

Differenzierte Therapie der akuten Blutung

Hämostase, Hämotherapie und Hämodynamik

Zusammenfassung

Die Behandlung akuter Blutungen erfordert ein interdisziplinär abgestimmtes Handeln, bei dem in Abhängigkeit von der Blutungsursache häufig verschiedene operative, interventionelle, anästhesiologische und hämostaseologische Therapieansätze parallel verfolgt werden müssen. Grundsätzlich muss bei der Therapie der akuten Blutung jedoch beachtet werden, dass aufgrund der meist unkontrollierbaren Bedingungen kaum prospektive randomisierte Studienergebnisse vorliegen, so dass aktuelle Leitlinien häufig auf einem niedrigen Evidenzgrad basieren. Grundsätzlich dient die differenzierte Therapie mit Blutprodukten in der akuten Blutung der Stabilisierung der hämodynamischen Situation und der Wiederherstellung eines ausreichenden Hämostasepotenzials, welches unabdingbare Voraussetzungen für die erfolgreiche Behandlung sind. Differenzialtherapeutisch kommen hierbei vor allem Gefrorenes Frischplasma, Thrombozytenkonzentrate, Faktorenkonzentrate und Antifibrinolytika zum Einsatz. Neben der „klassischen“ laborparametrischen Gerinnungsdiagnostik können verschiedene funktionelle „Point of care“-Verfahren helfen, über eine zügige differenzierte Gerinnungsdiagnostik mögliche zugrunde liegende Hämostasestörungen in der akuten Blutung zielgerichtet auszugleichen.

Summary

Depending on the cause of acute haemorrhage a precise therapy requires

Differentiated therapy of acute bleeding – haemostasis, haemotherapy and haemodynamics

C. von Heymann · L. Kaufner

interdisciplinary concerted strategies in surgery, anaesthesiology, interventional radiology and haemostaseology. Due to lack of prospective randomized studies in acute bleeding, all recommendations in therapy by guidelines are generally based on a low level of evidence. Beside interventional- and surgical approaches to stop acute bleeding, the differentiated therapy of acute haemorrhage targets the restoration of haemodynamic stability and the regeneration of haemostatic capability. Fresh frozen plasma, platelet- and clotting factor concentrates as well as antifibrinolytics can be applied. Beside point of care diagnostics may help to identify bleeding associated haemostatic changes for a precise haemostatic therapy in a short time.

Einleitung

Akute Blutungen stellen für den Anästhesisten, Chirurgen und Intensivmediziner immer eine besondere Herausforderung dar. Der plötzliche Beginn und die häufig bedrohten Vitalfunktionen erfordern eine sofortige und zielgerichtete Therapie, um die durch den Blutverlust gefährdete Hämodynamik zu erhalten und eine zugrunde liegende Hämostasestörung sicher zu behandeln (Abb. 1).

Die Akuität transfusionspflichtiger Blutungen und die nur selten kontrollierbaren Bedingungen erschweren die Durchführung prospektiv-randomisierter Therapiestudien. Somit basieren die Behandlungsansätze akuter Blutungen häufig auf Fallberichten oder Fallserien

Zertifizierte Fortbildung

CME online

Relaunch des E-Learningportals:

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich ab Januar 2014 mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der neuen Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden und auf das Kursangebot 2014 zugreifen. Die Eingabe einer PIN-Nr. ist auf dem neuen Portal nicht mehr notwendig.

Die CME-Kurse der A&I 2013 sowie die Fortbildungszertifikate stehen weiterhin bis zum **31.12.2014** auf der bestehenden Plattform unter www.my-bda.com zur Verfügung. Danach wird die alte Plattform eingestellt.

Schlüsselwörter

Blutprodukte – Point-of-care-Diagnostik – Traumatische Blutung – Peripartale Blutung, Hämostasestörungen – Medikamentös induzierte Blutung

Keywords

Acute Bleeding – Point-of-Care Diagnostics – Trauma-associated Bleeding – Peripartal Haemorrhage – Drug-induced Bleeding – Haemostatic Dysfunction

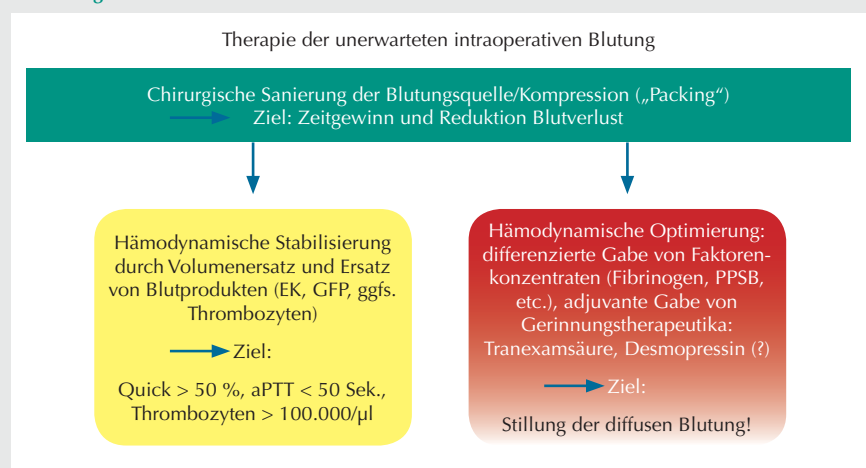
bzw. auf Studien zur prophylaktischen Therapie von Blutungen bei Patienten mit bekannten Hämostasestörungen oder Operationen mit erwartbar erhöhtem

Blutverlust. Nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin sind daher Evidenzgrad und Empfehlungsstärke regelmäßig niedrig.

Dennoch geben die Leitlinien unterschiedlicher Fachgesellschaften wertvolle Empfehlungen für die differenzierte Therapie mit Blutprodukten in der akuten Blutung. Hier sind insbesondere die Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer aus dem Jahr 2008 ([1] S.13) sowie die Leitlinie der European Society of Anaesthesiology [2] und die Handlungsempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin zum Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen [3] zu nennen.

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.

Abbildung 1



Algorithmus für die Therapie der unerwarteten Blutung mit der Zielstellung der parallelen hämodynamischen Stabilisierung und hämostaseologischen Optimierung. Abkürzungen siehe Text.

Primäres Ziel der Therapie der akuten Blutung muss die Wiederherstellung eines stabilen Kreislaufs durch den Ersatz und die Stabilisierung des verlorenen Blutvolumens sein, welches idealerweise parallel durch eine differenziertere Therapie mit Gefrorenem Frischplasma (GFP), Thrombozytenkonzentraten (TK), Faktorenkonzentraten und/oder spezifischen Gerinnungstherapeutika (Tranexamsäure, Desmopressin) ergänzt wird.

Die Wiederherstellung oder besser Erhaltung der physiologischen Bedingungen der Hämostase (Temperatur, pH-Wert und Calcium-Konzentration) ist eine weitere unabdingbare Grundlage für den Erfolg der Behandlung und Ziel der anästhesiologischen Therapie.

Häufig tritt in den Hintergrund, dass – neben der frühzeitigen differenzierten Therapie mit Blutprodukten und Plasma-derivaten – die erfolgreiche Behandlung akuter Blutungen insbesondere von der interdisziplinären Kommunikation mit Abstimmung der verschiedenen Aufgaben in einem Team von Fachdisziplinen abhängig ist:

- Anästhesie/Intensivmedizin: Wiederherstellung von Blutvolumen, Hämodynamik und Hämostasepotenzial;
- 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).

Ziel dieses Beitrags ist es, das Krankheitsbild der akuten Blutung nach der zugrunde liegenden Ursache zu systematisieren und differenzierte, ursachengerechte Therapieansätze mit Blutprodukten, Plasmaderivaten und Gerinnungstherapeutika aufzuzeigen. Ein thematischer Schwerpunkt ist die Behandlung der akuten Verlust- und der Dilutionskoagulopathien, die als erworbene Hämostasestörungen bei fast jeder

akuten Blutung auftreten und den Behandlungsverlauf erheblich komplizieren können.

Ursachen akuter Blutungen, die eine spezifische Therapie erfordern, können sein:

- Blutungen aus traumatischer oder chirurgischer Ursache,
- medikamentös induzierte Blutungen,
- peripartale Blutungen,
- angeborene Koagulopathien (z.B. von Willebrand-Syndrom, Hämophilie A sowie andere seltene angeborene Erkrankungen des Hämostasesystems),
- erworbene Koagulopathien (z.B. Fibrinolyse, nach extrakorporaler Zirkulation, Verlust- und Dilutionskoagulopathie).

Blutungen aus traumatischer oder chirurgischer Ursache

Blutungen traumatischer oder chirurgischer Ursachen erfordern eine ursachengerechte Operation mit dem Ziel der Blutstillung. Die anästhesiologische Behandlung zielt – parallel zur chirurgischen Therapie – auf die Stabilisierung der Hämodynamik und den gezielten Ersatz von Blutprodukten und Gerinnungstherapeutika. Hier hat – vor allem bedingt durch die Ergebnisse der CRASH-2-Studie [4] – der frühzeitige Einsatz des Antifibrinolytikums **Tranexamsäure** zur Behandlung von traumatisierten Patienten an Bedeutung gewonnen. Das Ausmaß des Blutverlusts und der Trauma-induzierten Koagulopathie (TiK) wird entscheidend durch die Schwere des Traumas und die damit einhergehende systemische Hypoperfusion (Schock) mit Mikrozirkulationsstörung [5], den Zeitpunkt der definitiven chirurgischen Blutstillung sowie die Schwere der begleitenden Verlust- und Dilutionskoagulopathie bestimmt. Vor allem die Vermeidung einer Dilutionskoagulopathie fordert Zurückhaltung beim kolloidalen und kristalloiden Volumenersatz [6,7]. In diesem Sinne sind mit wenigen Ausnahmen (intrakranielle Blutung, koronare Herzkrankheit) hypotensive Blutdruckwerte als Zielparameter der hämodynamischen Therapie – sog.

permissive Hypotensioin („hypotensive resuscitation“), systolischer Druck ≤ 90 mmHg oder arterieller Mitteldruck < 50 mmHg [6,7] – mit einer besseren Prognose verbunden. Diese Strategie wird in aktuellen Leitlinien [8] empfohlen.

Essentiell für den Erfolg der Therapie – nicht nur bei traumatischen und chirurgischen Blutungen – sind:

- Engmaschige Kommunikation und Abstimmung zwischen Anästhesist und Chirurg (z.B. Suche der Blutungsquelle),
- interdisziplinäre Abstimmung zur Frage eines „Packing“ im Sinne der „damage control surgery“, um Zeit für die hämodynamische Stabilisierung und die Wiederherstellung des Hämostasepotenzials zu gewinnen [9].

Die traumatische und/oder chirurgische Blutung erfordert rasches interdisziplinäres Handeln inklusive chirurgischer Blutstillung und hämodynamischer Stabilisierung, die Vermeidung einer Dilutionskoagulopathie sowie ggf. eine Wiederherstellung des Hämostasepotenzials.

Medikamentös induzierte Blutungen

Aufgrund der Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern, Schlaganfall etc.) werden zunehmend mehr Menschen mit Antikoagulanzen und/oder Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) behandelt. Grundsätzlich ist die Einnahme von Antikoagulanzen und/oder TAH mit einem erhöhten Risiko für Blutungen verbunden, die entweder spontan auftreten oder bei Interventionen bzw. Operationen einen zusätzlichen Risikofaktor für den Patienten darstellen. Diese Blutungen sind meist diffus und können auch aus Schleimhäuten und Einstichstellen auftreten. Die ursächliche Therapie strebt die Antagonisierung des Antikoagulans – z.B. von Heparin mit Protamin bzw. von Phenprocoumon

mit Vitamin K oder (bei akutem Reversierungsbedarf) mit Prothrombin-Komplex-Präparat (PPSB) – zur Herstellung des physiologischen Hämostasepotenzials an ([1] S.142)).

Für die Antagonisierung von Antikoagulanzen und TAH (einschließlich der „neuen oralen Antikoagulanzen“) stehen jedoch nur wenige spezifische Antidota (wie Protamin für unfractioniertes Heparin) oder Reversierungsmedikamente zur Verfügung. In dieser Situation kann – neben der Substitution der gehemmten Gerinnungsfaktoren oder Thrombozyten – eine Thrombin-generierende Therapie mit PPSB, rekombinanten aktivierten Faktor VII (rFVIIa), aktiviertem PPSB (FEIBA®) sowie die Substitution mit TK die Blutungsneigung reduzieren ([1], S.142 sowie [10-13]). In Abhängigkeit von der Schwere des Blutverlusts und der hämodynamischen Instabilität ist

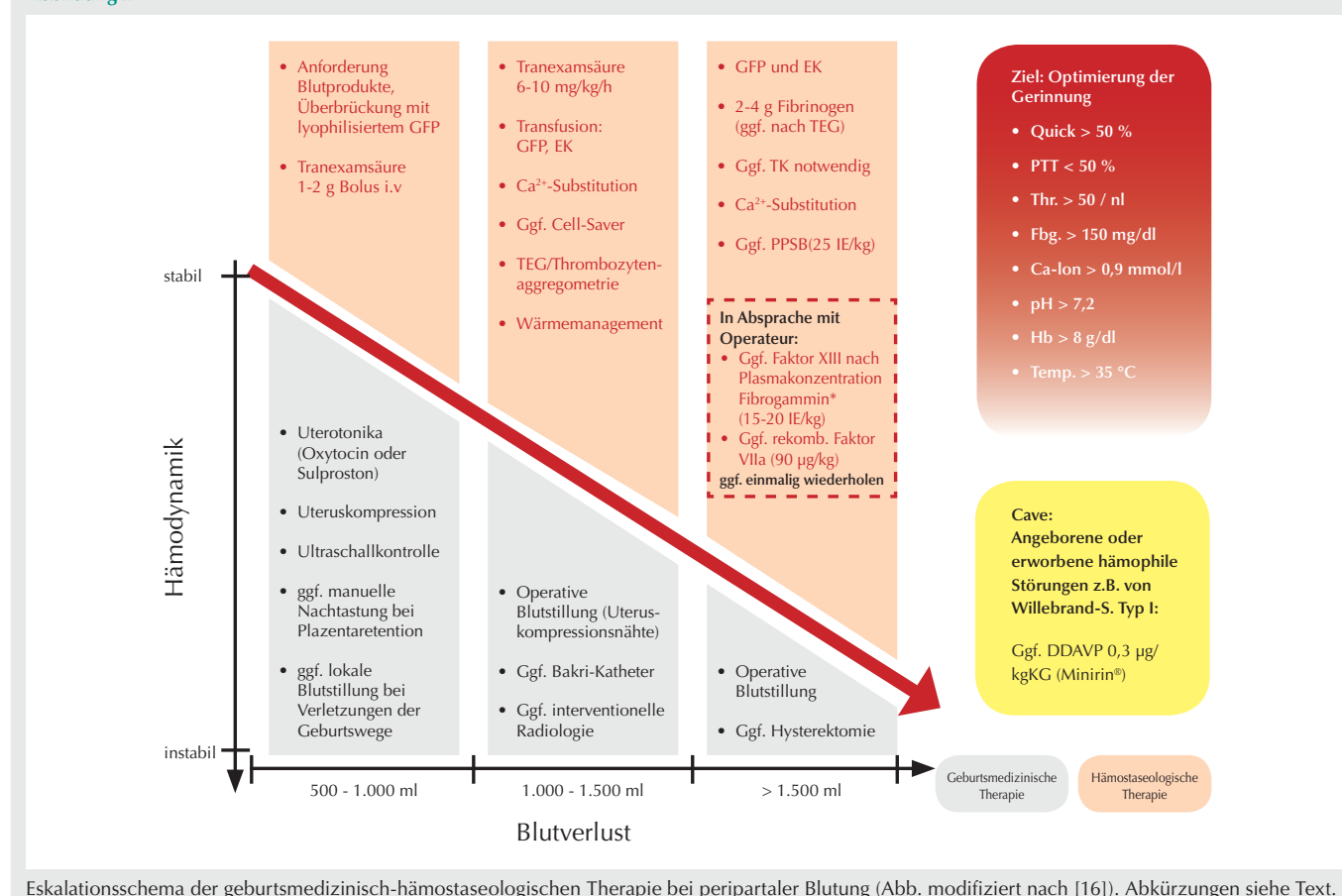
häufig die parallele Transfusion von Blutprodukten – Erythrozytenkonzentrate (EK), GFP, TK und ggf. Faktorenkonzentrate – zur Wiederherstellung des Blutvolumens und des hämostatischen Potenzials erforderlich.

Medikamentös induzierte Blutungen sind wegen des Fehlens von spezifischen Antidota (Ausnahme: unfractioniertes Heparin) häufig schwierig zu behandeln. Bei großem Blutverlust stehen die hämodynamische Stabilisierung und die Optimierung des Hämostasepotenzials im Vordergrund. Die Therapie mit PPSB oder rFVIIa zielt auf die Induktion eines „thrombin burst“. Als Ultima-Ratio-Therapie von TAH-induzierten Blutungen wird die Transfusion von TK empfohlen.

Peripartale Blutungen

Die peripartale Blutung ist eine der führenden Ursachen der mütterlichen Sterblichkeit. Die mit Abstand häufigste Ursache [14] ist die Uterusatonie (70%), gefolgt von Störungen der Plazentalösung (ca. 20%) und Verletzungen des Geburtskanals (ca. 10%). Das Ausmaß der Blutung kann durch die Veränderungen des Hämostasesystems [14] unter der Geburt [15] sowie durch eine Verlust-, Dilutions- und Verbrauchskoagulopathie [16,17] erheblich verstärkt werden. Überschreitet der Blutverlust 1.500 ml (Schweregrad III nach WHO-Klassifikation) und persistiert die Blutung, ist es die primäre Aufgabe des Anästhesiologen, zur Vermeidung sekundärer Organschäden, das verlorene Blutvolumen mit EK, GFP und ggf. TK zu ersetzen (Abb. 2).

Abbildung 2



Eine weitere Voraussetzung der erfolgreichen Therapie der peripartalen Blutung ist die interdisziplinäre Abstimmung aller hämostaseologischen und geburtsmedizinisch-operativen sowie radiologisch-interventionellen Maßnahmen, die in einem an die strukturellen Voraussetzungen der eigenen Klinik angepassten Eskalationsschema (Abb. 2) zusammengefasst sind [17].

Bei einer schweren peripartalen Blutung steht neben der hämodynamischen Stabilisierung die differenzierte hämostaseologische Therapie der Verlust- und Dilutionskoagulopathie – in enger interdisziplinärer Abstimmung mit den blutstillenden operativen Maßnahmen – im Mittelpunkt.

Die differenzierte Therapie mit Blutprodukten umfasst:

- die Transfusion von EK und GFP in Abhängigkeit vom verlorenen Blutvolumen,
- die frühzeitige parallele antifibrinolytische Behandlung, z.B. 1 g Tranexamsäure [18],
- die gezielte Substitution von Gerinnungsfaktoren, z.B. 2-4 g Fibrinogen und 25 IE/kg Körpergewicht (KG) PPSB [14,17,19],
- evtl. den individuellen Heilversuch mit rFVIIa [14,17,19].

Hintergrund der gezielten Substitution von Gerinnungsfaktoren ist u.a., dass bereits ein Abfall des Fibrinogen-Spiegels um 1 g/l mit einem 2,6-fach erhöhten Risiko für eine schwere postpartale Blutung assoziiert sein kann [20]. Dies lässt jedoch nicht den Umkehrschluss zu, dass in der Behandlung der akuten peripartalen Blutung aufgrund der physiologischen Hyperkoagulopathie ein Zielspiegel des Fibrinogens von >4 g/l erreicht werden sollte.

Vor der Gabe von Fibrinogen oder GFP muss eine antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure (s.u.) begonnen werden.

Als weiterer Eskalationsschritt im Sinne einer Ultima-Ratio-Therapie zur Vermeidung der Hysterektomie wird die

pharmakologische Therapie mit rFVIIa – nach entsprechender Stabilisierung der physiologischen Rahmenbedingungen der Hämostase (Abb. 2) – zur Induktion eines „thrombin burst“ empfohlen [14]. Wegen der in der Literatur nicht unumstrittenen Effektivität dieser Therapie handelt es sich hierbei um eine nicht indikationsgeschützte Anwendung („off-label use“).

Ist die chirurgische Blutstillung nicht möglich, stellt – bei gegebener Transportfähigkeit der Patientin – die angiografisch-interventionelle Lokalisation der Blutungsquelle und Embolisation eine effektive Ergänzung der chirurgisch-hämostaseologischen Behandlung dar [21], die nicht nur häufig die Hysterektomie vermeiden, sondern auch die Fertilität erhalten kann [22].

Voraussetzung für eine sichere und erfolgreiche Therapie der peripartalen Blutung ist die interdisziplinäre Abstimmung aller hämostaseologischen und geburtsmedizinisch-operativen bzw. radiologisch-interventionellen Maßnahmen. Vor der kombinierten Substitution von GFP und Faktorenkonzentraten steht die frühzeitige antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure im Vordergrund der Behandlung.

Angeborene Koagulopathien

Patienten mit angeborenen Koagulopathien (z.B. Hämophilie A und B, von-Willebrand-Syndrom, Thrombasthenie Glanzmann, Bernard-Soulier-Syndrom etc.) sind aufgrund der frühen Manifestation der Erkrankungen und der häufig anzutreffenden familiären Belastung meistens bekannt. Diese Patienten werden in spezialisierten Einrichtungen betreut, die mit der Prophylaxe und Therapie akuter Blutungsepisoden und der hämostaseologischen Therapie bei erforderlichen Operationen vertraut sind. Für geplante operative Eingriffe liegen meist dezidierte Behandlungspläne zur Vorbeugung einer akuten Blutung vor.

Wird ein blutender Patient mit angeborener Koagulopathie in ein Akutkrankenhaus aufgenommen, ist die unverzügliche Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Hämostaseologen ratsam. Regelmäßig ist zur Akuttherapie die adäquate Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors indiziert:

- Hämophilie A: 1 E FVIII/kg KG führt zu einem FVIII-Anstieg von 1-2% [23], der präoperative Zielwert ist 80%.
- Bei der milden Verlaufsform des von-Willebrand-Syndroms Typ I oder der Hämophilie A ist auch Desmopressin (0,3-0,4 µg/kg KG als Kurzinfusion) indiziert [24].
- Die schwere Verlaufsform des von-Willebrand-Syndroms wird mit FVIII-Konzentrat (50-80 E/kg KG je nach Schwere der Blutung) behandelt [24].
- Die pharmakologische Therapie der Thrombasthenie Glanzmann kann mit rFVIIa erfolgen; es werden drei Dosen von 80-120 µg/kg KG im Abstand von zwei Stunden gegeben, ggf. sind Erhaltungsdosen notwendig [24,25].

Im Fall einer akuten Blutung eines Patienten mit einer angeborenen Koagulopathie (Hämophilie) ist schnellstmöglich der Kontakt zur betreuenden Spezialeinrichtung zu suchen. Die akute Substitution vor Notfalloperationen hat die Erreichung normaler Faktorenkonzentrationen zum Ziel.

Erworbene Koagulopathien

Allgemeines

Erworbene Koagulopathien umfassen sowohl definierte Krankheitsbilder wie das erworbene von-Willebrand-Syndrom und die erworbene Hemmkörper-Hämophilie als auch – und das wesentlich häufiger – Störungen der Hämostase, die bei bestimmten Grunderkrankungen, z.B. Lebererkrankungen, peripartal oder im Rahmen spezieller Therapien, etwa nach Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM), auftreten können.

Hyperfibrinolyse

Die häufig nicht erkannte systemische und lokale Hyperfibrinolyse ist eine erworbene Koagulopathie, die in der operativen Medizin meist mit speziellen klinischen Situationen verbunden ist; dazu zählen u.a. die peripartale Periode, die thrombolytische Therapie, der Einsatz der HLM und Patienten mit Polytrauma.

Eine klinisch relevante Hyperfibrinolyse ist bei Blutungen aus ehemals thrombozierten Einstichstellen oder trockenen Wunden zu vermuten. Laborchemisch kann sie v.a. durch die Thrombelastographie und Rotationsthrombelastometrie (Thrombelastographie/-metrie), aber auch durch die verminderte Konzentration von Plasmin-Inhibitor oder vermehrte Konzentration von Plasmin-Antiplasmin-Komplexen nachgewiesen werden.

Therapeutisch steht die Gabe eines Antifibrinolytikums (z.B. Bolus von 1 g Tranexamsäure – je nach Indikation ggf. kontinuierliche Infusion von 5-20 mg/kg KG/h – im Vordergrund ([1] S.119-121 sowie [26]).

Blutung nach herzchirurgischen Eingriffen mit HLM

Die Blutung nach herzchirurgischem Eingriff mit HLM ist aufgrund der verschiedenen und parallel auftretenden Ursachen (Thrombozytopathie, Thrombozytopenie, Hämodilution, Verlust und Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, erhöhte fibrinolytische Aktivität, Hypothermie etc.) ein sehr komplexes Ereignis [24], das meist unterschiedliche Therapieansätze – wie den Einsatz eines Antifibrinolytikums sowie von GFP, TK und Gerinnungsfaktoren [26-29] – erforderlich macht. Vor einer TK-Gabe kann nach den aktuellen herzchirurgischen Leitlinien [30] Desmopressin zur Therapie der Thrombozytopathie eingesetzt werden.

Verlust- und Dilutionskoagulopathie

Grundlagen

Verlust- und Dilutionskoagulopathie sind als im Verlauf akuter Blutungen erworbene Koagulopathien zu verstehen, die einer spezifischen Therapie bedürfen. Ursächlich sind der Verlust von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten und die Verdünnung des zirkulierenden Blutvolumens durch den Einsatz von kristalloiden und vor allem von künstlichen kolloidalen Volumenersatzlösungen. Typisches klinisches Symptom ist eine diffuse Blutungsneigung aus Wundflächen und Punktionsstellen.

Vor allem in der präklinischen Versorgung traumatisierter Patienten [31], in der weder GFP noch Faktorenkonzentrate zur Verfügung stehen, aber auch in der Initialphase der klinischen Behandlung akut blutender Patienten haben kolloidale Volumenersatzlösungen ihren Stellenwert zur Wiederherstellung einer ausreichenden Vorlast. Als Nebenwirkung der Volumenersatztherapie manifestiert sich in der Folge jedoch häufig eine kombinierte Verlust- und Dilutionskoagulopathie.

In-vitro-Untersuchungen zufolge wird die Schwere der Koagulopathie durch die Wahl des Volumenersatzmittels beeinflusst [31,32]. Gelatinepräparate und Hydroxyethylstärke (HES) gingen in einem In-vitro-Versuch bei 60%-iger Dilution mit einer Störung der Fibrinpolymerisation einher, die zu einer signifikanten Verminderung der maximalen Gerinnselfestigkeit (maximal clot firmness, MCF) und Verzögerung der Gerinnungszeiten (clotting time, CT und clot formation time, CFT); in der Thrombelastographie führte. Diese Effekte waren bei Dilution mit 6% HES 130/0,4 ausgeprägter als bei 4% Gelatinelösung [31], während die Dilution mit Ringer-Laktatlösung (RL) eine geringer ausgeprägte Dilutionskoagulopathie als HES und Gelatine bewirkte [33].

Neben der beschriebenen Dilution von Gerinnungsfaktoren kann ein progredienter Blutverlust vor allem zu einem signifikanten Abfall von Fibrinogen –

dem Faktor I (FI) – sowie von FV und FIX führen, dagegen ist der Abfall der Thrombozytenzahl initial oft weniger ausgeprägt [3,34-36].

Fibrinogen ist das Substrat der Gerinnung, das letztlich zusammen mit den Thrombozyten und FXIII die Bildung und Stabilität des Blutgerinnsels bedingt. Daher ist ein signifikanter Abfall der Fibrinogenkonzentration in der akuten Blutung als kritische Einschränkung des Hämostasepotenzials zu werten, wobei die genauen Zielwerte der Fibrinogen-Substitution einer Validierung im klinischen Alltag bedürfen. Als Indikation für die Fibrinogen-Substitution mit GFP oder Fibrinogen-Konzentrat werden derzeit Fibrinogen-Spiegel unter 1,0-1,5 g/l ([1] S. 84)) bzw. eine Zielkonzentration von 1,5-2,0 g/l bei Massivblutung angesehen [3].

Neben dem Verbrauch an Fibrinogen entscheidet auch der Verlust an Thrombozyten über das Ausmaß der Hämostasestörung. Gemäß dem Modell der zellbasierten Hämostase findet der effektive „thrombin burst“ durch Bildung des Prothrombinase-Komplexes (FXa-FVa) auf aktivierten Thrombozyten statt [37], so dass eine ausreichende Thrombozytenzahl ebenfalls eine unabdingbare Voraussetzung für eine physiologische Hämostase ist.

Die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten geben im Fall einer akuten Blutung einen Thrombozyten-Grenzwert <100.000/µl als Substitutionstrigger an ([1] S. 29).

Diagnostik

Die Verlust- und Dilutionskoagulopathie ist vor allem eine **klinische Diagnose**. Eine rasche Labordiagnostik zur Bestätigung der klinischen Diagnose ist jedoch essentiell, um einer Blutungsneigung vorzubeugen bzw. eine differenzierte Therapie einleiten zu können.

Die engmaschige und differenzierte Überwachung der Hämostase kann dazu beitragen, die Gabe von Blutprodukten zu reduzieren.

Die **hämostaseologische Standarddiagnostik** zeigt bei dieser Störung einen

- Abfall des Quick-Werts (Thromboplastin-Zeit),
- Anstieg der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT),
- Abfall der Fibrinogen-Konzentration,
- Abfall der Aktivität bzw. Konzentration der Gerinnungsfaktoren.

In der zunehmend verbreiteten „Point of Care“ (PoC)-Diagnostik mittels Thrombelastographie/-metrie können in unterschiedlichen Testansätzen (Assays) darüber hinaus verschiedene funktionelle Parameter der Blutgerinnung bestimmt werden. Am Beispiel der Rotations-thrombelastometrie (ROTEM®, TEM International, München) sind dies:

- Verlängerung der Gerinnungszeit (clotting time, CT),
- Verlängerung der Gerinnselbildungszeit (clot formation time, CFT),
- Abnahme der maximalen Gerinnsel-festigkeit (maximal clotting firmness, MCF).

Während die PoC-Diagnostik in erfahrener Hand innerhalb von 10-20 Minuten erste Ergebnisse liefert, liegt die Umlaufzeit der hämostaseologischen Standarddiagnostik in den meisten Zentral-laboren bei mindestens 30 Minuten. Zusätzlich zur rascheren Verfügbarkeit erster Ergebnisse bieten die PoC-Verfahren funktionelle Daten zum Gerinnselaufbau und zur Gerinnsel-festigkeit, die für differenzierte therapeutische Entscheidungen genutzt werden können. Die Thrombelastographie/-metrie liefert jedoch keine Aufschlüsse über die Thrombozytenadhäsion/-aggregation („primäre Hämostase“). Bei Verdacht auf eine Thrombozytendysfunktion (z.B. medikamentös induziert) sind entsprechende Analysen mittels der ebenfalls einsetzbaren Vollblut-Impedanzaggregometrie (z.B. Multiplate®, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim)

oder durch Bestimmung der In-vitro-Blutungszeit mit dem Platelet Function Analyzer (PFA-100®, Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn) möglich.

Nachteile der PoC-Diagnostik sind die fehlende Sensitivität für eine durch Vitamin K-Antagonisten vermittelte Antikoagulation, die Bindung von patienten-nahen Personalressourcen, die notwendige Erfahrung in der Interpretation der Testergebnisse und die Tatsache, dass die ggf. erforderliche Substitutionsdosis nicht direkt aus den Ergebnissen abgeleitet werden kann. Insgesamt müssen die Ergebnisse der PoC-Diagnostik stets im Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik des Patienten interpretiert werden.

Weiter soll nicht unerwähnt bleiben, dass auch PoC-Verfahren für die hämostaseologische Standarddiagnostik (Quick-Wert, aPTT) zur Verfügung stehen, die ebenfalls eine rasche Diagnostik ermöglichen.

Zielwerte der Standardtests beim blutenden Patienten sind ein Quick-Wert >50%, eine aPTT <50 s und eine Thrombozytenzahl >100.000/μl [1].

Therapie

Die Therapie der Verlust- und Dilutionskoagulopathie bei akuter Blutung erfolgt durch Substitution von Gerinnungsfaktoren in Form von GFP und/oder Faktorenkonzentraten [3,38].

Dabei hat die Gabe von GFP – neben der Substitution von pro- und antikoagulatorischen Faktoren in einem ausgewogenen Verhältnis – den Vorteil des gleichzeitigen und physiologischen Volumenersatzes, der zur Wiederherstellung des Blutvolumens und der Hämodynamik unerlässlich ist.

Vor allem bei ausgeprägtem Faktorenmangel (z.B. Quick <50% oder Fibrinogen <1,0 g/l) ist die Gabe von Faktorenkonzentraten indiziert:

- Mit PPSB wird der Prothrombin-Komplex mit den hepatischen Gerinnungsfaktoren Prothrombin (F II), Proconvertin (F VII), Stuart-Faktor (F X) und antihämphile Faktor B (F IX) substituiert. 1 IE PPSB/kg KG erhöht den Quick-Wert um 0,8-1%. Zur Berechnung der erforderlichen Dosis dient die Faustformel:

$$\text{PPSB [IE]} = (\text{Quick-Soll} - \text{Quick-Ist}) \times \text{kg KG}$$

Ebenso werden 25-50 IE/kg KG empfohlen ([1] S. 88).

- Fibrinogen-Konzentrat zur Substitution von Fibrinogen kann nach folgender Formel dosiert werden ([1] S. 84):

$$\text{Fibrinogen [g]} = \frac{\text{Erwünschter Anstieg [g/l]} \times \text{Plasmavolumen (40 ml/kg KG)}}{1}$$

Häufig werden 2-4 g bzw. 30-60 mg/kg KG [3] empfohlen.

Für eine entsprechende Substitution mit GFP wären etwa 1,5 l erforderlich, was vor allem bei herzinsuffizienten Patienten zu einer Volumenüberladung des Patienten führen könnte.

Da die Aktivität von FXIII von keiner laborparametrischen Standarddiagnostik erfasst wird, kann eine Blutungsneigung durch einen FXIII-Mangel leicht übersehen werden. Es gibt Hinweise, dass ein Mangel an FXIII in der onkologischen Chirurgie mit einem erhöhten Blutverlust assoziiert ist [39]. An einen FXIII-Mangel ist vor allem dann zu denken, wenn sich intraoperativ keine stabilen Gerinnsel an den Wundflächen ausbilden bzw. eine diffuse intraoperative Blutungsneigung persistiert. Auch wenn derzeit keine gesicherten Daten über die notwendige Aktivität von FXIII in der akuten Blutung vorliegen, soll nach eigenen Erfahrungen und nationalen Empfehlungen in dieser Situation ein Wert >50% angestrebt werden ([1] S. 98).

Akute Blutungen führen häufig zur Verlust- und Dilutionskoagulopathie. Fibrinogen und andere Faktoren fal-

len früh in kritische Bereiche ab. Eine engmaschige PoC-Diagnostik kann helfen, die differenzierte Behandlung mit Blutprodukten und Faktorenkonzentraten zu steuern.

Sonstige Aspekte der medikamentösen Therapie

Für den routinemäßigen Einsatz einer antifibrinolytischen Therapie mit Tranexamsäure bei der akuten Blutung, die nicht peripartal, im Rahmen eines Polytraumas oder nach Einsatz der HLM erfolgt, liegen derzeit keine ausreichenden Studienergebnisse vor. Für blutende polytraumatisierte Patienten wurde in einer großen Multicenterstudie (CRASH-2-Studie) gezeigt, dass der frühzeitige Einsatz von Tranexamsäure (1 g im Schockraum als Bolus, 1 g kontinuierlich über die folgenden 8 Stunden intravenös) vor allem bei schwerverletzten Patienten im Schock mit einer signifikanten Reduktion der Sterblichkeit assoziiert war [4]. Zwar sind die Ergebnisse und Einschlusskriterien der Studie nicht unumstritten und lassen sich auch derzeit nicht auf alle akuten Blutungen verallgemeinern, dennoch sollte bei schweren Blutungen an die antifibrinolytische Therapie gedacht werden [40].

Auch die Effektivität von **Desmopressin** in der akuten Blutung ist nicht gesichert, so dass diese Substanz derzeit nur bei einer durch Acetylsalicylsäure (ASS) induzierten Blutung empfohlen werden kann [41].

Die Gabe von **rFVIIa** ist als Ultima Ratio anzusehen, wenn die intensivierte hämostaseologische Therapie mit nicht-aktivierten Gerinnungspräparaten erfolglos war. Aufgrund des nicht zu unterschätzenden Thromboembolierisikos [42] ist immer eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen.

Fazit für die Praxis

Für die differenzierte Therapie der akuten Blutung stehen eine Reihe von Blutprodukten und Gerinnungstherapeutika zur Verfügung. Diese müssen

ursachengerecht angewendet werden, um erfolgreich zu sein. Ein anästhesiologischer Behandlungsalgorithmus muss neben der Erhaltung oder Wiederherstellung des hämostatischen Potenzials (hämostaseologische Optimierung) parallel dazu die Aufrechterhaltung des zirkulierenden Blutvolumens (hämodynamische Stabilisierung) im Fokus haben (Abb. 1). Neben dem differenzierten Einsatz von Blutprodukten und Gerinnungstherapeutika kommt vor allem der Kommunikation im Behandlungsteam eine große Bedeutung für den Erfolg der Behandlung zu.

Literatur

1. Bundesärztekammer (Hrsg): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Berlin 2008
2. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CSA, de Robertis E, Filipesco DC, et al: Management of severe perioperative bleeding – Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J of Anaesthesiol 2013;30:270-382
3. Grottko O, Frietsch H, Maas M, Lier H, Rossaint R: Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen. Handlungsempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Anaesthesist 2013;62:213-24
4. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): A randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2010;376:23-32
5. Guth MC, Kaufner L, Kleber C, von Heymann C: Behandlung der trauma-induzierten Koagulopathie – Was ist die Evidenz? Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2012;47:528-40
6. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, Scott BG, Welsh FJ, Tsai P, et al: Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: Preliminary results of a randomized controlled trial. J Trauma 2011;70:652-63
7. Duke MD, Guidry C, Guice J, Stuke L, Marr AB, Hunt JP, et al: Restrictive fluid resuscitation in combination with damage control resuscitation: Time for adaptation. J Trauma Acute Care Surg 2012;73: 674-78
8. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie: S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung. Register-Nr. 012-019. Düsseldorf: AWMF 2011
9. Cotton BA, Reddy N, Hatch QM, LeFebvre E, Wade CE, Kozar RA, et al: Damage control resuscitation is associated with a reduction in resuscitation volumes and improvement in survival in 390 damage control laparotomy patients. Ann Surg 2011;254:598-605
10. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wienen W, Feuring M, Clemens A: Dabigatran etexilate – A novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010;103: 1116-27
11. Perzborn E, Gruber A, Tinel H, Marzec UM, Buethorn U, Buchmueller A, et al: Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates. Thromb Haemost 2013;110: 162-72
12. Koerber MK, Langer E, Ziemer S, Perzborn E, Gericke C, von Heymann C: Measurement and reversal of prophylactic and therapeutic peak levels of rivaroxaban: An in vitro study. Clinical and Applied Thromb Haemost 2013 (in press)
13. Eerenberg E, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M: Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. Circulation 2011;124:1573-79
14. Rath W, Surbek D, Kainer F, Grottko O, Hopp H, Kiesewetter H et al: Diagnostik und Therapie peripartaler Blutungen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinäre Expertengruppe. AWMF-Leitlinien-Register-Nr. 015/063, letzte Aktualisierung 06/2008
15. Bremme KA: Haemostatic changes in pregnancy. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16:153-68
16. Schott M, Henkelmann A, Meinkohn Y, Jantzen JP: Postpartale Eklampsie und fulminantes HELLP-Syndrom. Anaesthesist 2011;60:343-51
17. Kaufner L, Weizsäcker K, Spies C, Feldheiser A, von Heymann C: Notsectio und interdisziplinäre Notfallkonzepte im Kreißsaal – „Und wenn es schnell gehen soll?“. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2012;47:308-14

18. Novikova N, Hofmeyr GJ: Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007872
19. Hofer S, Schreckenberger R, Heindl B, Görlinger K, Lier H, Maul H et al: Blutungen während der Schwangerschaft. *Anaesthesist* 2007;56:1075-89
20. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H; PPH Study Group: The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5:266-73
21. Wee L, Barron J, Toye R: Management of severe postpartum haemorrhage by uterine artery embolization. *Br J Anaesth* 2004;93:591-94
22. 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;19:481-87
23. Schramm W, Scharrer I: Konsensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. GTH Hämophiliekommission 1999. *Hämophilieblätter* 2000;34:62-65
24. Poon MC, D'Oiron R, von Depka M, Khair K, Négrier C, Karafoulidou A, et al: Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: Results of an international survey. *International Data Collection on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Study Group. J Thromb Haemost* 2004;7:1096-1103
25. Di Minno G, Coppola A, Di Minno MND, Poon MC: Glanzmann's thrombasthenia (defective platelet integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$): Proposals for management between evidence and open issues. *Thromb Haemost* 2009;102:1157-64
26. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al: Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD001886
27. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR: Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: A review. *Intensive Care Med* 2004;10:1873-81
28. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A: Point-of-care testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;117:531-47
29. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, et al: First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: A retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011;115:1179-91
30. The Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force: Ferraris VA (chair), Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al: 2011 Update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91:944-82
31. Fries D, Innerhofer P, Reif C, Streif W, Klingler A, Schoberberger W, et al: The effect of fibrinogen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: An in vitro model. *Anesth Analg* 2006;102:347-51
32. 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 German Society of Trauma Surgery (DGU). *Vox Sang* 2008;95:112-19
33. De Lorenzo C, Calatzis A, Welsch U, Heindl B: Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by saline but not by hydroxyethyl starch 6%. *Anesth Analg* 2006;102:1194-1200
34. McLoughlin TM, Fontana JL, Alving B, Mongan PD, Bunge R: Profound normovolemic hemodilution: Hemostatic effects in patients and in a porcine model. *Anesth Analg* 1996;83:459-65
35. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995;81:360-65
36. Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH: Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988;69:839-45
37. Hoffman M, Monroe DM 3rd: A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958-65
38. Lancé MD, Ninivaggi M, Schols SE, Feijge MA, Oehrl SK, Kuiper GJ, et al: Perioperative dilutional coagulopathy treated with fresh frozen plasma and fibrinogen concentrate: A prospective randomized intervention trial. *Vox Sang* 2012;103:25-34
39. Korte WC, Szadkowski C, Gähler A, Gabi K, Kownacki E, Eder M, et al: Factor XIII substitution in surgical cancer patients at high risk for intraoperative bleeding. *Anesthesiology* 2009;110:239-45
40. Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, Jámboer C: Hyperfibrinolysis after major trauma: Differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* 2009;67:125-31
41. Flordal PA, Sahlin S: Use of desmopressin to prevent bleeding complications in patients treated with aspirin. *Br J Surg* 1993;80:723-24
42. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D: Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010;363:1791-1800.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Christian von
Heymann, DEAA**

Klinik für Anästhesiologie m.S.
operative Intensivmedizin
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin, Deutschland

Tel.: 030 450-551002

Fax: 030 450-551900

E-Mail:

christian.von_heyman@charite.de

Relaunch des e-Learning-Portals

des BDA, der DGAI und der DAAF

Die Überführung unseres e-Learning Angebots in das Lernmanagement-System ILIAS sowie das neue Design sind Teil der Novellierung des Portals im **Januar 2014**. Mit dem Relaunch wird gleichzeitig das Angebot an Kursen durch die DGAI-zertifizierte Seminarreihe „Anästhesie Fokussierte Sonographie (AFS)“ des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Ultraschall erweitert.

BDA- und DGAI-Mitglieder können sich ab Januar 2014 mit ihren Zugangsdaten für den geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der neuen Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden und direkt auf das Kursangebot zugreifen. Eine Neuregistrierung ist nur für nicht BDA/DGAI-Mitglieder notwendig.

Die CME-Kurse der A&I 2013 stehen weiterhin auf der bestehende Plattform unter www.my-bda.com zur Verfügung. Der Zugriff auf die Fortbildungszertifikate ist dort bis zum **31.12.2014** möglich, diese können bis dahin bei Bedarf gesichert werden.

Neue Fortbildungsordnung

Ab **Februar 2014** tritt die neue Fortbildungsordnung der BLÄK in Kraft. Demnach erhalten Teilnehmer an Online-Fortbildungen der Kategorie D (dies betrifft auch das A&I-Kursangebot) - entsprechend dem Beschluss des 16. Deutschen Ärztetages in Hannover - einen Punkt bei bestandener Lernerfolgskontrolle. Die Bestehensgrenze liegt bei 70% richtiger Antworten.

Quick-Start-Manual

1

ANMELDEN

Mit Ihren Zugangsdaten zum geschlossenen Bereich können sich BDA und DGAI Mitglieder unter „Anmeldung“ einloggen. Für nicht BDA/DGAI Mitglieder steht unter „Registrierung“ ein Anmeldeformular zur Verfügung.

2

IHRE PERSÖNLICHEN DATEN

Bitte überprüfen Sie nach der Anmeldung Ihre persönliche Daten, füllen alle Pflichtfelder aus, tragen Ihre Fortbildungsnummer im Feld „Einheitlichen Fortbildungsnummer (EFN)“ ein und wählen „speichern“. Ihre gespeicherten Daten finden Sie unter „Persönlicher Schreibtisch“ -> „Persönliche Daten und Profil“.

3

KURS BELEGEN

Über die Reiter, z.B. „A&I“, werden Ihnen unter „Kursangebot“ alle Kurse der entsprechenden Kategorie angezeigt.



Kurs auswählen: Klicken Sie auf den Titel des Kurses und wählen „Beitreten“



CME-Beitrag lesen: Hier können Sie den CME-Beitrag, z.B. aus dem A&I Heft lesen und ausdrucken. Auch von hier aus gelangen Sie am Ende der Kapitel zum Download des CME-Fragebogens und zum abschließenden CME-Test.



Download CME-Fragebogen: Direkter Download des CME-Fragebogens als PDF-Datei



CME-Test: Hier können Sie den CME-Test direkt starten.

4

IHRE CME-PUNKTE UND ZERTIFIKATE

Unter „Persönlicher Schreibtisch“ -> „Meine CME-Punkte“ werden alle Ihre gesammelten CME-Punkte und Zertifikate angezeigt.