

PERIOPERATIVE BLUTGERINNUNGSSTÖRUNGEN

Hämostasestörungen nach Massivtransfusion

Coagulation disorders after massive transfusion

M. Köhler und J. Rathgeber

Definition und allgemeine Grundlagen

Im allgemeinen geht man von einer „Massivtransfusion“ (MT) aus, wenn ein Blutverlust mindestens in der Größe des einfachen Blutvolumens des Patienten durch Transfusion von gelagertem Vollblut oder Erythrozytenkonzentraten (10 Einheiten) innerhalb von 24 Stunden behandelt wird.

Bei großem Transfusionsvolumina von Blutkomponenten treten neben den bekannten infektiösen (z.B. Übertragung von Viren) und immunologischen (z.B. Hämolyse) Komplikationen und Risiken weitere typische, vor allem metabolische Nebenwirkungen auf, die dosisabhängig sind und erst ab einer großen Menge transfundierter Einheiten klinisch relevant werden (siehe Tab. 1).

Meist bestehen Hypothermie und Azidose bereits im Rahmen der Grundkrankheit und Schocksymptomatik und werden durch die Transfusion aggraviert.

In zahlreichen älteren Studien wurde zur Behandlung von Massivblutungen Vollblut oder modifiziertes Vollblut verwendet. Daher sind diese Studien (aus den USA) für die derzeitigen Bedingungen in Deutschland nur bedingt, wenn überhaupt, übertragbar. Vollblut ist,

im Vergleich zu den modernen Blutkomponenten Erythrozytenkonzentrat (EK), Thrombozytenkonzentrat (TK) und Humanplasma (FFP) wenig lagerungsstabil. Thrombozyten und Leukozyten bilden im Vollblut bei Lagerung sehr rasch Aggregate, die im Rahmen der MT zu Mikroembolien und konsekutiven Lungenfunktionsstörungen führen können. Ein Teil der Hämostasefaktoren (Faktor V, Faktor VIII, Willebrand Faktor) ist ebenfalls in Vollblutkonserven instabil und sinkt bereits innerhalb von Stunden und Tagen auf ca. 25% des Ausgangswertes ab.

Demgegenüber sind die Leukozyten in Erythrozytenkonzentraten um bis zu 90% reduziert, so daß das Mikroembolie-Syndrom wesentlich seltener auftritt und diese modernen Blutkomponenten daher auch keine Mikrofilter mehr benötigen. Thrombozyten wie auch die labilen Hämostasefaktoren haben in den entsprechenden Komponenten (Thrombozytenkonzentrat bzw. gefrorenes Frischplasma) normale Aktivität. Bei Anwendung von „Transfusionsschemata“ ist aber zu berücksichtigen, daß die Verdünnung von Hämostasefaktoren bei alleiniger Verwendung von Erythrozytenkonzentraten in Additivlösung, die nur noch geringste Mengen an Plasma enthalten, im Vergleich zum Vollblut stärker ausgeprägt ist. Durch diesen geringen Plasma-, und damit auch Citratgehalt ist durch Erythrozytenkonzentrate in Additivlösung auch keine Gefahr der Hypocalciämie gegeben.

Tabelle 1: Akute, metabolische, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) durch Massivtransfusion (MT)

Durch die Transfusion hervorgerufene UAWs	Kommentar
● Hyperkaliämie	geht häufig später in Hypokaliämie über
● Zitratintoxikation	Erniedrigung des ionisierten Calciums
● Azidose	geht häufig später in Alkalose über
● Hypothermie	wird meist durch die Grundkrankheit bzw. den hämorrhagischen Schock hervorgerufen
● Mikroembolie	ist durch die modernen leukozytenarmen Erythrozytenkonzentrate sehr selten geworden
● komplexe Hämostasestörung mit Blutungsneigung	

Pathophysiologie

Eine wichtige Grundlage zum Verständnis der Gerinnungstörungen nach Massivtransfusion ist der Begriff der „Verdünnungskoagulopathie“. Eine Verdünnungskoagulopathie entsteht, wenn ein Verlust von Blut (Zellen und Plasmaeiweiß) durch kristalline Lösungen oder Plasmaexpander ersetzt wird. Durch diese Substitution werden sowohl Plasma als auch zelluläre Blutbestandteile verdünnt, „ausgewaschen“. Klinisch findet sich eine solche Situation z.B. bei Plasmapherese, Hämodilution oder bei Anwendung von Cell-Savern. Hier kann die Abnahme eines Gerinnungsfaktors in Form einer e-Funktion beschrieben werden (3).

Diese Idealfunktion gilt leider aber in aller Regel nicht für die Patienten, die massiv transfundiert werden

müssen. Die Hämostasestörung ist meist komplex, setzt sich aus vielen Einflußfaktoren zusammen. In der Folge sollen pathophysiologische Faktoren, wie sie z.B. beim schweren Trauma auftreten, dargelegt werden. Initial steht die Gefäßläsion im Vordergrund, die zu Blutverlust und damit zum Verlust von Hämostasefaktoren (einschließlich Thrombozyten) führt. Bei großen Wundflächen kommt es durch Aktivierung der Hämostase auch zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren. Durch Flüssigkeitsverschiebung entsteht eine Verdünnung der verbleibenden Hämostasefaktoren. Die Streßreaktion, vermittelt durch Vasopressin und Adrenalin, führt zur Erhöhung einzelner Hämostasefaktoren, wie Faktor VIII (FVIII), von Willebrand-Faktor (WF) und Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA). Häufig aggraviert eine Hypothermie, die zur Thrombozytenfunktionsstörung führt, die Hämostasestörung. Komplizierend kann eine disseminierte intravasculäre Gerinnung (DIC) entstehen, z.B. durch Einschwemmung von Gewebethromboplastin aus traumatisiertem Gewebe. Im Rahmen der Erstversorgung wird zunächst Volumen durch Infusionslösungen ersetzt, wodurch die Verdünnung verstärkt wird. Durch Anwendung von Plasmaexpandern kann eine weitere, spezifische Hämostasestörung auftreten (z.B. „Coating“ von Thrombozyten). Erst in der Hospitalphase, im Schockraum oder im OP, erfolgt die eigentliche Massivtransfusion, welche die bereits bestehende, komplexe Hämostasestörung aggravieren kann. Hypothermie und Azidose komplizieren die Blutungsneigung des Patienten. Ist im Rahmen einer Schocksituation die Syntheseleistung der Leber gestört, werden in der Folge die meisten Hämostasefaktoren unzureichend nachgebildet (Synthesestörung). Intra- und postoperativ wird versucht, durch Substitutionsschemata (Stufentherapie mit Blutkomponenten) eine Blutung zu verhüten und gegebenenfalls durch laboranalytisch gezielte Transfusionen zu behandeln. Diese vielfältigen Einflußfaktoren machen deutlich, daß die alleinige Zahl der Bluttransfusionen über das Ausmaß und den Schweregrad der Hämostasestörung nach Massivtransfusion nur wenig aussagt.

Klinik und Laborbefunde der Hämostasestörungen nach Massivtransfusion

Klinik

Nach Massivtransfusion entsteht bei allen Patienten eine unterschiedlich stark ausgeprägte Hämostasestörung, die bei einem Teil der Patienten zu einer generalisierten Blutungsneigung führt. Diese „nicht-chirurgische“ Blutungsneigung („microvascular, nonmechanical bleeding“, mikrovaskuläre Blutung, MVB) weist folgende klinischen Leitsymptome auf (Tab. 2). Die mikrovaskuläre Blutungsneigung (MVB) tritt bei ca. 20 bis 30% der Patienten mit Massivtransfusion auf (6, 2, 15).

Tabelle 2: Klinische Leitsymptome der generalisierten Blutungsneigung („microvascular nonmechanical bleeding“) nach Massivtransfusion

- Schleimhautblutungen (auch bronchial!)
- (Nach-) Blutungen aus Punktionsstellen (Katheter)
- Sickerblutungen aus verletzten Oberflächen
- (Generalisierte) Petechien
- Größenzunahme von Ekchymosen und Hämatomen
- Hämaturie

Laboranalytische Befunde

Bei einer reinen Verdünnungskoagulopathie sind die Hämostasefaktoren (einschließlich der Thrombozyten) entsprechend dem Blutverlust bzw. Blutersatz reduziert. Liegt ein zusätzlicher Verbrauch der Hämostasefaktoren vor, ist das Ausmaß der Verringerung größer, als es nach dem Blutverlust zu erwarten wäre. Die Laboranalytik zeigt daher nicht nur das Ausmaß der Verdünnung, sondern gibt auch Hinweise auf eine Verbrauchssituation. Dabei handelt es sich um ein dynamisches Geschehen, so daß auch der Verlauf der Gerinnungsveränderungen zu berücksichtigen ist.

Bei der Interpretation der Laborbefunde ist folgendes zu beachten: Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ist nicht geeignet, das Ausmaß der Verdünnung abzuschätzen. Der „Quickwert“ (in %

Tabelle 3: Differentialdiagnostik von Verdünnungs- und kombinierter Verdünnungs- und Verbrauchskoagulopathie im Gerinnungsstatus

	Verdünnung	Verdünnung & Verbrauch bzw. Fibrinolyse
Thrombozyten-Zahl	↓	↓↓
Thromboplastinzeit - Ratio (TPZ, Quick)	↓	↓↓
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	↑	↑↑
Thrombinzeit (TZ)	∅	↑
Thrombin-Coagulase- oder Reptilasezeit	∅	↑
Fibrinogen	↓	↓↓
Faktor V	↓	↓↓
Faktor VIII	∅	↓
Antithrombin (AT III)	↓	↓↓↓
Fibrin-Monomere (FM-Test)	∅	↑
Fibrin-(ogen)-Spaltprodukte (FDP, D-Dimere, etc.)	∅	↑

Legende: ∅ = im Referenzbereich bzw. nicht nachweisbar, ↑ = verlängert bzw. nachweisbar, ↓ = verkürzt bzw. erniedrigt

oder als Ratio, Thromboplastinzeit) gibt den besten Überblick über das Ausmaß der Verdünnung der plasmatischen Hämostasefaktoren, es muß aber ein Testsystem eingesetzt werden, das unempfindlich gegenüber Fibrin-Spaltprodukten (und Heparin) ist. Ebenso eignen sich der Fibrinogen- und der Faktor V-Spiegel zur Beurteilung der Verdünnung. Bei stark erniedrigten Fibrinogenspiegeln sind Thrombin-, Thrombincoagulase- und Reptilasezeit (und auch der Quickwert und die aPTT) pathologisch, ohne daß Fibrin(-ogen)-Spaltprodukte vorliegen. Der Faktor VIII kann trotz erheblicher Verdünnung normal (bzw. nur leicht erniedrigt) sein, da er bei Streßreaktion ausgeschüttet wird. Differentialdiagnostisch sichert der Nachweis von Fibrin-Monomeren, mit Einschränkung auch von Fibrin(-ogen)-Spaltprodukten, eine pathologische Verbrauchsreaktion.

Für die Entwicklung einer MVB sind eine Thrombozytenzahl $< 50.000/\mu\text{L}$, ein Fibrinogen-Spiegel $< 0,5 \text{ g/L}$ oder ein Gerinnungsfaktor-Spiegel kleiner als 20% der Norm am aussagekräftigsten (2). In einer anderen Studie wurden als Grenzwerte eine Thrombozytenzahl von $100.000/\mu\text{L}$ und ein Fibrinogenspiegel kleiner $0,75 \text{ g/L}$ beobachtet (15). Im Einzelfall wird man daher beim weiter blutenden Patienten diese Grenzwerte überschreiten müssen; hier muß auch eine eventuelle Vorbehandlung mit Thrombozyten-Funktionshemmern mit berücksichtigt werden.

Die oben angeführten Laborparameter sind allerdings nicht geeignet, eine Thrombozytenfunktionsstörung zu diagnostizieren. Von einigen Autoren wird die Hypothermie und die Azidose, die häufig bei Massivtransfusion auftritt, als Hauptursache dieser Thrombozytenfunktionsstörung gesehen (17, 7, 12). Die Thrombozytenfunktion ist allerdings bei den meisten Patienten mit Massivtransfusion gestört, auch ohne daß eine Blutungsneigung vorliegen muß (10). Die routinemäßige Messung der Thrombozytenfunktion bei Patienten nach Massivtransfusion kann daher nicht gefordert werden, insbesondere da Grenzwerte für interventionelle Maßnahmen nicht evaluiert sind.

Von besonderem Interesse sind derzeit Messungen des Inhibitor-Systems der Hämostase, weniger im Hinblick auf die Blutungsneigung als auf die Entwicklung von Komplikationen wie die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) und die allgemeine Prognose. Besonders Antithrombin scheint ein Prädiktor für Organversagen und Tod bei Patienten mit Polytrauma oder septischem Schock zu sein (8, 14).

Prophylaxe der Hämostasestörung und der MVB nach Massivtransfusion

Transfusionsschemata (Stufentherapie) werden angewandt, um (a) das Ausmaß der Verdünnungs-koagulopathie gering zu halten, damit eine evtl. Hämostasestörung behandelbar bleibt, (b) um Blutungen im Rahmen der MT zu verhüten (9, 1). Diese Stufentherapie-Schemata sind empirisch entwickelt worden und nicht durch kontrollierte Studien abgesichert. In internationalen Empfehlungen (4, 5) werden

daher die prophylaktische Gabe von Frischplasma und Thrombozyten nicht empfohlen (19).

Die deutschen Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (18) empfehlen zur Substitution von GFP und Thrombozyten folgendes:

„Insbesondere bei Massivtransfusion, d.h. bei Ersatz mindestens des gesamten Blutvolumens innerhalb weniger Stunden (..), wird die Gabe eines GFP (250 ml) pro 3-2-1 Erythrozytenkonzentrate (je 350 ml) je nach klinischer Situation empfohlen. Die Gabe von GFP soll erst bei Blutverlusten über 65% des Blutvolumens begonnen werden (..)“

Zur Thrombozytensubstitution wird empfohlen:

„Bei einer Thrombozytopenie infolge starken Blutverlusts und/oder nach Massivtransfusion - meistens nach Austausch von mehr als dem 1,5fachen des Blutvolumens- können Thrombozytentransfusionen bei einem Abfall der Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9/\text{L}$ und einer sich entwickelnden Blutungsneigung erforderlich werden.“

Dem angloamerikanischen Schrifttum nach kann die Gabe von GFP und TK bei Massivtransfusion bei weniger als 10 Einheiten EK zur Prophylaxe nicht empfohlen werden. Die routinemäßige Gabe von GFP sollte erst nach 15 bis 20 Einheiten transfundierter EK erwogen werden, je nach klinischer Situation (13). Dabei sollte bei Erwachsenen GFP hochdosiert, mindestens 3-4 Einheiten (je 250 ml), gegeben werden. Bei massiver GFP-Therapie ist, besonders bei Patienten mit Lebererkrankungen, gegebenenfalls auch eine Substitution von ionisiertem Calcium notwendig.

Therapie

Bei den meisten beschriebenen Patienten mit MVB wurde die Thrombozytopenie als Ursache der Blutungsneigung gesehen und entsprechend mit Thrombozytenkonzentraten erfolgreich behandelt (6, 16, 15). Seltener wurde eine plasmatische Gerinnungsstörung als Ursache einer MVB beobachtet. Der erste Schritt der Behandlung der MVB ist daher die Behandlung einer Thrombozytopenie und der eventuell gleichzeitig vorliegenden plasmatischen Gerinnungsstörung.

Empfehlungen für die Praxis

Eine nicht chirurgisch behandelbare Blutungsneigung, mikrovaskuläre Blutung (MVB), tritt bei ca. 20 - 30% der Patienten nach Massivtransfusion auf. Der Verdacht auf diese Komplikation wird zunächst klinisch gestellt. Standard-Transfusionsschemata, bis zu einem Blutverlust in Höhe des einfachen Blutvolumens (ca. 10 Einheiten EK), sind wahrscheinlich nicht notwendig diese Komplikation zu verhüten. Bei größeren Blutverlusten sollten EK und FFP (über 20 Einheiten) im Verhältnis 1:1 transfundiert werden. Es

sollten nicht weniger als 3 bzw. 4 Einheiten FFP für Erwachsene transfundiert werden, niedrigere Dosen sind wirkungslos.

Die häufigste Ursache der MVB ist eine Thrombozytopenie- oder Thrombozytenfunktionsstörung. Bei Thrombozytenzahlen unter 50.000/ μ l nach Massivtransfusion und Blutung sollten daher Thrombozytenkonzentrate gegeben werden. Da häufig eine Thrombozytenfunktionsstörung vorliegt, müssen auch gelegentlich Thrombozyten bei höheren Thrombozytenzahlen (unter 100.000/ μ l) substituiert werden, um die Blutung zum Stillstand zu bringen. Bei gleichzeitiger plasmatischer Hämostasestörung ist Frischplasma das Mittel der ersten Wahl. Ist die Hämostasestörung so stark ausgeprägt, daß eine effektive Substitutionstherapie mit Frischplasma nicht möglich erscheint (Hypervolämie), müssen zusätzlich Faktorenkonzentrate hinzugezogen werden, an erster Stelle Fibrinogenkonzentrat (Fibrinogen < 0,75 g/l) und PPSB. Da auch in der Regel eine Verminderung des Antithrombin III-Spiegels, und bei vielen Patientien eine DIC vorliegt, ist spätestens vor der Gabe von PPSB der Antithrombin III-Mangel durch Gabe von ATIII-Konzentrat auszugleichen. Ebenfalls vor Gabe von PPSB sollte geprüft werden, ob eine low-dose Heparintherapie durchgeführt werden kann; diese muß dann auch vor der Substitution mit PPSB oder Fibrinogen-Konzentrat eingeleitet werden.

Ausdrücklich muß bei der Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten auf die Chargendokumentationspflicht hingewiesen werden.

Summary: Massive transfusion is most commonly defined as the replacement of the patient's total blood volume by stored homologous whole blood or red cell concentrates within 24 hours. In approximately 20-30% of patients, usually after transfusion of 20 units, a complex bleeding disorder can be observed. The clinical characteristics of microvascular bleeding (MVB) are (a) bleeding from mucous membranes, (b) bleeding from catheter or venepuncture sites, (c) oozing from raw surfaces, (d) generalised petechiae and (e) increasing size of ecchymoses. The best predictive value for the development of MVB have a platelet count of less than 50,000/ μ L, fibrinogen levels less than 50 mg/dl, or coagulation factors less than 20 - 30% of normal. Elevated prothrombin times (PT) or partial thromboplastin times (PTT), greater 1.5 times normal, are also predictive for bleeding.

Platelet concentrates and fresh frozen plasma are the treatment of first choice, when clotting factor concentrates have to be administered, antithrombin levels should be normalized.

Key words:

Critical care; Hemorrhage;

Blood transfusion; Blood coagulation disorders.

Literatur

(* = Übersichtsartikel zur weiteren Vertiefung)

1. * *Blauhut B, Lundsgard-Hansen P*: Akuter Blutverlust und Verbrennungen in der operativen Medizin. In: Transfusionsmedizin (1. Auflage), Mueller-Eckhardt C (Hrsg), pp 280-321. Springer Berlin-New York 1988
2. *Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, Baron L, Pavlin E, Heimbach DM, Carrico CJ*: Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol* 1987; 67: 365-368
3. * *Collins JA*: Massive blood transfusion. *Clin Haematol* 1976; 5: 201-222
4. * Consensus Conference: Fresh frozen plasma. Indications and risks. *JAMA* 1985; 253: 551-553
5. * Consensus Conference: Platelet transfusion therapy. *JAMA* 1987; 257: 1777-1780
6. *Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG, Heimbach DM, Carrico CJ*: Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* 1979; 190: 91-99
7. *Ferrara A, MacArthur JD, Wright HK, Modlin IM, McMillen MA*: Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. *Am J Surg* 1990; 160: 515-518
8. *Fourier F, Chopin C, Goudemand J, Hendryx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P*: Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992; 101: 816-823
9. * *Glück D, Kubanek B, Ahnefeld FW*: Die Therapie mit Blutkomponenten. Voraussetzungen, Indikationen und klinische Anwendung. *Infusionsther* 1986; 13: 240-249
10. *Harrigan C, Lucas CE, Ledgerwood AM, Walz DA, Mammen EF*: Serial changes in primary hemostasis after massive transfusion. *Surgery* 1985; 98: 836-844
11. * *Hewitt PE, Machin SJ*: Massive blood transfusion. *Br Med J* 1990; 300: 107-109
12. * *Kretschmer V, Weippert-Kretschmer M*: Notfall- und Massivtransfusion. In: Transfusionsmedizin (2. Auflage) Mueller-Eckhardt (Hrsg) pp. 429-440 Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1996
13. *Leslie SD, Toy PTCY*: Laboratory abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 770-773
14. *Nast-Kolb D, Waydhas C, Jochum M, Duswald KH, Machleit W, Spannagl M, Schramm W, Fritz H, Schweiberer L*: Biochemische Faktoren als objektive Parameter zur Prognoseabschätzung beim Polytrauma. *Unfallchirurg* 1992; 95: 59-66
15. *Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH*: Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988; 69: 839-845
16. *Reed RL, Ciavarella D, Heimbach DM, Baron L, Pavlin E, Counts RB, CJ*: Prophylactic platelet administration during massive transfusion. *Ann Surg* 1986; 203: 40-48
17. *Thomas R, Hessel EA, Harker LA, Sands MP, Dillard DH*: Platelet function during and after deep surface hypothermia. *J Surg Res* 1981; 31: 314-318
18. * Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1995
19. * American Society of Anesthesiologists Task Force: Practice Guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84: 732-749.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. *Michael Köhler*

Abteilung Transfusionsmedizin

Klinikum der Georg-August-Universität Göttingen

Robert-Koch-Straße 40

D-37070 Göttingen.