



Dr. Hupuczi Petronella Ph.D

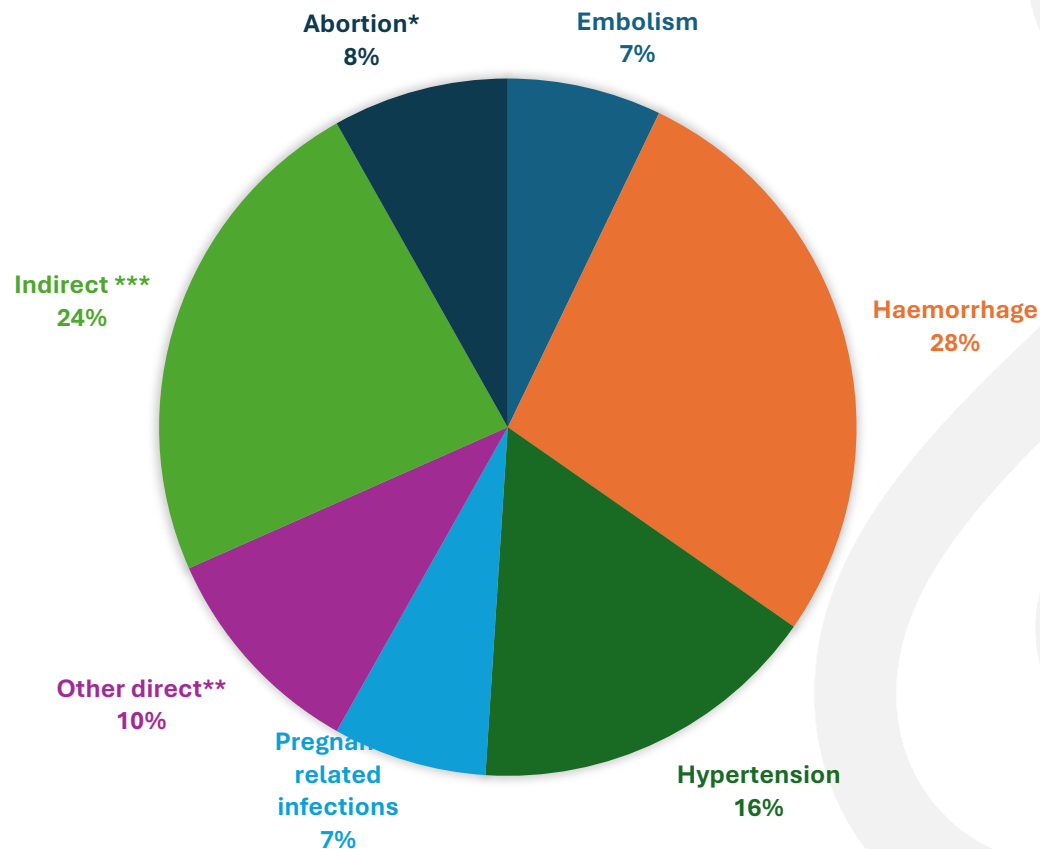
Maternity Szülészeti és Nőgyógyászati Magánklinika, Budapest

A szülészeti vérzések kezelésének algoritmusá



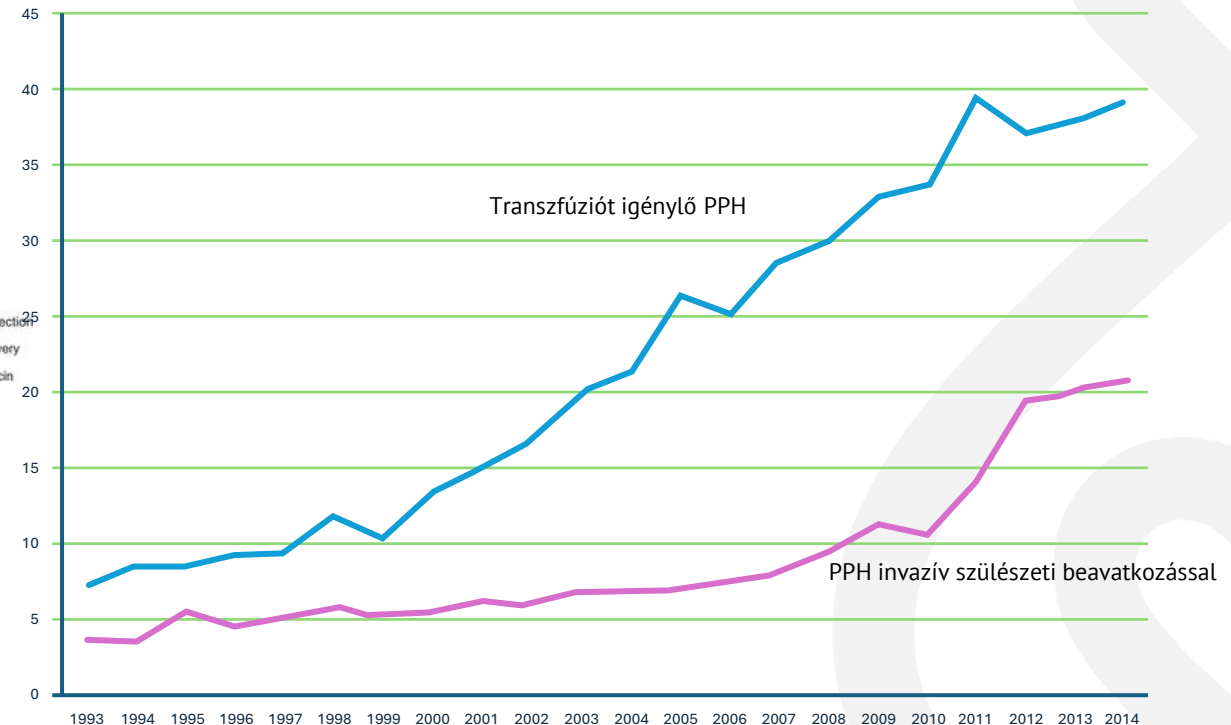
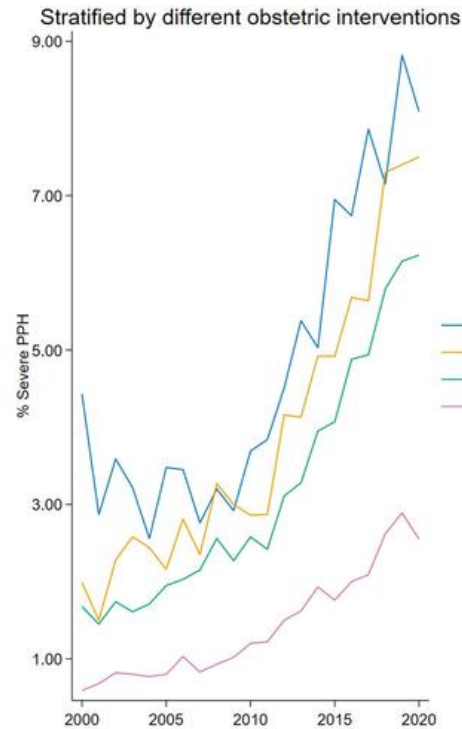
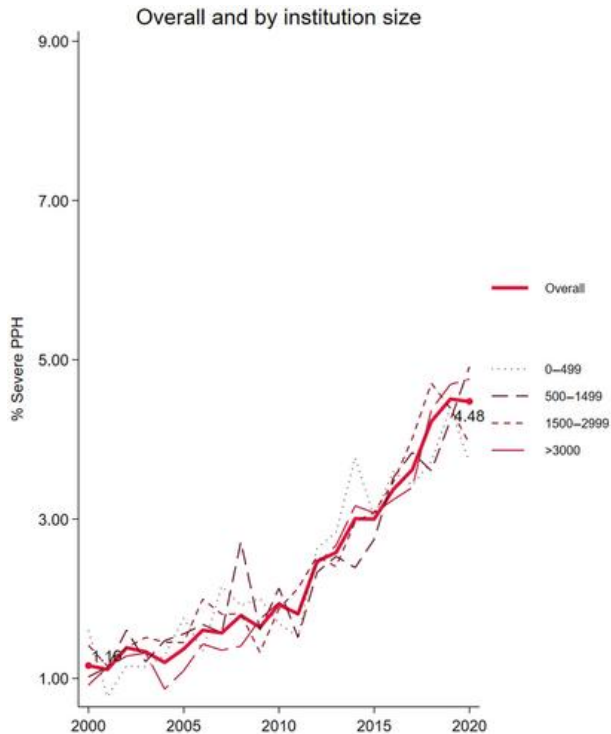
Anyai halálozás 2020-2023. WHO 2025. április

- 2023-ban minden nap több, mint 700 nő halt meg megelőzhető okok miatt terhesség alatt, vagy a szülés után
- 2023-ban majdnem minden 2. percben meghalt egy édesanya
- 2020 és 2023 között 40%-al csökkent az anyai halálozások száma
- Az anyai halálozások alig több, mint 90%-a fejlődő országokban jelentkezett.

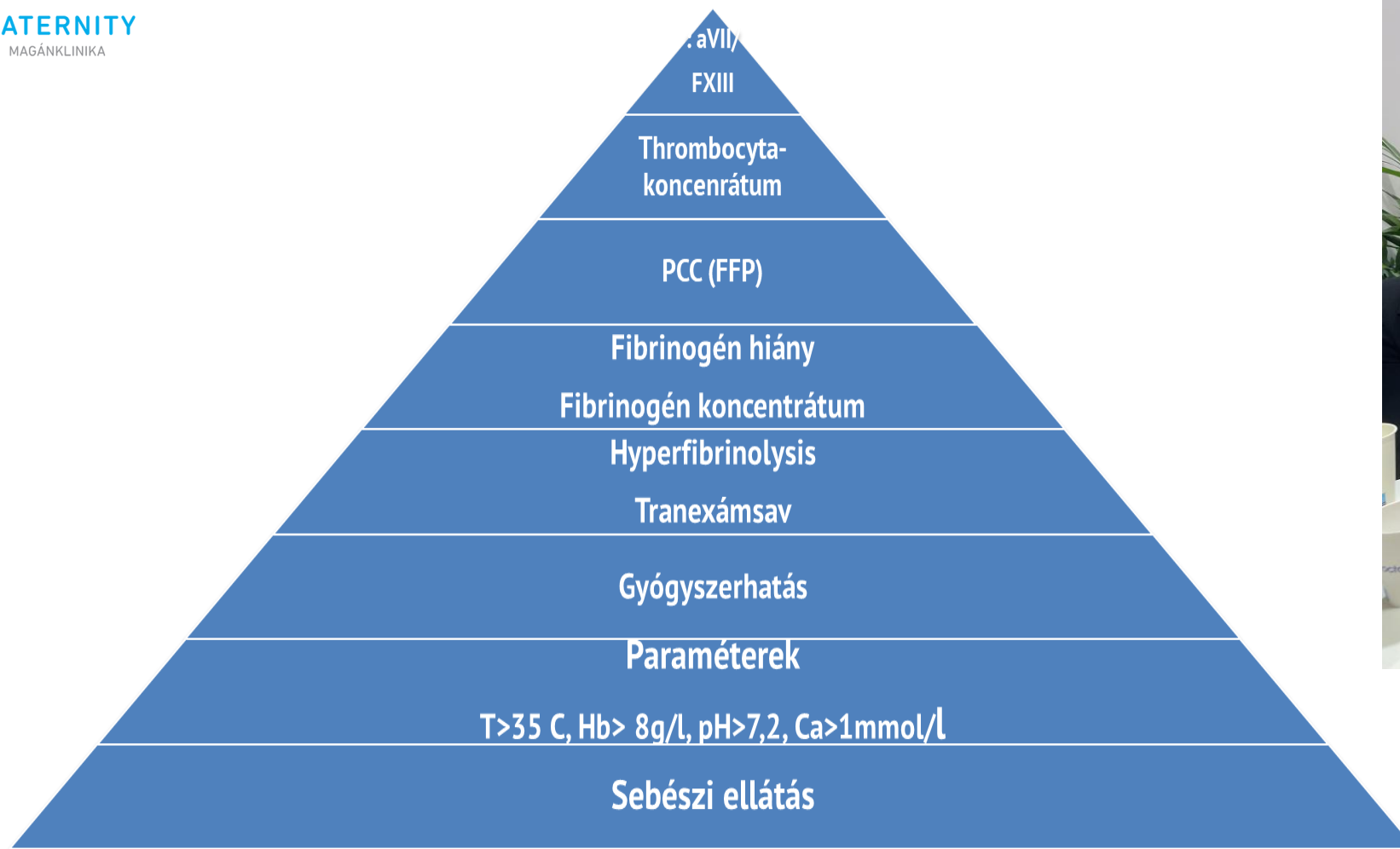


sPPH előfordulása

A sPPH incidenciája 4-5x-re emelkedett



Görlinger piramis



Az első algoritmus a két szakma konszenzusa alapján 2016.

NE FELEDJE:

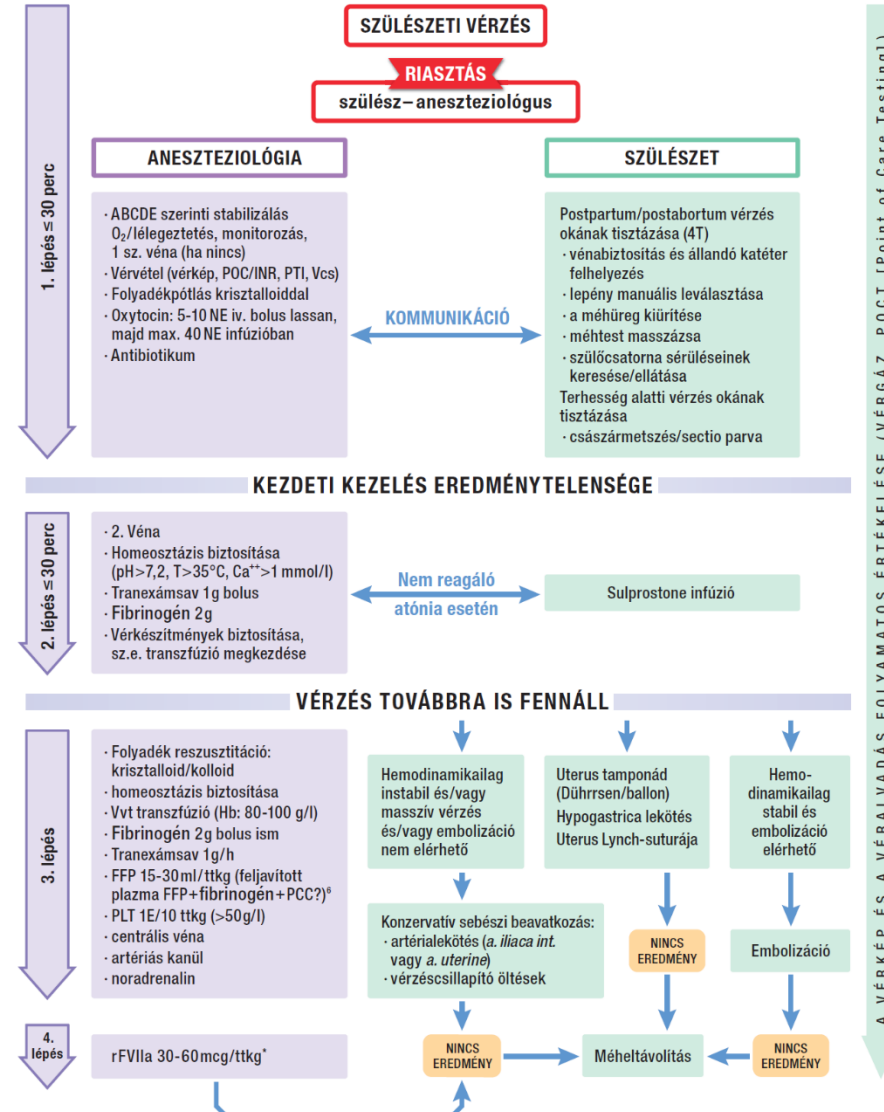
- Fibrinogén fiziológiás értéke a terhesség végén: 4-6g/l^{1,2}
- Az alacsony fibrinogén szint a szülészeti vérzés független prediktora^{1,4}
- A rFVIIa alkalmazása előtt a thrombin szubsztrátról, a fibrinogénről (>1,5-2g/l) és legalább 50 000/ml működő thrombocytáról kell gondoskodni³

Fibrinogén javasolt célértéke masszív vérzés esetén:²

- minimum 3g/l, ha az uterus nem távolítjuk el
- 2 g/l elfogadható, ha az uterus eltávolítására volt szükség.

Szülészeti vérzések kezelésének algoritmus⁵

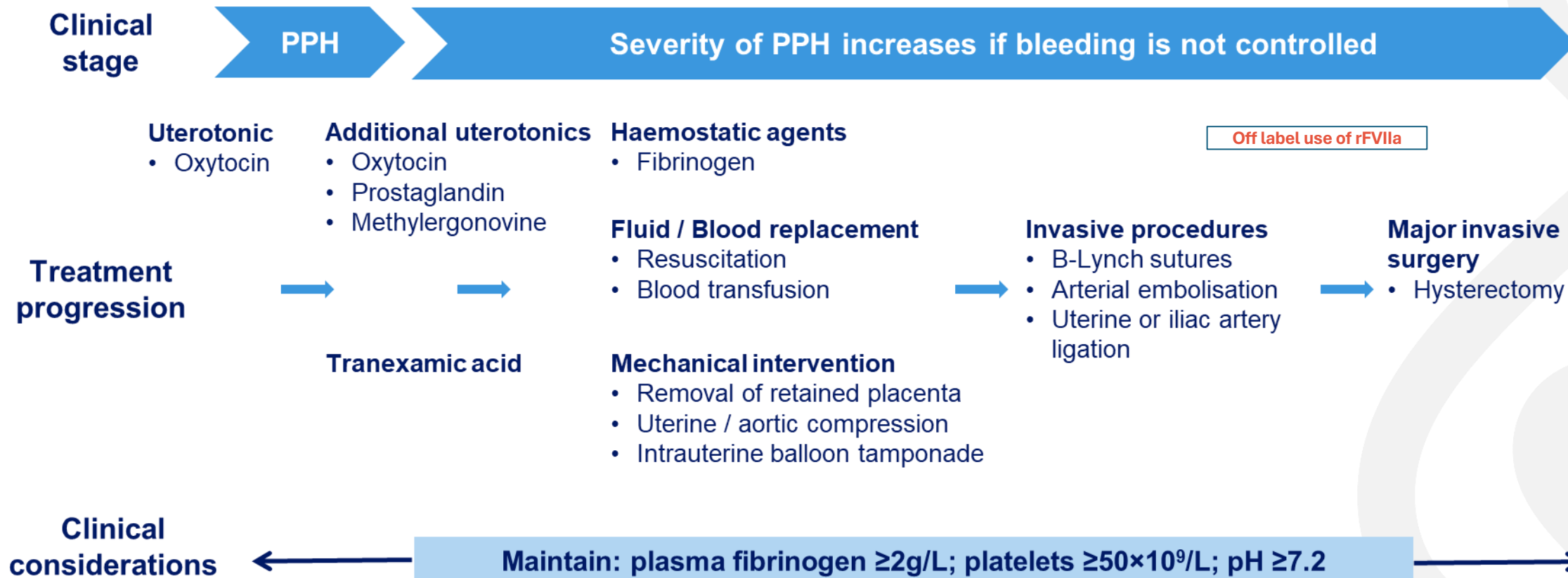
A Szülészet-Nőgyógyászati, valamint az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tagozatok felé készült ajánlás



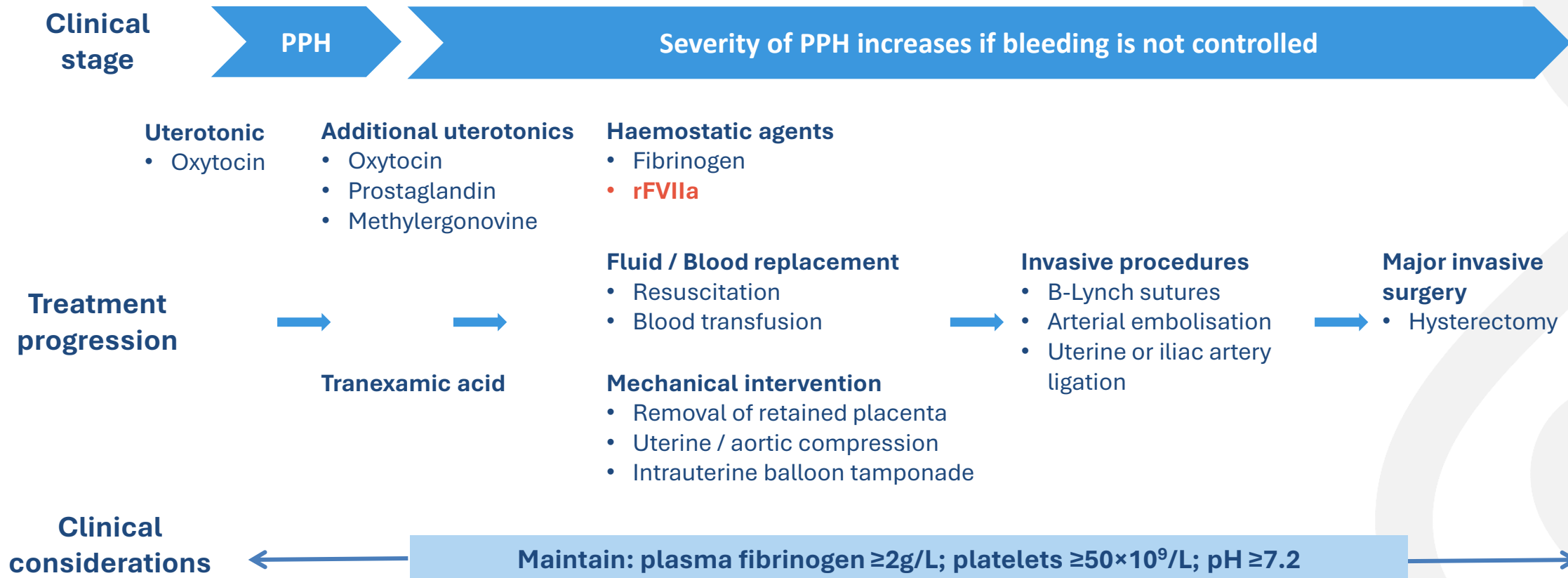
*„off label” indikáció, minden ajánlás csak legvégső esetben, minden más terápia hatástalansága esetén javasolja

A VÉRKÉP ÉS A VÉRÁLVADÁS FOLYAMATOS ÉRTEKELÉSE (VÉRGAZ., POCT [Point of Care Testing])

Súlyos PPH kezelésének európai irányelve 2020.



Súlyos PPH kezelésének irányelve az EMA ajánlása alapján 2022.



Note: On 22 April 2022 EMA CHMP has recommended rFVIIa for approval for the treatment of Severe Post-partum Haemorrhage (sPPH) when uterotonics are insufficient to achieve haemostasis

ENSZ/WHO E-MOTIVE komplex ellátási modell

Gallos I, Devall A, Martin J. et al. Randomized Trial of Early Detection and Treatment of Postpartum Hemorrhage. N Engl J Med. 2023; 389(1):11-21.

- I. Vérzés korai felismerése: A vér összegyűjtése kalibrált eszközök segítségével, annak pontos mérése
- II. Terápiás teendők
 1. Uterusmasszázs (endogén prosztaglandinok stimulálása)
 2. Oxytocin
 3. Tranexámsav
 4. Iv. folyadékpótlás
 5. Protokollok használata a további vizsgálatokra és kezelésekre



Gravimetric method
Weight of the pre- and post-bleeding gauzes



New technology
Colorimetric quantitative
blood loss estimation



ENSZ/WHO E-MOTIVE komplex ellátási modell

Gallos I, Devall A, Martin J. et al. Randomized Trial of Early Detection and Treatment of Postpartum Hemorrhage. N Engl J Med. 2023; 389(1):11-21.

Több, mint 200.000 szülés	Vizsgálati csoport	Kontroll csoport
Postpartum vérzés felismerése	93%	51%
Protokoll alkalmazása	91%	19%
Elvesztett vér mennyisége	160 ml	220 ml
Postpartum vérzés előfordulása	8,5%	16,7%
Masszív vérzés	1,6%	4,3%
Transzfúzió szükségessége	1,2%	1,9%
PPH miatti mortalitás	12	18

A közlemény egyértelműen az egyszerűen értelmezhető, logikus lépésekből álló protokollok bevezetése mellett foglal állást, valamint a képzés és a gyakorlás jelentőségére hívja fel a figyelmet!

1. lépés ≤ 30 perc

RIASZTÁS SZÜLÉSZETI VÉRZÉS MIATT

(Hüvelyi szülés: ≥500 ml, császármetszés: ≥1000 ml vérzés / 24 óra)

SZÜLÉSZET

A szülészeti vérzés okának feltárása (4T):

- Méhtest masszáz
- Lepény manuális leválasztás
- Szülőcsatorna sérülések keresése/ellátása
- Koagulációs zavarok (lásd anesztézia)

Méhüreg kiürítése, majd kiöblítése, sz.sz.,
vénabiztosítás, állandó katéter felhelyezés

ANESZTEZIOLÓGIA

- C-ABDE szerinti **állapotstabilizálás** (O₂/lélegeztetés, monitorozás, 1. számú véna (ha még eddig nincs))
- **Vérvétel** (vérkép, vércsoport, standard laboratóriumi tesztek, fibrinogén-szint)
- **Folyadékpótlás:** krisztalloid
- **Oxytocin:** 5-10 NE iv. bólus lassan, majd max. 40 NE/500 ml infúzióban
- **Antibiotikum**

2. lépés ≤ 30 perc

KEZDETI KEZELÉS EREDMÉNYTELENSÉGE ESETÉN

- **Oxytocin** infúzió folytatása
- **Methylergometrine** (Methergin):
200 µg/ 1 ml iv./im.
- **Sulprostone** (Nalador):
500 µg- 250/500 ml-es
infúzióban és/vagy
- **Misoprostol** (200 µg/tbl.):
400–1000 µg rectalisan és/vagy
sublingualisan

Kommunikáció!

Nem reagáló
atónia esetén

- **+ 2. Véna** <18G és vérgázvizsgálat:
homeosztázis biztosítása
(Cél: pH>7,2, T>35°C, Ca++>1 mmol/l)
- **Tranexámsav 1g bólus**
- **VET I.** első mérést el kell indítani
(FIB-test, EX-test, TPA-test, AP-test)
- **Fibrinogén 4–6 g**
(szükség esetén VET bevétele nélkül)
- **VET II.** (FIB-test, EX-test, TPA-test,
AP-test)
- Ha nincs VET – Labor értesítése
- **Vérkészítmények** biztosítása,
sz.e. transzfúzió megkezdése



Ha további információkra
van szüksége
kérem szkennelje be
a QR-kódok egyikét!





MATERNITY
MAGÁNKLINIKA

Első vonalbeli
kezelés

Második
vonalbeli
kezelés

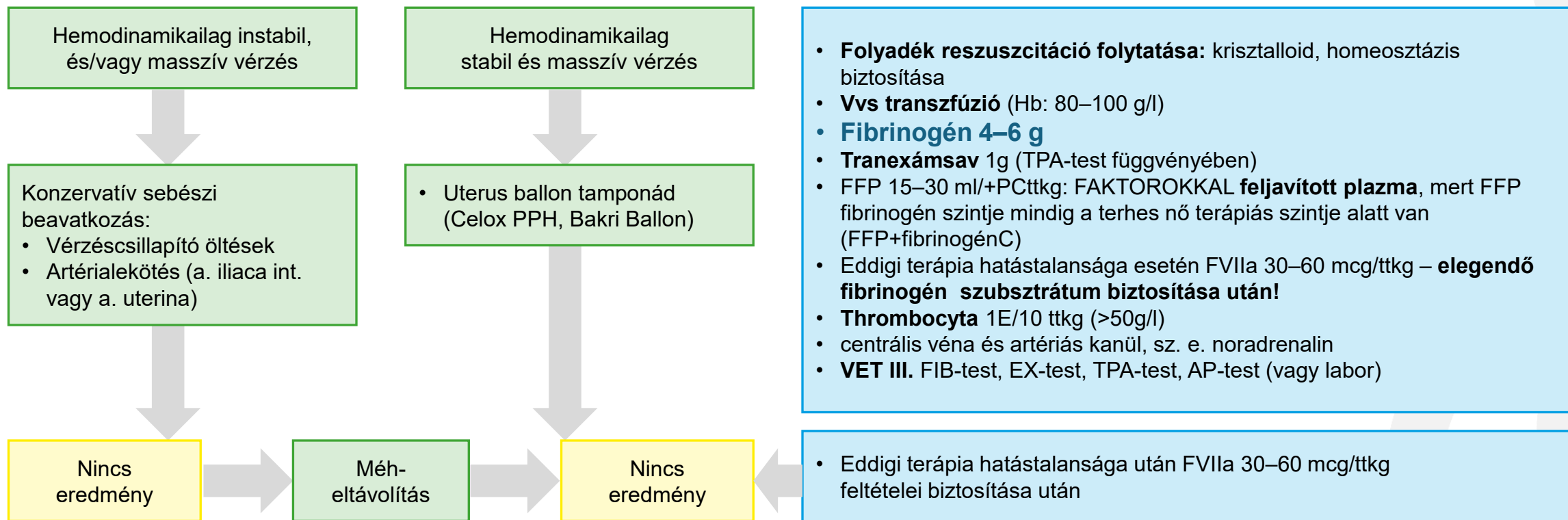
Atonia kezelése

Hatóanyag	Dózis	Kontraindikációk	Mellékhatások
Oxytocin	5 NE iv 2x, 40 NE/500 ml infúzió Felezési idő 1-6/min	Vízretentio Hypotensio	Hypotonia, tachycardia, hyponatraemia
Methylergometrine (Methergin)	200 µg/ 1 ml iv/im	Hypertonia	Hányinger/hányás Hypertonia
Sulprostone (Nalador) (PGE2)	500 µg/ 250/500 ml	Asthma	Hypertonia Bronchospasmus Remegés
Misoprostol (Cytotec 200 µg) (PGE1)	400-1000 µg rectalisanés/vagy sublingualisan	Asthma Hypertonia	Remegés

1. Carbetocin a leghatékonyabb önálló uterotonicum. Nem elérhető jelenleg.
2. Oxytocin és ergotamin szinergizmusa miatt hatékony profilacticus kombináció.
3. Az oxytocin egyéb uterotonikumokkal kombinálva (ergotamin, prosztaglandinok) hatékonyabb, de a betegek szoros monitorozása szükséges.

3. lépés < 1 óra

HA A VÉRZÉS TOVÁBBRA IS FENNÁLL



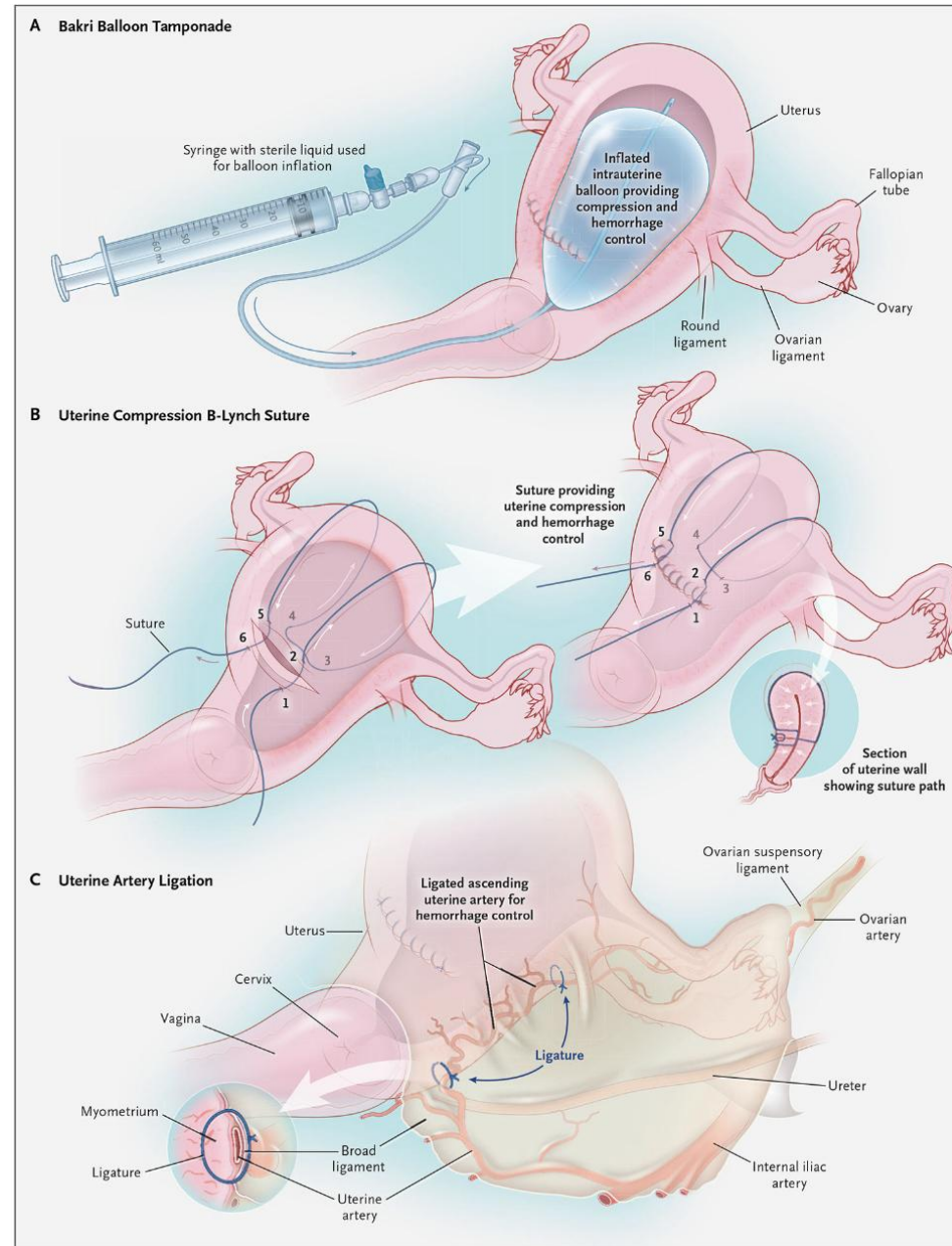
Sebészi beavatkozás

1. Bakri ballon akár 85%
2. B-Lynch sutura 11%-tól 75%
3. A. Iliaca interna ligatura 50-60%, de rendkívül nehéz műtét technikailag
4. Hysterectomia életmentő helyzetekben

**A pulzáló koagulopathia ellátása
sebészi feladat!**



**DE! Az aneszteziológus
tevékenysége elengedhetetlen!**



Fibrinogénpótlás

70 TTkg: ~ 16 g fibrinogén!
A10 FIB-test = 1 mm = ~ 1 g fibrinogén

Egyszerűsített kezelés VET alapján:

FIB-test
10 mm

6 g

$$10 + 6 \text{ g} = 16$$

FIB-test
8 mm

8 g

$$8 + 8 \text{ g} = 16$$

FIB-test
4 mm

12 g

$$4 + 12 \text{ g} = 16$$

**A fibrinogén fiziológiás
értéke a várandósság
végén: 4-6 g/l.**

- Májban szintetizálódik, féléletideje 3-5 nap
- Rögtön a keringésbe kerül, nem raktározódik
- Plazmaszint: 3 g/l 10 g fibrinogén mennyiség
- Várandósnő: 6 g/l 20-25 g fibrinogén
- Az alvadási faktorok közül a fibrinogén koncentrációja a legmagasabb (az alvadási faktorok 85-90%-a)
- Nagy mennyiségének és a tartalék hiánya miatt vérzés esetén nagyon gyorsan hiány lép fel és pótlására a szervezet csak napokon belül képes.
- Plazminogén nem csak a fibrinhez, de a fibrinogénhez is kapcsolódik!
- A fibrinogén javasolt célértéke masszív vérzés esetén: > 2-3 g/l;
 - minimum 3 g/l, ha az uterust nem távolítjuk el;
 - 2 g/l elfogadható, ha az uterus eltávolítására volt szükség

Fibrinogén

A fibrinogén pótlása három formában történhet:

1. FFP

- FFP: az összes prokoaguláns (I, II, V, VII, XIII és vWF) és antikoaguláns (PS, PC, AT-III, TFPI) faktorokat természetes egyensúlyban tartalmazza
- Alacsonyabb fibrinogén koncentráció (2 g/l) és donorfüggő faktorkoncentráció, egységenként erős variabilitást mutat.
- Fibrinogén pótlásra nem javasolt.
- Citrát-tartalom
- Nagy mennyiséget kell adni, oldása időt vesz igénybe (20-30 perc)
- Vírus-átvitel
- Immunológiai szövődmények
- Rutinszerű alkalmazása nem javasolt!



Fibrinogén

2. Cryoprecipitátum

- Fibrinogéntartalma magasabb, de erősen változó
- Tartalmaz még: VIII, XIII, VonWillebrand faktor
- Allogén multidonor készítmény
- Alkalmazása vércsoportfüggő
- Nem vírusinaktivált, betegbiztonsági aggályok
- Európai országokban nem elérhető (csak US és UK)

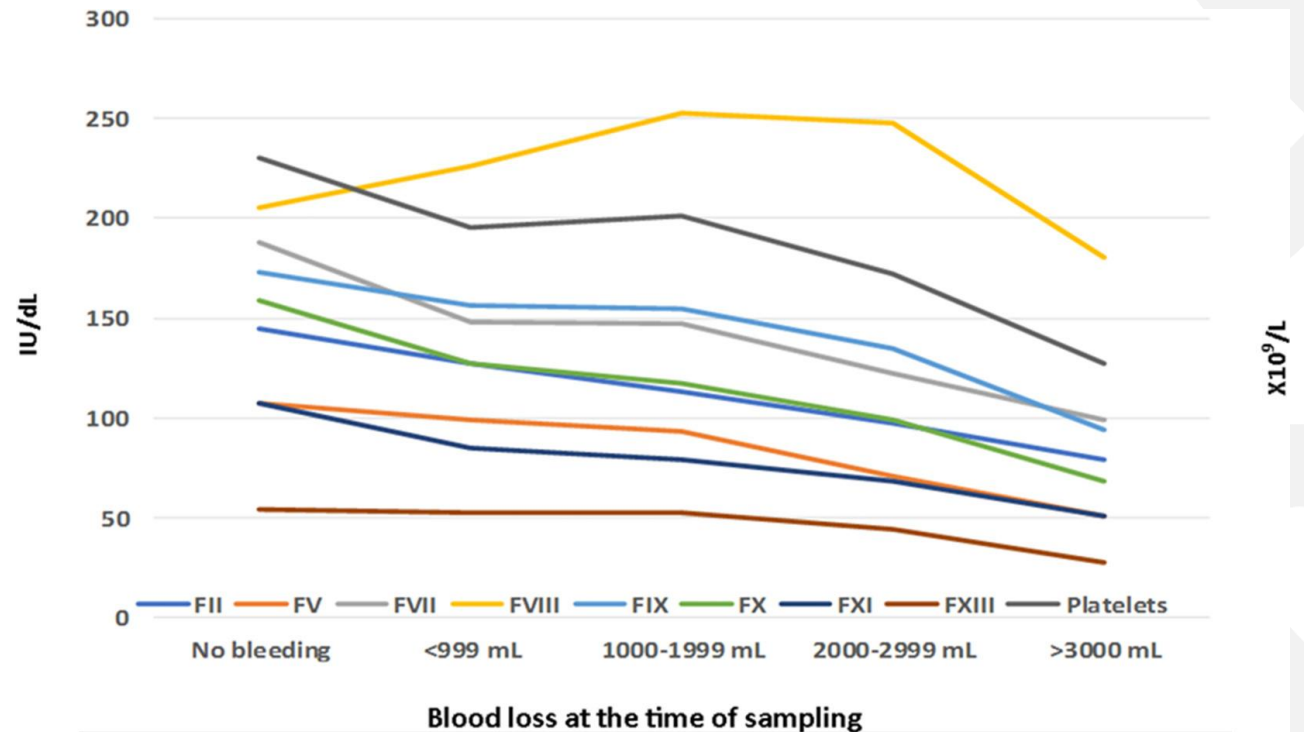
3. Fibrinogén koncentrátum

- Tisztított, patogén-inaktivált vérplazmából előállított készítmény
- Nem vércsoportfüggő
- 20 g/l koncentrációjú készítmény (FFP 10x-se)

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve az életveszélyes perioperatív vérzések kezeléséről 2025. július 28.

5. táblázat. Magyarországon elérhető, masszív transfúzió kapcsán alkalmazható faktor tartalmú készítmények összetétele, felhasználhatósága (FI: fibrinogen; FII: II-s faktor; FVII: VII-s faktor; FIX: IX-s faktor; FX: X-s faktor; FXIII: XIII-s kofaktor; NE: nemzetközi egység) [84, 299, 305, 306, 311, 313, 314, 315]

Kiszerelesenként tartalmaz	Beriplex 500 NE	Octaplex 500 NE	Prothromplex Total 600 NE	Antithrombin III Takeda 500 NE	Atenatív 500NE	Kybernin 500 NE	Haemocomplettan P 1g	Fybriga 1g	Fibrogammin 250 NE
FI (fibrinogen)	-	-	-	-	-	-	1g	1g	-
FII	400 – 960 NE	280 – 760 NE	450 – 850 NE	-	-	-	-	-	-
FVII	200 – 500 NE	180 – 480 NE	500 NE	-	-	-	-	-	-
FIX	400 – 620 NE	500 NE	600 NE	-	-	-	-	-	-
FX	440 – 1200 NE	360 – 600 NE	600 NE	-	-	-	-	-	-
FXIII	-	-	-	-	-	-	-	-	250 NE
Protein C	300 – 900 NE	260 – 620NE	400 NE	-	-	-	-	-	-
Protein S	240 – 760 NE	240 – 640 NE	-	-	-	-	-	-	-
Heparin	van	100 – 250 NE	120 – 300 NE	-	-	-	-	-	-
ATIII	van	nincs	15 – 30 NE	500 NE	500 NE	500 NE	-	-	-
Lejárat	3 év	3 év	3 év	3 év	3 év	3 év	5 év	2,5 év	3 év
Tárolás – felbontás előtt	max. 25 °C	max. 25 °C	2–8°C (lejáratú időn belül 6 hónapig 25 °C fok alatt is tárolható, de ezt követően visszahűteni tilos)	2–8 °C	2–8 °C (lejáratú időn belül 1 hónapig 25 °C fok alatt is tárolható, de ezt követően visszahűteni tilos)	max. 25 °C	2–8 °C	max. 25 °C	2–8°C (lejáratú időn belül 24 °C fok alatt is tárolható, de utána visszahűteni tilos)
Stabil feloldva	24 óra max. 25 °C-on	8 óra max. 25 °C-on	3 óra 20–25 °C-on (hűtőszekrényben nem tárolható feloldást követően)	azonnal felhasználandó	12 óra 2–8 °C-on	8 óra max. 25 °C-on	8 óra max. 25 °C-on (hűtőszekrényben nem tárolható feloldást követően)	24 óra max. 25 °C-on (hűtőszekrényben nem tárolható feloldást követően)	4 óra max. 25 °C-on (hűtőszekrényben nem tárolható feloldást követően)
Megjegyzés	1000 NE-es kiszerelés is elérhető	1000 NE-es kiszerelés is elérhető	-	1000 NE-es kiszerelés is elérhető	1000 NE-es kiszerelés is elérhető	-	2 g-os kiszerelés is elérhető	-	-

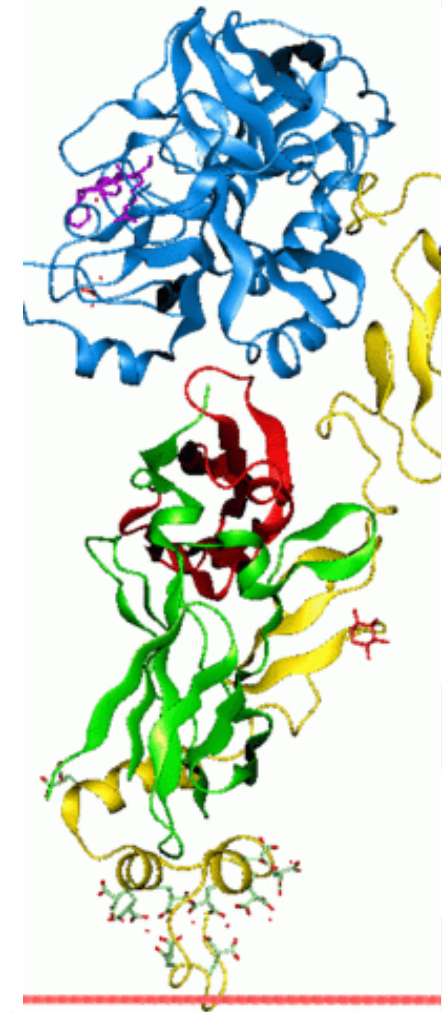


Lucy de Lloyd, Peter V Jenkins, Sarah F Bell. Acute obstetric coagulopathy during postpartum hemorrhage is caused by hyperfibrinolysis and dysfibrinogenemia: an observational cohort study. J Thromb Haemost 2023;21(4):862-879.

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve az életveszélyes perioperatív vérzések kezeléséről
Típusa: Klinikai egészségügyi szakmai irányelv Azonosító: 002189
Érvényesség időtartama: megjelenést követő 3 é 2025. július 28.

rFVIIa faktor

- Ha a sebészi és medicinális vérzés megszüntetésére tett törekvéseink eredménytelenek, mérlegelni kell a rFVIIa alkalmazását.
- Terhesség végére a szintje a legnagyobb arányban emelkedik
- Alkalmazása előtt biztosítani kell a véralvadás egyéb élettani feltételeit (fibrinogén, thrombocytá)
- Ha a beteg vérzik és a thrombocytaszám $50.000/\mu\text{l}$, akkor adjunk thrombocytaszuszpenziót masszív vérzés során
- rFVIIa alkalmazása nem javasolt profilaktikusan és rutinszerűen postpartum vérzésben!
- Azokban az esetekben, amikor a standard ellátás feltételei nem adóttak, vérkészítmények csak korlátozottan hozzáférhetőek, a rVIIa korai alkalmazása megfontolandó, még a dilútiós és consumptiós koagulopathia kialakulása előtt.



Kietaibi S, Ahmed A, Afshari A, et al Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022.

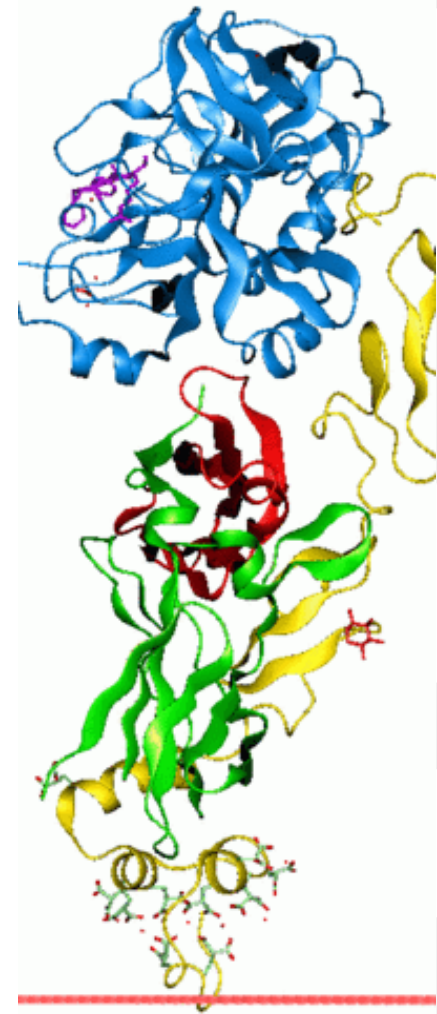
Eur J Anaesthesiol. 2023; 40(4):226-304.

Egészségügyi Szakmai Irányelv Az életveszélyes perioperatív vérzések kezeléséről

Nándor Ács et al. Rationale for the Potential Use of Recombinant Activated Factor VII in Severe Post-Partum Hemorrhage
J Clin Med. 2024; 13(10):2928

rFVIIa faktor

- Azokban az esetekben, amikor a standard ellátás feltételei nem adóttak, vérkészítmények csak korlátozottan hozzáférhetőek, a rVIIa korai alkalmazása megfontolandó, még a dilutiós és consuptiós koagulopathia kialakulása előtt.
 - Hüvelyi szülést követően a laparotomia elkezdése előtt
 - Császármetszés során, amennyiben az első vonalbeli sebészi vérzéscsillapítás nem volt eredményes (uterus kompressziós öltések, érlekötések), a hysterectomia előtt
 - Hysterectomia sorát, illetve után, amennyiben a vérzés nem csökken.



Kietaibi S, Ahmed A, Afshari A, et al Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. Eur J Anaesthesiol. 2023; 40(4):226-304.

Nándor Ács et al. Rationale for the Potential Use of Recombinant Activated Factor VII in Severe Post-Partum Hemorrhage J Clin Med. 2024; 13(10):2928.

Camila Caram-Deelder et al Efficacy and Safety Analyses of Recombinant Factor VIIa in Severe Post-Partum Hemorrhage Clin Med. 2024; 13(9):2656.

D Surbek et al Role of recombinant factor VIIa in the clinical management of severe postpartum hemorrhage: consensus among European experts. J Matern Fetal Neonatal Med 2024 ; 37(1):2332794.

XIIIa faktor

Thrombin és calcium jelenlétében a XIII faktor aktiválódik, a véralvadás stabilizációs fázisában a fibrin keresztkötéseinek erősítése, plazminnal szemben ellenállóbb alvadék



(r)FXIII.(a) pótlása megfelelő sebészi, medicinális haemostasis, jó standard és POC tesztek mellett is fennálló vérzés esetén kezelés

- A FXIII „molekuláris cementként” működik, térhálósítja a fibrint és stabilizálja a vérrögöket.
- Terhesség alatt a FXIII aktivitása 30-50%-kal csökken, a PPH alatt pedig további csökkenés tapasztalható.
- Megfigyeléses vizsgálatok kimutatták, hogy az alacsony szülés előtti FXIII szint előre jelzi a vérzés kockázatát.
- Szintje a harmadik trimeszterre csökken, annak érdekében, hogy a megalvadt vér az uterusból ki tudjon ürülni.
- Diagnosztikai elérhetőség, trombólizismonitorozás, ellátási standardok!

Fibrinogén



Differences in the biochemical composition of three plasma derived human fibrinogen concentrates

Andrea Neisser-Svae^{a,*}, Oliver Hegener^b, Klaus Görlinger^c

^a Octapharma PPGmbH, Vienna, Austria

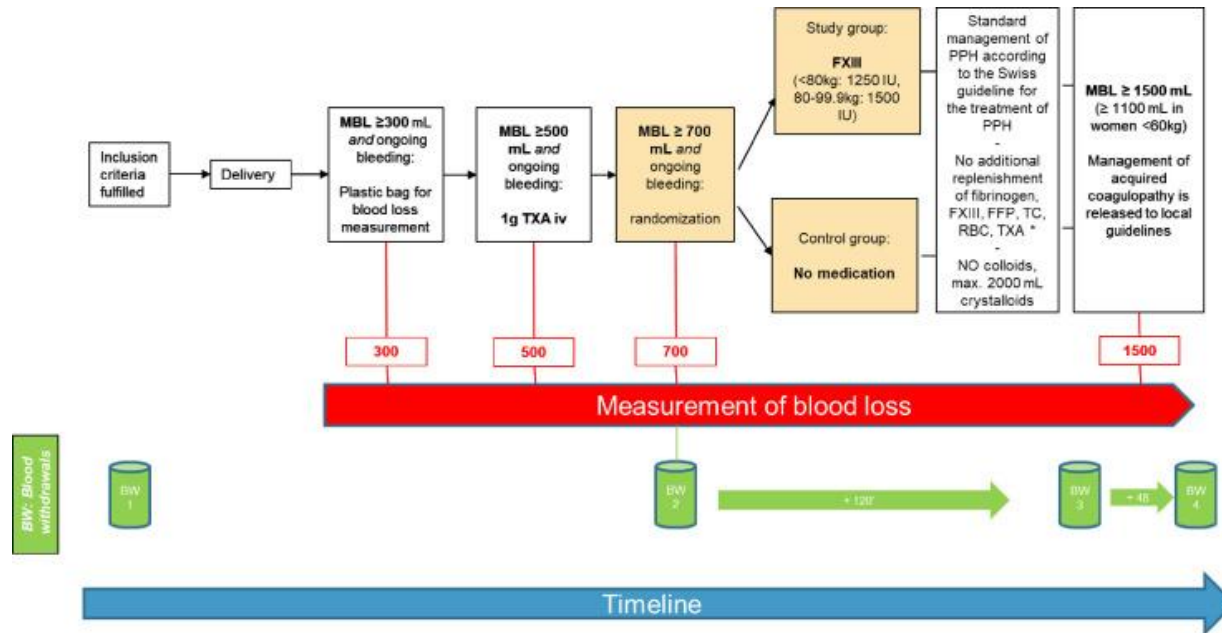
Table 2

Amount/activity of tested components in a 3 g dosage.

Parameter	fibryga®	RiaSTAP®/ Haemocompletan® P	FibClot®/ Clottafact®	
	Mean	Mean	Mean	
Fibrinogen activity	Total protein [g]	3.3	5.1	3.2
	Fibrinogen antigen [g]	3.0	3.3	2.6
	Fibrinogen Clauss [g]	3.6	3.9	2.6
	Clottable protein [g]	3.0	3.0	2.8
	Fibronectin [mg]	2.1	140	25.6
Accompanying proteins	VWF antigen [U]	30	570	100
	Vitronectin [µg]	2.1	6.0	24.0
	Albumin [mg]	63	1449	0.7
	FXIII activity [U]	585	165	420
Activation and fibrinolysis marker	D-dimer [µg]	11	54	24
	Fibrinopeptide A [µg]	0.9	11.4	19.4
	Plasminogen [U]	6	6	4

- Haemocompletanban szignifikánsan magasabb a fibronectin szintje, valószínűleg nincs hatással a trombusképződésre, mivel a fibronectin felezési ideje rövid (20-30 óra).
- Fibryga-ban a FXIII aktivitás jelentősen magasabb. A FXIII hosszú, 11-14 napos felezési ideje arra utal, hogy a magasabb aktivitás hozzájárulhat a vérrög stabilizálásához.

XIIIa faktor - Vizsgálatok



- A vizsgálat elsődleges célja a XIII. faktor (FXIII) pótlásának a mért vérvesztésre gyakorolt hatása postpartum vérzés esetén.
- Azt feltételezik, hogy a FXIII korai adagolása a szülés utáni vérvesztés jelentős csökkenéséhez vezethet.
- Multicentrikus vizsgálat Svájcban

Open access

Protocol

BMJ Open Effects of early factor XIII replacement in postpartum haemorrhage: study protocol for a multicentre, open-label, randomised, controlled, investigator-initiated trial

Christian Haslinger,^{1,2} Torsten Hothorn,³ Verena Bossung,¹ Stylianos Kalimeris,¹ Elisabetta Ranieri,¹ Nicole Ochsenein-Koelbe,^{1,2} Wolfgang Korte*

Inclusion criteria	Exclusion criteria before delivery
<ul style="list-style-type: none"> - planned vaginal delivery, - singleton vital pregnancy, - gestational age at delivery ≥30+0 weeks, - maternal weight at admission for delivery <100 kg, - maternal age ≥18 years, and - signed informed consent. 	<ul style="list-style-type: none"> - antithrombotic therapy in pregnancy (therapeutic dosage) until admission for delivery, - diagnosis of preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome, - known history of deep vein thrombosis or pulmonary embolism, - proven diagnosis of bleeding disorder or thrombophilia, - thrombocytopenia during second half of pregnancy with thrombocytes < 100 G/L, - anemia during second half of pregnancy with Hb<80 g/L, - sickle cell disease, malignant tumor(s), - participation in another study with investigational drug within the 30 days preceding and during the present study, - inability to follow the procedures of the study, e.g. due to language problems, psychological disorders, dementia, - known or suspected non-compliance, drug or alcohol abuse.
Exclusion after delivery and before randomisation	
<ul style="list-style-type: none"> - maternal fever ≥39.0°C - unplanned cesarean delivery, - MBL remains < 700 mL after administration of 1g TXA. - PPH due to occult bleeding (intra-abdominal, retroperitoneal, parametrian), which prevents a timely and precise measurement of blood loss. 	

Útravaló üzenet: A helyi protokollok jelentősége Maternity Magánklinika 2023-2024.

	2023	2024
Major PPH-s betegek	18	13
	1.249%	0.998%

Szülés módja		
	vérző	kontroll
SC	19	20
PVN	12	11
SC százaléka	61%	65%

	2023	2024
Fibrinogénszint mérés	14/36	25/26
	39%	96%

	Vérző	Kontroll	p-érték	
Életkor (év)	37	33	0,0825	NS
Magzati súly (g)	3360	3350	0,3455	NS
Fibrinogén szint (g/l)	4,75	5,5	0,0083	p<0,05
Trombocita szám (G/l)	228	220	0,7195	NS
Hemoglobin (g/l)	119	122	0,2362	NS

	2023 vérző	2024 vérző	2023 kontroll	2024 kontroll
Atonia	12	12	0	0
Placenta rendellenesség	7	2	1	0

Összes szülés	13 023	
Transzfúziót igénylő sPPH	99	0.76%
Hysterectomia	26	0.20%
Csak ligatura aa. Hypogast	9	
Csak hysterectomia	15	
Hysterect.+ligatura	11	

Útravaló üzenet!

Miért kellene az irányelvek, protokollok?

- Egységes szakmai eljárásrend
- Folyamatos továbbképzés
- Kommunikáció a szakmák között
- Személyi és tárgyi feltételek biztosítása



**A postpartum vérzések
ellátásának fókuszában
az IDŐ áll!**

**Jól szervezett, begyakorlott ellátás az
intézményi szinteken**

RIADÓLÁNC

Súlyos szövődmények elkerülhetőek