



## Hämotherapie der Blutgerinnung

### Haemotherapy and haemostasis

G. Wittmann · M. Spannagl

#### Zusammenfassung

Häufig ist das eigentliche Ziel bei der Anwendung von zellulären und plasmatischen Blutprodukten die kurzfristig einsetzende Beeinflussung der Blutgerinnung. Am besten erfolgen diese Therapien orientiert am Pathomechanismus und der akuten klinischen Symptomatik. Hilfreich ist hier eine genaue Kenntnis von Morbidität und Medikation des Patienten sowie, wenn verfügbar, eine patientennahe Hämostasediagnostik (Globalteste und POCT). Die Unterstützung der zentralen Schrittmacherreaktion der Generierung von Thrombin durch Aktivierung des Gerinnungssystems mit Prokoagulatoren ist dabei zu unterscheiden von der Verbreichung eines ausreichenden Substratvorrats für die Bildung der Gerinnung (Fibrinogen, Blutzellen) und der Hemmung der Fibrinolyse. Im Gegensatz zu der im klinischen Alltag oft zu erlebenden vermeintlichen Hilflosigkeit, steht mit den unterschiedlich aufbereiteten zellulären und plasmatischen Blutprodukten sowie einigen gezielt im Hämostasesystem wirksamen Medikamenten eine ganze Reihe von Werkzeugen zum Management akuter Blutungskomplikationen zur Verfügung. Klare Vorstellungen zum jeweiligen Pathomechanismus sowie genaue Kenntnisse zu Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Kosten der verfügbaren Blutprodukte und Medikamente sind Voraussetzung für deren zielgerichteten und nutzbringenden Einsatz. Experimentelle und klinische Daten haben in den

letzten Jahren viele neue Erkenntnisse zu diesen Fragen geliefert. In der klinischen Forschung konnte jedoch die über Jahrzehnte entstandene Lücke zur Untersuchung der Hämatherapeutika in kontrollierten prospektiven klinischen Studien nur teilweise gefüllt werden.

#### Summary

The central intention for the administration of cellular and plasmatic blood products is often the short time available manipulation of the haemostatic system. These therapies should be in line with the pathophysiological mechanisms and the clinical picture. Helpful is information about the medical history, medication and if possible near-patient diagnostic methods of coagulation parameters. Pivotal points are pacemaker reactions like the generation of thrombin by procoagulatoric substances, the supplementation of stock substrates like fibrinogen and platelets, and the inhibition of fibrinolysis. In contrary to the common proposed therapeutic nihilism, we have now a broad repertory of cellular and plasmatic blood products and potent haemostatic active drugs for the management of haemostasis. Requirements for successful therapy are knowledge and skills in the pathological mechanisms, effects, side effects and costs. New data and answers arised from controlled prospective clinical trials are available for many problems in haemostasis management, but still most of the therapeutic recommendations are based on personal experience.

Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie der Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München

#### Schlüsselwörter

Hämostase-Management – Blutprodukte – Therapie

#### Keywords

Haemostasis Management – Blood Products – Therapy

## Definition Hämotherapie

Das Wort Hämotherapie wird oft verwendet, um eine rationale Anwendung von Blutprodukten anzudeuten [1,2]. Üblicherweise wird unter Bluttransfusion meist nur die Gabe von roten Blutzellen als Sauerstoffträger verstanden. Bei kombiniertem Einsatz aller zellulären und plasmatischen Blutprodukte rückt das Hämostasemanagement in den Vordergrund, also die zielgerichtete ursachen- und symptomorientierte Beeinflussung der Blutgerinnung [3,4,5]. Thrombozytenkonzentrate, Gerinnungsfaktoren und Gerinnungsinhibitoren sind dabei die wesentlichen Bausteine der Hämostasetherapie.

Vollblut und besser noch sogenanntes Warmblut (Alter <24h) war vor Jahrzehnten ein erwünschtes Hilfsmittel zum perioperativen Blutungsmanagement und wird zur Akutversorgung in Notstands- und Krisengebieten immer wieder neu kontrovers diskutiert [6]. Jedoch ist die Herstellung der einzelnen Komponenten und deren selektive Verabreichung Grundlage jedweder moderner Hämotherapie. Damit wird inzwischen ein hohes Ausmaß an Stabilität, Wirksamkeit und Sicherheit der Blutpräparate erreicht. Die genaue Kenntnis der verschiedenen Präparationen und deren Indikation und Differentialindikation ist die Grundvoraussetzung für eine kalkulierte Hämotherapie. Zusätzlich zu den bekannten Standardindikationen ist auf spezielle, meist übersehene therapeutische Möglichkeiten zu achten, auf die hier näher eingegangen werden soll.

## Notwendige Diagnostik

Für die Beurteilung des Hämostasesystems in Akutsituationen ist neben den globalen und breit verfügbaren Testen (Quick, aPTT, Fibrinogen, Thrombozytentzahl, Hämoglobin, Blutgase und Säure-Basis-Status), der Einsatz patientennaher Hämostasediagnostik (z.B. Thrombelastographie) zu empfehlen [4]. Wichtig und vordringlich ist jedoch das Wissen um die Anamnese und Morbidität des Patienten sowie die Beobachtung des klinischen Zustandes und des Verlaufs. Eine diffuse Blutungsneigung

ist allein durch die Beobachtung des Operationsgebietes und durch den Erfolg lokaler und chirurgischer Blutungsstillung schneller zu beurteilen als durch Laborteste.

## Anwendung von Plasmaprodukten

### Plasma GFP / FFP

Der früher gehandhabte unkritische und teilweise prophylaktische Einsatz von GFP/FFP als scheinbar ideales Mittel zu gleichzeitigem Volumenersatz und Korrektur von Hämostasestörungen durch ausgewogene Zufuhr aller Komponenten des plasmatischen Hämostasesystems oder gar die prophylaktische Transfusion zu weniger GFP/FFP-Einheiten ist abzulehnen. Über die klar definierten Einsatzgebiete der nachgewiesenen Verlust- und Verdünnungskoagulopathie, schwerer Hepatopathie, DIC, TTP, HUS und hereditären Mangels an anderweitig nicht substituierbaren Faktoren hinaus kann jedoch der gezielte Einsatz von GFP/FFP in ausreichender Dosierung von 20ml pro kg KG mit 30-50ml pro Minute frühzeitig bei akutem oder andauerndem Blutverlust im Rahmen von festen Substitutionsschemata empfohlen werden. Ziel ist dabei die Behandlung und Verhütung von mikrovaskulären Blutungen [1,3,4,5]. Das Hauptproblem in der Praxis bei der Substitution mit Plasma in solchen Situationen ist das Auftauen ausreichender Mengen GFP/FFP in kurzer Zeit (8-10 Einheiten GFP à 200ml). Entsprechend dimensionierte und leistungsfähige Aufaugeräte müssen dazu bereitgehalten werden. Die verfügbaren Standardpräparate zeigt Tabelle 1.

### Faktorenkonzentrate

Präparate aus humanen Plasmapools, bei denen ein einziger Gerinnungsfaktor gereinigt und konzentriert vorliegt, werden von Präparaten mit gemischem Inhalt (z.B. PPSB-Konzentrat) unterschieden. Systemisch prokoagulatorisch wirksam sind neben Plasma, Prothrombinkomplex-Konzentrate(PPSB, FEIBA), aktivierte Faktor-VII-Konzentrate, Fibrinogen-Konzentrate, Faktor-XIII-Konzentrate für die allgemeinere Anwendung und FVIII-

Konzentrate, Faktor-IX-Konzentrate, von-Willebrand-Faktor enthaltende Konzentrate für die spezifische Substitution bei angeborem oder erworbenem Faktorenmangel verfügbar. Hauptvertreter der antikoagulatorisch wirksamen Präparate ist das Antithrombin-Konzentrat. Zusätzlich stehen seit wenigen Jahren rekombinante Produkte zur Verfügung. So besteht seit Jahren gute Erfahrung mit

**Tabelle 1**

Gefrorenes Frischplasma (Fresh-frozen Plasma)
Standard in Deutschland
• GFP therapeutisches Einzelpender-plasma quarantänegelagert, nicht pathogenaktiviert, zellarm
• LHP lyophilisiertes Humanplasma aus GFP, zellfrei
• SDP zur Virusaktivierung behandeltes Solvent-detergent-Plasma zellfrei
Quelle Vollblutspende oder Apherese
GFP 1E/ml (0,7-1,3) jedweden Gerinnungsfaktors, LHP und SDP ca. 10 % weniger
GFP/SDP Lagerung bei -30/+/-3°C, LHP 2-25 °C nach Packungsbeilage
Verwendbarkeit je nach Hersteller 2-3a
Gabe über Standardtransfusionssystem (Porengröße 170–230 µm) nach Auftauen bzw. Rekonstitution
1 ml Plasma/kg Körpergewicht erhöht die Spiegel der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren um 1 IE/dl oder 1 %
Spezielle Indikationen bei Störungen der Hämostase
Verlust- und Verdünnungskoagulopathie, Massivtransfusion Quick <50 % Fbg <1g/l Substitution mit 15–20 ml/kg Körpergewicht
Patienten mit Hepatopathie und Gerinnungsstörungen mit Quickwerten < 50 % und schweren Blutungen mit 20 ml/kg Körpergewicht
DIC aber nur bei schweren Blutungen und gleichzeitiger schwerer Koagulopathie mit 20 ml/kg Körpergewicht
TTP, HUS, Mikroangiopathische Hämatolytische Anämie bei <100.000 Plt/µl Plasmaaustausch mit 40–60 ml Plasma/kg Körpergewicht
Hereditärer Mangel vWF:CP; ADAMTS13 mit 10 ml/kg Körpergewicht alle 1-3w
Hereditärer Faktor-V-Mangel und hereditärer Faktor-XI-Mangel bei Eingriffen und Blutungen mit 20 ml/kg Körpergewicht

**Tabelle 2**

<b>Erythrozytenkonzentrat</b>
Standard in Deutschland Leukozytendepletiertes Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung
Quelle Vollblutspende oder Apherese
Leukozyten depletiert ( $<1 \times 10^6$ Leukozyten / Einheit)
Additivlösung zur Plasmareduktion
$\geq 40-60$ g Hb Hkt 50-70 %
Erythrozyten aller Altersstufen durchschnittliches Überleben 58d
Bei Transfusion erwarteter Anstieg 1-1,5g/dl Hb oder 3-4 % Hkt
Lagerung bei 4/-2 °C in speziellen Kühlschränken
Transport 1-10 °C
Verwendbarkeit je nach Hersteller und Additivlösung 28-49d meist 35-42d
Gabe über Standardtransfusionssystem (Porengröße 170–230 µm)
Keine speziellen Filter mehr notwendig
<b>Spezielle Indikationen bei Störungen der Hämostase</b>
Aufgrund der günstigen Effekte höherer Hämatokritwerte auf die primäre Hämostase sind bei massiver, nicht gestillter Blutung (z.B. Massiv- und Notfalltransfusion) Hämoglobinkonzentrationen im Bereich von bis zu 10 g/dl anzustreben
Bei Massivtransfusionen mit drohender Citratüberdosierung Calcium-Glukonat i.v.

der Anwendung von rekombinantem Faktor-VIII-Präparaten. Diese sind inzwischen sogar als modifizierte Variante des Wildtyps (genetic engineering) zugelassen. Ein typisches Produkt dieser neuen Entwicklungen ist rekombinant hergestellter Faktor VIII ohne B-Domäne. Damit kann die Substitution von Hämophilie-Patienten vergleichbar zu Plasmaprodukten oder rekombinantem Wildtyp-Faktor VIII effektiv durchgeführt werden. Im Hinblick auf den Eintrag infektiöser Bestandteile besteht trotz der Fortschritte bei der Virusinaktivierung theoretisch ein signifikanter Sicherheitsvorteil im Vergleich zu der Verwendung humaner Plasmapools als Ausgangsmaterial. Aktuelle Entwicklungen zielen vor allem auf Veränderungen der Moleküle, um die Halbwertszeiten zu verlängern,

aber auch deren Antigenität und damit die Immunisierungswahrscheinlichkeit zu reduzieren. Der hohe Aufwand der Herstellung und die damit verbunden hohen Behandlungskosten führen aber auch dazu, dass weltweit ein beträchtlicher Teil der Hämophilie-Patienten ohne oder ohne ausreichende Substitution bleibt. Die großen Fortschritte in der Behandlung der Hämophilie haben auch die Herstellung anderer Hochkonzentrate nach sich gezogen (z.B. Fibrinogen, FXIII, PPSB, Gerinnungsinhibitoren), deren Einsatz in akuten Blutungssituationen eine gezielte Behandlung erworbener Faktorenmängel

ohne Volumen- und Fremdeiweiß-Belastung erlaubt [7,8,9].

### Zelluläre Blutprodukte

Blutzellen zur Transfusion werden heute in der Regel als Erythrozyten- und Thrombozyten-I-Konzentrate bereitgestellt. Nur bei ganz wenigen, seltenen Indikationen oder zu Forschungszwecken im Rahmen von Studien kommen Granulozyten-Konzentrate zum Einsatz. Durch die Richtlinien zur Herstellung von Blut und Blutprodukten sind die Spezifikationen genau festgelegt [2]. Ein spezieller Aspekt ist der Beitrag der Erythrozyten und des Hämatokrits zur Hämostase. Für die

**Tabelle 3**

<b>Thrombozytenkonzentrat</b>
Standard in Deutschland Leukozytendepletiertes Apherese-Thrombozytenkonzentrat +/- Additivlösung Leukozytendepletiertes Pool-Thrombozytenkonzentrat +/- Additivlösung
Quelle Vollblutspende (Pool-TK) oder Apherese (Apherese-TK)
Leukozyten depletiert ( $<1 \times 10^6$ Leukozyten / Einheit)
Erythrozyten arm ( $<3 \times 10^9$ Erythrozyten / Einheit)
Additivlösung zur Plasmareduktion
$\geq 2 \times 10^{11}$ Thrombozyten / Einheit
Thrombozyten aller Alterstufen durchschnittliches Überleben max. 7-10 d meist 3-4 d
Bei Transfusion erwarteter Anstieg $>15.000$ Plt/µl pro Konzentrat
Lagerung bei 22/-2 °C in speziellen Klimageräten unter ständiger Agitation
Verwendbarkeit je nach Hersteller und Additivlösung 4 d nach Entnahme
Gabe über Standardtransfusionssystem (Porengröße 170–230 µm)
Keine speziellen Filter mehr notwendig
<b>Spezielle Indikationen bei Störungen der Hämostase</b>
Chronische Thrombozytopenie $\leq 5.000-10.000$ Plt/µl
Erhöhter Thrombozytenumsatz Immunthrombozytopenie ITP nur bei akuter Blutung HUS, TTP, DIC, Sepsis nur bei akuter Blutung und Ausschöpfung anderer Maßnahmen
Acute Thrombozytenbildungsstörung durch Chemotherapie Ohne zusätzliches Blutungsrisiko $\leq 10.000$ Plt/µl Mit zusätzlichem Blutungsrisiko $\leq 20.000$ Plt/µl
Thrombozytopenie bei invasiven Eingriffen Ohne zusätzliches Blutungsrisiko $\leq 20.000-50.000$ Plt/µl je nach Eingriff Mit zusätzlichem Blutungsrisiko $\leq 50.000-100.000$ Plt/µl je nach Eingriff Lumbalpunktion möglich ab 20.000 ideal ab 50.000 Plt/µl Spinalanästhesie Ziel $\geq 50.000$ PIT/µl Epiduralanästhesie Ziel $\geq 50.000$ PIT/µl
Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen und invasiver Eingriff / Blutung Substitution mit 2-3 Einheiten TK (4-6x10 <sup>11</sup> Thrombozyten)
Erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen, Urämie, Medikamente, speziell ASS / Clopidogrel / Prasugrel, und invasiver Eingriff / Blutung mit Notwendigkeit der Substitution Substitution mit 2-3 Einheiten TK (4-6x10 <sup>11</sup> Thrombozyten) Wechselwirkung zwischen substituiertem TK mit medikamentöser Thrombozytenhemmung

Relevanz von Erythrozytensubstitution und gezielter Hämatokritanhebung im Rahmen des Hämostasemanagements besteht kein Konsens [10,11]. Es gibt jedoch immer mehr Ergebnisse, die eine prokoagulatorische Rolle des normalen bzw. erhöhten Hämatokrits über dessen rheologische Wirkung erklären. Auch die Freisetzung von prokoagulatorischer Mediatoren (z.B. ADP) aus den Erythrozyten wird diskutiert. Grundlage

ist der Fahraeus-Lindqvist-Effekt [12]. In kleineren Blutgefäßen kommt es zu einer Zonenbildung: Die Erythrozyten bewegen sich in der Mitte des Blutstroms (Axialmigration), in der an Erythrozytenarmen, aber an Plasma- und Thrombozyten-reichen Gleitschicht der Randzone finden die eigentlichen Prozesse der Hämostase am Endothel des Blutgefäßes statt. Mit steigendem Hämatokrit wird diese Randzone schmäler und mit

Thrombozyten aufgesättigt, so dass hier die Hämostase effektiver ablaufen kann. Vor diesem Hintergrund ist es in klinisch schwierigen Situationen ratsam, bei komplexen Störungen der Hämostase den Hämatokrit nicht zu sehr abfallen zu lassen und damit die Erythrozytensubstitution früher zu beginnen (akzeptabler Ziel-Hb-Wert - etwa 8,5-9 g/dl).

Die verfügbaren Standardpräparate und Indikationen im Bereich des Hämostasemanagements zeigen Tabelle 2 und Tabelle 3 [1,13,14,15].

Im Gegensatz zu den industriell hergestellten Plasmafaktorenkonzentraten, bei denen in den letzten Jahren durch viele Maßnahmen ein extrem hohes Sicherheitsniveau bezüglich der Übertragung von Infektionen bestanden hat, ist bei der Gabe von zellulären Produkten immer noch deren Nebenwirkungsspektrum zu beachten (Tab. 4) und daher die Indikation zur Anwendung allein aus diesem Grund schon streng zu stellen [1,2,5].

## Dokumentationspflichten

Die Anwendung sämtlicher Hämotherapeutika humanen und gentechnischen Ursprungs muss von der Aufklärung über die Indikation bis hin zur Dokumentation von Wirkungen und Nebenwirkungen lückenlos und vollständig geschehen [1, 2]. Einen Überblick gibt Tabelle 5.

## Spezielle therapeutische Ansatzpunkte

Neben den Blutprodukten stehen Medikamente zur gezielten Intervention im Hämostasesystem zur Verfügung. Mit der hochdosierten intravenösen Anwendung des Vasopressinanalogs DDAVP werden die körpereigenen Speicher für FVIII und vWF entleert, Tranexamsäure hemmt die Fibrinolyse. Die therapeutischen Maßnahmen sollten möglichst zielgerichtet erfolgen. Der Einsatz der prokoagulatorischen Faktoren ermöglicht die Thrombinbildung, wogegen Thromben nur aus Fibrin und eingelagerten Zellen gebildet werden. Am Pathomechanismus orientierte Vorschläge zeigt die Tabelle 6.

Die Rolle der allgemeinen Maßnahmen wie Erwärmung und Warmhalten des

**Tabelle 4**

Unerwünschte Ereignisse, Reaktionen, Nebenwirkungen
<b>1) Nebenwirkungen bei Gabe von EK, TK, GFP/FFP</b>
Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp AHTR meist bei Blutgruppenverwechslung Häufigkeit 1:10.000-100.000, mit tödlichem Ausgang: 1:500.000-1.000.000
Hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ DHTR nach EK-Gabe Häufigkeit 1:10.000-100.000, mit tödlichem Ausgang: 1: 1.000.000
Febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion FNHTR Meist antileukozytäre Antikörper des Empfängers gegen Spenderzellen (TK, EK) oder Freisetzung von Zytokinen während Herstellung und Lagerung Häufigkeit 1:100-1.000
Allergische Transfusionsreaktionen (Urtikaria, anaphylaktischer Schock) Meist IgE-Antikörper des Empfängers gegen Plasmaproteine des Spenders besonders schwer bei Anti-IgA und selektivem IgA-Mangel Häufigkeit 1:200 mit schwerem Verlauf 1:10.000
Posttransfusionelle Purpura PTP (Einzelfälle) ca. 1w nach Transfusion schwere Thrombozytopenie (Innocent-bystander-Reaktion) durch Thrombozyten-spezifische Allo-antikörper des Empfängers
Transfusions-assoziierte Graft-versus-Host-Disease taGvHD (Einzelfälle) Schwere meist tödliche GvHD durch immunkompetente Lymphozyten des Spenders 4-30d nach Transfusion beim meist immunsupprimierten Empfänger
Transfusions-assoziierte akute Lungenisuffizienz TRALI Dyspnoe, Lungenödem, Lungenversagen während oder bis 6 Stunden nach Transfusion Leukozytärer Antikörper meist im Spenderplasma (GFP, TK, EK) Häufigkeit 1:10.000-100.000 für GFP, TK, <1:1.000.000 für EK
Transfusions-assoziierte zirkulatorische Überladung TACO Häufig vorkommende Volumenüberladung (ca. 8 %) bei zu hoher Transfusionsgeschwindigkeit und/oder Transfusionsvolumen
Transfusions-assoziierte Hämosiderose (1 EK = 250mg Eisen) Organschäden bei Transfusion von mehr als 50-100 EK ohne Blutverlust
<b>2) Infektionsübertragungen von EK, TK, GFP/FFP</b>
Bakterielle Kontamination Septische Reaktion bis Schock während und nach der Transfusion Häufigkeit 1:10.000-1.000.000
Transfusions-assoziierte Virusinfektionen HIV: <1:1.000.000-10.000.000 HBV: 1:500.000-1.000.000 HCV: <1:1.000.000-10.000.000
Transfusions-assoziierte CMV-Infektionen leukozytäre Kontamination) nach Einführung der generellen Leukozytendepletion nur noch Einzelfälle
Transfusions-assoziierte Parasitenosen Einzelfälle durch Parasitämie des Spenders (Plasmodien, Trypanosomen, Babesien, Leishmanien, Mikrofilarien, Toxoplasma u. a.)
Variante der Creutzfeldt-Jacob-Krankheit (vCJK / „BSE“) Einzelfälle in Großbritannien durch Prionenübertragung

**Tabelle 5**

<b>Dokumentationspflichten nach § 14 TFG und Hämotherapierichtlinien</b>	
Aufklärung des Patienten über die Transfusion und die Einwilligungserklärung ggf. nachträglich	
Ergebnis der Blutgruppenbestimmung und des Antikörpersuchtests (EK, TK, Plasma)	
Anforderungsformular / Rezept	
Indikation falls nicht aus Diagnose und Verlaufsdokumentation ersichtlich oder von den Querschnitts-Leitlinien abweichend	
EK/TK die Produktbezeichnung, Präparate-Nummer, den Hersteller (pharmazeutischen Unternehmen), Blutgruppe des Präparats, bei EK zusätzlich Ergebnis der Kreuzprobe und des ABO-Identitätstests (Bedside-Test)	
Plasma die Produktbezeichnung, Präparate-Nummer, den Hersteller (pharmazeutischen Unternehmen), Blutgruppe des Präparats, die Packungsgröße und Anzahl der verwendeten Packungen	
Plasmaderivate auch gentechnisch nicht aktivierte Protein C bei Sepsis (Xigris®) Hersteller (pharmazeutischen Unternehmen), Produktbezeichnung, Chargennummer, Packungsgröße und Anzahl der verwendeten Packungen	
Datum und Uhrzeit der Verabreichung der Blutprodukte	
Anwendungsbezogene Wirkungen nachgewiesen durch geeignete Laborparameter oder den klinischen Verlauf	
Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Reaktionen/Nebenwirkungen mit Datum und Uhrzeit und entsprechender Meldung an die offiziellen Stellen	

**Tabelle 6**

<b>Am Pathomechanismus orientierte Therapiestrategie</b>		
<b>Therapie</b>	$\leftarrow \leftarrow$	<b>Pathomechanismus</b>
DDAVP	$\leftarrow \leftarrow$	Thrombozytenaktivierung, vWF-Freisetzung
Faktorenkonzentrate, PPSB, FEIBA, rVIIa	$\leftarrow \leftarrow$	Thrombin Generierung
EK, TK, GFP/FFP, Faktoren	$\leftarrow \leftarrow$	Thrombusbildung
GFP/FFP, Fibrinogen, FXIII	$\leftarrow \leftarrow$	Fibrinbildung
Tranexamsäure	$\leftarrow \leftarrow$	Fibrinolysehemmung

Patienten sowie ausgeglichenener Säure-Base-Haushalt zur Unterstützung des physiologischen Ablaufs der Hämostase ist nicht zu vernachlässigen. Für die konkreten Indikationen und Dosierungen der einzelnen verfügbaren Präparate ist auf die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten zu verweisen [1]:

[www.baek.de/down-loads/Querschnittsleitlinie\\_4.\\_Auflage\\_05.01.2011.pdf](http://www.baek.de/down-loads/Querschnittsleitlinie_4._Auflage_05.01.2011.pdf)

### Antagonisierung einer Thrombozyten- oder Gerinnungshemmenden Therapie

Der gezielte Einsatz von Thrombozyten-Konzentraten, FFP und Faktoren-Konzentraten hat eine wichtige Funktion in der Antagonisierung von Thrombozyten- oder Gerinnungshemmstoffen, die vor akut notwendigen Interventionen immer wieder nötig ist. Hier kommen bei besonderen Konstellationen, wie Allo-Antikörper und Auto-Antikörper gegen Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten, auch Präparate mit aktivierten Gerinnungsfaktoren (rVIIa, FEIBA) zum Einsatz. FEIBA® ist ein PPSB-Präparat mit voraktivierten Gerinnungsfaktoren, Novoseven® ist ein rekombinanter hergestellter Faktor VIIa.

Es können dabei für diese spezielle Beeinflussung der Hämostase folgende Empfehlungen gegeben werden [1,11, 15,16,17]:

**Ziel: rasche Antagonisierung einer medikamentösen Thrombozytenhemmung**

- DDAVP in einer Dosis von 0.3 µg/kg KG zur Freisetzung von frischem vWF aus dem internen Storage-Pool
- Tranexamsäure in einer Dosis 1-3g zur Hemmung der Fibrinolyse
- Thrombozytentransfusion mit 2-3 Standardpräparaten mit insgesamt 4-6x10e11 Thrombozyten zur Zufuhr frischer funktionstüchtiger Thrombozyten
- rFVII-Gabe in einer Dosis 90 µg/kg KG zur alternativen Aktivierung des Hämostasesystems, z.B. bei angeborenen Thrombozytentdefekten (M. Glanzmann) und Thrombozytopathien.

Je nach klinisch angestrebtem Haupteffekt und Schwere der Störung können dabei die Maßnahmen einzeln oder bei massiver Symptomatik auch kombiniert angewendet werden. Auf überschließende Effekte mit nachfolgender Thromboseneigung ist zu achten.

Aufgrund der pharmakodynamisch über die Thrombozytenüberlebenszeit anhaltenden Effekte einer medikamentösen Thrombozytenhemmung wird oft fälschlicherweise angenommen, dass auch eine im Notfall zur Antagonisierung notwendige Thrombozytensubstitution negativ beeinflusst wird. Dies ist aber nur im Rahmen der pharmakokinetischen Wirksamkeit der jeweiligen Arzneistoffe und ihrer wirksamen Metabolite der Fall. Daher gelten folgende Empfehlungen (Tab. 7). Bei einer klinisch notwendigen früheren Substitution muss dann auf einen höheren Bedarf oder besser noch auf einen zweizeitigen Einsatz mit initialer TK-Gabe streng nach klinischer Symptomatik und nachfolgender zweiter Gabe nach Verstreichen der Wartezeit geachtet werden [16,17].

Im Gegensatz zur Antagonisierung einer Thrombozytenhemmung liegt für die akute Substitution von PPSB bei Blutungen oder dringlicher Operation bei Gabe oraler Vitamin-K-Antagonisten breite Evidenz vor. Hierbei ist immer auch darauf zu achten, den Quick-Wert nicht generell auf 100 % und mehr, sondern je nach klinischem Zustand nur in einen sicheren Bereich über 40 % bis

**Tabelle 7**

Interferenz der Thrombozytenhemmung mit einer TK-Substitution		
Medikament	Korrelat	Empfehlung
ASS	HWZ ca. 2h	Transfusionen ab >3 h möglich Transfusionen >6 h werden nicht mehr blockiert
Clopidogrel	HWZ 4 h	Transfusionen ab >4 h möglich Transfusionen >8 h werden nicht mehr blockiert
Aggrastat, Integrilin	HWZ 2h	Transfusionen ab >1 h möglich Transfusionen > 6 h werden nicht blockiert
Abciximab	AK-Bindung	Blockierung innerhalb von 24 h nach der letzten Dosis durch die starke Affinität der therapeutischen Antikörper möglich

bei massiven Blutungen maximal 80 % zu heben und die Vitamin-K-Gabe nicht zu vernachlässigen [1,11].

## Fazit

- Zur gezielten Beeinflussung des Hämostasesystems sollten Daten über Morbidität, akute klinische Symptomatik und einige wenige diagnostische Tests vorliegen (Quick, aPTT, Fibrinogen, Blutbild, Blutgase, Säure-Basen-Status)
- Die Therapie erfolgt anhand des vermuteten Pathomechanismus und der klinischen Symptomatik
- Oft vernachlässigt wird die Rolle der allgemeinen Maßnahmen für die Blutgerinnung wie Warmhalten des Patienten, Säure-Basen-Status, in Akutsituationen frühzeitige ausreichende Plasmagabe und Berücksichtigung eines optimalen Hämatokrits
- Neben DDAVP und Tranexamsäure ist vor allem die frühzeitige Thrombozytentransfusion geeignet, eine medikamentöse Thrombozytenhemmung zu überspielen.

## Literatur

- Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasma-derivaten. 4. Auflage 2008 Transfusion Medicine and Hemotherapy 2009;345-492 und [http://www.baek.de/downloads/Querschnittsleitlinie\\_4.\\_Auflage\\_05.01.2011.pdf](http://www.baek.de/downloads/Querschnittsleitlinie_4._Auflage_05.01.2011.pdf)
- Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie): Bundesanzeiger 2010;62:101a, 1-40.
- Kretschmer V, Haas C, Weippert-Kretschmer M. Prophylaxe und epidural analgesia in thirty patients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm(-3): Anesth Analg 1997; 85:385-388.
- Hew-Wing P, Rolbin SH, Hew E, Amato D. Epidural anaesthesia and thrombocytopenia: Anesthesia 1989;44:775-777.
- Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anaesthesia. Anesth Analg 1994; 79:1165-1177.
- Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzales JF, Vorchheimer DA, Fuster V, Badimon JJ. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. J Thromb Haemost 2007;5:82-90.
- Herbstreit F, Peters J. Spinal anesthesia despite combined clopidogrel and aspirin therapy in a patient awaiting lung transplantation: effects of platelet transfusion on clotting tests. Anaesthesia 2005;60: 85-87.
- Jambor C, Heindl B, Spannagl M, Rolfes C, Dinges GK, Frietsch T. Hemostasis management in multiple trauma patients - value of near-patient diagnostic methods: Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2009;44:200-9.
- Frietsch T, Weiler-Lorentz A, Schipplick M, Kretschmer V. The German interdisciplinary taskforce for clinical hemotherapy IAKH and its national critical incident reporting system specifically for blood transfusion. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2009;44:626-8.
- Spinella PC. Warm fresh whole blood transfusion for severe hemorrhage: U.S. military and potential civilian applications. Crit Care Med 2008;36(7 Suppl): S340-5.
- Pipe SW. The promise and challenges of bioengineered recombinant clotting factors. J Thromb Haemost 2005;3(8): 1692-701.
- Lillicrap D. Improvements in factor concentrates. Curr Opin Hematol. 2010;17(5):393-7.
- Benny Sørensen, Donat R Spahn, Petra Innerhofer, Michael Spannagl, Rolf Rossaint. Clinical review: Prothrombin complex concentrates - evaluation of safety and thrombogenicity Critical Care 2010;15:201 (12 January 2011).
- Hardy JF. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. Transfus Apher Sci 2004;31:55-66.
- Mannucci PM, Levi M. Prevention and Treatment of Major Blood Loss. New England Journal of Medicine 2007; 356(22):2301-2311.
- Aryeh Shander, Tanuja S. Rijhwani. Acute normovolemic hemodilution, Transfusion Volume 44, Issue S2, pages 26S-34S, December 2004.
- Beilin Y, Zahn J, Comerford M. Safe

## Korrespondenzadresse

**Dr. med.  
Georg Wittmann**



Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie der Klinik für Anästhesiologie  
Klinikum der Universität München  
Marchioninistraße 15  
81377 München, Deutschland  
Tel.: 089 7095 3705  
Fax: 089 7095-8896  
E-Mail: georg.wittmann@med.uni-muenchen.de

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.  
Michael Spannagl**



Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie der Klinik für Anästhesiologie  
Klinikum der Universität München  
Marchioninistraße 15  
81377 München, Deutschland  
Tel.: 089 7095 4400  
Fax: 089 7095 8896  
E-Mail: michael.spannagl@med.uni-muenchen.de