

Postoperative Hämorrhagie bei Faktor-XIII-Defizit: Diagnostik und Therapie

Postoperative haemorrhage in a patient with factor XIII deficiency: diagnostic and therapy

S. Schneider^{1*} · M. Dieckmann^{1*} · E. H. Adam¹ · M. A. Juratli² · G. Woeste² · K. Zacharowski¹ · C. F. Weber¹

Zusammenfassung

Der vorliegende Fallbericht handelt von einem 57-jährigen Patienten, der sich aufgrund eines Magenkarzinoms einer elektiv indizierten 4/5-Gastrektomie unterzog. Der Patient wurde postoperativ extubiert und kreislaufstabil im Aufwachraum überwacht. Er konnte am Folgetag auf eine chirurgische Normalstation verlegt werden. Drei Tage nach Verlegung auf Normalstation trat ein transfusionspflichtiger Blutverlust über eine im Wundgebiet der Anastomose einliegende Easy-Flow-Drainage auf, so dass der Patient auf die Intermediate Care Station (IMC) verlegt wurde. Die konventionelle Gerinnungsdiagnostik zeigte Werte im Normalbereich. Durch eine Einzelfaktorenbestimmung konnte eine verminderte Faktor-XIII-Aktivität diagnostiziert und als mögliche Ursache für die anhaltende Blutung bestimmt werden. Im vorliegenden Fallbericht beschreiben und diskutieren wir unser diagnostisches und therapeutisches Prozedere.

Summary

We report a case of a 57-year-old patient with stomach cancer. The patient underwent an elective 4/5 gastrectomy. The haemodynamically stable and spontaneously breathing patient was monitored in the post anaesthesia care unit for 13 hours. The next day he was discharged to a surgical ward. Three days later, abdominal bleeding through a passive abdominal drain tube occurred, and the patient was admitted to the intermediate

care unit. Because of clinical relevant anaemia the patient required transfusion of red blood cell concentrates. Conventional coagulation testing showed that values were within normal reference ranges. Testing individual clotting factors revealed a decreased factor XIII activity as a potential underlying cause of the persistent bleeding. In this case report, we describe and discuss our diagnostic and therapeutic management.

Anamnese

Ein 57-jähriger Patient stellte sich zur geplanten operativen Sanierung eines neoadjuvant vorbehandelten Magenkarzinoms vor. Nach der üblichen präoperativen Vorbereitung erfolgte die komplikationslose 4/5-Gastrektomie in Allgemeinanästhesie. In der präoperativen Untersuchung betrug die Hämoglobinkonzentration (Hb) zunächst 15 g/dl, das Laktat 8 mg/dl. Intraoperativ erhielt der Patient 3 l Sterofundin[®] sowie 500 ml Gelafundin 4%[®] (beide: B. Braun Melsungen AG, Melsungen). Der intraoperative Blutverlust wurde mit 350 ml angegeben. Postoperativ stieg das Laktat auf 12 mg/dl. Die Hämoglobinkonzentration (Hb) sank unmittelbar postoperativ auf 13,8 g/dl, in den drei Folgetagen sukzessiv weiter auf 8,6 g/dl. Dabei war eine blutig fördernde Easy-Flow-Drainage hinweisgebend für die Quelle der Blutung. Der Patient wurde zur weiteren Überwachung auf eine Intermediate Care Station (IMC) verlegt.

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt (Direktor: Prof. Dr. K. Zacharowski)
- 2 Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt (Direktor: Prof. Dr. W. O. Bechstein)

* Die Autoren haben in gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen und teilen sich die Erstautorenschaft.

Dr. Elisabeth Hannah Adam, Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski und Prof. Dr. Christian F. Weber haben von der Firma CSL Behring Referentenhonorare und Reisekostenunterstützung erhalten.

Das schriftliche und mündliche Einverständnis des Patienten zur Veröffentlichung des Bildmaterials und aller patientenbezogenen Daten liegt vor.

Schlüsselwörter

Faktor XIII – Koagulopathie – Gastrektomie – Diffuse Blutung

Keywords

Factor XIII – Coagulopathy – Gastrectomy – Diffuse Bleeding

Therapie und Verlauf

Bei Aufnahme auf die IMC-Station war der Patient wach und orientiert; es wurden die folgenden Vitalzeichen und Laborparameter erhoben (Herzfrequenz: tachykarder Sinusrhythmus, 103/min; Blutdruck: 166/76 mmHg; sO_2 : 97,1%; PaO_2 : 83,9 mmHg; Hb: 8,6 g/dl; Quick: 78%; INR 1,19; aPTT 28s). Er zeigte sich hypertherm (38,8°C), zudem bestand eine leichte Erhöhung von Interleukin 6 (31,1 pg/ml) ohne Leukozytose (8,91/nl). Die Fibrinogenkonzentration zeigte sich im Verlauf im hochnormalen Bereich zwischen 769 mg/dl und 855 mg/dl. Die Dauermedikation bestand aus Metformin 500 mg, Ramipril Plus® 10/25 mg und Simvastatin 40 mg. Über die im Wundgebiet der Anastomose einliegende Easy-Flow-Drainage (Abb. 1) entleerten sich am Aufnahmetag 200 ml blutig-seröses Sekret. Die bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführte medikamentöse Thromboseprophylaxe mittels Enoxaparin (40 mg; 1-0-0) wurde bei Blutungspersistenz vorübergehend pausiert; stattdessen erfolgte in Abwesenheit von Kontraindikationen eine mechanische Thromboseprophylaxe mittels Kompressionsstrümpfen. In der notfallmäßig durchgeführten CT-Angiographie konnte keine Blutungsquelle detektiert werden. Dem Patienten wurde ein Erythrozytenkonzentrat (EK) transfundiert, weiter erhielt er einen Liter Sterofundin®. Eine mögliche Ursache für die transfusionspflichtige Hämorrhagie detektierte die separate FXIII-Bestimmung, die eine Erniedrigung der Faktor-XIII-Aktivität auf 50,5% zeigte. Daraufhin substituierten wir 1.250 I.E. humanen Faktor XIII (Fibrogammin®, CSL Behring/Hattersheim) und ergänzend als antifibrinolytische Therapie 1.000 mg Tranexamsäure (Cyklokapron®, Pfizer, Berlin). Hiernach konnte in den folgenden Stunden eine deutliche Farbänderung des Drainagesekrets von blutig hin zu serös beobachtet werden. Die Fördermenge belief sich über die nächsten 48 Stunden auf insgesamt 600 ml blutig-seröses Sekret; zur gleichen Zeit infundierten wir bei einer verminderten Trinkmenge von etwa 500 ml zwei Liter Sterofundin® pro Tag. Die

Abbildung 1



Das Foto zeigt die im Wundgebiet der Anastomose einliegende Easy-Flow-Drainage mit hämorrhagischem Sekret.

Tabelle 1

Institutionelle Normwerte der durchgeführten Laboranalysen.

Hb	12-18 g/dl
Leukozyten	4-10,4 /nl
aPTT	25-37 sec
Quick	70-130%
Fibrinogen	190-498 mg/dl
Thrombozytenzahl	163-337 /nl
Faktor XIII	70-140%
Amylase	28-100 U/l
Lipase	<60 U/l
Interleukin 6	<7 pg/ml

Urinausscheidung hierunter war physiologisch. Da das Fieber persistierte, die Infektparameter stiegen (Interleukin 6:80,7 pg/ml) und der Patient eine zunehmende Bewusstseinsminderung zeigte, eskalierten wir aufgrund einer neu aufgetretenen Zeichnungsvermehrung im Röntgen-Thorax, zu vereinbaren mit einer Pneumonie, die antibiotische Therapie. Im Verlauf der Folgetage förderte die Easy-Flow-Drainage zunehmend seröses und

nur noch minimal blutig tingiertes Sekret in größeren Mengen (1.000 ml; 450 ml; 700 ml). Die Ausfuhr des zunehmend rein serösen Sekrets nahm acht Tage nach der Operation deutlich ab (400 ml), einen Tag später war das Sekret nur mehr als rein serös zu beschreiben. Die erneute Bestimmung der Faktor-XIII-Aktivität am zehnten postoperativen Tag und sieben Tage nach Faktor-XIII-Substitution zeigte einen Anstieg auf 62,2%. Angesichts des Sistierens der Blutung, rückläufiger Entzündungszeichen und adäquaten Allgemeinzustandes konnte schließlich am 13. postoperativen Tag die Rückverlegung auf Normalstation erfolgen.

Diskussion

Ein Mangel des Gerinnungsfaktors XIII kann entweder hereditärer oder sekundärer Genese sein. Beim hereditären Mangel werden homozygote oder heterozygote Träger unterschieden, wobei homozygote Träger bereits ab der Geburt unter einer klinisch manifesten Koagulopathie leiden [1]. Da der beschriebene Patient jedoch erstmalig postoperativ Symptome zeigte und in diesem Rahmen eine milde Minderung der Faktor-XIII-Aktivität (>30% und <70% der Aktivität) [2] diagnostiziert wurde, wird im Folgenden ausschließlich die Diagnostik und Therapie des angeborenen heterozygoten und des sekundären Defizites thematisiert. Die klinische Relevanz eines erworbenen FXIII-Mangels wurde unter anderem von Korte et al. deutlich gemacht. Die Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass bei perioperativen Blutungen unklarer Genese ein erworbener FXIII-Mangel eine häufige Ursache darstellt und eine Substitution den Transfusionsbedarf senken kann [3,4]. Analog zu diesen Ergebnissen zeigten Haas et al. an einem kinderchirurgischen Kollektiv, dass es intraoperativ zum signifikanten Abfall der Faktor-XIII-Konzentration kommen kann [5].

Faktor XIII

Aus molekularer Sicht handelt es sich bei Faktor XIII um ein im Plasma zirkulierendes Tetramer, welches aus jeweils

zwei A- und B-Ketten besteht. Das aktive Zentrum liegt auf der A-Kette [6]. Die in der Leber synthetisierten B-Ketten dienen den A-Ketten als Schutz vor proteolytischem Abbau und vermutlich als Katalysatoren der Gerinnselquervernetzung [7-9].

Der Ablauf der Hämostase gestaltet sich, auf hier wesentliche Prozesse abstrahiert, derart, dass es nach einer Endothelläsion, zunächst durch den von-Willebrand-Faktor vermittelt, zur Adhäsion von Thrombozyten an der sub-endothelialen Matrix kommt. Auf diese primäre Hämostase hin folgt die sekundäre Hämostase, in deren Verlauf aktivierte Thrombozyten und Thrombin die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin katalysieren. Faktor XIII, ebenfalls durch Thrombin aktiviert, bindet nun zwischen zwei Fibrinmolekülen und bildet aus den bislang nicht kovalent verknüpften Dimeren höhere kovalent verknüpfte Polymere. Auch durch den Einbau von α_2 -Antiplasmin, welches vor fibrinolytischen Proteasen schützt, sorgt es für eine Stabilisation des Fibringerüsts [10]. Ferner schreibt man Faktor XIII proangiogenetische Effekte zu [11,12]. Retrospektive, nicht randomisierte und kontrollierte Studien legen darüber hinaus die Vermutung nahe, dass Faktor XIII eine Rolle bei der Wundheilung spielt. Besonders perioperativ kann dies von Bedeutung sein, da eine eingeschränkte Wundheilung Blutungskomplikationen zur Folge haben kann [13,14].

Faktor-XIII-Mangel

Ein heterozygoter Faktor-XIII-Mangel ist klinisch meist unauffällig und wird aufgrund dessen oft nicht erkannt. Postoperativ oder nach Traumata können jedoch relevante diffuse Blutungen auftreten [15]. Die Ursachen für einen sekundären Faktor-XIII-Mangel sind multifaktoriell: Eine eingeschränkte Synthesekapazität der Leber, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Sepsis, traumatische oder hämatologische Krankheitsbilder, supportive Therapieverfahren mit extrakorporaler Zirkulation sowie Dilution und Verbrauchskoagulopathie spielen eine

Rolle [16]. In sehr seltenen Fällen ist eine Autoimmunerkrankung, bei der Antikörper gegen Faktor XIII gebildet werden, für einen Mangelzustand verantwortlich. Die Diagnose dieses Krankheitsbildes ist mittels ELISA (Enzyme Linked Immuno Assay) möglich. Die Therapie umfasst die Gabe von Prednisolon und ggf. Cyclophosphamid oder Rituximab [15]. Aufgrund des sehr seltenen Vorkommens und des nur diskreten Faktor-XIII-Mangels bei unserem Patienten ist diese Differentialdiagnose sehr unwahrscheinlich und wird hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Diagnostik

Konventionelle Gerinnungsdiagnostik

Die konventionelle Gerinnungsdiagnostik durch Quick, aktivierte partielle Prothrombinzeit (aPTT), Thrombozytenzahl und Fibrinogenkonzentration eignen sich nicht zur Diagnostik eines Faktor-XIII-Mangels [15]. Wie auch in unserem Fall zeigten sich die Ergebnisse der konventionellen Gerinnungstests trotz persistierender Blutung zu allen Zeiten normwertig.

Einzelfaktorenbestimmung

Erst die Bestimmung der einzelnen Gerinnungsfaktoren gab Aufschluss über die wahrscheinliche Ursache der Koagulopathie – ein isolierter Faktor-XIII-Mangel. Um einen Faktor-XIII-Mangel zu diagnostizieren, existieren zwei Möglichkeiten: In der qualitativen Analyse können nur absolute Faktor-XIII-Mängel diagnostiziert werden. Sie wird hauptsächlich zum Screening hereditärer Koagulopathien eingesetzt. Quantitative Verfahren stellen den Standard in der Diagnostik eines sekundären oder heterozygoten Faktor-XIII-Defizits dar. Mit ihnen kann die Aktivität von Faktor XIII prozentual ermittelt werden und so eine differenzierte Aussage über dessen Funktion getroffen werden [17]. Wir nutzten die quantitative Methode und stellten eine Faktor-XIII-Aktivität von 50,5% fest.

Point-of-Care-Diagnostik

Studien zeigten, dass thrombelastometrische Verfahren nicht sensitiv für einen

Faktor-XIII-Mangel und somit nicht als diagnostisches Mittel geeignet sind [18]. Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung der primären Hämostase sind aggregometrische Verfahren. Da sie jedoch ausschließlich die Thrombozytenfunktion abbilden, haben sie keinen Stellenwert in der Diagnostik eines Faktorenmangels. Es hätte jedoch differentialdiagnostisch hilfreich sein können, beide Tests durchzuführen, um andere mögliche Ursachen für die Blutung auszuschließen.

Therapie

Blutgerinnungsfaktor XIII

In der aktuellen Literatur existiert für das Management perioperativer Koagulopathien kein Grenzwert der Faktor-XIII-Aktivität, ab dessen Unterschreiten eine Substitution klar indiziert ist. Basierend auf den Ergebnissen verschiedener Studien, wird von verschiedenen Autoren jedoch empfohlen, ab einer Aktivität <60% und begleitender Blutungssituation oder schwerster Wundheilungsstörung Faktor-XIII-Konzentrat zu verabreichen [19,20]. Es existieren zwei unterschiedliche Faktor-XIII-Präparate. Das rekombinant hergestellte Faktor-XIII-Konzentrat, welches allerdings nur die A-Untereinheit enthält und in Deutschland nicht zugelassen ist, und das pasteurisierte, aus humanem Plasma gewonnene Faktor-XIII-Konzentrat, welches wir verabreichten. Den Angaben des Herstellers folgend, sollte die Verabreichung von Fibrogamin® 250/1.250 (CSL Behring, Marburg) stets über einen separaten venösen Zugang mit einer Infusionsgeschwindigkeit von maximal 4 ml/min erfolgen. Darüber hinaus sind Immunreaktionen (einschließlich seltener allergischer Überempfindlichkeitsreaktionen) und eine sehr seltene Bildung von Antikörpern sowie die Dokumentationspflicht nach dem Transfusionsgesetz zu beachten. Nach intravenöser Substitution steht FXIII für den Ablauf der Hämostase sofort zur Verfügung. Die Halbwertszeit des verabreichten Faktor-XIII-Konzentrates beträgt $6,6 \pm 2,29$ Tage (Median \pm SD), ist jedoch auch entscheidend von der aktuellen Verbrauchssituation abhängig. Bei Blutungen und mildem Defizit wird empfohlen, 15-20 I.E. Faktorenkonzentrat/kg

Körpergewicht zu verabreichen, bis der Zielwert der Faktorenaktivität erreicht ist und/oder sich Zeichen des Sistierens der Blutung zeigen [21].

Tranexamsäure

Tranexamsäure besitzt durch die Inhibition der Spaltung von Plasminogen zu Plasmin und somit der Spaltung von Fibrin eine gerinnstabilisierende Wirkung [22]. Faktor XIII hat ebenfalls eine antifibrinolytische Wirkkomponente. Durch die Faktor XIII-vermittelte Vernetzung von α_2 -Antiplasmin mit Fibrin wird freies Plasmin in einem Komplex mit α_2 -Antiplasmin gebunden und schließlich unwirksam [10]. Ist die Aktivität von Faktor XIII vermindert, kann dieser Vorgang nur eingeschränkt erfolgen, was ein erhöhtes Plasminangebot zur Folge hat. Bei der Therapie eines klinisch relevanten Faktor-XIII-Defizits kann sich die Gabe von Tranexamsäure günstig auswirken, da die freie Verfügbarkeit von Plasmin reduziert und so die Stabilität des Blutgerinnsels erhöht wird.

Frischplasma

Grundsätzlich kann ein Faktor-XIII-Defizit auch mittels Frischplasma (FFP) therapiert werden. Allerdings muss FFP, um einen hämostaseologischen Effekt zu erreichen, in großer Dosis verabreicht werden (>20 ml/kg KG). Wegen der bekannten Transfusionsrisiken [23] entschieden wir uns gegen den Einsatz von FFP.

Schlussfolgerung

In dem beschriebenen Fallbericht war besonders eindrücklich, dass unmittelbar nach Verabreichung des Faktor-XIII-Konzentrates die Easy-Flow-Drainage weniger blutiges Sekret förderte. Wir zogen die klinische Überwachung der Blutung vor und bestimmten nach der Diagnose des FXIII-Mangels nur noch einmal die Faktor-XIII-Aktivität. Da der Mangelzustand nur als mild zu beschreiben war und die Blutung zeitnah auf die einmalige Substitution sistierte, hätten weitere labordiagnostische Untersuchungen keinen Mehrwert gebracht. Des Weiteren existiert derzeit kein einheitlicher Grenzwert, ab dem eine Substitution von Faktor XIII klar

indiziert ist. Ob die Blutung jedoch ausschließlich auf einen Faktor-XIII-Mangel zurückzuführen war, ist aus unseren Daten nicht abzuleiten.

Nichtsdestotrotz konnten wir nach Initiierung der Einzelfaktorenbestimmung die Koagulopathie zielgerichtet und fremdblutsparend therapieren.

Die zeitnahe Durchführung thrombelastometrischer und aggregometrischer Verfahren wäre sinnvoll gewesen, um erst nach Ausschluss häufigerer Gerinnungsstörungen die kosten- und zeitintensivere Faktorenbestimmung zu veranlassen. Auch ohne thrombelastometrischen Nachweis einer Hyperfibrinolyse hätte die frühzeitige Gabe von Tranexamsäure eine ätiologische Differenzierung der Koagulopathie erlaubt.

Fazit für die Praxis

- **Koagulopathie und Blutverlust können in einem Faktor-XIII-Defizit begründet sein.**
- **Ein Faktor-XIII-Defizit wird durch die konventionelle Gerinnungsdiagnostik mittels Globaltests wie INR/aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) nicht erfasst.**
- **Mittels viskoelastischer oder aggregometrischer Verfahren lässt sich ein FXIII-Mangel nicht abbilden.**
- **Therapie der Wahl ist die Gabe von FXIII-Konzentrat.**
- **Laut aktueller Literatur wird bei Hb-relevanter Koagulopathie eine Aktivität von Faktor XIII >60% angestrebt.**

Literatur

1. Weber CF, et al: [Coagulation factor XIII - Pathophysiology, clinic and therapy of factor XIII deficiency]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015;50(11-12):684-90
2. Peyvandi F, et al: Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012;10(4):615-21
3. Korte W: F. XIII in perioperative coagulation management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24(1):85-93
4. Korte WC, et al: Factor XIII substitution in surgical cancer patients at high risk for intraoperative bleeding. *Anesthesiology* 2009;110(2):239-45
5. Haas T, et al: Perioperative course of FXIII in children undergoing major surgery. *Paediatr Anaesth* 2012;22(7):641-6
6. Schwartz ML, et al: Human Factor XIII from plasma and platelets. Molecular weights, subunit structures, proteolytic activation, and cross-linking of fibrinogen and fibrin. *J Biol Chem* 1973;248(4):1395-407
7. Souri M, Osaki T, Ichinose A: The Non-catalytic B Subunit of Coagulation Factor XIII Accelerates Fibrin Cross-linking. *J Biol Chem* 2015;290(19): 12027-39
8. Katona E, et al: Interaction of factor XIII subunits. *Blood* 2014;123(11):1757-63
9. Muszbek L, Adány R, Mikkola H: Novel aspects of blood coagulation factor XIII. I. Structure, distribution, activation, and function. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996;33(5):357-421
10. Fraser SR, Booth NA, Mutch NJ: The antifibrinolytic function of factor XIII is exclusively expressed through α_2 -antiplasmin cross-linking. *Blood* 2011;117(23):6371-4
11. Noll T, Wozniak G: [Factor XIII and endothelial barrier function]. *Hämostaseologie* 2002;22(1):28-31
12. Noll T, et al: Effect of factor XIII on endothelial barrier function. *J Exp Med* 1999;189(9):1373-82
13. Naderi M, et al: Clinical manifestations and management of life-threatening bleeding in the largest group of patients with severe factor XIII deficiency. *Int J Hematol* 2014;100(5):443-9
14. Board PG, Losowsky MS, Miloszewski KJ: Factor XIII: inherited and acquired deficiency. *Blood Rev* 1993;7(4):229-42
15. Biswas A, et al: Coagulation factor XIII deficiency. Diagnosis, prevalence and management of inherited and acquired forms. *Hämostaseologie* 2014;34(2):160-6
16. Franchini M, et al: Acquired FXIII inhibitors: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36(1):109-14
17. Katona É, et al: Measurement of factor XIII activity in plasma. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(7):1191-202
18. Weber CF, et al: [Role of thrombelastometry for the monitoring of factor XIII. A prospective observational study in neurosurgical patients]. *Hämostaseologie* 2011;31(2):111-7

19. Wettstein P, Haeberli A, et al: Decreased factor XIII availability for thrombin and early loss of clot firmness in patients with unexplained intraoperative bleeding. *Anaesthesia and Analgesia* 2004;99(5):1564-9
20. Gerlach R, et al: Increased risk for post-operative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study. *Stroke* 2002;33(6):1618-23
21. <http://www.fibrogammin.de>.
22. Mannucci PM: Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998;339(4):245-53
23. Murad MH, et al: The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2010;50(6):1370-83.

Korrespondenz- adresse



**Dr. med.
Sonia Schneider**

Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-
medizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt, Deutschland
Tel.: 0157 35155136
Fax: 069 6301 5881
E-Mail: sonia.schneider@kgu.de