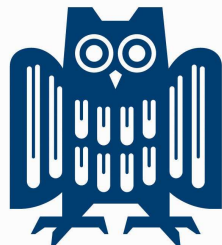


Hämotherapeutische Versorgung der schweren Blutung

Prof. Dr. med. Hermann Eichler

Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes



UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes

Beispiele für mögliche Ursachen schwerer akuter Blutungen

- Direkte oder indirekte Folge eines Traumas
(z.B. Verkehrsunfall, Schussverletzung, ect.).
- Intraoperative Blutungen.
- Spontane Blutungen bei angeborenen oder erworbenen hämorrhagischen Diathesen (Blutungsneigungen, welche durch Gerinnungsstörung oder Gefäßwandschaden bedingt sind).
- intrapartale und postpartale Blutungen.
- Spontane Blutungen bei Tumorerkrankungen
(z.B. Gefäßinfiltration bei Bronchial-Ca, Therapie induzierte Thrombozytopenie, ect.).

Definition der massiven Blutung

- Verlust des zirkulierenden Blutvolumens in 24 h
Blutvolumen Männer / Frauen: 75 / 65 ml pro kg KG.
Mann 80 kg: 6.000 ml
Frau 70 kg: 4.550 ml
- Verlust von 50% des zirkulierenden Blutvolumens in 3 h.
- Anhaltender Blutverlust mit 150 ml / min (z.B. intraoperativ).
- Blutverlust von 1,5 ml / kg KG / min für >20 min.

Folgen der massiven Blutung

- Volumenverlust.
- Gefahr von Hypothermie und metabolischer Azidose.
- Verlust an gerinnungsaktiven Zellen und Proteinen (Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren).

→ Verlustkoagulopathie

Problem Hypothermie

- Störung der primären und sekundären Hämostase.
- Abkühlung um 1°C → Verminderung der enzymatischen Aktivität der Gerinnungsfaktoren um ca. 10%.
- Klinisch relevante Beeinträchtigung der plasmatischen Gerinnung bei Körpertemperatur $\leq 33^{\circ}\text{C}$ (Aussagekraft von Labor-Gerinnungstest eingeschränkt, da Testansatz bei 37°C).
- Beeinträchtigung der PLT-Funktion, Verminderung der zirkulierenden PLT (Pooling in Leber/Milz).

Problem metabolische Azidose

- Bildung anaerober Metabolite in Folge von Hypoperfusion bei Hypovolämie.
- Abfall pH von 7,40 auf 7,00: Reduktion der Thrombinbildung um bis zu 70% → Störung der sekundären Hämostase.

Beispiele für weitere Faktoren mit Einfluss auf Hämostase-System

- Erythrozytenverlust / deutlich erniedrigter HKT (< 20%).
- medikamentös verursachte Koagulopathien
(z.B. Thrombozyten-Inhibitoren, Vit.-K-Antagonisten, u.a.).
- Hereditäre Koagulopathien
(z.B. von Willebrand-Syndrom).

Behandlung der massiven Blutung

- Stoppen der Blutungsquelle (z.B. angiographische Embolisation, chirurgische Intervention).
- Verlust von bis zu 30% des Blutvolumens allein durch kristalline/kolloidale Volumenersatzmittel kompensierbar.
- danach Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK), Frischplasma (FFP), Konzentrate von Gerinnungsfaktoren (z.B. Fibrinogen, PPSB, u.a.).
- DDAVP (Minirin[®]).

Folgen der Volumensubstitution / Transfusion

- Volumenersatzmittel und EK praktisch frei von gerinnungsaktiven Proteinen und Zellen.
- Nach einmaligem Ersatz des zirkulierenden Blutvolumens fällt die Thrombozyten-Konzentration auf ca. 35-40% des Ausgangswertes ab.
- Nach 2,5-fachem Ersatz des Blutvolumens ist mit klinisch relevanter Thrombozytopenie zu rechnen ($< 50 / \text{nl}$).

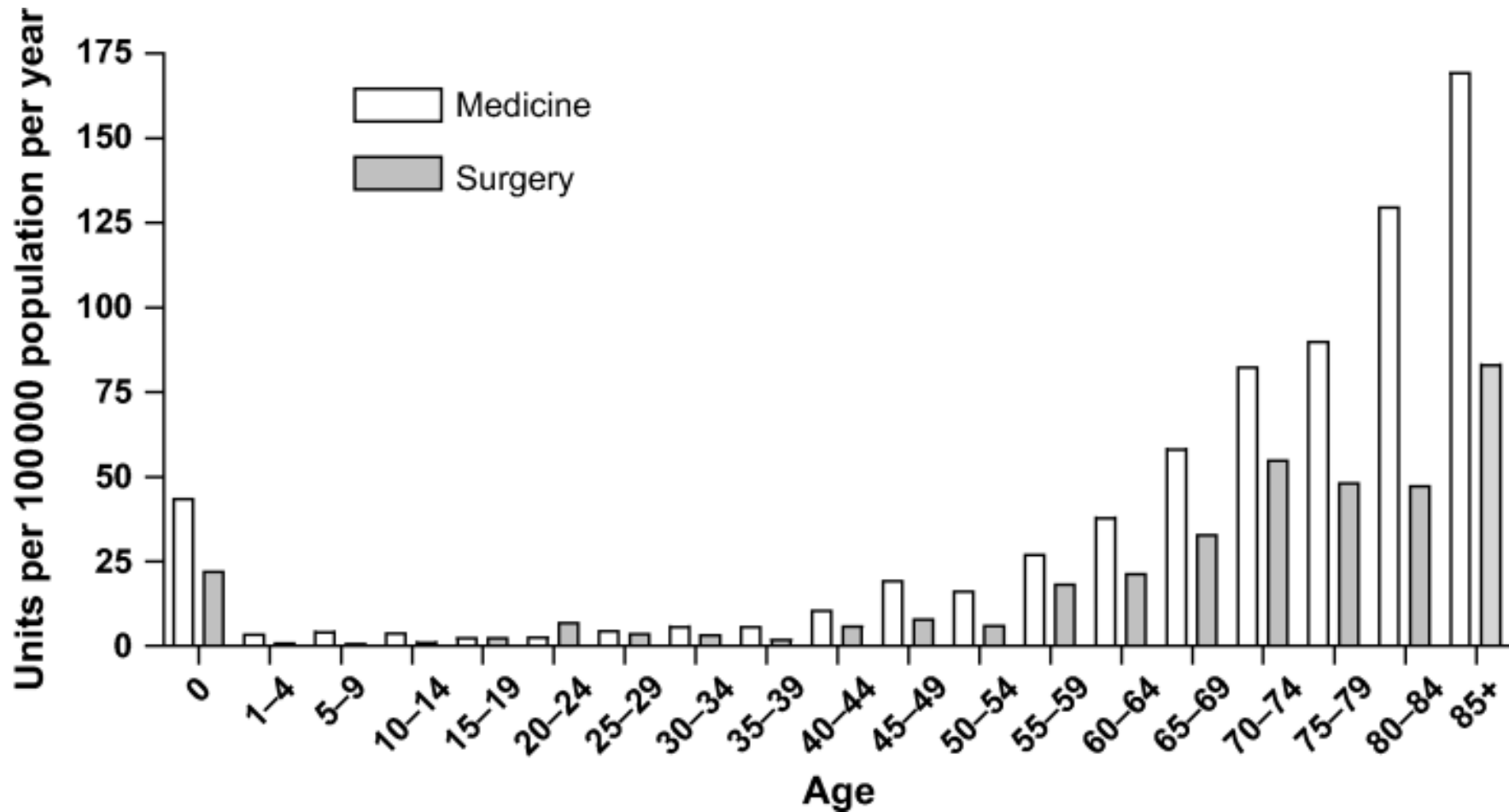
Spezifikation EK mit additiver Lösung

• Packungsgröße Standard:	285 ml	(235-335)
• Hämoglobin-Gehalt:	50 g	(40-65)
• Hämatokrit:	60 %	(50-70)
• Leukozyten-Gehalt:	$< 1 \times 10^6$	
• Plasma-Gehalt:	< 25 ml	
• Additive Lösung (z.B. SAG-M):	~ 90 ml	
Glukose:	~ 1 g	
Adenin:	~ 15 g	
Mannitol:	$\sim 0,5$ g	

Qualitätskriterien von EK mit SAG-M-Additivlösung

- Maximale Lagerzeit ($4 \pm 2^\circ\text{C}$): 42 d (PAGGS-M 49 d)
- Hämolyserate nach Laufzeit-Ende: $< 0,8 \%$ der Ery-Masse
- *Recovery* 24 h nach Transfusion: $> 75 \%$
- Mittlere Überlebenszeit: ~ 60 Tage
- Hb-Anstieg nach Transfusion: $\sim 1-1,5$ g/dl
- HCT-Anstieg nach Transfusion: $\sim 3-4 \%$

Wer benötigt Blutpräparate?



Wallis JP, et al. Transfus Med 2006

Verbrauch EK am UKS

	Kliniken	Verbrauch EKs (ges. 2009: 19.700)
Primär operative Fächer	Chirurgische Kliniken (Allgemein-Visceral, Herz-Thorax, Unfall), Anästhesiologie, Gynäkologie u. Geburtshilfe, Orthopädie, Urologie, Neurochirurgie, HNO, Augenklinik, MKG	46,0 %
Primär nicht operative Fächer	Kliniken Innere Med. I-V, Amb. Tumorzentrum, Strahlentherapie, Dermatologie, Neurologie	47,5 % <i>Innere Med. I:</i> 20,0 %
Kinder- und Jugendmedizin	Neonatologie, Hämato-Onkologie, Allgem. Pädiatrie	6,5 %

Therapeutische Ziele der EK-Transfusion

- Verhinderung/ Behandlung von anämischen Organhypoxien
- Senkung der Anämie assoziierten Mortalität
- Senkung der Anämie assoziierten Morbidität
(kardio- und cerebrovaskuläre, pulmonale, infektiöse, Komplikationen)
- Beschleunigung des Heilungsprozesses
- Verbesserung der Lebensqualität
- Abwägung von Nutzen und Risiko

Kriterien zur Transfusion von Erythrozyten

- Ursache, Dauer und Schweregrad der Anämie
- Ausmaß und Geschwindigkeit des Blutverlustes
- individuelle Fähigkeit, den verminderten O₂-Gehalt des arteriellen Blutes zu kompensieren
- Vorerkrankungen, die die Kompensationsfähigkeit bei akuter Anämie limitieren (kardial, pulmonal, vaskulär, ect.)
- intravasaler Volumenstatus

Kriterien zur Transfusion von Erythrozyten

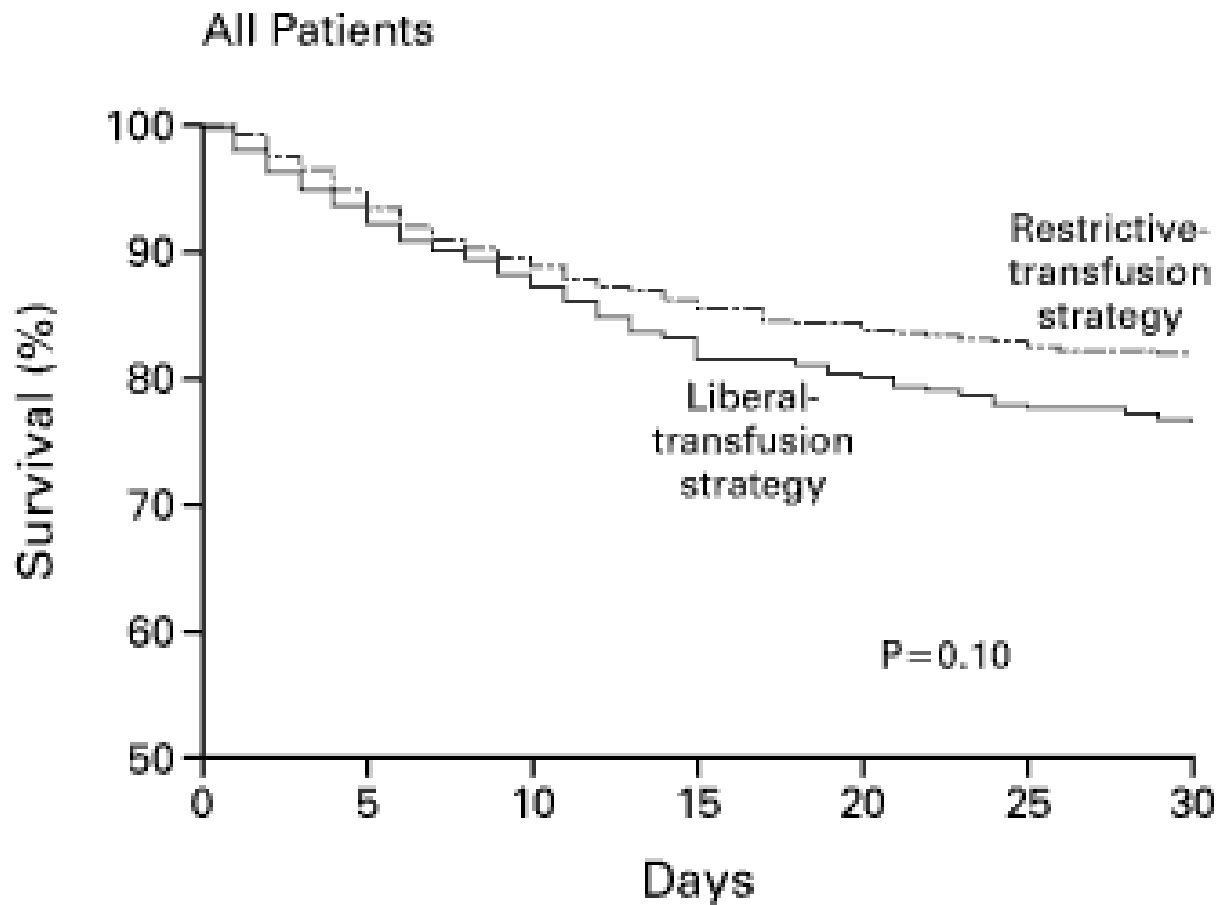
- Aktueller klinischer Zustand (z.B. Gabe von EKs im Zusammenhang mit primär hämostaseologischen Problemen)
- Symptome, die auf das Vorliegen einer anämischen Hypoxie hinweisen („physiologische Transfusionstrigger“)
- Ergebnisse klinischer Studien

Trial of Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC)

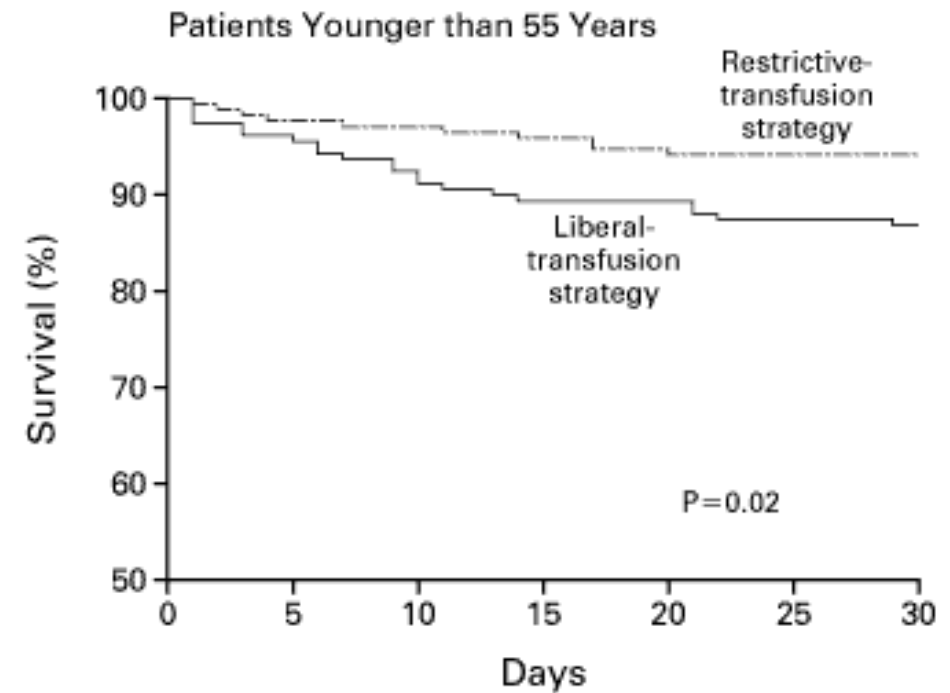
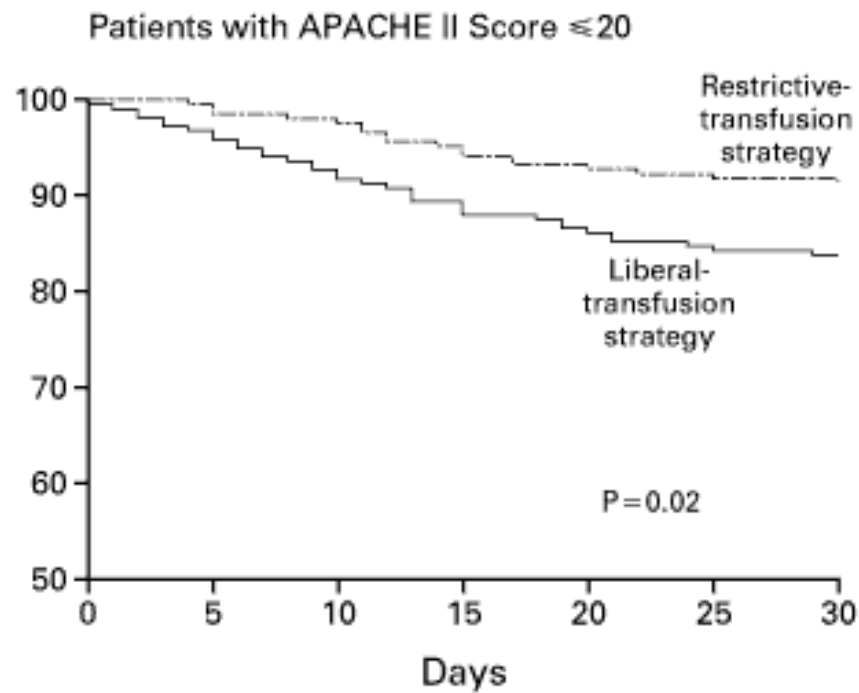
- Prospektiv randomisierte, kontrollierte Studie an 25 Intensivstationen für Erwachsene in Kanada
- 838 Intensivpatienten mit Hb-Werten $< 9,0$ g/dl (innerhalb von 3 Tage nach Aufnahme)
- 418 Pat. restriktives Transfusionsregime:
 < 7.0 g/dl, Hb-Werte zwischen 7,0-9,0 g/dl
- 420 Pat. liberales Transfusionsregime:
 < 10.0 g/dl, Hb-Werte zwischen 10,0-12,0 g/dl

Hébert PC et al, New Engl J Med 1999;340:409-17

Trial of Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC)



Trial of Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC)



Trial of Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC)

- „A restrictive strategy of red-cell transfusion is at least as effective as and possibly superior to a liberal transfusion strategy in critically ill patients ...
- with the possible exception of patients with acute myocardial infarction and unstable angina pectoris.“

Hébert PC et al, New Engl J Med 1999;340:409-17

Physiologische Transfusionstrigger

Klinische Symptome, die bei laborchemisch gesicherter Anämie und Normovolämie auf eine anämische Hypoxie hinweisen können:

- Hämodynamische Instabilität (z.B. Tachykardie, Hypotension, Blutdruckabfall unklarer Ursache, Stenokardien, Dyspnoe)
- Ischämische EKG-Veränderungen (neu auftretende ST-Senkungen / ST-Hebungen oder Rhythmusstörungen)
- Echokardiogramm: neue myokardiale Kontraktionsstörungen
- Globale Indices einer unzureichenden O₂-Versorgung (z.B. Abfall gemischtvenöse O₂-Sättigung <50%, Laktatazidose, u.a.)

Akuter Blutverlust

- Aufrechterhaltung des zirkulierenden Blutvolumens hat erste Priorität (kristalloider/kolloidaler Volumenersatz)
- Verlust von bis zu 30% des Blutvolumens allein durch Volumensubstitution kompensierbar (therapeutischer Einsatz bei isovolämischer Hämodilution)

Vitale Kompensationsmechanismen bei akuter normovolämischer Anämie

- Erhöhung des Herzzeitvolumens
- Umverteilung des Herzzeitvolumens
- Erhöhung der O₂-Extraktion
- Breiter Bereich eines bei sinkendem O₂-Angebot / sinkender Hb-Konzentration stabilen O₂-Verbrauchs / stabiler Gewebsoxygenierung
- Zusätzliche Sofortmaßnahme bei schwerer akuter Anämie: O₂-Gabe

Vitale Kompensationsmechanismen bei akuter normovolämischer Anämie

Cave: eingeschränkte Kompensationsmechanismen:

- Hypovolämie
- Herzinsuffizienz
- koronare Herzerkrankung
- Medikamentengabe (z.B. beta-Blocker)
- Sepsis
- eingeschränkter pulmonaler Gasaustausch
-

Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 2008

Akuter Blutverlust

- Individuelle Entscheidung zur EK-Transfusion bei Abfall des HCT unter 30% (zur Steigerung der O₂-Transportkapazität):
 - ▶ restriktiv bei Patienten mit normaler Herz-Kreislauf-Funktion (bis HCT 18-15%, Hb ca. 6,0-5,0 g/dl)
 - ▶ bei bekannten Organschäden oder Hinweisen auf anämische Hypoxie (z.B. Z.n. Myokardinfarkt, instabile A. pectoris) nach individueller Risikoabschätzung (Hb >6-8 g/dl)

Akuter Blutverlust, kritischer Hämatokrit

- Ein HCT von ca. 15% bzw. eine Hb-Konzentration von 5,0-4,5 g/dl muss aufgrund klinischer Beobachtungen und unter Berücksichtigung von Risikofaktoren als kritischer Grenzwert der absoluten Indikation zur EK-Transfusion angenommen werden.

Akuter Blutverlust

- Massiver Blutverlust und nicht gestillte Blutung (z.B. Massivtransfusion bei Polytrauma-Patient):
 - ▶ Positive Effekte höherer HCT-Werte auf primäre Hämostase.
 - ▶ Hb-Konzentrationen im Bereich von 10 g/dl anzustreben.

Akuter Blutverlust, kritischer Hämatokrit

- Für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (KHK, HI, cerebrovaskuläre Erkrankungen) liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Grenze der Transfusionsbedürftigkeit eindeutig festzulegen.
- Auf Basis des limitierten Erkenntnisstandes kann geschlossen werden, dass hämodynamisch stabile kardiovaskuläre Risikopatienten (kein physiologischer Transfusionstrigger) bei einer Hb-Konzentrationen zwischen 8-10 g/dl nicht von EK-Transfusionen profitieren.
- Absinken von Hb unter 7,0 g/dl (HCT <21%) geht mit Zunahme von Morbidität und Mortalität einher.

Unerwünschte Wirkungen

- febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion
- allergische Reaktionen (urtikariell, Anaphylaxie)
- akute hämolytische Transfusionsreaktion
- verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion
- posttransfusionelle Purpura (PTP)
- Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD)
- Hyperkaliämie
- Infektionen (viral / bakteriell)

Restrisiko HCV / HIV / HBV

- Basis >31,5 Mio. Blutspenden zwischen 1997-2005.
- ausschließlich in NAT positive Spenden:
23 HCV; 7 HIV-1; 43 HBV
- Restrisiko pro Blutpräparat:

HCV 1 : 10,9 Mio. (95% CI 7,51-19,72 Mio.)

HIV-1 1 : 4,3 Mio. (95% CI 2,39-21,37 Mio.)

HBV 1 : 360.000 (95% CI 0,19-3,36 Mio.)

Hourfar MK, et al. Transfusion 2008

Auswahl

- In der Regel AB0-gleiche Transfusion
- In zu dokumentierenden Ausnahmefällen AB0-kompatible Transfusion erlaubt (z.B. A Rh(D) neg. EK für Patienten AB Rh(D) neg.)
- Rhesus (D)-Kompatibilität beachten
- Für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter darüber hinaus Immunisierung gegen weitere Rhesus-Antigene (C,c,E,e) und Kell-Blutgruppen-Antigen vermeiden

Anwendung von FFP (Fresh Frozen Plasma)

- physiologischer Gehalt prokoagulatorischer Gerinnungsfaktoren und von Inhibitoren
- Lagerung in gefrorener Form, muss erst aufgetaut werden
- Signifikante Anhebung der Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren erfordert die Transfusion großer Volumina (>15 ml/kgKG)
- Jede Einzeldosis bei Erwachsenen unter 600 ml (2 bis 3 Einheiten) ist daher unzureichend
- Ggf. Volumenproblematik für Patienten

Gerinnungsfaktoren, Inhibitoren, Fibrinolysefaktoren, andere Faktoren

Faktor	HWZ (h)	Konzentrat	
I	Fibrinogen	92-136	Fibrinogen-Konzentrat
II	Prothrombin	72-100	Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB: II,VII,IX,X)
V	Proaccelerin	12-36	humanes Frischplasma
VII	Proconvertin	4-6	F VII-Konzentrat, rFVIIa
VIII	antihämophiles Globulin A	10-24	F VIII-Konzentrat, rFVIII
IX	Christmas-Faktor	20-30	F IX-Konzentrat, rFIX, PPSB
X	Stuart-Prower-Faktor	48-76	PPSB
XI	Rosenthal-Faktor	60	humanes Frischplasma
XII	Hageman-Faktor	60-150	humanes Frischplasma
XIII	Fibrin stabilisierender Faktor	100-150	F XIII-Konzentrat
HMWK		156	
Prä-/Kallikrein		48-52	
AT	Antithrombin	24-36	Antithrombin-Konzentrat
PC	Protein C	6	Protein C-Konzentrat
aPC	aktiviertes Protein C	2	aPC-Konzentrat
PS	Protein S		
tPA	Tissue Plasminogenaktivator	0,25	rtPA
PAI-1	Plasminogenaktiv.-Inhibitor	3	
PIs	Plasminogen	12	humanes Frischplasma
C1-INH	C1-Esteraseinhibitor	64	C1-INH-Konzentrat

Anwendung von Fibrinogen

- In der Leber synthetisiertes, plasmatisches Glykoprotein; Substrat für Thrombin
- Fibrinogen kritischer Gerinnungsfaktor; Konzentrationen von <100 mg/dl bei Massivtransfusion rasch erreicht (>1-faches Blutvolumen)
- nicht kurzfristig kompensierbar durch körpereigene Synthese
- Fibrinogen steht als lyophilisiertes Konzentrat zur Verfügung (Haemocomplettan[®])

Anwendung von Fibrinogen

- 1 ml FFP/kgKG: Anhebung der Fibrinogen-Konzentration um 2 - 3 mg/dl
- bei substitutionspflichtigem Mangel an Fibrinogen ist FFP daher nicht das Hämotherapeutikum der Wahl
- Dosis Fibrinogen (g): Differenz des erwünschten Anstiegs (g/l) x Plasmavolumen (l) x 1,3
- $1 \text{ (g/l)} \times [80 \text{ (kg)} \times 40 \text{ (ml/kgKG)} / 1000] \times 1,3 = 4,2 \text{ g}$

Allgemeine Grundsätze der Hämotherapie in Notfällen

- **Verwechslungen müssen auch in Notfällen ausgeschlossen werden.**
- Patientenidentifikation bei Blutprobenentnahme / Präparate-Transfusion.
- Mit der Transfusion erythrozytenhaltiger Blutpräparate darf erst begonnen werden, wenn das Ergebnis des AB0-Bedside-Tests vom Patienten vorliegt.
- Bedside-Test dient dem Ausschluss einer Unverträglichkeit im AB0-System.

Allgemeine Grundsätze der Hämotherapie in Notfällen

Blutgruppenserologische Untersuchungen:

- AB0-Blutgruppe, Rhesus-D (wenige Minuten)
- Antikörpersuchtest (ca. 25 min)
- serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe, ca. 25 min)

Allgemeine Grundsätze der Hämotherapie in Notfällen

- Sofern keine gesicherte serologische Verträglichkeit vorliegt, darf eine Transfusion nur bei vitaler Indikation durchgeführt werden (*cave*: präformierte Allo-AK, ca. 5% aller Patienten).
- Der transfundierende Arzt deklariert die Transfusion schriftlich als Notfall und trägt damit die Verantwortung für das erhöhte Transfusionsrisiko.

Allgemeine Grundsätze der Hämotherapie in Notfällen

- Falls Ergebnis der AB0-/Rh(D)-Bestimmung aufgrund vitaler Indikation nicht abgewartet werden kann -> zur Erstversorgung ungekreuzte EKs der Blutgruppe 0 Rh (D) neg.
- Ggf. FFP der Blutgruppe AB
- Bei negativem AKS und bekannter AB0-/Rh(D)-BG: Gabe von ungekreuzten EKs sicher möglich; KP wird parallel zur Transfusion durchgeführt