

# **Hämostasemanagement**

**von**

# **Blutungen**

---

***Klinische Hämotherapie, Düsseldorf 2008***

# Agenda

---

- **Therapeutische Optionen**
- **Klinische Konstellationen**
- **Therapieleitende Diagnostik**
- **Therapiedauer/-monitoring**

# **Hämostyptische Therapien**

---

- **chirurgische Blutstillung**
- **medikamentöse Blutstillung**

**lokale Hämostyptika**

**systemische Hämostyptika**

- **supportive Maßnahmen**

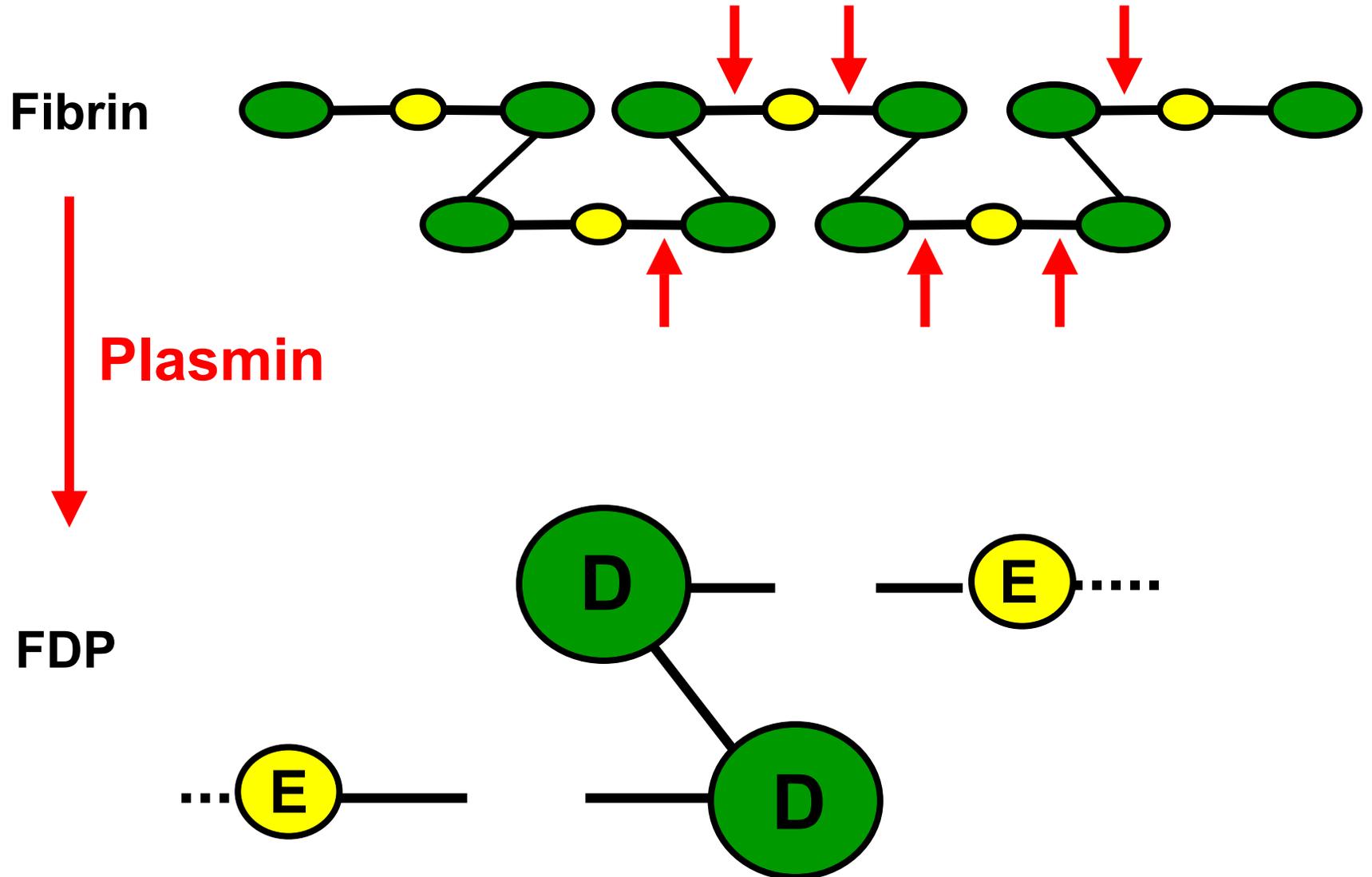
# **Hämostyptika: Anwendung**

---

- **lokal:**
  - **Fibrin-/Gewebekleber**
  - **Antifibrinolytika**
  - **Adstringenzien**
  
- **systemisch:**
  - **DDAVP**
  - **Antifibrinolytika**
  - **Plasma/Thrombozyten**
  - **Gerinnungsfaktoren**
  - **aktivierte Gerinnungsfaktoren**

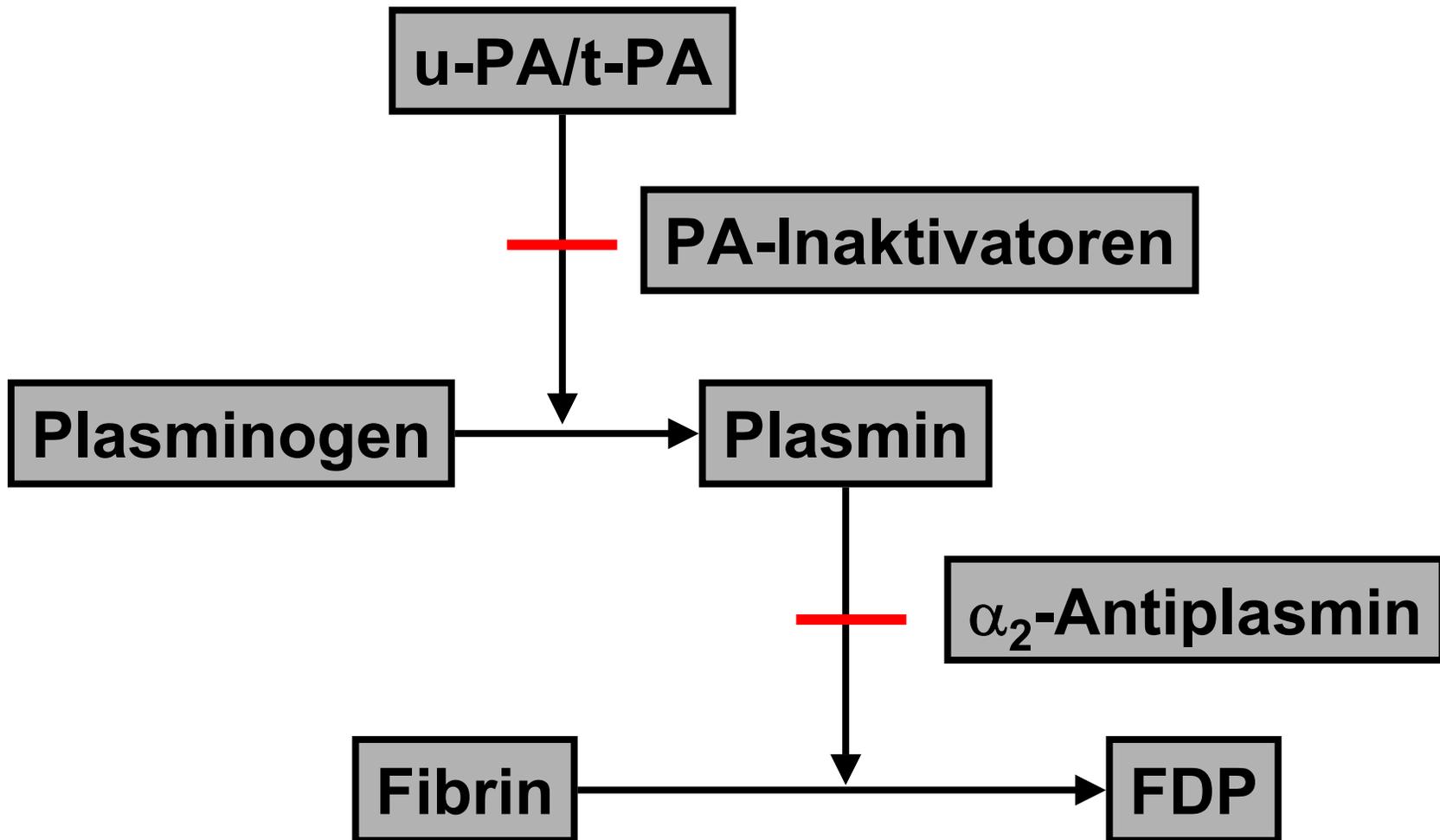
# Fibrinolyse

---



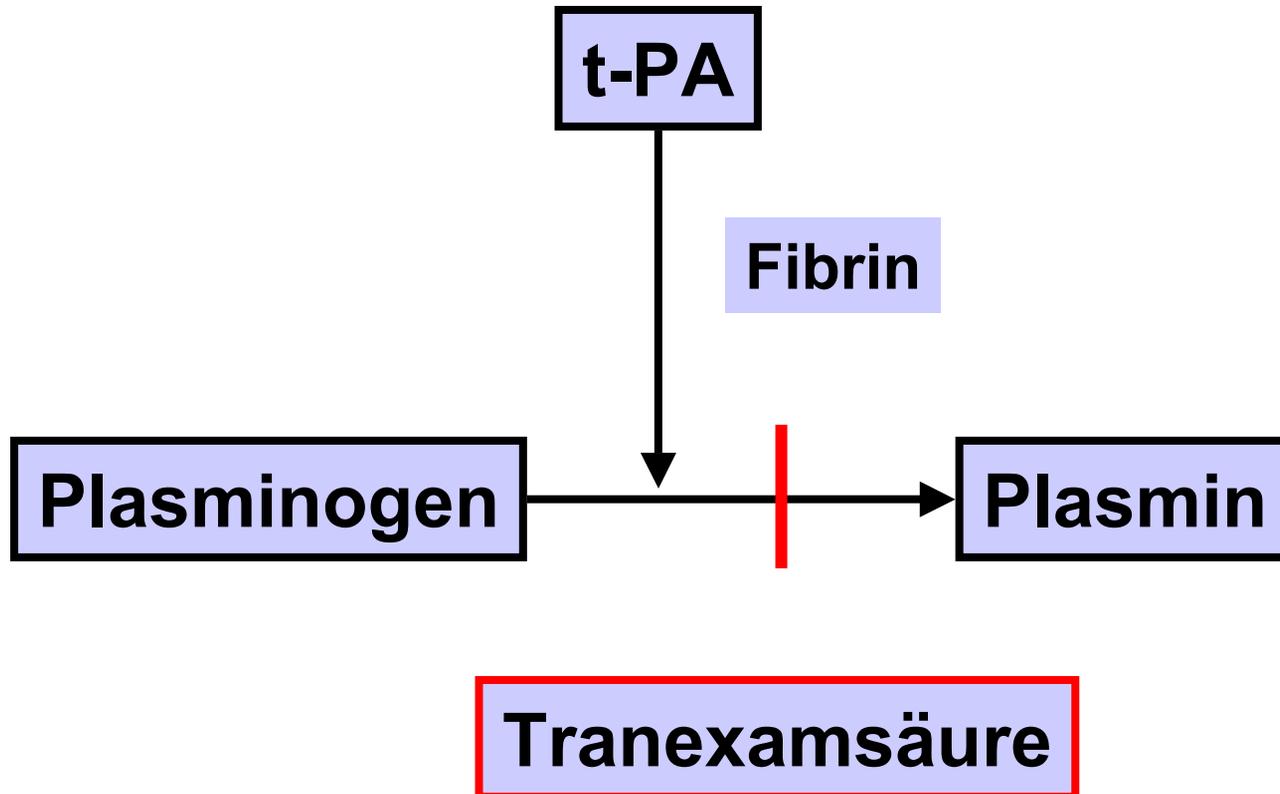
# Fibrinolyse-System: Regulation

---



# Tranexamsäure: Wirkung

---



# Tranexamsäure (TXA)

---

**Substanzklasse:** Carbonsäurederivat

**Wirkprinzip:** Blockiert die Plasminbildung

**Herstellung:** synthetisch

**Präparate:** Ugurol, Anvitoff, Cyclocapron

# TXA: Dosierung

---

**Intravenös:**

**Bolus: 10 - 20 mg/kg KG**

**low-dose: 10 mg/kg KG/h**

**high-dose: 50 – 100 mg/kg KG/h**

**Oral: 3 x 1g**

**Lokal: 1 g/100ml**

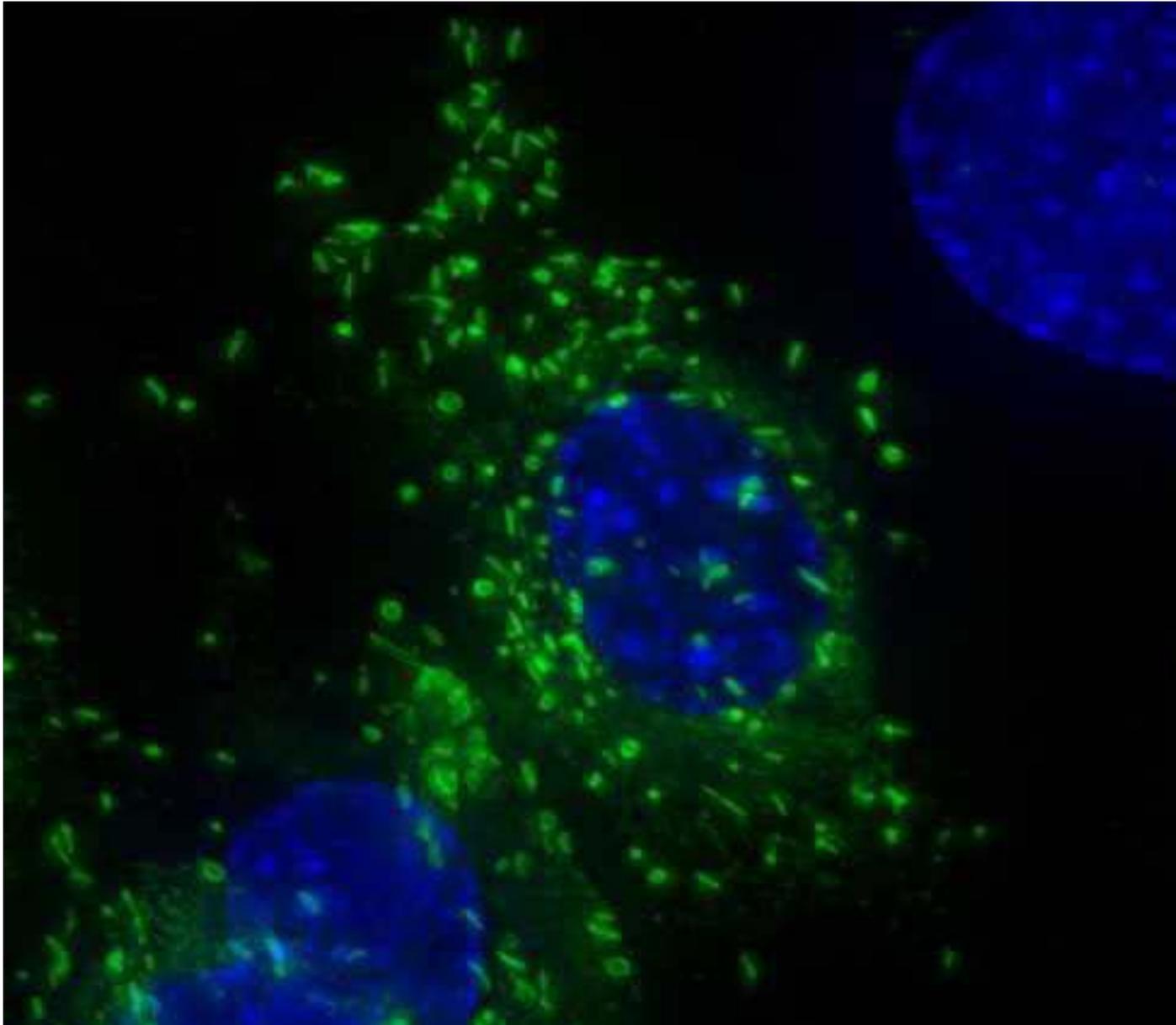
# Hämostyptika: Anwendung

---

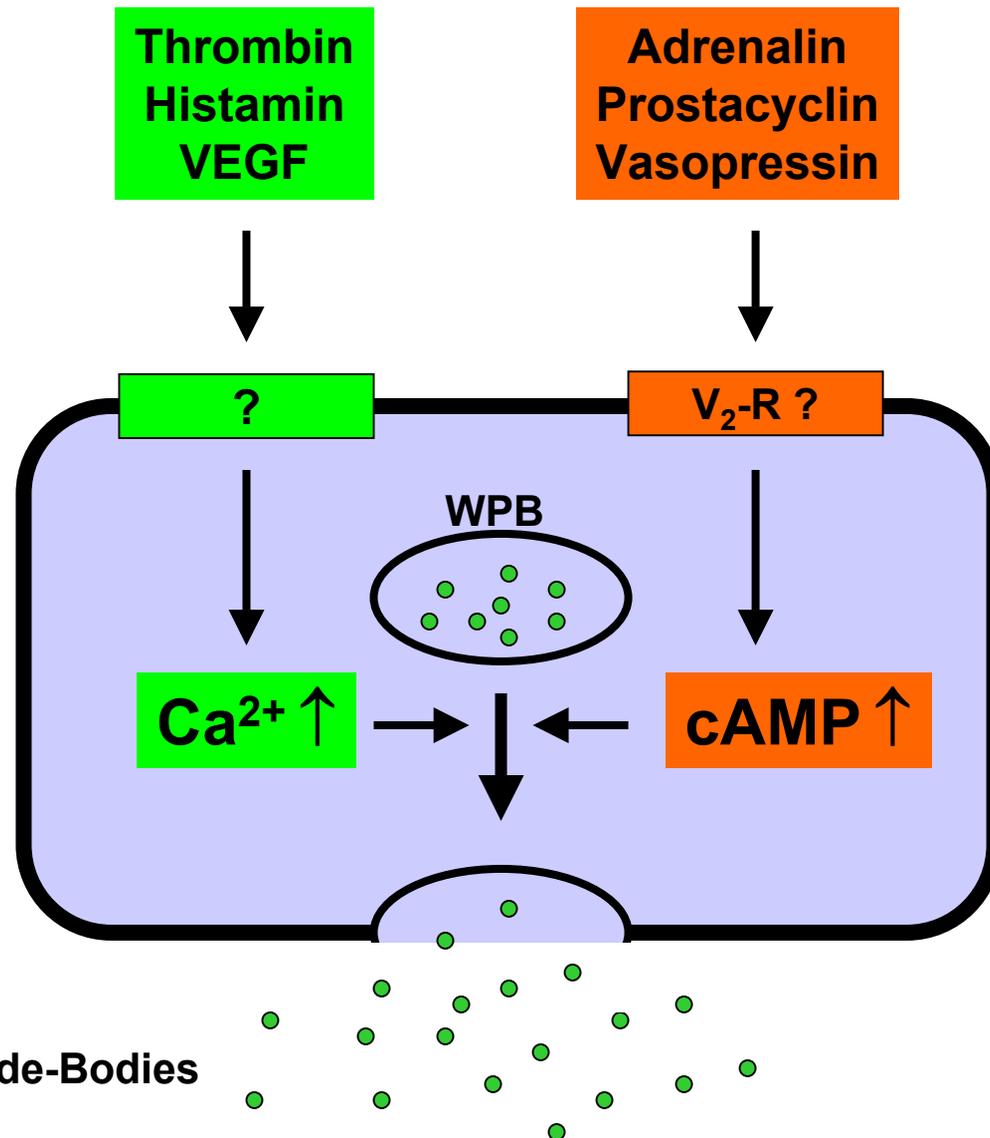
- lokal:
  - Fibrin-/Gewebekleber
  - Antifibrinolytika
  - Adstringetien
  
- systemisch:
  - **DDAVP**
  - Antifibrinolytika
  - Plasma/Thrombozyten
  - Gerinnungsfaktoren
  - aktivierte Gerinnungsfaktoren

# Intrazellulärer von Willebrand Faktor

---



# Stimulierte vWF-Freisetzung



WPB:  
Weibel-Palade-Bodies

# **Desamino-8D-Argininovassopressin**

---

**Wirkprinzip:** stimuliert die vWF-Freisetzung  
stimuliert die TF-Expression

**Applikation:** intravenös/intranasal

**Dosierung:** i.v. 0,3 µg/kg KG  
+ TXA (1g Bolus)

**Einschränkung:** Wirksamkeitsverlust durch  
Erschöpfung der intrazellulären Speicher

# Hämostyptika: Anwendung

---

- **lokal:**
  - **Fibrin-/Gewebekleber**
  - **Antifibrinolytika**
  - **Adstringetien**
  
- **systemisch:**
  - **DDAVP**
  - **Antifibrinolytika**
  - **Plasma/Thrombozyten**
  - **Gerinnungsfaktoren**
  - **aktivierte Gerinnungsfaktoren**

# Gerinnungsfaktorenkonzentrate

---

- **Prothrombinkomplex-Präparate**
- **Einzelfaktorenkonzentrate**
  - Fibrinogenkonzentrate**
  - Faktor-VII-Konzentrate**
  - Faktor-VIII/IX-Konzentrate**
  - Faktor-XIII-Konzentrate**
  - von-Willebrand-Faktor-Konzentrat**
- **aktivierte Faktorenkonzentrate**
  - rFVIIa**
  - FEIBA**

# Gerinnungsfaktorenkonzentrate

---

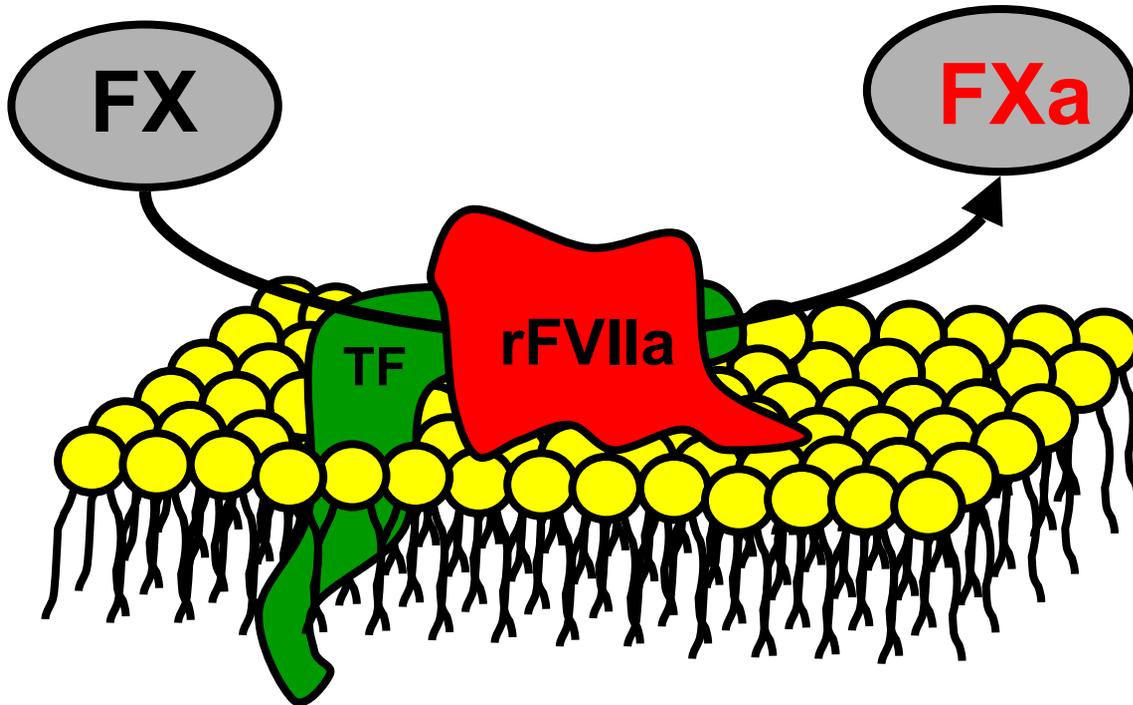
- **lyophilisierte Proteine:**  
**nach Auflösung → klare Lösung**
- **Konzentrationsangaben:**  
**E\*/ml alternativ  $\mu\text{g/ml}$  (rFVIIa/rAPC)**
- **Dosierung:**  
**1 E/kg KG erhöht die Aktivität  
des betreffenden Faktors um 1 %.**

---

\* 1 Einheit (E)  $\cong$  Aktivität des Faktors in 1 ml Standardnormalplasma

# Aktivierter Faktor VII (rFVIIa)

---

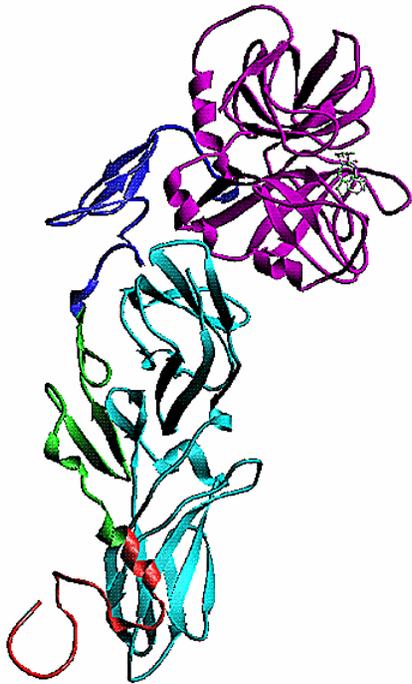


---

*TF = Tissue factor, FX = Faktor X*

# Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa)

---



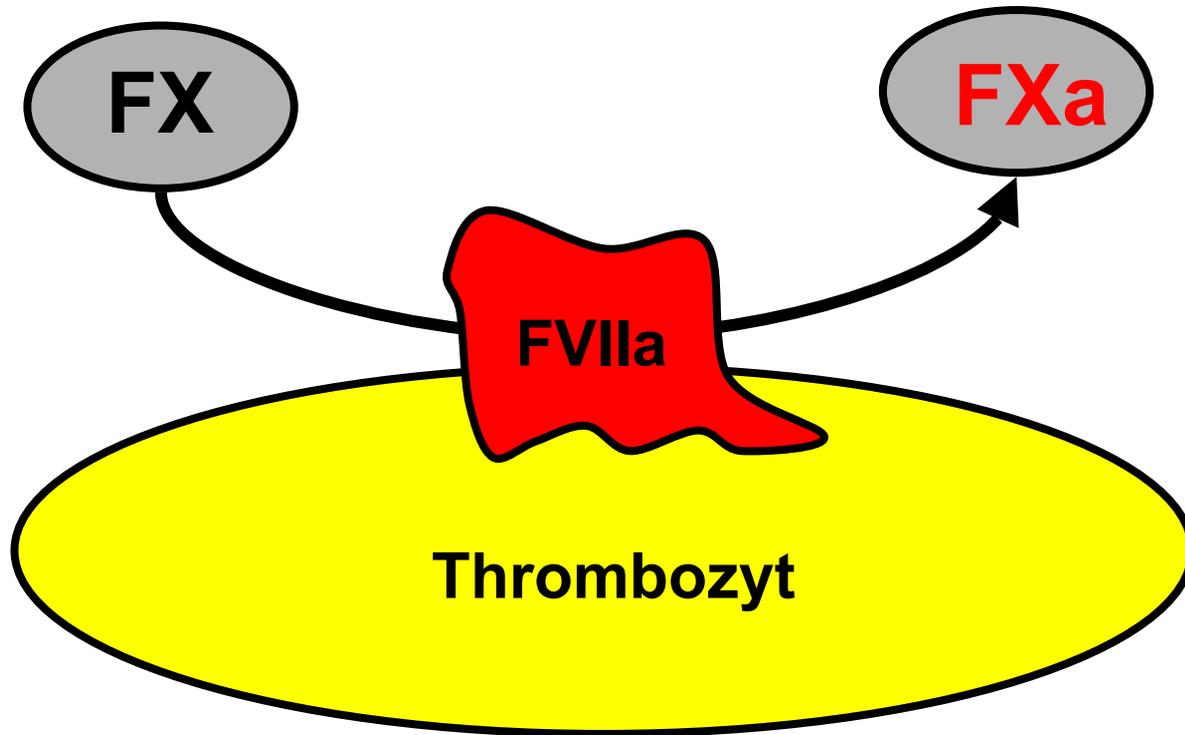
**Applikation:** intravenös

**Dosierung:** 100 µg/kg KG  
(100 µg = 5 KIE)

**Intervalle:** 2 – 8 h

# TF-unabhängige Wirkung

---



---

*F = Faktor, a = aktiviert*

# Therapiestrategien

---

**eskalierend – deeskalierend**

**Monotherapie – Kombinationstherapie**

**kontinuierlich – im Intervall**

# Eskalierende Therapiestrategie

---

**TXA: 3 – 4 x 1g/100 mg/kg KG/h**

```
graph TD; A[TXA: 3 – 4 x 1g/100 mg/kg KG/h] --> B[DDAVP (0,3 µg/kg KG)]; B --> C[Thrombozytenkonzentrate]; C --> D[rFVIIa (100 µg/kg KG)/FEIBA];
```

**DDAVP (0,3 µg/kg KG)**

**Thrombozytenkonzentrate**

**rFVIIa (100 µg/kg KG)/FEIBA**

# Agenda

---

- **Therapeutische Optionen**
- **Klinische Konstellationen**
- **Therapieleitende Diagnostik**
- **Therapiemonitoring**

# **Akute Blutungen: Kriterien**

---

- **Manifestation/Auslöser**
- **Schweregrad**
- **Lokalisation**
- **Bekannte Gerinnungsstörung**

# Blutungen: Einteilung

---

- **Manifestation:**  
**traumatisch/spontan**
- **Schweregrad:**  
**bedrohlich**  
**transfusionspflichtig**  
**nicht transfusionspflichtig**
- **Lokalisation:**  
**organbezogen/generalisiert**

# Blutungen: Einteilung

---

- Manifestation:  
**traumatisch**
  - Schweregrad:  
**nicht transfusionspflichtig**
- in der Regel kein Hämostasemanagement erforderlich.
- Ausnahmen:      **chronische Blutung**  
                         **vorbekannte Gerinnungs-**  
                         **störung**

# Blutungen: Einteilung

---

- **Manifestation:**  
**traumatisch**
- **Schweregrad:**  
**transfusionspflichtig**
- **Lokalisation:**  
**organbezogen/generalisiert**
- **verletzungsadäquat**

# **Akute transfusionspflichtige Blutung**

---

**Monitoring:**            **Thrombozyten**  
                                 **Fibrinogen**  
                                 **Quick-Wert**

**Zeitpunkt:**            **ab dem 6. EK**

**Prophylaxe:**            **Gabe von FFP ab dem 6. EK**  
                                 **EK – FFP (2:1)**

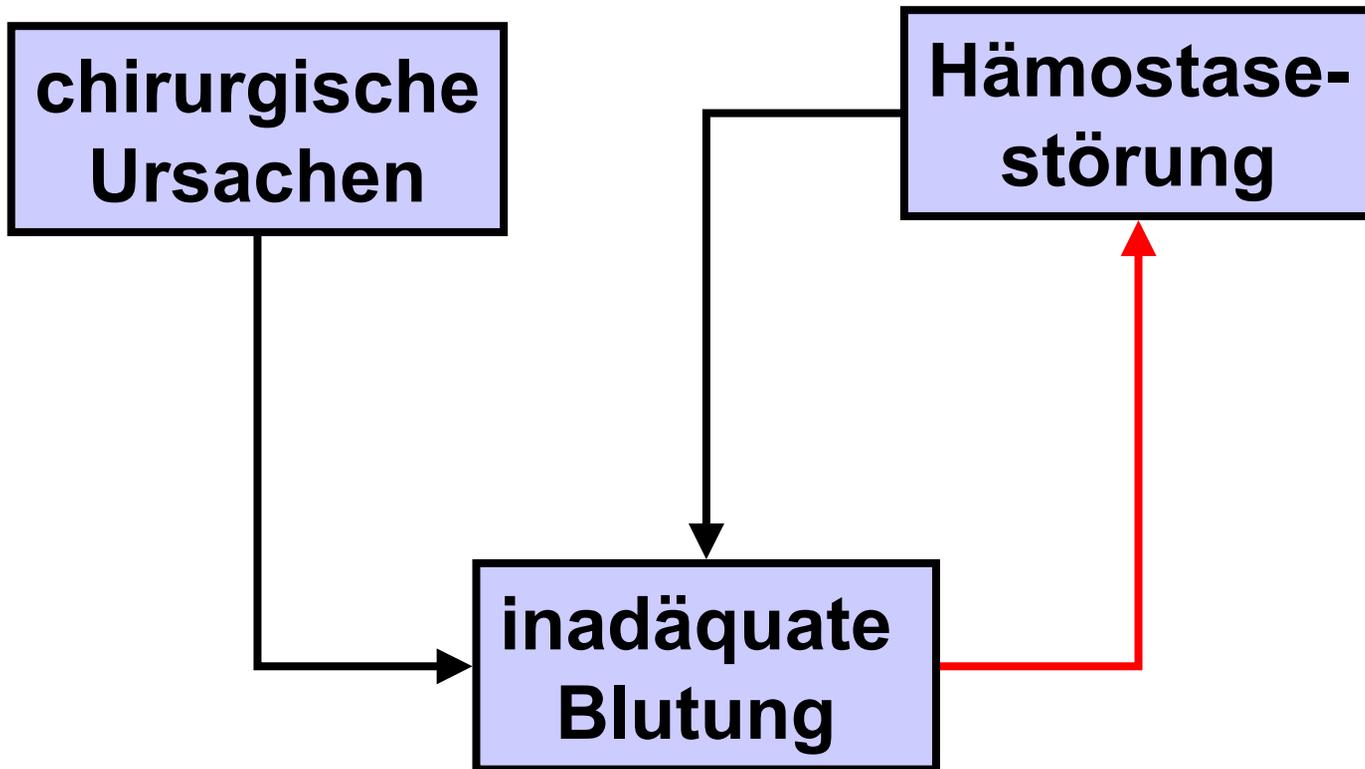
# Blutungen: Einteilung

---

- **Manifestation:**  
**traumatisch/posttraumatisch**
- **Schweregrad:**  
**transfusionspflichtig**
- **Lokalisation:**  
**organbezogen/generalisiert**
- **untypisch für die Art des Traumas**

# Postop. Blutung: Pathogenese

---



# **Akute Blutung: Differenzialdiagnosen**

---

- **chirurgische Blutung**
- **Thrombozytopenie/-pathie**
- **plasmatische Gerinnungsstörung**
- **Hyperfibrinolyse**
- **komplexe Gerinnungsstörungen**

# **Basisdiagnostik: DD-HD**

---

- **Thrombozytenzahl (EDTA-/Citratblut)**
- **Peripherer Blutausstrich**
- **In-vitro-Blutungszeit (PFA-100)/  
Thrombelastogramm**
- **Globalteste: aPTT/Quick-Wert  
Faktor-XIII-Aktivität**
- **von-Willebrand-Faktor Antigen/  
Ristocetin-Kofaktor**

# **Befundinterpretation**

---

- **Transversalbeurteilung**  
**Lagebeurteilung zu einem Referenzbereich oder Cut-off-Wertes**
- **Horizontalbeurteilung**  
**Beurteilung im zeitlichen Verlauf**
- **„Umfeld“- Beurteilung**  
**Beurteilung im Kontext therapeutischer Maßnahmen**

# **Hämotherapieprotokoll**

---

**Zeitbezogene Dokumentation von:**

- **Gerinnungsparameter**
- **Blutverlust**
- **Blutbedarf und Hämostasetherapie**

# Hämotherapieprotokoll: Beispiel

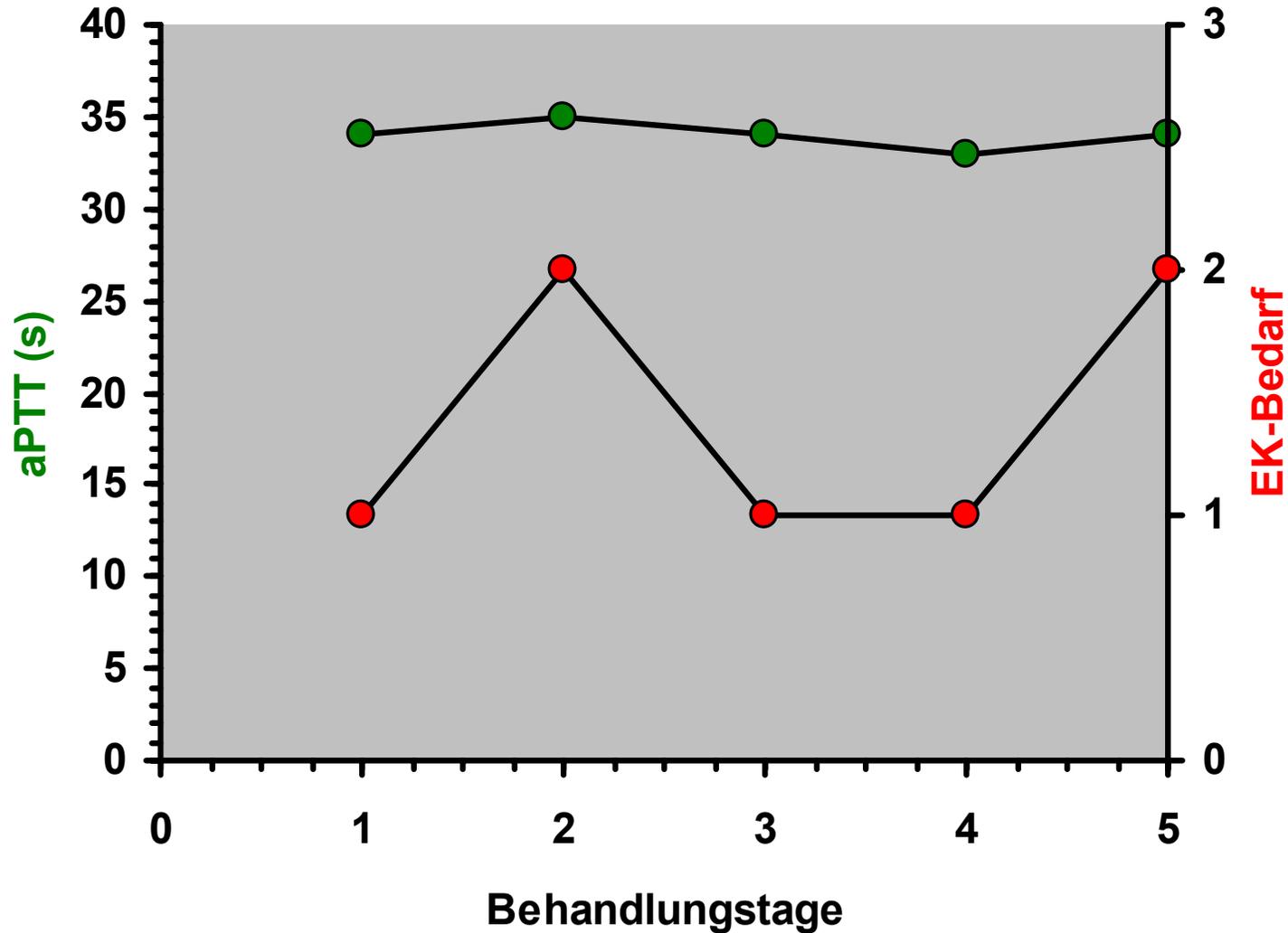
Datum	11.3.		12.03.		
Uhrzeit	05:00	18:00	05:00	11:00	19:00
<b>Laborparameter</b>					
PFA-100					
RoTem					
Thrombozytenzahl	112.000	110.000	123.000	121.000	123.000
APTT	31	32	32	33	32
Quick-Wert	78	71	65	53	78
Fibrinogen	334	300	334	378	376
FXIII					
vWF-RiCof					
Hb-Wert	10,4	10,1	10,3	10,1	9,8
<b>Hämotherapie</b>					
EK	0	0	0	0	
FFP					
TKs					
Konaktion				10 mg i.v.	

# **Kasuistik: 67-jähriger Mann**

---

- **Lungenlappenteilresektion mit  
Pleurateilentfernung**
- **24 h post-Op. unauffälliger Verlauf**
- **chronische Blutung (2 EKs pro Tag)  
Blutungen im Op-Feld  
verstärkte Hämatomneigung**

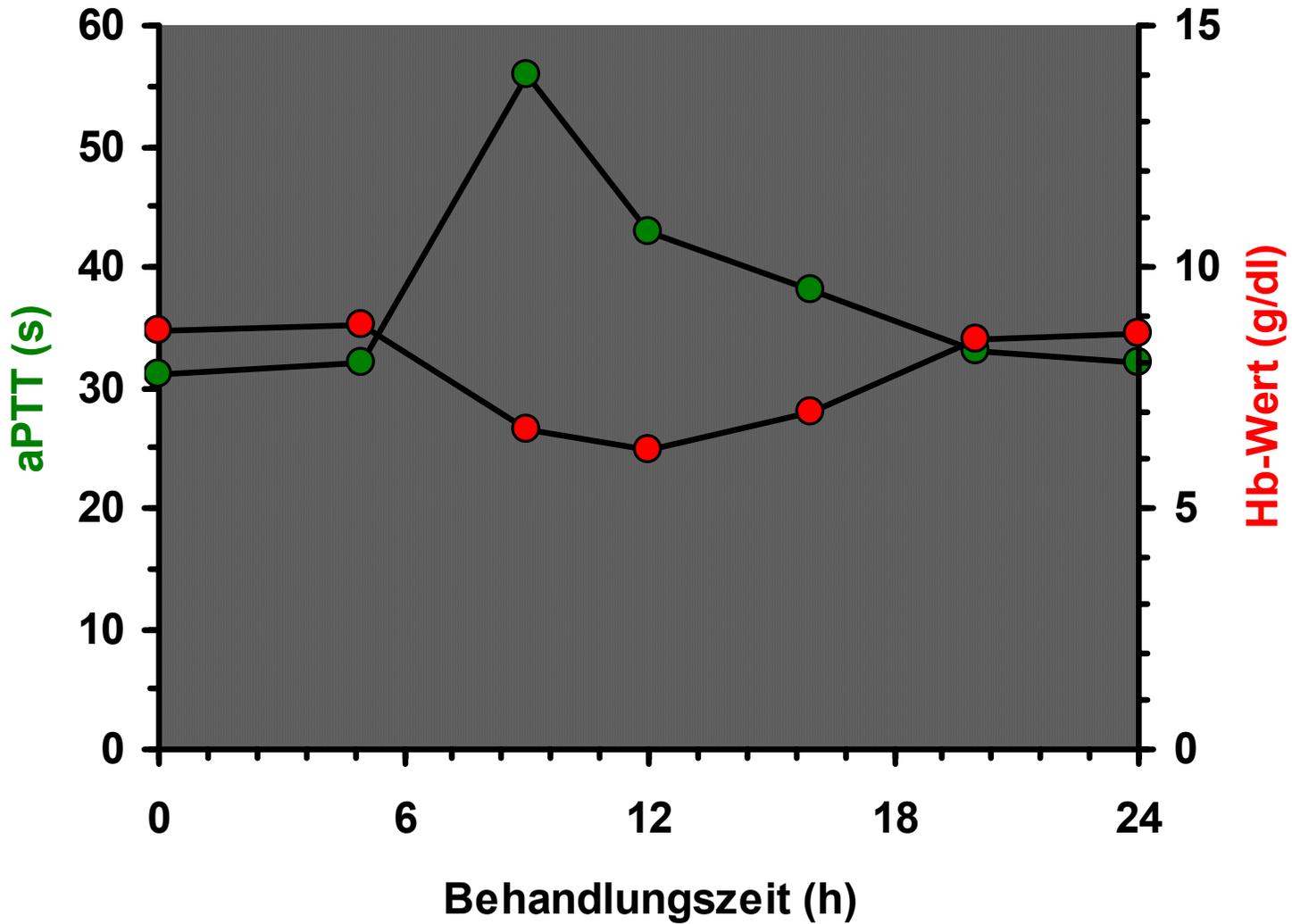
# Kasuistik #1: Transfusionsbedarf



# Kasuistik #1: Hämotherapieprotokoll

Datum	21.07.				
Uhrzeit	05:00	09:00	13:00	19:00	00:00
<b>Laborparameter</b>					
PFA-100					
RoTem					
Thrombozytenzahl	168.000	170.000	170.000	169.000	170.000
APTT	31	56	43	36	32
Quick-Wert	78	71	65	53	78
Fibrinogen	268	273	269	270	270
FXIII	98				
vWF-RiCof	96				
Hb-Wert	8,4	7,4	7,1	7,2	9,8
anti-FXa	0,05	0,5	0,37	0,2	0,1
<b>Hämotherapie</b>					
EK	0	0	0	2	0
FFP					
TKs					

# Kasuistik #1: APTT-Verlauf



# Blutungen: Einteilung

---

- Manifestation:  
**traumatisch/spontan**
- Schweregrad:  
**bedrohlich**  
**transfusionspflichtig**  
**nicht transfusionspflichtig**
- Lokalisation:  
**organbezogen/generalisiert**

# **Massiver Blutverlust**

---

**Massiver  
Blutverlust\***



**Verlust-  
koagulopathie**

---

**\* 70 kg Patient > 10 EKs/4h**

# **Verlustkoagulopathie: Labordaten**

---

- **Thrombozytenzahl:** < 50.000/ $\mu$ l
- **aPTT:** > 1,5fach
- **Quick-Wert:** < 40%
- **Fibrinogen:** < 100 mg/dl

# **Verlust-/Dilutionskoagulopathie**

---

## **Pathogenese:**

- **Der Verlust an Hämostasekomponenten kann vom Organismus nicht kompensiert werden.**
- **Die Gabe von Volumenersatzmitteln induziert eine Dilutionskoagulopathie.**

# Blutverlust und Hämostaseparameter\*

---

Reihenfolge	Parameter	Grenzwert	Prozentualer Blutverlust (95% Konfidenzintervall)
1	Fibrinogen	100 mg/dl	141 (117 – 169)
2	Prothrombin	20%	201 (160 – 244)
3	Faktor V	25%	229 (167 – 300)
4	Faktor VII	20%	236 (198 – 277)
5	Thrombozyten	50.000/ $\mu$ l	230 (169 – 294)

---

\* *Schweinemodell, Hippala et al. 1995*

# **Verlust-/Dilutionskoagulopathie**

---

**Therapieziel:**

**Aufbau eines suffizienten Hämostasepotenzials.**

**Procedere:**

**Substitution mit Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten.**

# Verlustkoagulopathie: Verlauf\*

---

- Thrombozytenzahl: ↑
- aPTT: ↓
- Quick-Wert: ↑
- Fibrinogen: ↑

---

\* unter Substitution

# Blutungen: Einteilung

---

- Schweregrad:
  - bedrohlich**
  - transfusionspflichtig
  - nicht transfusionspflichtig
- Lokalisation:
  - organbezogen**/generalisiert
- Manifestation:
  - traumatisch/**spontan**

# **DD: Bedrohliche Organblutung**

---

- **vaskuläre Ursachen**
- **andere organbezogene Ursachen**
- **Hämostasestörung**
  - **angeboren**
  - **erworben**
  - **iatrogen medikamentös**

# **ICH: Hämostasemanagement**

---

**Diagnostisches Ziel:**

**Erkennen einer Hämostasestörung**

**Parameter:**

**Thrombozytenzahl**

**Thrombozytenfunktionsanalyse**

**Vollblutaggregometrie**

**In-vitro-Blutungszeit**

**Globalteste**

**Fibrinogen**

# **ICH: iatrogene Ursachen**

---

- **Phenprocoumon/Warfarin**
- **Aggregationshemmer**
- **Heparine**
- **orale FXa-/FIIa-Hemmer**

# Dabigatran: Charakteristika<sup>1</sup>

---

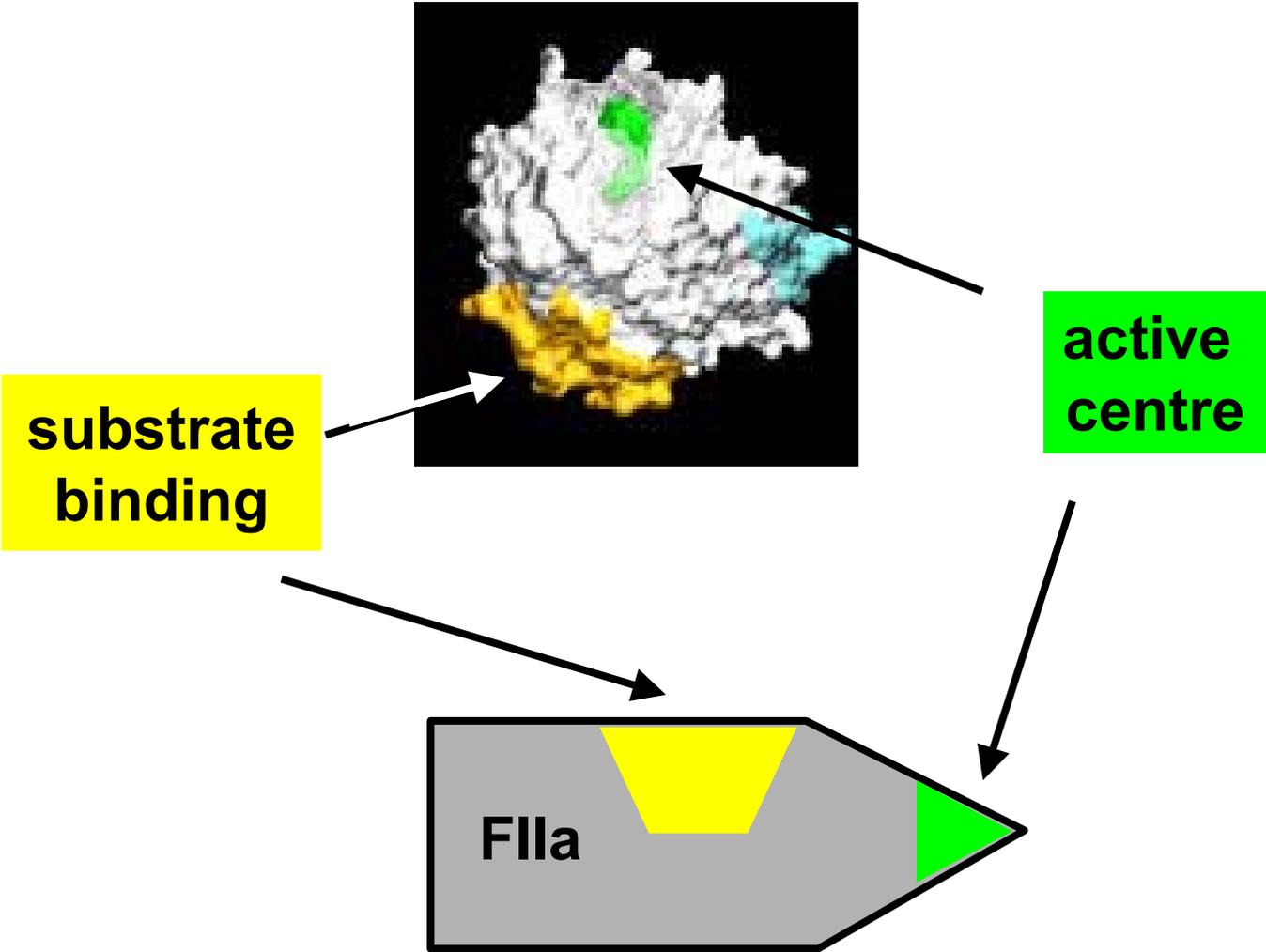
<b>Stoffklasse:</b>	<b>small molecule</b>
<b>Wirksubstanz:</b>	<b><math>\alpha</math>-NAPAP-(Benzamidin)-Derivat (Pradaxa®)</b>
<b>Molekulargewicht:</b>	<b>628 Dalton</b>
<b>Wirkprinzip:</b>	<b>kompetitiver FIIa-Inhibitor</b>

---

<sup>1</sup>Weitz JI, *Thromb Haemost* 2006; 96: 274 - 284

# Molecular model of thrombin (FIIa)

---



# Dabigatran: Pharmakokinetik<sup>1</sup>

---

<b>Elimination:</b>	<b>80% renal 20% hepatisch</b>
<b>Halbwertszeit:</b>	<b>14 – 17h</b>
<b>Dosierung:</b>	<b>einmal/zweimal täglich</b>
<b>Max. Wirkspiegel:</b>	<b>2 h nach Einnahme</b>

---

<sup>1</sup>*Mungall D. Curr Opin Investig Drugs 2002; 3: 905 - 907*

# **Bedrohliche Blutung: Dabigatran**

---

- **kein spezifisches Antidot verfügbar**
- **keine erprobte Antagonisationsstrategie**
- **rFVIIa (100 µg/kg KG) möglicherweise wirksam**
- **ungeeignet sind: PPSB, Dialyse, Hemofiltration**

# Agenda

---

- **Therapeutische Optionen**
- **Klinische Konstellationen**
- **Therapieleitende Diagnostik**
- **Therapiemonitoring/-dauer**

# **Therapiemonitoring: Parameter**

---

- **Blutungssymptomatik**
- **Transfusionsbedarf**
- **Laboranalytik**

# **Hämostyptika: Anwendung**

---

- **lokal:**
  - **Fibrin-/Gewebekleber**
  - **Antifibrinolytika**
  - **Adstringetien**
  
- **systemisch:**
  - **DDAVP**
  - **Antifibrinolytika**
  - **Plasma/Thrombozyten**
  - **Gerinnungsfaktoren**
  - **aktivierte Gerinnungsfaktoren**

# **TXA: Therapiedauer**

---

- **intravenöse Gabe:**  
**Dosishalbwierung 24h nach Sistieren der Blutung**  
**→ falls keine neue Blutung, Therapieende**
- **orale Gabe:**  
**bei Fortbestehen der Risikokonstellation langfristig möglich**

# **Thrombozyten: Therapiedauer**

---

- **bis zum Sistieren der Blutung:  
> 50.000/ $\mu$ l**
- **nach Sistieren der Blutung:  
Grenzwert abhängig von der Risiko-  
konstellation, meist:  
20.000 – 50.000/ $\mu$ l**

**bei Refraktarität keine weitere Thrombozytengabe.**

# Zusammenfassung

---

- **Zur hämostaseologischen Therapie akuter Blutungen stehen verschiedene Ansätze/Medikamente zur Verfügung.**
- **Die Wahl des Vorgehens wird bestimmt durch das klinische Bild, die Laborkonstellation und individuelle Faktoren.**
- **Nach Sistieren der Blutung ist die Labor-konstellation bestimmend für die Dauer der Therapie.**