

**42. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und
Immunhämatologie e.V. (DGTI)
15.–18. September 2009 · Rostock, Germany**

15.09.2009

Kurs für Klinische Hämotherapie:
Anästhesie, Hämatologie, Klinische Hämotherapie

***Probleme und Fallstricke aus
der Transfusionspraxis***

T. Hoffmann; Düsseldorf



„was Ihnen bevorsteht...“

- fehlende didaktische Systematik
- fehlender wissenschaftlicher Tiefgang
- Springen von Problem zu Problem

„was Ihnen bevorsteht...“

- fehlende didaktische Systematik
- fehlender wissenschaftlicher Tiefgang
- Springen von Problem zu Problem
- *wie unser Alltag...*

Themenkreise

- pathologische Normalbefunde
- seltene Hämotherapie-Indikation

Focus auf

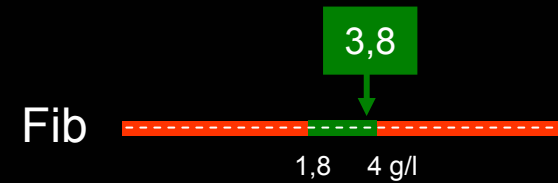
- Hämotherapie mit Einzelfaktoren
- Indikationen zum Hämotherapie-Verzicht

Pathologische Normalbefunde

Pathologische Normalbefunde

Fibrinogen

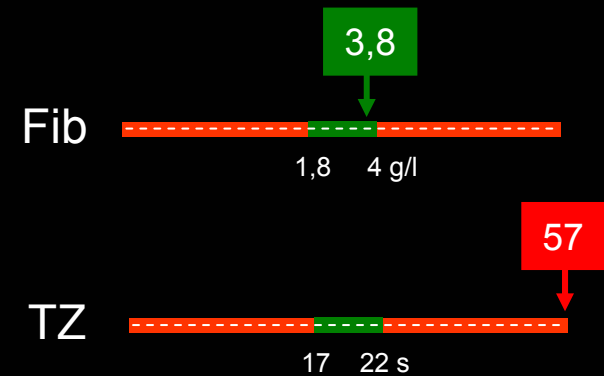
- 64j, ml
- Z.n. thoraxchirurgischer Revisions-OP
- Anhaltende Nachblutung



Pathologische Normalbefunde

Fibrinogen

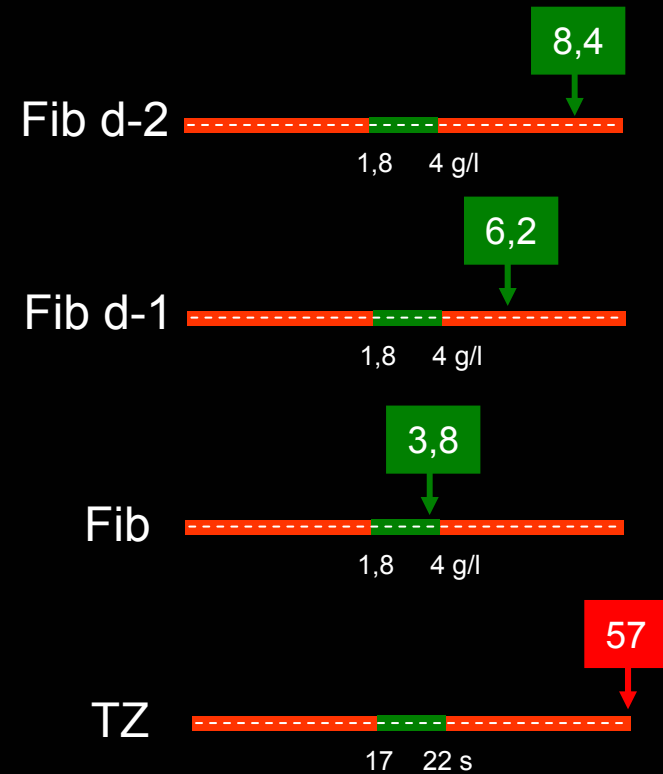
- 64j, ml
- Z.n. thoraxchirurgischer Revisions-OP
- Anhaltende Nachblutung



Pathologische Normalbefunde

Fibrinogen

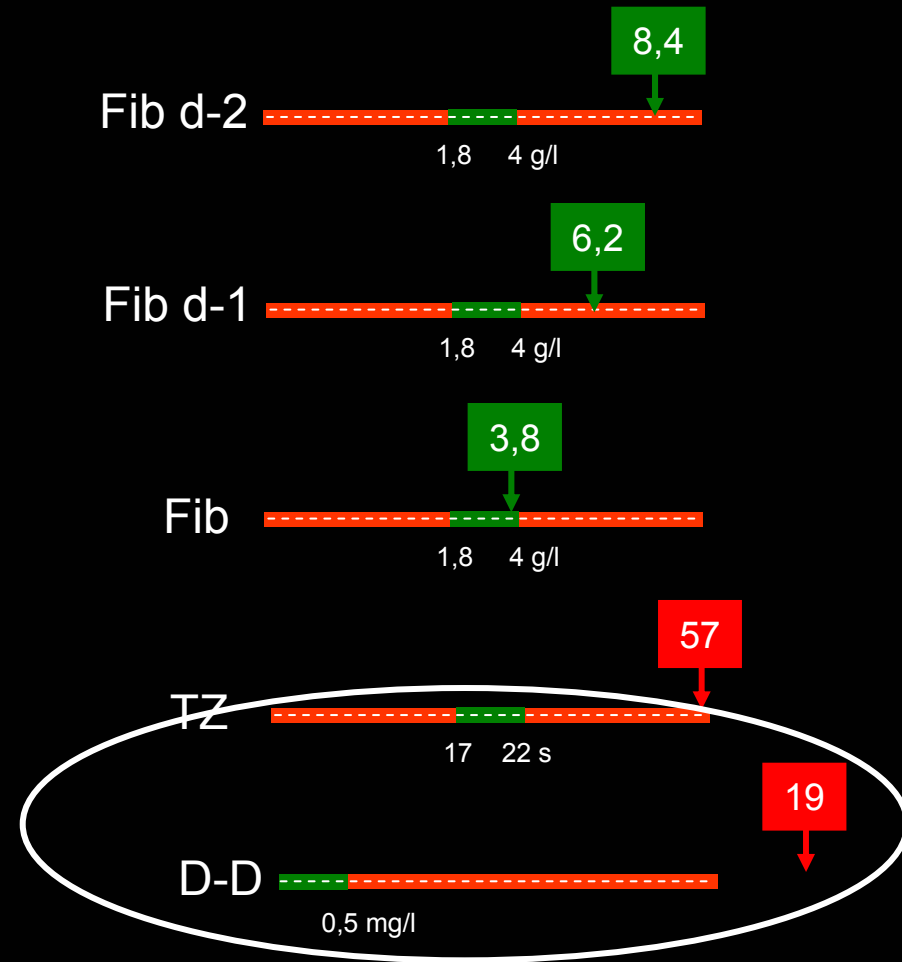
- 64j, ml
- Z.n. thoraxchirurgischer Revisions-OP
- Anhaltende Nachblutung



Pathologische Normalbefunde

Fibrinogen

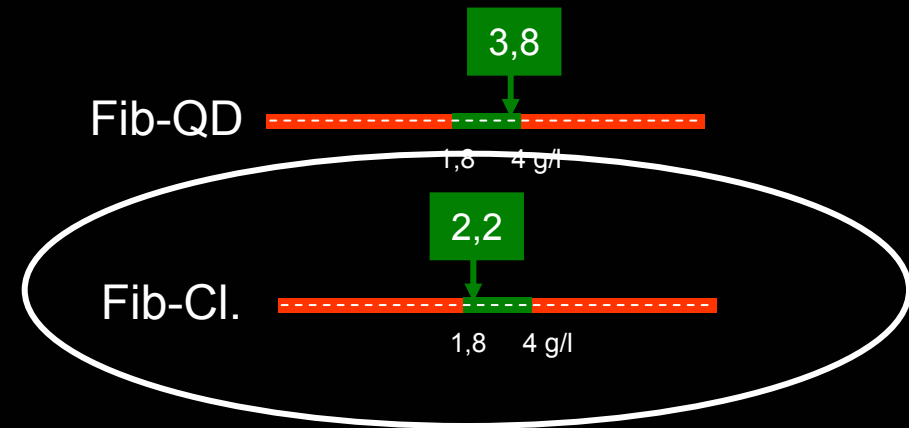
- 64j, ml
- Z.n. thoraxchirurgischer Revisions-OP
- Anhaltende Nachblutung



Pathologische Normalbefunde

Fibrinogen

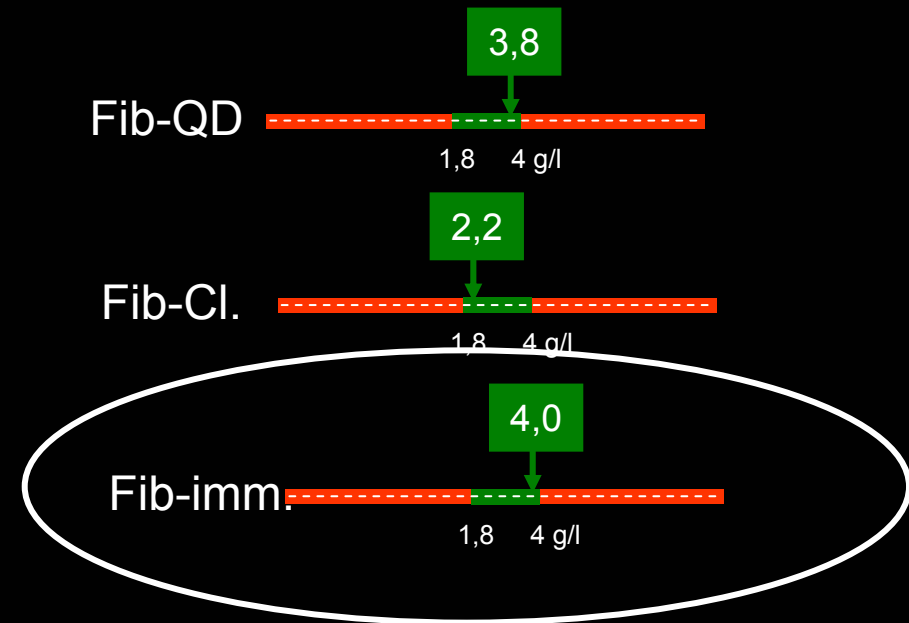
- 64j, ml
- Z.n. thoraxchirurgischer Revisions-OP
- Anhaltende Nachblutung



Pathologische Normalbefunde

Fibrinogen

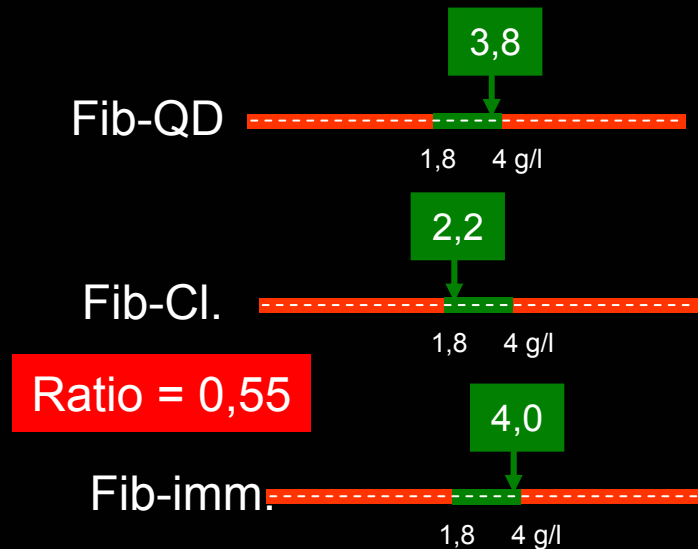
- 64j, ml
- Z.n. thoraxchirurgischer Revisions-OP
- Anhaltende Nachblutung



Pathologische Normalbefunde

Fibrinogen

- 64j, ml
- Z.n. thoraxchirurgischer Revisions-OP
- Anhaltende Nachblutung



Manifeste Blutung bei Verbrauchskoagulopathie mit Dysfibrinogenämie
→ Indikation zur Fibrinogen-Substitution

Fibrinogen-Substitution



7.1.6.1:

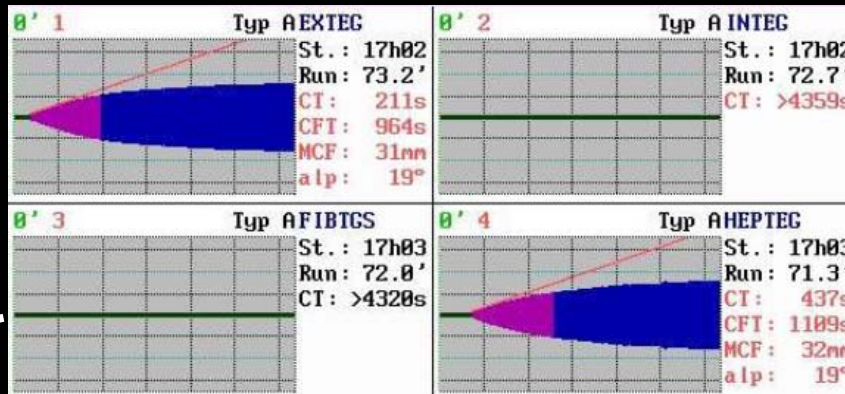
Bei der angeborenen Hypofibrinogenämie soll im Allgemeinen **keine** Substitutionstherapie erfolgen. Vor **operativen** oder vor **diagnostischen Eingriffen** mit erhöhter **Blutungsgefahr** (z.B. bei Lumbal- und Epiduralpunktionen und Organbiopsien) soll bei einem Fibrinogenspiegel < 1 g/L eine Fibrinogensubstitution erfolgen.

7.1.6.2 Substitution bei erworbenem Mangel

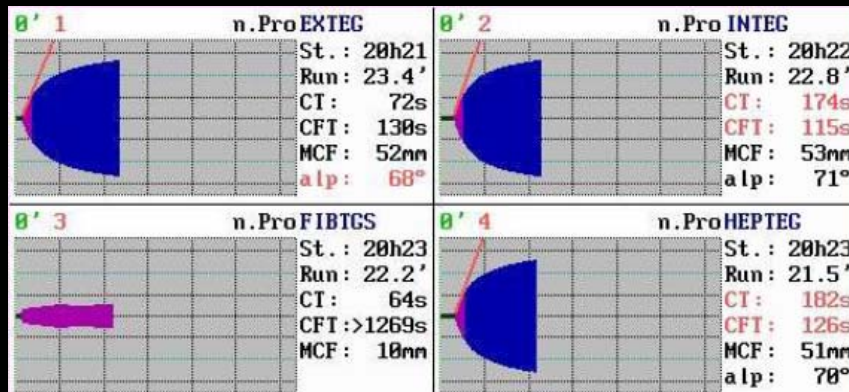
Klinische Eckpunkte:

Die kritische Grenze, bei der spontane Blutungen auftreten können, liegt bei Werten < 1 g/L (bei starker Blutung $< 1,5$ g/L)

Fibrinogen-Substitution Thrombelastographie



6g Fibrinogen i.v.



Deutscher Anästhesiecongress, 5.- 8. Mai 2007, Hamburg

K. Görlinger, A. Hanke, E. Kottenberg-Assenmacher, U. Herold, M. Hartmann

Fibrinogen-Substitution

Trigger bei blutenden Patienten?

<1 g/l??	LeiLiBÄK
<2 g/l??	mancherorts anästhesiologische Praxis
??	Gemäß Thrombelastographie
<3,8g/l??	„Deduktion aus Thrombelastographie“?

Pragmasie bei fehlenden Evidenz-Daten:

bei kritischer, durch andere Maßnahmen nicht ausreichend beeinflussbarer **Blutung** 3-6g Fibrinogen i.v. ...

... bevor rFVIIa gegeben wird

Ebenen der Hämotherapie bei Blutung

A Optimierung der Umgebungsbedingungen

B Substitution

C Intervention

I Prophylaxe

II Therapie

Ebenen der Hämotherapie

I Prophylaxe

II Therapie

...babylonische Sprachverwirrung in der modernen Medizin

>> Heparin-Therapie <<

„therapeutische
Heparin-Gabe!“



Enoxaparin 40mg s.c. 1xtgl

„therapeutische
Heparin-Gabe!?“



Enoxaparin 60mg s.c. 2xtgl

Ebenen der Hämotherapie

Enoxaparin 40mg s.c. 1xtgl. ist eine Therapie

Enoxaparin 40mg s.c. 1xtgl. ist eine Thrombose-Prophylaxe

Enoxaparin 40mg s.c. 1xtgl. ist keine Thrombose-Therapie

Ebenen der Hämotherapie bei Blutung

A Optimierung der Umgebungsbedingungen

B Substitution

C Intervention

I Prophylaxe

II Therapie

Ebenen der Hämotherapie bei Blutung

A Umgebungsbedingungen optimieren

Notwendige Basis-Maßnahmen als Grundlage jeder spezifischen Blutungstherapie

- Lokale Blutstillung („chirurgische“ Blutstillung)
 - Kompression, Naht, „Kollagen-Anker“, Fibrinkleber
- Rheologie optimieren
 - Hämatokrit anheben
- Faktor IV nicht vergessen: Hypocalcämie vermeiden / behandeln
- Hypothermie vermeiden / behandeln
- Azidose vermeiden / behandeln
- Sauerstoffversorgung optimieren

Ebenen der Hämotherapie bei Blutung

B Substitution

Therapeutische Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung einer regulären Hämostase-Aktivität

- Unspezifischer Verlust (bei kritischer Ausprägung auch unspezifischer Verbrauch)
 - EK, GFP, TK
- Spezifischer Mangel
 - PPSB
 - Fibrinogen
 - FXIII
 - vWF(-FVIII)
 - FVII, FVIII, FIX
 - FV, FXI (GFP)

Ebenen der Hämotherapie bei Blutung

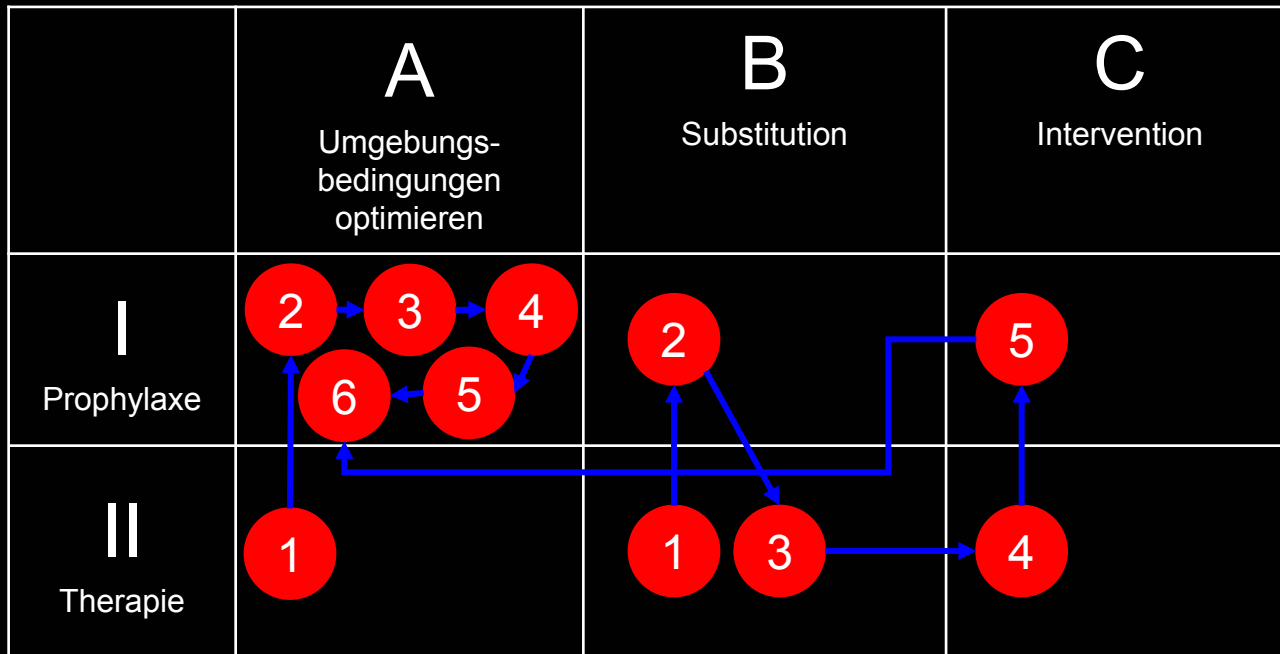
C Intervention

Prokoagulatorische Verschiebung der Hämostase zur Behandlung einer Blutung(sgefährdung), die nicht auf einer Hämostase-Störung beruht

- Desmopressin
- Tranexamsäure
- Novoseven

- *Fibrinogen* ?
- *FXIII* ?
- *vWF-FVIII* ?

Ebenenwechsel im Verlauf einer akuten Hämotherapie-Maßnahme (Bsp.)



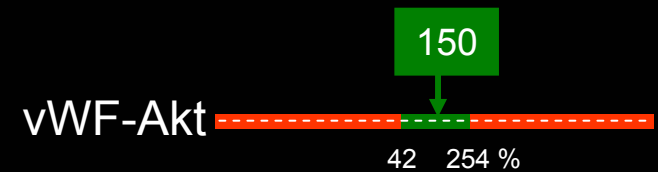
- 1 Akute Blutung
- 2 Stabilisierung
- 3 wiedereinsetzende Blutung
- 4 alleinige Substitution erfolglos
- 5 Rezidivprophylaxe früh
- 6 Rezidivprophylaxe später

Pathologische Normalbefunde von Willebrand Faktor

- 57j, ml
- MGUS mit syst. Amyloidose
- ASCT 2008
- 2009 neu auftretende diffuse Blutungsneigung

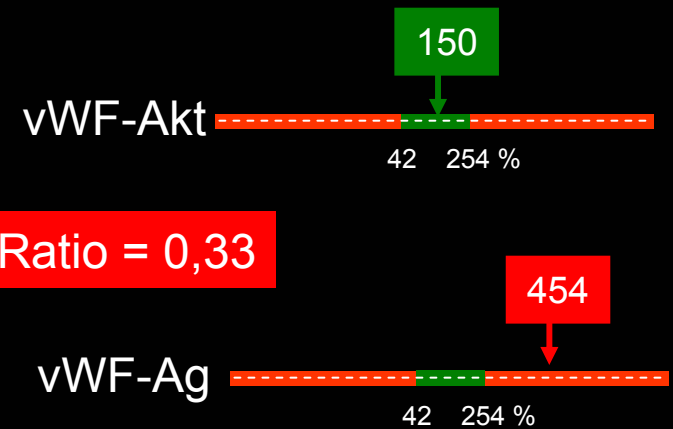
Pathologische Normalbefunde von Willebrand Faktor

- 57j, ml
- MGUS mit syst. Amyloidose
- ASCT 2008
- 2009 neu auftretende diffuse Blutungsneigung



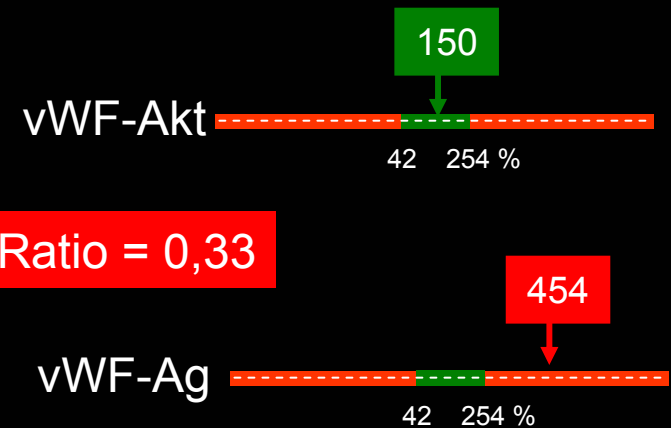
Pathologische Normalbefunde von Willebrand Faktor

- 57j, ml
- MGUS mit syst. Amyloidose
- ASCT 2008
- 2009 neu auftretende diffuse Blutungsneigung



Pathologische Normalbefunde von Willebrand Faktor

- 57j, ml
- MGUS mit syst. Amyloidose
- ASCT 2008
- 2009 neu auftretende diffuse Blutungsneigung



Manifeste Blutung bei sekundärem vWS Typ II
→ Transfusion mit vWF-Konzentrat (Haemate®)

Erworbenes von Willebrand Syndrom

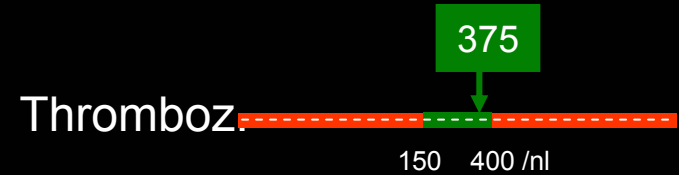
	evWS: Typ	Assoziation	Charakteristika	Ansprechen auf
1	Typ I	Hypothyreose	<ul style="list-style-type: none"> • Synthese • FVIII / vWF ↓ 	L-Thyroxin
2	Typ I od. III	Wilms-Tumor/Nierenzell-Ca	<ul style="list-style-type: none"> • unklar (v. Tu-Zellen prod. Hyaluronsäure?) • <i>kein Inhibitor</i> • <i>keine Absorpt. auf Nephroblastom-Zellen</i> 	Chemotherapie Tumoresektion
3	Typ II	MPS mit Thrombozythämie	<ul style="list-style-type: none"> • FVIII- und vW-Ag normal • vWF:RCo ↓ und vWF:CBA ↓ • Plättchen-abhängige Proteolyse großer Multimere • inverse Korrel. Plt.-Zahl – vWF:RCo 	Senkung der Tc-Zahl
4	≈Typ II	SLE benigne monoklonale IgG-Gammopathie	<ul style="list-style-type: none"> • RIPA ↓; FVIII ↓, vW-Ag ↓, vWF:RCo ↓ • Depletion großer Multimere • vWF-Auto-Ak nachweisbar 	<i>schlechtes</i> Ansprechen auf Desmopressin und Faktorenkonzentrate hd-IVIG vorübergehend wirksam (einige Wochen)
5	≈Typ II	Multiples Myelom CLL / NHL (ohne Paraprotein) <i>idiopathisches evWS</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ähnlich wie (4)</i> • zugrundeliegender Immunmechanismus unklar 	
6	≈Typ II	AI-Krankheit	<ul style="list-style-type: none"> • Absorption vWF 	Prednisolon
7	Typ II	Krankheiten mit erhöhten Scherkräften in der Zirkulation	<ul style="list-style-type: none"> • Aorten-Stenose • andere Klappendefekte • Stenosierende Gefäßerkrankungen • mikroangiopathische Hämolyse 	
8	≈	Hepatopathie Urämie		
9	Typ II - III	Medikamentös induziert	<ul style="list-style-type: none"> • Valproat • Ciprofloxacin • Griseofulvin • Tetracyclin • Thrombolytika • HAES 	

Pathologische Normalbefunde thrombozytäre Hämostase

- 67j, ml
- Prostataektomie
- Profuse Blasen-Blutung, lokale Blutstillung erfolglos
- Massiver TF-Bedarf >100 Konz. / 2w bei rezidivierend wieder einsetzender Blutung
- Zystektomie
- weitere Nachblutungen

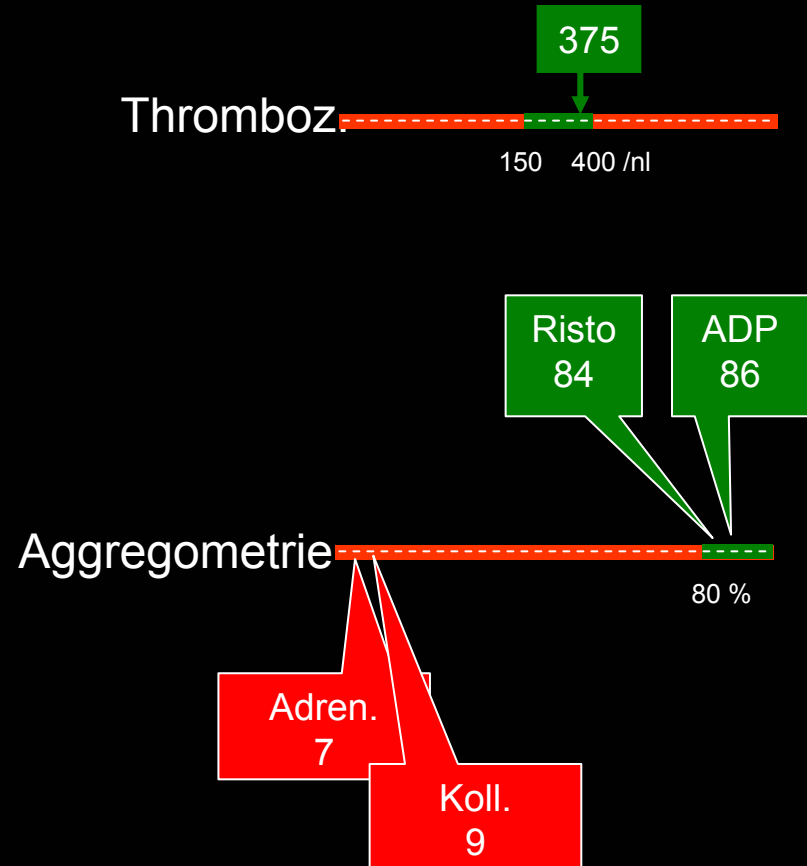
Pathologische Normalbefunde thrombozytäre Hämostase

- 67j, ml
- Prostatektomie
- Profuse Blasen-Blutung, lokale Blutstillung erfolglos
- Massiver TF-Bedarf >100 Konz. / 2w bei immer wieder einsetzender Blutung
- Zystektomie
- Weitere Nachblutungen



Pathologische Normalbefunde thrombozytäre Hämostase

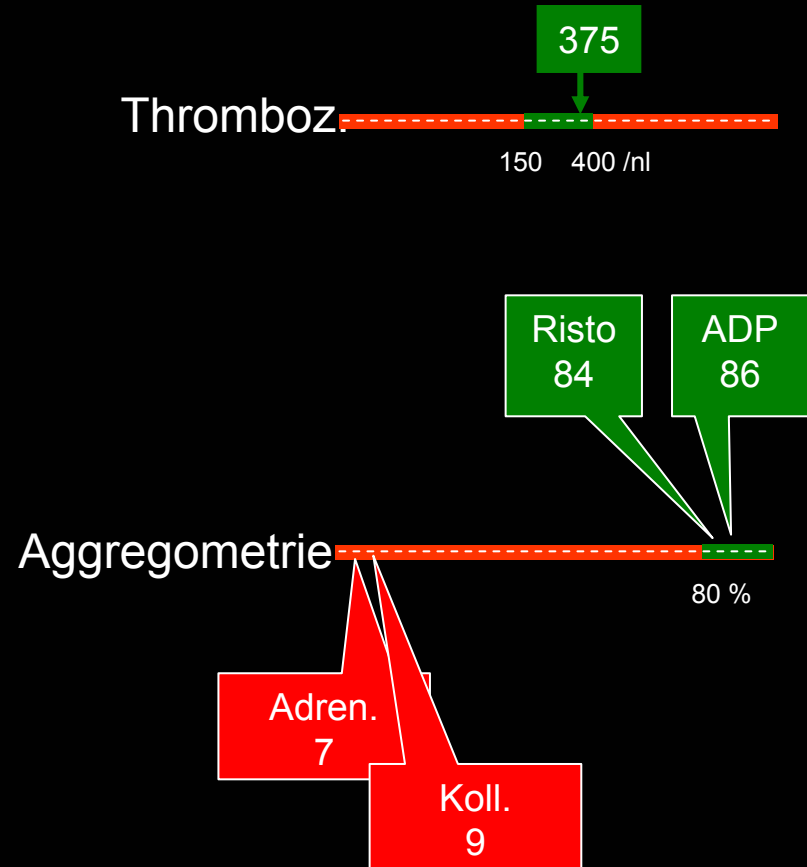
- 67j, ml
- Prostataktomie
- Profuse Blasen-Blutung, lokale Blutstillung erfolglos
- Massiver TF-Bedarf >100 Konz. / 2w bei immer wieder einsetzender Blutung
- Zystektomie
- Weitere Rezidivblutungen



Pathologische Normalbefunde thrombozytäre Hämostase

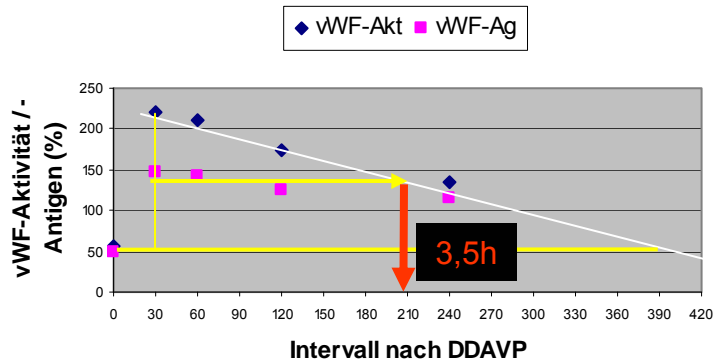
- 67j, ml
- Prostataktomie
- Profuse Blasen-Blutung, lokale Blutstillung erfolglos
- Massiver TF-Bedarf >100 Konz. / 2w bei immer wieder einsetzender Blutung
- Zystektomie
- Weitere Nachblutungen

- V.a. Thrombozytopathie i.R. eines MDS
 - akut Thrombozyten-Transfusion
 - subakut Desmopressin, Cyklokapron

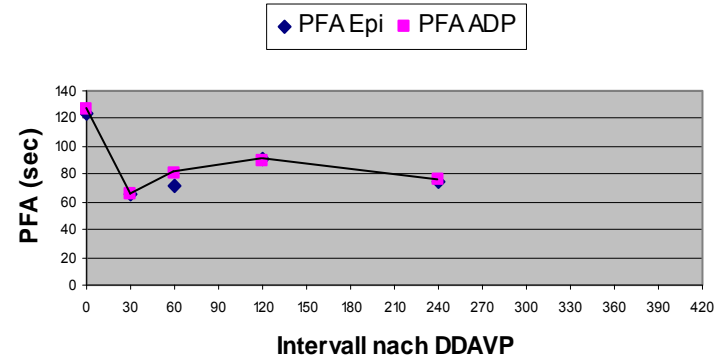


Desmopressin

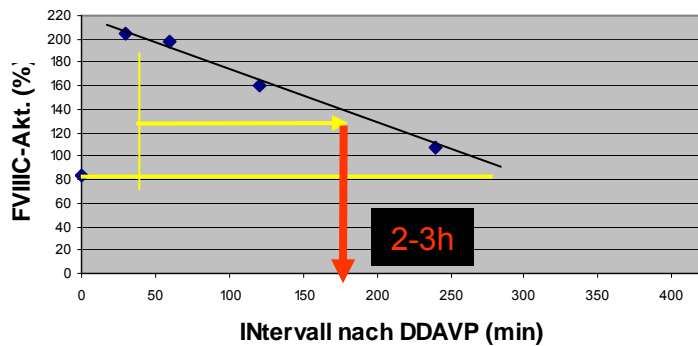
DDAVP-Test bei vWS: HWZ



DDAVP-Test: PFA



DDAVP-Test - FVIII-Verlauf



Desmopressin

- Tachyphylaxie bezüglich Wirkung auf vWF / FVIII - unabhängige Wirkung auf Thrombozytenfunktion?
→ evtl. keine Tachyphylaxie bzgl. Thrombozyten-Stimulation?

*Mangel an ambulant / längerfristig durchführbaren
Blutungstherapien bei endogener Thrombozyten-
Funktionsstörung!*

„Blindsubstitution“

Thrombozyten-Transfusion

Blindsubstitution wegen fehlender Zeitreserve:



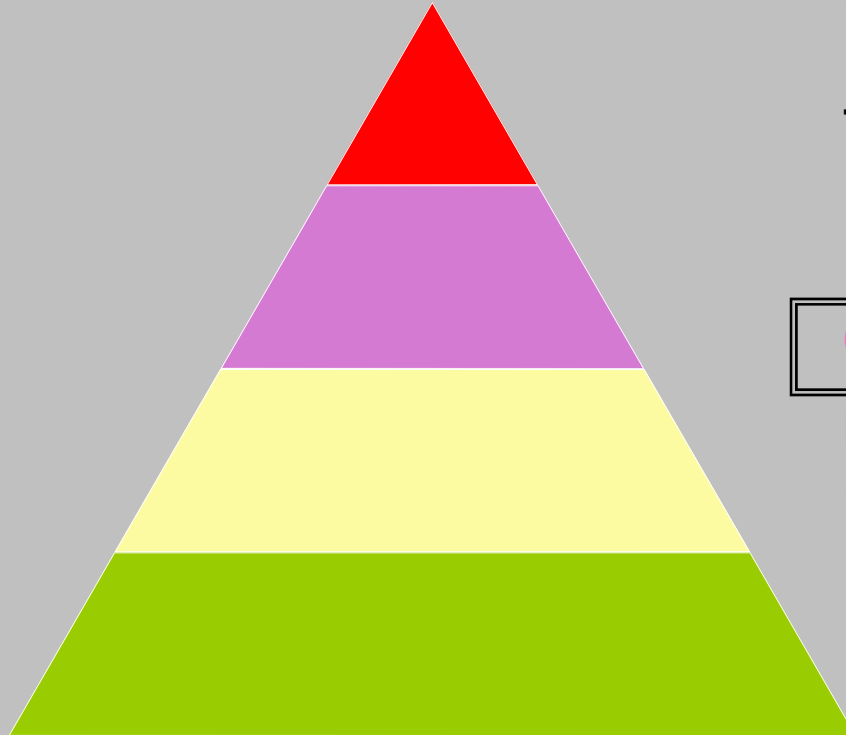
Novoseven
Fibrinogen
FXIII
PPSB
Tranexamsäure
Desmopressin

Hämostaseoptimierung:
Hk, pH, Ca, °C, O₂

Verlustkoagulopathie:
EK, GFP, TK,

Thrombozyten-Transfusion: auch ohne Thrombozytopenie bei Blindsubstitution

Anamnese: Antikoagulation oder Thrombozyten-funktionshemmende Therapie



Novoseven
Fibrinogen
FXIII
Tranexamsäure
Desmopressin

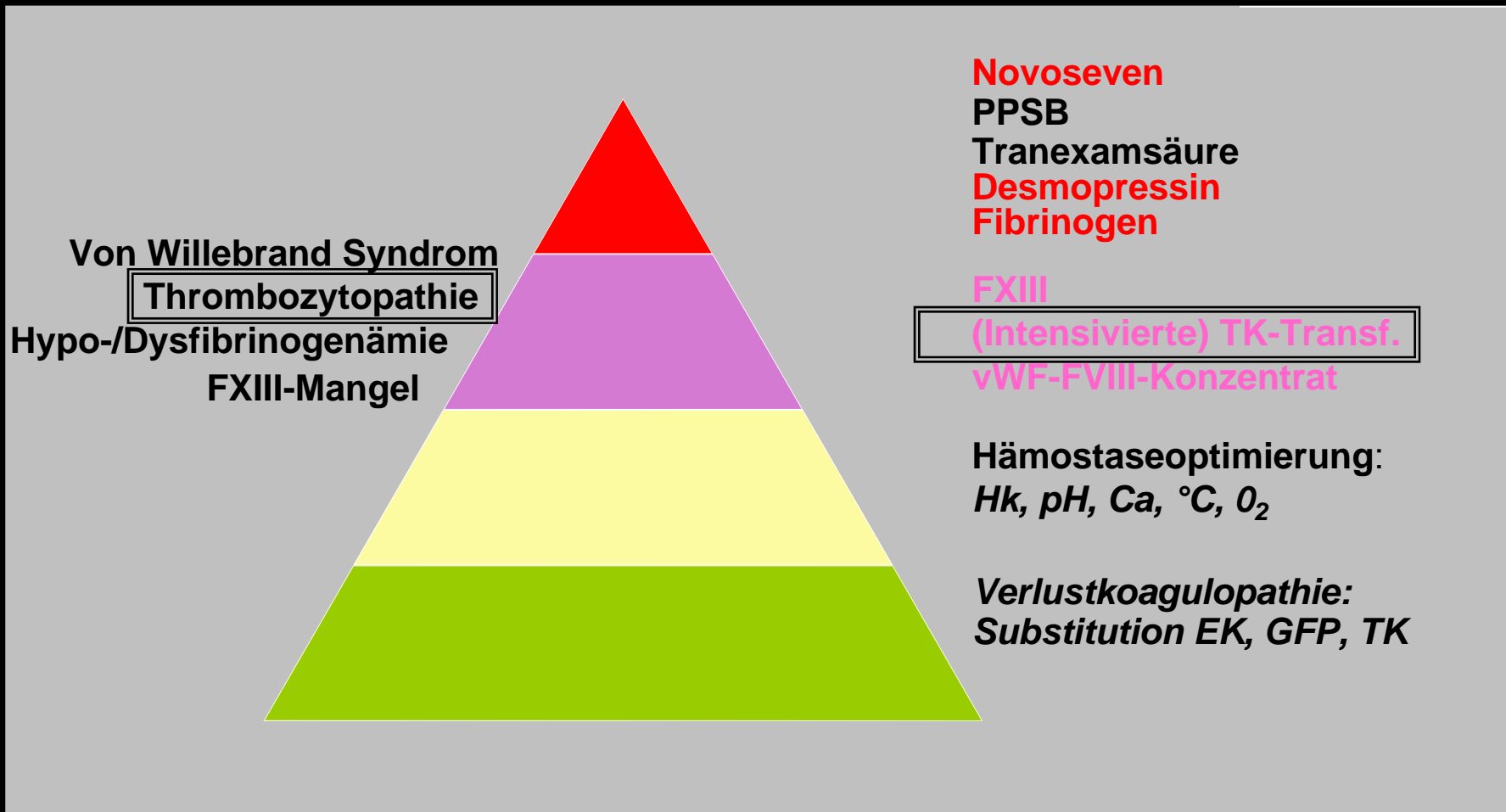
PPSB od.
Protamin od.
(Intensivierte) TK-Transf.

Hämostaseoptimierung:
Hk, pH, Ca, °C, O₂

Verlustkoagulopathie:
Substitution EK, GFP, TK

Thrombozyten-Transfusion: auch ohne Thrombozytopenie bei Blindsubstitution

frühere od. Familien-Blutungsanamnese positiv



Die (zu?) seltene Hämotherapie- Indikation

(zu?) seltene Hämotherapie-Indikationen

- „Multidisziplinäres“ Auftreten
 - Vorkommen in verschiedenen Fachspezialitäten führt dazu, daß jede einzelne noch seltener damit zu tun hat
 - Einbettung in fachspezifische diagnostische und therapeutische Umgebung → Herausforderung an die interdisziplinäre Kommunikation
- Keine eingespielten logistischen Pfade (diagnostische Evaluation, konsiliarische Entscheidungsabsicherung, Präparate-Bereitstellung, Rechtfertigung wirtschaftlicher Belastungen)
- Evidenz-Basis schmal
- Transfusionsbeauftragte / -verantwortliche als Moderatoren und Organisatoren

(zu?) seltene Hämotherapie-Indikationen

- 57-jährige Patientin unter oraler Dauer-Antikoagulation bei mechanischer Herzklappe; Z.n. venöser Thromboembolie bei Prot.C-Mangel
- Heparin-Bridging für kleineren operativen Eingriff
- Postop. Wiederaufnahme Marcumar (3-2-1), Heparin bei INR=2 wieder abgesetzt
- Am Folgetag Notfallvorstellung mit rasch (innerhalb von Stunden) progredienter Cumarin-Nekrose Oberschenkel

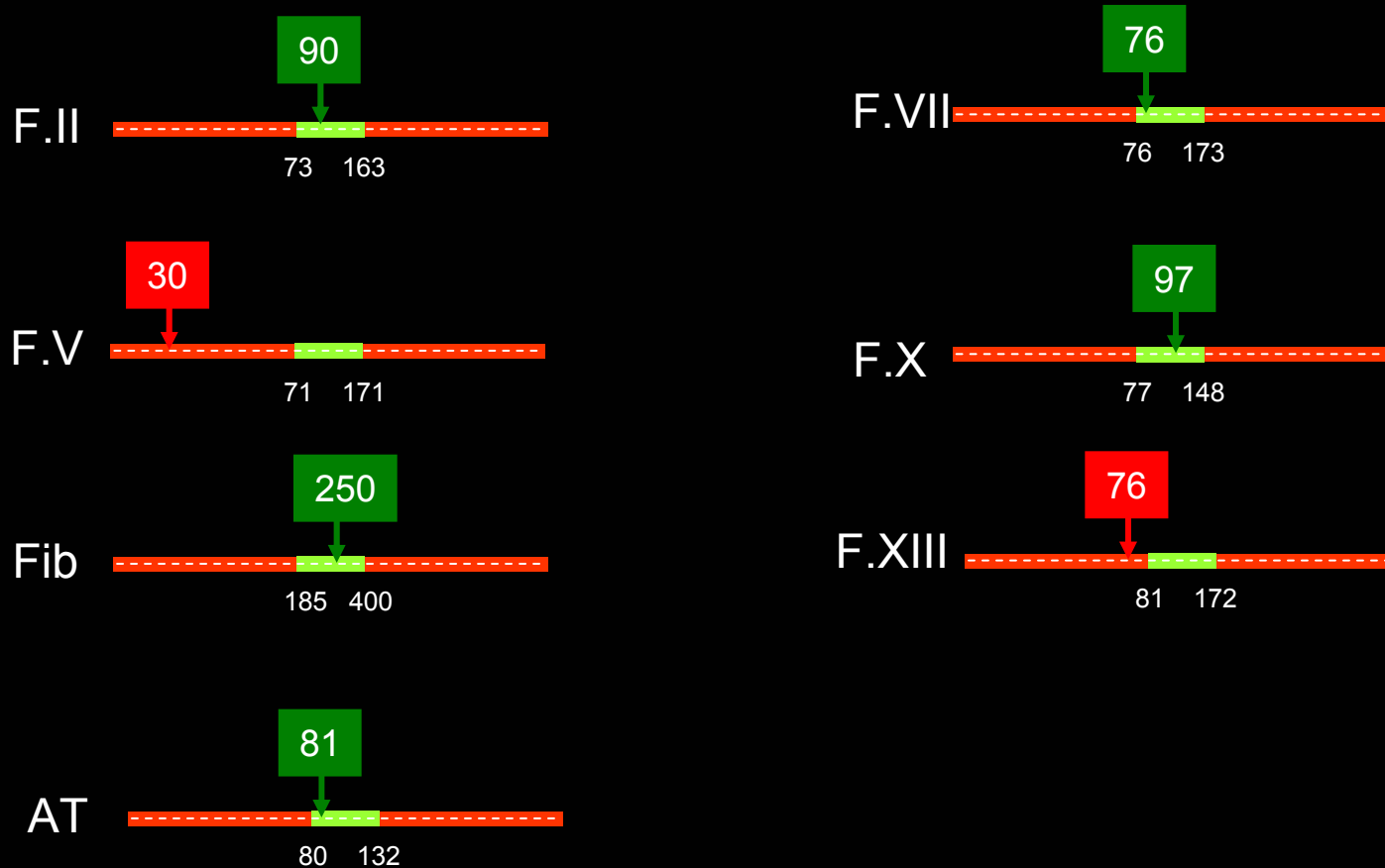
(zu?) seltene Hämotherapie-Indikationen:

- Therapie-Indikation Prot.C-Substitution (Ceprothin®)
- Bei Nichtverfügbarkeit → GFP-Transfusion
- *ABER*: Volumen-Limitierung!
- Marcumar *stop*
- *Keine* Aufhebung der Marcumar-Wirkung mit PPSB!
- Vit. K-Substitution
- Intensivst-mögliche Heparin-Antikoagulation (im Abgleich mit Blutungsrisiko insbes. im Nekrose-Bereich)

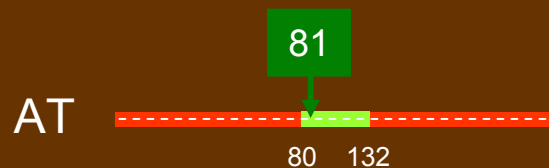
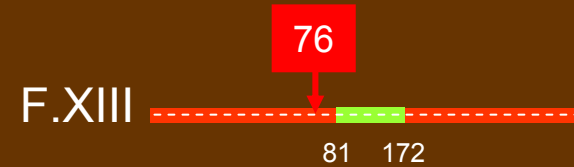
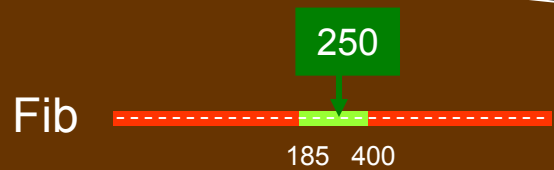
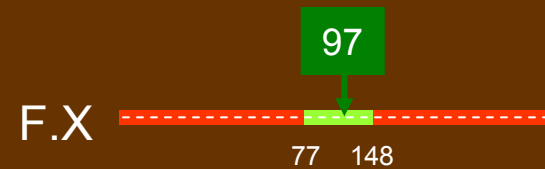
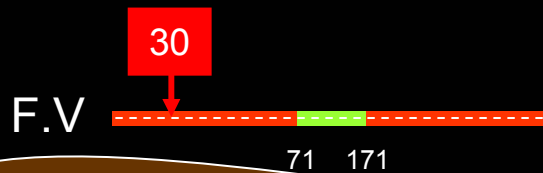
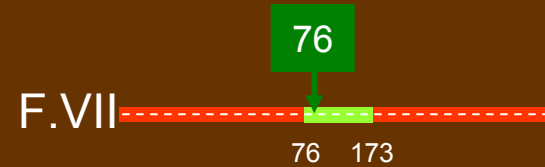
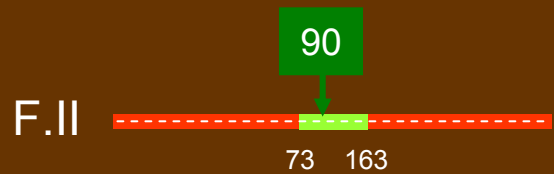
(zu?) seltene Hämotherapie-Indikationen: Prot.C-Konzentrat

- Bei bekanntem (schwerem) Prot.C-Mangel auch prophylaktisch indiziert in der Einleitungsphase der oralen Antikoagulation

*seltene Hämotherapie-Indikation?
„Faktor V-Verminderung
und die Behandlung mit Konzentraten“*



Faktor V-Lücke bei Behandlung der hepatischen, Verlust- oder Verbrauchs-Koagulopathie mit Konzentraten



Z.n. Substitution mit Haemocompletan, PPSB, Fibrogammin, Kybernin

(zu?) seltene Hämotherapie-Indikationen:
“*subultima ratio*-Therapie”
Drotrecogin alpha (Xigris®)

- Sepsis mit hoher Mortalitätswahrscheinlichkeit (APACHE score ≥ 25)
- *d.h.:* Patienten in rapider Verschlechterung
- → Zeitfenster für Indikationsstellung (und Bereitstellung) sehr schmal (Stunden)
- Kontraindikationen

Drotrecogin alpha (Xigris®)

Contraindications, warnings, precautions:

- Active internal bleeding
- Recent (within 3 months) hemorrhagic stroke
- Recent (within 2 months) intracranial or intraspinal surgery, or severe head trauma
- Trauma with an increased risk of life-threatening bleeding
- Presence of an epidural catheter
- Intracranial neoplasm or mass lesion or evidence of cerebral herniation
- Concurrent therapeutic dosing of heparin to treat an active thrombotic or embolic event
- Platelet count $<30,000 \times 10^6/L$, even if the platelet count is increased after transfusions
- Prothrombin time-INR >3.0
- Recent (within 6 weeks) gastrointestinal bleeding
- Recent administration (within 3 days) of thrombolytic therapy
- Recent administration (within 7 days) of oral anticoagulants or glycoprotein IIb/IIIa inhibitors
- Recent administration (within 7 days) of aspirin >650 mg per day or other platelet inhibitors
- Recent (within 3 months) ischemic stroke
- Intracranial arteriovenous malformation or aneurysm
- Known bleeding diathesis
- Chronic severe hepatic disease
- Any other condition in which bleeding constitutes a significant hazard or would be particularly difficult to manage because of its location
- Surgery within the last 12hrs or next 2hrs

(zu?) seltene Hämotherapie-Indikationen:
“*subultima ratio*-Therapie”
Drotrecogin alpha (Xigris®)

Mortality In Patients with Single Organ Dysfunction and Recent Surgery

- Among the small number of patients in PROWESS, with **single organ dysfunction and recent surgery** (surgery within 30 days prior to study treatment), all-cause **mortality** was numerically **higher in the Xigris group** (28 day: 10/49; in hospital: 14/48) compared with the placebo group (28 day: 8/49; in hospital: 8/47).
- In an analysis of the subset of patients with single organ dysfunction and recent surgery from the ADDRESS study, which enrolled septic **patients not at high risk of death**, all cause **mortality** was also **higher in the Xigris** group (28 day: 67/323; in hospital: 76/325) compared with the placebo group (28 day: 44/313; in hospital: 62/314). Single organ dysfunction patients with recent surgery may not be at high risk of death irrespective of APACHE II score. Therefore, these patients may not be among the indicated population.

(zu?) seltene Hämotherapie-Indikationen:

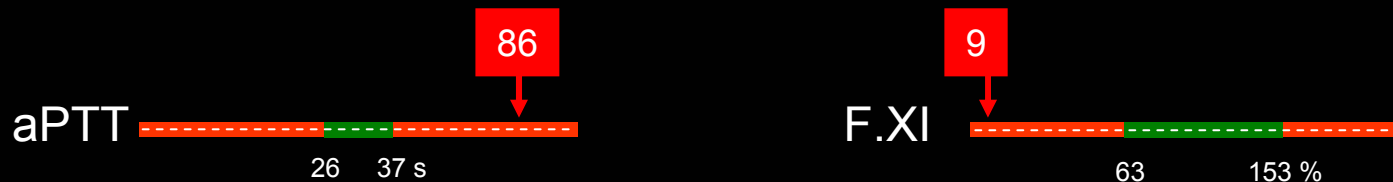
„die ungewöhnliche aPTT-Verlängerung“: F.XI –Mangel (Hämophilie C)

- Nur ca 1/3 der Patienten hat unter normalen Lebensumständen Blutungen
- Unter Provokation (Trauma, OP) kann auch bei fehlender spontaner Blutungsneigung eine „hämophile“ Blutungsausprägung eintreten

(zu?) seltene Hämotherapie-Indikationen:
(konstitutioneller) FXI –Mangel

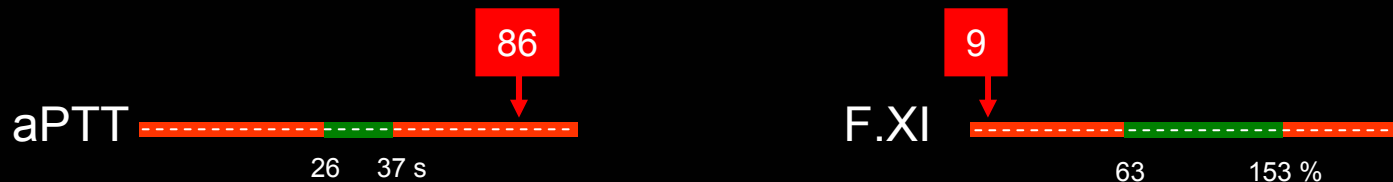
- Substitutionsziel: FXI-Akt. 70-100%
- ➔ bei Restaktivität 40% benötigte GFP-Dosis
= ca 2.000ml (n=8 GFP)
- ➔ Volämie-Limitierung
- ➔ FXI-Konzentrat Hemoleven®
[Laboratoire Francais du Fractionnement et des Biotechnologies (LFP),
Paris]

Pat. L.I. *1947



- Unklarer intramuraler Prozess Magenausgang / Milz- und Nierenrundherde
 - Gastroskopie mit tiefer Biopsie
 - Angiographie
 - Explorative Laparotomie
 - Incl. klinisch indizierter Terminverschiebungen

Pat. L.I. *1947



- Unklarer intramuraler Prozess Magenausgang / Milz- und Nierenrundherde
 - Gastroskopie mit tiefer Biopsie
 - Angiographie
 - Explorative Laparotomie
 - Incl. klinisch indizierter Terminverschiebungen
- insges. n=6 termintreue Hemoleven-Bereitstellungen (od. -Versuche)
- Jeder davon mit Koordination(sversuch) behandelnde Ärzte / Bettenmanager / Apotheke / LFP Paris / D-Vertretung LFP / Krankenkasse
- Kürzeste Bereitstellungsfrist: 2 Wochen

- Der medizinische Notfall
- **Der logizistische Notfall**
- Der logistische Notfall

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit !**