

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

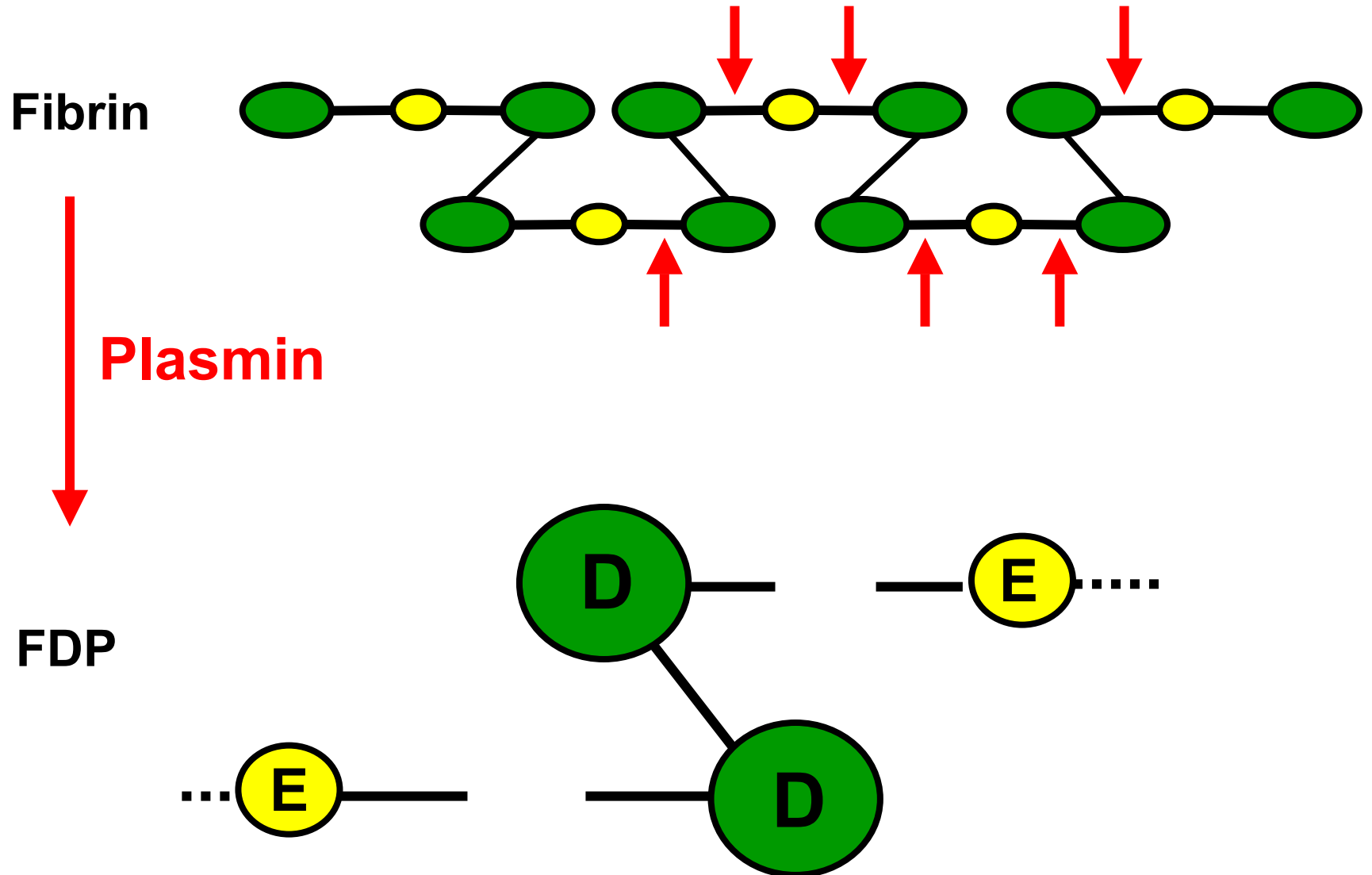
- **supportive Maßnahmen**

Hämostyptika: Anwendung

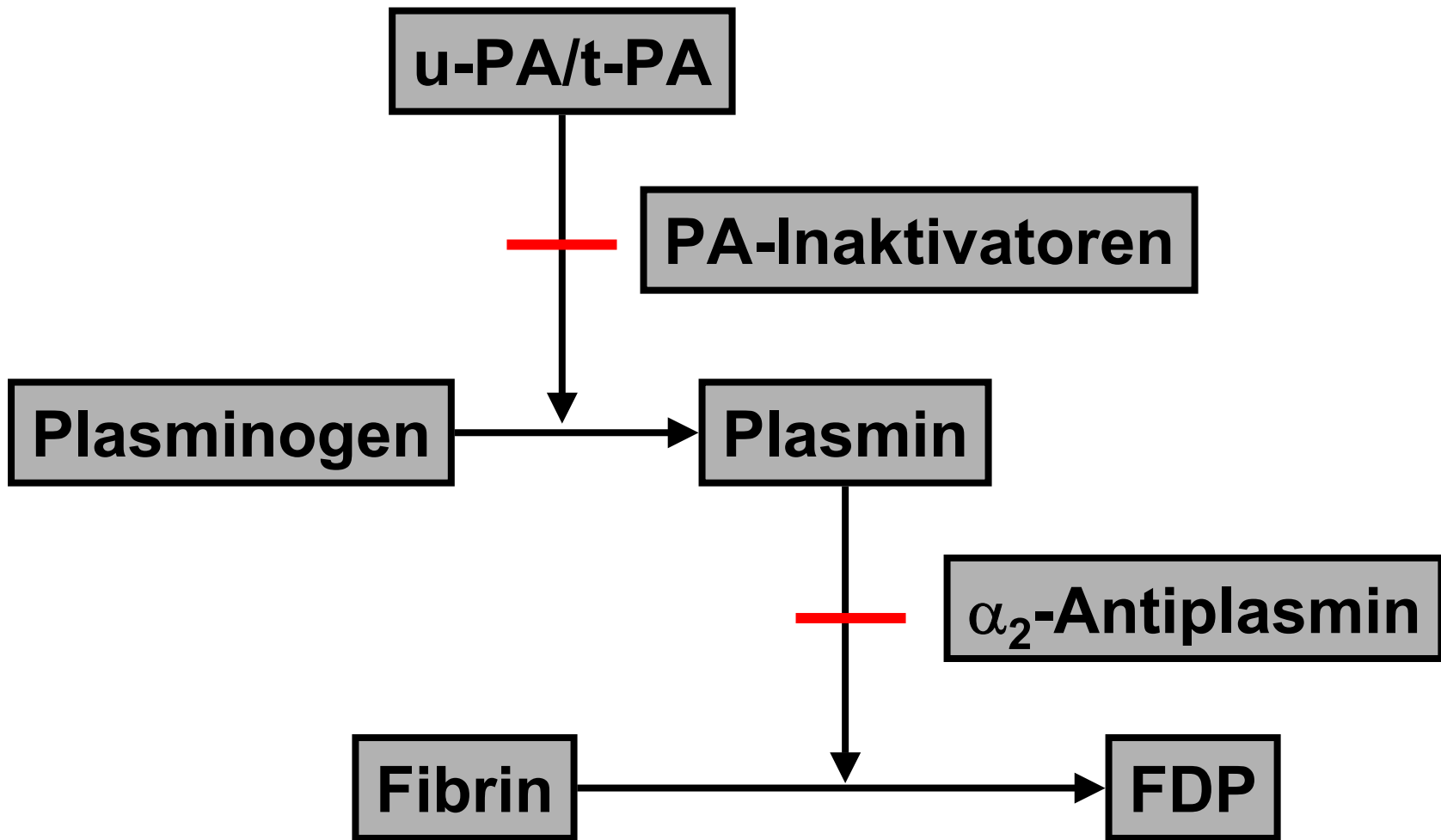
- **lokal:**
 - **Fibrin-/Gewebekleber**
 - **Antifibrinolytika**
 - **Adstringenzien**

- **systemisch:**
 - **DDAVP**
 - **Antifibrinolytika**
 - **Plasma/Thrombozyten**
 - **Gerinnungsfaktoren**
 - **aktivierte Gerinnungsfaktoren**

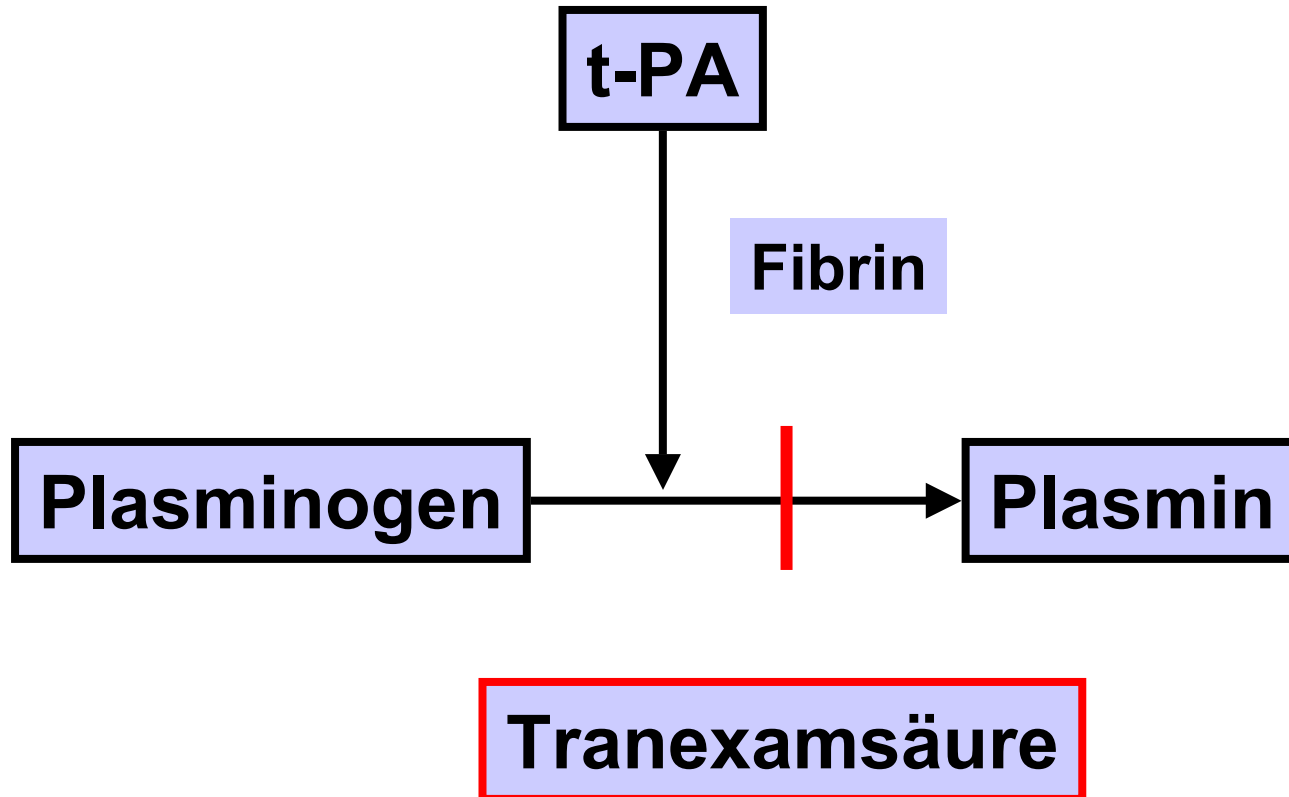
Fibrinolyse



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

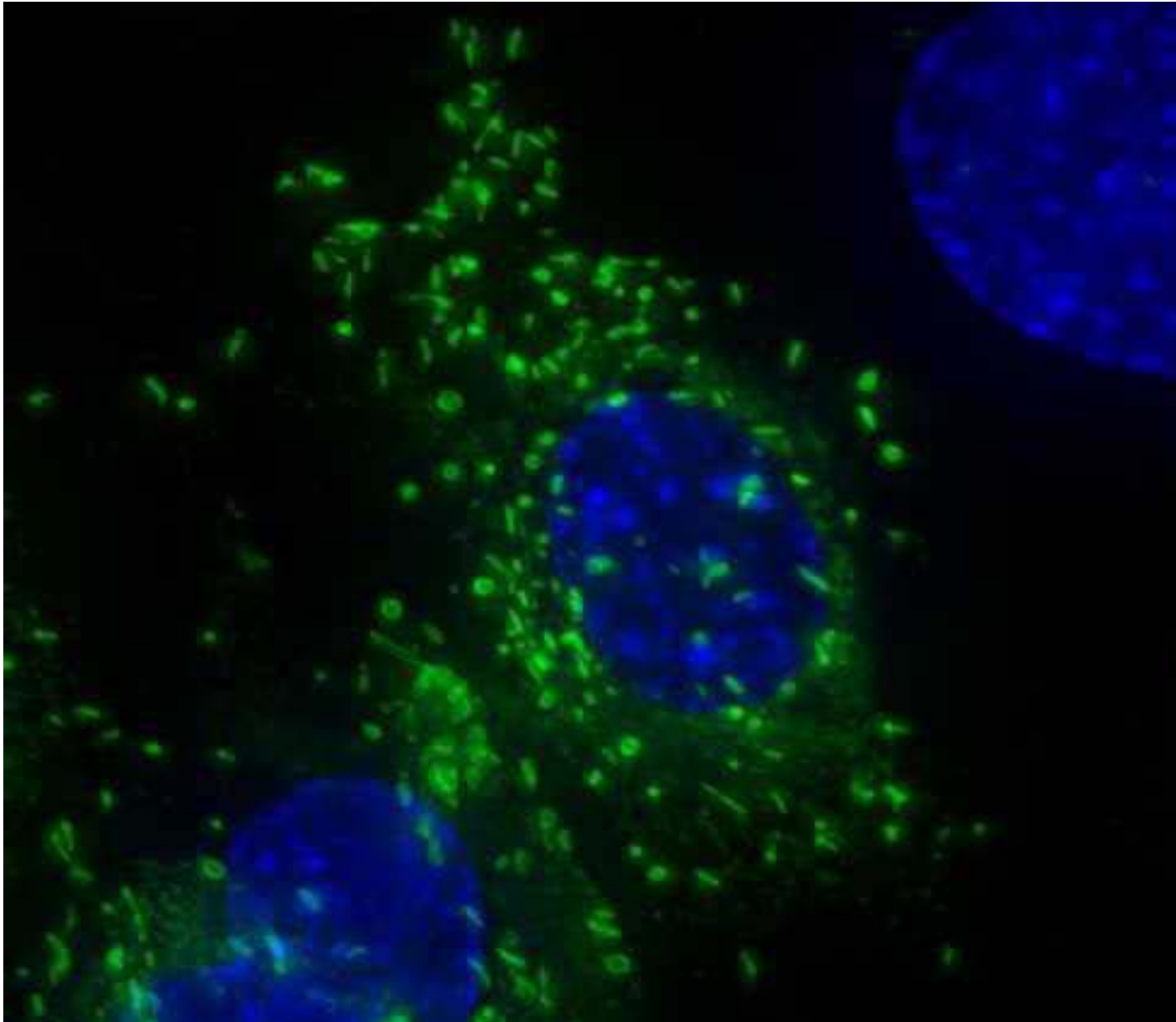
Lokal: 1 g/100ml

Hämostyptika: Anwendung

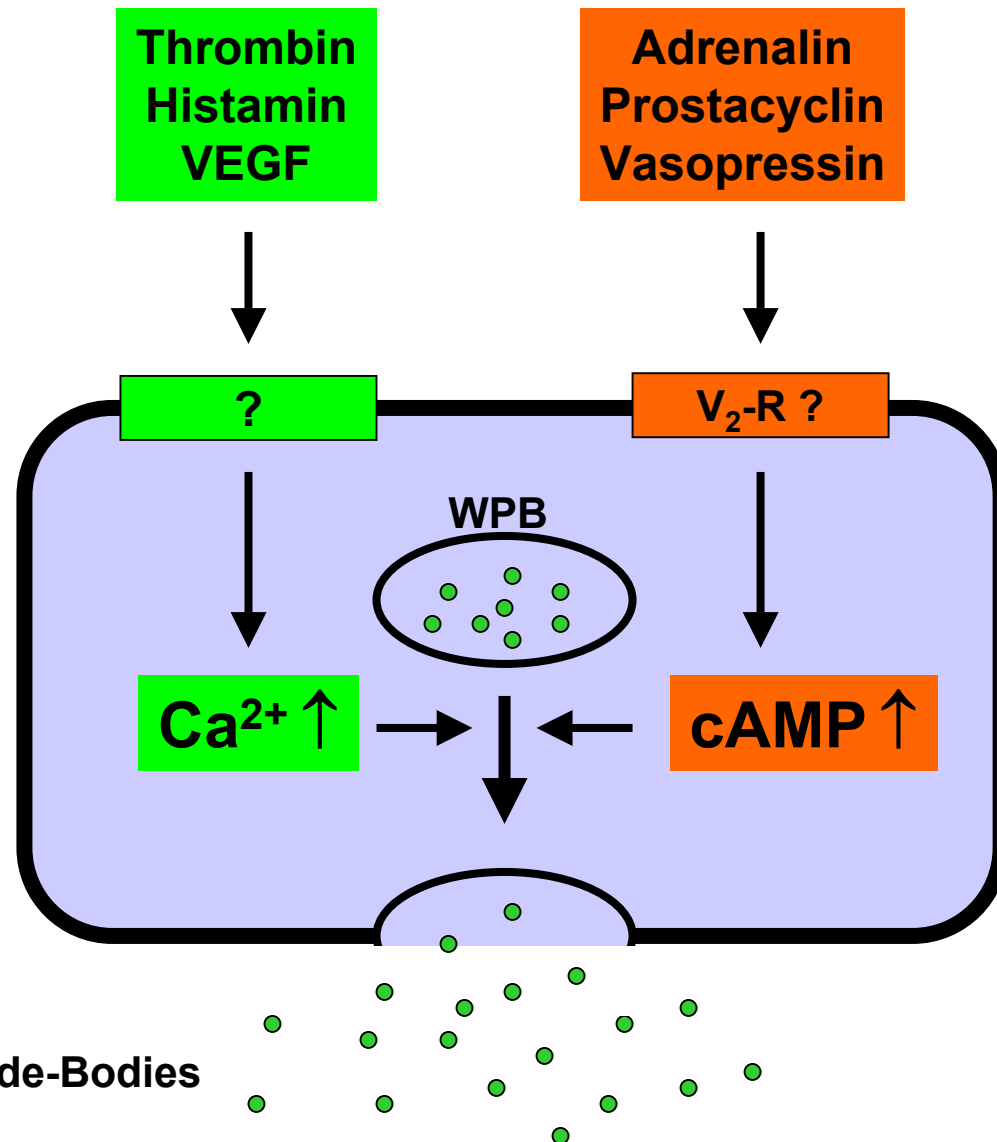
- lokal:
 - Fibrin-/Gewebekleber
 - Antifibrinolytika
 - Adstringetien

- 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

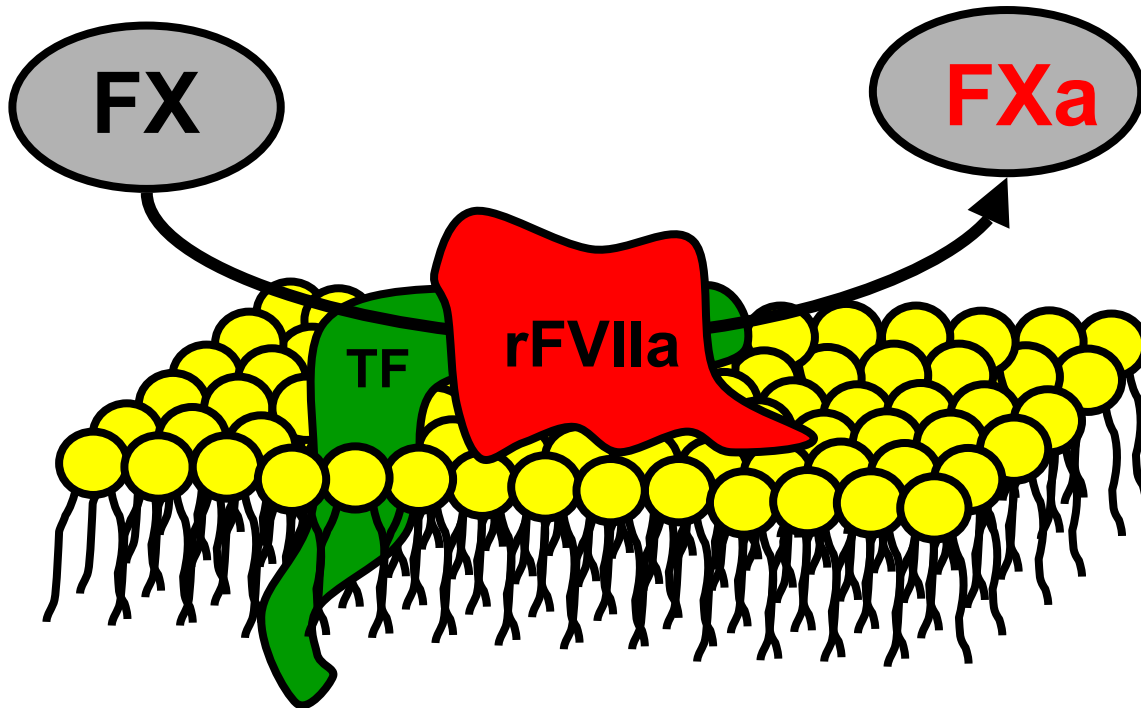
- **Prothrombinkomplex-Präparate**
- **Einzelfaktorenkonzentrate**
 - Fibrinogenkonzentrate**
 - Faktor-VII-Konzentrate**
 - Faktor-VIII/IX-Konzentrate**
 - Faktor-XIII-Konzentrate**
 - von-Willebrand-Faktor-Konzentrat**
- **aktivierte Faktorenkonzentrate**
 - rFVIIa**
 - FEIBA**

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 %.**

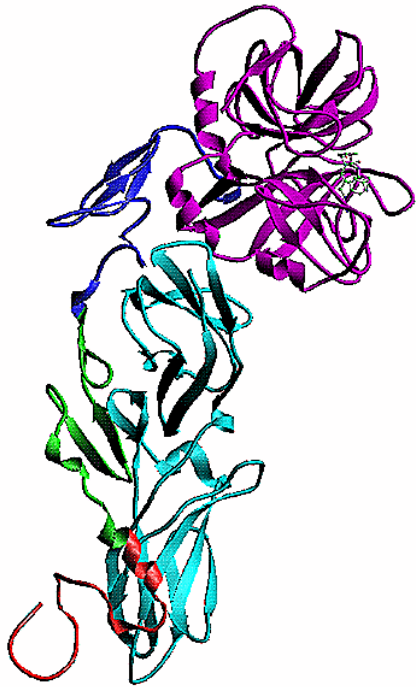
* 1 Einheit (E) \cong Aktivität des Faktors in 1 ml Standardnormalplasma

Aktivierter Faktor VII (rFVIIa)



TF = Tissue factor, FX = Faktor X

Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa)

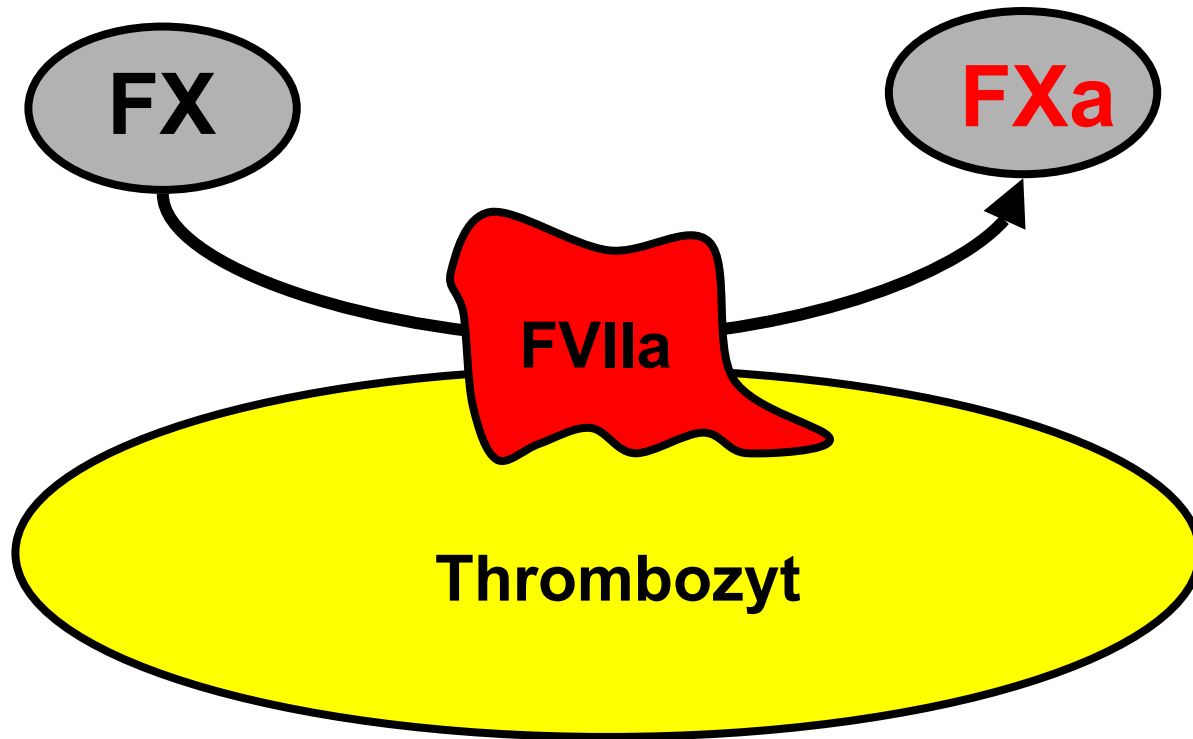


Applikation: intravenös

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

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

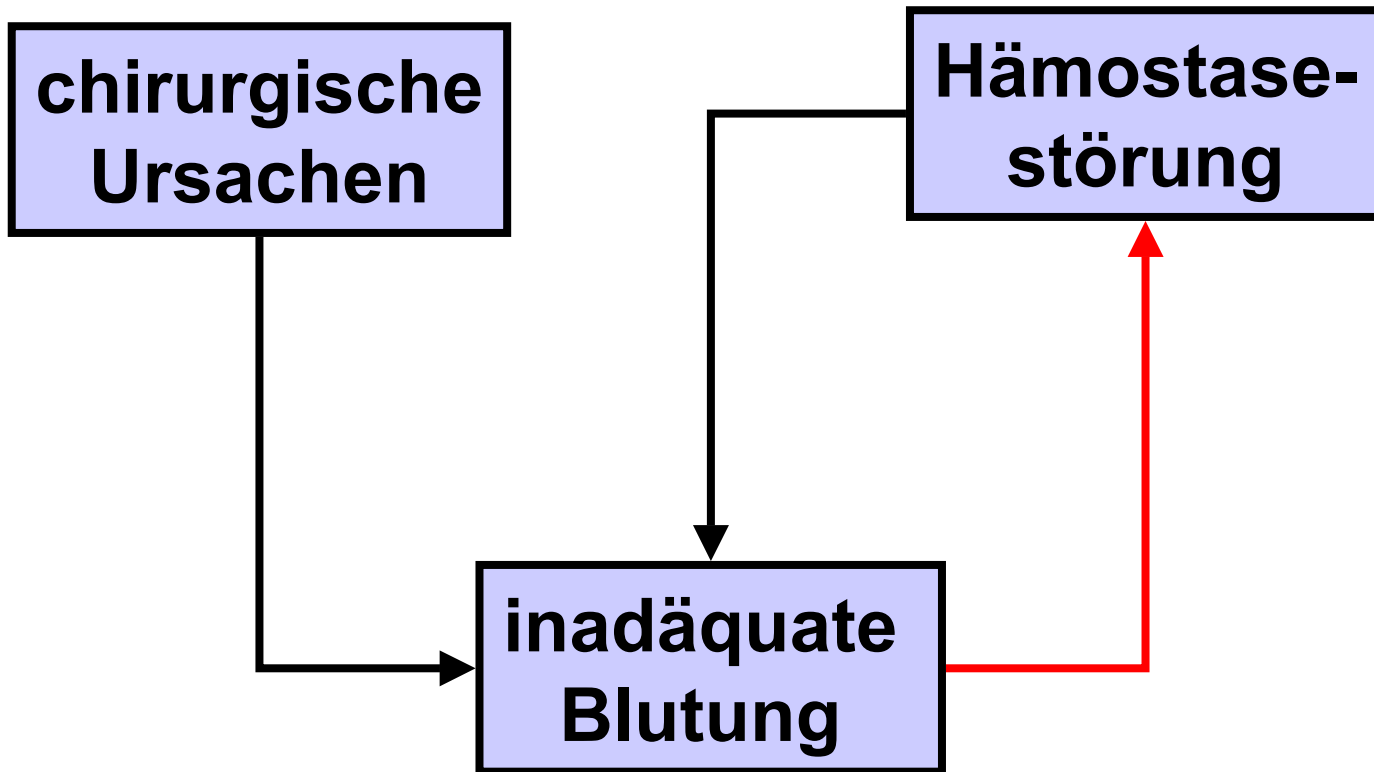
Zeitpunkt: **ab dem 6. EK**

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**

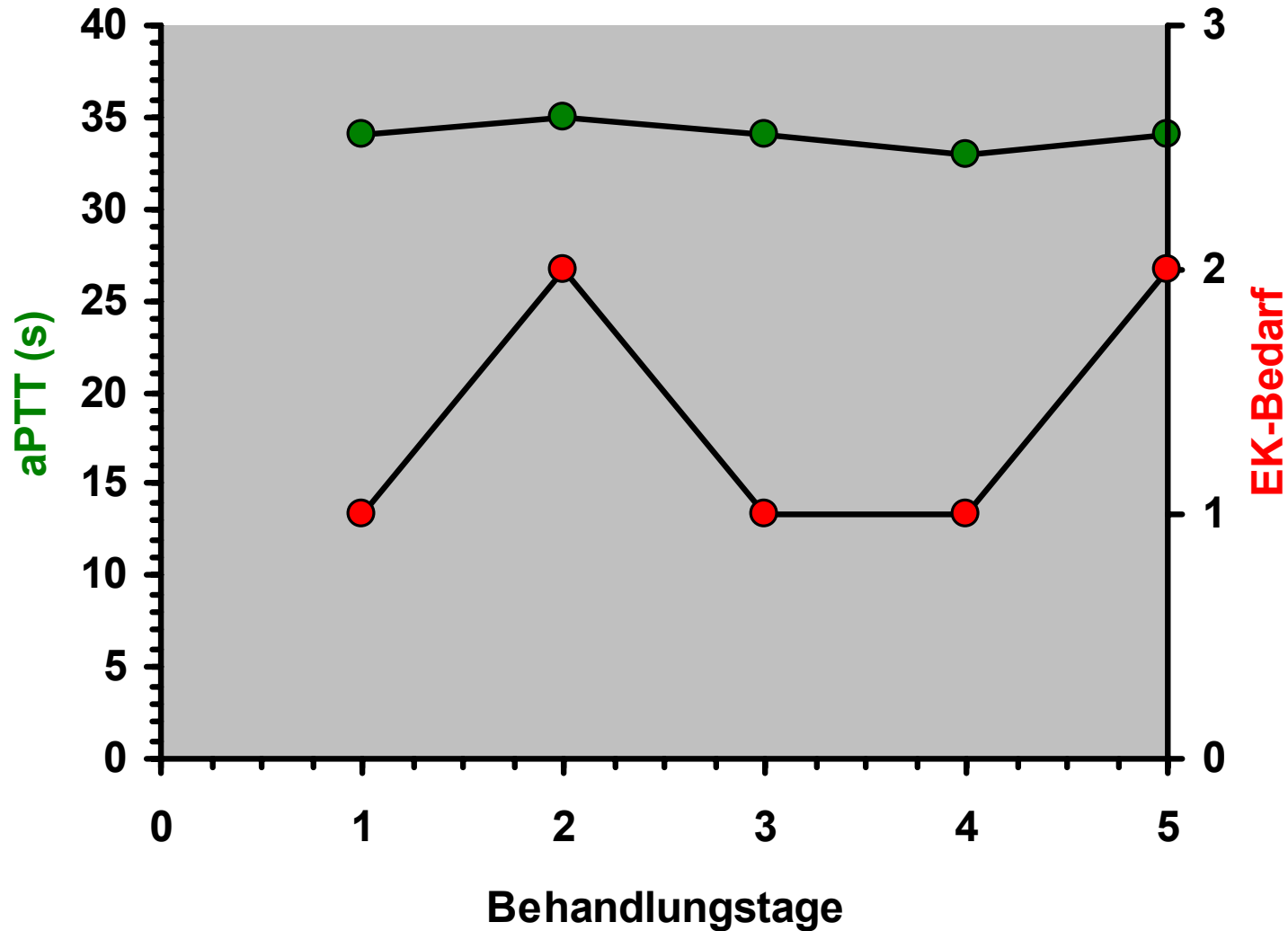
Hämotherapieprotokoll: Beispiel

Datum	11.3.		12.03.		
Uhrzeit	05:00	18:00	05:00	11:00	19:00
Laborparameter					
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
Hämotherapie					
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**

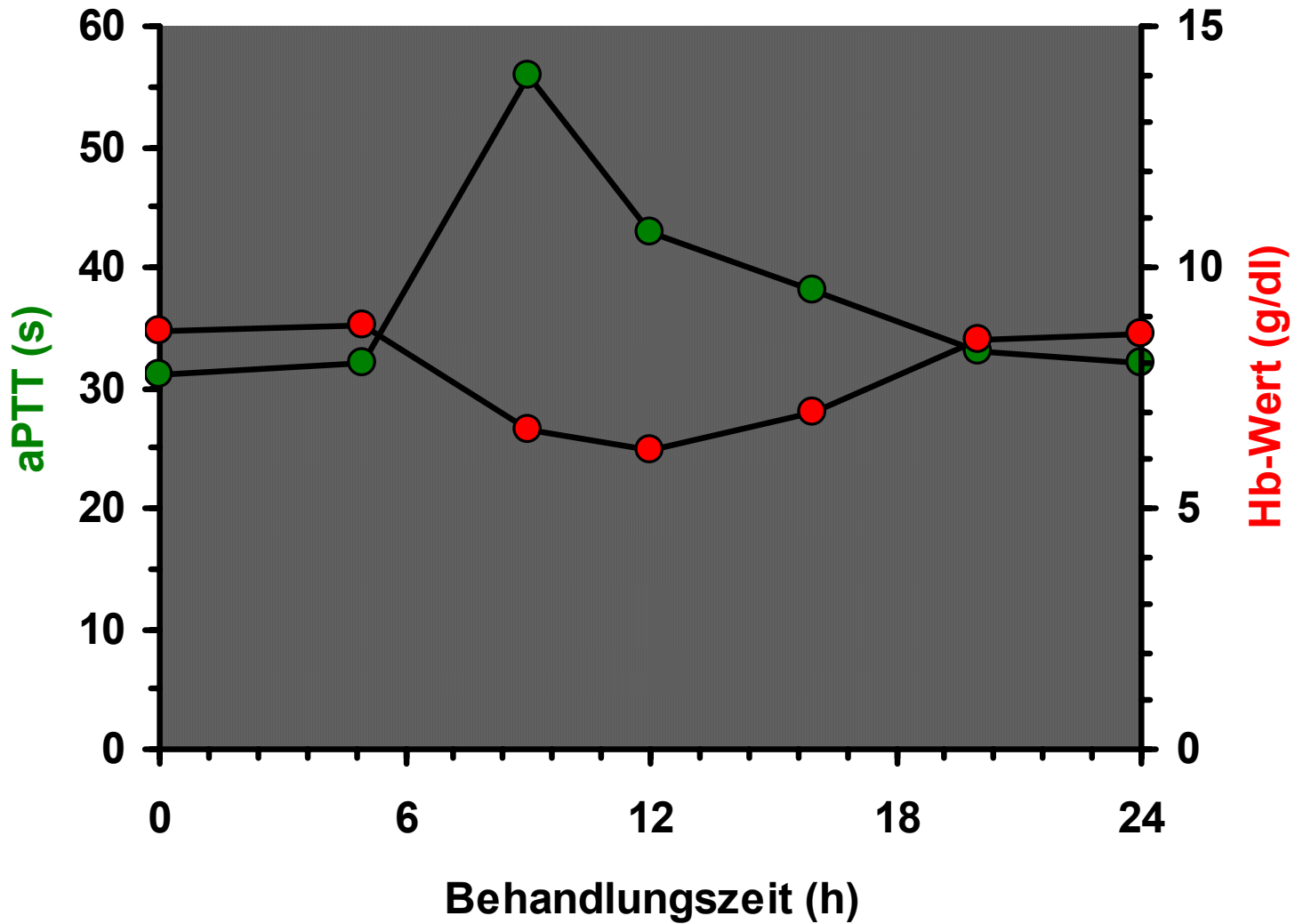
Kasuistik #1: Transfusionsbedarf



Kasuistik #1: Hämotherapieprotokoll

Datum	21.07.				
Uhrzeit	05:00	09:00	13:00	19:00	00:00
Laborparameter					
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
Hämotherapie					
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/ μ 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/ μ 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

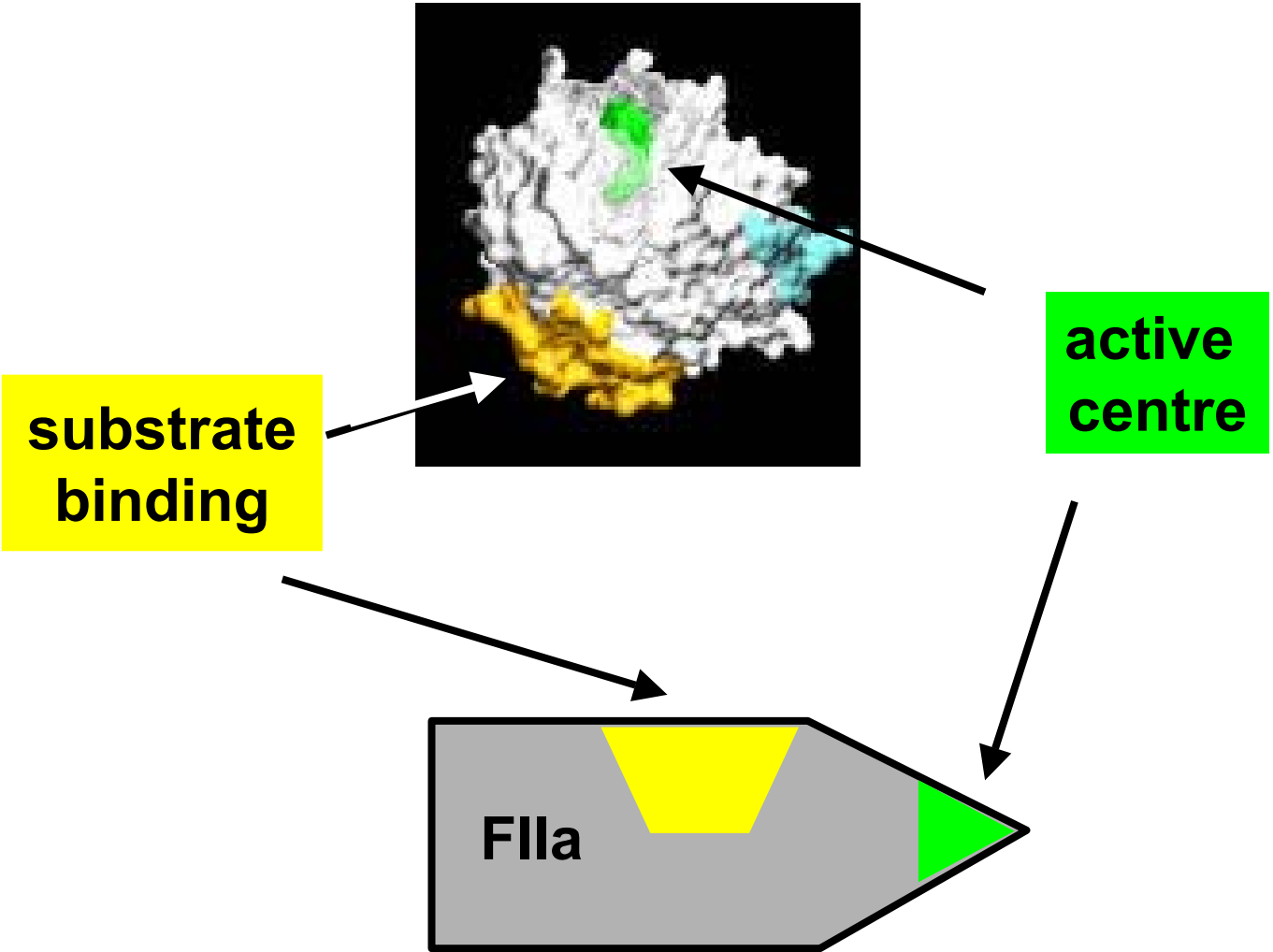
- **Phenprocoumon/Warfarin**
- **Aggregationshemmer**
- **Heparine**
- **orale FXa-/FIIa-Hemmer**

Dabigatran: Charakteristika¹

Stoffklasse:	small molecule
Wirksubstanz:	α-NAPAP-(Benzamidin)-Derivat (Pradaxa®)
Molekulargewicht:	628 Dalton
Wirkprinzip:	kompetitiver FIIa-Inhibitor

¹Weitz JI, *Thromb Haemost* 2006; 96: 274 - 284

Molecular model of thrombin (FIIa)



Dabigatran: Pharmakokinetik¹

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

¹*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:**
Dosishalbung 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/ μ l**
- **nach Sistieren der Blutung:
Grenzwert abhängig von der Risiko-
konstellation, meist:
20.000 – 50.000/ μ 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.**