GOAL-DIRECTED HEMOSTATIC THERAPY: I TEST VISCOELASTICI

Congresso MoreMed 10-11 aprile 2018

Filippo Serra
Irene Coloretti
Tutor: Prof. Massimo Girardis

MODENA MICU INTENSIVE CARE UNIT 2

Razionale

- Emostasi uno degli ambiti p
  perioperatoria (e non solo)
- Una rapida valutazione della
  tempestiva correzione della
  nella **gestione del paziente**
- Nonostante la somministrazione di emoderivati sia una misura salvavita, **una strategia trasfusionale liberale è associata a ben conosciuti effetti avversi**
- I **test coagulativi tradizionali come** PT e aPTT sono di limitata utilità nel paziente critico e nella medicina peiroperatoria

Effetti collaterali della trasfusione

TRALI Transfusion-Related Lung Injury

TACO Transfusion-Related Circulatory Overload

INFEZIONI

IMMUNOMODULAZIONE DEL RICEVENTE

Test tradizionali

- Turn-around time lungo (45-60 min)
- Valutazione limitata alla fase iniziale della coagulazione
- In vitro (plasma)
- Non adeguato a valutare il paziente acuto
- Eseguito da laboratorio
- Test di primo livello

Tromboelastografia

- Turn-around time breve (15-20 min)
- Valutazione globale del processo emostatico
- In vivo (sangue intero)
- Possibilità di terapia mirata
- Richiede personale esperto
- Test di secondo livello

EVIDENZE

- Campo di ricerca recente e in forte sviluppo. Scarsa qualità delle evidenze: molti studi osservazionali, RCT monocentrici o di piccole dimensioni, studi eterogenei o a rischio di bias (design, popolazioni, outcomes)
- Principali setting indagati:

- **Cardiochirurgia**
- **Trauma**

- **Trapianto di fegato e management del pz cirrotico**
- **Altra chirurgia non-cardiaca**
- **Shock settico**
- **Ostetricia**
- **Emofilia e altre coagulopatie ereditarie**
- **Management terapia anticoagulante cronica**
- **Management pz con rischio trombotico**

EVIDENZE

Maggior parte degli studi incorporano VETs in algoritmi. Meno evidenze sull'uso al di fuori degli stessi

Principali evidenze:

- **Riduzione utilizzo emoderivati**
- **Riduzione perdite ematiche**
- **Terapia mirata**
- **Valore prognostico**
- **Miglioramento decorso postoperatorio**
- **Riduzione mortalità**
- **Riduzione costi**

Practice Guidelines for Perioperative Blood Management

*An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management**

Survey Findings: Both the consultants and ASA members agree that if coagulopathy is suspected, obtain viscoelastic assays (*e.g.*, TEG and ROTEM), when available, as well as platelet count. They both strongly agree that if viscoelastic assays are not available, obtain standard coagulation tests (*e.g.*, INR, aPTT, fibrinogen concentration), as well as platelet count for monitoring.

Survey Findings: The consultants and ASA members both strongly agree regarding employment of multimodal protocols or algorithms as strategies to reduce the usage of blood products.

Te no le
pr ntero
ıe,
stabil dizioni di
sforzc e venoso

TEG

ROTEM Delta

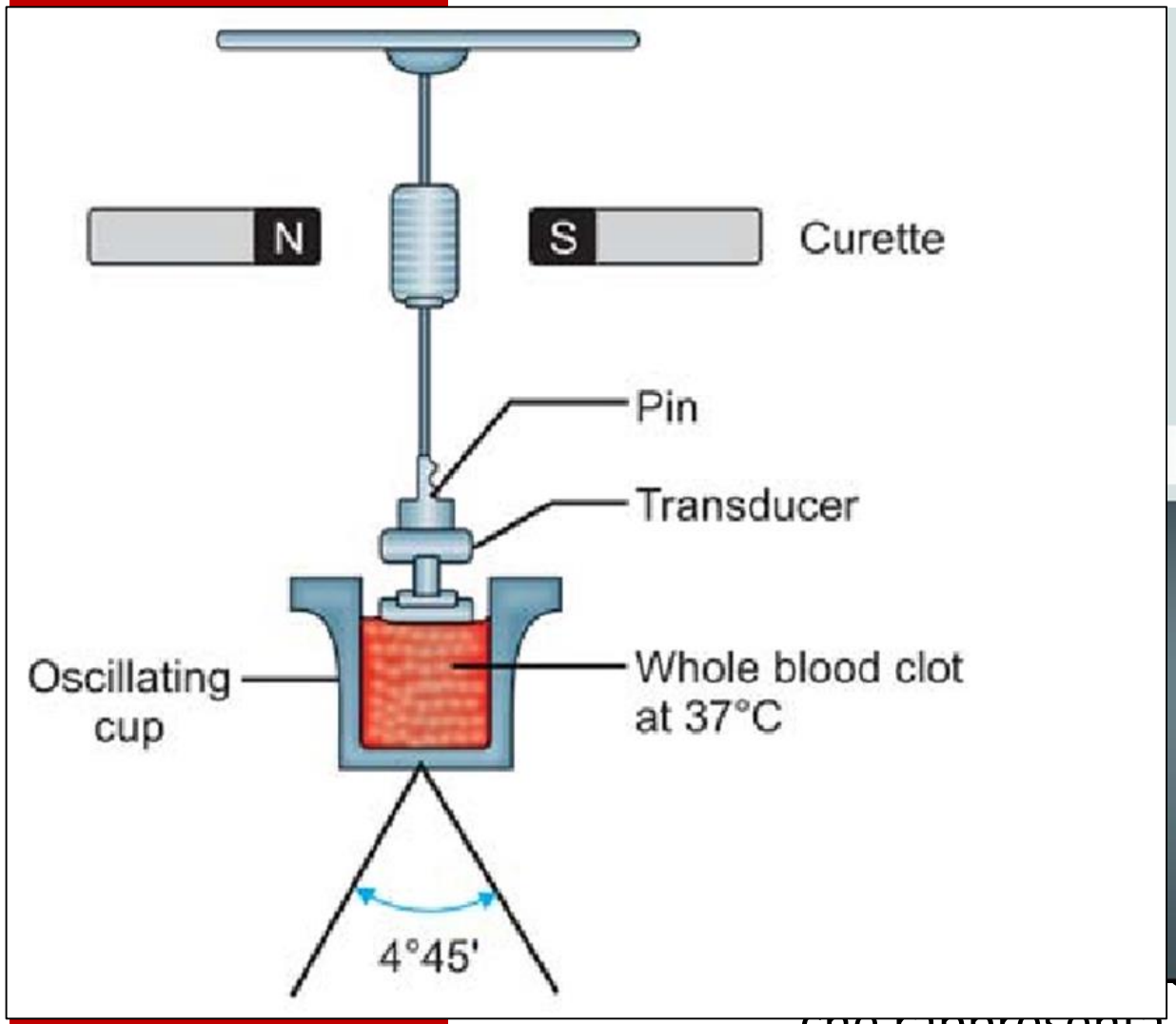
Tromboelastografia (TEG)

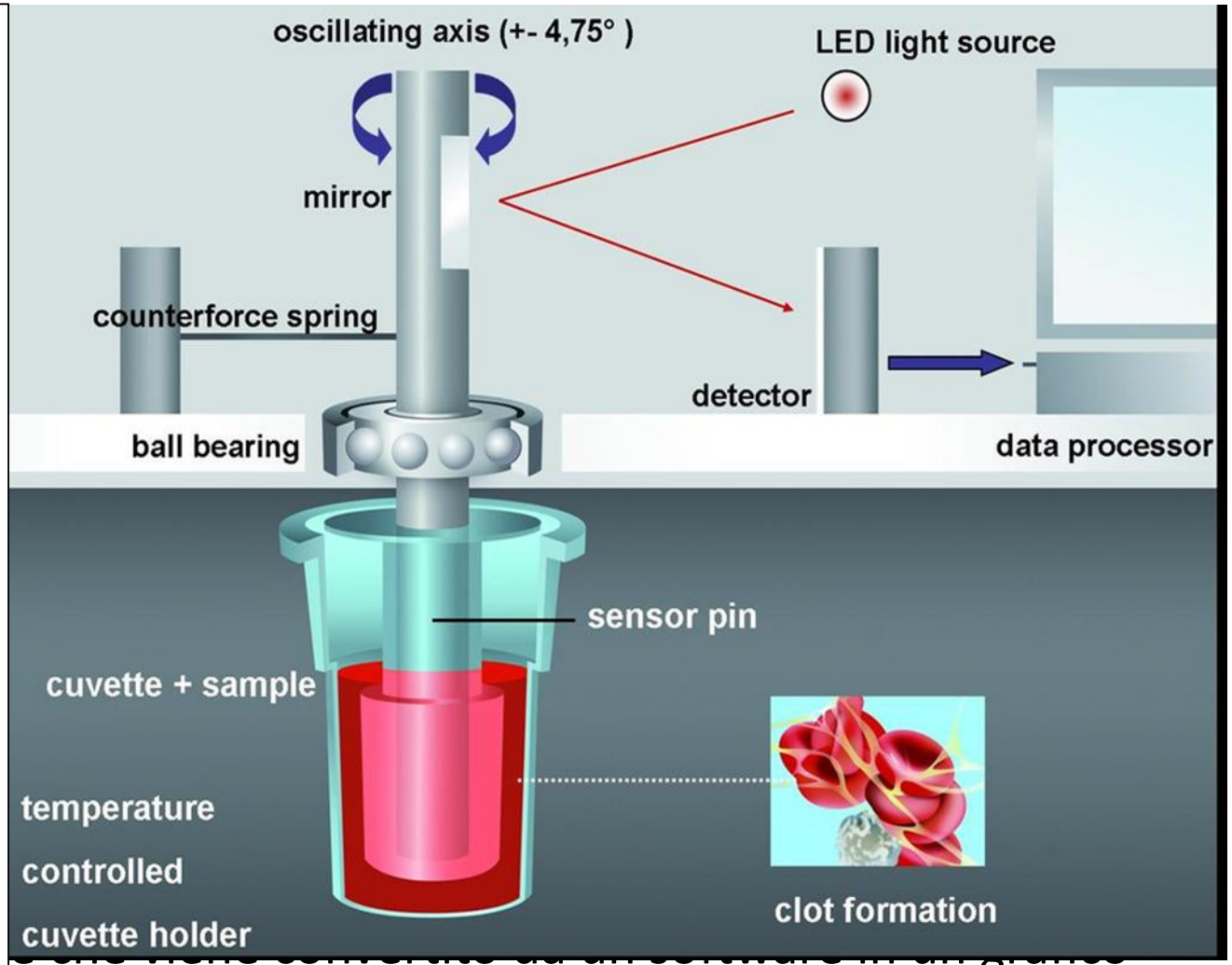
Tromboelastometria rotazionale (ROTEM)

Sonoclot (poco studiato)

TEG

Coppetta cilindrica contenente 0,34mL sangue intero oscilla di 4°45’ ogni 5sec
(forza rotazionale costante = shear stress)





che rappresenta la variazione di momento nel tempo

Informazioni su:

Cinetica di formazione del coagulo

- **Adeguatezza qualitativa e quantitativa** di fattori della coagulazione e piastrine
- Ovvero la tempistica di **formazione e lisi del coagulo**

Forza e stabilità del coagulo

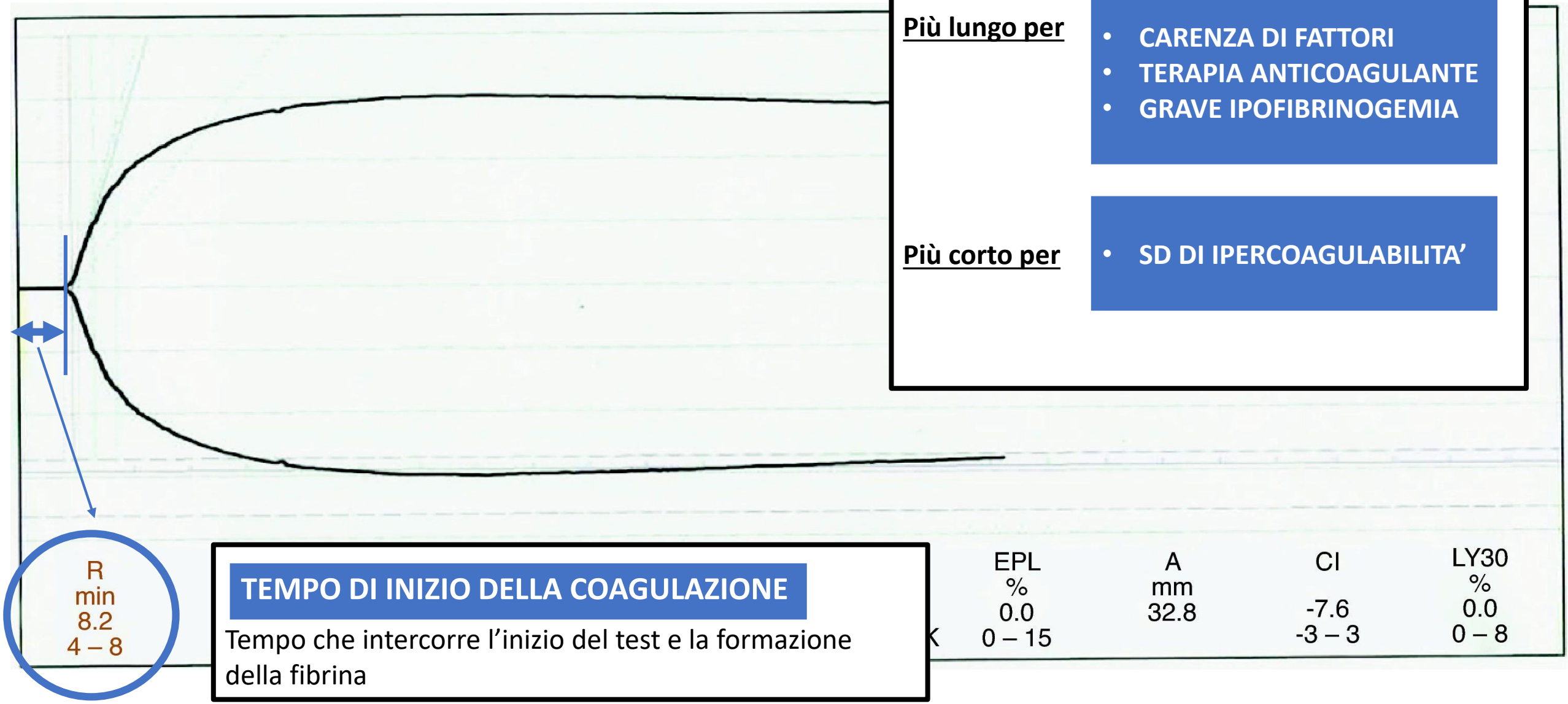
- Capacità di far fronte al **lavoro emostatico**
- Nella seconda parte del grafico diminuisce all'aumentare della fibrinolisi

Tipi di assay

ROTEM test	Description and interpretation
INTEM	Contact activation. Reagent contains phospholipid and ellagic acid as activators and provides information similar to that of the APTT.
EXTEM	Tissue factor activation. Reagent contains tissue factor as an activator and provides information similar to that of the PT.
HEPTEM	Contains lyophilized heparinase for neutralizing unfractionated heparin; used in conjunction with INTEM reagent and compared to ITEM analysis to assess heparin effect.
APTEM	Contains aprotinin for inhibiting fibrinolysis; used in conjunction with EXTEM reagent and compared to EXTEM analysis to assess fibrinolysis.
FIBTEM	Utilizes cytochalasin D, an actin polymerization inhibitor to block the platelet contribution to clot formation. Used in conjunction with EXTEM reagent and when compared to EXTEM analysis allows qualitative analysis of the fibrinogen contribution to clot strength independent of platelets.
NATEM	Native whole blood sample analyzed following only recalcification. Impractical for clinical use given long CFT time.

TEG test	Description and interpretation
Kaolin	Contact activation. Reagent contains kaolin as activator and provides information similar to that of the PTT.
RapidTEG	Tissue factor and contact activation. Reagent contains tissue factor and kaolin as activators. Roughly analogous to an activated clotting time (ACT). Information about coagulation kinetics initiated via contact activation alone is lost.
HTEG	Reagent contains lyophilized heparinase for neutralizing unfractionated heparin; used in conjunction with kaolin reagent and compared to Kaolin analysis to assess heparin effect.
Functional Fibrinogen	Reagent contains tissue factor and abciximab, a GPIIb/IIIa platelet receptor inhibitor that blocks the platelet contribution to clot formation. When compared to Kaolin analysis allows qualitative analysis of the fibrinogen contribution to clot strength independent of platelets.
Native	Native whole blood sample analyzed following only recalcification. Impractical for clinical use given long R time.
Platelet Mapping	Assay utilizes heparinized blood mixed with ActivatorF (reptilase and factor XIIIa). Sufficient heparin is present to entirely supress thrombin generation while fibrinogen is converted to fibrin and cross-linked due to the presence of reptilase and factor XIIIa. Subsequent addition of either ADP or arachadonic acid (AA) allows determination of the platelet activation response to these agonists in the absence of thrombin. These results are compared to Kaolin analysis to determine platelet response to ADP and AA. This assay requires use of 4 simultaneous TEG channels (2 devices).

Interpretazione dei risultati



Cosa modifica il tempo R?

Più lungo per

- CARENZA DI FATTORI
- TERAPIA ANTICOAGULANTE
- GRAVE IPOFIBRINOGEMIA

Più corto per

- SD DI IPERCOAGULABILITA'

TEMPO DI INIZIO DELLA COAGULAZIONE

Tempo che intercorre l'inizio del test e la formazione della fibrina

Interpretazione dei risultati

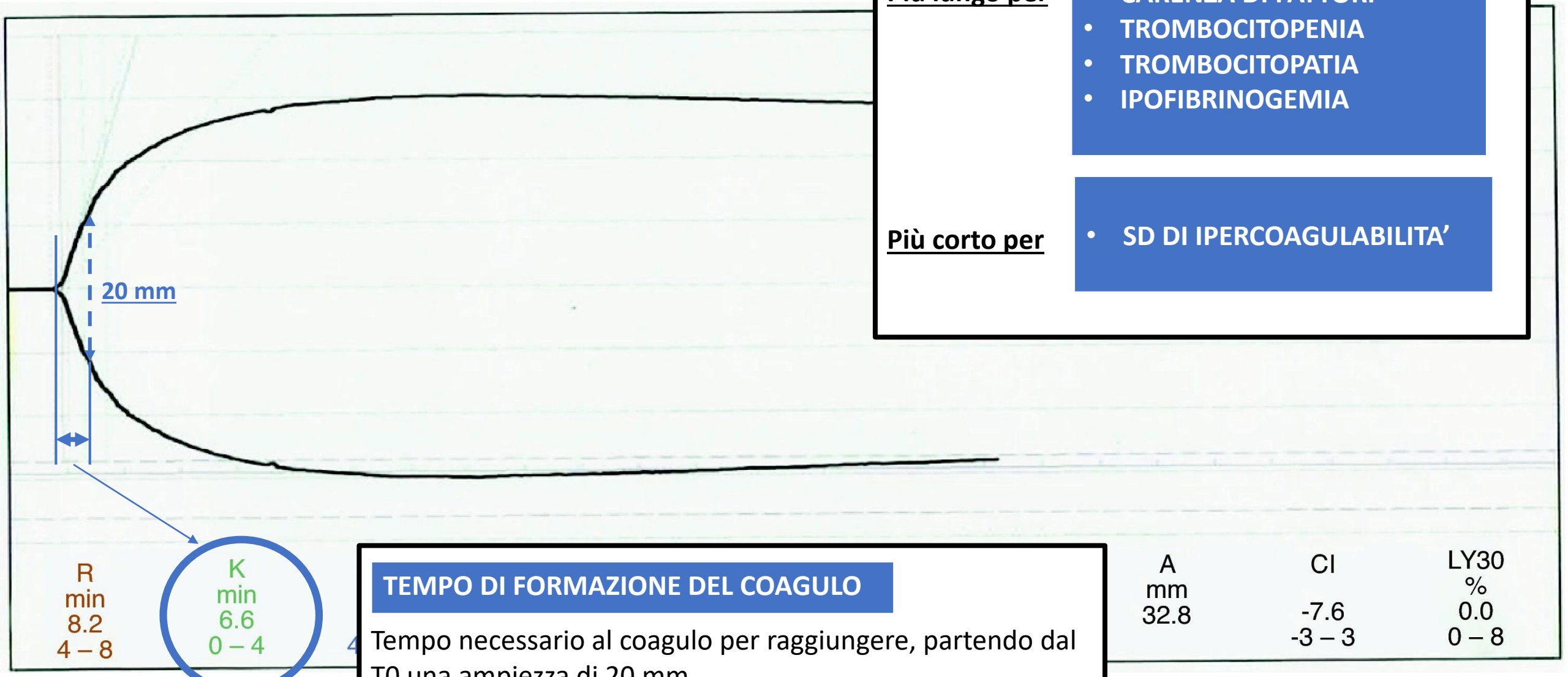
Cosa modifica il tempo K?

Più lungo per

- CARENZA DI FATTORI
- TROMBOCITOPENIA
- TROMBOCITOPATIA
- IPOFIBRINOGEMIA

Più corto per

- SD DI IPERCOAGULABILITA'



TEMPO DI FORMAZIONE DEL COAGULO

Tempo necessario al coagulo per raggiungere, partendo dal T0 una ampiezza di 20 mm

Interpretazione dei risultati

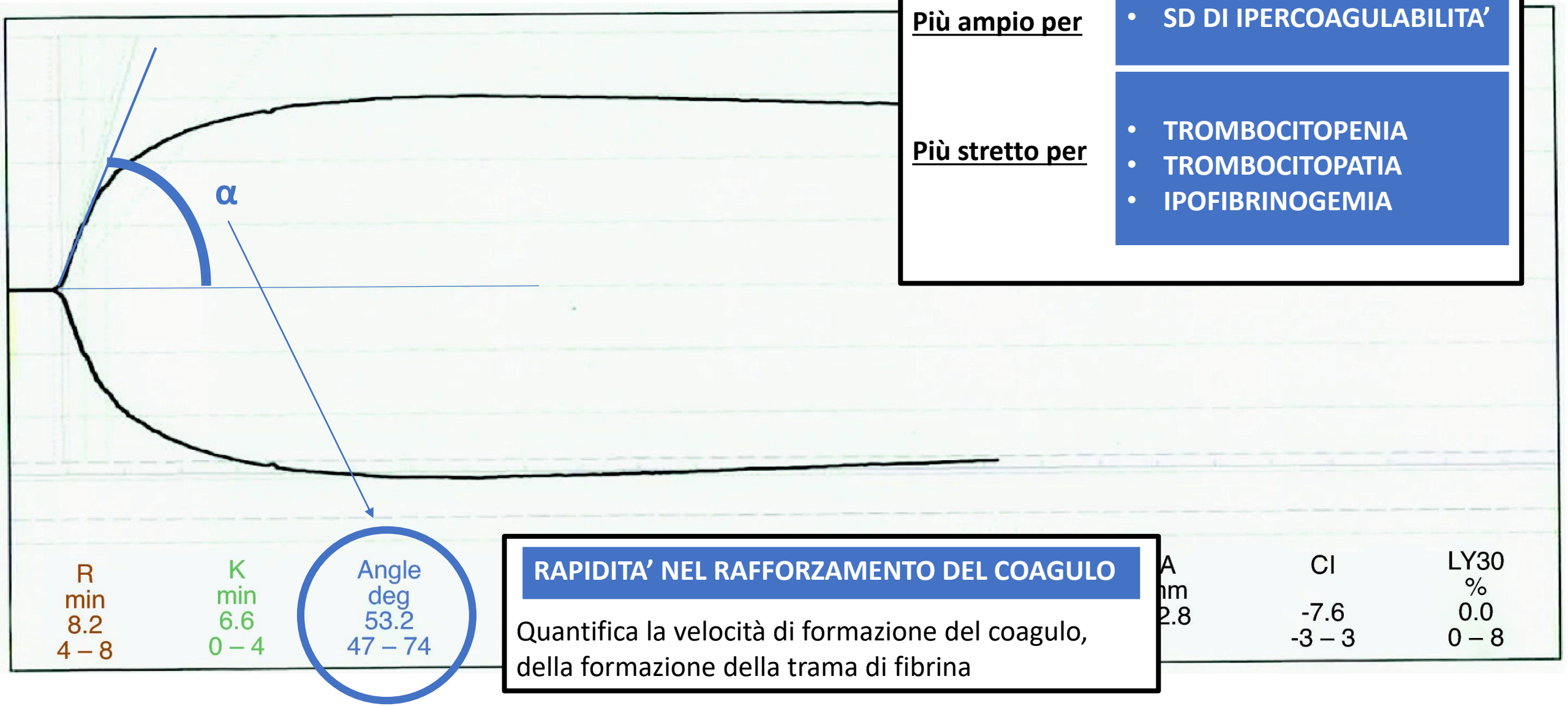
Cosa modifica l'angolo α?

Più ampio per

- SD DI IPERCOAGULABILITA'

Più stretto per

- TROMBOCITOPENIA
- TROMBOCITOPATIA
- IPOFIBRINOGEMIA



RAPIDITA' NEL RAFFORZAMENTO DEL COAGULO

Quantifica la velocità di formazione del coagulo, della formazione della trama di fibrina

Interpretazione dei risultati

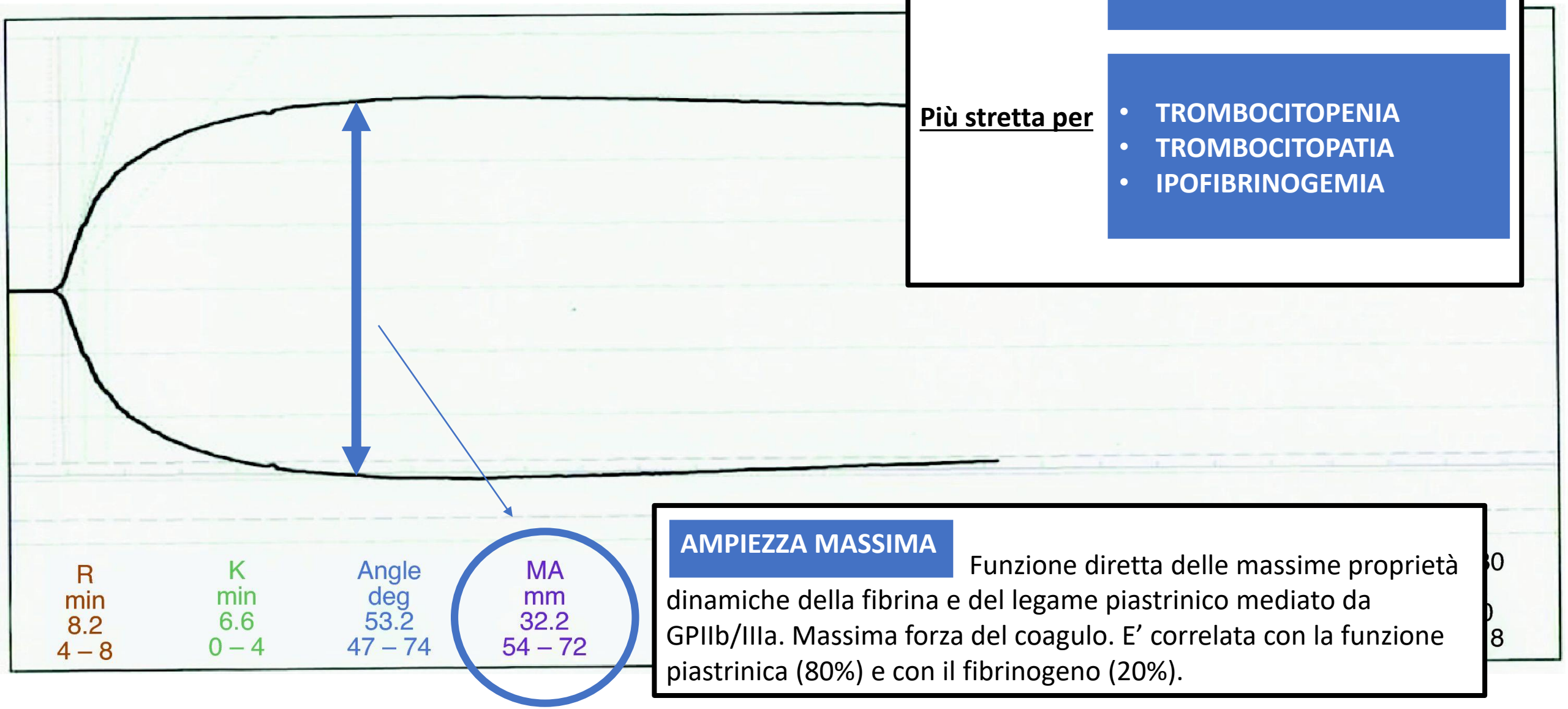
Cosa modifica la MA?

Più ampia per

- **SD DI IPERCOAGULABILITA'**

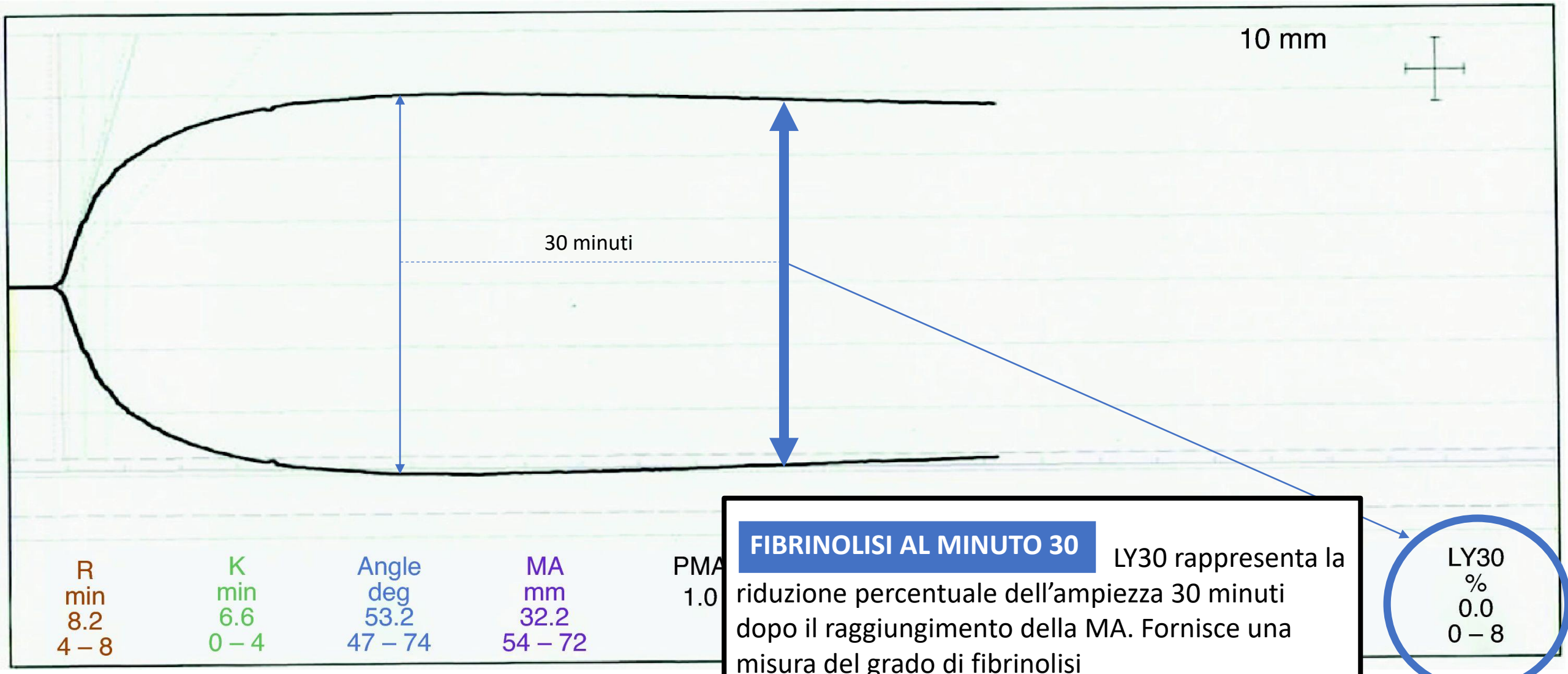
Più stretta per

- **TROMBOCITOPENIA**
- **TROMBOCITOPATIA**
- **IPOFIBRINOGEMIA**



AMPIEZZA MASSIMA Funzione diretta delle massime proprietà dinamiche della fibrina e del legame piastrinico mediato da GPIIb/IIIa. Massima forza del coagulo. E' correlata con la funzione piastrinica (80%) e con il fibrinogeno (20%).

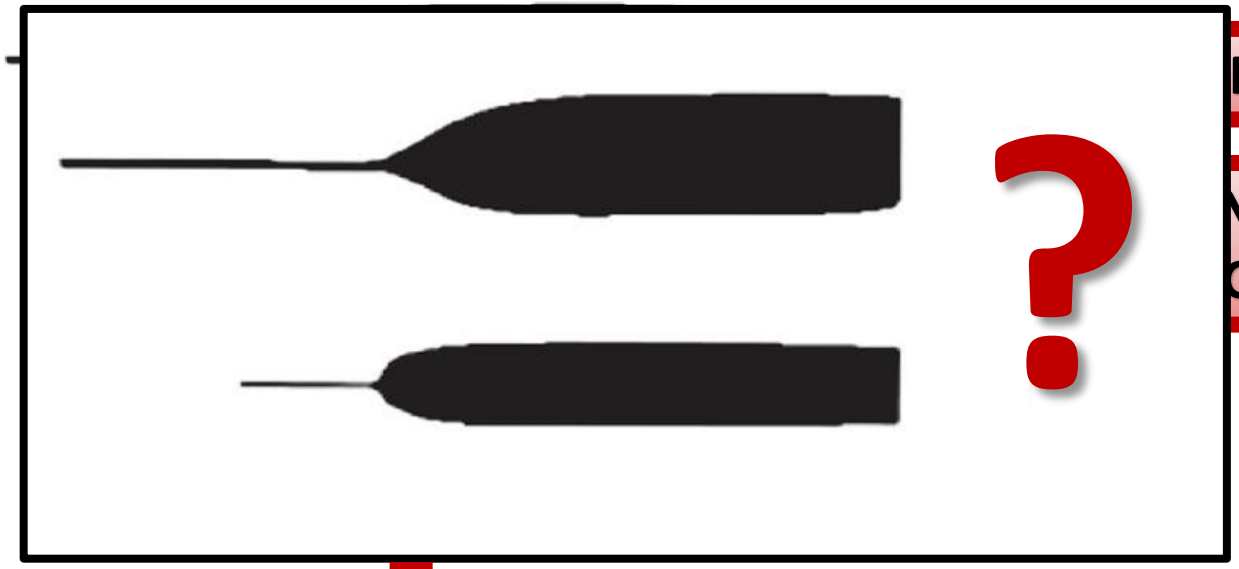
Interpretazione dei risultati



FIBRINOLISI AL MINUTO 30 LY30 rappresenta la riduzione percentuale dell'ampiezza 30 minuti dopo il raggiungimento della MA. Fornisce una misura del grado di fibrinolisi

A → **NORMALE**

R, K, angolo α, MA normali



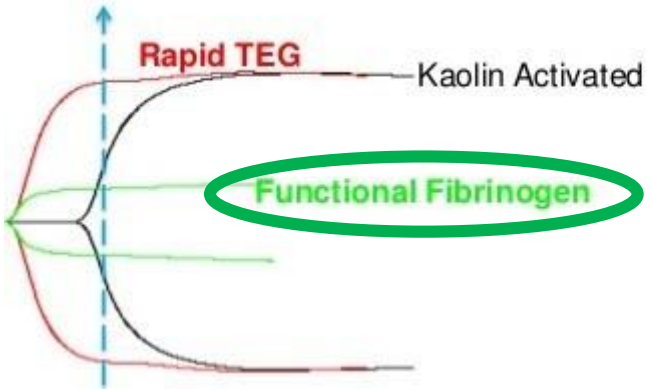
FATTORI COAGULAZIONE

R, K allungati
MA, angolo α diminuiti

NOPENIA/PIASTRINOPATIA/ GREGANTI

K allungato
MA diminuiti

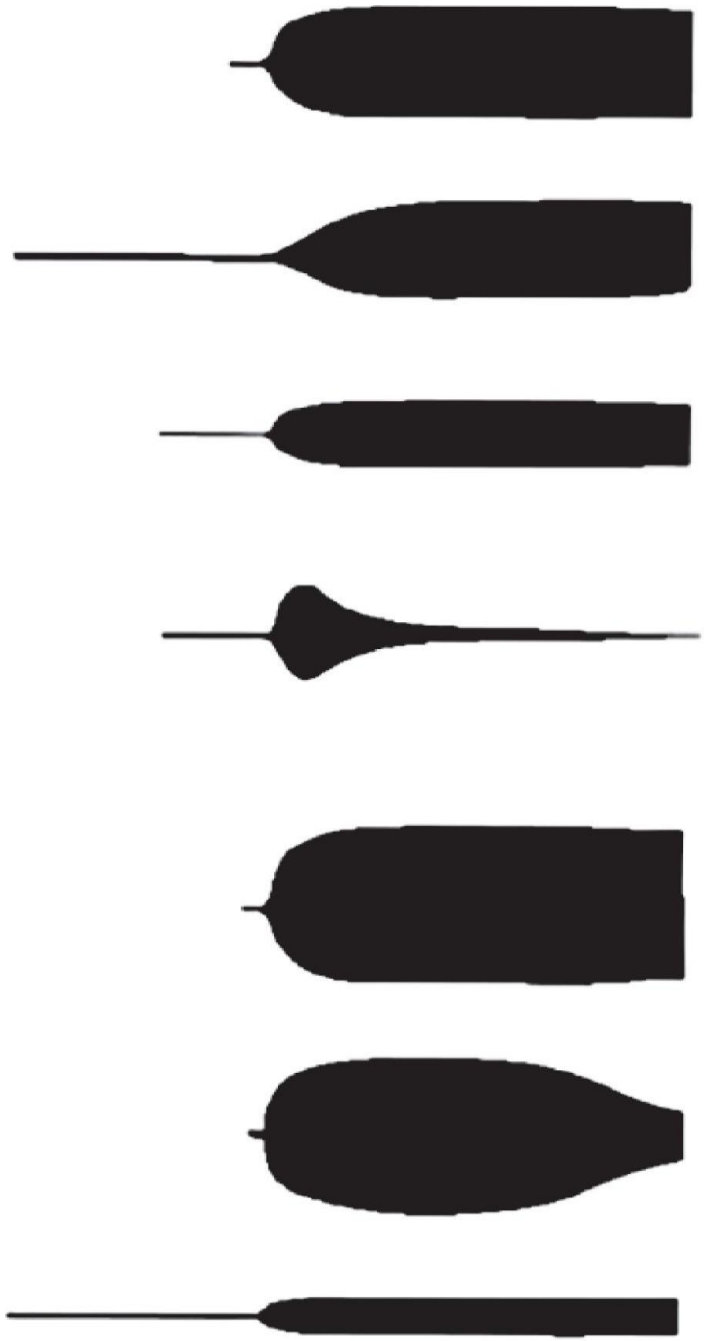
FUNCTIONAL FIBRINOGEN ASSAY



SI ← **alterato?** → **NO**

Deficit di **fibrinogeno** e/o **piastrine**

Deficit o alterazione **piastrinica**



A → **NORMALE**

R, **K**, **angolo α**, **MA** normali

B → **DEFICIT FATTORI COAGULAZIONE**

R, **K** allungati
MA, angolo α diminuiti

C → **PIASTRINOPENIA/PIASTRINOPATIA/ ANTIAGGREGANTI**

K allungato
MA diminuiti

D → **FIBRINOLISI**

R, K,MA normali
LY30 > 7,5%
LY60 >15%

E → **IPERCOAGULABILITA'**

R, K diminuiti
MA, **angolo α** aumentati

F → **CID**
Stage 1

Stato ipercoagulativo con fibrinolisi secondaria

G → **Stage2**

Stato ipocoagulativo da consumo

CASO CLINICO

CASE REPORT

Thromboelastometry-guided blood transfusion in septic shock complicated with disseminated intravascular coagulation: a case report

Tomaz Crochemore, Flavia Nunes Dias Campos, Camila Menezes Souza Pessoa, Leonardo Lima Rocha, Pedro Paulo Zanella do Amaral Campos & Thiago Domingos Corrêa

Intensive Care Unit, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil

Donna, 34 anni
Si presenta in PS con lombalgia e 1gg di febbre. Da 3gg assume nitrofurantoina per UTI

ESAME OBIETTIVO

PA 70/35 mmHg, FC 135 bpm, GCS 3/15

Ematemesi, petecchie in regione cervicale, emorragia congiuntivale sx

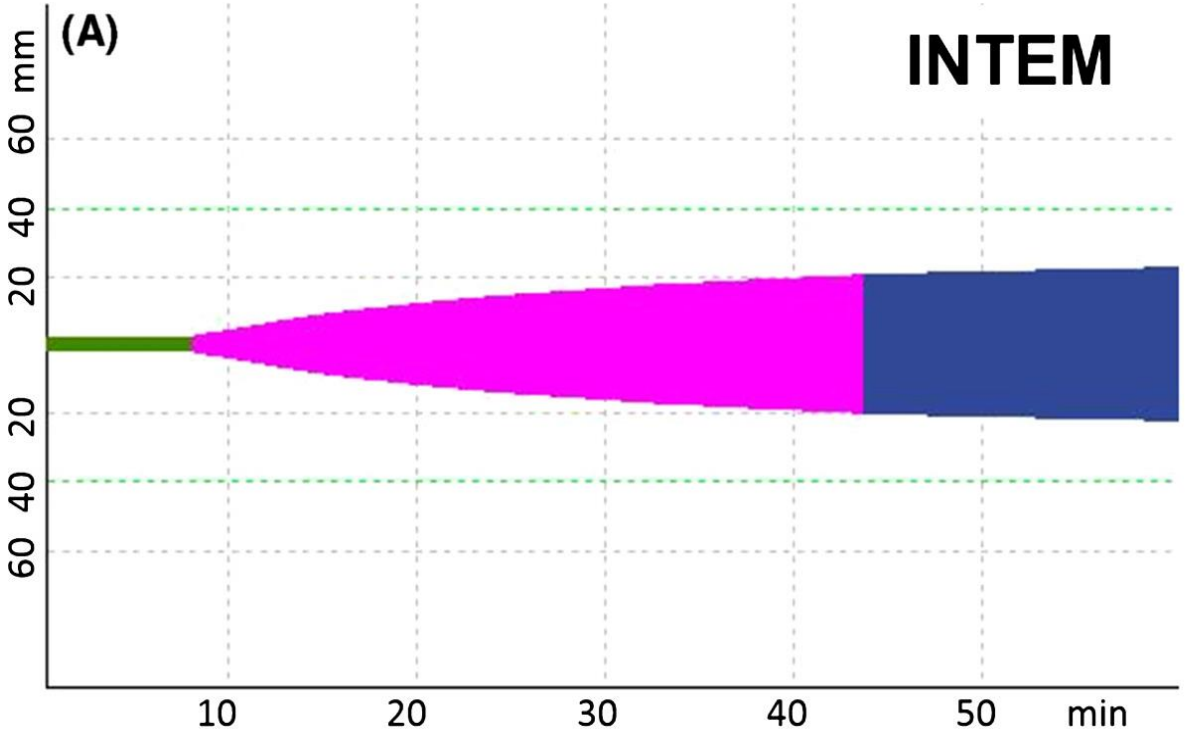
Characteristics	ICU admission	16 h after ICU admission
Platelets ($x10^8/mm^3$)	24	38
Prothrombin time (%)	10	47
INR	7.94	1.74
aPTT (sec)	132.1	45.8
Fibrinogen (g/dL)	70	334
D-dimer (ng/mL)	>100,000	

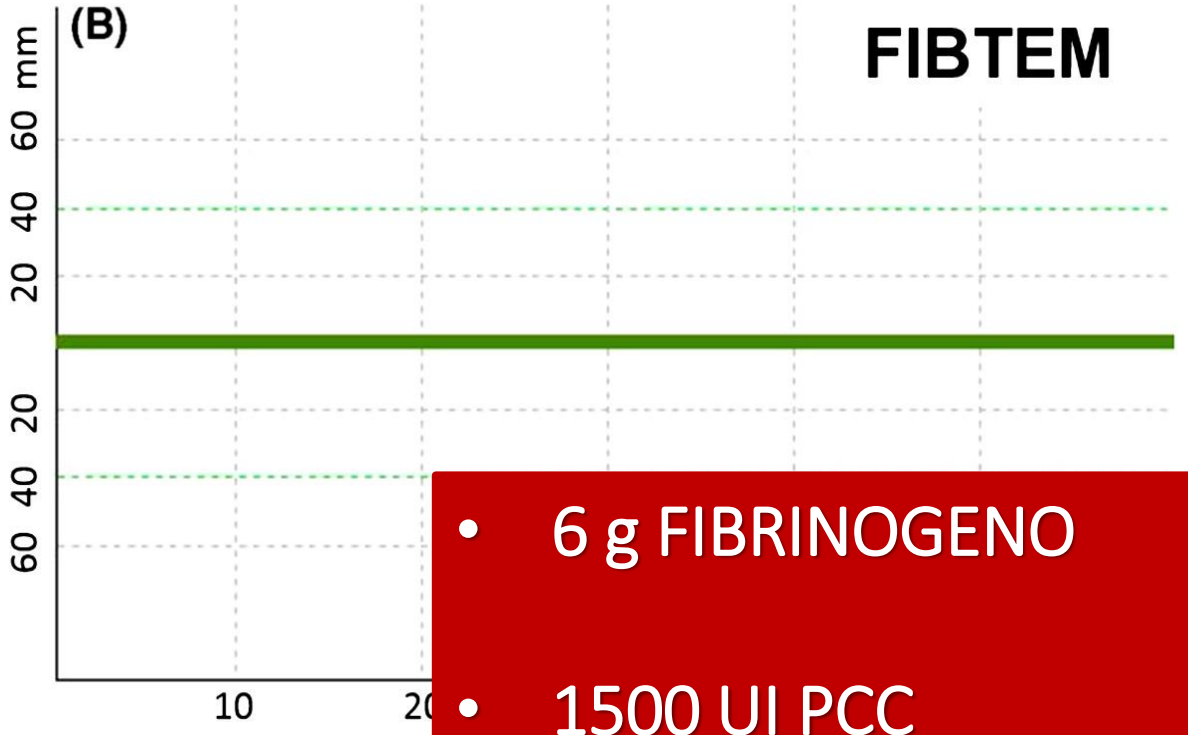
CID score 8

Forte sospetto di CID quando score >5

Esami colturali, tp antibiotica empirica, intubazione e carico volemico, noradrenalina

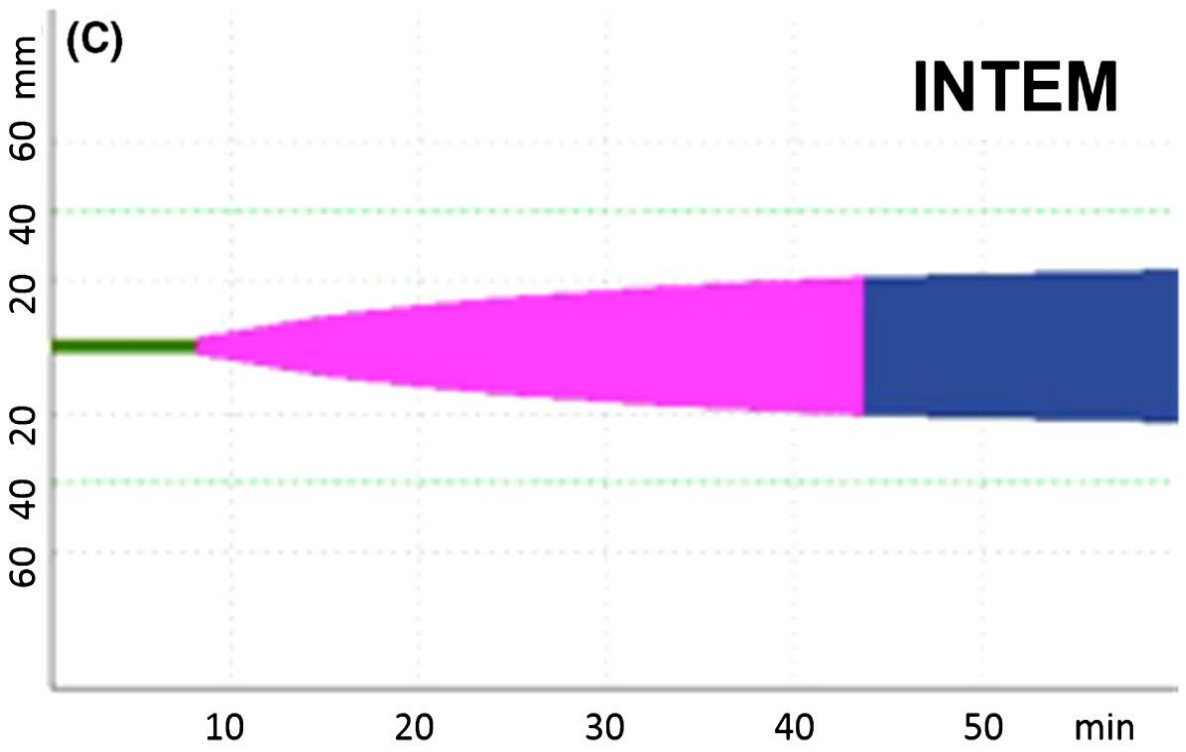
ROTEM ammissione

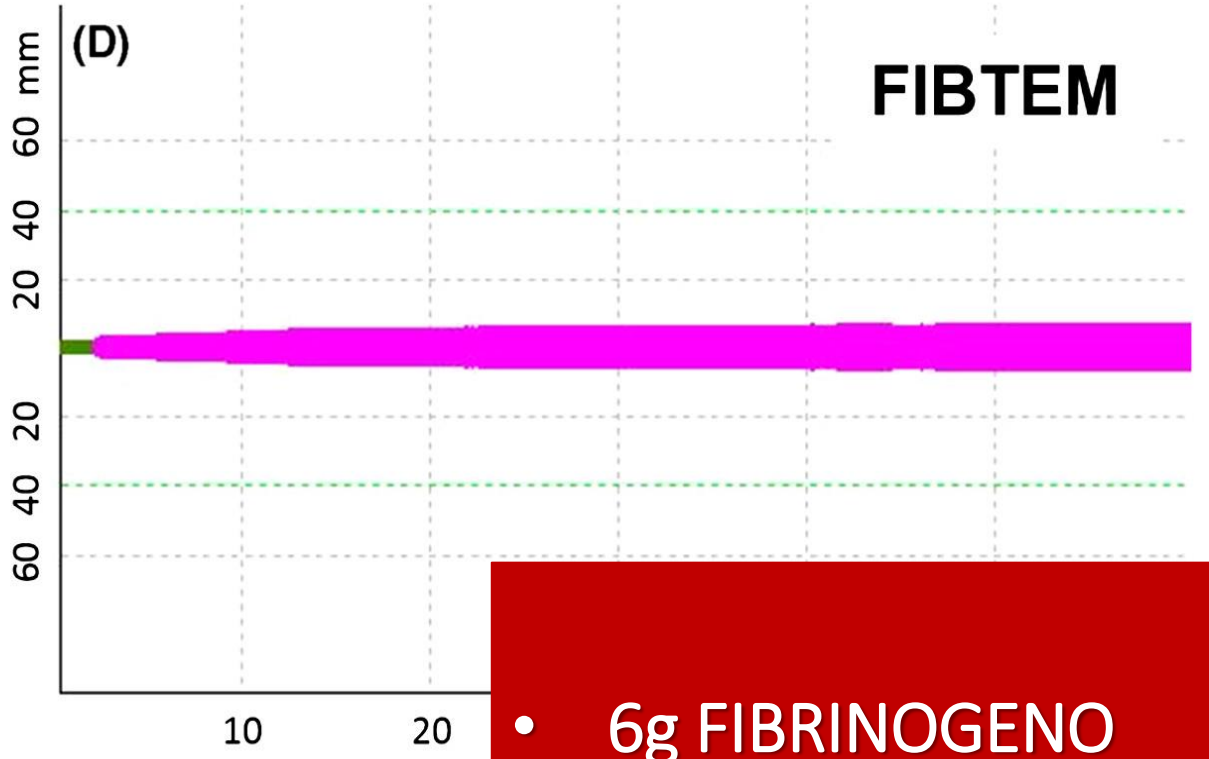




- 6 g FIBRINOGENO
- 1500 UI PCC
- 1 pool PLT

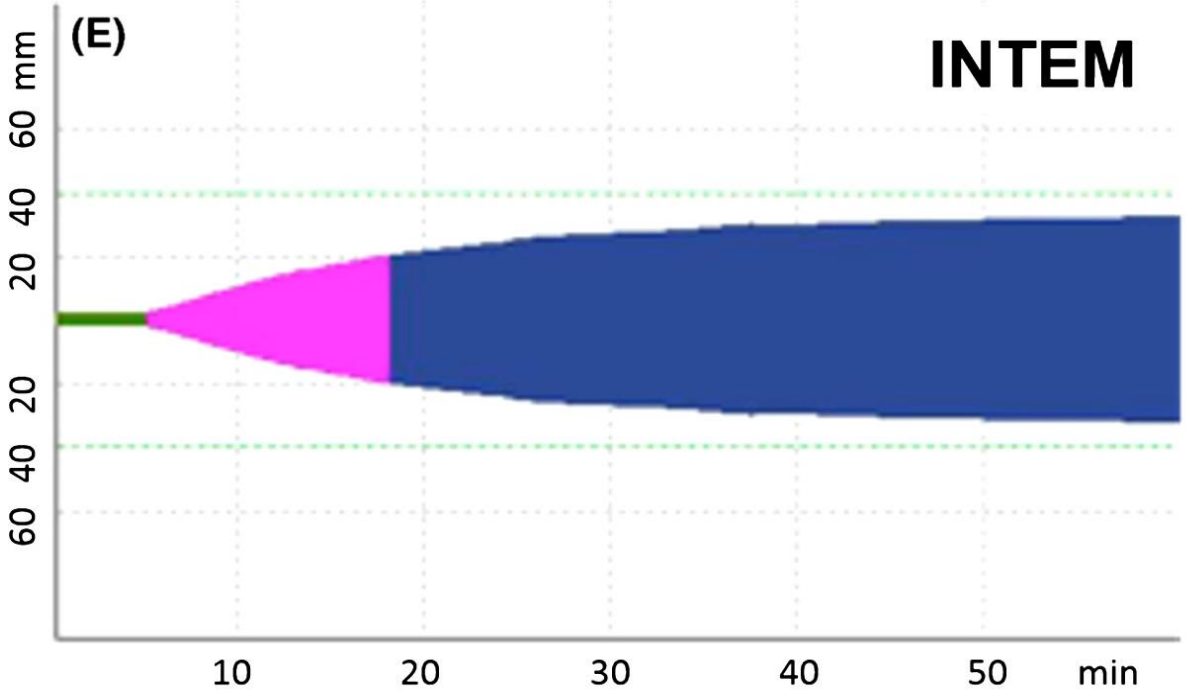
ROTEM a 6h





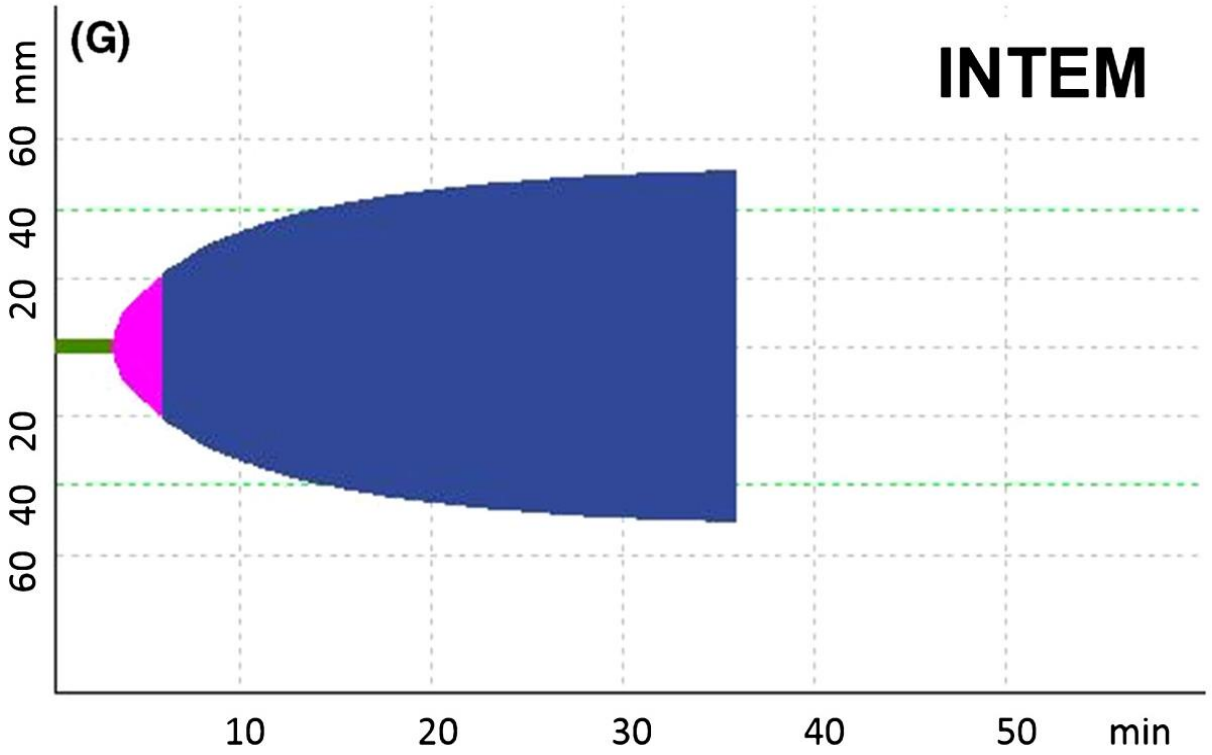
- 6g FIBRINOGENO

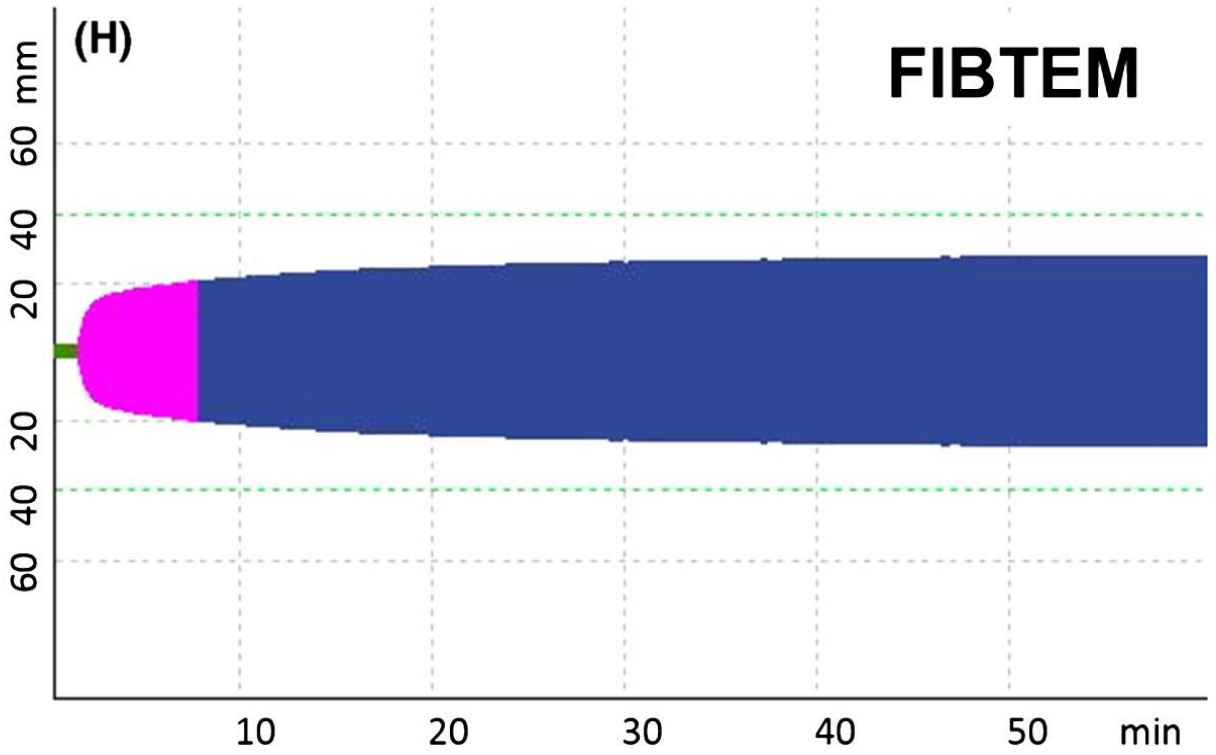
ROTEM a 9h



- 2 sacche FFP
- 8 unità CRIOPRECIPITATO
- 1 pool PLT

ROTEM a 16h





Normalizzazione ROTEM, assenza segni sanguinamento

CASO CLINICO

L’utilizzo della tromboelastometria ha permesso di minimizzare la quantità di emoderivati necessari grazie ad una terapia mirata basata sullo specifico deficit (fibrinogeno)

LINEE GUIDA INTERNAZIONALI TRATTAMENTO CID IN PAZIENTE CON SANGIUNAMENTO ATTIVO

PLT quando conta piastrinica <50
FFP quando INR>1.5, aPTT>32sec
Crioprecipitato o **fibrinogeno** quando fibrinogemia <150mg/dL

Pz avrebbe dovuto ricevere **48 sacche di FFP** o **60 U di crioprecipitato** al posto dei 12g di fibrinogeno **esponendo il pz ad aumentato rischio di effetti collaterali severi trasfusione-correlati**

Dopo 3 giorni paziente dimessa dalla terapia intensiva, dopo 6 giorni dimessa dall’ ospedale

TAKE HOME MESSAGES

- **Risultati in tempi rapidi**
- **Valutazione globale della coagulazione e delle diverse componenti con specifici assay**
- **Utilizzo in algoritmi permette terapia mirata**
- **Necessità di maggiori evidenze**

GRAZIE PER L’ATTENZIONE

Bibliografia

- D Whiting, JA DiNardo. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. Am. J. Hematol. 89:228–232, 2014
- Shen L, Tabaie S, Ivascu N. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. J Thorac Dis 2017;9(Suppl 4):S299-S308. doi: 10.21037/jtd.2017.03.85
- Michael Fabbro, Anne M. Winkler, Jerrold H. Levy, Technology: Is There Sufficient Evidence to Change Practice in Point-of-Care Management of Coagulopathy?, Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Volume 31, Issue 5, 2017
- Roullet S, et al. Position of the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) on viscoelastic tests: What role for which indication in bleeding situations? Anaesth Crit Care Pain Med (2018)
- D Bolliger, MD Seeberger, KA Tanaka. Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation Management and Transfusion Practice. Transfusion Medicine Reviews, 2012
- T Crochemore, F Numes Dias Campos et al. Thromboelastometry-guided blood transfusion in septic shock complicated with disseminated intravascular coagulation: a case report. Clinical case reports, 2017