

Anaesthesiologie 2025 · 74:244–260  
<https://doi.org/10.1007/s00101-025-01518-5>  
 Online publiziert: 12. März 2025  
 © The Author(s), under exclusive licence to  
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2025

#### Wissenschaftliche Leitung

Thomas Fuchs-Buder, Vandoeuvre-Les-Nancy  
 Axel R. Heller, Augsburg  
 Markus Rehm, München  
 Markus Weigand, Heidelberg  
 Alexander Zarbock, Münster



# CME

## Zertifizierte Fortbildung

## Diagnostik und Management perioperativer Blutungsstörungen

Sven Oliver Schneider<sup>1</sup> · Jan Pilch<sup>2</sup> · Marius Graf<sup>1</sup> · Julia Schulze-Berge<sup>1</sup> ·  
 Stefan Kleinschmidt<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes  
 und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg (Saar), Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg,  
 Deutschland

### Zusammenfassung

Perioperative Blutungen sind und bleiben eine bedeutende Komplikation während und nach operativen Eingriffen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Die Ursachen einer nicht primär vaskulär bedingten Blutung sind angeborene bzw. noch nicht bisher als solche diagnostizierte Hämostasesstörungen, die Art des Eingriffs selbst oder erworbene Störungen der Hämostase als sekundäres Phänomen nach Volumenverlust bei bestehender Hypothermie, Hämodilution oder dem Verlust bzw. Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten. Beginnend mit der präoperativen Vorbereitung, einschließlich einer ausführlichen (Medikamenten-)Anamnese gilt es, Risikofaktoren für eine verstärkte Blutungsneigung zu erkennen und bereits prophylaktische Maßnahmen einzuleiten. In einer Blutungssituation ist es essenziell, diagnostische und therapeutische Algorithmen, die den teilweise komplexen und variablen Änderungen der Hämostase gerecht werden, anzuwenden. Ein multimodales Vorgehen ist erforderlich, um das Outcome der Patienten zu verbessern, die Gabe von Hämopräparaten auf das notwendige Maß zu beschränken und transfusionsassoziierte Risiken zu minimieren.

### Schlüsselwörter

Hämostasesstörungen · Koagulopathie · Risikostratifizierung · Patientennahe Diagnostik · Algorithmen

**Online teilnehmen unter:**  
[www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme)

Für diese Fortbildungseinheit  
 werden 3 Punkte vergeben.

#### Kontakt

Springer Medizin Kundenservice  
 Tel. 0800 77 80 777  
 (kostenfrei in Deutschland)  
 E-Mail:  
[kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de)

#### Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden  
 Sie im CME-Fragebogen am Ende des  
 Beitrags.

Zur besseren Lesbarkeit des Beitrags wird im Text ausschließlich die männliche Form verwendet. Selbstverständlich sind damit auch Personen weiblichen und diversen Geschlechts gleichermaßen gemeint.

## Lernziele

### Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- wissen Sie, wie sich perioperative Blutungsstörungen manifestieren können.
- sind Ihnen die relevanten angeborenen und erworbenen Hämostasestörungen in ihrer Pathophysiologie, klinischen Manifestation und Therapie bekannt.
- können Sie die wesentlichen klinischen Symptome korrekt deuten sowie die entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Schritte einleiten.
- besitzen Sie Kenntnisse über die Therapie mit Hämopreparaten sowie über das Management bei Patienten unter Therapie mit Antikoagulanzen bzw. Thrombozytenfunktionshemmern.
- können Sie den aktuellen therapeutischen Stellenwert adjuvanter Therapeutika wie der Tranexamsäure (TXA) oder des 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin (DDAVP) einordnen.

### Abkürzungen

|             |                                                                                                          |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADP         | Adenosindiphosphat                                                                                       |
| AHA         | „Acquired hemophilia A“ (erworbene Hämophilie A)                                                         |
| AP          | Aprotinin                                                                                                |
| aPTT        | Aktivierte partielle Thromboplastinzeit                                                                  |
| ASS         | Acetylsalicylsäure                                                                                       |
| BMI         | Body-Mass-Index                                                                                          |
| CME         | Continuing Medical Education                                                                             |
| CT          | „Clotting time“                                                                                          |
| DAMPS       | „Damage-associated molecular patterns“                                                                   |
| DDAVP       | 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin                                                                       |
| DOAK        | Direktes orales Antikoagulans                                                                            |
| DTAH        | Duale Thrombozytenaggregationshemmung                                                                    |
| E           | Einheit                                                                                                  |
| ECMO        | Extrakorporale Membranoxygenierung                                                                       |
| tECA        | Ecarin                                                                                                   |
| evWS        | Erworbenes Von-Willebrand-Syndrom                                                                        |
| EXTEM       | Extrinsische Gerinnungskaskade bei der Thrombelastometrie                                                |
| FFP         | „Fresh frozen plasma“ (gefrorenes Frischplasma)                                                          |
| FIBTEM      | Fibrinpolymerisation bei der Thrombelastometrie                                                          |
| GP IIb/IIIa | Glykoprotein IIb/IIIa                                                                                    |
| IgG         | Immunglobulin G                                                                                          |
| INR         | International Normalized Ratio                                                                           |
| ISTH/SSC    | International Society on Thrombosis and Haemostasis/Scientific and Standardization Committee             |
| LDH         | Laktatdehydrogenase                                                                                      |
| MRT         | Magnetresonanztomographie                                                                                |
| MTHFR       | Methyltetrahydrofolatreduktase                                                                           |
| NSAR        | Nichtsteroidales Antirheumatikum                                                                         |
| POC         | „Point of care“                                                                                          |
| PPSB        | Prothrombin, Prokonvertin, Stuart-Prower-Faktor, antihämophiles Globulin B (Prothrombinkomplekonzentrat) |
| PT          | Prothrombinzeit                                                                                          |
| PTT         | „Partial thromboplastin time“ (partielle Thromboplastinzeit)                                             |
| RVV         | „Russel's viper venom“                                                                                   |
| SOP         | „Standard operating procedure“                                                                           |
| TAH         | Thrombozytenaggregationshemmung                                                                          |
| TAFI        | Thrombinaktivierter Fibrinolyseinhibitor                                                                 |
| TIC         | Traumainduzierte Koagulopathie                                                                           |
| tPA         | „Tissue plasminogen activator“                                                                           |
| TXA         | Tranexamsäure                                                                                            |
| VAD         | „Ventricular assist device“                                                                              |
| vWF         | Von-Willebrand-Faktor                                                                                    |
| vWS         | Von-Willebrand-Syndrom                                                                                   |

## Diagnostics and management of perioperative bleeding disorders

Perioperative bleeding is and remains a major complication during and after surgical interventions, resulting in increased morbidity and mortality. The main causes of a non-primary vascular-related bleeding are congenital or multifactorial pre-existing hemostatic disorders that have not yet been diagnosed, the operating procedure itself and acquired hemostatic abnormalities as a secondary phenomenon, e.g., after excessive volume depletion in hypothermia, trauma or extracorporeal circulation, concomitant hypothermia and loss or consumption of coagulation factors and thrombocytes. Beginning with the preoperative preparation, including an extensive medical history, the detection of potential risk factors for increased bleeding including the precise description of current medication is required and prophylactic strategies and procedures should be initiated. In cases of excessive bleeding it is essential to implement adequate diagnostic and therapeutic algorithms, which are suitable for the partly complex and variable alterations of the hemostasis (e.g., in interventions after trauma or with extracorporeal circulation). A multimodal management is necessary to improve the patient's outcome, to limit the administration of blood products to that which is absolutely necessary and to minimize the risks associated with transfusion.

### Keywords

Hemostatic disorders · Coagulopathy · Risk stratification · Point-of-care testing · Algorithms

## Einleitung

Die Versorgung von Patienten mit perioperativen Blutungskomplikationen stellt für das interdisziplinäre Behandlungsteam eine äußerst anspruchsvolle und zeitkritische Aufgabe dar. Eine rasche Diagnose und eine schnelle zielgerichtete Therapie sind für die Prognose des Patienten von entscheidender Bedeutung. In einer solchen Situation ist das komplexe System der **Hämostase**, das im physiologischen Zustand eine adäquate Balance zwischen Hyper- und Hypokoagulabilität aufrechterhält, durch verschiedene Faktoren empfindlich gestört. Im Wesentlichen sind dies:

- *patientenbezogene Faktoren*, u. a. angeborene Störungen der Hämostase (sowohl eine verstärkte Blutungs- und auch Thromboseneigung), die Einnahme von Antikoagulanzen und/oder Thrombozytenfunktionshemmern aufgrund einer vorbestehenden pathologischen Störung (u. a. Vorhofflimmern, Schlaganfall, koronare Herzkrankheit) oder der Notwendigkeit einer Substitution von fehlenden oder kritisch vermindertem Gerinnungsfaktoren (z. B. bei der Hämophilie A und B).
- *gewebetraumainduzierte oder auch „intrinsische“ Veränderungen*, z. B. nach Mehrfachverletzungen mit raschem intravasalen Volumenverlust, komplexen operativen Eingriffen mit großem Gewebetrauma und Nähe zu großen Gefäßen oder auch im peripartalen Kontext.

Diese aus dem physiologischen Gleichgewicht geratenen Konstellationen erfordern profunde Kenntnisse in der Diagnostik und Therapie. Hier gilt es auch, Nebenwirkungen einer **Hämotherapie** im Sinne einer (auch unwirtschaftlichen) „Übertherapie“ u. a. mit der Gefahr thromboembolischer Komplikationen, die ihrer-

seits die Morbidität und Mortalität negativ beeinflussen können, zu vermeiden.

Der vorliegende CME-Beitrag kann nicht alle Facetten der bekannt komplexen Thematik, einschließlich dem „Patient Blood Management“, vollumfänglich abbilden. Im Folgenden werden die aus Sicht der Autoren wichtigsten angeborenen und erworbenen Hämostasestörungen beschrieben. Bei erstgenannten Störungen sind Grundkenntnisse der zugrunde liegenden pathologischen Veränderung sowie der wesentlichen diagnostischen und therapeutischen Optionen für die tägliche klinische Arbeit erforderlich. Bei den Letztgenannten erfolgt, neben der Darstellung der Problematik einer vorbestehenden **Antikoagulation** mithilfe verschiedener Pharmaka und vorbestehender Grunderkrankungen wie der Leberinsuffizienz, die bewusste Fokussierung auf folgende 3 häufige Szenarien:

- Trauma,
- extrakorporale Zirkulation und
- Geburtshilfe.

Die wesentlichen diagnostischen Schritte bzw. Algorithmen werden vorgestellt mit einem Fokus auf der **patientennahen Diagnostik** („point-of-care testing“). Ein von 3 anästhesiologischen Universitätskliniken (Heidelberg, Homburg/Saar, Frankfurt/Main) gemeinsam erstellter Therapiealgorithmus wird unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien beschrieben und anhand von Fallbeispielen diskutiert [1]. Ebenso wird der aktuelle Stellenwert „adjuvanter Pharmaka“ wie Desmopressin und TXA in der Prävention und Therapie erläutert.

## Bedeutung einer strukturierten Blutungsanamnese vor elektiven Eingriffen

Die Bedeutung einer sorgfältigen und strukturierten Blutungsanamnese (einschließlich einer **Medikamentenanamnese**, die auch Phytopharmaka einschließt) vor operativen Eingriffen, insbesondere vor solchen mit hohem Blutungsrisiko, kann nicht hoch genug eingeschätzt werden. Hier kann eine entscheidende Weichenstellung für die Diagnostik und mögliche Therapieplanung erfolgen. Eine präoperative „Laborroutinediagnostik“ ohne gezielte Fragestellung, wie im klinischen Alltag immer noch häufig praktiziert, ist nicht indiziert und zudem unwirtschaftlich. Es empfiehlt sich, die systematische und strukturierte Verwendung validierter und von Fachgesellschaften publizierter Fragebogen, so z. B. das „ISTH SSC Bleeding Assessment Tool“ [2].

## Angeborene Blutungsneigungen

### Von-Willebrand-Syndrom

Das Fallbeispiel 1 der schwangeren Patientin mit vWS zeigt, dass es nicht ausreicht, eine Hämostase- bzw. Gerinnungsstörung adäquat zu diagnostizieren. Ebenso wichtig ist es, die klinische Relevanz einer **vorbestehenden Gerinnungsstörung** korrekt einzuschätzen und einen angemessenen Behandlungsplan zu erstellen. Dies gilt insbesondere für Störungen, die im Alltag nicht auffallen, aber im Fall von Verletzungen oder Eingriffen zu erheblichen Komplikatio-

nen führen können [3]. Das Von-Willebrand-Syndrom repräsentiert mit einer Prävalenz von ca. 0,6–1,3 % zwar eine der häufigsten angeborenen Blutungsneigungen, aber das klinische Erscheinungsbild reicht vom milden nicht selten asymptomatischen vWS vom Typ 1 bis hin zu schwersten Blutungen beim vWS vom Typ 3, das mit einem kompletten Verlust des **Von-Willebrand-Faktor-Genprodukts** (vWF-Genprodukts) bei gleichzeitig erheblicher Verminderung des Gerinnungsfaktors VIII einhergeht. Per Definition ist die Diagnose eines vWS vom Typ 1 erst ab einer Reduktion des Proteins auf 60–70 % des unteren Normalwerts (< 30 % vWF-Aktivität und -Antigen) gesichert. Umgekehrt ist zu beachten, dass eine Reduktion des vWF < 20 % mit signifikanter Blutungssymptomatik einhergeht [4]. Zu beachten ist, dass es sich beim vWF um ein **Akute-Phase-Protein** handelt; seine Konzentration steigt u. a. bei Infektionen, Entzündungen oder größeren Eingriffen an.

Das nach der derzeit gültigen Klassifikation in mehrere Typen unterteilte vWS vom Typ 2 stellt eine Sonderform dar; bei dieser führt die funktionelle Störung des Moleküls zu einer messbar reduzierten **Von-Willebrand-Faktor-Aktivität** bei erhaltenem **Von-Willebrand-Faktor-Antigen**. Das vWS vom Typ 2 erkennt man in der Labordiagnostik an der typischen Reduktion der Ratio aus Aktivität und Antigen [3]. Seine Kenntnisse sind therapeutisch relevant, da die intrinsische Mobilisierung der defekten vWF-Moleküle durch DDAVP oftmals nicht zielführend und beim vWS Typ 2B sogar kontraindiziert ist. Insofern ist zu bedenken, dass die natürliche Korrektur der vWF-Aktivität im Rahmen der fortschreitenden Schwangerschaft, wie sie überwiegend bei Patientinnen mit vWS Typ 1 beobachtet wird, beim vWS vom Typ 2A (wie im Fallbeispiel 1) nicht notwendigerweise eintritt und eine Substitution bevorzugt mit aufgereinigtem rekombinantem vWF-Konzentrat (z. B. **Vonicog alfa**) erfolgen sollte, da mit Ausnahme des Typs 2N die Faktor-VIII-Aktivität normal bzw. sogar erhöht ist.

#### ► Merke

- Das Von-Willebrand-Syndrom (vWS) ist zwar mit die häufigste angeborene Hämostasestörung, aber durch eine breite Variabilität in der Ausprägung, auch aufgrund der unterschiedlichen Typen, gekennzeichnet.
- Grundkenntnisse der einzelnen Typen sind für die Therapieplanung mit verschiedenen Optionen (DDAVP, Faktorenkonzentraten) wichtig.

## Hereditäre Hämophilie A und Hämophilie B

Bei der hereditären Hämophilie A liegt ein angeborener Mangel des **Gerinnungsfaktor VIII** und bei der Hämophilie B des **Gerinnungsfaktor IX** vor. Beide Formen der Hämophilie werden X-chromosomal rezessiv vererbt und weisen in männlichen Nachkommen ihre stärkste Ausprägung auf. Allerdings können die FVIII- oder FIX-Aktivitäten bei **heterozygoten Überträgerinnen** der Hämophilie ebenfalls deutlich vermindert sein; die Frauen sollten spätestens vor Eingriffen einer ausführlichen Gerinnungsdiagnostik unterzogen werden. In Deutschland leben ca. 6000 Menschen mit einer Hämophilie, wobei die Hälfte der Patienten eine schwere Verlaufsform mit einer Restaktivität des Gerinnungsfaktor VIII bzw. IX < 1 % aufweist. Wenngleich die Hämophilie A 5- bis 6-mal häufi-

Eine 43-jährige Patientin (IV. Gravida, I Para) stellt sich in der 28. Schwangerschaftswoche zur präoperativen Planung in der Prämedikationsambulanz einer Universitätsklinik bei bisher unauffälligem Schwangerschaftsverlauf vor. Aufgrund des Risikoprofils bei bekanntem Uterus myomatosus und 3 erfolgten Aborten sei eine elektive Schnittenbindung am errechneten Termin geplant. Im Rahmen einer strukturierten Blutungsanamnese berichtet die Patientin, dass sie i. Allg. zu Hämatombildungen neige, so auch nach 3 arthroskopischen Eingriffen an der Schulter. Thrombosen seien bisher aber nicht bei ihr aufgetreten. Daraufhin sei vor 3 Jahren eine umfangreiche hämostaseologische Diagnostik durchgeführt worden. Die wesentlichen Befunde waren eine heterozygote Methylenetetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-Mutation sowie ein Von-Willebrand-Syndrom (vWS) Typ 2A bei Blutgruppe 0 mit negativem DDAVP-Test, einem vWF-Aktivität-vWF-Antigen-Quotient von 0,3 sowie vollständigem Fehlen der großen Multimeren mit grenzwertig veränderten Oligomeren bei normaler Faktor-VIII-Aktivität. Unter perioperativer Substitution mit insgesamt 4000 E vWF/F VIII-Konzentrat (enthält vWF

und F VIII im Verhältnis 2,6:1) und 1 g Tranexamsäure (TXA) wurde die Patientin in der 38. + 4 SSW per Sectio caesarea in Spinalanästhesie von einem vitalen normgewichtigen Fetus bei einem perioperativen Blutverlust von ca. 400 ml entbunden. Unter Gabe von weiteren 1000 E vWF/F VIII-Konzentrat am ersten postoperativen Tag traten im weiteren Verlauf keine klinisch relevanten Blutungen auf, sodass die Patientin am 4. postoperativen Tag nach Hause entlassen wurde. Neun Monate nach erfolgter Schnittenbindung stellte sich die Patientin bei abgeschlossener Familienplanung zur Planung der elektiven laparoskopischen suprazervikalen Hysterektomie und Salpingektomie vor. Die Zwischenanamnese seit der Schnittenbindung war unauffällig. Auch hier erfolgte entsprechend der aktuellen Laborkonstellation eine perioperative Substitutionstherapie mit fraktionierter Gabe von insgesamt 8000 E vWF/F VIII-Konzentrat über 3 Tage und 1 g TXA unmittelbar vor dem Operationsbeginn. Der intra- und postoperative Verlauf gestalteten sich unter entsprechender Laborkontrolle (jeweils adäquater Anstieg der vWF-Aktivität nach Substitution) bei geringem Blutverlust unauffällig.

ger auftritt als die Hämophilie B, sind beide Gerinnungsstörungen in ihrer Symptomatik sehr ähnlich. Der Hintergrund ist, dass der Gerinnungsfaktor VIII ein obligater Kofaktor des Gerinnungsfaktor IX bei der Aktivierung des Gerinnungsfaktor X ist. Gerade weil sich die beiden Gerinnungsfaktoren gegenseitig bedingen, ist es kritisch, dass im Rahmen der Behandlung der Hämophilie A der Gerinnungsfaktor VIII ersetzt wird und bei der Hämophilie B der Gerinnungsfaktor IX.

Bei der Behandlung der Hämophilie A hat die Zulassung von **Efasoctocog alfa** („high-sustained factor VIII“) zu einer deutlichen Vereinfachung für die betroffenen Patienten bei der perioperativen Planung geführt. Hier genügt im Alltagsleben bei Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 bzw. < 5 %) die prophylaktische Applikation aufgrund der deutlich verlängerten Halbwertszeit der Substanz einmal/Woche, um den adäquaten Faktor-VIII-Spiegel aufrechtzuerhalten und Spontanblutungen zu vermeiden. Die Behandlung mit konventionellen Faktor-VIII-Konzentraten erfolgt hingegen als Prophylaxe typischerweise 2- bis 3-mal/Woche. Hiervon zu unterscheiden ist die Bedarfsbehandlung nach einer Verletzung oder perioperativ, die auch bei Patienten mit milder Hämophilie A (FVIII-Restaktivität 5–40 %) notwendig ist, um Blutungskomplikationen zu vermeiden. Hierbei gilt, dass die Faktor-VIII-Aktivität im Blut der Patienten nach großen Eingriffen über einen Zeitraum von 5 bis 10 Tagen 50 % nicht unterschreiten sollte. Die Behandlung der hereditären Hämophilie B mit halbwertszeitverlängerten Gerinnungsfaktor-IX-Konzentraten erfolgt analog zur Behandlung der Hämophilie A bei schweren und mittelschweren Verlaufsformen prophylaktisch oder bei der milden Hämophilie B als Bedarfsmedikation, wobei in Akutsituationen (z. B. bei Eingriffen mit großem Gewebetrauma) eine Normalisierung der Gerinnungsfaktor-IX-Aktivität auf > 50 % angestrebt werden sollte. Die zusätzliche Gabe von TXA zur Stabilisierung der Gerinnung erscheint bei Patienten mit schwerer Hämophilie sinnvoll [5].

#### ► Merke

- Bei Patient:innen mit hereditärer Hämophilie A und B erfolgt zumindest in der Akutsituation die Therapie mit halbwertszeitverlängerten Faktorenkonzentraten.

- Die Gabe von Tranexamsäure (TXA) ist unter Berücksichtigung der Kontraindikationen sinnvoll.

### Weitere hereditäre Gerinnungsstörungen bzw. Mangelzustände

Unter den seltenen autosomal-rezessiv vererbten Gerinnungsfaktormangelzuständen ist der **hereditäre Faktor-VII-Mangel** mit ca. 1:500.000 am häufigsten anzutreffen. Der FVII-Mangel ist in der Labordiagnostik unschwer an der **isolierten Quick-Wert-Verminderung** bei völlig normaler aPTT zu erkennen, wobei die Diagnose nachfolgend durch **Faktor-VII-Einzelfaktoranalyse** und ggf. weiterführende molekulargenetische Diagnostik gesichert werden muss. Die Einschätzung der Blutungsneigung ist allerdings gerade bei ausgeprägteren Formen des Faktor-VII-Mangels komplex [6]. Entsprechend lautet die Empfehlung, vor großen chirurgischen Eingriffen den Faktor-VII-Spiegel mithilfe der Gabe von Faktor-VIIa-Konzentraten auf > 50 % anzuheben und danach für 5 bis 10 Tage eine FVII-Aktivität von 30–50 % aufrechtzuerhalten. Nur in Ausnahmefällen sollte Prothrombinkomplekonzentrat (PPSB) zur Behandlung des isolierten Gerinnungsfaktor-VII-Mangels gegeben werden.

Unter den übrigen autosomal-rezessiven Faktormangelzuständen hat der **Gerinnungsfaktor-XI-Mangel**, der ebenso wie die Hämophilie A und B durch eine isolierte Verlängerung der aPTT auffällt, eine ähnliche Prävalenz wie der Gerinnungsfaktor-VII-Mangel [7]. Der „**hämostyptische Grenzwert**“ des Gerinnungsfaktor XI beträgt etwa 25 %, wobei die Substitution in blutungsgefährdenden Situationen aufgrund der langen Faktor-XI-Halbwertszeit > 2 Tage durch Gaben von **Frischplasma** (FFP) relativ gut zu bewerkstelligen ist.

Der „**hämostyptische Grenzwert**“ beim isolierten FV-Mangel beträgt 10–15 %, beim kombinierten FV- und FVIII-Mangel jedoch bereits 40–50 % der Gerinnungsfaktor-V-Aktivität. Allerdings können auch deutlich niedrigere Faktor-V-Aktivitäten im Plasma durch die Anreicherung von Faktor V in Plättchen sowie die kompensatorische Herabregulierung des „tissue factor pathway inhibitor“ ausgeglichen werden [8]. Schwere Blutungen wurden bei Patienten

Eine 38-jährige adipöse Patientin (III. Gravida, II Para, BMI 38 kg/m<sup>2</sup>) wurde nach einer Synkope in der 18. + 6 SSW mit erfolgtem Zungenbiss und V.a. auf ein Schädel-Hirn-Trauma stationär aufgenommen. Anamnestisch bestand eine langjährige arterielle Hypertonie, die mit Bisoprolol gut eingestellt war. In beiden vorausgegangenen Schwangerschaften war eine Präeklampsie aufgetreten, sodass vorzeitige Entbindungen mithilfe der Sectio caesarea erfolgten. Die Patientin war zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wach, ansprechbar und allseits orientiert; die kraniale MRT ergab unauffällige Befunde. Sonographisch fiel ein 120 × 90 × 80 mm großes retroplazentares Hämatom auf; dieses ließ auf eine vorzeitige Plazentaablösung schließen.

Bei der Patientin bestanden eine Hämaturie, Hämatemesis und diffuse Blutungen nach Venenpunktion. Der Hämoglobinwert betrug bei Aufnahme 11 g/dl und fiel nach wenigen Tagen auf 8–9 g/dl ab. Die Thrombozytenzahlen betrugen zwischen 70 und 90 /nl, erholten sich aber gemeinsam mit den Hämolyseparametern (Haptoglobin, LDH) und den leichtgradig erhöhten Transaminasenkonzentrationen. Die Gerinnungsanalytik wies bei einem Quick-Wert von 21 %, D-Dimeren > 33 mg/l, FV von 30 %, FXIII von 17 % und Fibrinogen < 25 mg/dl bei gleichzeitig nahezu normalem Antithrombinwert auf eine Hyperfibrinolyse mit Verbrauchskoagulopathie hin.

Zur Behandlung der Blutungsdiathese erhielt die Patientin TXA in einer Dosierung von 3-mal 1 g/Tag, 3 g Fibrinogen und insgesamt 2500 E

Gerinnungsfaktor FXIII. Hierunter stabilisierte sich das Gerinnungssystem innerhalb von 2 Tagen bei gleichzeitiger, sukzessiver Normalisierung der Hämolyse-, Leber- und Nierenparameter. Die sonographisch verifizierte Resorption des retroplazentaren Hämatoms vollzog sich innerhalb von 3 Wochen. Ein Schwangerschaftsabbruch, der wegen einer vorliegenden Placenta praevia durch Hysterotomie zu erfolgen hätte, wurde von der Patientin abgelehnt. Die Patientin wurde schließlich in der 33. SSW von einem gesunden Säugling (1900 g) per Sectio caesarea entbunden, wobei nachfolgend aufgrund von Blutungskomplikationen (Transfusion von 4 Erythrozytenkonzentraten) wegen der vorliegenden Placenta praevia et accreta eine Hysterektomie durchgeführt werden musste; hiervon erholte sich die Patientin zeitgerecht. Die weiteren Nachsorgeuntersuchungen bei der Patientin und ihrem Kind ergaben unauffällige Befunde.

Bei der retrospektiven Betrachtung der Kasuistiken stellen sich u. a. folgende Fragen:

- Welche Wertigkeit hat die Anamnese vor elektiven sowie dringlichen operativen und diagnostischen Interventionen mit einem Blutungsrisiko?
- Wie können die optimale Diagnostik und perioperative Therapieplanung sichergestellt werden?
- Welche Optionen zu Diagnostik und Therapie bestehen bei unerwarteten Blutungskomplikationen?

ten festgestellt, deren Faktor-V-Aktivität unter der Nachweisgrenze liegt.

Beim **Faktor-X-Mangel**, der wie der Faktor-V-Mangel eine Prävalenz von ca. 1:1.000.000 hat, muss angesichts der zentralen Rolle in der Gerinnungskaskade mit einer Blutungsneigung bei einer Restaktivität < 60 % und mit schweren Blutungen ab < 10 % gerechnet werden; eine Substitutionstherapie mit PPSB ist bei einer Halbwertszeit > 40 h problemlos möglich. Eine Aussage zur „hämostyptischen Grenze“ beim Faktor II ist aufgrund der Seltenheit des Defekts nicht ohne Weiteres möglich, sodass es sinnvoll erscheint, nach Ausschluss einer **Dysprothrombinämie** die Behandlungsempfehlungen für den Gerinnungsfaktor-X-Mangel in Annäherung zu übernehmen. Der Ausschluss einer **Dysfibrinogenämie**, die ein wesentlich größeres Symptomenspektrum haben kann, sollte ebenfalls bei der Messung erniedrigter Fibrinogenspiegel erfolgen. Ansonsten gilt für die hereditäre Hypofibrinogenämie ein „hämostyptischer Grenzwert“ von 100 mg/dl und für den angeborenen FXIII-Mangel von 30–40 %. Schwere Blutungen werden hingegen erst ab bei einem Fibrinogenspiegel unter der Nachweisgrenze (< 20 mg/dl) und einer Faktor-XIII-Aktivität < 15 % beobachtet [7, 9].

#### ► Merke

- Hereditäre Mangelzustände einzelner Gerinnungsfaktoren wie beispielsweise der Faktoren I, V, VII, XI, oder XIII sind selten, sollten jedoch bei unklaren Blutungsereignissen in die differenzialdiagnostische Betrachtung einbezogen werden.
- Die Substitutionstherapie erfolgt entsprechend der Verfügbarkeit von Faktorenkonzentraten oder gerinnungsaktivem Frischplasma und berücksichtigt die unterschiedlichen Halbwertszeiten der betroffenen Faktoren.

## Primäre Thrombozytopathien

Thrombozyten leiten in Kooperation mit dem vWF die Blutstillung ein und bilden die Grundlage für die vollständige Aktivierung der Gerinnungskaskade. Das bekannteste Beispiel einer schweren angeborenen Thrombozytopathie ist die autosomal-rezessive vererbte **Glanzmann-Thrombasthenie**, die mit einer globalen Störung der Plättchenaggregation bei gleichzeitig normaler Thrombozytenzahl und -morphologie einhergeht [10]. Ebenfalls klinisch relevant und mit einer Prävalenz < 1:1.000.000 ebenso selten ist das autosomal-rezessiv vererbte **Bernard-Soulier-Syndrom**, bei dem die initiale Plättchenadhäsion gestört ist [11]. Zudem liegt beim Bernard-Soulier-Syndrom häufig eine **Makrothrombozytopenie** vor. Beide Plättchendefekte gehen mit einem mehr oder minder ausgeprägten **mukokutanen Blutungstyp** einher (z. B. Purpura, Nasen- und Zahnfleischbluten, Hypermenorrhö) und können zudem schwer kontrollierbare perioperative Blutungen verursachen. Neben dem Verlust kritischer Adhäsions- bzw. Aggregationsrezeptoren kommen u. a. Störungen bei der Plättchenaktivierung (z. B. ADP-Rezeptor-Defekte) als Ursachen für angeborene Thrombozytopathien infrage. Diese Plättchenfunktionsstörungen sind mit einer diskreten Blutungsneigung vergesellschaftet. Sie können aber bei zusätzlichen Herausforderungen der Hämostase durchaus mit klinisch relevanten Blutungen einhergehen.

Im Rahmen der Abklärung einer Thrombozytopathie müssen auch Medikamente, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen, in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen u. a. nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR),  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Psychopharmaka, Antikonvulsiva sowie auch Phytopharmaka. Zur Basisdiagnostik der Thrombozytopathien gehört neben dem **Blutbild** (Thrombozytenzahl und Größe) auch die **Lichttransmissionsaggregometrie**. Die weiterführende Diagnostik der angeborenen Thrombozytopathien bleibt dem Speziallabor vorbehalten, ist aber in der akuten Blutungssituation auch nicht unbedingt zielführend, da zur Be-

handlung von Plättchenfunktionsstörungen im Wesentlichen symptomatische Maßnahmen wie die Gabe von TXA, Desmopressin, Thrombozytenkonzentraten und, als Ultima Ratio, hochdosiertem Gerinnungsfaktor VIIa ergriffen werden. Hier wird bereits auf den im Folgenden dargestellten Diagnose- und Therapiealgorithmus [1] verwiesen.

## Erworbene Störungen der Hämostase

Erworbene Störungen der Hämostase können vielfältige Ursachen haben und spontan auftreten. Hämatologische oder neoplastische Systemerkrankungen, Autoimmunerkrankungen sowie kardiovaskuläre oder leberassoziierte Erkrankungen können zugrunde liegen [12, 13]. Insbesondere bei **vorbestehenden Lebererkrankungen** handelt es sich jedoch um sehr komplexe Veränderungen der pro- und antikoagulatorisch wirksamen Faktoren, deren klinische Bedeutung für die Hämostase mitunter sehr schwierig zu interpretieren ist. Abnorme Gerinnungsparameter in der Analyse wie z.B. die verlängerte aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT) können hinweisend auf eine Gerinnungsstörung sein (z.B. bei Faktor-VII-I-, Faktor-IX- oder Faktor-XI-Defizienz).

## Erworbene Hämophilie A

Zu den erworbenen Hämostasestörungen zählt die erworbene Hämophilie A („acquired hemophilia A“, AHA), eine sehr seltene Gerinnungsstörung mit einer Inzidenz von ca. 5 bis 6 Fällen/1 Mio. Einwohner in Deutschland und Jahr. Sie tritt vornehmlich im höheren Lebensalter auf und betrifft beide Geschlechter gleichhäufig [14, 15]. Bis zu 50 % der Patienten haben assoziierte Begleiterkrankungen autoimmuner oder malignomassoziierten Genese; circa 5 % der Fälle sind schwangerschaftsassoziert. Wegen ihrer Seltenheit wird die AHA häufig nicht richtig erkannt oder diagnostiziert [16].

Pathophysiologisch liegt ein **neutralisierender Autoantikörper** gegen Faktor VIII zugrunde. Am häufigsten handelt es sich um Antikörper des Immunglobulin-G(IgG)-4-Subtyps. Die verbleibende Faktor-VIII-Aktivität beträgt bei über 50 % der betroffenen Patienten unter 1 E/dl [15]. Klinische Symptome bei Patienten mit AHA sind typischerweise kutane und tiefe muskuläre Einblutungen. Allerdings können auch Patienten mit mild bis moderat verminderter Faktor-VIII-Aktivität bedrohliche Blutungen entwickeln.

### ► Merke

- Eine isolierte Verlängerung der aPTT bei normaler Prothrombinzeit (PT) ist dringend verdächtig für eine erworbene Hämophilie A.
- Zusätzlich ist die FVIII-Aktivität stark reduziert.
- Die erworbenen Hämophilie A tritt oft bei älteren Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen auf.

Als Bestätigungstest wird die Aktivität des neutralisierenden Antikörpers im **Bethesda-Assay** genutzt [15]. Die therapeutische Option der Wahl besteht in der Substitution von **Bypass-Agenzien** [17]. Faktor-VIII-Konzentrate werden nur empfohlen, wenn die sog. Bypass-Agenzien nicht verfügbar sind [18]. Zusätzlich wird eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden, Rituximab und/

oder Cyclophosphamid empfohlen, um den Autoantikörper gegen Faktor VIII zu eradizieren [17].

## Erworbenes Von-Willebrand-Syndrom bei Patienten mit extrakorporalen Kreisläufen und implantierten Pumpensystemen

Ein erworbenes Von-Willebrand-Syndrom (evWS) kann vielfältige Ursachen haben und beruht auf strukturellen und/oder funktionellen Veränderungen des vWF. Insbesondere **kardiovaskuläre Erkrankungen**, die mit einem **erhöhten „Scherstress“** einhergehen (z.B. Aortenklappenstenose), aber auch ventrikuläre Assist-Systeme (VAD) und die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) sind oft pathognomisch für die Entstehung des evWS. Darüber hinaus können lympho- und myeloproliferative Neoplasien, Thrombozytosen und Autoimmunerkrankungen ursächlich für ein evWS sein [19].

Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme werden mittlerweile immer häufiger bei respiratorischem Versagen oder Herzversagen eingesetzt. Bei Patienten mit einer ECMO können Blutungen im Bereich der **Katheterinsertionsstellen** sowie pulmonale und schwere intrakranielle Blutungen, die mit einem relevanten Mortalitätsrisiko assoziiert sind, auftreten [20].

Patienten mit ventrikulären Assist-Systemen haben generell ein hohes Blutungsrisiko für pulmonale und intrakranielle Blutungsereignisse bis hin zu gastrointestinaler Blutung aufgrund von **arteriovenösen Malformationen**. Der erhöhte Scherstress durch den pathologischen Blutfluss in den mechanischen Unterstützungssystemen, wie ECMO und VAD, löst ein evWS aus [19, 21, 22], was wiederum mit verstärkten Blutungen bei diesen Patienten einhergehen kann.

### ► Merke

- Patienten mit implantierten Assist-Systemen oder ECMO haben per se ein relevantes Thromboserisiko, durch die notwendige Antikoagulation aber auch teilweise gravierende Blutungskomplikationen.
- Ein schweres erworbenes Von-Willebrand-Syndrom (evWS) entwickelt sich innerhalb von bis zu 6 h nach Implantation einer ECMO und ist innerhalb von 24 h wieder rückläufig, wenn die ECMO explantiert wird.

Pathophysiologisch liegt ein hoher „Scherstress“ zugrunde; dieser führt zur mechanischen Destruktion und zur Entstehung kleinerer **Von-Willebrand-Faktor-Multimere**, die eine schlechtere Bindung mit Kollagen und Thrombozyten eingehen können und klinische Blutungen hervorrufen.

Besonders bei Patienten mit ventrikulären Assist-Systemen bewirkt der Langzeitverlust von funktionsfähigem vWF-Multimeren eine Dysregulation der Angiogenese und Gefäßreifung durch fehlende Kontrolle über „vascular endothelial growth factor receptor-2“. Bei diesen Patienten treten mukosale und gastrointestinale Blutungen gehäuft auf. Die Schwere des evWS ist direkt abhängig von der Ausprägung der stressinduzierten vWF-Schädigung und der endothelialen Ausschüttung von neuem vWF.

„Routinelabortestungen“ für vWF, einschließlich Antigen und Aktivität, ergeben trotzdem häufig unauffällige Befunde [15]. Der

Verlust von vWF-Multimeren kann mithilfe der **Gelelektrophorese** erfasst werden. Diese Diagnostik ist jedoch sehr aufwendig, kostenintensiv, spezialisierten Laboren vorenthalten, und ein Ergebnis ist in einer akuten Entscheidungssituation nicht verfügbar.

Da sowohl ECMO als auch VAD mit einem stark erhöhten Thromboserisiko einhergehen, ist die Gabe von Antikoagulanzen bei Anwendung dieser Systeme dringend erforderlich. Beim Einsatz von ECMO und VAD wird in der Initialphase standardmäßig **Heparin** als Antikoagulum verabreicht. Die Gabe von Desmopressin und die Reduzierung der Antikoagulation auf ein Minimum werden als gängiges Konzept bei Patienten mit einem evWS diskutiert [23]. Auch die Gabe von TXA bei rezidivierenden Blutungen scheint trotz des gesteigerten Thromboserisikos im Sinne einer Risikoabwägung therapeutisch nützlich zu sein [15]. Grundsätzlich besteht auch die Therapieoption, in Analogie zum angeborenen vWS, das Konzentrat eines rekombinanten hochmolekularen VWF (z. B. Vonicog alfa) zu verabreichen.

## Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Pathophysiologisch weisen Patienten mit Leberfunktionsstörungen komplexe Veränderungen des Gerinnungssystems und auf vielfältige Weise veränderte Laborwerte auf. Insbesondere können die PT, aPTT, Thrombozytenzahl und Fibrinogenspiegel beeinträchtigt sein. Obwohl eine gesteigerte Blutungstendenz zu erwarten wäre, konnte gezeigt werden, dass Leberfunktionsstörungen mit einem wesentlich höheren Risiko für **venöse Thrombosen** und **portal-venöse Thrombosen** einhergehen [24]. Spontane Blutungen bei Patienten mit einer **Leberzirrhose** sind eher selten, äußern sich in Form von Hämatomen, Epistaxis und Zahnfleischblutungen und persistieren normalerweise spontan.

Gastrointestinale Blutungen sind die häufigste Blutungskomplikation bei Leberfunktionsstörungen. Sie sind jedoch nicht Ausdruck der Hämostasestörungen, sondern bedingt durch die portale Hypertension und die Entwicklung **lokaler Gefäßabnormitäten**. Auch eine Therapie mit Antikoagulanzen steigert bei Patienten mit einer Leberzirrhose weder das Blutungsrisiko noch die Schwere der gastrointestinalen Blutung [25].

Ursächlich für die veränderte Gerinnung sind die defekte hepatische Synthese sowie der gesteigerte hepatische und systemische Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, endothelialer Aktivierung und der **splenomegaliebedingten Thrombozytopenie**. Neben einer ausgeprägten Thrombozytopenie, niedrigen plasmatischen Konzentrationen von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren der Gerinnung lassen sich **fibrinolytische Proteine** nachweisen, die nicht von der Leber gebildet, sondern vom Endothel ausgeschüttet werden.

Die Thrombozytopenie wird durch eine vermehrte Ausschüttung von vWF kompensiert. Das Fibrinogendefizit führt zu posttranslationalen Veränderungen des Fibrinogenmoleküls, was wiederum in einer erhöhten Thrombogenität des Gerinnsels resultiert. Durch diese Veränderungen resultiert ein hämostatisches Gleichgewicht [26], das jedoch labiler als beim Gesunden zu sein scheint und das Auftreten von Blutung und Thrombose bei schwerer Leberinsuffizienz erklärt.

„Standardtestungen“ der Gerinnung reflektieren den Gerinnungsstatus der Patienten mit einer Leberinsuffizienz nur unzu-

reichend. Mittlerweile hat sich die Durchführung viskoelastischer Tests durchgesetzt, um den Gerinnungsstatus dieser Patienten abzuschätzen und entsprechend den gemessenen Parametern PPSB, Fibrinogen und TXA zu substituieren. Wesentlicher Vorteil der viskoelastischen Verfahren ist, dass auch bei abnormer PT und abnormer Thrombozytenzahl die mithilfe viskoelastischer Verfahren erfassten Parameter und die **Gerinnungselbildung** häufig unauffällig sind sowie eine letztlich unnötige Substitution von Gerinnungsprodukten vermieden werden kann [27]. Die Indikation zur Gabe von Frischplasma ergibt sich erst bei kritisch erniedrigten Spiegeln der Gerinnungsfaktoren V und XI. Ob TXA bei Patienten mit einer Leberzirrhose (Child-Turcotte-Pugh-Stadien B und C) in Bezug auf die Blutstillung bzw. Blutungskontrolle nach Ösophagusvarizenblutung eine therapeutische Rolle spielt, ist noch nicht abschließend geklärt. Eine aktuelle Publikation deutet aber auf mögliche Vorteile der Applikation von TXA eine verbesserte (Rezidiv-)Blutungskontrolle betreffend innerhalb von 5 Tagen nach dem Blutungsereignis hin [28].

### ► Merke

- Patienten mit Leberfunktionsstörungen weisen komplexe Veränderungen des Gerinnungssystems auf.
- Gastrointestinale Blutungen sind in erster Linie Ausdruck der portalen Hypertension.
- Die Interpretation der Ergebnisse viskoelastischer Messungen erleichtern eine zielführende Substitutionstherapie.

## Traumainduzierte und schwangerschaftsassozierte Koagulopathie und Hämorrhagie

Ausgedehnte Blutungen im Zusammenhang mit Verletzungen, Gefäßerkrankungen oder Schwangerschaft/Entbindung aktivieren das Gerinnungssystem mit dem Ziel, eine ausreichende Blutzirkulation aufrechtzuerhalten.

Ein Großteil der Traumapatienten entwickelt eine traumainduzierte Koagulopathie (TIC), die in 30–50% der Fälle tödlich enden kann [29]. Diese entsteht durch ein ausgeprägtes schweres Gewebetrauma kombiniert mit einem hämorrhagischen Schock und daraus resultierender **Verlustkoagulopathie**. Typisch für die Verlustkoagulopathie ist die z.T. kritische Verminderung von Fibrinogen, Gerinnungsfaktor XIII und exogenen Gerinnungsfaktoren in Verbindung mit einem Anstieg von Fibrin(ogen-)Spaltprodukten und einem Abfall der Thrombozytenzahl. Daraus resultiert eine deutlich schlechtere Gerinnungselbildung, was mit weiterer exzessiver Blutung und ausgeprägter Schocksymptomatik, die letztendlich in einem Circulus vitiosus enden kann, einhergeht.

Ausgeprägte Gewebs- und Endothelerstörung verursachen weiterhin einen Verlust an endothelialer **Glykokalyx** und erhöhter Expression von „**tissue factor**“, was wiederum die Koagulation aktiviert. Gleichzeitig kommt es durch den Gewebeuntergang zur Ausschüttung von „**damage-associated molecular patterns**“ (DAMP).

Die Hälfte aller Patienten mit einer TIC entwickelt eine **thrombozytäre Dysfunktion**, die wiederum die Hämostase verschlechtert, selbst wenn die Gerinnungsfaktoren im „normwertigen Bereich“ sind.

Die Ausschüttung von DAMP aus zerstörtem oder nekrotischem Gewebe und aus aktivierten Immunzellen resultiert in einer ausgeprägten **Inflammation**. Immunzellen und Komplement lösen wiederum die Ausschüttung von **Zytokinen**, die die systemische inflammatorische Reaktion verstärken, aus.

Wenn Patienten die initiale traumaassoziierte Blutung und Verletzung überleben, geht die TIC im weiteren Verlauf von einem hypo- in einen hyperkoagulablen Zustand über; dieser ist mit dem erhöhten Risiko **thrombembolischer Komplikationen** und der Entstehung von **Organdysfunktionen** assoziiert. Der hyperkoagulatorische Zustand entsteht durch den persistierenden Endothelschaden, die Aktivierung der Immunzellen und Thrombozyten sowie durch die zirkulierenden DAMPS.

Typischerweise ist die TIC durch **niedrige Fibrinogenspiegel** (< 1,5 g/l) aufgrund von Fibrinogenverbrauch und Fibrinolyse gekennzeichnet. Niedrige Fibrinogenspiegel im Rahmen einer TIC sind mit einem schlechten Outcome assoziiert [30].

Während konventionelle Gerinnungstests nur eingeschränkte Aussagen über den Gerinnungsstatus des Patienten erlauben, erweisen sich viskoelastische Methoden als zielführend, da sie den Beitrag von Fibrinogen und Thrombozyten zur Gerinnungsbildung erfassen und innerhalb weniger Minuten aussagefähige Ergebnisse zur Verfügung stehen.

Es kann nur eindringlich betont werden, dass **chirurgische „Damage-control“-Interventionen** („stop the bleeding“) im Vordergrund stehen, um die Progression einer TIC und **Hämorrhagie** aufzuhalten. Zusätzlich sollte frühzeitig TXA appliziert werden, um der Produktion von Plasmin und einer **Hyperfibrinolyse** entgegenzuwirken. Die frühzeitige Anwendung von **Massivtransfusionsprotokollen** mit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten, FFP und Thrombozyten sowie die frühzeitige Gabe von Fibrinogen sind essenziell. Nach einer akuten Blutungssituation sollte aufgrund der Entwicklung eines hyperkoagulablen Zustandsbildes frühzeitig, d. h. innerhalb von 24 h an eine suffiziente Thromboseprophylaxe gedacht werden [31, 32].

Im Rahmen der peripartalen Blutung stellen Blutungen aus **fibrinolyse-reichen Organen** wie der Plazenta eine vitale Gefährdung dar, wobei in diesem Zusammenhang die konsequente Behandlung der zugrunde liegenden Hyperfibrinolyse von entscheidender Bedeutung für die Blutstillung und zur Vermeidung einer Verbrauchskoagulopathie ist (s. Fallbeispiel 2). Entsprechend steht bei der Verbrauchskoagulopathie, die sowohl mit einer verstärkten Blutungs- als auch Thromboseneigung einhergehen kann, neben operativen und substituierenden Maßnahmen der Gerinnungsstabilisierung die Behandlung der auslösenden Erkrankung (z. B. Hyperfibrinolyse, Gefäßmissbildung wie beispielsweise bei Placentaanomalien) im Vordergrund [32].

#### ► Merke

- Bei der traumainduzierten Koagulopathie und der peripartalen Hämorrhagie sind primär chirurgische Maßnahmen zur Blutungskontrolle vordringlich.
- Eine protokollbasierte Substitutionstherapie mit Hämopräparaten unter Anwendung von „adjunktiven Pharmaka“ wie Antifibrinolytika (TXA) wirkt unterstützend.

- Nach erfolgter Blutungskontrolle ist es ebenso essenziell, rasch eine adäquate Thromboembolieprophylaxe zu etablieren.

## Patienten unter Therapie mit Antikoagulanzen und Thrombozytenfunktionshemmern

Im weitesten Sinne haben Patienten unter einer Therapie mit den oben genannten Substanzgruppen eine „erworbene“ Hämostasestörung und aufgrund der Therapieindikation bei vorhandenem Thromboserisiko ein relevantes klinisches Risikoprofil. Die Indikation zur Antikoagulation besteht typischerweise bei Patienten mit Vorflimmern, venösen Thromboembolien und Schlaganfall, wobei die Mehrzahl der Patienten inzwischen mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) behandelt wird. Während man die Situation im Rahmen der Vorbereitung zu einem elektiven Eingriff, auch mit hohem Blutungsrisiko, als „kontrolliert“ ansehen kann, ist dies bei einem Akutereignis, z. B. einem Trauma, nicht der Fall.

Zum perioperativen Management sind in den vergangenen Jahren mehrere Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften publiziert worden [33, 34]. Zum detaillierten Vorgehen wird auf den in dieser Zeitschrift bereits publizierten CME-Beitrag zum perioperativen Umgang mit DOAK verwiesen [34]. Im Rahmen des vorliegenden Beitrags erfolgt die Fokussierung auf das Management von perioperativen Blutungen im „akuten“ Kontext.

Die Wirkungsweise der DOAK beruht beim Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban auf einer reversiblen Inhibition des Gerinnungsfaktor Xa, beim Dabigatran auf einer reversiblen Inhibition des Gerinnungsfaktor IIa. Der Wirkmechanismus der DOAK impliziert, dass bei Behandlung im therapeutischen Dosisbereich mit einer Hemmung des physiologischen Gerinnungsablaufs und einer **potenziellen Blutungsgefährdung** zu rechnen ist. Daher wird empfohlen, DOAK in Abhängigkeit von der Nierenfunktion 2 bis 4 Tage vor Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko zu pausieren. Ist eine solche Pause vor großen Eingriffen oder bei einem Akutereignis (z. B. Trauma, Geburtshilfe) nicht möglich, sollte eine Laboranalyse des aktuellen Anti-IIa- bzw. Anti-Xa-Spiegels vorgenommen werden, wobei ein Cut-off-Wert 30 ng/ml als ein subtherapeutischer Spiegel für alle 4 DOAK angenommen wird [34]. Bei DOAK-Spiegeln deutlich über 50 ng/ml sollte eine **Antagonisierung** der Antikoagulationstherapie durchgeführt werden. Im Fall von Dabigatran beträgt die übliche Dosis 5 g Idarucizumab. Die Substanz wirkt als monoklonaler Antikörper und antagonisiert in Akutsituationen zuverlässig die Wirkung von Dabigatran [35]. Zur Antagonisierung von lebensbedrohlichen (z. B. intrakraniellen) Blutungen unter einer Therapie mit Apixaban und Rivaroxaban ist seit 2019 Andexanet alfa zugelassen, wobei der Mechanismus des Antidots (modifiziertes, rekombinantes Derivat des Faktor Xa mit einem Aminosäureaustausch an der „active site“) eine Wirksamkeit gegenüber Edoxaban und Heparinen ebenfalls nahelegt. Alternativ kommt das dem Andexanet alfa in seiner Wirksamkeit unterlegene PPSB in einer Dosierung von 25–50 E/kgKG als Antidot für alle 3 Xa-Inhibitoren in Betracht. Prothrombinkomplexbesatzkonzentrat ist zudem das Medikament der Wahl, sofern eine unmittelbare Korrektur der Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten notwendig wird.

Der Konflikt zwischen Antikoagulation und verstärktem Blutungsrisiko entsteht dadurch, dass die zugelassenen Antikoagulan-

zien die Gerinnungskaskade an zentraler Stelle hemmen, nämlich im Bereich der gemeinsamen Endstrecke zur **Thrombingenerierung**. Eine alternative Strategie zur antithrombotischen Behandlung beruht auf der Feststellung, dass die Kontaktaktivierung der Gerinnungskaskade für physiologische Gerinnungsabläufe von untergeordneter Bedeutung ist, dafür aber im Zusammenhang mit entzündlichen Prozessen einen wesentlichen Beitrag zur Thrombogenese liefert. Entsprechend konnte in klinischen Phase-II-Studien gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von Inhibitoren des Gerinnungsfaktor XI bei der Prophylaxe venöser Thromboembolien nach großen Gelenkeingriffen mit einem vernachlässigbaren Blutungsrisiko einhergeht. Umgekehrt weisen vorläufige Daten aus Phase-III-Studien daraufhin, dass Gerinnungsfaktor-XI-Inhibitoren bei Patienten mit Vorhofflimmern gegenüber FXa-Inhibitoren unterlegen sind. Daher müssen die Ergebnisse weiterer groß angelegter Studien abgewartet werden, um die Wirksamkeit und das Anwendungsprofil dieser neuen, noch nicht für die klinische Anwendung zugelassenen Klasse von Gerinnungsinhibitoren besser einschätzen zu können [36].

#### ► Merke

- Zur Antagonisierung der Wirkung direkter oraler Antikoagulanzen (DOAK) stehen mit Idarucizumab und Andexanet alfa zwei zuverlässige Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus zur Verfügung.
- Prothrombinkomplekonzentrat ist derzeit die einzige wirksame Therapieoption zur Aufhebung der Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten.
- Der klinische Stellenwert von Faktor-XI-Antagonisten zur Antikoagulation kann derzeit noch nicht abgeschätzt werden. Für diese Substanzgruppe besteht noch keine klinische Zulassung.

Beim perioperativen Management von Patienten nach Einnahme von **Thrombozytenaggregationshemmern** ist das Risiko einer arteriellen Thrombose gegenüber dem intraoperativen Blutungsrisiko abzuwägen. Letzteres ist vergleichsweise gering bei der Monotherapie mit dem Zykllooxygenaseinhibitor Acetylsalicylsäure (ASS), aber bereits ca. 2fach höher bei einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung (TAH), bestehend aus ASS in Kombination mit einem P2Y<sub>12</sub>-Hemmer (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor), und 3- bis 4fach erhöht nach Tripletherapie in Kombination mit einem DOAK. Unter ASS-Dauertherapie in der Standarddosis von 100–150 mg/Tag sind die meisten Eingriffe möglich, sodass das Absetzen der P2Y<sub>12</sub>-Hemmer vor elektiven Eingriffen ausreicht. Hierbei ist zu beachten, dass es sich bei **Clopidogrel** und **Prasugrel** ebenso wie beim ASS um irreversible TAH handelt. Entsprechend ist die Wirkdauer dieser Medikamente der Dauer der „Thrombozytenmauserung“ von 7 bis 10 Tagen gleichzusetzen. **Ticagrelor** ist zwar ein reversibler Hemmer des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors, aktive Metaboliten sind aber bis zu 5 Tage nach der letzten Einnahme in der Zirkulation nachweisbar und durch Thrombozytensubstitution nur schwer beeinflussbar. Das Absetzen der P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren bei dualer Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) oder „Tripletherapie“ muss zwingend unter Berücksichtigung des zugrunde liegenden Risikos für **arterielle Thrombosen** erfolgen. Entsprechend ist die Indikation zu einem Eingriff nach einem akuten

Koronarsyndrom oder bis zu 12 Monate nach Implantation eines Koronar-Stents sehr eng zu stellen.

Gleiches gilt für Blutungen unter TAH bei Notfalleingriffen, wobei die Wirksamkeit von Thrombozytenkonzentraten zumindest bei P2Y<sub>12</sub>-Hemmern unsicher und u.U. sogar nachteilig für den Patienten sein kann. Als Ultima Ratio bei lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen unter P2Y<sub>12</sub>- und GPIIb-/IIIa-Inhibitoren steht der aktivierte Gerinnungsfaktor VIIa zur Verfügung. Die Handhabung der DOAK im Rahmen einer Tripletherapie erfolgt wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben.

### Grundsätzliche Überlegungen für den Einsatz von „adjuvanten Pharmaka“ (Tranexamsäure, Desmopressin)

Der Erhalt einer funktionierenden Hämostase ist an mehrere, z.T. direkt beeinflussbare Faktoren gekoppelt. Direkt therapeutisch beeinflusst werden können die Faktoren: Kalzium, pH-Wert, Körpertemperatur und Hämatokrit.

Kalzium dient als Bindeglied zwischen den negativ geladenen Gerinnungsfaktoren und den Phospholipiden und spielt in zahlreichen Schritten der Gerinnungsaktivierung eine zentrale Rolle. Die hierfür benötigte Kalziumkonzentration sollte 1 mmol/l nicht unterschreiten. Ein Abfall des pH-Werts von 7,4 auf 7,1 reduziert die Thrombinbildung um 50%, weshalb eine **Acidose** vermieden und behandelt werden sollte [37]. Durch einen Abfall der Körpertemperatur < 34 °C wird die Thrombingenerierung verlangsamt und die Sequestration von Thrombozyten beschleunigt. Aufgrund seiner wesentlichen Rolle als Sauerstoffträger und seiner rheologischen Effekte sollten der Hb-Wert in der akuten Hämorrhagie auf 7–9 g/dl sowie der Hämatokrit über 33 % gehalten werden [31].

#### ► Merke

Als Voraussetzung für eine funktionierende Hämostase kann folgende „Vier-Punkte-Regel“ angewandt werden: ionisiertes Kalzium  $\geq 1$  mmol/l; pH-Wert  $\geq 7,2$ ; Hämatokrit  $\geq 33$  %; Temperatur  $> 34$  °C.

Der Einsatz von TXA hat, wie bereits beschrieben, in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen, da Nutzungsvorteile wie die Reduktion des Blutverlustes und der Transfusionswahrscheinlichkeit in zahlreichen Studien und Metaanalysen wiederholt belegt werden konnten [38]. Tranexamsäure wirkt antifibrinolytisch durch ihre kompetitive Bindung an Plasminogen. Damit verhindert TXA eine Bindung an die Fibrinoberfläche, wodurch ein Abbau des gebildeten Gerinnsels vermieden wird. Während einer Schwangerschaft nimmt der Fibrinogenspiegel zu und die Fibrinolyse nimmt ab [39]. Kommt es dennoch zu einer **peripartalen Blutung**, scheint die Gabe von TXA die Mortalität und die Notwendigkeit einer notfallmäßigen Laparotomie zu senken [40].

Es stellt sich die Frage, ob im geschilderten Fallbeispiel 1 eine präventive Gabe von TXA sinnvoll gewesen sein könnte. Aktuell befassen sich mit dieser Frage mehrere Studien – bislang ohne eindeutige Ergebnisse. Es scheint, dass die routinemäßige präventive TXA-Gabe keinen klinischen Vorteil erbringt und daher nicht empfohlen wird [39]. In dem vorliegenden Fall handelt es sich jedoch um eine Risikoentbindung, weshalb wahrscheinlich der



| Tab. 1 Verfügbare Testverfahren. (Modifiziert nach Schmitt et al. [37]) |           |                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Geräteabhängiger Test Name                                              |           | Interpretation                                                                                                                                                             |
| INTEM                                                                   | IN-Test   | Ablauf der intrinsischen Gerinnungskaskade, Rückschlüsse über Faktoren XII, XI, IX, VIII (heparinsensitiv)                                                                 |
| EXTEM                                                                   | EX-Test   | Ablauf der extrinsischen Gerinnungskaskade, Rückschlüsse insbesondere über Faktor VII (wenig heparinsensitiv)                                                              |
| FIBTEM                                                                  | FIB-Test  | Information über die Stärke des Fibringerinnsels. Ermöglicht die Differenzialdiagnose einer verminderten Clot-Amplitude in den Globaltests (INTEM/EXTEM; IN-Test, EX-Test) |
| HEPTEM                                                                  | HEP-Test  | Ermöglicht den Nachweis von Heparin. Bei Restwirkung: HEPTEM/HEP-Test CT < INTEM/IN-Test CT                                                                                |
| APTEM                                                                   | AP-Test   | Gibt Aufschluss über die Gerinnungsbildung unter dem Einfluss eines Antifibrinolytikums                                                                                    |
|                                                                         | t-PA-Test | Induktion einer Lyse in vitro durch „tissue plasminogen activator“ (tPA). Liefert Information über eine potenzielle Fibrinolyseinhibierung                                 |
|                                                                         | ECA-Test  | DOAK-spezifischer Test (Dabigatran): Verlängerung der ECA-Test CT durch Thrombinhemmer                                                                                     |
|                                                                         | RVV-Test  | DOAK-spezifischer Test (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban): Verlängerung der RVV-Test CT durch Xa-Inhibitoren                                                                |
| Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis                                    |           |                                                                                                                                                                            |

Nutzen das Risiko überwiegt und eine präventive i.v.-TXA-Gabe, den europäischen Leitlinien für das Management akuter perioperativer Blutungen folgend, auch empfohlen wird [40]. Wird TXA i.v. intraoperativ zur Schnitterntbindung verabreicht, sollte dies möglichst zügig, aber erst nach Abklemmen der Nabelschnur erfolgen. Die empfohlene Dosierung beträgt in diesem Fall 1 g; diese kann einmalig wiederholt werden.

In mehreren großen Metaanalysen wurde untersucht, ob TXA mit einem erhöhten Thromboembolierisiko einhergeht [38, 39]. In diesen Untersuchungen konnten keine Hinweise auf ein erhöhtes Thromboembolierisiko durch die Einnahme von TXA gefunden werden. Post sectionem ist das Risiko einer Thromboembolie in einer Schwangerschaft grundsätzlich am höchsten. Dennoch ist die Gabe von TXA ausdrücklich zu empfehlen, da dadurch für diese Patientinnen kein zusätzlich erhöhtes Thromboembolierisiko entsteht [40]. Die Gabe von TXA führt jedoch zu einer dosisabhängigen Reduktion der Krampfschwelle, was mit einem erhöhten Risiko eines **Krampfanfalls** assoziiert ist [38] und bei der Verwendung der Substanz im Rahmen einer Risikoabwägung berücksichtigt werden muss.

Im obigen Fallbeispiel 1 gelang die Therapie mithilfe der Faktorensubstitution und TXA-Gabe komplikationslos. Aber was wären mögliche weitere Handlungsoptionen, falls dies nicht gelänge?

Bei einem vWS liegt in 70–80 % der Fälle ein Typ 1 (quantitative Verminderung des vWF) vor. Hier ist Desmopressin (DDAVP, Dosierung 0,4 µg/kgKG) die empfohlene Therapie der Wahl. Desmopressin bewirkt eine verstärkte Thrombozytenadhäsion sowie eine Freisetzung von vWF und Faktor VIII aus den Lebersinusoiden und Endothelzellen. Desmopressin führt neben einer hypotensiven und antidiuretischen Wirkung auch zu einer **Plasminogenaktivierung**, weshalb die kombinierte Gabe mit TXA erfolgen sollte. Eine Option zur Kupierung einer möglichen Hypotension wäre die langsame Infusion über mindestens 20 min sowie die zeitgleiche Gabe von 1 g Kalziumchlorid (bei nachgewiesener Hypokalzämie).

Im jedoch vorliegenden Fallbeispiel 1) des vWS Typ 2A (ca. 10 % der Patienten mit vWS, qualitative Verminderung des vWF) ist die Verabreichung von Desmopressin zwar möglich, jedoch kaum wirksam. Hier ist und war die direkte Faktorensubstituierung zielführender. Neben Desmopressin stellt im Fall einer peripartalen Blutung auch Faktor XIII eine mögliche Therapieoption dar [32,

40]. Während der Schwangerschaft sinkt physiologisch die Faktor-XIII-Aktivität ab, was mit einer gesteigerten Blutungsneigung zur Entbindung einhergehen kann. Die Faktor-XIII-Aktivität kann in POC-Gerinnungsverfahren beurteilt werden.

Eine andere mögliche Handlungsoption stellt rekombinanter Faktor VIIa dar (Dosis: 90 µg/kgKG, [37]). Die Gabe ist eine „Off-Label-Nutzung“, geht mit einer erhöhten Thromboseneigung einher und sollte nur in Kombination mit chirurgischen Maßnahmen erfolgen [32]. Diese Maßnahme ist als „Ultima Ratio“ zu werten und wird als solche auch erst am Ende des Substitutionsprotokolls (s. Therapieprotokolle und Algorithmen) durchgeführt [37].

## Diagnostik und Therapie

### Viskoelastische Methoden und Thrombozytenfunktionsdiagnostik

Wie bereits beschrieben, nimmt neben den standardmäßig genutzten Gerinnungsparametern INR, Quick-Wert, aPTT und Thrombozytenzahl der Einsatz von POC-Testverfahren in der perioperativen Gerinnungsdiagnostik zu. Häufig werden INR/Quick-Wert, PTT und Thrombozytenzahl herangezogen, um die Gerinnungssituation eines Patienten *präoperativ* zu beurteilen, obwohl sie weder für die Einschätzung des perioperativen Blutungsrisikos entwickelt wurden, noch um daraus eine entsprechend notwendige Substitutionstherapie abzuleiten [41, 42, 43]. Ein großer Nachteil dieser Testverfahren ist, dass sie lediglich die Zeit bis zur Initiierung der Blutgerinnung abbilden, nicht aber den weiteren Fortschritt, die Festigkeit und Langlebigkeit der Gerinnungsbildung quantifizieren. Im Gegensatz dazu bieten viskoelastische Verfahren als POC-Analysen innerhalb von Minuten einen deutlich umfangreicheren und differenzierteren Überblick über die aktuelle Gerinnungssituation, aus dem sich auch direkt therapeutische Konsequenzen ergeben. Die Analysen ermöglichen u.a.:

- eine differenzierte Beurteilung der *Initiierung* der Gerinnung,
- der *Geschwindigkeit* der Gerinnungsbildung sowie
- der *Qualität* des gebildeten Gerinnsels („clots“).

Sie erlauben eine Beurteilung der Gerinnungsfaktoren, der Fibrinogenfunktion, der Thrombozytenzahl und der Fibrinolyse. Die

| Patient ID: |                                  | Rahmenbedingungen |   |        |                               |   |
|-------------|----------------------------------|-------------------|---|--------|-------------------------------|---|
| Datum:      |                                  | OK                |   |        |                               |   |
| <b>BGA</b>  | pH                               | > 7.2             | ⊗ | Hb     | 7-9 g/dl                      | ⊗ |
|             | BE                               | > -6              | ⊗ | Thromb | > 50 /nl (100/nl bei SHT/ICB) | ⊗ |
|             | Temp.                            | > 36 °C           | ⊗ | Fib    | 1.5-2 g/l                     | ⊗ |
|             | Ca <sup>2+</sup>                 | > 1 mmol/l        | ⊗ | INR    | < 1.5                         | ⊗ |
|             | Unnötige Hämodilution vermeiden! |                   |   | PTT    | < 50 s                        | ⊗ |
|             |                                  |                   |   |        |                               |   |

| Fibrinolyse  |                                                                                                                                                                                 |                         |                                              |                                                                  |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>ExTEM</b> | Bei hämorrhagischem Schock, peripartaler Blutung oder Koagulopathie: 1g TXA als Kurzinfusion (erste Gabe < 3h nach onset).<br>Ggf. 2. Gabe von 1g TXA als Kurzinfusion erwägen. |                         |                                              | <input style="width: 100px;" type="text"/> <input type="radio"/> |
| <b>APTEM</b> | oder bei<br>Lysezeichen im<br>POC-Test                                                                                                                                          | CLI-30 <sub>ExTEM</sub> | <input style="width: 50px;" type="text"/> 96 | < 85 %                                                           |

| Fibrinpolymerisation                                               |                      |                                                                                                                                     |                       |                                                 |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| <b>ExTEM</b>                                                       | A10 <sub>ExTEM</sub> | <input style="width: 50px;" type="text"/> 65 mm                                                                                     | A10 <sub>FIBTEM</sub> | <input style="width: 50px;" type="text"/> 27 mm |
|                                                                    |                      | < 40 mm                                                                                                                             | und                   | >= 10 mm                                        |
|                                                                    |                      | 2 TK, erwäge 0.4 µg/kgKG DDAVP<br><small>(Nur falls noch nicht erfolgt; einmaliger Therapieversuch)</small>                         |                       |                                                 |
| <b>FIBTEM</b>                                                      |                      | < 40 mm                                                                                                                             | und                   | < 10 mm                                         |
|                                                                    |                      | 25 mg/kgKG Fibrinogen                                                                                                               |                       |                                                 |
|                                                                    |                      | < 40 mm                                                                                                                             | und                   | < 8 mm                                          |
|                                                                    |                      | 50 mg/kgKG Fibrinogen                                                                                                               |                       |                                                 |
|                                                                    |                      | < 40 mm                                                                                                                             | und                   | < 6 mm                                          |
|                                                                    |                      | 75 mg/kgKG Fibrinogen                                                                                                               |                       |                                                 |
|                                                                    |                      | < 30 mm                                                                                                                             | und                   | < 6 mm                                          |
|                                                                    |                      | 75 mg/kgKG Fibrinogen + 2 TK, erwäge 0.4 µg/kgKG DDAVP<br><small>(Nur falls noch nicht erfolgt; einmaliger Therapieversuch)</small> |                       |                                                 |
| <input style="width: 100px;" type="text"/> / <input type="radio"/> |                      |                                                                                                                                     |                       |                                                 |

| Plasmatische Gerinnung |                                                                 |                                                      |                                                                          |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>ExTEM</b>           | CT <sub>ExTEM</sub> > 100 s und A10 <sub>FIB-TEM</sub> >= 10 mm | <input style="width: 50px;" type="text"/> 127s; 27mm | 25-50 IU/kgKG PPSB                                                       |
|                        |                                                                 |                                                      | <input style="width: 100px;" type="text"/> 1500 IE <input type="radio"/> |
| <b>INTEM</b>           | CT <sub>INTEM</sub> > 260 s                                     | <input style="width: 50px;" type="text"/> 279s       | erwäge 20 ml/kgKG FFP (CAVE: Heparinwirkung?)                            |
|                        |                                                                 |                                                      | <input style="width: 100px;" type="text"/> 1200 ml <input type="radio"/> |

| Fortbestehende Blutung trotz normwertiger Gerinnungstests |                                         |                                                                                                           |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>ASPI</b>                                               | <b>Thrombozyten-</b><br><b>funktion</b> | AUC <sub>ASPI-test</sub> < 40 U                                                                           | <input style="width: 50px;" type="text"/> 14 U                   |
|                                                           |                                         | AUC <sub>ADP-test</sub> < 40 U                                                                            | <input style="width: 50px;" type="text"/> 25 U                   |
|                                                           |                                         | 2 TK, erwäge 0.4 µg/kg DDAVP<br><small>(Nur falls noch nicht erfolgt; einmaliger Therapieversuch)</small> |                                                                  |
|                                                           |                                         | <input style="width: 100px;" type="text"/> 2 TK <input type="radio"/>                                     |                                                                  |
|                                                           | <b>Faktor XIII</b>                      | Empirisch oder<br>strebe Faktor-XIII-Aktivität > 60% an                                                   | <input style="width: 100px;" type="text"/>                       |
|                                                           |                                         | 15-20 IE/kgKG                                                                                             | <input style="width: 100px;" type="text"/> <input type="radio"/> |
| <b>Ultima Ratio</b>                                       |                                         |                                                                                                           |                                                                  |
|                                                           | rFVII a                                 | 90 µg/kgKG                                                                                                | <input style="width: 100px;" type="text"/> <input type="radio"/> |

**Abb. 2** ▲ Beispiel des Algorithmus zur Gerinnungstherapie bei einer Patientin mit Aortenklappenersatz bei Endokarditis

zu einer Koagulopathie beitragenden Faktoren können zeitnah identifiziert und eine entsprechend **zielgerichtete Substitutions-therapie** eingeleitet werden. Nachfolgend wird ein klinisch erprobter Behandlungsalgorithmus für diese beiden Systeme, der in Zusammenarbeit von 3 in der Einleitung genannten Universitätskliniken entwickelt wurde, vorgestellt [37]. Beide Systeme ähneln sich hinsichtlich der verfügbaren Testverfahren (Tab. 1), unterscheiden sich jedoch in den jeweiligen Referenzbereichen, sodass

Messergebnisse zwischen den Systemen nicht direkt vergleichbar sind.

Die Gerinnselfestigkeit wird anhand der extrinsischen Gerinnungskaskade und eines Fibrinpolymerisationstests beurteilt und genutzt, um den Bedarf einer **Fibrinogensubstitution** einzuschätzen und zu quantifizieren (in Milligramm pro Kilogramm [mg/kg], Abb. 1). Die „Clotting time“ (CT), die Zeit bis zum Beginn der Gerinnung, ermöglicht Rückschlüsse über die Thrombingenerierung

und ist wegweisend für eine Therapie mit PPSB (25–50 E/kgKG), FFP (20 ml/kgKG) oder Protamin (bei Restheparinwirkung).

#### ► Merke

- Bei der Interpretation der Ergebnisse einer POC-Messung sind gerätespezifische Referenzbereiche zwingend zu beachten.
- Die POC-Verfahren sind fester Bestandteil eines Diagnostik- und Therapiealgorithmus.

Zudem berücksichtigt dieser Algorithmus die Analyse der Thrombozytenfunktion, sodass bei entsprechenden Testergebnissen die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und/oder einmalig Desmopressin empfohlen wird. Die Gabe von Tranexamsäure, Faktor XIII und Faktor rVIIa (als „Ultima Ratio“) findet ebenfalls Berücksichtigung.

## Therapieprotokolle und Algorithmen

Als Anwendungsbeispiel des beschriebenen Diagnosealgorithmus und der daraus abgeleiteten Therapie dient der Fall einer 75-jährigen Patientin, bei der im Rahmen einer kardiochirurgischen Operation (notfallmäßiger Aortenklappenersatz bei Endokarditis) nach Ende des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine nach interner „standard operating procedure“ (SOP) eine POC-Gerinnungsanalyse durchgeführt wurde (Abb. 2). Aufgrund pathologischer Testergebnisse und korrespondierenden klinischen Zeichen wurde bei einem Körpergewicht von 60 kg eine Therapie mit 1500 E PPSB, 1200 ml FFP und 2 Thrombozytenkonzentraten eingeleitet. Zuvor waren bereits 2 g Kalziumgluconat, 2 g Fibrinogen, 2 Erythrozytenkonzentrate und 1000 E PPSB verabreicht worden. Eine erneute Kontrolle 2 h später zeigte weiterhin einen Substitutionsbedarf, sodass die Gaben von 1500 E PPSB, 1200 ml FFP und 2 Thrombozytenkonzentraten wiederholt wurden und eine suffiziente Hämostase wiederhergestellt werden konnte.

Der Einsatz viskoelastischer Methoden ist mit einer Reduktion der transfundierten Blutprodukte sowie einem geringeren postoperativen Blutverlust assoziiert [44, 45]. In einigen Studien konnte außerdem ein Überlebensvorteil gezeigt werden [45, 46]. Aufgrund der wissenschaftlich dokumentierten Vorteile sind viskoelastische Testungen in zahlreiche Leitlinien aufgenommen worden: Empfehlungen ihres Einsatzes existieren für die Versorgung in der Herzchirurgie, Leberchirurgie, Geburtshilfe, Traumaversorgung sowie in den anästhesiologischen, intensivmedizinischen und hämostaseologischen Leitlinien zum Umgang mit perioperativen Blutungen [31, 32, 37].

Dennoch gibt es Limitationen der viskoelastischen Methoden: Mit den aktuell verfügbaren Tests können häufig vorbekannte Blutungsursachen wie z. B. eine Leberfunktionsstörung, eine Hä-mophilie A/B sowie ein Mangel an vWF oder Faktor XIII nicht detektiert werden. Eine Einschränkung der Blutgerinnung durch eine **Hypothermie** bleibt unerkannt. Außerdem kann die Wirkung von Thrombozytenfunktionshemmern bislang nicht ausreichend erfasst werden, während die Einnahme von DOAK nur mit speziellen POC-Tests beurteilbar ist [37].

Darüber hinaus besteht weiterhin ein Mangel an Daten aus prospektiven randomisierten Studien, besonders im Bereich der

Traumatologie und Geburtshilfe [38]. Dies gilt auch für die **Plättchenfunktionsdiagnostik** [47], deren routinemäßiger Einsatz aufgrund fehlender Evidenz zumindest von der „Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma“ derzeit nicht empfohlen wird [31].

Zusammenfassend sind die differenzierte Anwendung von zellulären Blutkomponenten, Gerinnungspräparaten und adjuvanten Pharmaka wie TXA oder DDAVP unter Erhalt von Normothermie, Normohydrie und Normokalzämie und der Vermeidung einer Anämie, integriert in Diagnose- und Therapiealgorithmen [1, 37], die Grundpfeiler einer optimierten Therapie von Blutungskomplikationen im perioperativen Umfeld [48].

#### Fazit für die Praxis

- Das Management perioperativer Blutungskomplikationen ist und bleibt eine interdisziplinäre diagnostische und therapeutische Herausforderung, um Morbidität und Mortalität zu senken.
- Adäquate Kenntnisse der angeborenen und erworbenen Hämostasestörungen sind unerlässlich, um eine zielgerichtete, zweckmäßige Diagnostik und Therapie einleiten zu können.
- Die Diagnostik und das Monitoring mit „Point-of-care“-Methoden (viskoelastischen Tests) tragen dazu bei, in möglichst kurzer Zeit eine möglichst exakte Diagnose zu stellen und schnellstmöglich wirksame therapeutische Schritte einzuleiten.
- Diagnose- und Therapiealgorithmen sollen sich an Leitlinien der Fachgesellschaften und an der klinikinternen Infrastruktur orientieren.

#### Korrespondenzadresse

##### Prof. Dr. med. Stefan Kleinschmidt

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes  
66421 Homburg (Saar), Deutschland  
Stefan.Kleinschmidt@uks.eu

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

**Autoren.** S.O. Schneider: A. Finanzielle Interessen: S.O. Schneider gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. B. Nichtfinanzielle Interessen: angestellter Oberarzt, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg (Saar), Deutschland. Mitgliedschaften: DGAI, BDA. J. Pilch: A. Finanzielle Interessen: Bayer Joint Health Award – finanzielle Forschungsunterstützung, SOBI Investigator Initiated Grant – finanzielle Forschungsunterstützung für Patient Education Hemophilia. Erstattung von Reisekosten und Teilnahmegebühren: SOBI, Pfizer; Berater/Schulungsreferent: Consultant: SOBI Adboards: SOBI, Roche, Takeda; Präsentationen: SOBI, Roche, Pfizer. B. Nichtfinanzielle Interessen: Institutsdirektor, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland. Mitgliedschaften: DGTI, GTH. M. Graf: A. Finanzielle Interessen: M. Graf gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. B. Nichtfinanzielle Interessen: angestellter Arzt in Weiterbildung, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg (Saar), Deutschland. Mitgliedschaften: DGAI. J. Schulze-Berge: A. Finanzielle Interessen: J. Schulze-Berge gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. B. Nichtfinanzielle Interessen: angestellte Ärztin in Weiterbildung, Universitätsklinikum

des Saarlandes, Homburg (Saar), Deutschland. S. Kleinschmidt: A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorare und Erstattung von Reisekosten: CSL Behring, Dr. F. Köhler Chemie GmbH B: Nichtfinanzielle Interessen: angestellter Oberarzt, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg (Saar), Deutschland. Mitgliedschaften: DGAI, BDA, DIVI, ESAIC, GRC, AGSWN.

**Wissenschaftliche Leitung.** Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme).

**Der Verlag** erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

- Weber CF, Zacharowski K, Brün K et al (2013) Basisalgorithmus für „Point-of-Care“-basierte Hämotherapie. Perioperative Versorgung koagulopathischer Patienten. *Anaesthesist* 62:464–472. <https://doi.org/10.1007/s00101-013-2184-8>
- Rodeghiero F, Tosi A, Abshire T et al (2010) ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemostasis* 8:2063–2065. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x>
- Leebeek F, Eikenboom J (2016) Von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 375:2067–2080. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1601561>
- Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G et al (2006) A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCDM-1 VWD). *J Thromb Haemostasis* 4:766–773
- Janbain M, Enjolras N, Bordet JC et al (2020) Hemostatic effect of tranexamic acid combined with factor VIII concentrate in prophylactic setting in severe hemophilia A: A preclinical study. *J Thromb Hemost* 18:584–592. <https://doi.org/10.1111/jth.14694>
- Di Minno M, Dolce A, Mariani G et al (2013) Bleeding symptoms at disease presentation and prediction of ensuing bleeding in inherited FVII deficiency. *Thromb Haemost* 109:1051–1059
- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M et al (2012) Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 10:615–621
- Duckers C, Simioni P, Spiezia L et al (2010) Residual platelet factor V ensures thrombin generation in patients with severe congenital factor V deficiency and mild bleeding symptoms. *Blood* 115:879–886
- Kleber C, Sablotzki A, Casu C et al (2022) The impact of acquired coagulation factor XIII deficiency in traumatic bleeding and wound healing. *Crit Care* 26:69. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03940-2>
- Nurden AT (2006) Glanzmann Thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 1:10. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-10>
- López JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V et al (1998) Bernard-Soulier Syndrome. *Blood* 91:4397–4418
- Andreescu M, Andreescu B (2024) A Review About the assessment of the bleeding and thrombosis risk for patients with myeloproliferative neoplasms scheduled for surgery. *Cureus* 16:e56008. <https://doi.org/10.7759/cureus.56008>
- Archibald WJ, Kouides PA, Refaai MA et al (2023) Acquired bleeding disorders secondary to immune checkpoint inhibitors: A case report and systematic literature review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 34:427–443. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001244>
- Tiede A, Waher S (2021) The rising incidence of acquired haemophilia A in Germany. *Haemophilia* 27:e466–e468. <https://doi.org/10.1111/hae.14149>
- Tiede A, Zieger B, Lisman T (2022) Acquired bleeding disorders. *Haemophilia* 28(4):68–76. <https://doi.org/10.1111/hae.14548>
- Knoebel P, Marco P, Baudo F et al (2012) Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 10:622–631. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x>
- Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F et al (2017) Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 92:695–705. <https://doi.org/10.1002/ajh.24777>
- Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A (2012) Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 120:39–46. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408930>
- Frere C, Mazzaffi M, Maier CL et al (2024) Acquired von Willebrand syndrome during extracorporeal membrane oxygenation support: A comprehensive review of current evidence: Communication from the ISTH SSC on perioperative and critical care thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost* 22:2608–2628. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2024.06.007>
- Cavayas YA, Del Sorbo L, Munshi L et al (2021) Intracranial hemorrhage on extracorporeal membrane oxygenation: An international survey. *Perfusion* 36:161–170. <https://doi.org/10.1177/0267659120932705>
- Straub A (2019) Erworbene Gerinnungsstörungen unter ECMO und LVAD Therapie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 54:402–412. <https://doi.org/10.1055/a-0736-7202>
- Wang S, Griffith BP, Wu ZJ (2021) Device-induced hemostatic disorders in mechanically assisted circulation. *Clin Appl Thromb Hemost* 27:1–14. <https://doi.org/10.1177/1076029620982374>
- Krueger K, Schmutz A, Zieger B (2017) Venovenous extracorporeal membrane oxygenation with prophylactic subcutaneous anticoagulation only: An observational study in more than 60 Patients. *Artif Organs* 41:186–192. <https://doi.org/10.1111/aor.12737>
- Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G et al (2017) The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 117(1):139–148. <https://doi.org/10.1160/TH16-06-0450>
- Cerini F, Gonzalez JM, Torres F et al (2015) Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology* 62:575–583. <https://doi.org/10.1002/hep.27783>
- Lisman T, Porte RJ (2017) Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Res Pract Thromb Haemost* 1:150–161. <https://doi.org/10.1002/rth2.12028>
- De Pietri L, Bianchini M, Monaldi R et al (2016) Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 63:566–573. <https://doi.org/10.1002/hep.28148>
- Kumar M, Venishetty S, Jindal A et al (2024) Tranexamic acid in upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: A randomized controlled trial. *Hepatology* 80:376–388. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000817>
- Brohi K, Singh J, Heron M et al (2003) Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 54:1127–1130. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000069184.82147.06>
- Rourke C, Curry N, Khan S et al (2012) Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* 10:1342–1351. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x>
- Rossaint R, Ashfari A, Bouillon B et al (2023) The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Sixth edition. *Crit Care* 27:80. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04327-7>
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2022) S2K Leitlinie Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie, AWMF Registriernummer 015/63, Version 2.2. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-063\\_S2k\\_Peripartale\\_Blutungen\\_Diagnostik\\_Therapie\\_PPH\\_2022-09\\_2.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-063_S2k_Peripartale_Blutungen_Diagnostik_Therapie_PPH_2022-09_2.pdf). Zugegriffen: 9. Jan. 2025
- Douketis JD, Spyropoulos AC (2024) Perioperative Management of patients taking direct oral anticoagulants. A Review. *JAMA* 332:825–834. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.12708>
- von der Forst Morath Schwald MBM, Morath B, Schwald M et al (2022) Grundlagen des perioperativen Umgangs mit direkten oralen Antikoagulanzen. *Anesthesiologie* 71:565–576. <https://doi.org/10.1007/s00101-022-01142-7>
- van der Horst SFB, Martens E, den Exter P et al (2023) Idarucizumab for dabigatran reversal: A systematic review and meta-analysis of indications and outcomes. *Thromb Res* 228:21–32. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.05.020>
- Galli M, Laborante R, Ortega-Paz L et al (2023) Factor XI Inhibitors in Early Clinical Trials: A Meta-analysis. *Thromb Haemost* 123:576–584. <https://doi.org/10.1055/a-2043-0346>
- Schmitt FCF, Schöchl H, Brün K et al (2024) Update der Point-of-care-basierten Gerinnungstherapie. *Anesthesiologie* 73:110–123. <https://doi.org/10.1007/s00101-023-01368-z>
- Tsan SEH, Viknaswaran NL, Cheong CC et al (2023) Prophylactic intravenous tranexamic acid and thromboembolism in non-cardiac surgery: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia* 78:1153–1161. <https://doi.org/10.1111/anae.16058>
- Kietaibi S, Ahmed A, Afshari A et al (2023) Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol* 40:226–304. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001803>

40. Kietaiabl A, Kietaiabl S (2019) New hemostatic agents: Perioperative anesthetic considerations. *Curr Pharm Des* 25:2158–2164. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190708183127>
41. Taeuber IW, Weibel S, Herrmann E et al (2021) Association of intravenous tranexamic acid with thromboembolic events and mortality: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Surg* 156:e210884. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0884>
42. Erdoes G, Faraoni D, Koster A et al (2023) Perioperative considerations in management of the severely bleeding coagulopathic patient. *Anesthesiology* 138:535–560. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004520>
43. Visweshwar N, Jaglal M, Patel A et al (2021) Should we integrate viscoelastic assays with standard coagulation screening? *J Clin Pathol* 74:141–143. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-207099>
44. Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN et al (2016) Point-of-care hemostatic testing in cardiac surgery. *Circulation* 134:1152–1162
45. Weber CF, Görlinger K, Meininger D et al (2012) Point-of-care testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012(117):531–547. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318264c644>
46. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB et al (2016) Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy: A pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Ann Surg* 2016(263):1051–1059
47. Pommer P, Oberladstätter D, Schlimp CJ et al (2016) Multiplate platelet function testing upon emergency room admission fails to provide useful information in major trauma patients not on platelet inhibitors. *J Clin Med* 2022(11):2578
48. Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ (2016) Perioperative management of the bleeding patient. *Br J Anaesth* 117(S3):iii18–iii30. <https://doi.org/10.1093/bja/aew358>

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.



## Diagnostik und Management perioperativer Blutungsstörungen



Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf [www.springermedizin.de/kurse-die-anaesthesiologie](http://www.springermedizin.de/kurse-die-anaesthesiologie)

### ? Was ist hinsichtlich des angeborenen Von-Willebrand-Syndrom (vWS) zu beachten?

- Es handelt sich um eine sehr seltene hereditäre Hämostasestörung.
- Es wird, wie die Hämophilie A und B, rezessiv X-chromosomal vererbt.
- Es beruht typischerweise auf einem kompletten Verlust des Von-Willebrand-Faktors.
- Es kann sich mit milder Blutungsneigung, aber auch schwersten Blutungen präsentieren.
- Durch die Gabe von Tranexamsäure kann es suffizient therapiert werden.

### ? Welches Medikament zählt zu der Substanzgruppe der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK)?

- Phenprocoumon
- Edoxaban
- Idarucizumab
- Andexanet alfa
- Acetylsalicylsäure

### ? Welche der folgenden angeborenen Hämostasestörungen tritt am häufigsten auf?

- Hämophilie A
- Hämophilie B
- Bernard-Soulier-Syndrom
- Glanzmann-Thrombasthenie
- Isolierter Faktor-VII-Mangel

### ? Welcher der folgenden Einflussfaktoren auf die Hämostase kann mithilfe der viskoelastischen Verfahren beurteilt werden?

- Kalzium
- Körpertemperatur
- Fibrinpolymerisation
- Blut-pH-Wert
- Hämoglobinkonzentration

### ? Sie betreuen als diensthabender Anästhesist/als diensthabende Anästhesistin einen Patienten mit deutlicher Blutungsneigung während einer Notfalloperation. In einer Point-of-care (POC)-Analyse mittels Rotations-thrombelastometrie werden auffällige Werte der extrinsischen Gerinnungskaskade („EXTEM“) und des Fibrinpolymerisationstests („FIBTEM“) aufgezeigt. Was sollten Sie in dieser Situation – gemäß dem im Beitrag vorgestellten Algorithmus – zunächst substituieren?

- Fibrinogen
- Prothrombinkomplekonzentrat
- Gefrorenes Frischplasma
- Faktor VIII
- Faktor XIII

### ? Was ist hinsichtlich der angeborenen Hämophilie zu beachten?

- Frauen sind von einer angeborenen Hämophilie aufgrund des Vererbungsmechanismus nicht betroffen.

- Bei der Hämophilie A handelt es sich um einen angeborenen Defekt im Gerinnungsfaktor IX.
- Hämophilie A und B gehen bei der schweren Verlaufsform ohne Therapie mit einer spontanen Blutungsneigung einher.
- Eine prophylaktische Behandlung mit Gerinnungsfaktoren wird bei der schweren Hämophilie nicht empfohlen.
- Tranexamsäure spielt keine Rolle in der Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie.

### ? Was ist hinsichtlich der Behandlung mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) zu beachten?

- Die therapeutische Antikoagulation mit DOAK steht nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko in Verbindung.
- Bei Überdosierung von Xa-Inhibitoren ist Idarucizumab als Antidot geeignet.
- Die Wirkungsweise von Dabigatran beruht auf einer reversiblen Inhibition des Gerinnungsfaktor Xa.
- Es wird empfohlen, DOAK in Abhängigkeit von der Nierenfunktion 2 bis 4 Tage vor elektiven Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko zu pausieren.
- Spiegelbestimmungen der DOAK bzw. von Anti-IIa/Anti-Xa sind im Akutereignis typischerweise nicht zielführend.

## Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit 3 Punkten (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

**Anerkennung in Österreich und der Schweiz:** Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von

deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013). Die Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation vergibt 1 Credit für die zertifizierte Fortbildung in „Die Anaesthesiologie“.

### Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme) möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

**? Was ist *keine* mögliche Ursache für ein erworbenes Von-Willebrand-Syndrom?**

- ☐ Hochgradige Aortenklappenstenose
- ☐ Extrakorporale Membranoxygenierung
- ☐ Chronisch venöse Insuffizienz
- ☐ Ventrikuläre Assist-Systeme
- ☐ Myeloproliferative Erkrankungen

**? Was ist für die erworbene Hämophilie A *nicht* typisch?**

- ☐ Die Ursache ist ein neutralisierender Antikörper gegen Faktor VIII.
- ☐ Kennzeichnend ist eine Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) bei normaler Prothrombinzeit (PT) beim blutenden Patienten.
- ☐ Desmopressin ist bei Vorliegen von Blutungen das Therapeutikum der Wahl.
- ☐ Es finden sich häufig autoimmune oder hämatologische Begleiterkrankungen.
- ☐ Kutane oder muskuläre Einblutungen stellen typische Symptome dar.

**? Was ist bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz zu beachten?**

- ☐ Sie weisen häufig eine reaktive Thrombozytose auf.
- ☐ Sie weisen ein stark erhöhtes Risiko für (portal)venöse Thrombosen auf.
- ☐ Sie fallen häufig mit prolongierten Spontanblutungen auf.
- ☐ Sie profitieren therapeutisch von der primären Gabe von gerinnungsaktivem Frischplasma.
- ☐ Sie weisen typischerweise eine erniedrigte Konzentration des Von-Willebrand-Faktors (vWF) auf.

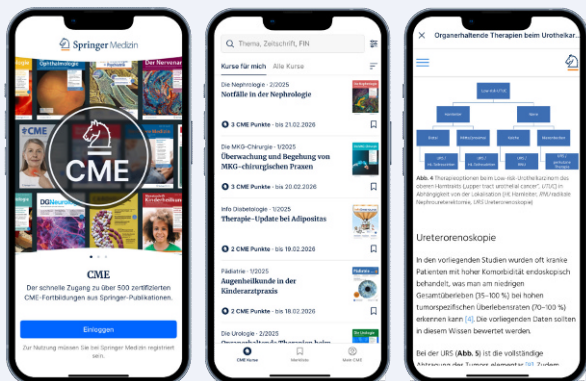


## So geht CME heute!

### Die Springer Medizin CME-App ist da!

CME-Punkte sammeln leicht gemacht – Fortbildung, wann und wo Sie wollen

- » Schneller Zugang zu über 500 zertifizierten Fortbildungen
- » Einfaches Vormerken, Teilnehmen und CME-Punkte-Sammeln
- » Mit Ihrem Zeitschriften-Abonnement oder e.Med



← Hier geht's zur App

[SpringerMedizin.de/CME-App](https://www.springermedizin.de/CME-App)