

Die gelben Hefte

GerinnungsForum

Sonderthema

Ab jetzt: CME-Punkte im Netz

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Das Ärzte-Team von MEDI DIDAC weiß aus jahrzehntelanger Klinikerfahrung, wie komplex die Thematik Gerinnung und Fibrinolyse ist. Der Redaktion und den Experten der Schriftleitung war und ist es ein Bedürfnis, hier einen Beitrag zur Fort- und Weiterbildung (Continuing Medical Education = CME) zu leisten. Im Ärzte-magazin „Gerinnungsforum“ nähern wir uns den Gerinnungs-Problemen über Kasuistiken, die sich aus klinischen Situationen ergeben. Zu jedem Fall gibt es die entsprechenden Hintergrundinformationen. Dankenswerter Weise wird dieses Projekt von ZLB Behring unterstützt – Ihrem Fortbildungspartner bei dieser Thematik.

Schnell CME-Punkte

Das neue GKV-Modernisierungsgesetz (GMG) mit Dokumentationspflicht von

Inhalt

Sonderthema

Ab jetzt: CME-Punkte im Netz 1

Der aktuelle Fall

Leberzirrhose mit
dramatischen Folgen 2–4

Zum aktuellen Fall

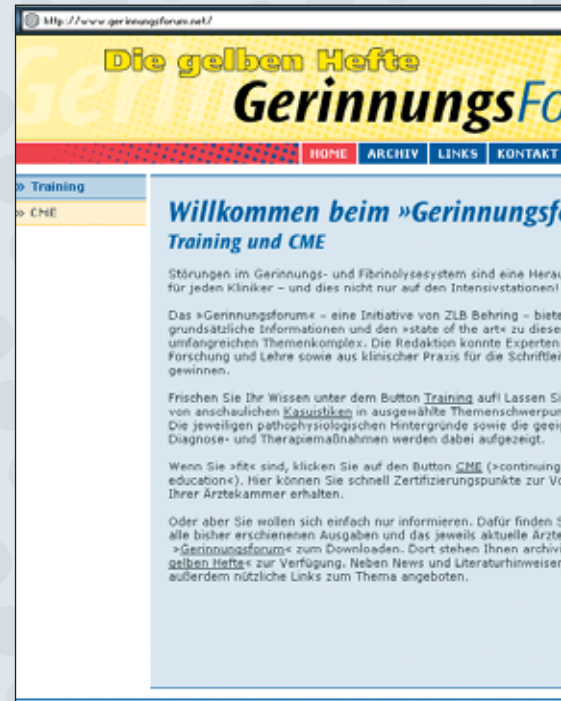
„Gestörtes Verhältnis“:
Leberfunktion, Gerinnung
und Fibrinolyse..... 4–6

Expertenforum

Gerinnungsaktive Therapie
bei gestörter Leberfunktion 6–8

CME-Punkten hat alle Beteiligten am Projekt veranlasst, jetzt einen Schritt weiter zu gehen: Beantworten Sie im Netz Fragen zu ausgewählten Themen. Stocken Sie schnell und ohne Zusatzkosten Ihr CME-Punktekonto auf – zukünftig auch in regelmäßigen Abständen. Was die Punktezahl betrifft: Hier ist eine bundesweite Harmonisierung zwischen den Landesärztekammern im Sinne der Internet-User im Gange ... Zum Online-Start bieten wir Ihnen einen besonderen Service: Immer, wenn Sie Zeit und Lust haben, können Sie Punkte zu folgenden acht Themen erwerben:

- Persistierende postoperative Blutung
- Disseminierte intravasale Gerinnung unterschiedlicher Genese
- Septischer Schock nach Immunsuppression
- Intraoperative Blutung mit Massivtransfusion
- Lungenembolie nach Fahrradunfall
- Heparininduzierte Thrombozytopenie
- Fruchtwasserembolie mit tragischem Ausgang
- Epidurales Hämatom bei erworbener Thrombozytopathie



Kooperation mit
Bayerischer Landesärztekammer

Für dieses CME-Projekt besteht ein Kooperationsvertrag zwischen MEDI DIDAC und der Bayerischen Landesärztekammer. Ihre erworbenen Punkte können Sie aber bei Ihrer zuständigen Kammer einreichen.

Gehen Sie unter www.cme-terminal.de oder www.gerinnungsforum.net ins Netz. Lassen Sie sich von der Didaktik und der übersichtlichen Gestaltung überzeugen. Sie können sich parallel jederzeit die entsprechenden Printausgaben downloaden. Besuchen Sie uns einfach ...

Alle Beteiligten wünschen viel Erfolg beim Punkteerwerb!

Dr. med. Peter Kohler
Facharzt für Anästhesiologie

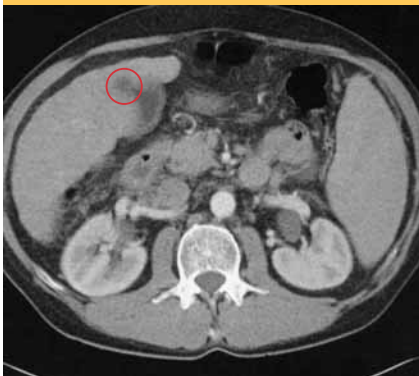
Leberzirrhose mit dramatischen Folgen

Ein 51-jähriger Mann mit einer Leberzirrhose Child C auf dem Boden einer Hepatitis C und einem chronischen Alkoholabusus wurde Ende September 2003 stationär aufgenommen. Vorgesehen war die Abklärung einer hepatischen Raumforderung im Rahmen der Vorbereitungen auf eine Lebertransplantation.

Kritische Ausgangssituation

Anamnestisch hatten im Jahr 2001 bereits wiederholte Ösophagusvarizenblutungen stattgefunden. Eine Sklerosierung der Varizen wurde 2001 durchgeführt. Eine Pfortaderthrombose war ebenfalls bekannt.

ABB. 1: VERDÄCHTIGES CT



Im Rahmen der Evaluation für eine Lebertransplantation fiel eine intrahepatische Raumforderung auf. Differenzialdiagnostisch wurde an ein hepatozelluläres Karzinom oder an einen dysplastischen Regenerationsknoten gedacht (Abb. 1). Das Labor bei Aufnahme:

› Quick	52 %
› aPTT	42 s
› Hämoglobin	9,3 g/dl
› Thrombozyten	64.000/µl

CT-gesteuerte Leberpunktion

Am 30.9.2003 erfolgte die CT-gesteuerte Leberpunktion. Am Abend des folgenden Tages wurde der Patient hypoton und kaltschweißig. Der Bauchumfang nahm rasch zu. Aus einer Parazentese wurde Blut gefördert. Es erfolgte die umgehende Verlegung auf die Intensivstation.

Verlegung auf die Intensivstation

Bei Aufnahme auf die Intensivstation zeigte die Laboruntersuchung um 00.20 Uhr folgende Parameter:

› Hämoglobin	6,9 g/dl
› Thrombozyten	84.000/µl

Es erfolgte die Substitution mit

› 6 Erythrozytenkonzentrat (EK),
› 4.000 Einheiten PPSB,
› 4 FFP sowie
› 2.000 Einheiten Antithrombin.

Bei weiter zunehmendem Bauchumfang wurde eine Stunde später nochmals eine Blutabnahme durchgeführt mit folgenden Werten:

› Quick	42 %
› aPTT	72 s
› Fibrinogen	76 mg/dl
› Antithrombin	43 %
› Hämoglobin	3,3 g/dl
› Thrombozyten	43.000/µl
› Kreatinin	3,9 mg/dl
› GPT	35 U/l

Bestandsaufnahme und Entscheidung

Laborchemisch fand sich die typische Konstellation für eine **Massiv-**

blutung, charakterisiert durch eine ausgeprägte Anämie, eine Verlängerung der aPTT, ein erniedrigtes Fibrinogen und Antithrombin. Klinisch befand sich der Patient in einem Volumenmangelschock, gekennzeichnet u. a. durch einen steigenden Katecholaminbedarf. Nach Substitution von 2.000 ml NaCl und 1.000 ml HES wurde der Entschluss zu einer **Notfalloperation** gefasst.

Intraoperativer Befund

Intraoperativ wurde eine massive Blutung aus der Leber gefunden. Es erfolgte der Versuch einer Argon-Laserung. Die massiven intraoperativ persistierenden Blutverluste wurden durch die weitere Gabe von

- › 6 Erythrozytenkonzentrate (EK),
- › 2 Thrombozytenkonzentrate (TK),
- › 4 FFP sowie
- › 6.800 Einheiten PPSB und
- › 1.500 Einheiten Antithrombin III substituiert.

Inzwischen war eine **systemische Blutungsneigung** mit diffusen Blutungen aus dem Nasen-Rachenraum, aus den Bauchdrainagen und auch aus venösen Zugängen zu beobachten.

Laborbefunde

Das Labor war jetzt charakterisiert durch

- › eine ausgeprägte Verlängerung der aPTT auf 135 s,
- › eine Erniedrigung des Quickwerts auf 40 %,
- › eine Hypofibrinogenämie von 104 mg/dl,
- › ein massiv erhöhtes D-Dimer von > 40 µg/ml sowie
- › ein Antithrombin von 50 %.

Diese Konstellation war mit einer **Hyperfibrinolysekomponente** vereinbar.

Trotz aller Therapie...

Bei persistierender Blutung wurde weiter mit Gerinnungsfaktoren substituiert. Die Thrombozyten fielen auf 11.000/ μ l ab, auch der Hb war wieder auf 4,2 g/dl abgesunken. Zu diesem Zeitpunkt betrug der

Quick 18 %, die aPTT war > 180s, das Fibrinogen 46 mg/dl und das Antithrombin III 41 %.

Erneute Laparotomie

Eine erneute Laparotomie zeigte blutende GefäÙe im Bereich der Leber, die umstochen wurden. Wegen eines bestehenden Hämatorax wurde eine Thoraxdrainage gelegt. Nach dieser Intervention erfolgte eine weitere intensive Substitution mit Gerinnungsfaktoren (10 FFP, 4.500 Einheiten PPSB, 3.000 Einheiten Antithrombin, 3g Fibrinogen sowie 240 KIE Faktor VIIa).

Blutung steht!

Unter diesen Maßnahmen kam es schließlich zu einem Sistieren der Blutung und zu einer Stabilisierung der Gerinnungsparameter. Am 3.10.2003 um 3.00 zeigte das Labor folgende Befunde:

› Hämoglobin	9,4 g/dl
› Thrombozyten	129.000/ μ l
› Quick	50 %
› aPTT	50 s
› Fibrinogen	150 mg/dl
› Antithrombin	75 %
› D-Dimer	19,3 μ g/ml

Weiterer Verlauf

Der weitere Verlauf des Patienten war gekennzeichnet durch eine

zunächst eintretende Stabilisierung der Kreislaufparameter. Die plasmatische Gerinnungssituation blieb stabil. Allerdings kam es zu einer ausgeprägten Thrombozytopenie.

Laborbefunde am 6.10.2003:

› Hämoglobin	9,1 g/dl
› Thrombozyten	33.000/ μ l
› Quick	54 %
› aPTT	48 s
› Fibrinogen	205 mg/dl
› Antithrombin	65 %

Komplikation Sepsis

Ursache für diesen Thrombozytenabfall war eine sich entwickelnde Sepsis – am ehesten auf dem Boden einer Bronchopneumonie, die durch eine zunehmende Verschlechterung der respiratorischen Situation gekennzeichnet war. Bronchoskopisch wurde eitriges Sekret abgesaugt, mikrobiologisch konnten *Candida albicans* nachgewiesen werden.

Die antibiotische Therapie – bestehend aus Meropenem und Ciprofloxacin – wurde daraufhin um Caspofungin erweitert. Unter anderem wies der steigende Katecholaminbedarf auf einen septischen Schock hin. Die Befunde mittels Rechtsherzkatheter zeigten einen erniedrigten peripheren Widerstand bei erhöhtem Herzzeitvolumen.

Septische Verbrauchskoagulopathie

Die Gerinnungsparameter entwickelten sich im Sinne einer sepsisbedingten Verbrauchskoagulopathie. Laborbefunde am 9.10.2003:

› Hämoglobin	9,0 g/dl
› Thrombozyten	30.000/ μ l

› Quick	32 %
› aPTT	57 s
› Fibrinogen	72 mg/dl
› Antithrombin	35 %

Die nächsten Tage waren von einer zunehmenden Verschlechterung der Hämodynamik gekennzeichnet.

Der Patient verstarb am 14.10.2003 im septischen Herz-Kreislauf-Ver-sagen.

Kritische Analyse

Insgesamt war der klinische Verlauf dieses Patienten durch eine initial katastrophale Blutungskomplikation bei eingeschränkter Gerinnung durch die Leberzirrhose gekennzeichnet (siehe: Zum aktuellen Fall). Die Massivblutung – möglicherweise unterstützt durch eine erworbene Thrombozytenfunktionsstörung – mündete in eine diffuse Blutungsneigung, die durch eine reaktive Hyperfibrinolyse gekennzeichnet war.

Nach Überstehen der Blutungskomplikation trat eine Sepsis auf, an welcher der Patient verstarb.

Fazit im Hinblick auf DRG-System

Im Vordergrund steht selbstverständlich der menschliche Aspekt bei diesem tragischen Verlauf – trotz Ausschöpfung aller zur Verfügung stehenden therapeutischen Bemühungen. Die Grunderkrankung mit ihren Auswirkungen auf die Hämostase muss hier als schicksalshafte Voraussetzung gesehen werden.

Doch sollten in den Zeiten der Maßgaben durch das DRG-System abschließend auch sozioökonomische Aspekte betrachtet werden: Die **erfolgreichen Bemühungen**, das

initiale Gerinnungsproblem zu beheben, führten insgesamt zu einem notwendigen, hohen Verbrauch an Ressourcen. Kumulativ wurden bei dem Patienten Blutprodukte und Gerinnungsfaktoren im Wert von ca. 60.000 € eingesetzt, der Gesamtaufwand für diesen Patienten lag bei ca. 100.000 €:

- › Erythrozytenkonzentrate 48
- › Thrombozytenkonzentrate 16
- › FFP 89

- › PPSB 63.400 E
- › Antithrombin 28.500 E
- › Fibrinogen 8 g
- › HA 20 % 11

Dieser Aufwand führt für die behandelnde Klinik zu einem Erlös in Höhe von **28.776,70 €** unter DRG-Gesichtspunkten (DRG-A11B: Langzeitbeatmung >263 und <480 Stunden, Alter <4 Jahre oder äußerst schwere Komplikationen/Komorbidität, Relativ-

gewicht 9,923, angenommener Basisfallwert von 2.900,00 €).

Dieser Fall zeigt: Patienten mit solchen katastrophalen Gerinnungsproblemen sind im DRG-System nicht ausreichend gut repräsentiert. Nachbesserungen des DRG-Systems für solche aufwändigen Behandlungen mit gerinnungsaktiven Substanzen sind daher dringend notwendig.

Prof. Dr. med. H. Ostermann, München

Zum aktuellen Fall

„Gestörtes Verhältnis“: Leberfunktion, Gerinnung und Fibrinolyse

Der Begriff ist alt, aber nach wie vor treffend: Die Leber ist ein „Zentral-labor“. Es ist zuständig für den Kohlenhydrat- und Stickstoffmetabolismus, den Lipidstoffwechsel, den Gallensäuremetabolismus sowie für die Entgiftung, Inaktivierung und Ausscheidung körpereigener wie körperfremder Stoffe. Im Folgenden beschränken wir uns auf eine weitere Funktion – die der Proteinsynthese. Störungen dieser Leberfunktion machen den tragischen Tod des Patienten in der Kasuistik verständlich. Aber die Kenntnis über die Rolle der Leber im Hinblick auf die Hämostase lässt auch die therapeutischen Möglichkeiten verstehen.

Die Leber als Ort der Proteinsynthese

Die Leber ist **einzige** Bildungsstätte für folgende Proteine:

- › Serumcholinesterase
- › Plasmaproteine wie Albumin (Immunglobuline werden in

- Plasmazellen, den B-Lymphozyten produziert)
- › Gerinnungsfaktoren

Bei akuten und chronischen Leberfunktionsstörungen sind diese Syntheseleistungen – abhängig vom Grad der Störung – entsprechend stark eingeschränkt. Der Patient in der Kasuistik litt aufgrund zweier Ursachen am Endstadium einer chronischen Leberschädigung, der Zirrhose. Die Tabelle 1 fasst die Ursachen einer Leberzirrhose exemplarisch zusammen.

Die typischen Komplikationen der Zirrhose sind Gerinnungsstörungen, portale Hypertension und hepatische Enzephalopathie.

Albuminmangel

Die Plasmaproteine werden in der Leberzelle synthetisiert. Bei Leberzellschäden (Leberdystrophie, Fettleber, Leberzirrhose) ist

klinisch besonders die Verminderung der Albumine relevant. Der dadurch verminderte onkotische Druck trägt zu peripheren Ödemen bei und führt bei gleichzeitig bestehendem Pfortaderhochdruck zum Aszites.

Gerinnungsfaktoren

Folgende Faktoren werden in der gesunden Leber – **teilweise Vitamin K-abhängig** – gebildet und in die Blutbahn abgegeben.

Plasmatisches Gerinnungssystem:

- › Faktor II (Vitamin K-abhängig)
- › Faktor V
- › Faktor VII (Vitamin K-abhängig)
- › Faktor VIII
- › Faktor IX (Vitamin K-abhängig)
- › Faktor X (Vitamin K-abhängig)
- › Fibrinogen
- › Faktor XIII

Fibrinolytisches System:

- › Plasminogen
- › α 2-Antiplasmin (Inhibitor des Plasmins)

Inhibition der Gerinnung:

- › Antithrombin III
- › Protein C (Vitamin K-abhängig)
- › Protein S (Vitamin K-abhängig)

Bei ausgedehntem Leberparenchymschaden oder bei Verschlussikterus (reduzierte Vitamin K-Resorption wegen Gallenmangels) führt eine erniedrigte Verfügbarkeit von Vitamin K durch verminderte Carboxylierung zum **funktionellen Mangel der Faktoren II, VII, IX und X sowie Protein C und S des plasmatischen Gerinnungssystems**. Wegen der kurzen Halbwertszeit fällt die Aktivität und Konzentration von Faktor VII am schnellsten ab. Folge des Mangels der prokoagulatorischen Faktoren ist die erhöhte **Blutungsneigung**.

Plasminogen und α 2-Antiplasmin

Bei chronischem Leberversagen wird die Synthese von α 2-Antiplasmin gestört. Damit kann gebildetes Plasmin weniger effektiv inhibiert werden, es kommt zu einem Überwiegen der Fibrinolyse.

Protein C und S

Eine verringerte Synthese dieser Vitamin K-abhängigen Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung haben folgende Auswirkungen:

- › Bei fehlendem **aktiviertem Protein C** (aPC) entfällt die Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa. So ist die **Thromboseneigung** gesteigert.

- › Unter physiologischen Bedingungen beschleunigt **Protein S** im Sinne eines Kofaktors durch Komplexbildung die Wirkungen von aPC. Dies entfällt ebenfalls bei einem Mangel.

Somit wird allein durch den **Mangel an Vitamin K-abhängigen Faktoren** das Gleichgewicht zwischen **prokoagulatorischem, fibrinolytischem und inhibitorischem** Potenzial gestört. Doch damit nicht genug:

Antithrombin III

Da auch Antithrombin III (AT III) vorzugsweise in den Hepatozyten synthetisiert wird, fallen bei Leberfunktionsstörung dessen Konzentration und Aktivität ebenfalls ab. Dieses Glykoprotein ist gegen alle wichtigen Serinproteasen des Gerinnungssystems gerichtet.

AT III hemmt

- › Thrombin
- › Faktor Xa
- › Faktor VIIa
- › Plasmin
- › Kallikrein
- › Faktor XIIa
- › Faktor XIa
- › Faktor IXa

Beim Mangel des pluripotenten Inhibitors der plasmatischen Gerinnung entfällt der regulierende Eingriff auf die verschiedensten Aktivierungsstufen der Gerinnungskaskade. **Normalerweise** ist das **Molekularverhältnis** zwischen AT III und der Summe der Gerinnungsfaktoren **ausgewogen**. Bereits geringfügige Unterschreitungen des Normalbereiches (18 bis 30 mg/dl im Plasma) können die Entstehung **thromboembolischer Komplikationen** fördern, wie wir von Patienten mit angeborenem Antithrombin-Mangel wissen.

Funktionelle Störungen

Neben den beschriebenen Mangelzuständen werden bei Lebererkrankungen einige Faktoren auch funktionell gestört, was **Blutungskomplikationen** begünstigt. So wird sowohl eine „**Dysprothrombinämie**“ als auch eine „**Dysfibrinogenämie**“ beschrieben. Biochemisch veränderte Fibrinogenmoleküle haben eine gestörte Polymerisation der α -Ketten des Fibrins zur Folge. Dies wird bei einem gleichzeitigen Faktor XIII-Mangel verstärkt.

Thrombozytopenie und -pathie

Bei portaler Hypertension – einer typischen Komplikation der chronischen Leberschädigung – findet sich häufig eine Splenomegalie. Folge ist eine vermehrte Sequestrierung und Verteilungsstörung der Thrombozyten.

Bei Leberschädigung (Alkohol, Medikamente) können direkt die Thrombozytenfunktion und -bildung im Knochenmark beeinträchtigt sein. Thrombopoietin stimuliert die Thrombozytenbildung aus Megakaryozyten im Knochenmark. Bei Leberfunktionsstörungen ist dieser Wachstumsfaktor vermindert.

TABELLE 1: URSACHEN DER LEBERZIRRHOSE

Toxische Schädigung (Alkohol, Medikamente, Chemikalien)
Infektionen (z. B. Hepatitis B und C, Schistosomiasis, Toxoplasmose)
Autoimmunerkrankungen (z. B. primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis)
Irreversible cholestatische Erkrankungen wie PBC (primär biliäre Zirrhose)
Metabolische Erkrankungen (z. B. Morbus Wilson)
Venöse Abflussstörungen (z. B. Rechtsherzinsuffizienz, Budd-Chiari-Syndrom)
Idiopathische Zirrhose

modifiziert nach Lorenz (2002)

Diagnostik

Die beschriebenen Gerinnungsstörungen lassen sich durch Globalteste relativ einfach nachweisen. Typisch sind folgende Befunde:

- › erniedrigter Quickwert (alle Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren gehen hier ein)
- › erniedrigtes Fibrinogen
- › erniedrigte Thrombozytenzahl
- › verlängerte aPTT
- › meist Erhöhung der D-Dimere

Bei der Bestimmung von Einzelfaktoren ist die **Aktivität des Faktors VII** insofern von Bedeutung, da sie wegen der geringen Halbwertszeit am schnellsten abfällt. Aber auch der Mangel von AT III, Protein C und Faktor V kann nachgewiesen werden. Welche Untersuchung im Vordergrund steht, hängt von der vermuteten klinischen Situation und dem Schweregrad der Erkrankung ab. Bei der Gerinnungsdiagnostik muss jeweils die Frage gestellt werden, ob

eine Synthesestörung oder eine Verbrauchssituation (chronische Verbrauchsreaktion, „low-grade DIC“) vorherrscht.

Als Notfalldiagnostik sollten folgende Parameter bestimmt werden:

- › Quickwert
- › aPTT
- › AT III-Aktivität (Einschätzung der inhibitorischen Kapazität)
- › Thrombozytenzahl

Für eine Differenzialdiagnose (Synthesestörung oder beginnende Verbrauchskoagulopathie) ist die Bestimmung von Fibrinogen, Faktor II, Faktor V und Faktor X sinnvoll.

Klinische Manifestation der Gerinnungsstörungen

Laborchemisch nachgewiesene Gerinnungsstörungen als Folge von Lebererkrankungen sind nicht zwangsläufig mit klinisch manifesten Blutungen

verbunden. Spontane Blutungen sind – was ihre klinische Bedeutung betrifft – in ihrem Verlauf eher milde Formen.

Anders ist dies bei gleichzeitig bestehender portaler Hypertension. In Kombination mit den oben genannten Gerinnungsstörungen sind hier Blutungen wie bei rupturierten Oesophagusvarizen, bei Magen-Duodenal-Ulzera oder bei chirurgischen Eingriffen meist **lebensbedrohlich**. Ebenso zeigt die Erfahrung, dass dies auch bei Blutungen im Endstadium einer Zirrhose zutrifft.

Der Schweregrad einer Leberzirrhose kann mit Hilfe einer Punkteskala (**Child-Pugh Klassifikation**, Tabelle 2) abgeschätzt werden. Die Tabelle macht deutlich, wie schwer der Patient in der Kasuistik erkrankt war: Child C auf dem Boden einer Leberzirrhose durch Hepatitis C und chronischer Alkoholkrankheit.

In solchen Fällen sind die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen (siehe Expertenforum) eben leider durch eine solche verzweifelte Ausgangssituation oft erfolglos.

pk

Quellen:

[1] Lorenz R: Gerinnungsstörungen bei schweren Lebererkrankungen. Die Gelben Hefte 42: 91-101 (2002)

[2] Hiller E, Riess H: Hämorrhagische Diathese und Thrombose – Grundlagen, Klinik, Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (2002)

TABELLE 2: CHILD-PUGH KLASSIFIKATION DER LEBERZIRRHOSE

Befund	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2 – 3	> 3
Albumin (g/dl)	> 3,5	3 – 3,5	< 3
Aszites	nicht	leicht, therapierbar	schwer, therapierefraktär
Enzephalopathie	fehlend	leicht	schwer
Quick-Wert (%)	> 70	40 – 70	< 40
Interpretation:	bis 7 Punkte: Child A / 8-10 Punkte: Child B / >11 Punkte: Child C		

mod. nach Pugh, R N H, et al., Brit J Surg, Vol. 60 Nr 8, pp 646-648 (1973)

Expertenforum

Gerinnungsaktive Therapie bei gestörter Leberfunktion

Eine kausale Therapie ist bei den beschriebenen hepatogenen Grundkrankheiten meistens nicht möglich. Als prophylaktische Maßnahme – also nur aufgrund pathologischer Laborbefunde ohne Blutung – ist eine Substitution

von Gerinnungsfaktoren nicht angezeigt. Anders ist dies zweifelsohne bei Blutungen. Auch bei erhöhtem Blutungsrisiko, z. B. bei geplanten invasiven Eingriffen, müssen Gerinnungsfaktoren substituiert werden.

Wann gerinnungsaktive Therapie?

Wie oben dargestellt, geht trotz schwerer Leberschäden der Abfall prokoagulatorischer und inhibitorischer Gerinnungsfaktoren häufig nicht mit Blutungen einher. Somit besteht in diesen Fällen keine Indikation zur gerinnungsaktiven Therapie.

Kommt es zu Blutungen, so steht zunächst die Kausaltherapie der

Ursache im Vordergrund. Blutungen aus Oesophagusvarizen oder dem Gastrointestinaltrakt werden mit endoskopischen Verfahren – je nach Dramatik des Verlaufes – auf unterschiedliche Weise gestillt (z. B. Lintonsonde, Sklerotherapie, Ligaturen).

Eine Gerinnungstherapie ist indiziert bei erfolgloser Therapie – oder wenn die Blutung hämodynamisch wirksam ist. Letzteres ist in der klinischen Alltagssituation bei solchen Blutungskomplikationen meist gegeben.

Vor operativen oder invasiven diagnostischen Maßnahmen müssen aufgrund der erhöhten Blutungsneigung Mindestwerte der Gerinnungsparameter durch entsprechende Substitution erzielt werden (Tabelle 3). Zusätzlich zum hämostatischen Potenzial auf niedrigem Niveau kommt es bei Blutungen zum Verlust, zur Verdünnung und zum Verbrauch weiterer Faktoren. Aufgrund einer eingeschränkten Clearancefunktion der Leber für aktivierte Gerinnungsprodukte besteht außerdem eine dynamische Umsatzstörung.

Vitamin K

Bei Restsyntheseleistung der Leberzellen wird vor invasiven Maßnahmen oder bei leichten Blutungen Vitamin K verabreicht. Die Aufnahme dieses fettlöslichen Vitamins erfolgt physiologisch durch Resorption aus dem Darm. Schon wegen des gestörten Gallenflusses/Gallensäuremetabolismus bei Lebererkrankungen ist eine parenterale Zufuhr indiziert. Hierfür werden 10 bis 20 mg Vitamin K verdünnt in physiologischer Kochsalzlösung langsam intravenös appliziert.

Fresh Frozen Plasma?

Bei hepatogenen Gerinnungsstörungen

wird wegen der Komplexität häufig Frischplasma (FFP) gegeben. Der Vorteil: Hierbei werden alle Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren substituiert.

Die Indikation für FFP steht bei massiver (Notfall)Blutung und Koagulopathie, bei Verbrauchskoagulopathie sowie perioperativ bei Eingriffen mit Blutungsrisiko auch nicht in Frage. Doch muss bedacht werden: Diese Substitution von Faktoren erfolgt ungezielt. In einzelnen Fällen kann zudem die Substitution nicht ausreichend schnell erfolgen, ohne dass die Gefahr der Volumenüberladung besteht.

Doch in der Mehrzahl der Fälle ist der begleitende Volumeneffekt bei massiver Blutung eher von Vorteil. Um hier aber keine Missverständnisse aufkommen zu lassen: Die Indikation von FFP ist **nicht der Volumenersatz**.

Volumensubstitution

Für blutungsbedingte Volumenmangelzustände stehen **kristalloide** und **kolloidale** Lösungen zur Verfügung. Die Diskussion, was zu bevorzugen ist, ist eine international „never ending story“, die hier nicht thematisiert werden soll. Stärkelösungen wie Hydroxyethylstärke mit mittlerem und niedrigem Molekulargewicht und günstigem Substitutionsgrad und -muster (6 % HES 130/0.4) haben nach derzeitiger Datenlage unter den **synthetischen Kolloiden**

die **geringste** Auswirkung auf die Gerinnung [KASPER, ELLGER, NEFF].

Albumin bei Leberfunktionsstörung

Beim Regime des Volumenersatzes ist zu bedenken: Leberfunktionsstörungen sind meist mit einem **Albuminmangel** verbunden. Die Folgen sind im Beitrag „Zum aktuellen Fall“ beschrieben. Diesen Mangel gilt es zu messen und mit entsprechenden Mengen an Humanalbumin auszugleichen. Nach dem Ergebnis verschiedener europäischer Konsensus-Konferenzen muss eine Hypoalbuminämie unter 2 g/dl korrigiert werden. Humanalbumin 20 % enthält pro Liter 200 g Plasmaproteine vom Menschen mit mindestens 96 % Albumin.

Prothrombinkomplex

Neben kongenitalen Gerinnungsstörungen sind **Blutungen bei**

- › schweren Leberparenchymschäden,
- › Oesophagusvarizen sowie
- › während und nach Lebertransplantation

eine Indikation für Prothrombinkomplex (PPSB) [LORENZ, 2003]. PPSB enthält die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie Protein C und S. Führt man sich noch einmal die Mangelsituation bei Leberfunktionsstörungen vor Augen, kommen wir hier einer gezielten Substitution nahe.

TABELLE 3: MINDESTWERTE RELEVANTER GERINNUNGSPARAMETER

	Kleine Eingriffe	Große Eingriffe
Quick	30 - 50 %	60 - 80 %
Fibrinogen	1 g/l	1g/l
Aktivität Faktor XIII	50 %	50 %
Aktivität AT III	40 %	60 %
Thrombozytenzahl	50.0000/µl	100.000/µl

Mod. nach Lorenz (2002)

„Öl ins Feuer?“

Diese immer wieder auftretende Frage kann heute wie folgt beantwortet werden: Ein mögliches Herstellungsproblem, durch das **Restmengen aktivierter Gerinnungsproteine** beim Empfänger Komplikationen wie Verbrauchskoagulopathie oder Hyperfibrinolyse auslösen, kann inzwischen **nahezu ausgeschlossen** werden. Hierzu bietet auch ein Poster von HANKER-DUSEL et al. (2003) weitere Informationen. Fordern Sie diese mit der Feedback-Karte an.

Untersuchungen zeigen eine **schnelle Anhebung** des Hämostasepotenzials [STAUDINGER et al., 1999] bei diesen Risikopatienten – ohne Gefahr der Volumenüberladung. Blutungen, ernste Nebenwirkungen oder Zeichen einer Aktivierung des Hämostasesystems ließen sich in umfangreichen Untersuchungen nicht feststellen [LORENZ, 2001]. Bei disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) und heparininduzierter Thrombozytopenie (**HIT Typ II**) ist PPSB jedoch **kontraindiziert**. Eine Einheit PPSB/kg KG hebt die Aktivität der Faktoren VII und IX um 0,5 bis 1 %, die der Faktoren II und X um 1 bis 2 %. Der Quickwert steigt um etwa 1 %.

Als **Faustregel** für die Initialdosis gilt:

Initialdosis (E) = Körpergewicht (kg) x
gewünschtem Faktorenanstieg (%).

Die Applikation sollte langsam erfolgen und initial **nicht mehr als 1 ml PPSB/Minute** übersteigen [ECKART, 2003]. Vor PPSB-Gabe sollte ein **AT III-Defizit** ausgeglichen werden.

Antithrombin III

Synthesestörungen und gesteigerter Verbrauch bei akuten und chronischen

Lebererkrankungen haben einen AT III-Mangel zur Folge. Bei ausgeglichenem Verhältnis des prokoagulatorischen und inhibitorischen AT III-Potenzials ist keine Substitution erforderlich. Anders ist dies bei **Verbrauchskoagulopathie** und erhöhtem **Blutungsrisiko**. Vor der Gabe von **PPSB** muss die AT III-Aktivität auf 80 % angehoben werden, um thromboembolische Komplikationen zu vermeiden.

Fibrinogen und Faktor XIII

Nachgewiesener Mangel bei Leberparenchymschäden ist – neben DIG und Hyperfibrinolyse – die typische Indikation, Fibrinogen und Faktor XIII zu substituieren (Bei Blutung wegen Hyperfibrinolyse ist zuvor die Gabe von Aprotinin angezeigt). Therapieziele sind eine Mindestkonzentration von 1 g/l Fibrinogen sowie eine Faktor XIII-Aktivität von 60 %.

Für Faktor XIII-Konzentrat wird eine Initialdosis von 1.250 E (entspricht 15-20 E/kg KG) empfohlen. Eine Einheit pro kg KG bewirkt einen Anstieg der Plasmaaktivität um 1 bis 2 %.

Thrombozytenkonzentrate

Nur bei starker Thrombozytopenie (< 50.000/µl) und gleichzeitiger Blutung ist eine Substitution mit Thrombozytenkonzentraten (TK) erforderlich. Dies gilt auch vor invasiven Maßnahmen wie Biopsien und Punktionen. Bei Eingriffen im Bereich des Zentralnervensystems (Rückenmarks-nahe Eingriffe, Operationen im Gehirn) sollten die Thrombozyten nicht unter 80.000/µl liegen. Ein TK bewirkt etwa einen Anstieg um 30.000/µl.

Fazit und Ausblick

Blutungskomplikationen bei Leberfunktionsstörungen werden durch die Gabe von FFP therapiert. Muss eine ausreichende – und gezielte – Substitution schnell erfolgen und/oder ist der begleitende Volumeneffekt unerwünscht, so ist PPSB indiziert. Die Therapie wird mit der Substitution von AT III kombiniert. Die Substitution von Fibrinogen und Thrombozyten richtet sich nach den Laborparametern und der individuellen klinischen Situation. Über die Möglichkeit eines Bedside-Monitorings werden wir in Kürze berichten.

Ein neuer Therapieansatz ist die Substitution von rekombinant hergestelltem Faktor VIIa-Konzentrat. Hier ist das Ergebnis kontrollierter Studien hinsichtlich des klinischen Nutzens bei Synthesestörungen der Leber abzuwarten.

Prof. Dr. med. D. M. Albrecht, Dresden

Fordern Sie zu diesem Beitrag
das Literaturverzeichnis an:

E-Mail ask@medi-didac.de
Fax (0261) 9730702

Impressum

Schriftleitung:
Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht (alb)
Prof. Dr. med. Helmut Ostermann (ost)

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur:
Dr. med. Peter Kohler (pk)

Verlag:
Medi Didac GmbH, Friedrich-Wilhelm-Str. 160, 56077 Koblenz
Tel. (0261) 9730700, Fax (0261) 9730702
E-Mail ask@medi-didac.de

Redaktion: Rotraut Flörkemeier
Dr. Rita Hermann
Dr. med. M. Rode
Dr. phil. nat. K. Bonik
Dr. rer. nat. L. Rodewald

Gestaltung: Q, Wiesbaden
Druck: Görres Druckerei, Koblenz

Ein Projekt der Aventis Behring GmbH

ISSN 1619-747X

Herausgeber, Autoren und Verlag können keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben zu Medikation und den Dosierungen übernehmen. Der Leser muss sich in eigener Verantwortung, z.B. an Hand von Beipackzetteln und Herstellerunterlagen, kritisch informieren.