

# Massivtransfusion – ein Update

## Zusammenfassung

Eine Massivtransfusion bleibt ein seltenes Ereignis. Starke und lebensbedrohliche Blutungen treten in unterschiedlicher Häufigkeit aber immer wieder auf. Eine retrospektive Analyse des Registers des „American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program (TQIP)“ ergab, dass zwischen 2013 und 2017 99.042 erwachsene Patienten mindestens ein Erythrozytenkonzentrat (EK) innerhalb von vier Stunden nach Aufnahme im Krankenhaus erhielten; von diesen benötigten 19.518 (19,7 %) mindestens 10 EK pro 24 Stunden<sup>78</sup>. Der vorliegende Artikel stellt den aktuellen Stand dieser Fragestellung dar und soll ein Update des Artikels sein, der in hämotherapie 29/2017 veröffentlicht wurde<sup>59</sup>.

## Summary

A massive transfusion remains a rare event. However, severe and life-threatening bleeding occurs with varying frequency. A retrospective analysis of the American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program (TQIP) registry found that between 2013 and 2017, 99,042 adult patients received at least one red blood cell (RBC) concentrate within four hours of hospital admission; of these, 19,518 (19.7 %) required at least 10 RBCs per 24 hours<sup>78</sup>. This article presents the current status of this issue and is intended to be an update of the article published in hemothrapy 29/2017<sup>59</sup>.

## DEFINITION

Die Bundesärztekammer (BÄK) spricht in der Gesamtnovelle 2020 der Querschnittsleitlinie „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasma-derivaten“ wiederholt von „Massivtransfusion“, definiert diese aber nicht<sup>12</sup>. Auch die zwei Jahre später publizierte britische Guideline zum Thema aus 2022 verzichtet auf eine Definition, formuliert aber, dass die aktuelle Literatur den klinischen Zustand des Patienten betont (z. B. HF > 110/min und / oder SBP < 90 mmHg)<sup>97</sup>. Die ursprüngliche Definition des Begriffes „Massivtransfusion“ benennt  $\geq 10$  EK / 24 Stunden und stammt aus dem Jahr 1971<sup>66</sup>. Sie ist nicht geeignet, da die blutungsbedingte Sterblichkeit wesentlich auch eine Funktion der Zeit ist und die 24 Stunden eine erhebliche „survivalship bias“ beinhalten. Der britische „Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services“ definiert „major haemorrhage“ u. a. als Blutung von  $\geq 150$  ml/min<sup>46</sup>; geschätzte Blutverluste sind allerdings häufig falsch. Somit eignen sich besonders zwei moderne Definitionen:

- Der sog. „critical administration threshold (CAT)“ von  $\geq 3$  EK innerhalb der ersten Stunde (CAT1h) oder innerhalb einer der ersten vier Stunden (CAT4h)<sup>86</sup>. Für CAT positive Trauma-Patienten wurde vierfach erhöhte Gesamtsterblichkeit nachgewiesen<sup>87</sup>.
- Die sog. „resuscitation intensity (RI)“ von  $\geq 4$  Einheiten (1 Einheit = 1 l Kristalloid, 0,5 l Kolloid, 1 EK, 1 gefrorenes Frischplasma [FFP] oder 1 Pool-/Apherese-Thrombozytenkonzentrat [TK]) innerhalb von 30 Minuten nach Aufnahme;  $\geq 4$  Einheiten korrelierte

mit einer dreifach erhöhten 6-Stunden- und einer 76 Mal erhöhten 24-Stunden-Sterblichkeit<sup>79</sup>. Auch die Notwendigkeit von  $\geq 4$  EK innerhalb einer Stunde wird als Definition benutzt<sup>35</sup>.

Verglichen mit  $\geq 10$  EK / 24 Stunden hat „CAT positive“ die beste Sensitivität, während „RI positive“ eine bessere Spezifität sowie gute positiv und negativ prädiktive Werte hat<sup>64</sup>. Die kindliche Massivtransfusionen wird u. a. durch eine Gesamtmenge an Blutprodukten  $\geq 40$  ml/kg innerhalb von sechs Stunden definiert<sup>82</sup>. Diese Grenze von 40 ml/kg an Blutprodukten aber innerhalb unterschiedlicher Zeiten wird von mehreren Autoren empfohlen<sup>49</sup>.

**Tabelle 1** (nächste Seite) zeigt verschiedene Vorhersage-Scores auf.

McLaughlin entwickelte seinen Score für den militärischen Bereich<sup>62</sup>. ABC<sup>72</sup> und TASH<sup>106</sup> benötigen apparative Diagnostik und werden daher außerhalb von Studien selten benutzt. Überraschend ist die Qualität des SI (AUROC 0,832); in Meta-Analysen zeigte sich der SI  $\geq 0,9$  bzw.  $\geq 1$  als prädiktiv für die 30-Tage- und Krankenhaus-Sterblichkeit<sup>33,103</sup>. Bereits prähospital war ein SI  $\geq 0,9$  bei Erwachsenen<sup>103</sup> und von  $> 1,4$  bei Kindern<sup>107</sup> geeignet, die Notwendigkeit einer Massivtransfusion vorher zu sagen.

Speziell für **nicht-chirurgische Patienten unter Antikoagulantien** hat 2005 die International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) eine Definition für massive Blutungen („major haemorrhage“) veröffentlicht<sup>92</sup>: Eine klinisch sichtbare Blutung, die entweder tödlich ist oder

Name	Parameter	AUROC
„clinical gestalt“ <sup>74</sup>	Einschätzung durch Anästhesie	0,620
Schock-Index (SI) <sup>91</sup>	SBP/HF	0,832
Assessment of Blood Consumption (ABC) <sup>72</sup>	Penetrierende Verletzung, positives FAST, SBP, HF	0,859
Trauma-associated severe hemorrhage (TASH) <sup>106</sup>	SBP, Hb, intra-abd. Flüssigkeit, Fraktur von Röhrenknochen / Becken, HF, BE, Geschlecht	0,842
McLaughlin <sup>62</sup>	HF, SBP, pH, Hct	0,767

**Tabelle 1:** Verschiedene Vorhersage-Scores aus dem Bereich Polytrauma. Modifiziert nach <sup>68</sup>. BE Basenüberschuss, FAST Focused Assessment with Sonography for Trauma, Hb Hämoglobin, Hct Hämatokrit, HF Herzfrequenz, SBP systol. Blutdruck

mit einem der folgenden Punkte assoziiert ist, a) einem Hb-Abfall von 2 g/dl bzw. Transfusion von  $\geq 2$  EK oder b) Beteiligung eines kritischen anatomischen Bereiches (intrakranial, spinal, okular, perikardial, articular, intramuskulär mit Kompartiment-Syndrom, retroperitoneal). 2020 wurde diese Definition prospektiv evaluiert, als prognostisch bedeutend und lebensbedrohlich erwiesen sich nur eine intrakranielle Blutung (ICB) mit GCS  $< 14$  sowie die massive Blutung, die mit einem Schock (SBP  $< 90$  mmHg bzw. Druckabfall von 40 mmHg oder über 15 Minuten mit Zeichen einer Hypoperfusion) kombiniert ist<sup>28</sup>.

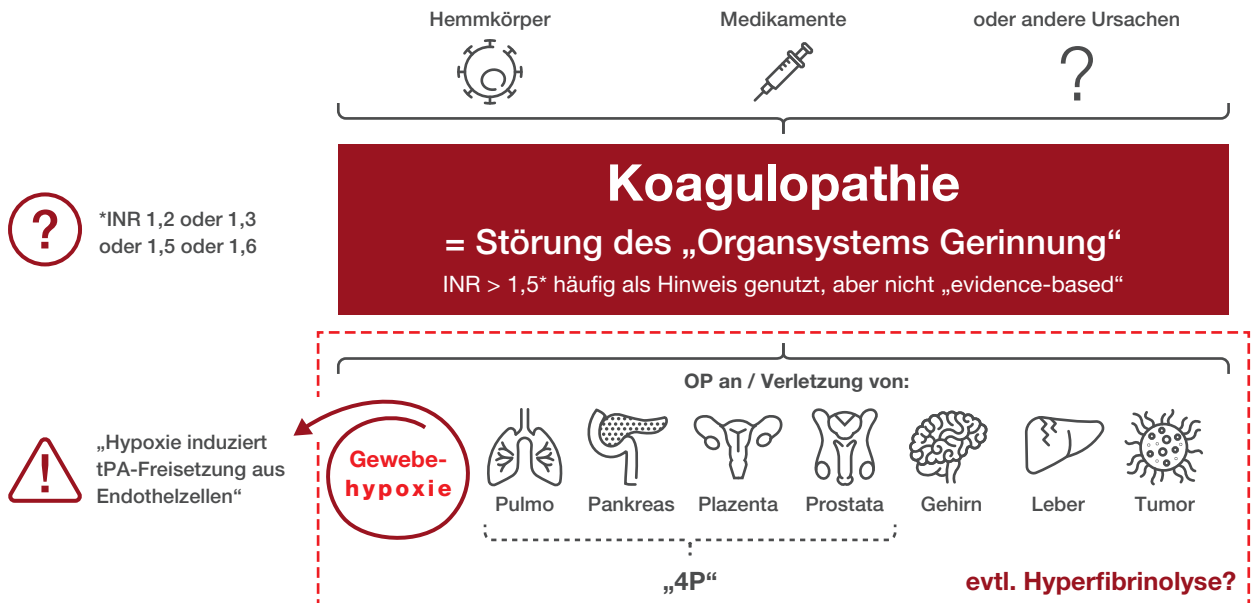
## PATHOPHYSIOLOGIE

Seit langem ist bekannt, dass das Ausmaß des Schocks mit dem Ausmaß der Koagulopathie und der Inflammation korreliert<sup>10</sup>. Dieser Zusammenhang konnte nun näher geklärt werden: Eine Schädigung von Glykokalyx („shedding“ mit Freisetzung von u. a. Syndecan-1, Heparan-Sulfat und Hyaluronan<sup>16</sup>) und endothelialen Zellen tritt innerhalb von fünf bis acht Minuten nach einer (ausreichend schweren) Verletzung auf<sup>70</sup>. Der Glykokalyxschaden ist aber nicht „Polytrauma-spezifisch“, sondern Ischämiebedingt und ein Trigger für lokale und systemische Freisetzung inflammatorischer Mediatoren<sup>7</sup>. Eine gestörte Mikrozirkulation führt zu zellulärer Hypoxie und diese zum Endothelschaden, der ursächlich für ein Multiorganversagen ist<sup>16</sup>. Zelluläre Hypoxie setzt aus dem Endothel tPA („tissue-plasminogen activator“) frei<sup>54</sup>. Diese Ischämiebedingte Hyperfibrinolyse tritt bei so unterschiedlichen Zuständen wie Polytrauma oder „out-of-hospital cardiac arrest“ auf<sup>108</sup>. **Abbildung 1** zeigt mögliche Ursachen einer Koagulopathie auf. Initial koagulopathische Blutungen sind selten, aber jede chirurgische Blutung führt, wenn sie nicht frühzeitig beendet wird, zu einer koagulopathischen Blutung.

## DIAGNOSTIK

Die präoperative, strukturierte Gerinnungsanamnese bleibt das bedeutendste, wirkungsvollste und kostensparendste Werkzeug zur Verhinderung einer Blutung<sup>55</sup>.

Die visuelle Diagnose der Koagulopathie durch nicht-chirurgische, diffuse Blutungen aus Schleimhaut, Serosa und Wundflächen sowie das Auftreten von Blutungen aus den Einstichstellen intravasaler Katheter und Blutungen aus liegenden Blasenkathetern oder Magensonden. Zur Basisdiagnostik von blutenden Schwerverletzten sollen frühzeitige und wiederholte Messungen von Blutgasanalyse (BGA), Quick (Prothrombinzeit), aPTT, Fibrinogen und Thrombozytenzahl sowie eine Blutgruppenbestimmung erfolgen<sup>2</sup>. Dabei muss immer, vor allem in einer Notfallsituation, eine Verwechslung von Blutröhrchen, Etiketten, Blutprodukten u. ä. vermieden werden<sup>97</sup>. Die frühzeitige und wiederholte<sup>56,95</sup> Messung von BGA und Temperatur ist das einfachste „Gerinnungs“-Monitoring<sup>60</sup>. Marker einer Schock-induzierten endothelialen Dysfunktion lassen sich schon bei „erwartet-ausreichender“ Hämodynamik (SBP  $\geq 90$  mmHg, HR  $< 120$ /min) aber negativem BE feststellen<sup>57</sup>. Zunehmend negativer BE und steigendes Laktat als Zeichen für zellulären Sauerstoff-Mangel sind damit auch für die (Verdachts-)Diagnose einer Koagulopathie essenziell. Beide Parameter sind bei alkoholisierten Patienten mit Vorsicht zu beurteilen<sup>36</sup>. Der Zusammenhang zwischen Hypothermie, Azidose und Koagulopathie wird durch die Schlagwörter „*bloody vicious cycle of hemorrhagic shock*“<sup>51</sup>, „*lethal triad*“<sup>67</sup> oder „*triad of death*“<sup>65</sup> betont. Die zunehmende Beachtung der Transfusion- und Trauma-induzierten Hypokalzämie als vierter Punkt für die Ausbildung der Koagulopathie führte zu dem Begriff „*death diamond*“<sup>20</sup>. **Abbildung 2** zeigt die entsprechenden Parameter.

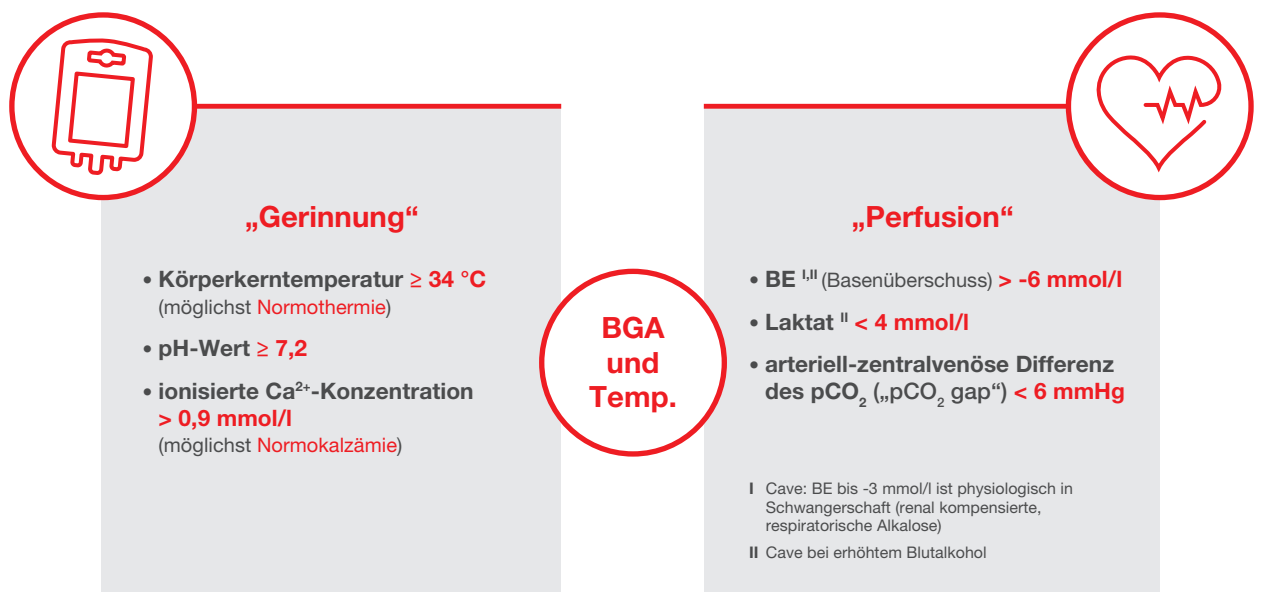


**Abbildung 1:** Mögliche Ursachen einer Koagulopathie; die oberen sind eher selten, die unteren häufiger. Haupttrigger hyperfibrinolytischer Blutungen ist die Gewebehypoxie<sup>88</sup>

Zur Diagnostik (und Therapiesteuerung) bietet sich die Nutzung sog. „point of care (POC)“ Tests an: viskoelastische Tests (VET: TEG<sup>®</sup>, ROTEM<sup>®</sup>, ClotPro<sup>®</sup> oder Quantra<sup>®</sup>), sowie die Bestimmung der Thrombozytenfunktion (Multiplate<sup>®</sup>, TEG platelet mapping<sup>®</sup> oder VerifyNow<sup>®</sup>). Die Datengrundlage für die POC-Diagnostik hat sich in den letzten Jahren deutlich gebessert. Das 2023 Update der AWMF-Polytrauma-Leitlinie gibt eine glatte A („soll“) für die VET und eine B („sollte“)-Empfehlung für die Thrombozytenfunktionsdiagnostik in Schockraum, OP und ICU<sup>2</sup>. Der hohe negativ prädiktive Wert der VET hat

sich bewährt, da er zeigt, wann (unabhängig vom Blutverlust) nicht substituiert werden muss. Sowohl die unterschiedlichen VET-Geräte als auch unterschiedliche klinische Situationen beim gleichen Gerät haben unterschiedliche Grenzwerte; ein Geräte- und Situations-spezifischer Algorithmus ist daher notwendig<sup>1,81</sup>.

Labor- und / oder VET-Tests sollen (1B), abhängig von Schwere der Blutung und bis zum Ende der Blutung, alle 30 – 60 Minuten erfolgen<sup>97</sup>.



**Abbildung 2:** Rahmenbedingungen der Gerinnung mit empfohlenen Grenzwerten. Modifiziert nach <sup>60</sup>

## THERAPIE

Sowohl die deutschen Daten des Paul-Ehrlich-Institutes<sup>30</sup> als auch internationale Publikationen zeigen, dass das größte Risiko im Zusammenhang mit Transfusionen durch menschliche Fehler bedingte Zwischenfälle, vorwiegend Prozessfehler oder Fehltransfusionen, sind.

Da alle Konserven rund 25 % Additivlösung, Konservierungsstoffe und Stabilisatoren enthalten, sind, im Vergleich zum Ausgangsprodukt, geringere Aktivitäten pro ml enthalten. Somit ergibt 1 EK + 1 FFP + 1 TK keinesfalls die gleiche „Gerinnungs-“Aktivität wie dieselbe Menge an Vollblut<sup>75</sup>.

Zu beachten ist, dass bei starker Blutung der Blutverlust der Hauptabbaueg aller substituierten Blut- und Gerinnungspräparate ist<sup>18</sup>.

## MASSIVTRANSFUSIONSPROTOKOLL

Ein Massivtransfusions- und Gerinnungstherapieprotokoll sollte lokal etabliert sein<sup>2</sup>. Es soll an die lokalen Gegebenheiten angepasst sein, Schwellenwerte zur Substitution enthalten und sowohl Aktivierung wie auch Deaktivierung soll über Blutbank / Labor erfolgen<sup>97</sup>.

## INFUSIONSWÄRMER

Die initiale Flüssigkeitstherapie erfolgt ausschließlich mit gewärmten kristallinen Infusionen<sup>6</sup>. Jegliche Volumentherapie erfolgt ausschließlich über Infusionswärmer mit einer Infusionstemperatur von 40 – 42 °C<sup>84,99</sup>.

## ERYTHROZYTENKONZENTRATE

Die Indikation einer Transfusion ist immer eine individuelle Entscheidung (dies gilt auch bei Plasma und TK)<sup>12,97</sup> und von der Kombination aus Hb und klinischem Bild („physiologische Transfusionstrigger“) abhängig<sup>12,97</sup>. Praktisch alle Studien der letzten Jahre zeigen zumindest die „nicht-Unterlegenheit“ restriktiver Transfusionstrigger für alle untersuchten Kollektive; auch nach Ende der Blutung ist das Anstreben „regulärer“ Hb-Werte nicht sinnvoll<sup>97</sup>. Prinzipiell gilt die sog. „single unit policy“, d. h. nach jeder einzelnen Transfusion muss die Indikation erneut gestellt werden<sup>12</sup>. Eine Notfalltransfusion mit ungekreuzten „0 Rh-negativ“-Konserven setzt eine vitale Gefährdung des Patienten voraus.

2020 hat die BÄK erstmals dezidierte Empfehlungen bezüglich des Hb für einzelne Patientengruppen herausgegeben; bei der Massivtransfusion ist der Zielbereich nach Transfusion 7 bis 9 g/dl (4,3 bis 5,6 mmol/l)<sup>12</sup>. Die Gabe von EK ist indiziert bei Verlust von 30 – 40 % des Blutvolumen (~1.500 ml bei 70 kgKG); bei Verlust > 40 % (~2.000 ml bei 70 kgKG) ist eine sofortige Transfusion sinnvoll<sup>97</sup>. 1.500 ml entsprechen etwa 25 % des Blutvolumens einer Schwangeren am Termin<sup>53</sup>, etwa 30 % des Blutvolumens eines Erwachsenen und der Verlust führt i. d. R. zu anhaltender Hypotension<sup>8</sup>. Dieser Wert wird zunehmend als „Schwelle zur erhöhter Wachsamkeit“ für perioperative<sup>94</sup> und peripartale Blutungen<sup>3</sup> betrachtet. Dass die Blutgruppe „0“ 25 bis 35 % niedrigere vWF- und FVIII-Spiegel hat, ist seit langem bekannt<sup>34</sup>; dies wird zunehmend mit höherem Blutverlust bei Trauma<sup>17</sup> und bei PPH<sup>47</sup> sowie einer höheren Rate an Hyperfibrinolyse nach Trauma<sup>17</sup>, an blutenden Ulcera<sup>27</sup>, an PPH<sup>22</sup> und an intrakraniellen Blutungen<sup>39</sup> in Verbindung gebracht.

## THERAPEUTISCHES PLASMA

Plasma ist als Ergebnis einer Einzelspende ein sehr variables Produkt mit erheblichen Unterschieden bezüglich der individuellen Aktivität einzelner Faktoren (v. a. bei F1 und FVIII). Standardisiert ist gefrorenes Frischplasma (FFP) auf eine 70-prozentige (FVIII-)Aktivität nach dem Auftauen. Eine Pathogenreduktion / Virusinaktivierung führt je nach Verfahren zur weiteren Reduktion einzelner Faktoren. Bei der Anwendung von Plasma sind dosisabhängige Nebenwirkungen infolge einer Immunmodulation zu beachten<sup>19,77,104</sup>. International<sup>52</sup> und seit 2017 auch in Deutschland<sup>11</sup> wird die Gabe von AB0-gleichen (im Gegensatz zu AB0-kompatiblen) Plasmen vorgeschrieben. Die initiale Transfusion von A-Plasma für Patienten mit unbekannter Blutgruppe (Ausschluss der Blutgruppe 0 bei <sup>23</sup>) scheint sicher zu sein<sup>23,93</sup>; nur bei viel AB0-inkompatiblem Plasma bei Schwerstverletzten kann es Probleme geben<sup>93</sup>.

Die BÄK schränkte 2020 die Indikationen zur Gabe von therapeutischem Plasma deutlich ein, benutzte erstmals die Formulierung „... wenn bei Massivblutungen Plasmavolumen ersetzt werden muss“ als Indikation und spezifizierte das Plasmavolumen mit 40 ml/kg<sup>12</sup> (Cave: Schwangerschaft, am Termin etwa 50 – 60 ml/kg<sup>85</sup>). Basis dieser neuen Empfehlung ist eine Arbeit aus dem Jahre 2004, die zeigte, dass mindestens 30 ml/kg benötigt werden, um mit FFP einen Anstieg zumindest einiger Faktoren zu erreichen<sup>13</sup>. Bei einer solchen Massivtransfusion soll Plasma dann frühzeitig, viel ( $\geq 30$  ml/kg) und schnell

(~50 ml/min oder ~3.000 ml/h) gegeben werden. Die BÄK betont die Wichtigkeit des frühen Einsatzes der Gerinnungstherapie mit Plasma in Kombination mit Faktor-Konzentraten<sup>12</sup>. Ansonsten sollte die Gabe von therapeutischem Plasma restriktiv erfolgen<sup>2</sup>.

## THROMBOZYTENKONZENTRATE

Eine „evidence-based“ Aussage zu thrombozytären Grenzwerten in bestimmten klinischen Situationen ist aufgrund fehlender Studien kaum möglich; alle internationalen Empfehlungen sind daher „Expertenmeinung“. Prinzipiell „... sollte die ABO-Blutgruppe (auch das Rhesus-Faktor D) bei der Auswahl der TK wenn möglich berücksichtigt werden.“<sup>12</sup>

Mit dem schwachen Empfehlungsgrad 2C („könnte“) sieht die BÄK eine Indikation zur Gabe von TK bei transfusionsbedürftigen Blutungen bei < 50.000 Thrombozyten/ $\mu$ l (in der 2014. Version der Querschnittsleitlinie waren es hier noch 100.000/ $\mu$ l), bei anhaltender Blutung und / oder Schädel-Hirn Trauma bei Unterschreiten eines Wertes von 100.000 Thrombozyten/ $\mu$ l<sup>12</sup>. Die britischen Leitlinien formulieren ein allgemeines Ziel > 50.000/ $\mu$ l, höher bei intrakranieller / spinaler Blutung und bei anhaltender Blutung mit fallenden Thrombozyten und sehen eine Notwendigkeit zur Substitution i. d. R. ab Verlust des 1,5-fachem Blutvolumens<sup>97</sup>. Neben der Thrombozytentransfusion kann die Gerinnungsfähigkeit des Blutes und die Festigkeit von Blutgerinnseln durch *Desmopressin* (0,3  $\mu$ g/kg KG i. v., ...) oder die Hemmung der Fibrinolyse (*Tranexamsäure*) verstärkt werden<sup>12</sup>.

Die Zahl der Thrombozyten sagt nicht notwendigerweise etwas über deren Funktion aus<sup>12,56,95,97</sup>; bei Polytraumata mehren sich die Hinweise, dass TK-Gabe trotz normaler Plättchenzahl sinnvoll sein kann<sup>38</sup>.

## VERHÄLTNIS

PROPPR bleibt die einzige prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie, die durch das Verhältnis von FFP:EK:TK von 1:1:1 eine Senkung der blutungsbedingten Sterblichkeit innerhalb von drei Stunden nachweisen konnte; nach 24 Stunden und nach 30 Tagen gab es kein Überlebensvorteil<sup>41</sup>. Voraussetzung für den Erfolg war, dass aufgetautes FFP innerhalb von acht Minuten nach Anruf bei der Blutbank anwendbar sowie die Nutzung von Kristalloiden und Kolloiden deutlich begrenzt war<sup>40</sup>. Bei Massivtransfusionen sollte (1C) therapeutisches Plasma

und EK frühzeitig im festen Verhältnis von 1:1 bis 1:2 und Thrombozyten sollen (1B) frühzeitig, d. h. ab dem sechsten EK 1 TK, dann pro 4 EK 1 TK transfundiert werden<sup>12</sup>. Die britischen Guidelines empfehlen, wenn keine Labor- / VET-Ergebnisse vorliegen, FFP:EK mindestens 1:2 (2B, „kann“), bei (Poly-)Trauma 1:1 (1B, „soll“) und eine weitere Gabe nur in Abhängigkeit von Labor- / VET-Ergebnissen<sup>97</sup>. In Anpassung der 1:1:1 – PROPPR-Daten mit amerikanischen Einzelspender-TK an deutsche Pool- bzw. Apherese-TK mit  $2 \times 10^{11}$  Plättchen ergibt sich somit ein Verhältnis von EK zu therapeutischem Plasma zu TK von 4(-5) zu 4(-5) zu 1. Je mehr transfundiert wird, desto wichtiger ist die Beachtung des 4:4:1-Verhältnisses<sup>21</sup>. BÄK<sup>12</sup> und europäische Leitlinien<sup>56,95</sup> stimmen überein, dass diesem initialen, sog. „ratio-driven approach“ bzw. dieser initialen „empiric / probabilistic strategy“ schnellstmöglich ein sog. „goal-directed / therapeutic approach“, d. h., eine zielgerichtet, auf POC-Verfahren beruhende Diagnostik und Therapie folgen soll. Diese Abfolge, initial Verhältnis-gesteuert, dann schnellstmöglich POC-gesteuert, nennt sich „Copenhagen Concept“<sup>45</sup> oder „hybrid approach“<sup>5</sup>; bisher gibt es allerdings kein RCT, das einen Überlebensvorteil durch dieses Konzept zeigt.

## TRANEXAMSÄURE

Die BÄK geht in der Querschnittsleitlinie nicht dezidiert auf das Thema TXA ein<sup>12</sup>. In England wird die Gabe möglichst frühzeitig bei Trauma (schon prähospital) und PPH (1A, „soll“) empfohlen<sup>97</sup>. Entsprechend der Bedeutung einer Ischämie-bedingten Hyperfibrinolyse kann eine Indikation für TXA bei Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen und / oder im Schock sowie bei nachgewiesener Hyperfibrinolyse gesehen werden<sup>2</sup>. Die empfohlene Dosis liegt bei 15 mg/kg bzw. 1 g für Erwachsene. Eine zweite Gabe scheint nur bei anhaltender bzw. wiederauftretender Hyperfibrinolyse sinnvoll<sup>25,71</sup>. Vorsicht ist geboten bei hämatologischen Malignomen<sup>32</sup> und Schädel-Hirn-Traumata<sup>9,58,102</sup> sowie bei gastro-intestinaler<sup>37</sup>, akuter intrazerebraler<sup>63</sup> und subarachnoidaler Blutung<sup>76,96</sup>.

## FIBRINOGEN

Die BÄK empfiehlt eine direkte Bestimmung der Fibrinogenkonzentration (Methode nach Clauss), erstmals jedoch auch „Alternativ und schneller ... durch viskoelastische Tests (VET), sog. Point of Care-Verfahren (PoC) der Gerinnung“<sup>12</sup>. Um das Klientel zu spezifizieren, welches zusätzlich zur Standardtherapie Fibrinogenkonzentrat bekommen soll, formuliert das 2023. Update der

Polytrauma-Leitlinie „Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen und / oder im Schock“ (A, „soll“)<sup>2</sup>. Die Indikation zur Substitution ist bei einer Fibrinogenkonzentration < 1,5 – 2,0 g/l gegeben<sup>12,43,56,95,97</sup>; das Ziel der Substitution (auch bei PPH) ist ein Fibrinogen von ~2,5 g/l<sup>15,61,105</sup>. Die initiale Dosis liegt bei 3 – 6 g für Erwachsene<sup>12,97</sup> bzw. 30 – 60 mg/kg<sup>2</sup>. Ein postuliertes Thromboserisiko nach Gabe von Fibrinogenkonzentrat hat sich bisher in keiner Studie nachweisen lassen<sup>69,83,89</sup>; vermutlich da es für FI als „Akutphase-Protein“ ein negatives Rückkopplungsmechanismus gibt. Fibrinogen ist Endothel-protektiv<sup>105</sup>. Zur Substitution von Fibrinogen ist FFP nicht geeignet<sup>12,97</sup>.

## PROTHROMBIN-KOMPLEX-PRÄPARATE

Um das Klientel zu spezifizieren, welches zusätzlich zur Standardtherapie und Fibrinogen noch PPSB bekommen soll, formuliert das 2023. Update der Polytrauma-Leitlinie „Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen und / oder im Schock“ (B, „sollte“)<sup>1</sup>. Insbesondere bei schockierten Patienten ist von einer reduzierten Thrombingeneration auszugehen<sup>14</sup>. In Meta-Analysen zeigt PPSB plus FFP gegenüber FFP allein einen Überlebensvorteil<sup>50,101</sup>. Die initiale Dosierung beträgt 25 IE/kg und bei erhöhtem thromboembolischen Risiko 12,5 IE/kg<sup>26</sup>. Bei Blutungen unter direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) gibt die BÄK eine Empfehlung von bis zu 50 IE/kg (ohne Angabe einer Empfehlungsstärke und eines Evidenzgrades für die Dosierung, aber mit Betonung der sinnvollerer Therapie durch spezifische Antidote)<sup>12</sup>. Es bestehen Hinweise auf eine theoretische und praktisch bis zu vierprozentige Thrombose-Inzidenz unter Therapie mit PPSB (trotz aller Sicherheitsvorkehrungen; vor allem bei niedrigen Antithrombinkonzentrationen) und die Empfehlung zur sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung<sup>12</sup>. Das Thromboserisiko ist in dem, nach PPSB für drei Tage dosisabhängig erhöhtem endogenen Thrombinpotential (ETP) begründet<sup>42,90</sup>. Die früher synchron zur PPSB-Therapie empfohlene Antithrombingabe bei der disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung (DIC) wird nun eindeutig nicht mehr angeraten<sup>12</sup>.

## FAKTOR XIII

Laut BÄK ist ein erworbener FXIII-Mangel nicht selten, z. B. bei erhöhtem Blutverlust oder Hyperfibrinolyse<sup>12</sup>, aber auch bei extrakorporaler Zirkulation<sup>48</sup>. Bei einem Blutverlust > 50 % des Blutvolumen<sup>3</sup> bzw. einer Aktivität < 60 %<sup>2,44</sup> kann FXIII-Konzentrat in einer Dosierung von 20 E/kg gegeben werden.

## DESMOPRESSIN

Bei erworbenem von Willebrand-Syndrom, d. h. einer Thrombozytenfunktionsstörung infolge von Hypothermie, Azidämie und / oder bestimmten Krankheiten (Klappenvitien, myeloproliferativ, autoimmun, ECMO, HLM, ventricular assist devices) bzw. Medikamenten (z. B. ASS, COX-1-Inhibitoren, Antibiotika, Valproat, Clopidogrel, Ticagrelor) kann, mit schwacher Evidenz, Desmopressin / DDAVP (0,3 µg/kgKG als Kurzinfusion) appliziert werden<sup>12</sup>.

## MASCHINELLE AUTOTRANSFUSION

Sowohl bei zu erwartendem als auch bei intraoperativ akut auftretendem Blutverlust von mehr als 10 % des Körperblutvolumens, außerhalb der Tumorchirurgie, soll der Einsatz der maschinellen Autotransfusion unter Beachtung der Kontraindikationen geprüft werden (1C+, „soll“)<sup>12</sup>. Ob die Tumorchirurgie weiterhin eine Kontraindikation ist, muss bezweifelt werden<sup>29</sup>. Die großzügige Indikationsstellung zur Retransfusion von hergestellten MAT-Konserven wird durch den Hinweis auf die nur eingeschränkt geltenden Transfusionstrigger der allogenen EK und in Bezug auf das fehlende Gefährdungsmoment betont<sup>12</sup>.

## PERMISSIVE HYPOTENSION

Meta-Analysen zeigen signifikante Vorteile der permissiven Hypotension bezüglich des Überlebens bei Patienten im traumatisch-hämorrhagischen Schock<sup>73,100</sup>. Der optimale Blutdruck für den individuellen Patienten bleibt jedoch meist unklar<sup>80,100</sup>. Bei Patienten, die aktiv bluten, sollte bis zur chirurgischen Blutstillung eine permissive Hypotension (mittlerer arterieller Druck [MAP] ~65 mmHg, systolischer arterieller Druck ~80 mmHg) bzw. bei Schädel-Hirn-Trauma (GCS < 9) und / oder spinalem Trauma mit neurologischer Symptomatik ein MAP von ~85 mmHg angestrebt werden<sup>2</sup>. Das Ausmaß und die Behandlung des Schocks soll durch wiederholte Messung von Laktat und / oder BE überprüft und gesteuert werden<sup>2</sup>. Das Verlaufsmonitoring über die BGA ist von entscheidender Bedeutung, da die „okkulte Hypoperfusion“ ein langbekanntes Problem ist<sup>24</sup> und es bis zu 72 Stunden dauert, bis nach Erreichen eines „ausreichenden“ Blutdruckes auch die mikrovaskuläre Hämodynamik wiederhergestellt wird<sup>98</sup>. Das Konzept der permissiven Hypotension kann durch vorsichtige Anwendung von Vasopressoren (Noradrenalin und ggf. Vasopressin) unterstützt werden<sup>80</sup>.

## VERSCHIEDENES

Übertransfusion: Bei Patienten mit vermutetem hämorrhagischem Schock war die Übertransfusion mit Konserven (d. h. Gabe von 4 – 9 bzw.  $\geq 10$  Konserven trotz Stabilisierung nach 1 – 3 Konserven) mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien und Herzinfarkt verbunden<sup>31</sup>.

Mengengrenze: Die Analyse von knapp 100.000 Patienten, die mindestens 1 EK innerhalb von vier Stunden bekamen, zeigte, dass bei den Patienten, die nach vier Stunden  $\sim 40$  Konserven (EK + FFP + TK) bzw. nach 24 Stunden  $\sim 50$  Konserven erhalten hatten, ein sog. „resuscitation timeout“ hilfreich ist, um individuell zu entscheiden, ob weitere Transfusionen sinnvoll sind<sup>78</sup>.

Allo-Antikörper: Nach einer Massivtransfusion ( $\geq 5$  EK innerhalb vier Stunden) entwickeln etwa 5 % der Patienten Allo-Antikörper; Hauptrisiko sind D-positive EK bei D-negativen Patienten sowie, zu geringerem Ausmaß, D-positive TK bei D-negativen Patienten, Trauma und  $\geq 11$  EK in 24 Stunden<sup>4</sup>.

## THROMBOSEPROPHYLAXE

Innerhalb von 24 Stunden nach Blutungsstopp soll über Art und Beginn der Thromboseprophylaxe entschieden werden<sup>2</sup>.

## Fazit für die Praxis:

- Koagulopathie vermeiden!
- Temperatur messen und regelmäßige BGA
- Hb 7 – 9 g/dl
- initial „ratio-driven“ mit EK:FFP:TK = 4:4:1, dann „goal-directed“
- bei Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen und / oder im Schock:
  - permissive hypotension
  - TXA 15 mg/kg
  - Fibrinogen: bei  $< 1,5 - 2$  g/l, Ziel:  $\sim 2,5$  g/l
  - PPSB: initial 25 IE/kg
  - FXIII (bei 50 % BV): initial 20 IE/kg
  - Desmopressin (bei erworbenem vWS): 0,3  $\mu$ g/kg als Kurzinfusion
- an maschinelle Autotransfusion denken
- nach Blutungsstopp an Thromboseprophylaxe denken

## Interessenskonflikte:

Dr. med. Heiko Lier:

Vortragshonorare, Reisekostenerstattungen o. ä. von: Bayer Vital, CSL Behring, DRK-Blutspendedienst West, Ferring, Mitsubishi Pharma, NovoNordisk, Werfen

## Der Autor



**Dr. med. Heiko Lier**

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln (AöR)  
heiko.lier@uk-koeln.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)