

Perioperative Gerinnungsstörung I

R. Gröble / St. Geiger

Vom Anästhesisten und Intensivmediziner wird aufgrund der Dringlichkeit einer perioperativ entstandenen massiven Blutung mit sich anbahnender Gerinnungsstörung eine schnelle therapeutische Entscheidung gefordert.

Zum Verständnis der therapeutischen Maßnahmen werden im folgenden die physiologischen Grundlagen, die Gerinnungsdiagnostik und die Therapie dargestellt. Besonders wird auf die Differenzierung zwischen einer Verdünnungskoagulopathie und einer disseminierten intravasalen Gerinnung eingegangen.

Physiologie der Hämostase

Traditionell wird unterschieden zwischen primärer Hämostase und sekundärer Hämostase.

Die *primäre Hämostase* (thrombozytäres Gerinnungssystem):

Nach einer Verletzung der Gefäßendothelschicht wird durch den *von-Willebrand-Faktor* eine *Adhäsion* zwischen den Thrombozyten und den Kollagenfasern vermittelt. Die nachfolgende *Freisetzungsreaktion* verschiedener Mediatoren (ATP, ADP, Serotonin, Thromboxan A₂, Plättchenaktivierender Faktor) bewirkt eine *Aggregation* weiterer Thrombozyten und eine lokale Vasokonstriktion. Gleichzeitig wird die sekundäre Hämostase aktiviert.

Die *sekundäre Hämostase* (plasmatisches Gerinnungssystem):

Das plasmatische Gerinnungssystem besteht aus Plasmaenzymen (Proteasen), die als *Gerinnungsfaktoren* bezeichnet werden. Über einen kaskadenförmigen, Ca⁺⁺-abhängigen Reaktionsablauf werden inaktive Proenzyme in aktive Enzyme umgewandelt. *Thrombin (Faktor II)*, das zentrale Gerinnungsprotein, entsteht aus Prothrombin durch proteolytische Spaltung und bildet den Endpunkt zweier Reaktionssysteme, dem *endogenen System* (intrinsic system) und dem *exogenen System* (extrinsic system).

Das *intrinsic-System* wird aktiviert über einen Fremdoberflächenkontakt (z.B. Dialyse, Herz-Lungen-Maschine, Zellseparation), über die Freisetzung von Mediatoren aus den Thrombozyten und über das *Präkallikrein-Kallikrein-System*. Die Aktivierung der Faktoren XII und XI führt schließlich zur *Bildung eines Komplexes* (Tenase), der aus F IX + F VIII + Plättchenphospholipid + Ca⁺⁺ besteht und den *Faktor X* aktiviert.

Im *extrinsischen System* aktiviert das nach einer Gewebsverletzung freiwerdende *Gewebethromboplastin* innerhalb von Sekunden den Faktor VII und dieser schließlich den Faktor X. Das extrinsische System ist physiologisch bedeutsamere.

Die gemeinsame Endstrecke:

Die Prothrombinase, der Komplex aus Faktor Xa, Faktor Va, Ca⁺⁺ und dem Plättchenphospholipid, aktiviert *Prothrombin (F II)*. Dabei entsteht *Thrombin (FIIa)* und die *Prothrombinfragmente F1* und *F2*.

Das im Plasma als fadenförmiges Molekül zirkulierende *Fibrinogen (F I)* wird durch Thrombin zu Fibrinmonomeren (FM) gespalten. Diese Fibrinmonomere polymerisieren spontan zu langen instabilen Fibrinsträngen (*Fibrin instabil*). Der direkte Einfluß des Faktors XIII katalysiert schließlich das instabile Fibrinnetz zu einem unlöslichen, stabilen Fibrinnetz (*Fibrin stabil / F Ia*).

Ein Komplex aus Gewebethromboplastin /Faktor VII kann Faktor IX aktivieren. Dies stellt eine Verbindung zwischen extrinsischen und intrinsischen System dar (*Josso-Schleife*).

Thrombin verstärkt über Feedback-Mechanismen die weitere Bildung von Thrombin.

Fremdoberflächenkontakt

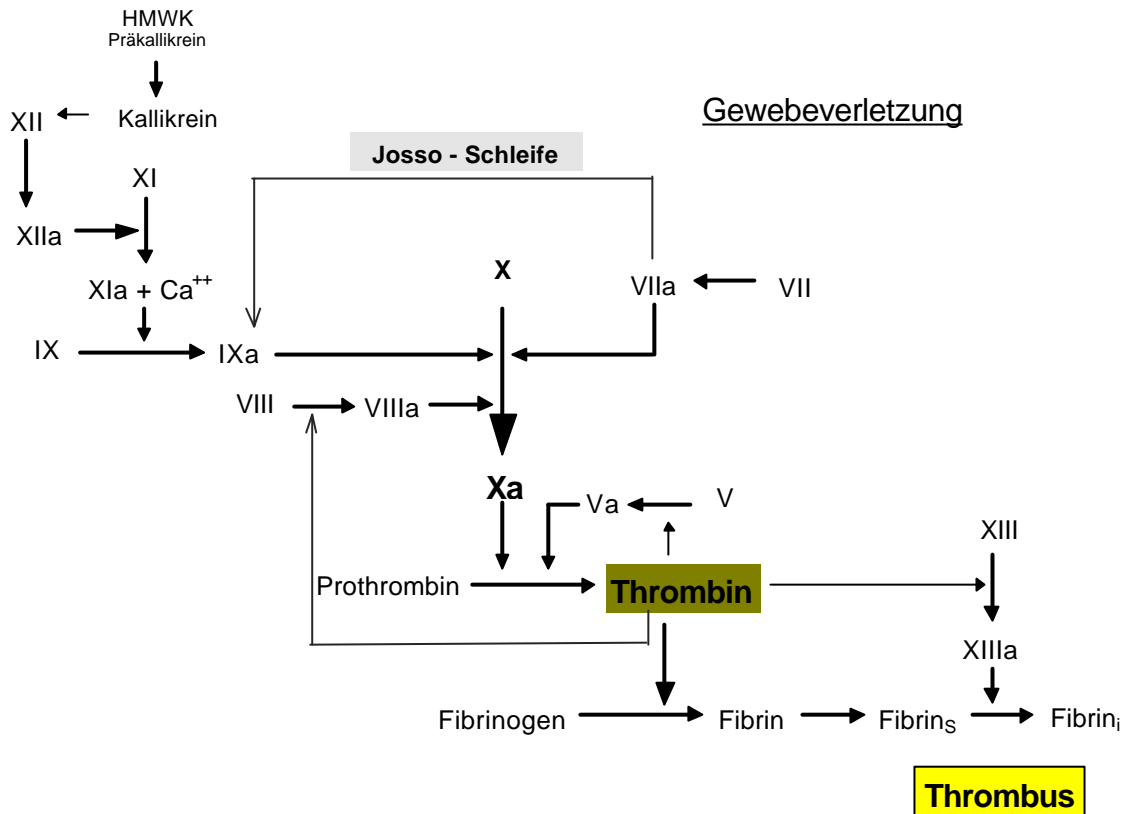


Abb. 1: Die Kaskade der plasmatischen Gerinnung

Inhibitoren des plasmatischen Gerinnungssystem

Der Gerinnungskaskade steht ein antagonistisches System an Inhibitoren gegenüber. Zu diesen gehören das Antithrombin III (64%), α_2 -Makroglobulin (23%) und das α_2 -Antitrypsin (10%). Die wichtigsten Funktionen der Inhibitoren sind

- die Thrombinwirkung auf einen lokalen Prozeß zu beschränken
- Hemmung, Elimination und proteolytischer Abbau aktivierter Gerinnungsfaktoren

Inhibitorenmangel fördert die Entstehung eines *Makrothrombus* oder einer *disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC)*.

Das Antithrombin (AT III)

Antithrombin III ist der wichtigste Inhibitor. Antithrombin III kann Thrombin binden und es entstehen über eine irreversible 1:1-Bindung die *Thrombin-Antithrombin-III-Komplexe (TAT)*. Die inhibitorische Wirkung des AT III richtet sich nicht nur gegen Thrombin, sondern auch gegen alle wichtigen Gerinnungsfaktoren und entfaltet damit seine hemmende Wirkung auf vielen Stufen der Gerinnungskaskade.

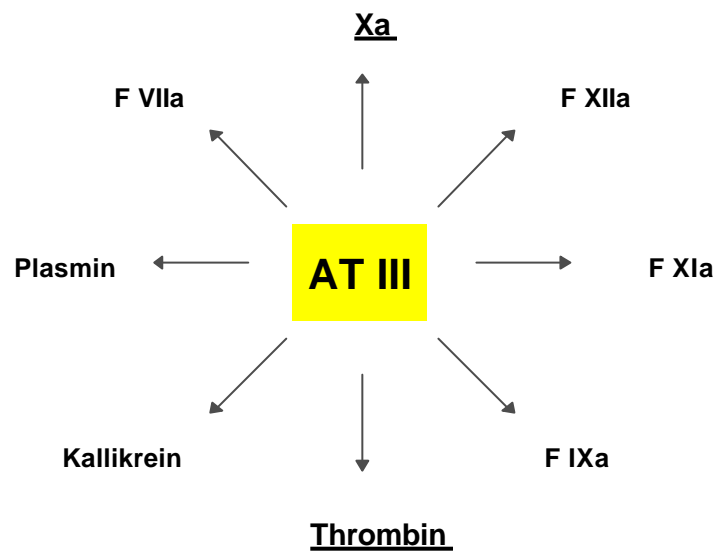


Abb. 2: Die Wirkung von Antithrombin III (nach Hiller und Ries)

Ursachen für eine verminderte Antithrombin III – Aktivität

Erhöhter Verbrauch

Verbrauchskoagulopathie (DIC), Sepsis, Schock, Präeklampsie, Fruchtwasserembolie, Malignome, Thromboembolien

Verminderte Synthese

Lebererkrankungen, Neu- und Frühgeborene

gesteigerter Verlust

nephrotisches Syndrom, Plasmapherese, Verbrennung, Polytrauma, Extrakorporaler Kreislauf

Die Feedback-Inaktivierung des Thrombins

Neben Antithrombin III erfüllen die Vitamin-K-abhängigen Proteine C und S eine wichtige Funktion bei der Thrombininaktivierung.

Das aktivierte Thrombin bindet in unmittelbaren Nähe der Gefäßverletzung an Thrombomodulin und aktiviert das Protein C. Das Protein C_a bewirkt, unterstützt durch das Protein S, die Deaktivierung der Faktoren V / Va und VIII / VIIIa und fördert darüberhinaus die Freisetzung des Gewebe-Plasminogen-Aktivators (t-PA). Heparin ist ein wirkungsvoller Inhibitor von aktivem Protein C und schaltet den Protein C-Mechanismus praktisch aus.

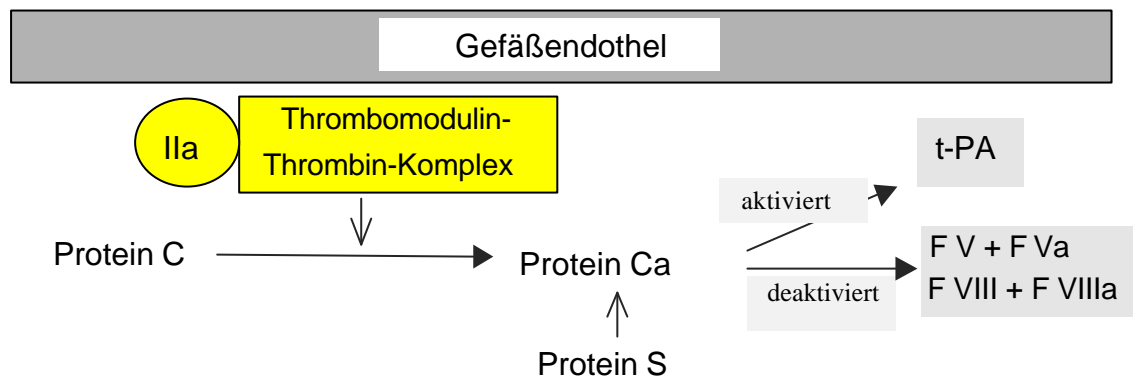


Abb. 3 Die Feedbackinaktivierung des Thrombins

Das fibrinolytische System

Das fibrinolytische System schützt den Organismus vor einer Thrombosierung der Gefäße.

Die Fibrinolyse erfolgt durch das proteolytische Enzym *Plasmin*, das die polymerisierten Fibrinfäden spalten kann. Aus dieser Spaltung entstehen als kleinste Abbauprodukte die *D-Dimere*. Plasmin entsteht aus Plasminogen durch direkten Einfluß von *Plasminogenaktivatoren*. Es lassen sich zwei Typenklassen von Plasminogenaktivatoren unterscheiden:

Die physiologisch vorhandenen *endogenen* Plasminaktivatoren Präkallikrein, Faktor XI und XII und die *exogenen* Plasminaktivatoren (t-PA, Urokinase, Streptokinase), die therapeutisch eingesetzt werden.

Analog zum plasmatischen Gerinnungssystem gibt es im fibrinolytischen System ebenfalls Aktivatoren und Inhibitoren. Der wichtigste Inhibitor ist α -2-Antiplasmin. Weitere Inhibitoren sind α -2-Makroglobulin, Antithrombin III und C₁-Inhibitor.

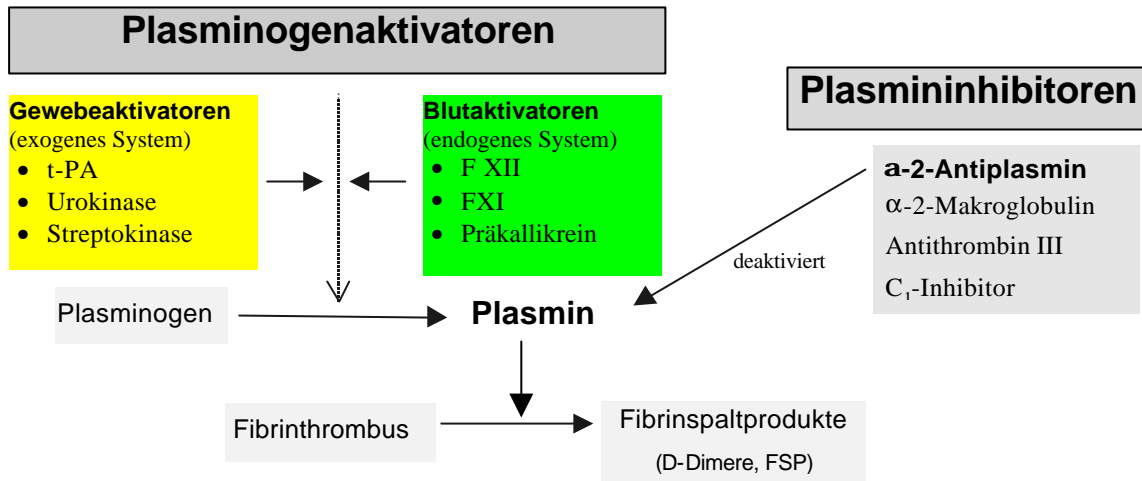


Abb. 4: Die Wirkungsweise des fibrinolytischen Systems

Perioperativer Gerinnungsstatus

Trotz einer anhaltenden Kontroverse über den richtigen präoperativen Gerinnungstest besteht ein breiter Konsens über ausführliche *Anamnese*, globale *Gerinnungstests* (Quick, PTT) und *Thrombozytenzahl*, die

das Erkennen und eine vorläufige Einordnung einer bislang unbekanntenen Gerinnungsstörung ermöglichen. Typische präanalytische und intraanalytische Fehlerquellen sind:

präanalytisch (Abnahmefehler):

- *langes Stauung*: führt zu einer lokalen Aktivierung der Fibrinolyse
- *rasches Ansaugen*: führt zur Blasen- und Schaumbildung mit einer Aktivierung der Gerinnungsfaktoren mit Fibrinbildung
- *falsches Mischungsverhältnis*: dies muß exakt 1:9 Anteil Antikoagulantienlösung zu Venenblut betragen (Luftaspiration vermeiden !)
- *verzögerte Probenbearbeitung*: Probebearbeitung innerhalb von 2 Stunden
- *Temperatur*: Kälteaktivierung durch längeres Aufbewahren im Kühlschrank

intraanalytisch (Laborfehler):

- mangelnde Sauberkeit
- falsches Reagens
- falsche Inkubationszeit
- falsche Temperatur
- Thrombineinschleppung

Blutungsanamnese

- Hautblutungen und Hämatomneigung
- Nasenblutung und Blutungen nach Trivialverletzungen
- verstärkte Menstruationsblutungen
- Blutungen nach operativen Eingriffen / Tonsillektomie / Zahnextraktionen
- Gelenk- und / oder Muskelblutungen
- familiäre Häufung

Tabelle 7: Beziehung zwischen Blutungsmanifestation und Blutungsursache (mod. nach)

Manifestation	Ursachen
Petechien	Thrombopenie, Thrombopathie
Purpura	Thrombopenie, Thrombopathie, Vasopathie
Ecchymosen	Thrombopenie, Thrombopathie, Vasopathie
Hämatom	Plasmatische Gerinnungsstörung
Hämarthros	Plasmatische Gerinnungsstörung
Teleangiectasie	Gefäßmißbildung

Thromboplastinzeit (Quicktest / Quickwert)

- Suchtest für Hämostasestörungen im endogenen System (F VII, X, V, II und I)
- Überwachung einer Cumarintherapie, sensitiv für die Erfassung eines Prothrombinkomplexmangels (II, VII, IX; X)
- Referenzbereich zwischen 70 und 100% (oder höher)
- mangelnde Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Laboratorien aufgrund unterschiedlicher Testkits. Deshalb Klassifizierung als **INR** (International Normalized Ratio).
Referenzbereich: 0,9 - 1,15
Therapeutischer Bereich bei Cumarintherapie: 2 bis 4

Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

- Die aPTT erfaßt die Faktoren des Endogenen Systems (F XII, XI, IX, VIII, X.), die Faktoren der gemeinsamen Endstrecke (II und I) und einen Mangel der Kontaktfaktoren Präkallikrein und HMWK.
- Screeningmethode für Hämophilie A und B
- Referenzbereich: 28 - 40 sec
- Überwachung der Heparintherapie

Thrombozytenzahl

- Referenzbereich: 150 bis 400×10^9 /ml
- Auffällige Zunahme bzw. Abnahmen der Thrombozytenzahl muß Anlaß sein, die Ursache zu finden und macht eine Kontrolle erforderlich

cave: Die Thrombozytenzahl gibt keine Information über die Thrombozytenfunktion.

Thrombinzeit (Blutungszeit)

- Citratplasma wird Thrombin im Überschuß zugesetzt. Die Fibrinbildung wird durch nur noch beeinflußt von Heparin, Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukten, Fibrinogen
- Referenzbereich: 15 - 25 sec

Die Thrombinzeit wird hauptsächlich für den Nachweis einer Hyperfibrinolyse verwendet. Durch die routinemäßige Verfügbarkeit die Konzentration von Fibrinogen und Fibrinogenspaltprodukten zu bestimmen, beschränkt sich der diagnostische Wert auf die Beurteilung von Dysfibrinogenämien.

Antithrombin-III

Sinnvoll ist eine Bestimmung bei

- Schock
- Sepsis
- Lebererkrankungen
- Thrombose in der Anamnese

Spezielle Gerinnungsteste

Spezielle Gerinnungstests kosten Zeit und Geld und bedürfen deshalb einer besonderen Indikation. Für alle Faktoren sind Nachweismethoden verfügbar.

- Nachweis von Einzelfaktoren
- Nachweis des von-Willebrand-Faktors (VIII R:vWF)
- Plättchenfunktionsteste (Adhäsionstest, Aggregationstest, Aktivierungstest)
- Aktivierungsparameter der plasmatischen Gerinnung (Prothrombinfragmente F1 / F2, Fibrinogen-Spaltprodukte (FSP), D-Dimere u.a.)
- Hemmkörpertest

Perioperative Gerinnungsstörungen

Grundsätzlich sind die Ursachen hämorrhagischer Diathesen in einer Funktionsstörung der zellulären Gerinnung (Thrombozytopenie, Thrombozytose, Thrombozytopathie), der plasmatischen Gerinnung (Koagulopathie) und der Gefäße (Vasopathien) zu suchen.

Verdünnungskoagulopathie und disseminierte intravasale Koagulation sind die wichtigsten Manifestationsformen im perioperativen Verlauf.

Verdünnungskoagulopathie

Definition

Die in Folge einer Verdünnung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren, Inhibitoren und Thrombozyten nach Substitution mit kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen, und Erythrozytenkonzentraten zum Ausgleich großer Blut- oder Plasmaverluste entstehende Gerinnungsstörung wird als *Verdünnungskoagulopathie* bezeichnet. Zeichen einer systemischen Aktivierung der Gerinnung und Fibrinolyse bestehen nicht.

Ursachen

Eine Verdünnungskoagulopathie kann entstehen nach

- Hämodilution
- Cell-Saving und Retransfusion ohne FFP-Zusatz
- Gabe von zellulären Blutbestandteilen
- Notfall- und Massivtransfusion

Das Ausmaß der Gerinnungsstörung ist somit abhängig von

1. der Art und Menge der transfundierten Blutfraktionen (neben dem Einfluß der in den Konserven enthaltenden Leukozyten, der Lagerungsdauer, kommt es zusätzlich zu einem raschen Aktivierungsverlust der labilen Gerinnungsfaktoren V, VIII und XIII)
2. Art und Menge der infundierten Plasmaersatzstoffe (Hydroxyäthylstärke, Dextrane, Gelatine)
3. patienteneigenen Kompensationsmechanismen (Grunderkrankung, bestehende Schocksituation, RES-Funktion, Umsatzsteigerung, Hämostasestörungen anderer Art)

Diagnostik

Die Verdünnungskoagulopathie entwickelt sich aus einem kontinuierlichen Blutverlust heraus. Regelmäßige Laborkontrollen sind unerlässlich.

Tabelle 8: Labordiagnostik

Parameter	Physiologische Veränderung
Quick	↓
PTT	↑
Fibrinogen	→↑
AT III	↓
Thrombozyten	↓
TAT	nicht nachweisbar
F1 +F2	nicht nachweisbar
FM	nicht nachweisbar
D-Dimere	nicht nachweisbar
FgDP	nicht nachweisbar

Therapie

Die Therapie besteht in einer balancierten Substitution. Sie orientiert sich an einem Stufenkonzept zum Ersatz akuter Blutverluste.

1. Eine *Hypovolämie* beginnt ab 20% Verlust des zirkulierenden Blutvolumens. Bis 30% kann eine Volumensubstitution mit künstlichen Kolloiden und Kristalloiden zur Aufrechterhaltung des intravasalen Volumens erfolgen. Die Globaltests sind im Allgemeinen unverändert.
2. Volumenverluste von 30 - 40% ($Hb \approx 6 \text{ mmol/l}$ bzw. $HK \approx 0,25 - 0,30$) verlangen in Abhängigkeit von den Begleitumständen zusätzlich die Substitution von Sauerstoffträgern durch Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK). Zu beachten sind dabei das Patientenalter, die Grunderkrankung, die Begleiterkrankungen (KHK, Herzinsuffizienz, cerebro vaskulärer Insuffizienz (CVI), COPD), die Geschwindigkeit des Blutverlustes, das hämodynamische Monitoring, die patientenspezifischen Kompensationsmöglichkeiten und die Möglichkeit einer adäquaten Laborkontrolle.
3. Eine *Verdünnungskoagulopathie* mit einem Aktivitätsabfall einzelner Faktoren unter 30% der Norm und Störung der plasmatischen Gerinnung muß nach einem Volumenverlust ab ca. 50% beachtet werden. Gleichzeitig kann eine *Hypoproteinämie* auftreten. Die Gefahr besteht neben dem Verlust der plasmatischen Proteine vor allem im *Abfall des kolloidosmotischen Drucks (KOD) unter 15 mmHg*. Dadurch erfolgt eine Flüssigkeitsverschiebung von intravasal nach extravasal mit nachfolgender Ödembildung. Volumenverluste von 50 bis 70% benötigen darüber hinaus die Substitution der plasmatischen Gerinnungsfaktoren durch gefrorenes Frischplasma (FFP / GAP).
4. Volumenverluste über 100% bedürfen der Substitution zellulärer Gerinnungskomponenten durch die Zufuhr von EK's / FFP / AT III / PPSB / Thrombozyten (TK bei Thrombozytenzahl $< 50.000 / \text{mm}^3$ bei manifester Blutung, $< 20.000 / \text{mm}^3$ ohne Blutung. Bei stabiler Gesamtsituation kann dieser Wert unterschritten werden).

Eine AT-III-Substitution ist intraoperativ nicht indiziert. Die AT-III-Substitution sollte postoperativ und nach Stabilisierung auf der Intensivstation kontrolliert erfolgen. Heparin ist aufgrund einer weiteren Akzentuierung des Gerinnungsdefektes äußerst problematisch.

Disseminierte intravasale Gerinnung, DIC (Verbrauchskoagulopathie)

Definition

Die Verbrauchskoagulopathie ist eine erworbene Hämostasestörung, die in Folge einer intravasalen Fibrinolyse entsteht. Wesentliche Voraussetzung ist dabei ein Mangel der physiologischen Inhibitoren der Gerinnung

Ursachen / Pathophysiologie

Typische Triggermechanismen sind:

Endotoxin, aktivierte Zytokine, Gewebeverletzung, Freisetzung von Thromboplastin bzw. Tissue-Factor Endothelschädigung, Membranpartikel, Immunkomplexe, proteolytische Enzyme, schwere Hypoxie und Azidose, aktivierte Gerinnungsfaktoren, toxische oder chemische Defekte.

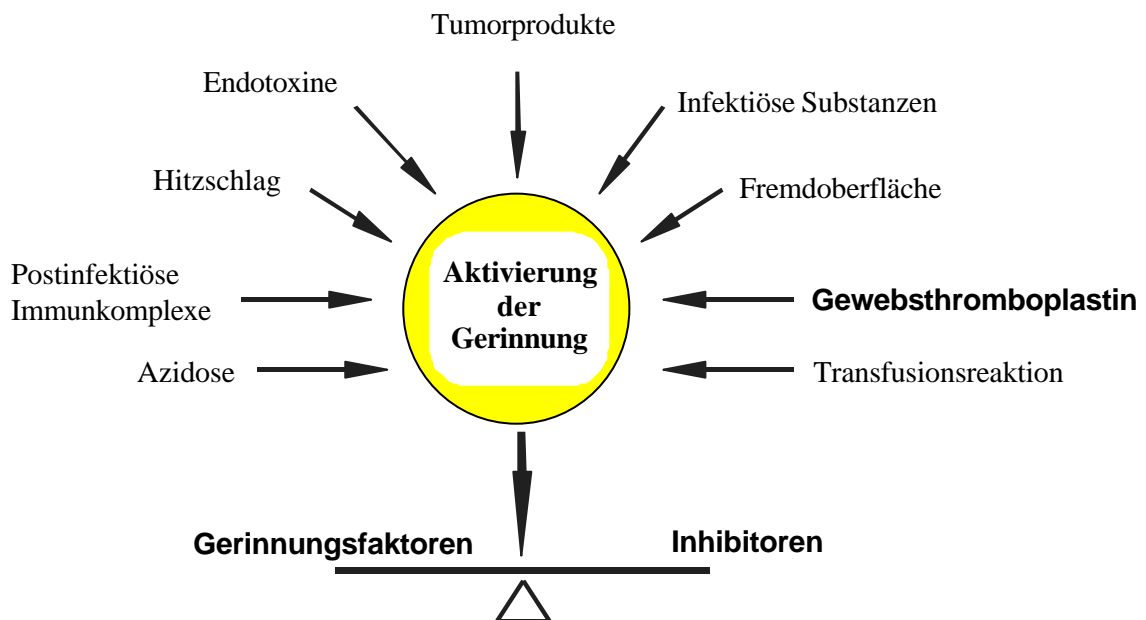


Abb. 5: Mögliche Ursachen der DIC

Die häufigsten Ursachen der DIC sind Polytrauma, Schock und Sepsis. Unabhängig des auslösenden Pathomechanismus ist die Folge eine über die Freisetzung von Gewebethromboplastin (tissue factor) vermittelte disseminierte, intravasale Aktivierung der Gerinnung mit Zirkulation von Thrombin und Plasmin im Blutstrom.

Das zirkulierende Thrombin verursacht die Bildung eines Fibringerinsels mit nachfolgender Thrombosierung im Mikro- und Makrozirkulationsgebiet, peripherer Ischämie und Organversagen. Die Fibrinablagerung in der Mikrozirkulation bewirkt eine Aktivierung und Adhäsion der Thrombozyten und es entwickelt sich eine Thrombozytopenie. Gleichzeitig kommt es zur Aktivierung der Fibrinolyse mit dem Haupteffekt einer Wiedereröffnung der kapillaren Strombahn.

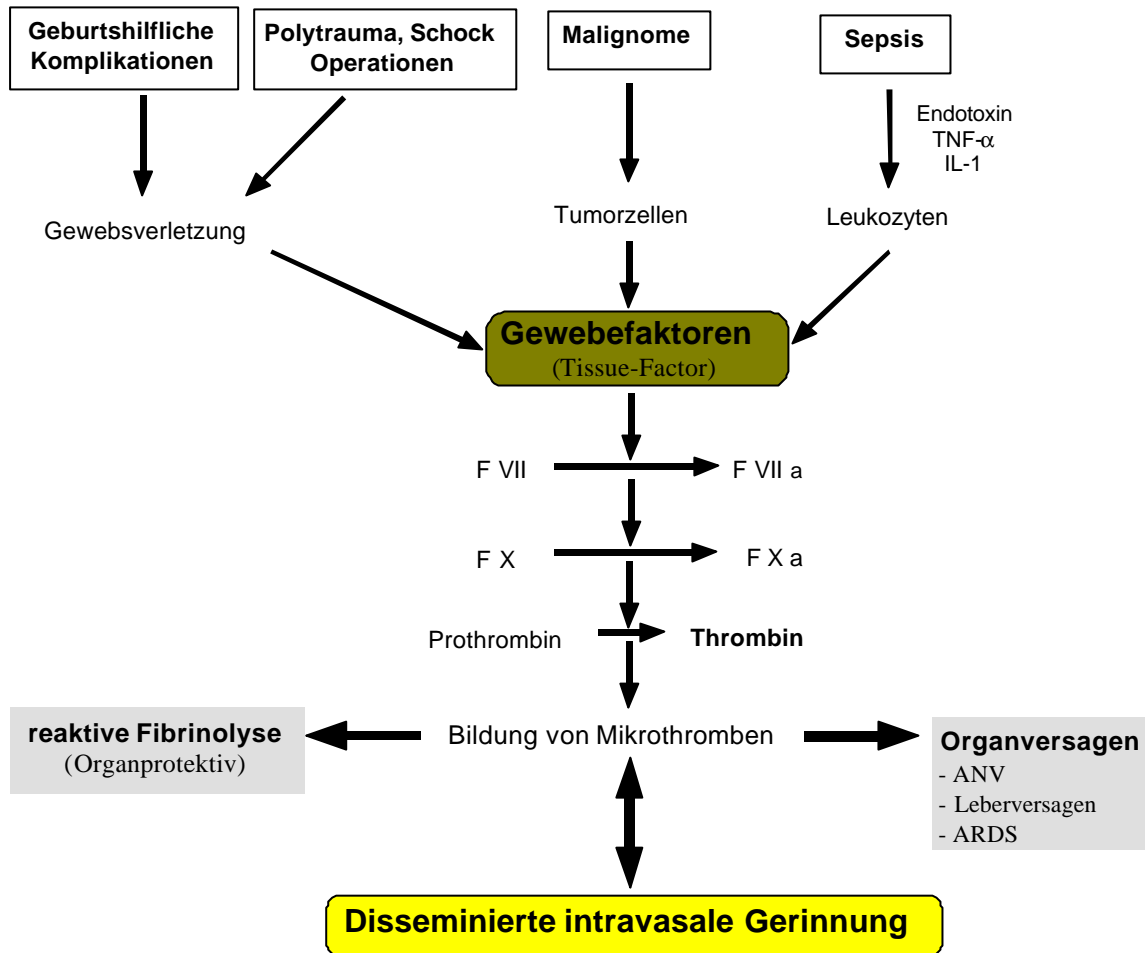


Abb. 6: Verschiedene Ursachen und Aktivierungsmechanismen führen in eine gemeinsame Endstrecke und schließlich zu einer Verbrauchskoagulopathie

Tabelle 9: Weiter Ursachen für eine DIC

Ätiologie	Pathomechanismus
Schock	hämorrhagisch, traumatisch, anaphylaktisch, septisch
Infektionen	bakteriell (gramnegativ), viral
Geburtshilfe	Uterusexstirpation, vorzeitige Plazentalösung, Abort, Fruchtwasserembolie, Eklampsie, Dead – Fetus - Syndrom
Hämolyse	Fehltransfusion, hämolytisch – urämisches - Syndrom (HUS)
Malignome	metastasierende Karzinome (Lunge, Pankreas, Prostata, Magen, Kolon, Promyelozytenleukämie)
Operationen	Lunge, Pankreas, Prostata, Uterus
Gefäßanomalien	Aortenaneurysma, Kasabach – Merritt - Syndrom, Atemnotsyndrom

Klinische Phasen

Nach *Heene* und *Lasch* lassen sich 3 Phasen mit fließenden Übergängen eine Initial- oder Aktivierungsphase, eine frühe Verbrauchsphase und eine späte Verbrauchsphase unterscheiden. Nach *Seifried et al.* werden 4 Phasen unterschieden.

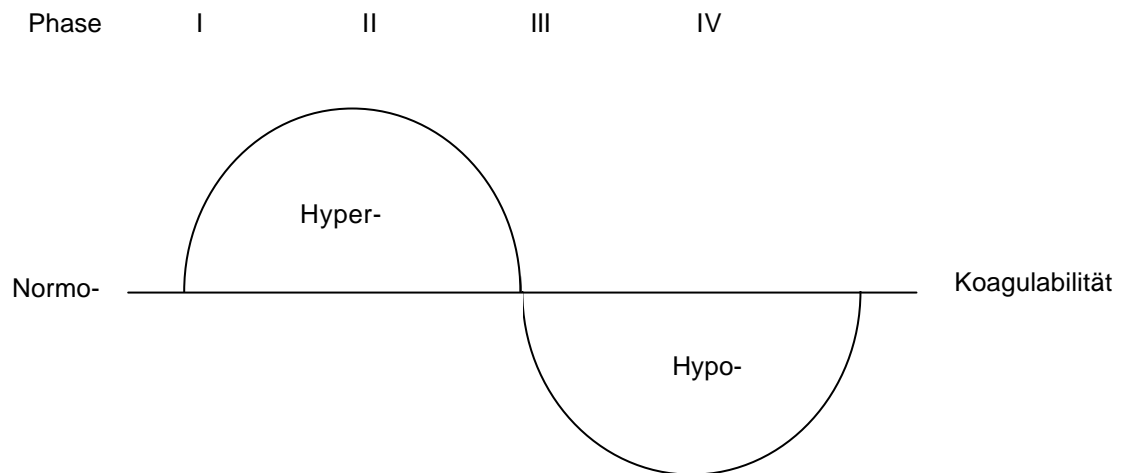


Abb. 7: Klinische Phasen der disseminierten intravasalen Gerinnung

In der Initialphase (Phase I + II) steht die Hyperkoagulabilität mit Thrombosierung der Gefäße im Vordergrund, während in der Spätphase (Phase III + IV) nach Verlust der Gerinnungsfaktoren (Hypokoagulabilität) und reaktiver Fibrinolyse häufig die Blutung das klinische Bild bestimmt. Häufig verläuft der Prozeß jedoch so schnell, daß ein phasenhafter Verlauf nicht erkennbar ist und bereits bei Diagnosestellung die Endstadien erreicht sind.

Tabelle 10: Klinische Phasen der intravasalen Gerinnung

Klinische Phase	Pathophysiologische Situation
Phase I	Aktivierung der Gerinnung
Phase II	Präzipitation und /oder Polymerisation von löslichem Fibrin mit / ohne Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren Reaktive Hyperfibrinolyse
Phase III	Aktivierung und /oder Hemmung der Fibrinolyse Mikrothrombosierung / Thromboembolie und / oder Blutung
Phase IV	Organversagen, Blutung

Diagnostik

Die Diagnose einer DIC basiert auf einer prädisponierenden Erkrankung, klinischer Symptomatik und typischen Laborbefunden.

Grunddiagnostik

- Prädisponierende Grunderkrankung
- Blutbild / Differentialblutbild (Linksverschiebung, rote Vorstufen) / Retikulozyten
- Thrombozytenzahl (ggf. Thrombozytenmorphologie)
- Quick-Wert / Partielle Thromboplastinzeit (PTT) / Thrombinzeit ?
- Fibrinogen (Fbg)
- Antithrombin III (AT III)

Spezielle Diagnostik

Aktivierungsparameter

- Thrombin-Antithrombin-III-Komplex (TAT)
- Prothrombin-Fragmente (F1 + F2)

Fibrinolyseparameter

- D-Dimere
- Fibrinspaltprodukte (FbDP)
- Fibrinogenspaltprodukte (FgDP)

Ergänzende spezielle Diagnostik

- Fibrinmonomere (FM)
- Fibrinopeptid A (FPA)
- Alpha₂-Antiplamin (APL)
- Plasminogen (Plg)
- Plasminogen-Antiplasminogen-Komplex (PAP)

In Abhängigkeit der pathophysiologischen Situation und der phasentypisch vorherrschenden Störung verändern sich die einzelnen Parameter des Gerinnungs- und Fibrinolyseystems nicht nur insgesamt, sondern auch in ihrem Verhältnis zueinander (Lit Seifried). Der Verlauf zeigt, daß die einmalige Analyse der verschiedenen Laborparameter hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit und insbesondere der Dynamik von geringem oder ohne Wert ist. Ausschließlich die **regelmäßige Analytik der Laborparameter innerhalb kurzer Intervalle** kann die Kinetik des Krankheitsbildes DIC beschreiben. Die Thrombozytopenie, der Abfall des Antithrombin III und der Abfall des Fibrinogens sind sensitive und frühe Marker einer beginnenden DIC (5,7,10 Bick).

Tabelle 11 : Labordiagnostik entsprechend der Phaseneinteilung der DIC (mod. Nach Seifried)

Phase	I	II	III	IV
Klinik	Hyperkoagulabilität	Fibrinbildung	Mikro- / Makrothrombosierung, Blutung	Organversagen, Blutung
Quick	→↑	→	↓	↓↓
PTT	↓	→	↑	↑↑
Fibrinogen	↑	→	↓	↓↓
AT III	→↓	↓	↓↓	↓↓↓
Thrombozyten	→↓	↓	↓↓	↓↓↓
TAT	↑		↑↑↑	↑↑↑
F1 +F2	↑		↑↑↑	↑↑↑
FM	↑		↑↑	↑↑↑
D-Dimere	→↑	↑	↑↑	↑↑↑
FgDP	→	↑	↑↑	↑↑↑

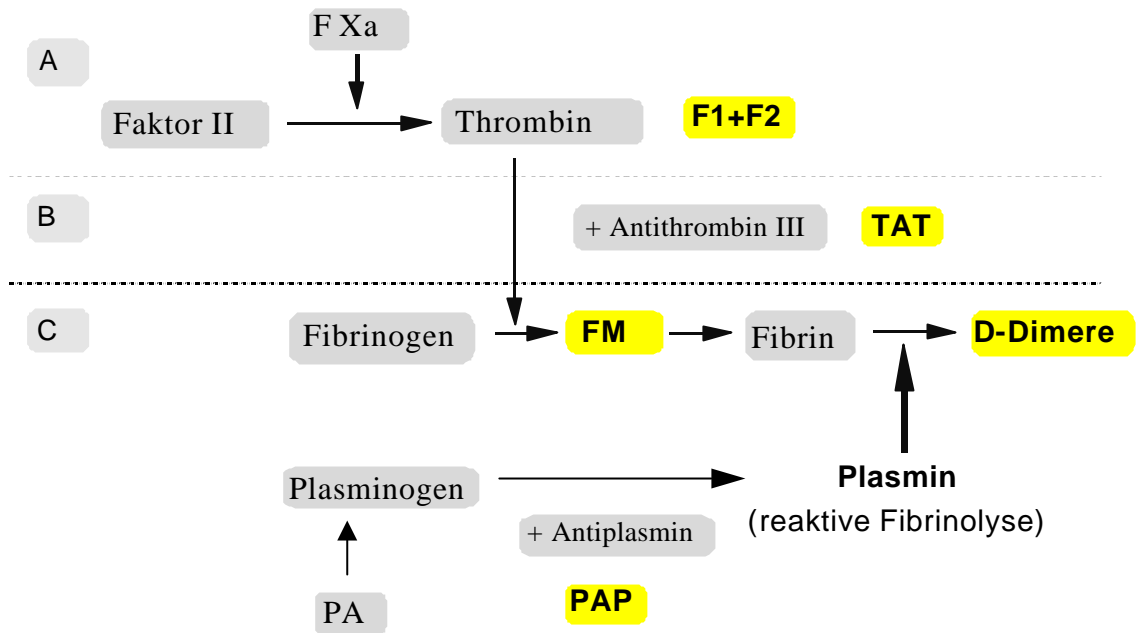


Abb. 8: Informationen über den Aktivierungsgrad einer Verbrauchskoagulopathie und die Bildung der Aktivierungsparameter bei einer DIC

Therapie

Die Therapieziele sind:

1. Behandlung der Grunderkrankung
2. Stabilisierung der Vitalfunktionen
3. Substitution der Inhibitoren
4. Gezielte Faktorensubstitution
5. Therapie der Hyperfibrinolyse

Balanzierte Substitution

Tabelle 12: Phasenadaptierte Therapie der disseminierten intravasen Gerinnung

Phase	I	II	III	IV
Heparin	+	(+) ?	∅	∅
Fresh frozen Plasma		+	+++	+++
AT III		++	+++	+++
PPSB			(+) ¹	(+) ¹
Fibrinogen			(+) ¹	(+) ¹
F XIII				(+)
Thrombozyten			(+)	(+) ¹
Antifibrinolytika	∅	∅	∅	+++
Erythrozyten nach Hb			+	+

¹ nach AT III Substitution und individueller Indikationen

In Phase I (Hyperkoagulabilität) ist das Ziel, der Aktivierung des Gerinnungssystems entgegenzuwirken. Dies erfolgt derzeit am besten mit der i.v.-Gabe niedrig dosiertem Heparin in einer

Dosierung von 150-200 IE /kgKG /24h. Grundsätzlich können auch andere Antikoagulantien (z.B. niedermolekulare Heparine, Hirudine oder Antithrombotika) gegeben werden, jedoch fehlen hierzu ausreichende gesicherte Daten und klinische Erfahrungen.

In *Phase II* (Fibrinbildung, beginnende Hyperfibrinolyse) ist zur Antikoagulation zusätzlich die Substitution von **Antithrombin III** mit fresh frozen Plasma oder der gezielten Gabe von Antithrombin III-Konzentrat erforderlich. Die frühzeitige Substitution von Antithrombin III scheint den aktivierten Gerinnungsprozeß deutlich bremsen zu können. Unter der Vorstellung, daß Antithrombin III die aktivierten, zirkulierenden Gerinnungsfaktoren inhibiert, wurden Antithrombin-konzentrate in wenigen klinischen Studien erfolgreich eingesetzt. Diese Untersuchungen konnten bei Patienten mit Polytrauma und septischem Schock eine frühzeitige Normalisierung der Gerinnung und eine verkürzte Dauer der disseminierten intravasalen Gerinnung nachweisen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, daß sich durch einen frühzeitigen Einsatz von Antithrombin-III-Konzentrate die DIC-Letalität und die mittlere Behandlungsdauer auf einer Intensivstation deutlich senken läßt. In der Literatur werden AT-III-Bereiche >70% angegeben. Bei SIRS konnte ein Anheben der AT-Aktivität in einen supranormalen Bereich (>140% der Norm) günstige antiinflammatorische Effekte nachgewiesen werden.

In *Phase III* (Mikro- und Makrothrombosierung, Blutungsneigung, gesteigerte Fibrinolyse) erfolgt eine Substitution der verbrauchten Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren durch die Gabe von fresh frozen plasma (FFP) und Antithrombin III-Konzentrat. Über die zusätzliche Gabe von Prothrombinkomplexpräparaten (PPSB) und Fibrinogen muß trotz ausreichender FFP-Gabe bei nicht sistieren einer Blutung diskutiert werden. Bei Blutung wird die Heparin-Gabe unterbrochen.

In *Phase IV* (Blutung, Organversagen) wird das gesamte Gerinnungs- / Inhibitoren- und Fibrinolysepotential durch fresh frozen plasma (FFP) substituiert. Antithrombin III-Konzentrate werden gegeben und nach Normalisierung der AT III Aktivität zusätzlich PPSB-Konzentrate verabreicht. Thrombozytenkonzentrat werden bei vorliegender Thrombozytopenie und schwerer Blutungsneigung transfundiert.

Die Gabe antifibrinolytischer Substanzen (z.B. Aprotinin, Tranexaminsäure) muß unter individuellen Aspekten und strenger Indikation erwogen werden (3+28). Dieser pathophysiologische Gegenregulationsmechanismus der sekundären Hyperfibrinolyse ist grundsätzlich sinnvoll und überlebensnotwendig. Die iatrogen induzierte Hemmung der Fibrinolyse verstärkt aber den Prozeß der Fibrinbildung in der Mikro- und Makrozirkulation und kann dadurch möglicherweise zu einer schweren Thrombosierung in allen Gefäßen führen. Dadurch wird verständlich, daß nicht selten nach der Gabe einer antifibrinolytischen Substanz tödliche Lungenarterienembolien auftreten können.

Bei fortbestehender Blutungsneigung und Fibrinogenwerten <50 mg/dl kann die Applikation eines Fibrinogenhochkonzentrats erwogen werden. Aufgrund der potentiell thrombogenen und profibrinolytischen Wirksamkeit, ist die *Indikation sehr streng zu stellen*.

Liegt die Aktivität des Faktors XIII unter 30% ist in Einzelfällen die Applikation eines Faktor-XIII-Konzentrates zu prüfen.

Zusammenfassend gilt:

Die Therapie muß individuell an die klinische und labordiagnostische Befundkonstellation des Patienten angepaßt werden. In der Akutsituation ist die Konzentration der Einzelfaktoren unbekannt, gleichzeitig soll die gerinnungsanalytisch erkannte Gerinnungsstörung sehr schnell aufgehoben werden. Die Gabe von Fresh-Frozen-Plasma (FFP) und Antithrombin III ist die *Therapiegrundlage*. Konzentrate von Gerinnungsfaktoren und Thrombozytenkonzentrate können zusätzlich eingesetzt werden. Die Indikation sollte insgesamt unter dem Aspekt eines geringen, jedoch prinzipiell möglichen Infektionsrisiko sehr streng gehandhabt werden, und ausschließlich auf einer Intensivstation erfolgen.

Literatur:

1. Adams, HA; Piepenbrock, S; Hempelmann, G;
Volumenersatzmittel – Pharmakologie und klinischer Einsatz
Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerztherapie 1998; 33: 2 - 17
2. Bardenheuer, M; Obertacke, U; Kleinschmidt, C; Scherer, R; Eisold, C., Jochum, M
Prophylactic continuous application of Antithrombin III (140% serum activity for 4 days after trauma)
for reduction of shock related complications and pulmonary microvascular permeability - A prospective
clinical study
Intensiv Care Med 1994; 20 (supplement 1): abstract 476
3. Barthels, M; Poliwoda, H
Gerinnungsanalysen
5. Auflage; 1996; Thieme-Verlag Stuttgart New York
4. Baudo, F; Caimi, TM; de Cataldo, F; Ravizza, A; Casella, G; Palareti, G; Legnani, C
Antithrombin III (AT III) replacement therapy in patients with sepsis and/or post surgical complications
requiring hemodynamic and/or respiratory support: a controlled double blind, randomized multi-
center study
Thromb Haemost 1995; 73: 1425 (abstract)
5. Bick, RL
Disseminated intravascular coagulation
Hematol Oncol Clin North Am 1992; 6: 1259
6. Bick, RL
Disseminated Intravascular Coagulation and related syndromes: a clinical review.
Semin Thromb Haemost 1988; 14: 299
7. Bick, RL
Disseminated intravascular coagulation: objective criteria for clinical and laboratory diagnosis and as-
sessment of therapeutic response
Thromb Haemost 1995; 1: 3
8. Bick, RL; Baker, WF
Disseminated intravascular coagulation
Hematol Pathol 1992; 6: 1
9. Blauhut, B;
Substitution of Antithrombin III in shock and DIC: A randomized study
Thrombosis Research 1985; 39: 81
10. Centeon Pharma GmbH
Diagnostik und Therapie erworbener Gerinnungsstörungen - Produktinformation
11. Centeon Pharma GmbH
Diagnostik von Gerinnungsstörungen in der Intensivmedizin - Produktinformation
12. Centeon Pharma GmbH
Klinik des AT III-Mangels - Produktinformation
13. Fourrier, F; Chopin, C; Goudemand, J; Hendrycks, S; Caron, C
Septic shock, Multiple Organ Failure and Disseminated intravascular Coagulation
Chest 1992; 101: 816-23
14. Fourrier, F; Chopin, C; Huart, JJ; Runge, I; Caron, C; Goudemand, J
Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with dissemi-
nated intravascular coagulation
Chest 1993; 104: 882-8
15. Göttsche, W; Götz, E;
Therapie mit Blut und Blutkomponenten Teil 2: Management perioperativer Hämostasestörungen mit
Hilfe von Blutkomponenten
Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerztherapie 1998; 33: 321
16. Heene, DL; Lasch, HG
Clinical and therapeutical aspects of diffuse intravascular coagulation S. 139
In: Current concepts of coagulation and hemostasis.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 1971; Suppl 46

-
17. Hiller, E; Riess, H
Hämorrhagische Diathese und Thrombose
1988; WHG Stuttgart
 18. Kirchmaier, CM
Äthiologie und Pathophysiologie der disseminierten intravasalen Gerinnung
Hämostaseologie 1995; 15: 69 - 78

19. Klose, R
Massivtransfusion S. 68 - 79
In: Just, OH; Krier, C: Hämostase in Anästhesie und Intensivmedizin
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
20. Köhler, M
Blutungen nach Massivtransfusion S. 91 - 94
In: Hach-Wunderle, V; Nawroth, PP: Lebensbedrohliche Gerinnungsstörungen in der Intensivmedizin
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
21. Kretschmer, V; Weipert-Kretschmer, M;
Notfall- und Massivtransfusion
In: Müller Eckhardt (Hrsg): Transfusionsmedizin
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New-York
22. Lasch, HG; Heene, DL; Huth, K; Sandritter, W
Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption-coagulopathy
Am J Cardiol 1967; 20: 381 - 91
23. Leitlinien zu Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (1995)
Deutscher Ärzte-Verlag
24. Marte, W
Präoperative Gerinnungsdiagnostik – Eine „Conditio sine qua non“ ?
Infusionsther Transfusionsmed 1997; 24: 39-42
25. Matthias; FR
Blutgerinnungsstörung
1985; Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
26. Ramschak; H
Perioperatives Gerinnungslabor
Infusionsther Transfusionsmed 1997; 24: 43-5
27. Scherer, R; Paar, D; Stöcker, L; Kox, WJ
Diagnose und Therapie pathologischer Gerinnungsaktivierungen
Anaesthesist 1994; 43: 347-54
28. Seitz, R; Egbring, R
Diagnostische Kriterien der disseminierten intravasalen Gerinnung
Hämostaseologie 1995; 15: 65 - 68
29. Tilsner, V
Perioperative Gerinnungsstörungen S. 47-57
In: Just, OH; Krier, C: Hämostase in Anästhesie und Intensivmedizin
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
30. Vinazzer, H
Therapeutic use of Antithrombin III in Shock and Disseminated Intravascular Coagulation
Sem Throm Hemost 1989; 15: 347-52
31. Vinazzer, HA
Antithrombin III in Shock and Disseminated Intravascular Coagulation
Clin Appl Thrombosis / Haemostasis 1995; 1; 62-5