



rEVIIa

szívműtétek
vérzéscsillapítására ???



HAEMORRHAGIA

THROMBOSIS



THROMBOSIS



ANTICOAGULANS TERÁPIA

HAEMORRHAGIA

heparin leállítása

heparin felfüggesztése

FFP

thrombocytakonzentrátum

fibrinogén koncentrátum

ECMO

nagy
extracorporalis
felszín

szignifikáns thr-aktiváció
és aggregáció

monocytá
TF-expresszió

THROMBIN
GENERÁCIÓ

HYPERCŌAGULÁTIÓ



HYPERCOAGULATIO

HYPERFIBRINOLYSIS



**FIBRINOLYSIS
INHIBITOR
ALVADÁSI
FAKTOR
KONSZUMPCIÓ**

DIC



URALHATATLAN VÉRZÉS

VÉRZÉSEK

konvencionális kontrollálása



Sebészi módszerek

Haemosubstitutio

fertőzésátvitel

TRALI

coagulopathia

alloantigének- thrombopenia



VÉRZÉS-PROGRESSZIÓ

MASSZÍV TRANSZFÚZIÓ

citrát-
acidosis

hypo-
thermia

dilutio

THR-DYSFUNCTIO

THR-DEPLETIO

FACTOR-DEFICIENTIA

PROGRESSZÍV COAGULOPATHIA

TH-REFRAKTER HAEMORRHAGIA



A HAEMOSTATICUS TERÁPIA LEHETŐSÉGEI

KOCKÁZAT
HASZON

friss fagyasztott plazma

prothrombin komplex koncentrátum

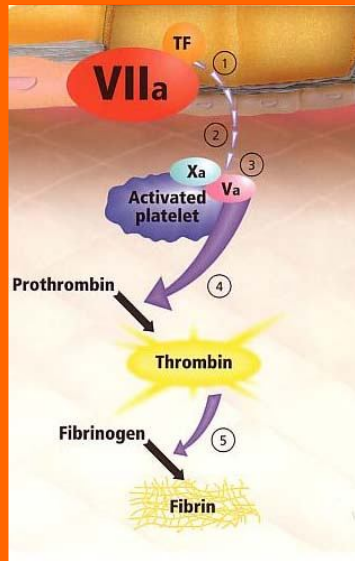
plazmából kivont FVII koncentrátum

rFVIIa



FVIIa egyedülálló haemostaseologiai tulajdonsága

rFVIIa



**FVIII és FIX
independens
lokális
haemostasis-indukció**

THROMBIN BURST

THR

Va

Xa

X

PROTHROMBIN

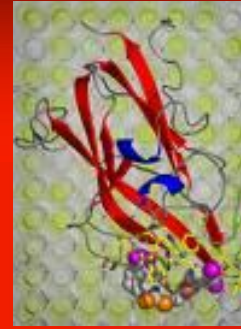
HYPERFIBRINOLYSIS



**FIBRINOLYSIS
INHIBITOR
ALVADÁSI
FAKTOR
KONSZUMPCIÓ**

DIC

VÉRZÉS HAEMOSTASIS



rFVIIA

fibrinolysis inhibíció

DIC PREVENCIÓ

rFVIIa klinikai alkalmazása

I. AKKREDITÁLT

Gátlótestes haemophilia

Akvirált haemophilia

AKVIRÁLT HIÁNY

II. NEM AKKREDITÁLT

480 000 standard dózis/17 szövődmény

85 közlés

1996-2001

EVIDENCE BASED
MEDICINE

rFVIIa lehetséges indikációi

THROMBIN-GENERÁCIÓS ZAVAR

HAEMOPHILIÁK

1.

- congenitalis (HI)
- akvirált (HA)
- VW

AKVIRÁLT FAKTOR-DEPLETIO

2.

- | | | |
|----------------------------------|-----|-----------|
| 1. nem traumás haemorrhagiák | → | - műtéti |
| 2. traumás haemorrhagiák | | - GI |
| 3. májkárosodás-cirrhosis | | - IC |
| 4. masszív transfúziós szindróma | | - pulmon. |
| 5. K-vitamin inefektivitás | | |
| 6. anticoagulans terápia | | |
| 7. sepsis | } ? | |
| 8. DIC | | |

THROMBOCYTA -ZAVAR

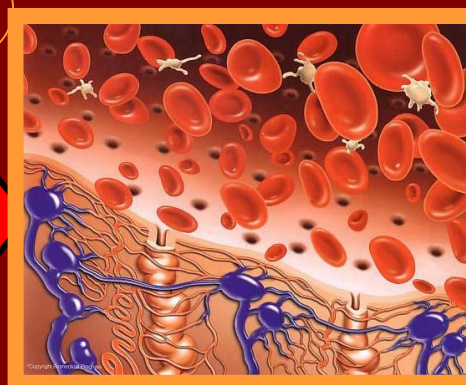
DYSFUNCTIO

1.

1. Glanzmann thrombasthenia
2. Bernard-Soulier syndroma
3. α IIb β 3 defektus

DEPLETIO

2.



URALHATATLAN VÉRZÉS

*r*EVIIa

VITÁLIS INDIKÁCIÓVAL



Veldman, A.
Ped Anesth 2007,17,1176-1181.



7 gyermek 2,7-11,6 (4,6)kg :
5 hypopl.bal szívfél + 2 nagyértranszpozíció
szívműtét ECMO-val

rFVIIa	n	µg/kg
1.dózis	7	90
2.dózis	6	93
3.dózis	4	80,5
4.dózis	2	71,5



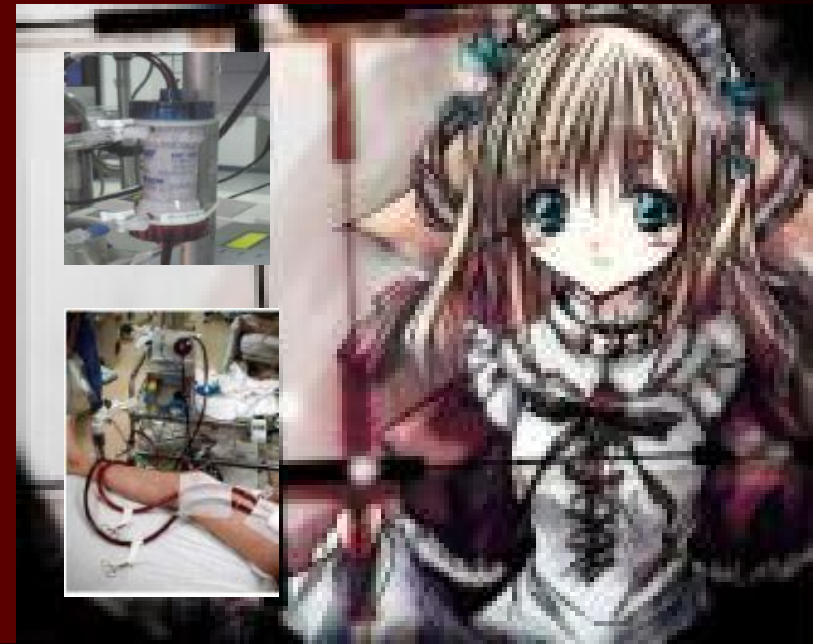
rFVIIa

mellúri vérzés csökkenése
69 → 25 ml/kg/h p = 0,09

THROMBUS a rendszerben
n = 2 átmosásra rendeződött

OCCLUSIO az ECMO-ban
n = 1 FXIII-t is kapott

REOPERÁCIÓ
n = 2 sebészi artéria sérülés



EXITUS

N = 3/7

2 szívelégtelenség postop.2 hó

1 aorta disszekció

**HAEMORRHAGIÁS/THROMBOEMBOLIÁS
HALÁLOK**

NEM VOLT

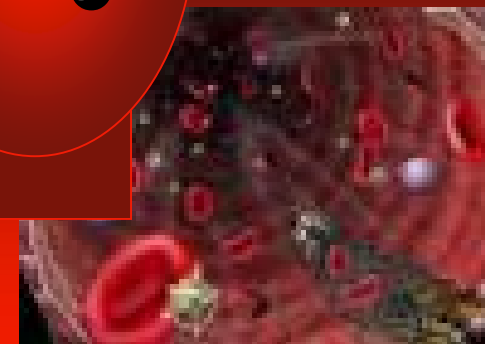
THROMBUS/OCCLUSIO A RENDSZERBEN



?!

rFVIIa

DIC A BETEGBEN



O Connell, K.A. JAMA 2006: 10 rendszer-occlusio

Brose, S., Bui, J.D., Dominguez, T.E., Vellk-Salchner, C., Wittenstein, B.
2002-2005: 9 rFVIIa → 2 fatalis ECMO-thrombus



Comedicatióként PCC !

Brose, S., Bui, J.D., Dominguez, T.E., Vellk-Salchner, C., Wittenstein, B.
2002-2005: 9 rFVIIa

2 fatalis ECMO-thrombus



Comedicatióként PCC !

rFVIIa
+
PCC



ABSZOLÚT KONTRAINDIKÁLT
ABSZOLÚT KONTRAINDIKÁLT

GYERMEKEK NYITOTT SZÍVMŰTÉTE

ANEKDOTIKUS ADATOK



Al-Douri, M.2000:

**2,5 éves gyermek Blalock-Taussig shunt - 4,5 l vérvesztés
rFVIIa intraop.: 30 ug/kg vérzés: 2 ml/kg/h**

**Tobias, J.D. 2003: 4 hónapos csecsemő pitvari septumdefektus
postop.10 ml/kg/h vérvesztés+INR=6,8+PTT:96,5 sec
rFVIIa 70 ug/kg: - vérzés: 4 ml/kg/h, INR=0,8 - PTT: 40 sec**

**Pokorska, M. 2004: 9 gyermek cardiopulmonalis bypass
terápiarefrakter postop.vérzés
reoperáció előtt 15 perccel coagulopathia esetén rFVIIa
1.dózis: 60 ug/kg 2.dózis: vérzés>10 (<=5 kg) vs. >2(> 5 kg)
ml/kg/h esetén
reoperáció vérzéses komplikáció nélkül zajlott**

GYERMEKEK NYITOTT SZÍVMŰTÉTE

Razon, Y. 2005

Postoperatív vérzés rizikófaktorai

Újszülött: SIRS „hajlam”
<3 hó: prolongált PTT
<6 hó: fiziol.alacsony faktorszint (II-V-VII-X-XI-XII)
dilutios coagulopathia
cyanoticus szívhiba (thr-penia és thr-pathia)

VÉRZÉS

> 4 ml/kg/h 3x



> 8 ml/kg/1 h



HAEMORRHAGIA PROTOKOLL

- FFP 15-20 ml/kg
- Thr 1 E/10 kg
- fibr.<100 mg/dl: cryopr. 1 E/5 kg

rFVIIa 56-96 (80) µg/kg

GYERMEKEK NYITOTT SZÍVMŰTÉTE

Razon, Y. 2005

EREDMÉNYEK	rFVIIa előtt	rFVIIa után
Vérzés ml/kg/h	4,5-21 (9,8)	0,5-3,0 (2,0)
Vérigény	↑ szignifikáns	↓
INR	2,07-5,87	0,54-1,34



1 súlyos májbeteg FFP-t is kapott
thrombosis-komplikáció nem volt

rFVIIa

OBJEKTÍV INDIKÁCIÓ

EFFEKTÍV DÓZIS

IDŐZÍTÉS

HATÁS/MELLÉKHATÁS
KONTROLLÁLÁSA

ISMÉTLÉS INDIKÁCIÓJA

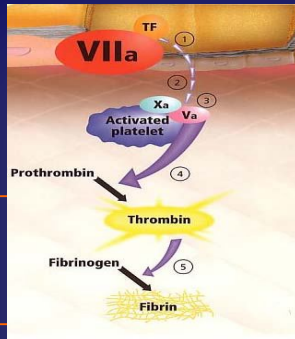
CO-HAEMOSTATICUS TERÁPIA

HELYE

A PROHAEMOSTATICUS INTERVENCIÓBAN



A GYERMEK NEM MINIATÚR FELNÖTT



INDIKÁCIÓ

DOZÍROZÁS

SZÓBAJÖVŐ KÓRÁLLAPOTOK

KLINIKAI TAPASZTALATOK

MEGFONTOLÁSOK



BORSOD-ABAÚJ-ZEMPLÉN MEGYRI KÓRHÁZ ÉS EGYETEMI OKTATÓ KÓRHÁZ



GYERMEK-ANESZTEZIOLÓGIAI ÉS INTENZÍV OSZTÁLY

2003-2007 MISKOLC



betegcsoport		I.	I.a.	I.b.	I.c.
n		15	4	6	5
Kor/év	Átlag	6,73	7,87	6,75	5,80
	SD(SH)	4,17(1,07)	6,00(3,00)	3,57(1,45)	3,94(1,76)
	range	1,5-16,0	1,5-16,0	1,5-11,0	3,0-12,5
	p		N.S.	N.S.	N.S.
Intenzív terápia tartama /nap	Átlag	9,32	1,1	11,0	12,0
	SD(SH)	6,89(2,18)	1,13(0,80)	5,78(2,58)	7,81(4,50)
	Range	0,3-21,0	0,3-1,9	7,0-21,0	3,0-17,0
	p		I.a.-I.b. < 0,05	I.a.-I.c. < 0,02	I.b.-I.c. = N.S.
		összes beteg	oncohaem. betegek	műtétes betegek	traumás betegek



TRAUMÁS BETEGEK: legfiatalabbak és legtovább ápoltak

ONCOHAEMAT.BETEGEK: legidősebbek

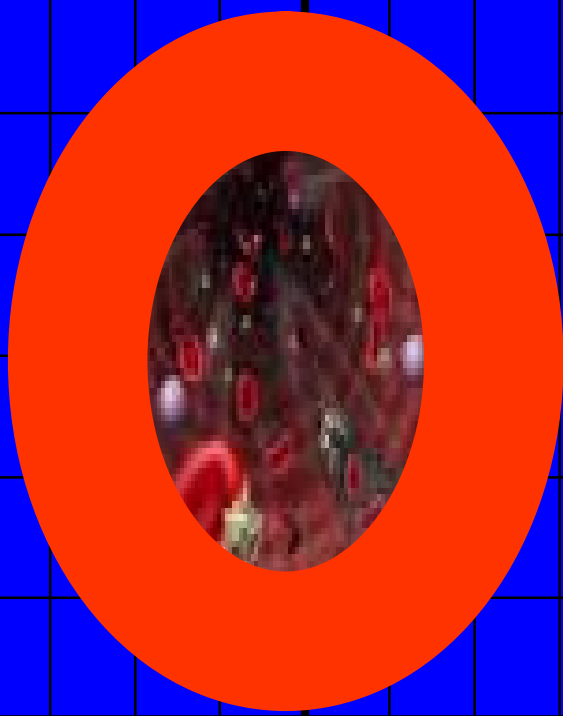
lefolyás legrapidabb



A rFVIIa vérzéscsillapító hatása



I	Ia	Ib	Ic	I	Ia	Ib	Ic	I	Ia	Ib	Ic	I	Ia	Ib	Ic	I	Ia	Ib	Ic



fokozódott

nem változott

csökkent

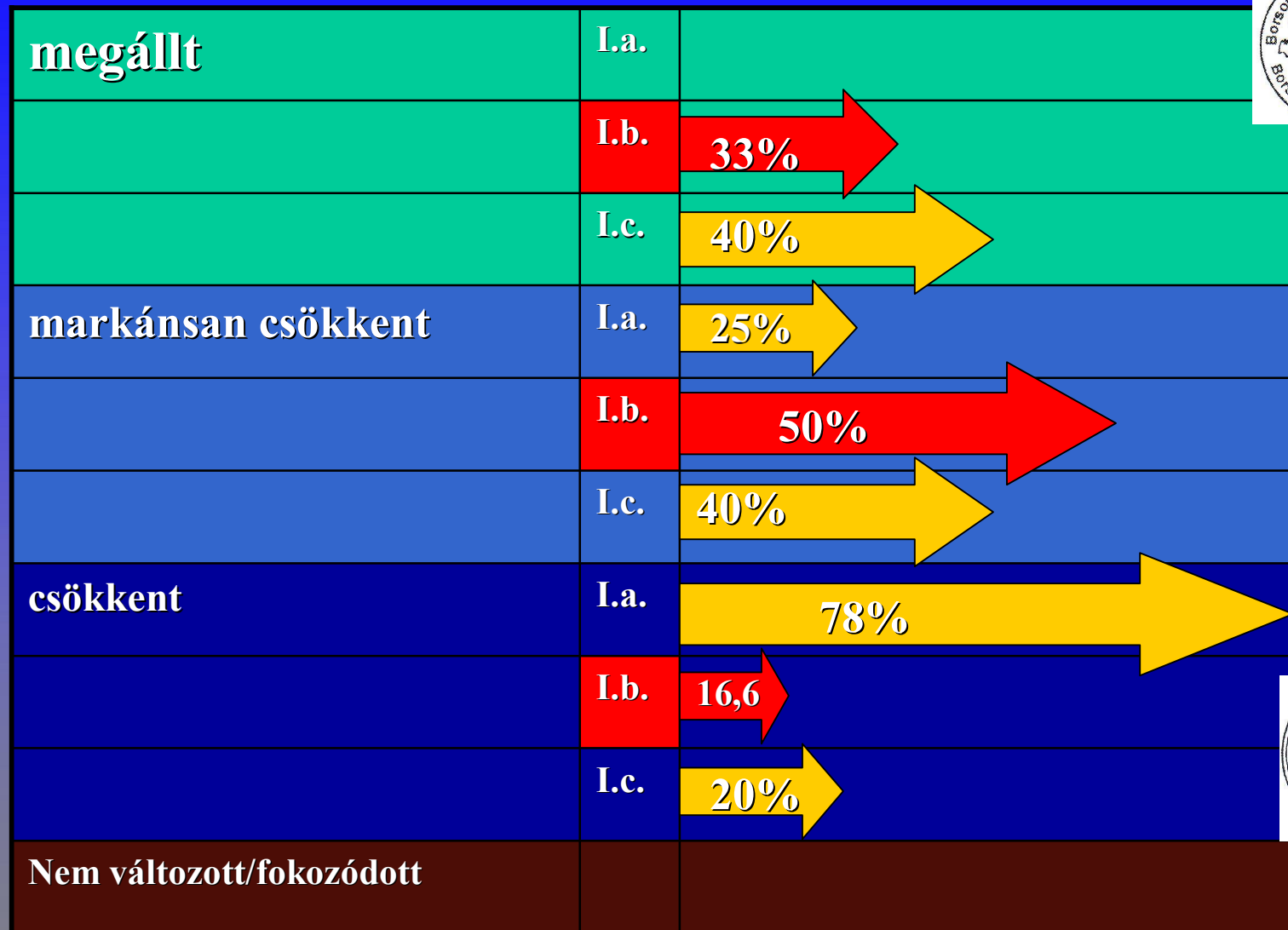
markánsan csökkent

megállt



**MINDEN VÉRZÉSTÍPUSBAN
POZITÍV HATÁS**

A rFVIIa vérzéscsillapító hatása az alapbetegség függvényében



fokozódott

nem változott

csökkent

mark.csökk.

megállt

A rFVIIa átlagos dózisa betegeinknél



Beteg-csoport	I.	I.a.	I.b.	I.a.	I.c.	I.b.	I.c.
Átlag μg/ttkg	81,04	71,73	82,03	71,73	87,31	82,03	87,31
SD(SH)	35,89 (9,26)	28,15 (14,07)	39,54 (16,14)	28,15 (14,07)	42,68 (19,08)	39,54 (16,14)	42,68 (19,08)
Range	42,85- 160,0	42,85- 109,09	43,63- 133,33	42,85- 109,09	48,0- 160,0	43,63- 133,33	48,0- 160,0
p	N.S.		N.S.		N.S.		



**Nagyobb volt, mint a pediátriai közlésekben,
és saját korábbi adatainkban**

Kimenetel az egyes betegcsoportokban



Betegcsoport	Gyógyult betegek száma	Gyógyult betegek %-os aránya
I.	9/15	60,0
I.a.	1/4	25,0
I.b.	4/6	66,6
I.c.	4/5	80,0



DILEMMÁK



Indikáció egyértelmű meghatározása

Konszenzus szükségessége

Hatás-mellékhatás prompt monitorozása

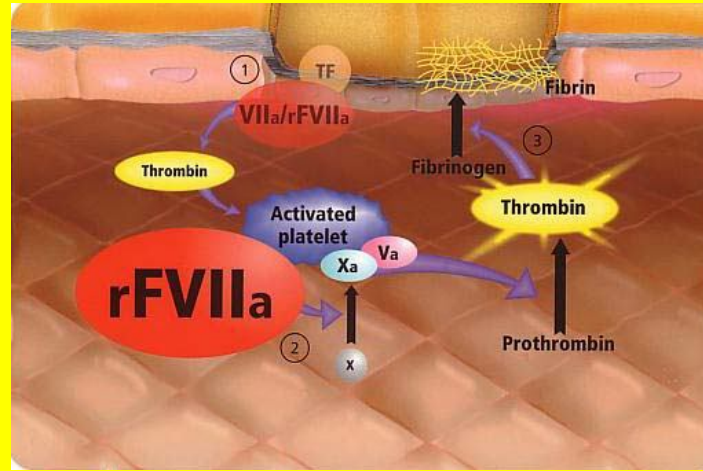
PT megbízhatatlansága! TEG elérhetőség?

Költséghatékonyság: profil. és th-s dózis?

Folyamatos infúzió (10-30-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)

Kombináció antifibrinolyticummal

Korai alkalmazás?! A beadás időzítése?



FVII:
univerzális alvadási faktor

rFVIIa:
rekombináns human aktivált FVII
20 µg = 1 KIU

rFVIIa egyedülálló haemostaseologiai tulajdonsága

**rFVII
a**

**FVIII és FIX independens
lokális
haemostasis-indukció**

THR

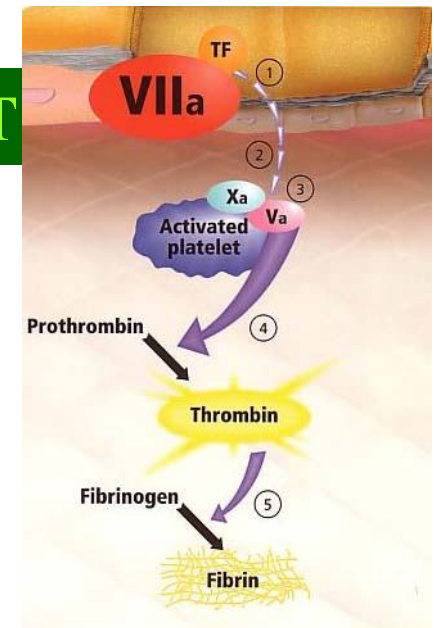
Va

Xa

X

THROMBIN BURST

PROTHROMBIN



rFVIIa gyermekeknél
Chuansumrit, A. 2001



5 gyermek 2 hó – 14 év
masszív gastrointestinalis vérzés
rFVIIa 40 µg/ttkg/dosi 1-8 alkalommal
adekvát haemostasis

rFVIIa effektív terápiás dózisa?!

MŰTÉTI és TRAUMÁS VÉRZÉSEK

lumenes vérzés

MULTIFAKTORIÁLIS coagulopathia

sebészileg megoldható

INOPERABILIS !

vérzés → alvadási faktor ↓

consumptios coagulopathia („DIC-Like”)

TPA↑ > PAI-1↑

excessív fibrinolysis

shocktalanítás thr-szám ↓
folyadékresusc. alv.faktorkonc. ↓

dilutios coagulopathia

HES > 400 000 MS

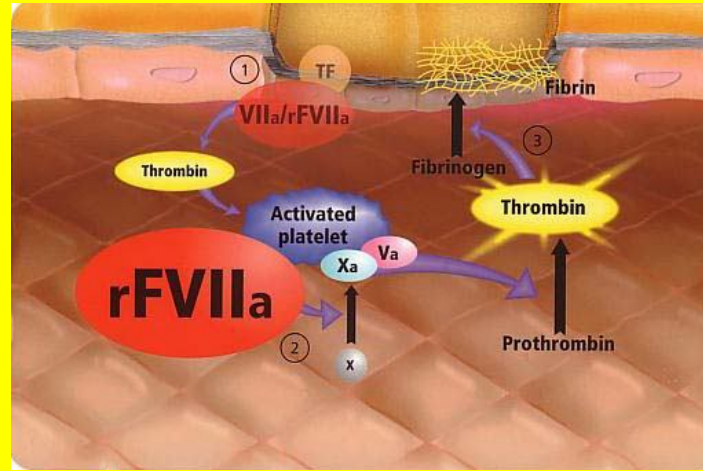
akvirált Willebrand-syndroma

hypothermia, acidosis

alvadási cascade enzim foly.-nak ↓↓
thr - funkció károsodása

multitransfuziós syndroma

thr → számbeli csökkenés
→ funkciókárosodás



FVII:
univerzális alvadási faktor

rFVIIa:
rekombináns human aktivált FVII
20 µg = 1 KIU

rFVIIa klinikai alkalmazása

I. AKKREDITÁLT

Gátlótestes
haemophilia

USA - 1988

Akvirált
haemophilia

Európa - 1996

II. NEM AKKREDITÁLT

480 000 standard dózis/17 szövődmény

85 közlés

1996-2001

MASSZÍV TRANSZFÚZIÓ

citrát-
acidosis

hypo-
thermia

dilutio

circulus
viciosus

THR-DYSFUNCTIO

THR-DEPLETIO

FACTOR-DEFICIENTIA

progresszív coagulopathia

TERÁPIA-REFRAKTER HAEMORRHAGIA

VÉRZÉSEK konvencionális kontrollálása

Sebészi módszerek

Haemosubstitutio

fertőzésátvitel

TRALI

coagulopathia

alloantigének- thrombopenia



VÉRZÉS-PROGRESSZIÓ



ANESZTEZIOLÓGIA

és

INTENZÍV TERÁPIA

mindennapi , mégsem
mindennapos kihívása

**HATÉKONY
VÉRZÉSCSILLAPÍTÁS**



