

## Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Globaltests der Gerinnung zielen auf den Beginn der Gerinnselbildung. Sie sind für die Kontrolle einer therapeutischen Antikoagulation gut geeignet. Anders ist dies bei massiv blutenden Patienten. Hier spielt die Festigkeit des Gerinnfels eine entscheidende Rolle. Nur durch ein festes Gerinnfel wird ein Gefäßleck dauerhaft abgedichtet. Mit Hilfe der ROTEM®-Analyse kann u. a. die Qualität des Gerinnfels diagnostiziert werden. Zudem hilft dieses schnelle „point of care-testing“ bei der Therapieentscheidung – so auch in der dargestellten Kasuistik.

Wie oft stellt sich z. B. perioperativ die Frage: Fresh Frozen Plasma oder gezielte Therapie mit Fibrinogen? Hierzu gibt es kein „Rezept“ – wie die unterschiedlichen Aspekte im Expertenforum zeigen.

Unter „Zum aktuellen Fall“ lesen Sie Grundsätzliches zum Fibrinogen.

Vergessen Sie nicht unser CME-Angebot in Kooperation mit der Bayerischen Landesärztekammer: Unter [www.gerinnungsforum.net](http://www.gerinnungsforum.net) können Sie für ein Modul 3 CME-Punkte erwerben! Wenn Sie diese Seite bisher nicht besucht haben: Sie finden dort inzwischen viele Kasuistiken und können „mit einem Schlag“ über 30 CME-Punkte sammeln. Durch unsere ständige Aktualisierung ist in Kürze Ihr gesamtes „Jahrespunktesoll“ allein über dieses Angebot erwerbbar.

**Dr. med. Peter Kohler**  
Facharzt für Anästhesiologie



## Inhalt

### Der aktuelle Fall

12-jähriger Junge mit Polytrauma ..... 1–2

### Zum aktuellen Fall

Faktor I: das Fibrinogen ..... 2–5

### Expertenforum: FFP oder Fibrinogen?

Wann FFP als Gerinnungersatz ..... 6

Fibrinogenmangel: FFP oder

gezielte Therapie ..... 7

### Kommentar

ROTEM®-Analyse und Fibrinogen ..... 8

### Der aktuelle Fall

# 12-jähriger Junge mit Polytrauma

## ROTEM®-gesteuerte Intervention bei komplexer Gerinnungsstörung

**Bei einem Verkehrsunfall wurde ein 12-jähriger Junge schwer verletzt. Nach notärztlicher Versorgung zeigte sich bei der initialen Untersuchung im Krankenhaus eine Rippenserienfraktur sowie eine beidseitige Lungenkontusion mit einem Hämatothorax. Abdominell fand sich eine Leber- und Milz- sowie eine Zwerchfellruptur. Frakturen des Beckens sowie eine subtotale Amputation des linken Unterschenkels komplizierten die Situation.**

Die operative Versorgung bestand in der Anlage beidseitiger Thoraxdrainagen, einer Laparotomie mit Milzklebung, Leberübernähung sowie Naht der Zwerchfellruptur. Der subtotal amputierte Unterschenkel wurde nach Debridement replantiert und mit einer Osteosynthese versorgt. Der Weichteildefekt wurde mit einem Schwenklappen gedeckt.

### Folgen des Blutverlustes

Bei diesem schweren Polytrauma hatte der Patient bereits bis zur Aufnahme im Krankenhaus eine unbekannte Menge an Blut verloren. Dies spiegeln die Laborbefunde wider: das Hämoglobin betrug nur noch 10,7 g/dl. Die durchgeführten Gerinnungstests waren hochgradig pathologisch verändert:

- ▶ Der Quick war auf 33 % erniedrigt.
- ▶ Die aPTT war nicht mehr messbar.
- ▶ Auch das **Fibrinogen** war mit 0,56 g/l deutlich erniedrigt.
- ▶ Lediglich die Thrombozyten waren mit 192.000/ul im Normbereich.

Die primäre intraoperativ durchgeführte ROTEM®-Analyse bestätigte diesen komplexen Gerinnungsdefekt (Abb. 1).

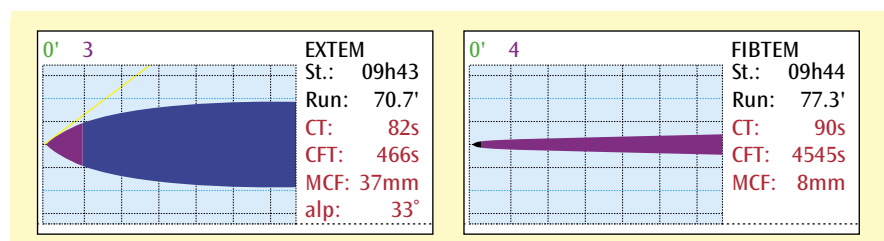


Abb. 1: Intraoperative ROTEM®-Analyse

## ROTEM®-Analyse

Die Abbildung der ROTEM®-Analyse bei Beginn der Operation zeigte: Bei Aktivierung der extrinsischen Gerinnung (EXTEM) fand sich eine

- › verlängerte Zeit bis zum Beginn der Gerinnselbildung (Clotting Time, CT, Normalwert 42 bis 74s),
- › eine verlängerte Zeitdauer bis zur Ausbildung eines Gerinnsels mit einer Amplitude von 20 mm, (Clot formation time, CFT, Normalwert 46 bis 148s)
- › sowie eine Verminderung der maximalen Gerinnselfestigkeit (Maximum clot firmness, MCF, Normalwert 49 bis 71 mm).

Beim **FIBTEM**, bei dem der Beitrag des Fibrinogens an der Clotfestigkeit erfasst wird, fand sich eine Erniedrigung der MCF auf 8 mm (Normalwert 9 bis 25 mm).

Die ROTEM®-Befunde und die Befunde der Globaltests zeigten, dass eine komplexe Gerinnungsstörung vorlag, die zum Teil durch Verlustkoagulopathie/ Dilutionskoagulopathie, sehr wahrscheinlich aber auch durch eine Verbrauchskoagulopathie bei massiven Gewebeerletzungen gekennzeichnet war.

### Konsequenz

Die Konsequenz aus den Befunden war eine intraoperative Therapie mit **Blut** und **Plasmakomponenten**.

Besonderen Wert wurde dabei auf die Gabe von **Fibrinogen** gelegt, da die erniedrigten FIBTEM-Werte einen ausgeprägten Fibrinogenmangel aufzeigten. Die insgesamt verabreichten Produkte waren:

- › Erythrozytenkonzentrate: 12 Einheiten
- › Thrombozytenkonzentrate: 8 Einheiten
- › FFP: 4 Einheiten
- › PPSB: 2000 IE
- › Antithrombin: 1500 IE
- › Fibrinogen (Haemocomplettan HS): 8 g (verteilt auf mehrere Einzeldosen)

Der Junge konnte nach erfolgreicher 8-stündiger Operation auf die Intensivstation verlegt werden.

### Auf der Intensivstation

Hier zeigte sich eine weitgehend normalisierte Gerinnungssituation:

- › Quick 60 %,
- › aPTT 49,9s,
- › Fibrinogen 2,6 g/l.

Die Thrombozytenzahl betrug 113.000/µl. Auch in der ROTEM®-Analyse (Abb. 2) zeigte sich eine weitgehende Normalisierung der Parameter sowohl in der EXTEM als auch in der FIBTEM Analyse.

### Fazit

Der geschilderte Fall zeigt, dass die POC (point of care)-Gerinnungsdiagnostik die Therapie eines Patienten mit Polytrauma erleichtern kann. Die Anzahl an eingesetzten Gerinnungsfaktoren und Blutkomponenten belegt: Auch eine sehr komplexe Gerinnungsstörung bei einem Patienten mit einem Polytrauma ist durch gezielte, testgesteuerte Intervention mit gutem Erfolg zu beheben.

Dr. med. H. Schöchl, Salzburg, und  
Prof. Dr. med. H. Ostermann, München

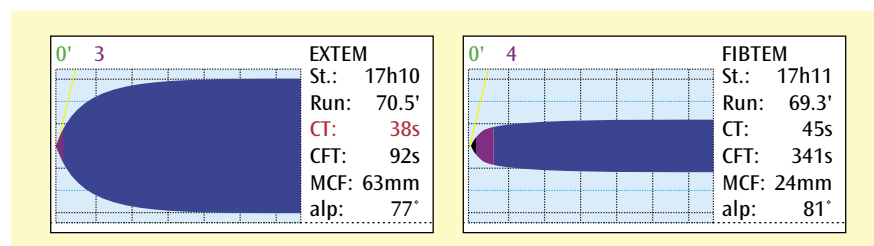


Abb. 2: ROTEM®-Analyse bei Aufnahme auf die Intensivstation

### Zum aktuellen Fall

## Faktor I: das Fibrinogen

*Der lateinische Ursprung des Wortes „fibrin“ und der Wortteil „-gen“ beschreiben schon die Funktion des Faktors I im Gerinnungssystem: Fibrinogen = „Fasern bildend“. Ein wichtiger Schritt in der Gerinnungskaskade ist die Bildung eines faserartigen Aggregates aus mehreren Fibrin-Einzelmolekülen. Die Vorstufe, der Faktor I oder das Fibrinogen, werden im Folgenden ausführlich besprochen.*

Fibrinogen ist ein wasserlösliches Glykoprotein mit dem Molekulargewicht von 340.000 Dalton. Als Dimer besteht es aus drei Paaren von Polypeptidketten. Es wird in der Leber synthetisiert. Die Normalwerte im Plasma betragen 1,5 bis 4 g/l. Die kritische Grenze, bei welcher Blutungen auftreten können, ist bei < 1 g/l. Die Halbwertszeit liegt zwischen 96 und 120 Stunden.

## Fibrinogen in der Gerinnungskaskade

Bei einer Gefäßverletzung setzt sofort die **primäre Hämostase** ein.

Thrombozyten heften sich an kollagene Fasern der Wundränder. Diese **Adhäsion** wird durch Glykoproteinrezeptoren (GPIb, GPIIb/IIIa) für den von Willebrand-Faktor (vWF) ermöglicht. Letzterer stellt eine Brücke zwischen Thrombozyten und dem Subendothel einer Gefäßläsion dar.

Aktivierte Thrombozyten verbinden sich miteinander. Für diese **Aggregation** müssen die Glykoproteinrezeptoren aktiviert werden und **Fibrinogen** als „Brücke“ zwischen den benachbarten Thrombozyten binden (Abb. 3).

Mediatoren wie zyklische Endoperoxide, Thromboxan A<sub>2</sub> und Endothelmediatoren (z. B. Endothelin) sind vermutlich für die **Vasokonstriktion** verantwortlich.

So ist **Fibrinogen** bereits mit in die primäre Hämostase einbezogen.

**Adhäsion, Aggregation und Vasokonstriktion** reichen jedoch nicht für eine dauerhafte Blutstillung aus. Entscheidend ist die Bildung von Fibrin im Rahmen der **sekundären Hämostase**. Nach einer Vielzahl von Prozessen der plasmatischen Gerinnung entsteht Fibrin aus **Fibrinogen**.

### Schlüsselfunktion des Thrombins

Bei der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin ist Thrombin entscheidend beteiligt. Der Weg zu Thrombin führt über den Faktor X (Abb. 4). Faktor Xa aktiviert in Gegenwart

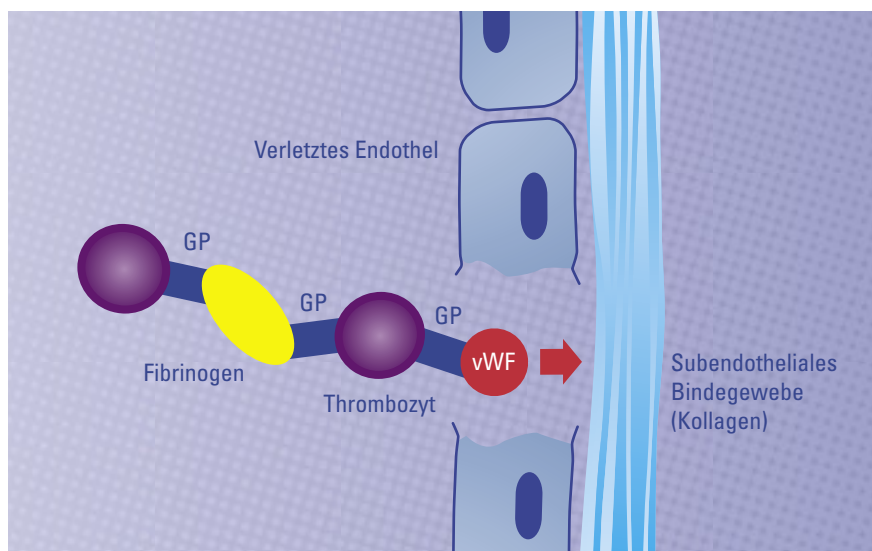


Abb. 3: Fibrinogen als Brücke zwischen den Thrombozyten (vWF = von Willebrand-Faktor, GP = Glykoproteine), mod. nach Hiller, Riess.

von Plättchenphospholipid, Calcium und Faktor V das Prothrombin (Faktor II). Aus diesem wird schließlich das Thrombin gebildet. Diese Reaktionen laufen auf den Phospholipiden der Plättchenoberfläche ab.

**Thrombin** hat eine Schlüsselfunktion. Es aktiviert im Sinne eines Feedbackmechanismus die Faktoren XI, VIII und V, aber auch den Faktor XIII (Abb. 4). Letzterer hat – mit Thrombin – entscheidenden Einfluss auf die Entstehung und Stabilisierung von Fibrin.

### Vom Fibrinogen zum Fibrin

Die drei Peptidkettenpaare des Dimers Fibrinogen werden A-alpha-, B-beta und Gamma genannt. Diese Ketten sind über Disulfidbrücken miteinander verbunden.

- › Thrombin spaltet aus diesen Polypeptidketten des Fibrinogens zunächst zwei kleine Fibrinpeptide ab: Fibrinopeptid A und B. Nun liegt Fibrinogen als **Fibrinmonomer** vor.
- › Diese Fibrinmonomere werden durch End-zu-End- und Seit-zu-

Seit-Polymerisation zu noch löslichen Fibrinpolymeren.

- › Faktor XIII wird durch Thrombin aktiviert. Dieser Faktor XIIIa und Calciumionen bewirken eine Quervernetzung der Polymere. Nun liegt ein stabiles unlösliches Gerinnsel vor (Abb. 5).

Im Rahmen eines bedarfsgerechten Gleichgewichtes zwischen Gerinnung und Fibrinolyse wird umgekehrt Fibrin durch Plasmin zu diversen Spaltprodukten, z. B. D-Dimeren, abgebaut.

### Bestimmung von Fibrinogen

Die Hauptindikationen zur Bestimmung des Fibrinogengehaltes im Patientenplasma sind:

- › Allgemeine Abklärung, ob die Hämostase intakt ist.
- › Aufdeckung angeborener oder erworbener Fibrinogenmangel- oder Defektzustände.
- › Überwachung einer Fibrinogensubstitution (Indikationsstellung, Dosierung, Erreichen und Halten der gewünschten Zielspiegel).

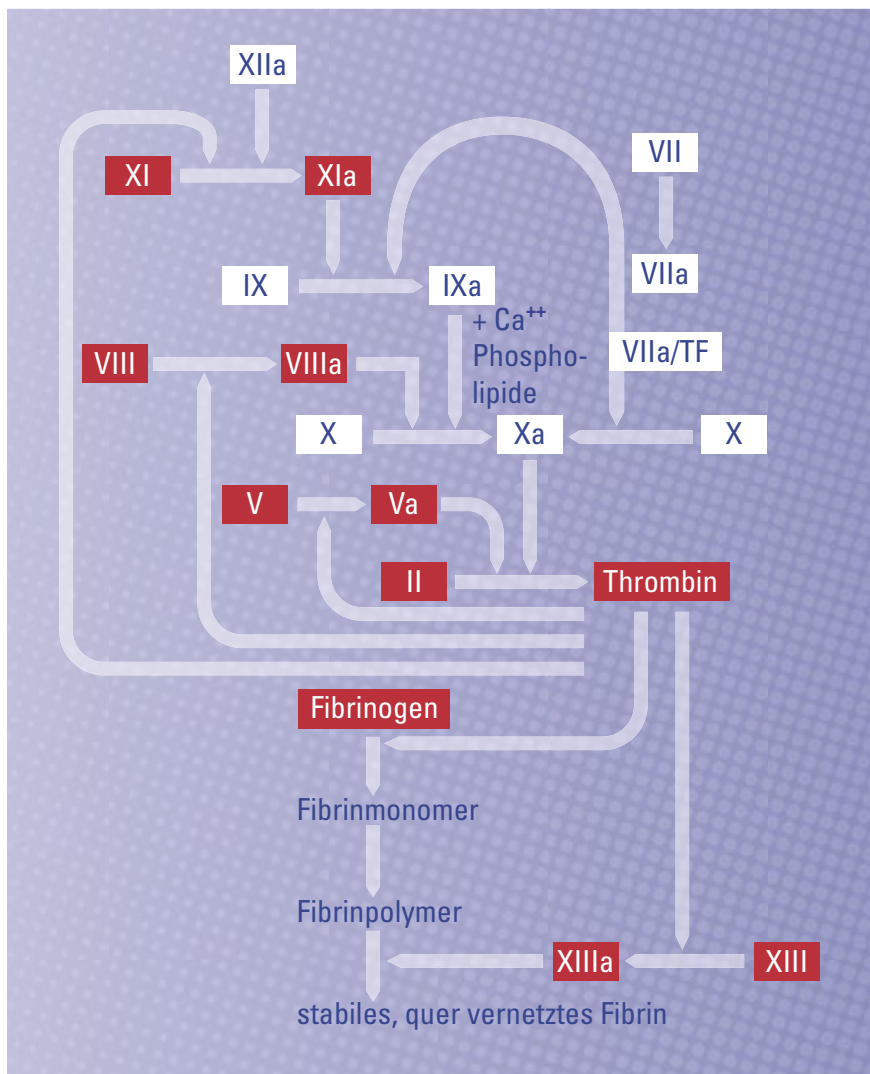


Abb. 4: Schlüsselrolle des Thrombins, mod. nach Hiller, Riess.

- › Diagnostik und Überwachung der Therapie einer Hyperfibrinolyse.
- › Überwachung einer fibrinolytischen Therapie.
- › Diagnostik des Verlaufes einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) und ihrer Therapie.
- › Nachweis erhöhter Konzentrationen (z. B. Akute-Phase-Reaktion s. S. 5).
- › Risikoabschätzung von atherothrombotischen Erkrankungen.

#### Bestimmungsmethoden

In der Routine hat sich vor allem die koagulometrische Methode nach CLAUSS durchgesetzt. Sie ist eine **quantitative Bestimmung des**

#### gerinnungsfähigen Fibrinogens.

Citratplasma wird auf Fibrinogenkonzentrationen zwischen 0,1 bis 0,5 g/l verdünnt. In diesem Bereich korreliert die Fibrinogenkonzentration mit der gemessenen Gerinnungszeit. Das so verdünnte Plasma wird mit hohen Thrombinkonzentrationen versetzt und die Gerinnungszeit in Sekunden gemessen. Unter definierten Bedingungen ist die Gerinnungszeit proportional zur Fibrinogenmenge<sup>1</sup>. Der Referenzbereich liegt zwischen 1,8 bis 3,5 g/l (SI-Einheit: 5,4 bis 10,5  $\mu\text{mol/l}$ ).

Eine **quantitative Konzentrationsmessung** des gesamten Fibrinogens wird meist immunologisch (ELISA) durchgeführt<sup>2</sup>.

#### ROTEM®-Analyse

Besonders bei Operationen mit starken Blutverlusten und entsprechender Substitution (Kolloide, Massivtransfusion) oder bei plasmatischen Gerinnungsstörungen erweist sich die ROTEM®-Analyse (Rotationsthrombelastometrie) zunehmend als sehr hilfreich (siehe Gerinnungsforum, Ausgabe 2/2004). Dieses patientennahe Verfahren („point of care testing“) erfasst u. a. schnell Fibrinogenmangelzustände oder -defekte. Die Methode hilft bei der Entscheidung zur adäquaten Substitutionstherapie und ermöglicht auch die Erfassung einer Hyperfibrinolyse.

#### Verminderung von Fibrinogen

**Angeboren** kommen Hypo-, Dys- und Afibrinogenämien vor – alle sind selten.

**Erworbene** Mangelzustände sind häufiger, bedingt z. B. durch:

- › Synthesestörungen bei schweren Leberparenchymschäden (einschließlich Asparaginase-therapie bei akuten Leukosen)
- › Verlust bei traumatischer oder intraoperativer Blutung, bei Verbrennungen und Aszites
- › Verbrauch (disseminierte intravasale Gerinnung, Hyperfibrinolyse, fibrinolytische Therapie)

Typische Krankheitsbilder, die mit einem Fibrinogenmangel durch erhöhten Verbrauch einhergehen, sind z. B. peripartale Komplikationen, Sepsis, Schockzustände, Verletzungen, Leberzirrhose sowie akute Leukämien.

#### Traumapatienten

In einer Studie an 20 Patienten konnte gezeigt werden: Poly-

traumapatienten haben bei Klinikaufnahme kritisch erniedrigte Fibrinogenspiegel<sup>3</sup>. Bei schweren Traumata mit Blutverlust sind Gerinnungsstörungen häufig. Nach Massivtransfusionen und bei Verdünnungs-koagulopathien reicht die Substitution mit Fresh Frozen Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten nicht immer aus<sup>4,5</sup>. Hier kann die zusätzliche Gabe von Fibrinogen erforderlich sein. Fibrinogen muss nicht patientenspezifisch angefordert und aufgetaut werden, steht im Notfall also sehr viel schneller zur Verfügung als FFP.

### Erhöhung von Fibrinogen

Als Akute-Phase-Protein steigt Fibrinogen bei akuten Entzündungen, Traumen, Verbrennungen, Tumoren und nach Operationen an. Bei massiven Blutverlusten wie in dem geschilderten Fallbeispiel kann dieser Mechanismus allerdings den akuten Fibrinogenmangel nicht schnell genug kompensieren. Auch bei lang anhaltenden chronisch entzündlichen Prozessen (rheumatische Erkrankungen) können sich erhöhte Konzentrationen finden. Kompensatorisch ist es als Ausgleich bei Eiweißverlusten (nephrotisches Syndrom, multiples Myelom) erhöht.

### Fibrinogensubstitution

Ein angeborener Fibrinogenmangel ist oft nur bei operativen Eingriffen oder peripartal substitutionsbedürftig. Bei Afibrinogenämie ist eine Substitution bei allen operativen Eingriffen und meist auch als präventive Dauerbehandlung, vor allem bei Frauen, indiziert. Hier kann die Substitution alle 1 bis 2 Wochen ausreichen<sup>2</sup>. Das Thromboserisiko ist bei diesem Pati-

entenkollektiv – besonders bei Dysfibrinogenämien – bei den Therapieentscheidungen zu beachten.

Ein leichter **erworbener** Fibrinogenmangel ist selten substitutionsbedürftig. Konzentrationen über 1,5 g/l reichen für die Blutstillung aus. Meist steigt das körpereigene Fibrinogen als Akute-Phase-Protein an. Ausnahmen sind **starke Blutungen und/oder operative Eingriffe** mit voraussichtlich hohem Blutverlust<sup>2</sup>. Hier ist die Substitution angezeigt. Die kritische Grenze des Plasmafibrinogens im Sinne der Blutungsgefahr liegt bei 1 g/l. Zur Gerinnungssituation bei Massivtransfusion informiert Sie Seite 8.

Bei Erwachsenen werden im Allgemeinen zunächst 1 bis 2 g Fibrinogen appliziert, bei schweren Blutungen 4 bis 8 g. Weitere Infusionen erfolgen nach Bedarf. Nach Substitution sollte die Menge an Fibrinogen im Blut über der Schwelle von 1 g/l liegen. Eine Substitution auf Werte über 1,5 g/l ist in der Regel nicht erforderlich und bei thrombosegefährdeten Patienten

nicht unkritisch (Erhöhung des Thromboserisikos).

Die Dosierung bei Kindern richtet sich nach Bedarf und Körpergewicht.

**Obligatorisch** ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie, z. B. mit der Methode nach CLAUSS. Die Bedeutung der ROTEM®-Analyse wird auf Seite 8 dargestellt.

Lesen Sie im Expertenforum Argumente als therapeutische Entscheidungshilfen: FFP oder Fibrinogen?

pk

#### Quelle:

Hiller, Riess: *Hämorrhagische Diathese und Thrombose*. Wissenschaftliche Verlagsges. mbH Stuttgart, 2002

#### Weiterführende Literatur:

1. Thomas L: *Labor und Diagnose*, Marburg: Die Med. Verl.-Ges., 6. Auflage 2005
2. Barthels M, Schramm W: *Gerinnungsfaktorenkonzentrate*. *Hämostasologie* 24: 286-97, 2004
3. Lampl L et al.: *Hämostasestörungen nach Polytrauma – Zum Verhalten physiologischer Gerinnungsfaktoren während der präklinischen Phase*. *AINS* 27: 31-36, 1992
4. Armand R et al.: *Treating Coagulopathy in Trauma Patients*. *Transfusion Medicine Reviews* 17 (3): 223-31, 2003
5. Hardy J-F et al.: *Massive Transfusion and Coagulopathy: Pathophysiology and Implications for Clinical Management*, *Can J Anesth*; 51 (4), 293-310, 2004

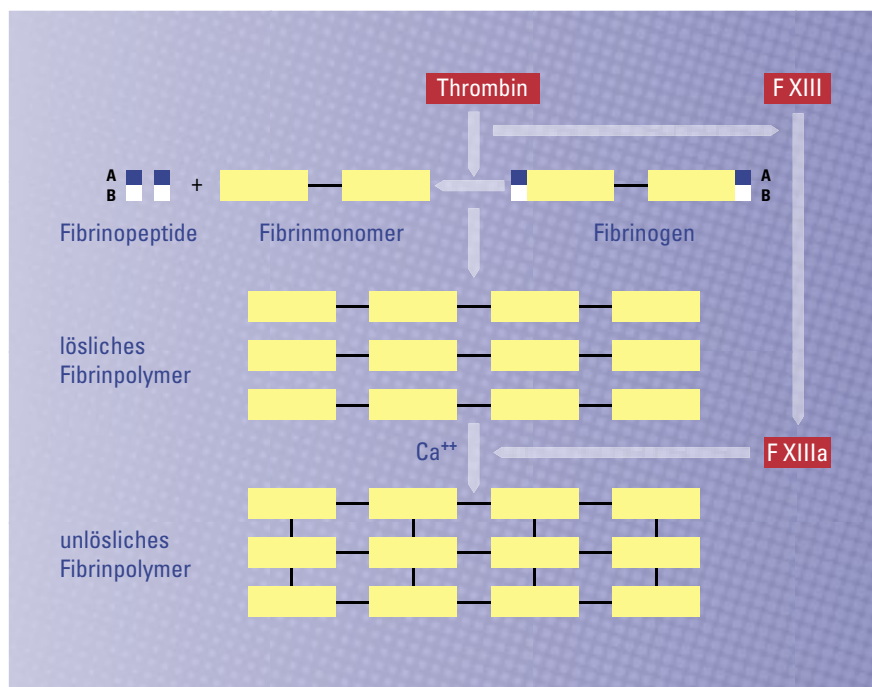


Abb. 5: Vom Fibrinogen zum Fibrin, mod. nach Hiller, Riess.

Expertenforum: FFP oder Fibrinogen?

# Wann FFP als Gerinnungsersatz?

*Wie in vielen Bereichen der Medizin schwankt die aktuelle wissenschaftlich belegte Lehrmeinung zu diesem Thema häufig über Jahre zwischen zwei Extremen hin und her. 1967 (JAMA) wurde die Aussage getroffen, die effizienteste Transfusionstherapie ist der spezifische Ersatz einzelner Bestandteile. Im Gegensatz dazu gibt es Publikationen aus 2003, nach denen bei großen Blutverlusten (z. B. Trauma, Lebertransplantation) die Vollbluttransfusion der Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma (FFP) vorzuziehen sei.*

Da die laufende Weiterentwicklung von einzelnen Bestandteilen – vor allen Dingen im Bereich der Gerinnungsfaktorenkonzentrate – eine teilweise rasante Weiterentwicklung nimmt, ist die Frage verständlich: Wann bietet ein „natürlich“ zusammengesetztes FFP Vor- oder Nachteile gegenüber einer einzeln ausgewogenen Faktorensubstitution?

Mit entscheidend beim Einzelfaktorenersatz ist natürlich eine adäquate Diagnostik, da nur mit dem Wissen um Art und Ausmaß der Gerinnungsstörung ein gezielter Einzelerersatz möglich ist. Auch hier hat sich in der Weiterentwicklung einiges getan, so dass erst seit nicht so langer Zeit „point of care“-taugliche Geräte vorhanden sind (s. S. 8). Damit kann nicht nur das Zeitintervall bis zum Vorliegen des aktuellen Gerinnungsstatus aus einer Labor Diagnostik verkürzt werden, sondern es lassen sich auch Diagnosen

bezüglich des Ausmaßes und der Ursache der Gerinnungsstörung ermitteln. Ursachen, wie gesteigertes fibrinolytisches Potenzial, Hypertonie, metabolische Veränderungen, allgemeine Verdünnung durch hohe Substitutionen mit Kristalloiden und Kolloiden oder Verlust von Thrombozyten bei einer zusätzlich vorher erniedrigten Gesamtzahl sind zu differenzieren.

## Differenzierung

Ohne auf jede Kombination einer Verlustsituation mit vorbestehendem Mangel oder mit vorbestehender Grunderkrankung (z. B. Thrombozytenfunktionsstörungen, schwere Lebererkrankungen) einzugehen:

Es ist zu differenzieren zwischen

- › großen Blutverlusten, z. B. bei schweren Verletzungen, die einen **prozentual gleichen Verlust an Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten** hervorrufen und
- › Gerinnungsstörungen, die im Rahmen von **Balanceveränderungen** und Störungen der **Gerinnungsfunktion** ohne gleichzeitigen massiven Volumenverlust auftreten.

## Grundaussagen

Es bleiben folgende Grundaussagen zu treffen:

- › Bei großen **Verlustsituationen** ist die Substitution mit **FFP** aufgrund des **Volumenbedarfs** bei gleichzeitiger Erythrozytengabe

nach wie vor indiziert. Dabei tritt auch keine Volumenüberlastung auf, da sowieso große Mengen an Volumenersatz notwendig sind. Da FFP eine Auftauzeit benötigt, kann der Ersatz des Gerinnungspotenzials dabei mitunter nicht im gewünschten Ausmaß erfolgen, so dass eine Verdünnungskoagulopathie resultiert. Sie ist dann durch zusätzliche Gaben von Konzentraten beherrschbar.

- › Bei Gerinnungsstörung unklarer Ursache oder Kombinationen aus **Verlust und Funktionsstörung sowie Balancebeeinträchtigungen** ist so rasch wie möglich eine **entsprechende Diagnostik** (z. B. „point of care“-Testung) einzuleiten. Hier ist ein gezielter Faktorenersatz wegen der Vermeidung der Volumenüberlastung notwendig.
- › Die dritte Variante ist die Nachfolge bei großen Volumenverlusten, wenn durch die alleinige Gabe von FFP eine entsprechende Gerinnungssubstitution wegen der einzusetzenden **Volumenmengen** nicht möglich ist. Dann sollte auch hierbei Gerinnungsfaktoren- oder Einzelfaktorenersatz durchgeführt werden. Klinisch ließen sich dadurch selbst bei großen, schweren Blutungen, die konventionell nicht behebbar waren, Erfolge nachweisen (Fries, 2005).

Allerdings sei abschließend gesagt: Große klinische Studien über Vorteile von Einzelfaktoren oder von Faktorenkombinationen sowie Konzentraten stehen noch aus. Das Gleiche gilt jedoch auch für FFP.

Expertenforum: FFP oder Fibrinogen?

# Fibrinogenmangel: FFP oder gezielte Therapie – was ist praktikabel?

**Die Globaltests der Gerinnung haben als Endpunkt den Beginn der Gerinnselbildung. Während dieser in früheren Geräten in der Detektion eines Clots bestand (z. B. Häkchenkoagulometer), weisen heutige Geräte oft nur noch eine durch die Gerinnung einsetzende Trübung nach. Für die Kontrolle einer Antikoagulation durch Heparin oder Marcumar ist diese Art von Gerinnungstests gut brauchbar. Für diese Anwendung sind sie auch entwickelt worden.**

In der Situation eines massiv blutenden Patienten kann diese Sicht der Gerinnung aber u. U. nicht ausreichend sein. Hier muss über die primäre Gerinnselbildung hinaus auch die Festigkeit des Gerinnsels mit bedacht werden. Nur durch ein ausreichend festes Gerinnsel gelingt es, ein Gefäßleck dauerhaft zu beseitigen.

Dieser Vorgang ist vor allem abhängig von der dreidimensionalen Verknüpfung von Fibrinketten innerhalb des Gerinnsels. Hierzu bedarf es ausreichender Mengen an funktionsfähigen Thrombozyten, Fibrinogen und Faktor XIII.

## ROTEM®-Analyse und Gerinnselfestigkeit

Die ROTEM®-Analyse kann nun diese Eigenschaften der Gerinnselfestigkeit detektieren. Mittels der FIBTEM-Methode (s. S. 8) kann

der Einfluss von Fibrinogen auf die Entstehung und Festigkeit des Gerinnsels ohne den Einfluss der Thrombozyten bestimmt werden. Der Grund: In diesem Test wird die Thrombozytenwirkung durch Zusatz spezieller Reagenzien aufgehoben.

Die Fibrinogenbestimmung nach CLAUSS ist gerade in Situationen komplexer Gerinnungsstörungen verschiedenen Einflüssen ausgesetzt. So können Kolloide den Fibrinogen-Wert falsch hoch erscheinen lassen.

Andererseits können hohe Konzentrationen an Fibrinospaltprodukten zu falsch niedrigen Bestimmungen des Fibrinogens führen.

Dagegen erfasst FIBTEM den funktionsfähigen Fibrinogenanteil besser. Der Anteil, den Fibrinogen an einer Gerinnselbildung hat, ist durch die FIBTEM-Messung gut nachvollziehbar.

## Hilfe durch FIBTEM?

Macht es dann Sinn, in Abhängigkeit von der FIBTEM-Messung Fibrinogen zu substituieren? Da bei pathologischem FIBTEM die Gerinnselbildung – über Fibrinogen in vitro nachweisbar – nicht der Norm entspricht, ist ein solches Vorgehen rational. Größere klinische Untersuchungen zu diesem Thema fehlen allerdings noch. Es gibt neben Kasuistiken und Tiermodellen auch

Untersuchungen an Probanden, bei denen die erfolgreiche Korrektur eines Gerinnungsdefekts nach Hämodilution durch Fibrinogen gezeigt werden konnte.

## Fazit

Der Fibrinogenmangel als mögliche Ursache einer persistierenden Blutung ist in letzter Zeit zunehmend diskutiert worden. Die ROTEM®-Analyse hilft als „point of care testing“ bei der Diagnosestellung sowie der entsprechenden – und auch schnellen – Therapieentscheidung.

So kann zum heutigen Zeitpunkt vorsichtig empfohlen werden, dass bei nachgewiesenem Fibrinogenmangel im FIBTEM die Applikation von Fibrinogen zu einer verbesserten Gerinnselfestigkeit führt.

Prof. Dr. med. H. Ostermann, München

## Weiterführende Literatur Expertenforum:

1. Schmidt PJ et al.: Blood and Blood Components in the Prevention and Control of Bleeding. JAMA Vol 202, No 10 (1967)
2. Wael I et al.: Role of Fresh Frozen Plasma Infusion in Correction of Coagulopathy of Chronic Liver Disease: A Dual Phase Study. The American Journal of Gastroenterology 98: Nr.6 (2003)
3. Stanworth SJ et al.: Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. British Journal of Haematology, 126: 139-152 (2004)
4. Chowdhury P et al.: Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. British Journal of Haematology 125: 69-73 (2004)
5. Task Force on Blood Component Therapy: Practice Guidelines for Blood Component Therapy. Anesthesiology, V 84, No 3 (1996)
6. Menzenbach A. et al.: Strategies to reduce perioperative blood loss related to non-surgical bleeding. European Journal of Anaesthesiology, 20: 764-770 (2003)
7. Fries D et al.: Die Dilutionskoagulopathie, ein unterschätztes Problem? Anästhesiol Intensivmed Notfall-med Schmerzther 39: 745-50 (2004)
8. Fries D. et al.: Gerinnungsmanagement beim Polytrauma. Anaesthesist 54: 137-144 (2005)
9. Singbartl K et al.: Hemostasis and Hemodilution: A Quantitative Mathematical Guide for Clinical Practice. Anesth Analg 96: 929-35 (2003)
10. Hardy J-F et al.: Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. Can J Anesth: 51:4:293-310 (2004)

# ROTEM®-Analyse und Fibrinogen

**ROTEM® erlaubt – neben den anderen diagnostischen Möglichkeiten – Aussagen über das Fibrinogen.**

Durch Messung der Gerinnselfestigkeit (MCF = max. Clot-Festigkeit) werden in den Screeningtesten EXTEM und INTEM sowohl die Funktion der Thrombozyten als auch die des Fibrinogens erfasst. Ist dabei die MCF pathologisch vermindert, kann durch einen FIBTEM-Test der Fibrinogenmangel von einer Thrombozytenstörung differenziert werden. Bei **normalem FIBTEM** (Thrombelastometrie zur Bestimmung von Fibrinogen) funktioniert das Fibrinogen, ein Plättchendefekt liegt vor. Bei **abnormalem FIBTEM** liegt ein Fibrinogenmangel bzw. -defekt vor. Die Analyse ist schnell. Sie ist besonders bei **intraoperativen Blutungen** mit Volumensubstitution oder gar **Massivtransfusion** sehr sinnvoll.

Wichtige Vorteile von ROTEM® sind:

- ▶ Quickwert und aPTT werden erst auffällig, wenn das Fibrinogen sehr niedrig ist (< 0,4 g/l). Die Indikation zur Substitution von **Fibrinogen** besteht jedoch **schon ab 1 g/l!**
- ▶ Die Fibrinogenbestimmung ist **nicht in jedem Hause** als Notfallparameter Routine.
- ▶ Unter Volumensubstitution (Gelatine, bestimmte HES-Präparationen) können mit der Methode nach CLAUSS **falsch hohe Werte** gemessen werden.

## Fibrinogen bei starker Blutung

Bei großen chirurgischen Eingriffen werden hohe Blutverluste – je nach Bedarf – mit Kristalloiden, Kolloiden und Erythrozytenkonzentraten ersetzt. Die ROTEM®-Analyse kann die resultierenden Gerinnungsstörungen differenzieren. Die **Fibrinogenspiegel** sinken meist **zuerst**, somit ist die Fibrinbildung gestört<sup>1</sup>. Das Messverfahren erleichtert die Frage, welche Gerinnungsfaktoren wann substituiert werden sollten.

Eine in vitro-Untersuchung des Einflusses verschiedener Volumenersatzmittel auf die Gerinnung mit Hilfe der ROTEM®-Analyse lässt vermuten: Eine Beeinflussung der Gerinnung durch größere Mengen von Kolloiden (Verdünnung um 55%) kann eventuell durch Gabe von Fibrinogen kompensiert werden<sup>2</sup>.

## Fibrinogen bei Massivtransfusion

Bei Substitution mit plasmaarmen Erythrozytenkonzentraten manifestiert sich ein **Fibrinogenmangel** schon nach Verlust und Ersatz von 140 % des Blutvolumens (BV). Erst wenn mehr als 200 % des BV ersetzt werden, wirkt sich das kritisch auf die Faktoren II, V, VII oder die Thrombozyten aus<sup>3</sup>. Quick und PTT sind zur Erfassung der entstehenden Gerinnungsstörung nur begrenzt geeignet. Auch hier kann ROTEM® hilfreich sein.

Bei Patienten mit Massivtransfusion muss individuell überlegt werden, wann z. B. FFP und/oder Fibrinogen substituiert werden sollten.

## Fazit

Die ROTEM®-Analyse eignet sich zum raschen Nachweis einer Hyperfibrinolyse, einer Fibrinpolymerisationsstörung oder eines Fibrinogenmangels. Eine Hyperkoagulabilität ist ebenfalls diagnostizierbar. So kann eine Therapie mit Gerinnungsfaktoren und Antifibrinolytika überwacht werden. Ein Fallbeispiel eines herzchirurgischen Patienten vor Transplantation hat gezeigt: Die ROTEM®-Analyse (und PFA-100) bildete das Thromboserisiko besser ab als die klassische Gerinnungsdiagnostik<sup>4</sup>. Man kann davon ausgehen: Eine Überdosierung von Fibrinogen würde in der ROTEM®-Analyse deutlich werden. Solange die Werte im unteren Normbereich liegen, ist ein erhöhtes Thromboserisiko unwahrscheinlich.

pk

### Weiterführende Literatur:

1. Fries D et al.: Die Dilutionskoagulopathie, ein unterschätztes Problem? AINS 39: 1-6, 2004
2. Fenger-Eriksen C et al.: Thrombelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes: improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. Br J Anaesth 94: 324-29, 2005
3. Hiippala S: Replacement of Massive Blood Loss. Vox Sang 74 (Supl. 2): 399-407, 1998
4. Fries D et al.: Coagulation Monitoring and Management of Anticoagulation During Cardiac Assist Device Support. Ann Thorac Surg 76: 1593-97, 2003

## 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, Mail ask@medi-didac.de

**Redaktion:** Rotraut Flörkemeier  
Dr. med. S. Rödel  
Dr. med. M. Rode  
Dr. phil. nat. K. Bonik  
Dr. rer. nat. L. Rodewald

**Ein Projekt der ZLB Behring GmbH**  
CME: [www.gerinnungsforum.net](http://www.gerinnungsforum.net)

**Gestaltung:** Q, Wiesbaden  
**Druck:** Görres Druckerei, Koblenz

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.