Differenzierte Therapie mit Blutprodukten in der akuten Blutung – gibt es eine Evidenz?

C. von Heymann, L. Kaufner

Vorbemerkung

Akute Blutungen stellen für den Anästhesisten, Chirurgen und lntensivmediziner immer eine besondere Herausforderung dar. Der akute Charakter und die häufig bedrohten Vitalfunktionen erfordern eine sofortige und zielgerichtete Therapie, um einerseits die durch den Blutverlust gefährdete globale und regionale Hämodynamik zu erhalten und andererseits eine zugrundeliegende Gerinnungsstörung effektiv und sicher zu behandeln.
Die fehlende Planbarkeit und die nur selten kontrollierbaren Bedingungen akuter Blutungen sind die Ursachen, dass prospektiv-randomisierte Studien zur Therapie der akuten Blutung fehlen. Somit basieren die Therapieansätze akuter Blutungen häufig auf Fallberichten/Fallserien bzw. auf Studien zur vorbeugenden Therapie von Blutungen bei Patienten mit bekannten Gerinnungsstörungen. Nach den Kriterien der Evidenz basierten Medizin sind daher Evidenzgrad und Empfehlungsstärke in der Regel niedrig.
Dennoch geben Evidenz basierte Leitlinien unterschiedlicher Fachgesellschaften wertvolle Empfehlungen für die differenzierte Therapie mit Blutprodukten in der akuten Blutung. Hier ist insbesondere die Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer aus dem Jahr 2009 zu nennen (1).
In der Therapie akuter Blutungen kommt neben der oft fehlenden Evidenz erschwerend hinzu, dass die Ursache der Blutung nicht immer bekannt oder eine operativ-interventionelle Therapie nur eingeschränkt möglich ist. Primäres Ziel der Therapie in der akuten Blutung muss die Wiederherstellung eines stabilen Kreislaufs durch den Ersatz des verlorenen Blutvolumens sein, welches idealerweise parallel durch eine differenziertere Therapie mit Gerinnungstherapeutika und/oder Faktorenkonzentraten bei Vorliegen laborchemischer Befunde ergänzt wird. Die Wiederherstellung der physiologischen Bedingungen (Temperatur, pH-Wert und Calcium), unter denen Gerinnung am besten funktioniert, stellt eine weitere unabdingbare Grundlage für den Erfolg der Behandlung dar.
Neben der frühzeitigen differenzierten Therapie mit Blutprodukten und Plasmaderivaten ist die erfolgreiche Behandlung auch abhängig von der interdisziplinären Kommunikation und Abstimmung der verschiedenen Aufgaben des Behandlungsteams:

- Anästhesist/lntensivmediziner: Wiederherstellung von Blutvolumen und Hämodynamik
- Operative Medizin: Chirurgische Blutstillung oder intermittierendes „Packing"
- Angiographie: Lokalisation und Embolisation chirurgisch nicht stillbarer Blutungen
- Hämostaseologie: Beratung und Diagnostik v.a. bei speziellen hämostaseologischen Krankheitsbildern.

Der vorliegende Beitrag versucht das Krankheitsbild der akuten Blutung nach der zu Grunde liegenden Ursache zu systematisieren und für jede Ursache differenzierte Therapieansätze mit Blutprodukten und Plasmaderivaten aufzuzeigen.

Der Fokus dieser Arbeit liegt jedoch in der Behandlung der akuten Verlust- und Dilutionskoagulopathie, die als erworbene Gerinnungsstörungen bei fast **jeder** akuten Blutung auftreten und den Behandlungsverlauf erheblich erschweren können.

Gliederung

Folgende Ursachen einer akuten Blutung, die eine jeweils differenzierte Therapie erfordern, können unterschieden werden:
- Blutungen traumatischer oder chirurgischer Ursachen
- Medikamentös induzierte Blutungen
- Peripartale Blutungen
- Angeborene Koagulopathien (z.B. von Willebrand-Syndrom, Hämophilie A und B sowie andere seltene angeborene und Erkrankungen des Gerinnungssystems)
- Erworbene Koagulopathien (z.B. Fibrinolyse, nach extrakorporaler Zirkulation, Verlust- und Verdünnungskoagulopathie)

Blutungen traumatischer oder chirurgischer Ursachen

Blutungen traumatischer oder chirurgischer Ursachen erfordern die chirurgische Intervention **und** parallel eine anästhesiologische Behandlung, die die Stabilisierung der Hämodynamik und den gezielten Ersatz von Blutprodukten und Gerinnungstherapeutika im Fokus hat. Das Ausmass des Blutverlusts wird entscheidend determiniert durch den Zeitpunkt der definitiven chirurgischen Blutstillung und der Schwere der begleitenden Verlust- und Verdünnungskoagulopathie, auf die im Detail weiter unten eingegangen wird.

Essentiell für den Erfolg der Blutungstherapie nicht nur bei traumatischen und chirurgischen Blutungen sind:
- engmaschige Kommunikation und Abstimmung zwischen Anästhesist und Chirurg (z.B. Suche der Blutungsquelle).
- interdisziplinäre Entscheidung zu einem „Packing" (im Sinne von „damage control surgery")
- Zeit für die hämodynamische Stabilisierung und Wiederherstellung des Hämostasepotentials zu gewinnen (2).

Medikamentös-induzierte Blutungen

Zunehmend mehr Menschen werden weltweit aufgrund der Zunahme arteriosklerotischer und kardiovaskulärer Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern, Schlaganfall, etc.) mit Antikoagulanzien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelt. Grundsätzlich ist die Einnahme von Antikoagulanzien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern mit dem Risiko von Blutungen verbunden, die entweder spontan auftreten oder bei Interventionen/Operationen einen zusätzlichen Risikofaktor für den Patienten darstellen. Diese Blutungen sind meist diffus und weisen keine spezielle Lokalisierung auf. Die ursächliche Therapie strebt die Antagonisierung des Antikoagulans (z.B. Heparin - Protamin, Phenprocoumon - PPSB) (3) zur Wiederherstellung des physiologischen Hämostasepotenzials an. Stehen keine spezifischen Therapeutika für die Antagonisierung des Antikoagulans zur Verfügung (z.B. neue orale Antikoagulanzien, Clopidogrel und andere Thrombozytenaggregationshemmer etc.) kann, neben der Substitution der gehemmten Gerinnungsfaktoren oder Thrombozyten, eine Thrombin-generierende Therapie mit PPSB oder rekombinantem aktivierten Faktor VII (rFVlla) die Blutungsneigung reduzieren (3-7). In Abhängigkeit von Blutverlust und hämodynamischer Stabilität ist neben der zielgerichteten Antagonisierung des Antikoagulans eine parallele Substitution von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, EK, gerinnungsaktives Frischplasma, GFP und Thrombozytenkonzentraten, TK) zur Wiederherstellung des Blutvolumens und des hämostatischen Potentials erforderlich.

Peripartale Blutungen

Peripartale Blutungen sind die zweithäufigste Ursache mütterlicher Sterblichkeit weltweit. Die häufigsten Ursachen der peripartalen Blutung stellen die Uterusatonie (70%), gefolgt von der Störung der Plazentalösung (ca. 20%) und der Verletzung des Geburtskanals (ca. 10%) dar (8). Auch hier muss sich die Therapie der Blutung nach der Ursache richten. Überschreitet der Blutverlust 1.500 ml (Schweregrad III nach WHO-Klassifikation) und persistiert die Blutung ist es die primäre Aufgabe des Anästhesiologen zur Vermeidung von sekundärer Organschäden das verlorene Blutvolumen mit EK und GFP zu substituieren. Die spezifische Therapie der Blutungsursache umfaßt:

- die medikamentäse Behandlung der Uterusatonie (Oxytocin, Sulproston, Misoprostol, CAVE: keine parallele Gabe von Oxytocin und Sulproston wegen schwerer kardiovaskulärer Nebenwirkungen)
- operative Blutstillung z.B. mit Uteruskompressionsnähten und/oder Clipping der Aae. uterinae erforderlich.
- Frühzeitige, parallele antifibrinolytische Behandlung (z.B. Bolus Ig Tranexamsäure) (9)
- gezielte Substitution von Gerinnungsfaktoren (z.B. 2-4g Fibrinogen, 25 IE/kg Prothrombinkomplexpräparat, PPSB) (10,11).
- Bei Versagen der vorgenannten Therapie kann als Ultima Ratio-Therapie mit aktiviertem Faktor VII (z.B. 90 µg/kg) behandelt werden.

Auch in dieser Situation sind ein abgestimmtes Vorgehen und eine enge Kommunikation von Geburtsmediziner und Anästhesist die Voraussetzung einer erfolgreichen (Vermeidung der Hysterektomie) und sicheren Therapie (Vermeidung sekundärer Organschäden und thromboembolischer Komplikationen) (10).
Ist die chirurgische Blutstillung nicht möglich, stellt – bei Transportstabilität der Patientin – die angiografisch-interventionelle Lokalisation der Blutungsquelle und Embolisation eine effektive Ergänzung der chirurgisch-hämostaseologischen Behandlung dar (12), die nicht nur häufig die Hysterektomie vermeidet, sondern auch die Fertilität erhalten kann (13).

Angeborene Koagulopathien

Patienten mit angeborenen Koagulopathien (z.B. Hämophilie A und B, von Willebrand-Syndrom, Thrombasthenie Glanzmann, Bernard-Soulier-Syndrom etc.) sind aufgrund der häufig familiären Belastung oder der frühen Manifestation der Erkrankungen meistens bekannt. Diese Patienten sind an spezielle Behandlungszentren angebunden, die die Behandlung der akuten Blutungsepisoden dieser Patienten durchführen. Für geplante operative Eingriffe liegen meist dezidierte Behandlungspläne zur Vorbeugung einer akuten Blutung vor.
Treten akute Blutungen auf, werden diese meist in spezialisierten Zentren behandelt. Wird ein akut blutender Patient in ein nicht-spezialisiertes Zentrum aufgenommen, dann ist eine schnellstmögliche Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Hämostaseologen ratsam. In der Regel ist für die Akuttherapie die adäquate Substitutionstherapie des fehlenden Gerinnungsfaktors indiziert:

- Hämophilie A: IE FVIII /kg führt zu einem Anstieg von 1-2%, (14), präoperativer Ziel-Wert des FVIII-Aktivität: 80%
- Thrombasthenie Glanzmann: Pharmakologische Therapie z.B. mit rFVlla (90-120 µg/kg z.B. bei) (15)
- milde Verlaufsform des von Willebrand-Syndroms Typ 1 oder der Hämophilie A: Desmopressin mit 0,3-0,4 µg/kg als Kurzinfusion (16),

- schwere Verlaufsform des von Willebrand-Jürgens-Syndroms: von Willebrand-Faktor-haltiges FVIII-Konzentrats, 50-80/E/kg je nach Schwere der Blutung (16).

Erworbene Koagulopathien

Erworbene Koagulopathien umfassen sowohl definierte hämostaseologische Kranheitsbilder (erworbenes von Willebrand-Syndrom, erworbene Hemmkörper-Hämophilie etc.) als auch - wesentlich häufiger - Gerinnungsstörungen, die im Rahmen bestimmter Grunderkrankungen (z.B. Lebererkrankungen, peripartal) oder medizinischer Behandlungen (z.B. nach Herz-Lungen-Maschine) auftreten können.
Wird eine Hyperfibrinolyse klinisch vermutet (z.B. durch eine Blutung aus ehemals thrombosierten Einstichstellen) oder laborchemisch nachgewiesen (z.B. Thrombelastographie, Erniedrigung des Plasmininhibitors etc.), kann diese durch den Einsatz eines Antifibrinolytikums (z.B. Bolus 1 g Tranexamsäure, ggfs. kontinuierliche Infusion von 10-20 mg/kg/h je nach Indikation) (17) meist sicher und effektiv behandelt werden.
Demgegenüber ist die Blutung nach herzchirurgischem Eingriff mit Herz-Lungen-Maschine aufgrund der verschiedenen, parallel auftretenden Ursachen (Thrombozytopathie, Thrombozytopenie, Hämodilution, Verlust und Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, erhöhte fibrinolytische Aktivität, Hypothermie etc.) (18) komplex und meist nur durch unterschiedliche Therapieansätze (Ersatz von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren, antifibrinolytische Therapie, Behandlung der Thrombozytopathie z.B. mit Desmopressin etc.) erfolgreich behandelbar.

Verlust- und Verdünnungskoagulopathie als erworbene Koagulopathie der akuten Blutung

Die Verlust- und Verdünnungskoagulopathie sind als erworbene Koagulopathien im Rahmen einer akuter Blutungen zu verstehen, die einer spezifischen Therapie bedürfen. Symptomatisch weisen diese Koagulopathien eine diffuse Blutungsneigung aus Wundflächen und Punktionsstellen auf (19). Ursächlich ist der Verlust von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten und die zusätzliche Verdünnung des zirkulierenden Blutvolumens durch den Einsatz von kristalloiden und nicht-plasmatischen, kolloidalen Volumenersatzlösungen. Gerade in der präklinischen Versorgung traumatisierter Patienten (20), in der kein Humanplasma oder Plasmaderivate zur Verfügung stehen, aber auch in der lnitialphase der klinischen Behandlung akut blutender Patienten haben Volumenersatzlösungen eine Indikation zur Wiederherstellung eines adäquaten Herzzeitvolumens. Als Nebenwirkung der Volumenersatztherapie manifestiert sich jedoch häufig eine kombinierte Dilutions- und Verlustkoagulopathie.
In vitro-Untersuchungen zufolge wird die Schwere der Koagulopathie durch die Auswahl des Volumenersatzmittels beeinflusst. Gelatinepräparate und Hydroxyethylstärke (HES) führten in einem in vitro-Versuch bei einer 60%-igen Dilution zu einer Fibrinpolymerisationsstörung, die als signifikante Verminderung der maximalen Gerinnselfestigkeit (MCF) und Verzögerung der Gerinnselbildungszeit (CT) in der Thrombelastographie gemessen wurde. Diese Effekte waren bei Dilution mit HES 130/0.4 ausgeprägter als mit 4% Gelatinelösung (19). Die Dilution mit Ringer-Laktat (RL) führte zu einer geringer ausgeprägten Dilutionskoagulopathie als HES und Gelatine (21).
Neben der Dilution von Gerinnungsfaktoren führt ein progredienter Blutverlust vor allem zu einem signifikanten Abfall des Fibrinogenspiegels und weniger der Thromboyzten (22, 23). In einer anderen Arbeit wurde als Ursache der Verlust- und Verdünnungskoagulopathie zusätzlich ein Abfall der Faktoren V und IX gemessen (24).

Fibrinogen ist das Substrat der Gerinnung, welches zusammen mit den Thrombozyten hauptsächlich für die Stabilität des Blutgerinnsels sorgt. Insofern ist der signifikante Abfall des Fibrinogens in der akuten Blutung als kritische Einschränkung des Hämostasepotentials zu werten. Als kritische Grenze für die Fibrinogen-Substitution mit GFP oder Fibrinogen-Konzentrat wird ein Fibrinogen-Spiegel unter 1-1,5 g/l angesehen.
In der Geburtsmedizin ist aufgrund der in der Schwangerschaft physiologisch erhöhten Konzentrationen, bereits ein präpartales Fibrinogen unter 4g/l mit einem signifkant erhöhten Risiko für eine peripartale Blutung assoziiert (25).
Neben dem Verlust an Fibrinogen ist auch der Abfall der Thrombozytenzahl wichtig für die Gerinnungsfunktion. Dem Modell der zellbasierten Hämostase folgend findet der effektive „thrombin burst" durch Bildung des Prothrombinasekomplexes (FXa-FVa) auf aktivierten Thrombozyten statt (26), so dass eine ausreichende Anzahl an Thrombozyten ebenfalls eine Voraussetzung für eine physiologische Hämostase ist. Die Bundesärztekammer gibt in der akuten Blutung einen Grenzwert von <100.000/µl als Substitutionstrigger an (27).

Diagnostik in der Verlust- und Verdünnungskoagulopathie

Die Dilutions- und Verlustkoagulopathie ist eine klinische Diagnose. Laboranalytische Verfahren zeigen bei dieser Gerinnungsstörung einen:

- Abfall des Quick-Werts (Thromboplastinzeit)
- Abfall des Fibrinogens
- Abfall der Gerinnungsfaktoren-Aktivitäten und einen
- Anstieg der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT).

In der zunehmend verfügbaren Point of Care (PoC)-Diagnostik mit der Thrombelastographie (TEG) oder Rotationsthrombelastometrie (ROTEM) zeigt sich in den unterschiedlich aktivierten Testansätzen (Assays):

- eine Verlängerung der Gerinnungszeit (CT),
- eine Verlängerung der Gerinnselbildungszeit (CFT) und
- eine Abnahme der maximalen Gerinnselfestigkeit (MCF)

Die rasche Diagnostik ist essentiell, um eine differenzierte Gerinnungstherapie einleiten zu können und so einer Blutungsneigung vorzubeugen. Sie kann helfen optimale Operationsbedingungen zu gewährleisten und unnötige Gaben von Blutprodukten zu vermeiden.
Die Bestimmung der Globalparameter der Gerinnung erfordert methodenabhängig in den meisten Zentrallaboren eine „turn around-time" von mindestens 30 Minuten, so dass ein Abwarten dieser Parameter die Therapie verzögert. In dieser Situation weist das PoC-Monitoring den Vorteil auf, innerhalb von 10-15 Minuten Informationen über den Gerinnselaufbau zu liefern, die für differentialtherapeutische Entscheidungen genutzt werden können. Da die Thrombelastographie/-metrie keine Aufschlüsse über die Thrombozytenadhäsion/-aggregation (sog. „primäre Hämostase") gibt, kann bei Verdacht auf eine Thrombozytendysfunktion (z.B. medikamentös-induziert) die bettseitige Vollblut-Impedanzaggregometrie (z.B. Multiplate®) rasch wertvolle Hinweise liefern.
Die Nachteile der PoC-Diagnostik bestehen in den erforderlichen Personalressourcen, der Notwendigkeit einer ausreichenden Erfahrung die Testergebnisse zu interpretieren und der Tatsache, dass aus den ermittelten Ergebnissen nicht direkt die Substitutionsdosis abgeleitet werden kann. Insofern liefert auch die PoC-Diagnostik Ergebnisse, die die klinische Einschätzung des Gerinnungsprozesses bestätigen, aber immer im Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik des Patienten interpretiert werden müssen.

Nicht unerwähnt bleiben soll, dass auch PoC-Verfahren für die Standard-Gerinnungstests (Quick-Wert, aPTT) zur Verfügung stehen, die ebenfalls eine rasche Diagnostik ermöglichen. Die Ziel-Werte des Standardtests beim blutenden Patienten sollten erfahrungsgemäß bei einem Quick >50%, einer aPTT<50 Sek und einer Thrombozytenzahl >100.000/µl liegen.

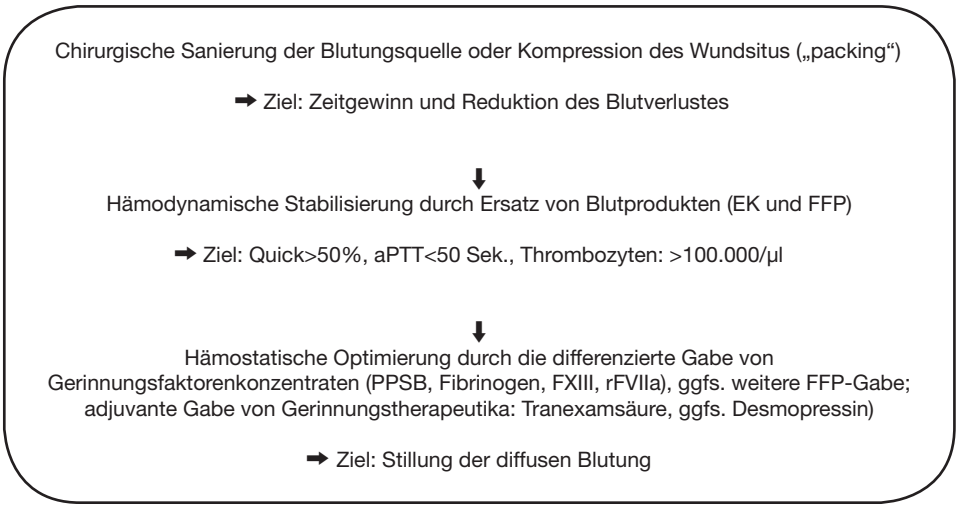
Therapie der Verlust- und Verdünnungskoagulopathie

Die Therapie der Dilutions- und Verlustkoagulopathie beim diffus blutenden Patienten erfolgt durch die Substitution von Gerinnungsfaktoren in Form von GFP und/oder Faktorenkonzentraten. Die Gabe von GFP hat neben der Substitution von Gerinnungsfaktoren und - inhibitoren in einem physiologischen Verhältnis den Vorteil des Volumenersatzes, welcher zur Wiederherstellung des Blutvolumens und der Hämodynamik unerlässlich ist.

Vor allem bei ausgeprägtem Faktorenmangel (z.B. Quick<50% oder Fibrinogen< lg/l) ist die Gabe von Gerinnungsfaktorenkonzentraten indiziert:

- PPSB: 25-50 IE PPSB/kg (Formel: PPSB-Dosis (IE): ($Quick_{Ziel-Ist}$) x kg oder 1 IE PPSB/kg KG erhöht den Quick-Wert um 0,8-1%) (28)
- Fibrinogenkonzentrat: 2-4 g (Formel: Fibrinogendosis = $Fibrinogen_{Ziel-Ist}$ (g/l) x 0,4 (Plasmavolumen in Liter) (29)

Dies ist ansonsten nur durch hohe Volumina von GFP (mind. 1,5 l) zu erreichen. Auch in der akuten Blutungssituation mit Volumenmangel muss eine Volumenüberladung des Patienten (cave: Herz- und respiratorische lnsuffizienz) vermieden werden.
Für den routinemäßigen Einsatz einer antifibrinolytischen Therapie mit Tranexamsäure bei der akuten Blutung, die nicht peripartal oder nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erfolgt, liegen derzeit noch keine ausreichenden Befunde vor. Allerdings wurde in einer großen Multicenterstudie bei blutenden Trauma-Patienten gezeigt, dass der frühzeitige Einsatz von Tranexamsäure (1 g im Schockraum als Bolus, 1 g kontinuierlich über die folgenden 8 Stunden intravenös) mit einer signifikanten Reduktion der Gesamt-Mortalität und der Sterblichkeit durch Blutung assoziiert war (30). Auch wenn diese Ergebnisse derzeit noch nicht auf alle akuten Blutungen verallgemeinert werden können, sollte vor allem bei schweren Blutungen an die antifibrinolytische Therapie als adjuvante Therapie gedacht werden (31). Ebenso ist die Effektivität von Desmopressin in der akuten Blutung nicht gesichert, so dass diese Substanz derzeit bei den ASS-induzierten Blutungen empfohlen werden kann.
Da die Aktivität von FXIII von keinem der klassischen Gerinnungstests erfasst wird, kann eine Blutungsneigung durch einen Faktor Xlll-Mangel leicht übersehen werden. Einige Befunde weisen darauf hin, dass ein Mangel von FXIII mit einem erhöhten Blutverlust in der Onkochirurgie assoziiert ist (32). An einen Faktor Xlll-Mangel sollte vor allem gedacht werden, wenn sich intraoperativ keine stabilen Gerinnsel an den Wundflächen ausbilden. Auch wenn derzeit keine gesicherten Daten über die notwendige Aktivität von FXIII in der akuten Blutung vorliegen, sollte eigenen Erfahrungen und nationalen Empfehlungen zufolge in dieser Situation ein Wert >50% angestrebt werden (33).
Ein Therapie-Algorithmus, der die Verlust- und Verdünnungskoagulopathie in der akuten Blutung behandelt bzw. verhindert, sollte die folgenden Maßnahmen - idealerweise parallel - anwenden:



Fazit für die Praxis

Für die differenzierte Therapie der akuten Blutung stehen eine Reihe von Blutprodukten und Gerinnungstherapeutika zur Verfügung. Diese sollen in einem abgestimmten Algorithmus und der Ursache der Blutung angepasst, das zirkulierende Blutvolumen und das hämostatische Potential wiederherstellen und die Blutungsneigung reduzieren. Neben dem Einsatz von Gerinnungstherapeutika kommt vor allem der Kommunikation im Behandlungsteam eine große Bedeutung für den Erfolg der Behandlung zu.

Literatur

1. Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2009, Deutscher-Ärzte-Verlag, Köln, 3. 13
2. Cotton BA, Reddy N, Hatch QM, LeFebvre E, Wade CE, Kozar RA, Gill BS, Albarado R, McNutt MK, Holcomb JB. Damage control resuscitation is associated with a reduction in resuscitation volumes and improvement in survival in 390 damage control laparotomy patients. Ann Surg. 2011 Oct;254(4):598-605.
3. Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2009, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 5. 142
4. Zeitler S, Pragst 1, Dörr B, Kaspereit F, Krege W, van Ryn J. Beriplex P/N restores hemostasis after Dabigatran overdosing in an acute rabbit bleeding model, Poster P02101, lOth DIVI 2010
5. Perzborn E, Trabandt A, Selbach K, Tinel H. Prothrombin Complex Concentrate Reverses the Effects of High-Dose Rivaroxaban in Rats. ISTH 2009, Boston, USA
6. Perzborn E, Harwardt M: The effects of the FXa-lnhibitor Rivaroxaban on thrombin generation are partially reversed by recombinant activated Factor VII in vitro; a comparison between FXa and thrombin inhibitors. Abstract, GTH-Meeting 2008, Wiesbaden, Germany
7. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sigpheus MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. et al., Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by prothrombin complex concentrate, Circulation 2011
8. Rath W, Surbek, D., Kainer, F., Grottke, 0., Hopp, H., Kiesewetter, H., Koscielny, J., Maul, H., Schlembach, D., von Tempelhoff, G.F., Henrich, W. Diagnostik und Therapie peripartaler Blutungen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinäre Expertengruppe. AWMF-Leitlin ien-Register Nr 015/063, letzte Aktualisierung 06/2008.
9. Novikova N, Hofmeyr GJ. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 201 0:CD007872.
10. Kaufner L,Weizsäcker K, Spies C, Feldheiser A, von Heymann C. Notsectio und interdisziplinäre Notfallkonzepte im Kreißsaal - „Und wenn es schnell gehen soll?". Anästhesiologie - lntensivmedizin - Notfallmedizin - Schmerztherapie 2012, in press
11. Hofer S, Schreckenberger R, Heindl B, Gorlinger K, Lier H, Maul H, Martin E, Weigand MA. Blutungen während der Schwangerschaft. Anaesthesist. 2007;56:1075-89;

12. Wee L, Barron J, Toye R. Management of severe postpartum haemorrhage by uterine artery embolization. Br J Anaesth. 2004;93:591-4.
13. Gaia G, Chabrot P, Cassagnes L, Calcagno A, Gallot D, Botchorishvili R, et al. Menses recovery and fertility after artery embolization for PPH: a single-center retrospective observational study. Eur Radiol. 2009;19:481-7.
14. Schramm W, Scharrer 1. Konsensus Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. GTH Hämophiliekommission 1999. Hämophilieblätter 2000: 34, 62-65
15. Poon MC, D'Oiron R, Von Depka M, Khair K, Ngrier C, Karafoulidou A, Huth-Kuehne A, Morfini M;Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey.lnternational Data Collection on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Study Group. J Thromb Haemost. 2004; (7):1096-103.
16. Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2009, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 5. 119-121
17. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2011 :CDOOI 886.
18. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. Intensive Care Med. 2004; 10:1873-81.
19. Fries D, Innerhofer P, Reif C, Streif W, Klingler A, Schobersberger W, Velik-Salchner C, Friesenecker B. The effect of fibrinogen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: an in vitro model. Anesth Analg. 2006; 2:347-51.
20. Maegele M, Lefering R, Paffrath T, Tjardes T, Simanski C, Bouillon B; Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Working Group on Polytrauma of the Ger-man Society of Trauma Surgery (DGU). Vox Sang. 2:112-9.
21. De Lorenzo C, Calatzis A, Welsch U, Heindl B. Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by sahne but not by hydroxyethyl starch 6%. Anesth Analg. 2006 Apr;102(4):1 194-200.
22. McLoughlin TM, Fontana JL, Alving B, Mongan PD, Bunger R. Profound normovolemic hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model. Anesth Analg 1996; 83:459-465.
23. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates.Anesth Analg. 1995;81 :360-5.
24. Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH. Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. Anesthesiology 1988; 69(6):839-845.
25. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony 0, Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG, Denninger MH, de Prost D. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost 2007; 2:266-273.
26. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost. 2001 ;85:958-65.
27. Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2009, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 5. 44
28. Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2009, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 5. 143
29. Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2009, Deutscher-Ärzte-Verlag, Köln, 5. 138
30. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts 1, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, EI-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejia-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi 0, Olldashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebocontrolled trial. Lancet. 2010;376(9734):23-32.
31. Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, Jambor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. J Trauma. 2009; 67:125-31.
32. Korte WC, Szadkowski C, Gähler A, Gabi K, Kownacki E, Eder M, Degiacomi P, Zol-1er N, Devay J, Lange J, Schnider T. Factor XIII substitution in surgical cancer patients at high risk for intraoperative bleeding. Anesthesiology. 2009;110:239-45
33. Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2009, Deutscher-Ärzte-Verlag, Köln, S. 156