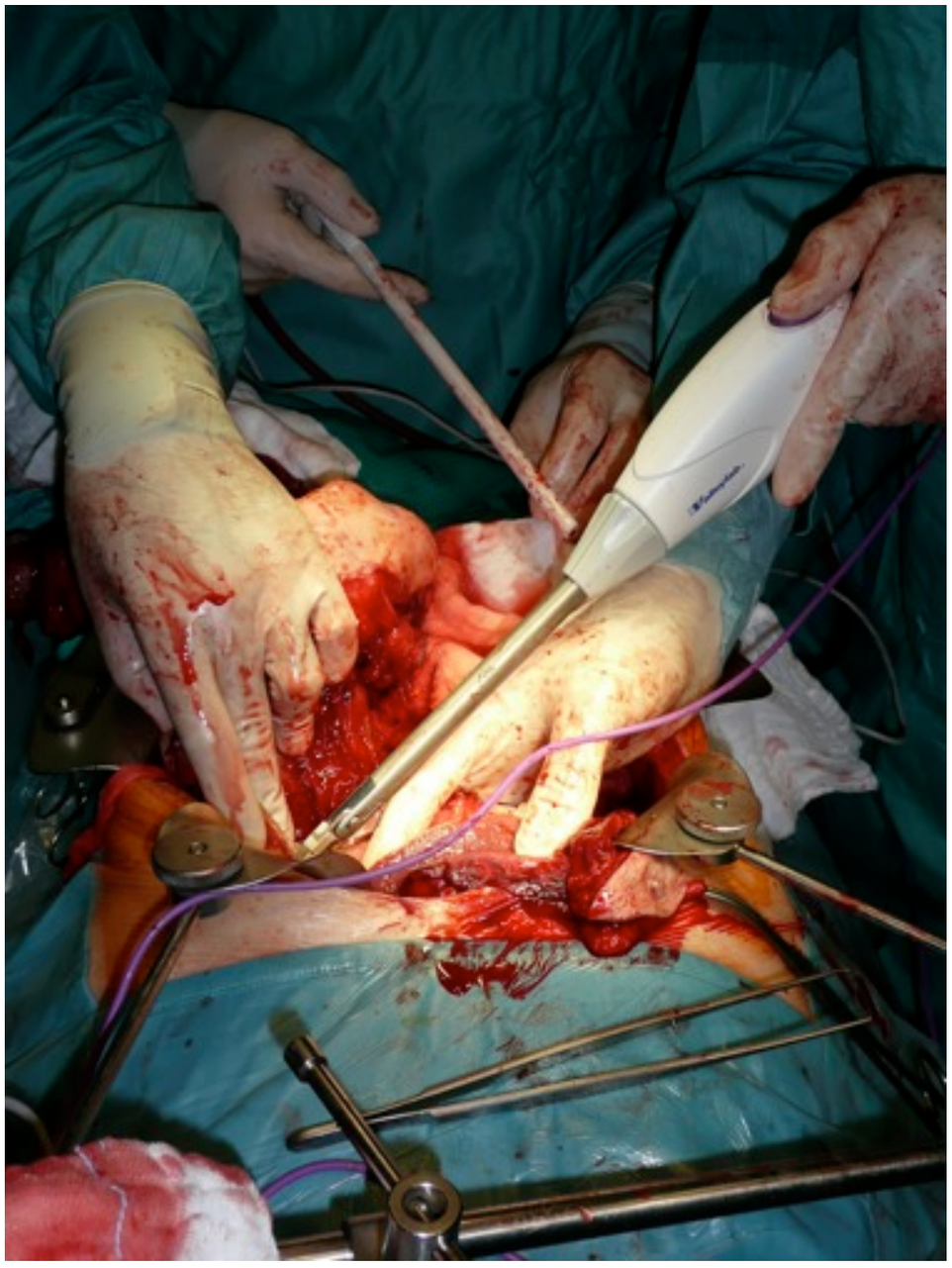
Incidence of coagulopthy in subgroups according to ISS



Maegele M: Injury (2007) 38, 298

Coagulopatia posttraumatica

- **Trauma tissutale**
- **Deficit**
  - Emorragia
  - Consumo di fattori
- **Diluzione**
- **Ipoperfusione**
  - **Attivazione della proteina C**
  - **(Iper)Fibrinolisi**
- **Disfunzione**
  - Ipotermia
  - Acidosi



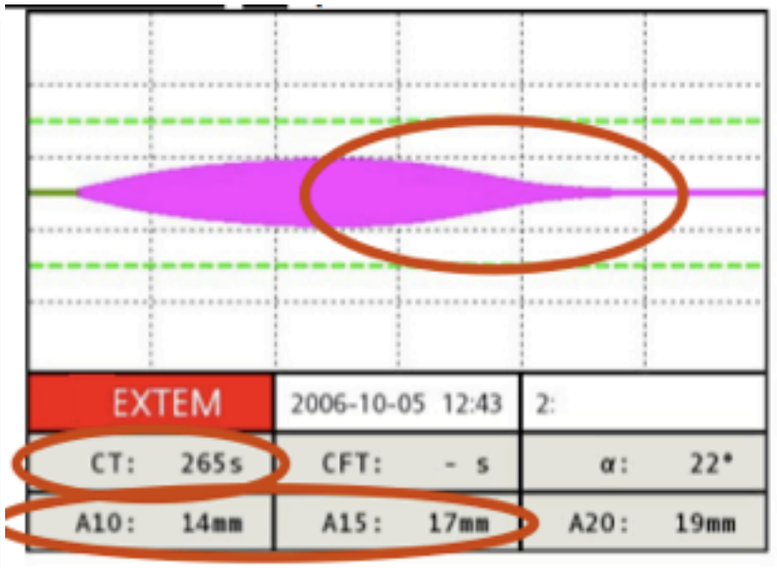
Iperfibrinolisi

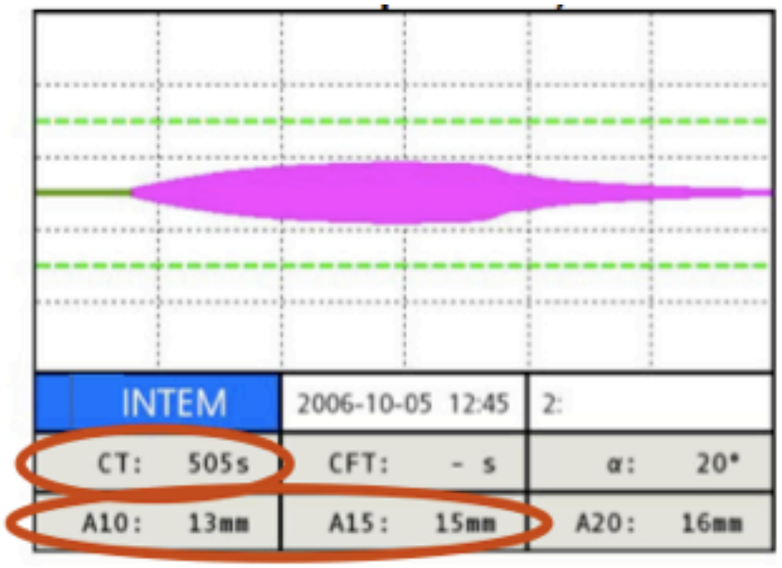
- Incidenza di iperfibrinolisi viene sottostimata
- Talvolta neanche diagnosticata
- Incidenza : 6 – 20 % con un ISS > 35

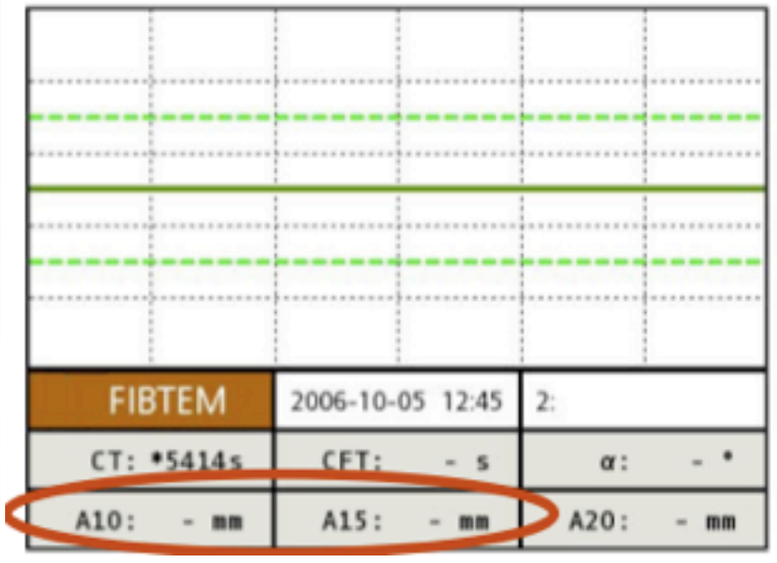
Levrat A: BJA 2008 . Schöchl H: J Trauma 2009

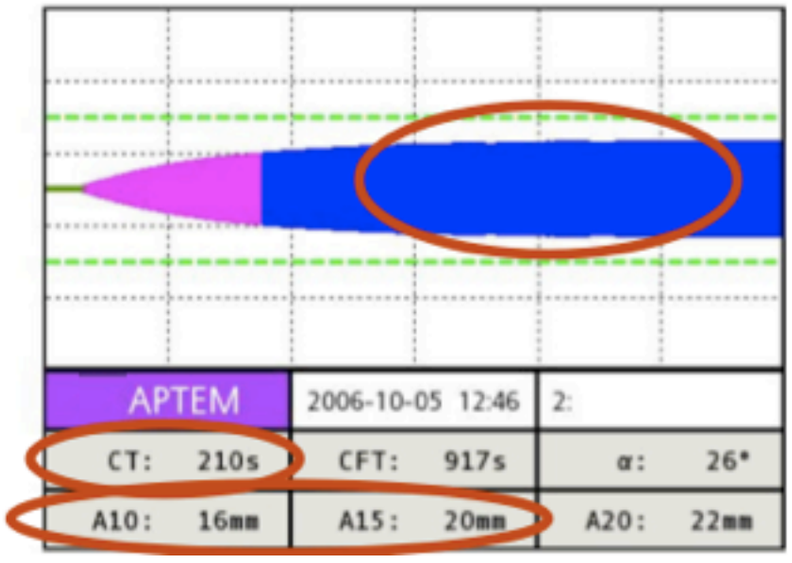
- **Grado della fibrinolisi** dipende:
  - dal grado della lesione (ISS**)**
  - dall´ organo coinvolto
  - dal tempo trascorso dalla lesione fino alla diagnosi

Iperfibrinolisi



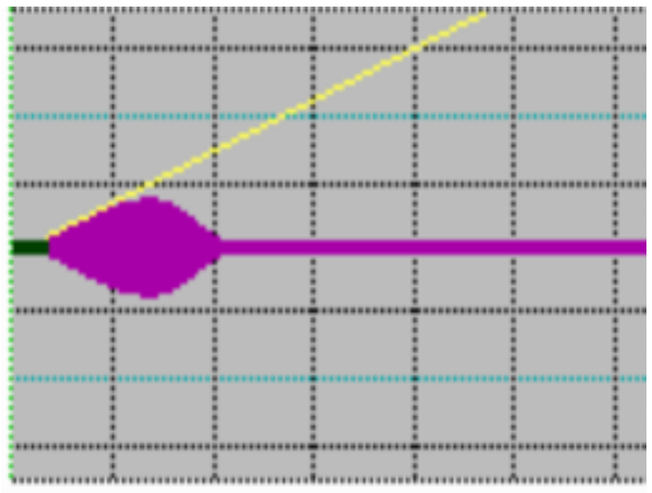






Studio prospettivo effettuato dal 2003 – 2007 al Unfallkrankenhaus Salzburg

- Iperfibrinolisi:
  - Trombo completamente sciolto nel ROTEM
- 35 Pazienti
- 23 uomini, 12 donne
- Eta` media: 46,5 (18 – 85a)
- ISS medio: 50 (25 - 75)

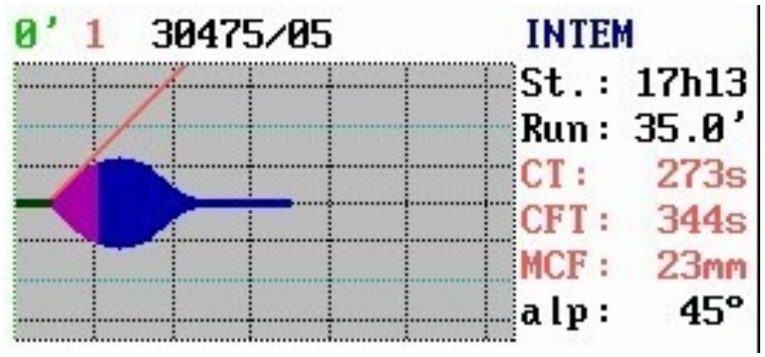


Schöchl H: J. Trauma 2009;67:125

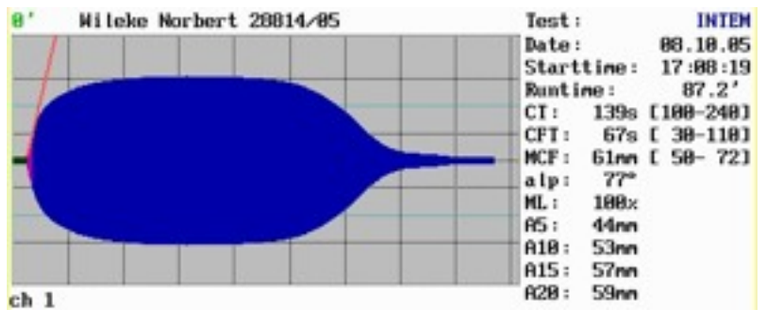
Outcome

Morti 31 – sopravissuti 4
Mortalita`: 88%

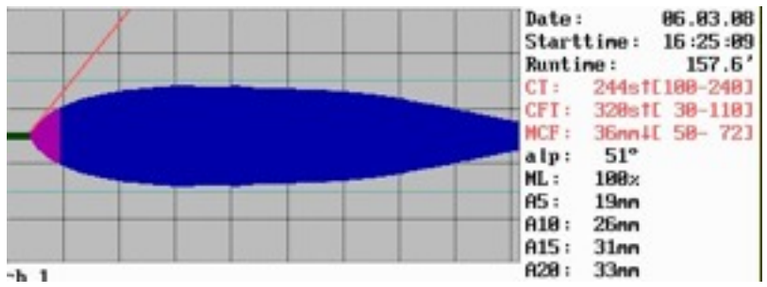
- **Lisi completa < 30min**
  - ER: 8
  - ICU: 4
  - sopravissuti: 0



- **Lisi completa 30 – 60 min**
  - ER: 5
  - ICU: 6
  - sopravissuti: 1



- **Lisi completa > 60 min**
  - ER: 1
  - ICU: 7
  - sopravissuti: 3



Schöchl H: J. Trauma 2009;67:125

Coagulopatia posttraumatica

- **Trauma tissutale**
- **Deficit**
  - Emorragia
  - Consumo di fattori
- **Diluzione**
- **Ipoperfusione**
  - Attivazione dellla proteina C
  - (Iyper)Fibrinolisi

- **Disfunzione**
  - Ipotermia
  - Acidosi

Management della temperatura

- **Obiettivo:** Normotermia
- **Monitoraggio** della temperatura
- **Management** termico:
  - Evitare un` ulteriore perdita di calore
  - Infusioni riscaldate (Rapid infusion System, scaldasangue)
  - Uso precoce di presidi per riscaldare il paziente (Bair Hugger, Warm Touch)

Perche´ sanguina il paziente

- **Sanguinamento chirurgico**
- **Sanguinamento coagulopatico**
  - Formazione di trombina
  - Qualita` del trombo
  - Stabilita` del trombo
  - Disfunzione delle piastrine
  - Preconditions.....

Monitoraggio

- Segni clinici
  - Emorragie sulla superficie cutanea, emorragie microvascolari
  - Emorragie dai punti di inserzione di cateteri
- Test standard di laboratorio
  - PT, aPTT, Fibrinogeno
  - Hb, conta piastrinica
- Trombelastometria
- Emogasanalisi
- Temperatura

Trauma induction coagulopathy - Terapia

- **Damage control resuscitation**
  - Controllo della pressione arteriosa
  - Controllo dell` ipotermia ed acidosi
  - Somministrazione di sostanze coagulative per:
    - **Migliorare la generazione di trombina**
    - **Migliorare la qualita` e stabilita` del clot**
      - Fibrinogeno, PPSB (Complesso protrombinico), FFP(Plasma fresco congelato)
      - Antifibrinolitica, DDAVP (Desmopressina), rVIIa (fattore recombinante VII)

Controllo della pressione arteriosa

We suggest a target systolic blood pressure of

80 – 100mm Hg (MAP ≥ **65 mm Hg**)

until bleeding is stopped in the initial phase following trauma without brain injury

Ipotensione permissiva

- Studio randomizzato prospettico
  - Numero di pazienti politraumatizzati n = 110
  - In shock emorragico
  - Target systolic BP
- **Gruppo 1: RR 70 mm Hg**
- **Gruppo 2: RR: > 100 mm Hg**
  - La fluidoterpia e` stata titrata fino ad
  - un emostasi definitiva

Dutton RP: J Trauma (2002) 6: 1141

Ipotensione permissiva

- Risultati:
  - 55 pazienti in ogni gruppo
  - 79% uomini, eta` media 31 anni
  - 51% traumi penetranti
  - ISS: 19,6 vs 23,6

Tempo di sanguinamento attivo

Gruppo 1: 2,57 ± 1,46 h
Gruppo 2: 2,97 ± 1,75 h

Nessuna differenza nella mortalita`

Dutton RP:J Trauma (2002) 6:1141

Management coagulativo

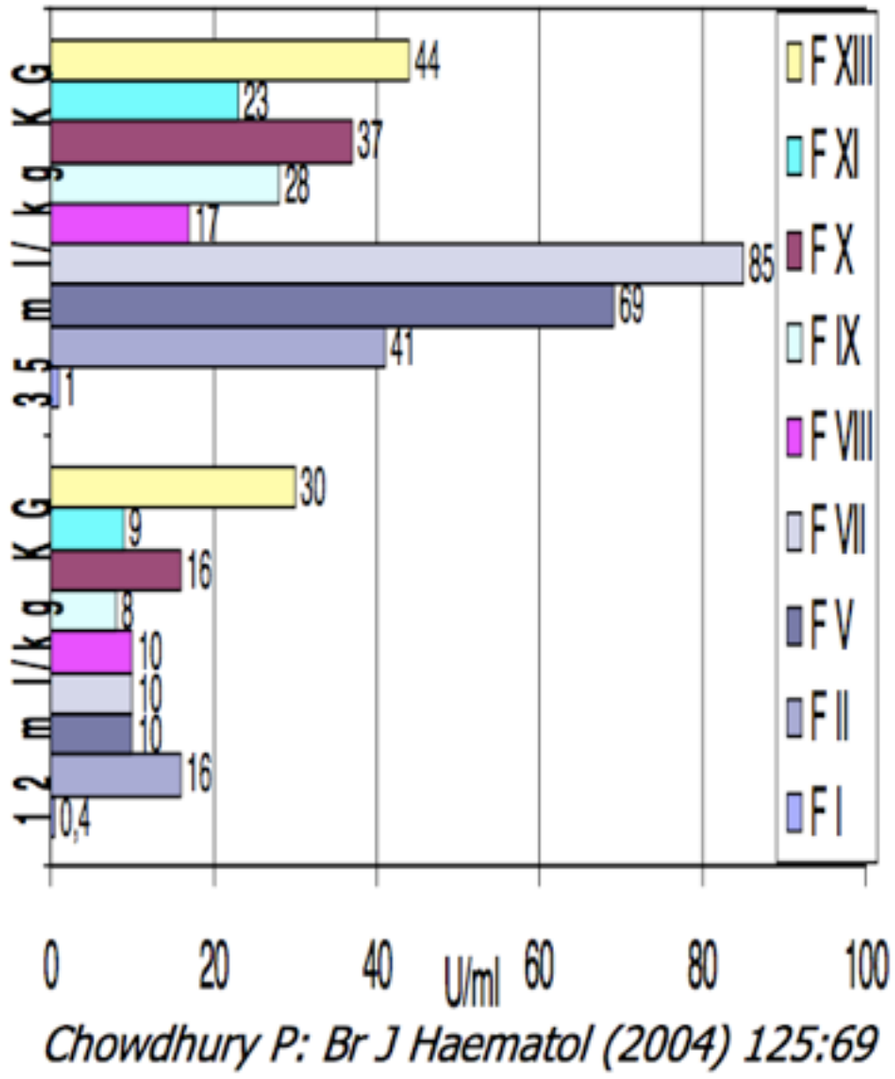
FFP

Sostanze coagulative

- PPSB (complesso protrombinico)
- Fibrinogeno
- Fattore XIII
- Antifibrinolitici
- Desmopressina
- Fattore VII attivato ricombinante

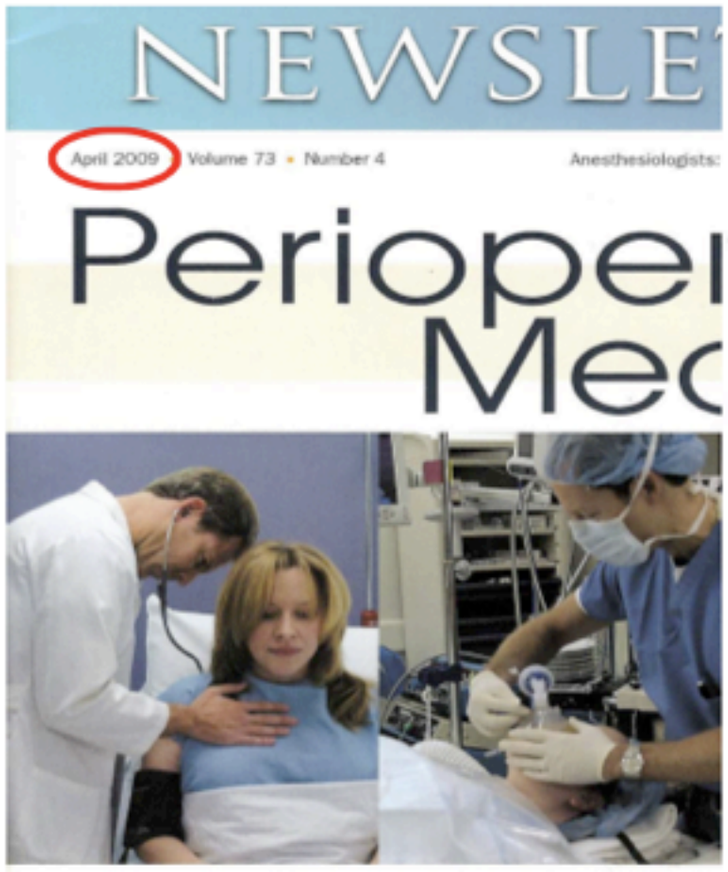
Plasma fresco congelato

- Tempo di disponibilita` prolongato
  - non prima di 30 min dalla richiesta
- Volume
  - 15 – 20 ml/kg FFP sono ineffettivi
  - **30 ml/kg** volume effettivo
- Composizione di 1 l FFP
  - 6 – 8% proteine
    - 40 -50 g/l albumina
    - 2 – 4 g/l fibrinogeno
    - 8,5 g/l fattori coagulativi ed inibitori con un attivita` da 65-80%
  - 92 – 94 % acqua
- Ratio RBC : FFP non chiara



Chowdhury P: Br J Haematol (2004) 125:69

Rapporto EC : FFP



The Emerging Concept of Damage Control Resuscitation

Maureen McCunn, M.D., M.I.P.P., F.C.C.M.

Damage control resuscitation (also known as hemostatic resuscitation) supports 1:1:1 transfusion of packed red blood cells (prbcs) :FFP:platelets for patients with traumatic exsanguinating hemorrhage.

Fibrinogen Content in Various Blood Products (mg)	
1U FFP	400 mg in 200-250 mL
1 six-pack platelets	80 mg x 6U = 480 mg in 300 mL
1U apheresis platelets	300 mg in 200-250 mL
1 10U bag cryoprecipitate	2,500 mg in 150 mL
1U fresh whole blood	1,000 mg
1U pRBCs	< 100 mg

Source: J Hess, M.D., U Maryland/C Simon, M.D., Brooke Army Medical Center.

Argomenti contro FFP

- **TRALI:** Transfusion related lung injury
  - Incidenza: 0.02% (1 : 5.000)
  - Mortalita`: 5% (1: 100.000)

- **ALI:** Acute lung injury
  - ALI 18% vs. 4%

Dara S: Crit Care Med 2005; 33:2667

  - *ARDS 47,1% vs. 24%*

Sperry J: J Trauma 2008; 65: 986

- **TACO:** Transfusion associated cardiac overload
- **TRIMM:** Transfusion related immune suppression
  - Tutte le infezioni 69 vs 125

Sarani B: Crit Care Med 2008; 36: 114-1118

Colpisci presto e preciso

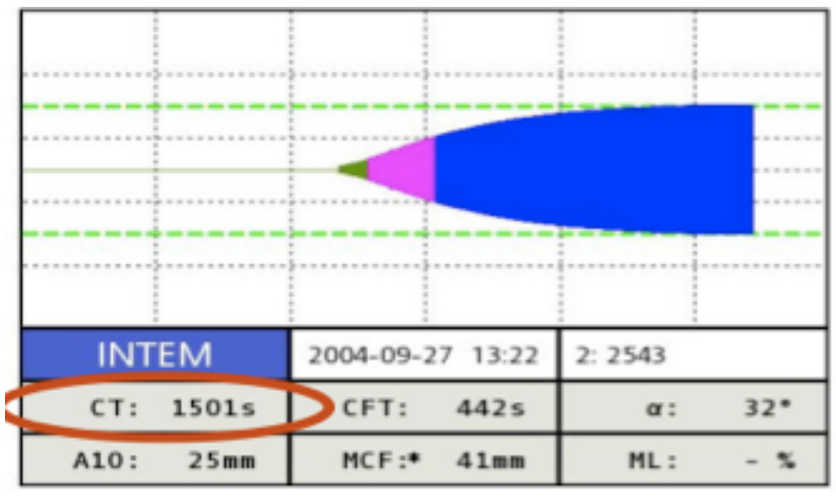
Generazione di trombina

Non e` un problema iniziale nella coagulopatia posttraumatica!!!

Complesso protrombinico

- Fattori coag.: II, VII, IX, X
- Antagonizza Coumadin
- Dose consigliata: 20 -30 U/kg

- PT e aPTT prolungati
- ROTEM® CT prolungato



rFVIIa

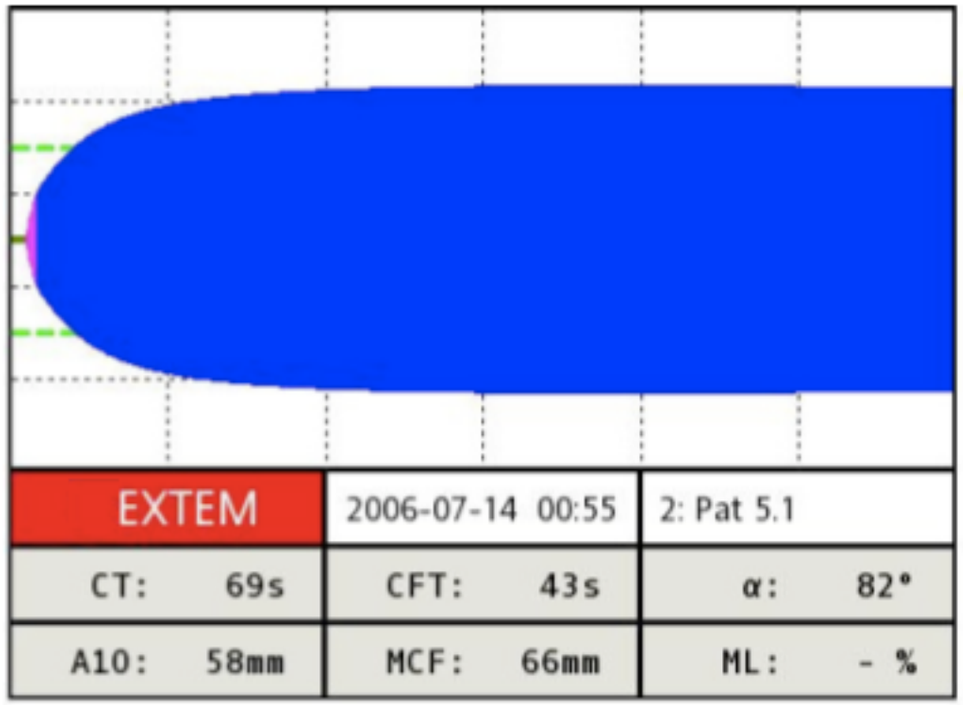
- Off label
- Dose: 90 µg/kg

- **Preconditions for an early intervention:**
- ph> 7.2!!!
- no effetto eparinico
- no iperfibrinolisi
- Fibrinogeno > 100 mg/dl
- Platelets > 20.000/nl

- **Preconditions for the late intervention**
- come sopra tranne
- Fibrinogeno > 250 mg/dl
- Platelets > 100.000/nl
- PT > 30%

Qualita`e stabilita` del clot

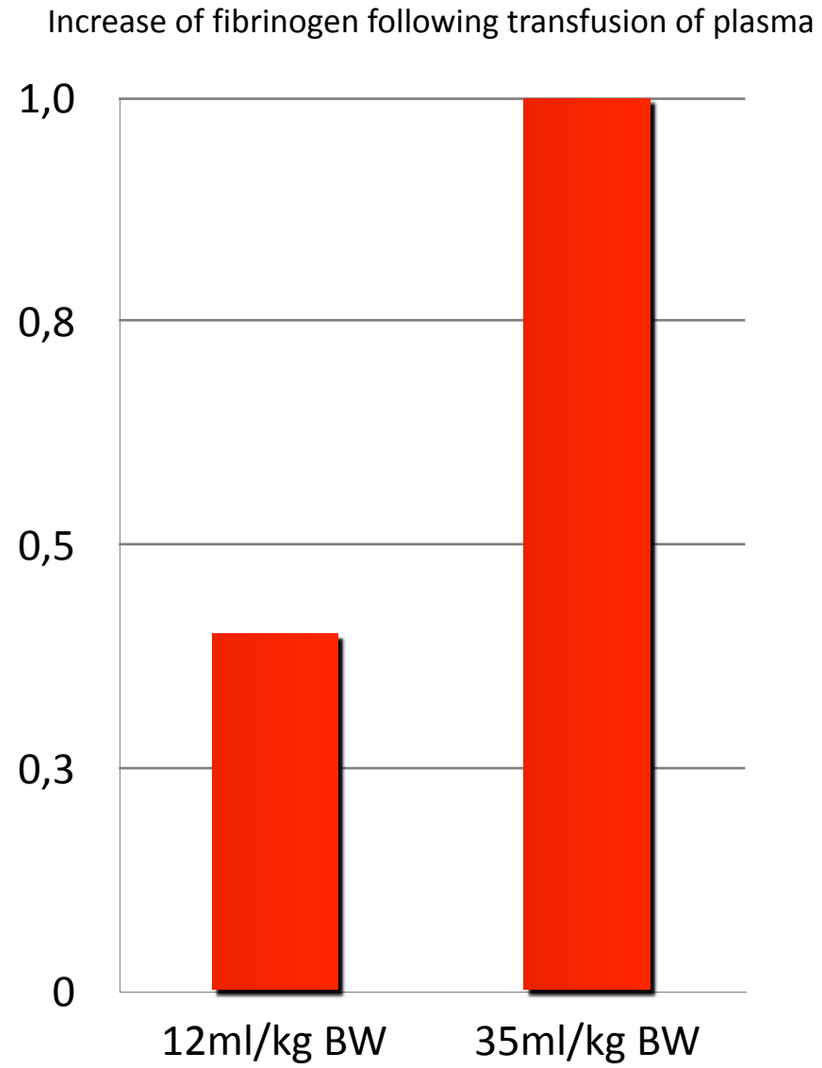
- Fibrinogeno
- Piastrine
- Fattore XIII
- Plasma fresco congelato
- Antifibrinolitici



EXTEM	2006-07-14 00:55	2: Pat 5.1
CT: 69s	CFT: 43s	α: 82°
A10: 58mm	MCF: 66mm	ML: - %

Fibrinogeno

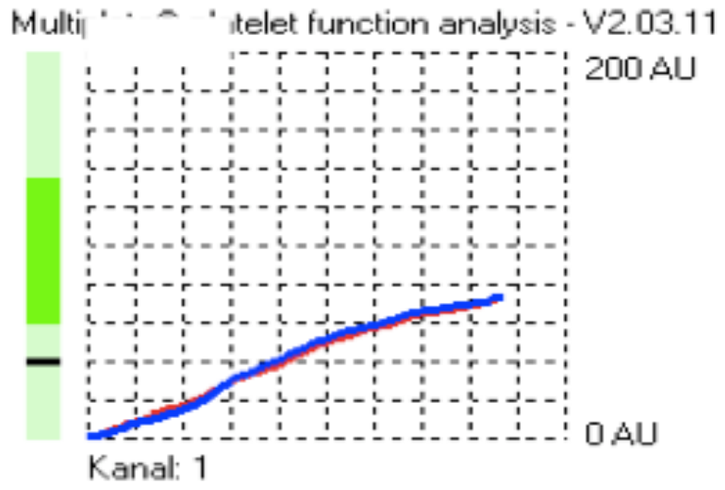
- Importanza nel politraumatizzato
  - Diminuzione improvvisa nel traumatizzato
  - Disturbi di polimerizzazione da colloidi
- Obiettivo
  - Misurazione con metodo di Claus: 150 – 200 mg/dl
  - ROTEM® MCF_{FIBTEM} 10 – 12 mm
- Dosaggio
  - Fibrinogeno 25 -50 mg/kg
  - FFP 30 ml/kg



•Arbeitsgruppe „Perioperative Gerinnung“ der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (2009) Gerinnungsmanagsmanagement bei traumatisch bedingter Massivblutung.
•Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Aufl.
•Schöchl et al. Critical Care 2010, 14:R55
•Schöchl. Anesthesia, 2010, 65, 199-203

Piastrine

- Trigger trasfusionali
  - con un sanguinamento manifesto 50.000 – 100.000/µl
  - con trauma cranico > 100.000/µl
- Funzione piastrinica
  - Essenziale

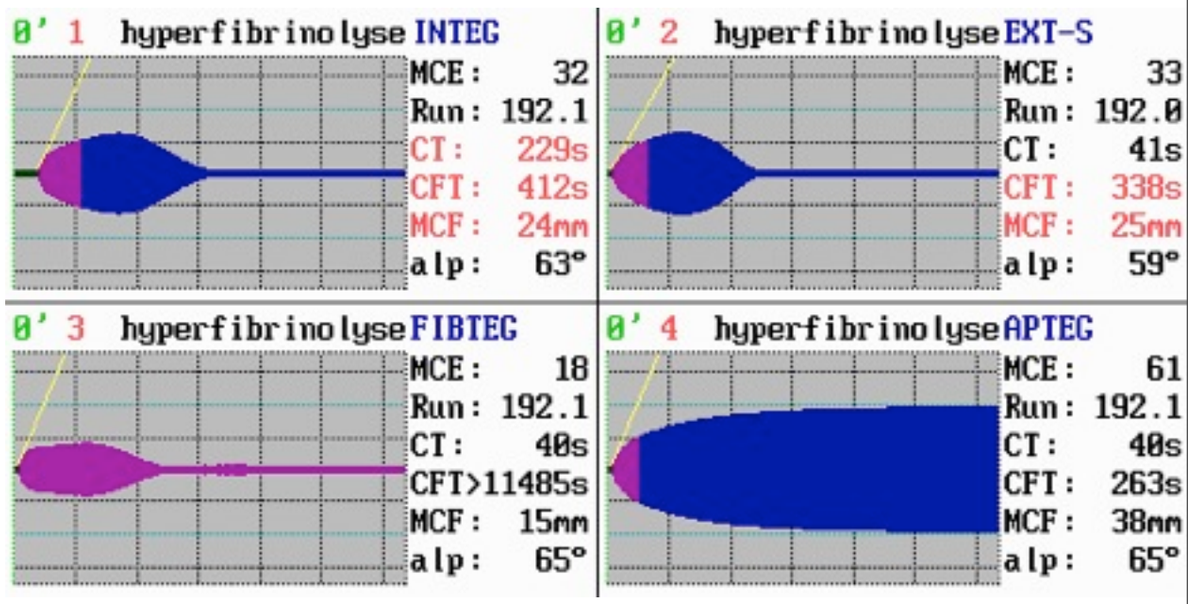


Multiplate®:
- Determinazione della funzione piastrinica
- Sensitivo per ASS, Clopidogrel e le piastrinpatie

- Inibitori piastrinici
  - Desmopressin (DDAVP) 0.3 µg/kg

Antifibrinolitici

- Indicazioni
  - Segni di iperfibrnolisi nel ROTEM®
  - In presenza di grave shock emorragico



- Acido tranexamico
  - Sempre prima del fibrinogeno

- Dosaggio
  - 15 – 20 mg/kg in bolo, continuando nel perfusore 1 – 2 mg/kg/h

Trasfusioni possono seriamente danneggiare il Vostro paziente

Blood transfusion increases mortality

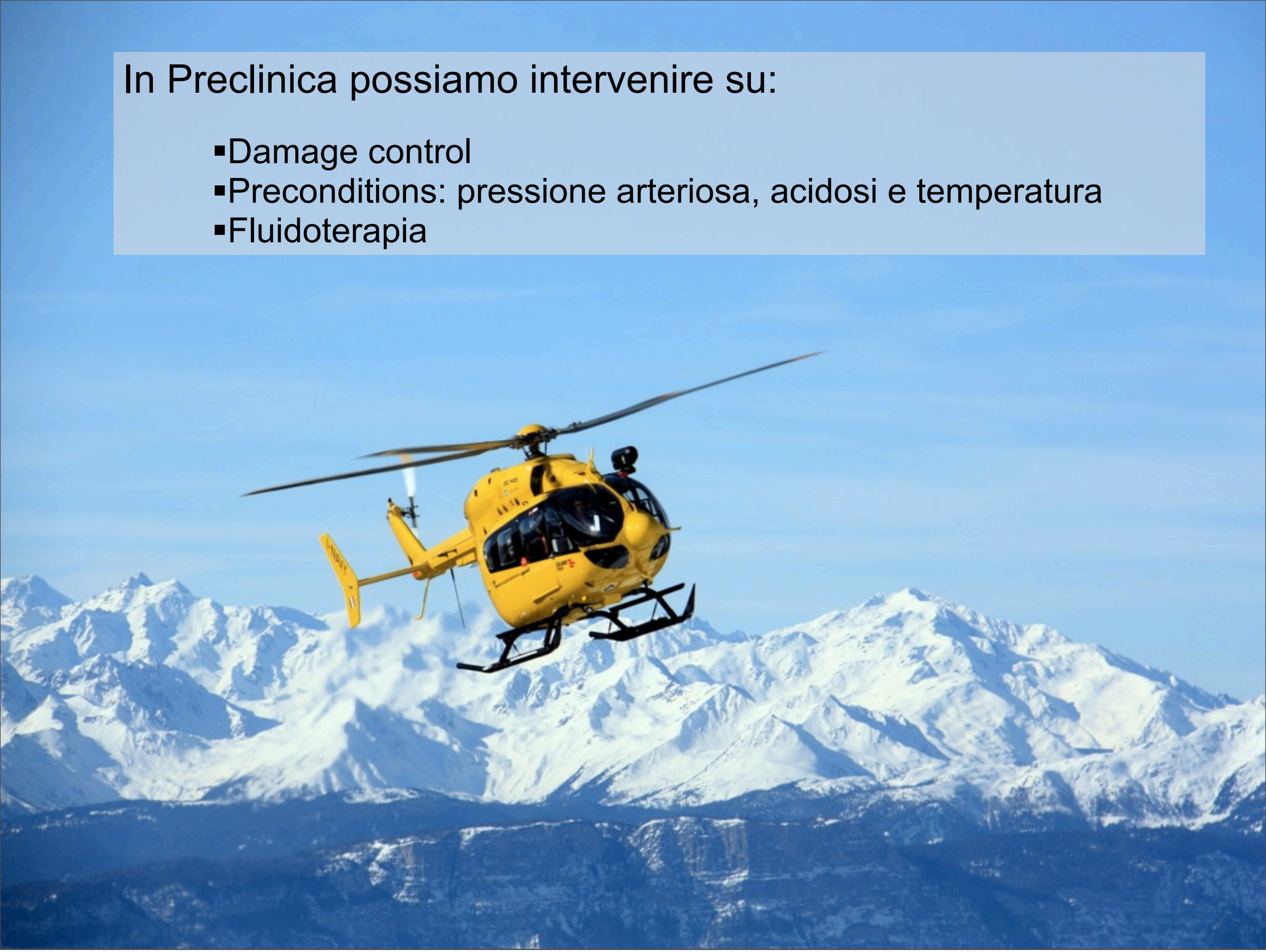
FFP transfusion induces ALI

Platelet transfusion causes sepsis and ALI

Beekley AC (2008) Damage control resuscitation; a sensible approach to the exsanguinating surgical patient. Crit. Care Med 36: 267-274)

In Preclinica possiamo intervenire su:

- Damage control
- Preconditions: pressione arteriosa, acidosi e temperatura
- Fluidoterapia



- Diagnostica POC con ROTEM o TEG
- Damage control surgery
- Ottimizzazione dei preconditions
  - Controllo acidosi e temperatura
- Terapia mirata con ROTEM
  - Concentrati coagulativi, FFP, Piastrine
  - Antifibrinolitici, DDAVP , rFVIIa


GRAZIE
peter.trebo.asbz.it