

1. Kommentar zur Übersicht von St. Schroeder, M. Wichers und H. Lier

Diagnostik und Therapie von komplexen Gerinnungsstörungen in der operativen Intensivmedizin

Anästh Intensivmed 2003;44:668-679

Den Autoren gebührt die Anerkennung, das komplexe Thema Gerinnungsstörungen in der operativen Intensivmedizin übersichtlich, präzise und leicht verständlich aufbereitet zu haben. Im Folgenden möchten wir inhaltliche Anmerkungen ergänzen, aber auch zu einzelnen Aussagen kritisch Stellung nehmen:

Wir stimmen mit den Autoren überein, dass Blut- und Plasmaprodukte nicht unkritisch in der Therapie akuter Blutungszustände eingesetzt werden dürfen. Aus klinischer Erfahrung halten wir jedoch die Aussage: "Dies bedeutet, dass ein Verlust des Blutvolumens von mehr als 60% ausschließlich mit Plasmaersatzlösungen oder Erythrozytenkonzentraten ersetzt werden muss, bevor es zu einer Blutungsneigung kommt (S. 668)", für diskussionswürdig, da Blutungen, die einen massiven Ersatz von Blut und Plasma erfordern, eine komplexe klinische Situation mit einer unterschiedlichen Dynamik darstellen und einen früheren Einsatz von Blutprodukten erforderlich machen können. Unseres Erachtens kann bei der Therapie von Blutungen unklarer Genese, die oftmals unweigerlich bis zur Bereitstellung erforderlicher Blut- und Plasmaressourcen mit kristalloiden und/oder kolloidalen Lösungen stabilisiert werden müssen, ein absoluter kritischer Schwellenwert für den Einsatz von Erythrozytenkonzentraten, Frischplasma oder Thrombozytenkonzentraten nicht gegeben werden. In dieser Situation ist, bevor die Ursache der Blutung erkannt und behoben ist, zur Vermeidung einer die Blutungsneigung prolongierenden Verdünnungskoagulopathie, der Einsatz von Erythrozytenkonzentraten und Frischplasmen notwendig, bevor ein Blutverlust von mehr als 60% des Blutvolumens eingetreten ist.

In klinischen Studien zeigte sich, dass bei Freiwilligen ein Blutverlust bis auf einen Hämoglobin-Wert von 5 g/dl [1], bei Patienten nach koronarchirurgischen Operationen ein Hb von 8 g/dl [2] und bei Intensivpatienten ein Hb von 7 g/dl [3] ohne Verschlechterung der 30- und 60-Tage-Mortalität toleriert wurde.

Zusammenfassend schließen wir uns der Empfehlung der Bundesärztekammer an:

"Für die Indikation zur Erythrozytentransfusion lassen sich keine absoluten und allgemein gültigen kritischen Grenzwerte für Hämoglobin oder Hämatokrit festlegen..."

Bei einer Entscheidung für eine Transfusion müssen außer Laborwerten stets

- die Dauer, die Schwere und die Ursache der Anämie sowie
- die Vorgeschichte, das Alter und der klinische Zustand des Patienten berücksichtigt werden." [4]

Dementsprechend sollte in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten, der Ursache der Blutung, dem geplanten operativen Eingriff bzw. der Möglichkeit der zeitigen und definitiven chirurgischen Versorgung der Blutungsursache bei akuten Blutungen ein abgestuftes Konzept von Erythrozyten-, Plasma- und Thrombozyten-Gaben [5] angewendet werden.

Verbrauchskoagulopathie

In den fortgeschrittenen Phasen der septischen disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) ist die Fortführung der Heparin-Therapie, wie von den Autoren in Tabelle 4 (S. 672) beschrieben, nicht mehr indiziert. Hierzu haben ältere kontrollierte Studien [7, 8] und eine Subgruppen-Analyse der Kybersept-Studie, die eine nicht-signifikante geringere Mortalität in der ohne Heparin behandelten Antithrombin-Gruppe fand [9], die Datengrundlage geschaffen.

Des Weiteren erscheint uns die Aussage der Autoren hinsichtlich des Stellenwertes der Substitution von Antithrombin bei schwerer Sepsis: "Ohne allgemein akzeptiert zu sein, stellt die Antithrombin III-Substitution bei Patienten mit schwerer Sepsis und Multiorganversagen ein durch Ergebnisse kontrollierter Studien gut begründetes Therapiekonzept dar" (S. 677) diskussionswürdig, da in der Kybersept-Studie, die als einzige randomisierte, plazebo-kontrollierte Multicenter-Studie den Einfluss einer Hochdosis-Antithrombintherapie bei schwerer Sepsis untersuchte, kein Mortalitätsvorteil der mit Antithrombin behandelten Patienten gefunden wurde [9]. Dies entspricht nach den Empfehlungen der US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) der Empfehlungsklasse A (Evidenzgrad Ia, Ib).

Primäre Hyperfibrinolyse

Hinsichtlich der Therapie einer primären Hyperfibrinolyse oder Erkrankungen, die mit einer Aktivierung des Fibrinolyse-Systems einhergehen, weisen wir darauf hin, dass zunächst mittels antifibrinolytischer Therapie (Aprotinin, Lysinanaloga wie Tranexamsäure) die Fibrinolyse blockiert werden sollte [10],

bevor Fibrinogen substituiert wird, welches ohne vorherige Hemmung der Fibrinolyse selbst Substrat der Fibrinolyse wird und diese möglicherweise unterhält.

Lebererkrankungen

Chronische Lebererkrankungen, wie eine Leberzirrhose, die mit einer Beeinträchtigung des Gerinnungssystems einhergehen, zeichnen sich vor allem durch eine verminderte Synthese von Fibrinolyseinhibitoren (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1, PAI-1) aus, welche zu einer Imbalance zugunsten einer erhöhten Fibrinolyseaktivität führt [11, 12]. Bei Patienten nach orthotoper Lebertransplantation hat sich die Therapie mit Antifibrinolytika als vorteilhaft erwiesen [13, 14], so dass die supportive antifibrinolytische Therapie in das therapeutische Stufenkonzept zur Behandlung von akuten Blutungen bei chronischen Lebererkrankungen einbezogen werden sollte.

Therapie mit gerinnungsaktiven Substanzen

Wir stimmen vollkommen mit den Autoren überein, dass die Therapie mit gerinnungsaktiven Substanzen und vor allem mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten die Kenntnis der Gerinnungssituation erfordert. Leider ist es bei akuten Blutungen im Operationsaal oder auf der Intensivstation oftmals nicht möglich, die Bestimmung von Laborparametern (z.B. Globalteste der Gerinnung) abzuwarten und erst dann zu substituieren. Erschwerend kommt des Weiteren hinzu, dass die Bestimmung von Laborparametern der Gerinnung nur eine "Momentaufnahme" darstellt, die nicht die Dynamik einer akuten Blutung und des Verlustes von Gerinnungsfaktoren widerspiegelt. Bei größeren Blutungen könnte dies möglicherweise zu einer zu spät begonnenen und zu gering dosierten Substitutionstherapie führen. Daher ist der behandelnde Arzt oft damit konfrontiert, "blind" zu substituieren. In dieser Situation sollten Frischplasmen aufgrund des physiologischen Gehalts an Prokoagulatoren und Inhibitoren verabreicht werden.

Den Leitlinien der Bundesärztekammer folgend sehen wir als "Klinische Indikationen für den Einsatz von gefrorenen Frischplasmen:

Notfallbehandlung bei klinisch manifester Blutungsneigung (z.B. Blutungen bei invasiven Maßnahmen in der Intensivtherapie) oder bei akuten Blutungen aufgrund einer komplexen Störung des Hämostasesystems, insbesondere bei schwerem Leberschaden mit Synthesestörung..." [15].

Hinsichtlich der Auswirkungen der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II) ist der Aussage der Autoren (S. 673) erläuternd hinzuzufügen, dass die Gerinnungssituation beim Auftreten einer HIT II im Rahmen der beschriebenen Gerinnungsstörungen erheblich komplexer wird, da es sich trotz Thrombozytopenie um eine prokoagulatorische Grunderkrankung mit dem potentiellen Risiko fataler Thromboembolien handelt [16]. Daher sollten für den Einsatz

bei HIT II nur zugelassene Gerinnungsfaktorenpräparate eingesetzt werden und auch alle Heparinbeschichteten Katheter entfernt werden [17].

Prothrombin-Komplex (PPSB)

Aufgrund des Gehaltes an aktivierten Gerinnungsfaktoren (z.B. FVIIa, FIXa, FXIIa) [18] in den handelsüblichen Prothrombin-Komplex-Präparaten (PPSB) besteht bei der Anwendung dieser Konzentrate die Gefahr einer Aktivierung der Gerinnung mit nachfolgender DIC oder fibrinolytischer Blutung [19], wie dies auch von den Autoren angeführt wurde. Auslösend soll hierfür primär der Faktor VIIa sein, welcher über Bindung an Gewebethromboplastin ("tissue factor") den "extrinsisch" genannten Weg der Gerinnung mit Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa und nachfolgender Spaltung von Prothrombin zu Thrombin startet. Daher stimmen wir den Autoren zu, dass vor Substitution von PPSB eine in der Norm liegende Aktivität der Gerinnungsinhibitoren (i.e. Antithrombin) vorliegen sollte bzw. bei einer Blutung mit hohem Verlust von Gerinnungsfaktoren und unklarer Inhibitoraktivität auch Antithrombin substituiert werden sollte. Einschränkend müssen wir allerdings konstatieren, dass zu dieser Fragestellung bislang keine kontrollierten Daten vorliegen, so dass diese Meinung lediglich Empfehlungscharakter hat.

Zusätzlich sollte vor der Therapie mit PPSB-Konzentraten beachtet werden, dass diese neben geringen Mengen an Heparin ebenfalls Gerinnungsinhibitoren (Protein C, S und Z) enthalten, deren Gehalt einer großen Schwankungsbreite unterliegt [20]. Dies kann dazu beitragen, das Risiko einer DIC nach Gabe von PPSB zu erhöhen [21].

Rekombinanter Faktor VIIa

Hinsichtlich der Therapie mit rekombinantem aktivierten Faktor VIIa (rFVIIa) merken wir an, dass bislang unseres Wissens nach keine kontrollierten Daten zu einer systemischen Gerinnungsaktivierung nach Gabe dieses Medikamentes vorliegen. Auch wenn nach unserer eigenen klinischen Erfahrung [22, 23] keine Thromboembolien beobachtet wurden, so warnen wir jedoch vor Aussagen wie "... und eliminiert nahezu das Risiko einer unerwünschten systemischen Gerinnungsaktivierung" (S. 676), da thromboembolische Komplikationen während und nach der Therapie mit rFVIIa beschrieben wurden [24] und rFVIIa daher nicht unkritisch eingesetzt werden sollte. Zu der Feststellung der Autoren: "In der Literatur schwanken die Dosisangaben zur Therapie akuter Blutungen mit rFVIIa zwischen 5 - 320 µg/kg Körpergewicht als Bolus" merken wir an, dass eine niedrig dosierte Gabe von rFVIIa (20 - 25µg/kg) bislang für die Therapie eines FVII-Mangels [25] empfohlen wird. Die rFVIIa-Hochdosis-Therapie (-300 µg/kg) ist bislang bei therapierefraktären Hämophilie-Patienten eingesetzt worden [26].

Literatur

1. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, et al: Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998;279 :217-21.
2. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, et al: Lowe-ring the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient out-come. *Transfusion*. 1999;39:1070-7.
3. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340:409-17.
4. Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2001:12-13.
5. Kox WJ, Spies C: Check-up Anästhesiologie. Springer-Verlag, 2003:401.
6. Dempfle CE: Veränderungen der Hämostase in der Sepsis: Ursachen oder Folgen? In-tensiv- und Notfallbehandlung 2003;28:26-36.
7. Lasch HG, Heene DH. Heparin therapy of diffuse intravascular coagulation (DIC). *Thromb Diath Haemorrh* 1975;33:105-106.
8. Corrigan JJ Jr., Jordan CM. Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1970;283:778-782.
9. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose anti-thrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869-1878.
10. Unkrig C. Therapie mit Antifibrinolytika. In: Müller-Berghaus G, Pötsch B. Hämostaseologie; Springer Verlag Berlin Heidelberg;1999:722-723.
11. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N, et al. Deficiency of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Cirrhosis Is Associated With Increased Plasma Fibrinolysis. *Hepatology* 2003; 38:230-237.
12. Hersch SL, Kunelis T, Francis RB. The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in cirrhosis: a critical role for tissue plasminogen activator inhibitor. *Blood* 1987;69:1315-1319.
13. Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, Groenland TH, Januszkiwicz A, Lindgren L, et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomized double blind study. *EMSALT Study Group. Lancet* 2000; 355:1303-1309.
14. Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, Arellano R, Greig PD, Nierenberg H, et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1996;85:1043-1048.
15. Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2001:65.
16. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep* 2002;1:63-72.
17. Kox WJ, Spies C: Check-up Anästhesiologie. Springer-Verlag, 2003:407.
18. Römisch J, Bonik K, Diehl KH, Müller HG. In-vitro-Vergleich von PPSB-Konzentraten. *Krankenhauspharmazie* 1997;18:124-127.
19. Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2001:96.
20. Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2001:95.
21. Hellstern P. Production and composition of prothrombin complex concentrates: correlation between composition and therapeutic efficiency. *Thromb Res* 1999;95 (4 Suppl 1):7-12.
22. von Heymann C, Hotz H, Konertz W, Kox WJ, Spies C. Successful treatment of refractory bleeding with recombinant Factor VIIa after Redo coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:615-616.
23. Kastrop M, von Heymann, Hotz H, Konertz WF, Ziemer S, Kox WJ, et al. Recombinant Factor VIIa after aortic valve replacement in a patient with osteogenesis imperfecta. *Ann Thorac Surg* 2002;74:910-912.
24. Peerlinck K, Vermeylen J. Acute myocardial infarction following administration of recombinant activated factor VII (Novo Seven) in a patient with haemophilia A and inhibitor. *Thromb Haemost*. 1999;82:1775-6.
25. Perry DJ. Factor VII deficiency. *Br J Haematol* 2002;118:689-700.
26. Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, Martinowitz U. A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (NovoSeven). *J Thromb Haemost*. 2003;1:450-455.

Korrespondenzadressen:

Dr. med. *Christian von Heymann*,
 Dr. med. *Ortrud Vargas-Hein*,
 Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. *Wolfgang J. Kox*,
 Prof. Dr. med. *Claudia Spies*
 Klinik für Anästhesiologie und operative
 Intensivmedizin
 Charité - Universitätsmedizin Berlin
 Campus Charité Mitte
 Schumannstraße 20 - 21
 D-10117 Berlin
 Tel.: 030 / 450531012
 Fax: 030 / 450531911
 E-Mail: christian.von.heyman@rz.hu-berlin.de

Dr. med. *Sabine Ziemer*
 Institut für Laboratoriumsmedizin und
 Pathologische Biochemie
 Charité - Universitätsmedizin Berlin
 Campus Charité Mitte
 Schumannstraße 20 - 21
 D-10117 Berlin
 Tel.: 030 / 450569011
 Fax: 030 / 450569912
 E-Mail: sabine.ziemer@charite.de

2. Ergänzung zum Beitrag von St. Schroeder, M. Wichers und H. Lier

Es ist den Autoren für Ihren interessanten Artikel zu danken, der ein wichtiges Thema auf den aktuellen Stand bringt. Akute bedrohliche Gerinnungsstörungen stellen, ob ihrer Seltenheit, ihrer diagnostischen Schwierigkeiten und diffizilen Therapien, gefürchtete Krankheitsbilder dar. Nicht nur die oft bestehende Gefährdung, sondern auch die hohen Kosten von Diagnostik und Therapie erfordern eine ständige Aktualisierung der erforderlichen Standards. Zusätzlich führte die rasche Wissenszunahme und die Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten zu ständigen Verbesserungen, aber auch Wandel in den diagnostischen und therapeutischen Repertoires.

Akute hämostaseologische Störungen sind interdisziplinäre Aufgaben, in denen der Anästhesist im OP-Saal und auf der ITS zumindest koordinierende Funktionen hat.

Leider vermisste ich in dem Artikel einen Hinweis auf lokale Gerinnungsstörungen, die diese Koordination häufig auf eine harte Probe stellen. Insbesondere lokale Hyperfibrinolyse gewinnen gelegentlich therapeutische Relevanz und stellen dann ein diffiziles diagnostisches und therapeutisches Problem dar.

Bei Operationen an Organen und Geweben mit hohem fibrinolytischem Potential kann es zu einer überschießenden Aktivierung der Fibrinolyse kommen. Diese Blutungen können sehr hartnäckig sein und transfusionsbedürftig werden.

Die Diagnostik der lokalen Hyperfibrinolyse ist schwierig. Das wichtigste diagnostische Kriterium ist das "Daran Denken". Laboruntersuchungen werden durch Wundsekrete verfälscht, so dass eine beweisende Laborkontrolldiagnostik für den Akutfall nicht angegeben werden kann. Den Verdacht erhärten können aber parallel gewonnene systemische und lokale Proben.

In unserer Klinik hat sich für akute Gerinnungsstörungen eine standardisierte Parameterkombination (Tab.) bewährt, die einen Kompromiss aus Ökonomie, Praktikabilität und medizinischer Notwendigkeit darstellt. Die Thrombelastographie steht uns erst seit kurzem zur Verfügung, so dass dazu eigene Erfahrungen noch fehlen. Empfehlenswert ist eine gleichzeitige Bestimmung von Hämoglobin und Hämatokrit in beiden Kompartimenten, um die Veränderungen der lokalen Probe durch Wundsekrete u.ä. abschätzen zu können.

Tabelle: Akutdiagnostik

Quick	FM
aPTT	Reptilase
Fibrinogen	D-Dimere
ATIII	Thrombozyten (TEG)

Bei hohen fibrinolytischen Aktivitäten in den lokalen Proben und im Idealfall systemischen Normalwerten gewinnt man im Konsens mit dem klinischen Bild einen entscheidungsfähigen Befund, aus dem sich therapeutische Konsequenzen ableiten lassen.

Bei therapie relevanten, akuten postoperativen Blutungen mit dringendem Verdacht auf lokale Hyperfibrinolyse sollte unbedingt eine konservative Therapie erfolgen. Eine operative Revision ist allenfalls zur gezielten Platzierung von Drainagen indiziert. Sonst besteht das Risiko, Wundflächen zu vergrößern, damit das Blutungspotential zu erhöhen, ohne eine definitive Blutstillung zu erreichen.

Eine systemische Gabe von Antifibrinolytika ist in der Regel nicht geeignet, ausreichend hohe Wirkstoffkonzentrationen am Ort der pathologischen Vorgänge zu erzielen. Empfehlenswert ist in diesen Fällen eine lokale Spülung mit Antifibrinolytika im Ebbe-Flut-Prinzip. Wir bevorzugen dafür Aprotinin in einer Dosis von 40.000 IE – 100.000 IE/h in einer zuckerfreien Vollelektrolyt-Lösung. Antifibrinolytikadosis und Spülmenge müssen individuell nach Größe der Wundhöhle und Stärke der Blutung gewählt werden.

Laborkontrollen ergeben kaum aussagefähige Befunde zur Effektivität der Therapie. Nachlassende Blutungen sind als Hinweis auf Wirksamkeit zu werten. Verlässliche Therapiekontrollen sind nur über Auslassversuche möglich und sollten nicht zu früh erfolgen. Wir erreichten Behandlungszeiten von 36 Stunden, bis die pathologische Fibrinolyseaktivierung durchbrochen war.

Sinnvoller Nebeneffekt der Spülbehandlung, besonders in Körperhöhlen, ist die Vermeidung von Tamponaden durch Koagel nach Beherrschung der Gerinnungsstörung.

Leider findet man in der Literatur nur wenig praxisrelevante Arbeiten zu lokalen Hyperfibrinolyse. Deshalb hielt ich die vorstehenden ergänzenden Bemerkungen zu der schönen Arbeit von *St. Schroeder et al.* für angebracht.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Rolf Sütterlin
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Klinikum Bautzen-Bischofswerda
Kreiskrankenhaus Bischofswerda
Kamenzer Straße 55
D-01877 Bischofswerda
Tel.: 03594 / 787221
Fax: 03594 / 787122
E-Mail: rolfSuetterlin@web.de

Erwiderung zu den Leserbriefen von Ch. von Heymann et al. und R. Sütterlin

Unser Beitrag hat ein reichhaltiges Feed-back, vor allem per E-mail, erzeugt, über das wir uns sehr freuen haben. Auch die ergänzenden Hinweise von Ch. von Heymann et al. aus der Charité sowie von R. Sütterlin aus Bischofswerda begrüßen wir sehr und möchten im Folgenden darauf näher eingehen.

(1) Zum Brief von Ch. von Heymann, S. Ziemer, O. Vagas-Hein, W.J. Kox und C. Spies:

Schwellenwerte zur Gabe von Blutprodukten

Die Berliner Autoren haben mit ihrer Aussage, es gäbe keinen absoluten Schwellenwert für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (Ek) oder Gerinnungsfaktoren, zweifellos recht. Einzelne Kasuistiken zeigen, dass auch niedrige Hämoglobin (Hb-)Werte von beispielsweise 2,7 g/dl überlebt werden können [1] und ein Hb von $4,8 \pm 0,2$ g/dl bei Aufrechterhalten eines ausreichenden zentralvenösen und pulmonalarteriellen Drucks zur Oxygenierung ausreichen kann [2]. Allerdings beschreiben Carson und Mitarbeiter bei einem postoperativen Hb kleiner gleich 8 g/dl einen Anstieg des Risikos zu versterben um jeweils den Faktor 2,5 pro erniedrigtem g/dl Hb [3]. Sicherlich besteht Konsens darüber, dass bei einem begrenzten Blutverlust von weniger als 60% des Blutvolumens im Allgemeinen außer Eks und Plasmaersatzlösungen keine Gabe weiterer Blutprodukte erforderlich ist. Geht der Blutverlust über diese Grenze hinaus oder ist aufgrund der klinischen Situation ein weiterer starker Blutverlust zu erwarten, dann sollten im Rahmen eines Stufenkonzeptes außer den Sauerstoffträgern rechtzeitig auch die Komponenten des Gerinnungssystems (Plasma, Thrombozyten, in schweren Fällen auch Faktorenkonzentrate) ersetzt bzw. substituiert werden.

Verbrauchskoagulopathie

Die Heparinabgabe bei Verbrauchskoagulopathie sehen wir stadienabhängig unterschiedlich (vgl. Tab. 4 in unserem o.a. Artikel): Zu Beginn ist Heparin indiziert, im Stadium II vielleicht und im Stadium III eindeutig nicht, so dass wir hier keine deutliche Diskrepanz zur Berliner Gruppe erkennen können.

ATIII in der Sepsis

Die Kybersept-Studie [4] hat für Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock tatsächlich keine Verbesserung der Mortalität nach 28 bzw. 56 und 90 Tagen durch Hochdosistherapie mit ATIII (30.000 IE über 4 Tage) aufzeigen können. Eine Subgruppenanalyse ergab allerdings, dass Patienten, die nicht gleichzeitig Heparin erhielten, offensichtlich von der ATIII-Gabe profitierten, da sie eine geringere Mortalität aufwiesen. Das Ausmaß des ATIII-Abfalls bei septischen Patienten hat sich als prognostisch bedeutsam erwiesen [5, 6] und mehrere Studien zeigten eine Verkürzung der Dauer einer Verbrauchskoagulopathie durch ATIII-Substitution [7]. Zusammenfassend fol-

gern wir, dass weitere Studien notwendig sind, um die Mechanismen der ATIII-Wirkung genauer zu verstehen und um die Patientenpopulationen zu identifizieren, die besonders von einer ATIII-Substitution profitieren könnten [8].

Therapie bei primärer Hyperfibrinolyse

Wir stimmen den Berliner Kollegen zu, dass bei Blutungen im Rahmen einer primären Hyperfibrinolyse durch Freisetzung von Plasminogenaktivatoren (tPA) aus Lunge, Prostata, Uterus, Leber oder Pankreas bei Operationen an diesen Organen primär eine antifibrinolytische Therapie mit Aprotinin, Tranexamsäure o.ä. zur Blockierung der Fibrinolyse sinnvoll ist. Häufig kommen hyperfibrinolytische Blutungen unter dieser Therapie zum Stillstand. Andererseits wird eine notwendige Fibrinogen-Gabe oft übersehen, weil z. B. der Quickwert erst bei extrem niedrigen Fibrinogen-Spiegeln deutlich pathologisch wird. Blutet deswegen ein Patient mit Hyperfibrinolyse nach Aprotinigungabe weiter, ist eine Fibrinogensubstitution bei Werten < 100 mg/dl angezeigt [9].

Lebererkrankungen

In unserer Arbeit haben wir auf die Komplexität der Gerinnungsstörungen bei Lebererkrankungen hingewiesen und dabei auch die Fibrinolysestörung erwähnt, was von den Berliner Kollegen nochmals hervorgehoben wurde. Zur Prophylaxe oder bei leichten Blutungen haben Antifibrinolytika hier möglicherweise einen Stellenwert.

In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Aprotinin bei orthotoper Lebertransplantation (OLTx) einen reduzierten EK-Bedarf bewirken kann [10]. Im Gegensatz zu diesen Publikationen sind vor allem bei OLTx-Patienten aber auch immer wieder Hinweise auf thrombembolische, teilweise letale Komplikationen durch Aprotinin veröffentlicht worden [11, 12, 13]. Deshalb ist Aprotinin kein unumstrittenes Standardtherapeutikum bei OLTx.

Therapie mit gerinnungsaktiven Substanzen und Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II)

Bei schweren Blutungen stellt gefrorenes Frischplasma ein unverzichtbares "Universaltherapeutikum" dar. Liegen aber genauere Gerinnungswerte vor, und ist ein isolierter Faktorenmangel nachgewiesen, sollte sofort eine gezielte Therapie eingeleitet werden, um den weiteren Blutverlust zu minimieren. Die oft notwendige "blinde" Therapie ist im Wesentlichen durch den Zeitabstand zwischen Blutabnahme, Therapiebeginn und Vorliegen der Laborwerte begründet. Hier könnte möglicherweise eine moderne Bed-Side-Diagnostik wie das ROTEM-System zur Lösung des Problems beitragen. Die ROTEM- (früher: ROTEG)-Analyse ist eine Mehrkanal-Thrombelastographie, mit

der innerhalb von wenigen Minuten Hyperfibrinolyse von Hypokoagulopathien und Umsatzstörungen differenziert sowie Fibrinogen- und Faktor XIII-Mängel erkannt werden können. Durch den Einsatz solcher Geräte kann möglicherweise perioperativ viel schneller eine gezieltere Therapie erfolgen [14].

Bei der Therapie mit Gerinnungspräparaten sollte grundsätzlich auch auf Additiva, wie zum Beispiel Heparin, geachtet werden. Dabei können heparinhaltige Gerinnungspräparate bei Patienten mit einer HIT II zu einer massiven Verschlechterung der Gerinnungssituation beitragen. Die ausgeprägte Thrombolyseempfindlichkeit bei HIT II wird von den Berliner Kollegen zu Recht betont. Trotz rasch eingeleiteter Diagnostik und Umsetzung auf Danaparoid (Orgaran,) oder Lepirudin (Refludan,) sind letale Verläufe nicht immer zu verhindern [15]. Um so mehr ist, wie von den Berliner Kollegen richtig erwähnt, auf den Verzicht von Heparin-beschichteten Kathetern und den Einsatz von zugelassenen Gerinnungsfaktorenpräparaten zu achten.

Prothrombin-Komplex (PPSB)

Als thrombogene Trigger bei PPSB-Gabe wurden lange Faktor VIIa, Faktor IXa, Phospholipide und Zymogene diskutiert. Nach neuesten Untersuchungen ist aber eine zu hohe Konzentration von Prothrombin (Faktor II) im PPSB für das thrombogene Risiko verantwortlich: Ein 2-3-facher Überschuss von Faktor II führt zu dramatisch verstärkter Thrombin-Bildung; dieser kann aber mit einer ATIII-Substitution entgegengesteuert werden [16]. Dadurch wird unsere Aussage, Prothrombinkomplex-Präparate sollten nur nach Anhebung des ATIII-Spiegels in den Referenzbereich angewandt werden, unterstrichen.

Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa)

Wie von den Kollegen der Charité betont wurde, ist rFVIIa zur Zeit nur für die Therapie von Blutungen bei (Hemmkörper-)Hämophilie zugelassen. Mittlerweile liegen allerdings über 1.000 Kasuistiken zum Einsatz von rFVIIa bei lebensbedrohlichen Blutungen außerhalb der zugelassenen Indikation vor [17]. Unsere Dosierungsempfehlung eines Bolus von 90 µg/kgKG entspricht der von *Klamroth*, die anlässlich des 4. Frankfurter NovoSeven®-Workshops im Oktober 2002 getroffen wurde [17]. Zurzeit laufen nach unserem Wissen 11 multinationale Phase-II-Studien mit über 1.500 Patienten zu Sicherheit und Effektivität des Medikaments [18]. Die Mehrzahl dieser Studien betreffen die Gabe von rFVIIa bei lebensbedrohlicher Blutung verschiedenster Genese. Die Auswertung dieser Daten wird hoffentlich genauere Aussagen bezüglich Dosierung und Therapie bei bestimmten Patientengruppen ermöglichen. Dennoch geben wir den Berliner Kollegen Recht, solange noch keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vorliegen, kann keine abschließende Risikoabschätzung zum thrombogenen Potential von rFVIIa vorgenommen werden [19].

(2) Zum Brief von R. Sütterlin:

Wir haben uns sehr über die praktischen Hinweise des Kollegen *Sütterlin* gefreut. Es gibt in der Tat keine Literaturhinweise über lokale Hyperfibrinolyse und deren Therapie. Systemisch ist diese Art der Hyperfibrinolyse mit den üblichen Labormethoden oft nicht nachweisbar. Eine lokale Spülung mit Antifibrinolytika ist uns nur aus der Urologie bei Blasenblutungen geläufig. Es ist bekannt, dass zum Beispiel bestimmte Harnblasentumore hohe Konzentrationen von Plasminogenaktivatoren bilden können. Hier könnte durch Spülung mit einem Antifibrinolytikum eine Blockierung der lokalen Fibrinolyse erreicht werden. In diesem Zusammenhang möchten wir noch darauf hinweisen, dass Antifibrinolytika bei Blutungen aus der Niere und den oberen Harnwegen wegen der Gefahr des Verschlusses durch ein Gerinnsel in systemischer Gabe kontraindiziert sind.

Literatur

1. Ferzli G, Hurwitz J, Fiorillo M, Hayek N, Dysarz F, Kiel T. Laparoscopic splenectomy in a Jehovah's Witness with profound anemia. *Surg Endosc* 1997;11:850-851.
2. Lieberman J, Weiskopf R, Kelley S, Feiner J, Noorani M, Leung J et al. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂ x kg(-1) x min(-1). *Anesthesiology* 2000;92:407-413.
3. Carson J, Noveck H, Berlin J, Gould S. Mortality and Morbidity in Patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusions. *Transfusion* 2002;42:812-818.
4. Warren B, Eid A, Singer P, Pillay S, Carl P, Novak I et al. KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-1878.
5. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A et al. 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.
6. Mesters R, Mannucci P, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* 1996;88:881-886.
7. Fourrier F, Chopin C, Huart J, Runge , Caron C, Goudemand J. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993;104:882-888.
8. Ostermann H. Antithrombin III in Sepsis. New evidences and open questions. *Minerva Anesthesiol* 2002;68:445-448.
9. Ostermann H. Begleitmaßnahmen bei Massivtransfusionen. *GerinnungsForum Aventis Behring* 2002;1:7
10. Porte R, Molenaar I, Begliomini B, Groenland T, Januszkiewicz A, Lindgren L et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double-blind study. *EMSALT Study Group. Lancet* 2000;355:1303-1309.
11. Fitzsimons M, Peterfreund R, Raines D. Aprotinin Administration and Pulmonary Thromboembolism During Orthotopic Liver Transplantation: Report of Two Cases. *Anesth Analg* 2001;92:1418-1421.
12. O'Connor C, Roozeboom D, Brown C, Tuman K. Pulmonary thromboembolism during liver transplanta-

- tion: possible association with antifibrinolytic drugs and novel treatment options. *Anesth Analg* 2000;91:296-299.
13. Sopher M, Braunfeld M, Shackleton C, Busuttill R, Sangwan S, Csete M. Fatal pulmonary embolism during liver transplantation. *Anesthesiology* 1997;87:429-432.
 14. Di Benedetto P, Baciarello M, Cabetti L, Martucci M, Chiaschi A, Bertini L. Thrombelastography. Present and future perspectives in clinical practice. *Minerva Anesthesiol* 2003;69:501-515.
 15. Ostermann H. Heparininduzierte Thrombozytopenie. *GerinnungsForum Aventis Behring* 2003;2:1-3.
 16. König H, Hanker-Dusel C, Eich S, Grundmann C, Seitz R. The thrombogenic agent in prothrombin complex concentrates (PCC): Identification of elevated levels of prothrombin as the major cause. *Thromb Haemost* 2003;90 (Supp 1):S1648
 17. Arnheim K. Neue Therapieoptionen mit rekombinantem Faktor VIIa - 4. Frankfurter NovoSeven-Workshop. *Anaesthesist* 2003;52:S1-S6.
 18. Dejgaard A. Update on Novo Nordisk's clinical trial programme on NovoSeven. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14 (Supp 1):S39-S41.
 19. Heuer L., Blumenberg D. Rekombinanter Faktor VIIa (NovoSeven). *Anaesthesist* 2002;51:388-399.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. *Stefan Schroeder*
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
Spezielle Intensivmedizin
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn
Tel: 0228 / 287-4114
Fax: 0228 / 287-4125
E-Mail: stefan.schroeder@ukb.uni-bonn.de

Buch- und Multimedia-Besprechungen / Book and multimedia reviews

Regionalblockaden und Infiltrationstherapie

Lehrbuch und Atlas

Danilo Janovic

3. Auflage, Okt. 2003, ABW Wissenschaftsgesellschaft Berlin, 138,- €, ISBN 3-936072-16-7

"Der Jankovic" liegt mittlerweile in einer 3., vollständig überarbeiteten und ergänzten Auflage vor. Dieses Buch, dessen 2. Auflage auch ins Englische, Italienische und Spanische übersetzt wurde, ist ein Klassiker, der dem an Regionalblockaden interessierten Arzt in didaktisch glänzender Weise das Rüstzeug für seine tägliche Arbeit liefert. Der Fokus des Buches liegt auf diagnostischen und therapeutischen Verfahren der Schmerztherapie. Aber auch dem Anästhesisten, der Verfahren der Regionalanästhesie durchführt, ist das Buch ein unverzichtbarer Helfer. Alle Verfahren werden nach einer Darstellung ihrer Vor- und Nachteile systematisch über Anatomie, Indikationen, Kontraindikationen und ihre Durchführung einschließlich der methodischen Alternativen, der erforderlichen Materialien und Medikamente bis

hin zu möglichen Komplikationen in einer klaren Sprache abgehandelt. Der Text ist mit brillanten Abbildungen ergänzt, die es auch dem Ungeübten erlauben, sich an neue Verfahren heranzutasten. Die 3. Auflage ist durch weitere Kapitel ergänzt, z.B. die Regionalanästhesie in der Augenheilkunde, die intravenöse Regionalanästhesie und die Klinik und Behandlung myofaszialer Schmerzsyndrome. Erstmals haben an dieser Auflage auch weitere, sehr renommierte Autoren mitgewirkt. Das vorliegende Buch eignet sich hervorragend als Nachschlagewerk für die tägliche Arbeit und als Lehrbuch für Studenten und junge Ärzte. Der Preis des Buches, 138 Euro, erscheint angemessen.

Prof. Dr. *K. Taeger*, Regensburg

Personalia

Dr. med. habil. *Mathias Benson*, Abteilung Anästhesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie am Universitätsklinikum Giessen, wurde nach seiner Antrittsvorlesung im Habilitationsschwerpunkt Anästhesiologie und Intensivmedizin am 22.01.2004 die akademische Bezeichnung "Privatdozent" verliehen.

Herr Dr. med. *Marc-Alexander Burmeister* (35), seit 01.07.03 Leiter Medical Department, B. Braun

Melsungen AG, habilitierte sich am 04.12.03 für das Fach Anästhesiologie an der Universität Hamburg und wurde mit Wirkung vom 04.02.04 zum Privatdozenten ernannt. Das Thema der Habilitationsschrift lautete: "Auswirkungen der prophylaktischen oder therapeutischen Gabe der zellfreien Hämoglobininlösung HBOC-200 auf die Ausprägung myokardialer Ischämie- und Reperfusionsschäden nach akuter Koronararterienligatur im Kleintiermodell".