

**INFORMATION KOMPAKT**  
**Gerinnungsmanagement**  
**in der Intensivmedizin**



Freigabe durch die Sektion Intensivmedizin am 15.06.2012

**KORRESPONDIERENDER AUTOR**

Univ. Prof. Dr. Dietmar Fries  
[Dietmar.Fries@uki.at](mailto:Dietmar.Fries@uki.at)

**INSTITUTION**

Klinik für Allgemeine und Chirurgische Intensivmedizin  
Medizinische Universität Innsbruck; Anichstrasse 35  
A-6020 Innsbruck

**COAUTOREN:**

Dr. Manfred Gütl (Graz), Dr. Nikolaus Hofmann (Slz), Univ. Doz. Dr. Petra Innerhofer (Ibk), Univ. Doz. Dr. Sibylle Kozek (Wien), Dr. Ludwig Neuner (Linz), Dr. Peter Perger (Wien), Univ. Doz. Dr. Thomas Pernersdorfer (Linz), Dr. Georg Pfanner (Feldkirch), Univ. Doz. Dr. Herbert Schöchel (Slz), Dr. Eva Schaden (Wien), Dr. Sabine Heil (Wien), Dr. Camillo Köblinger (Graz) und Univ. Prof. Dr. Barbara Steinlechner (Wien)

**GUTACHTER:** Univ. Prof. Dr. Sonja Fruhwald (Graz); Univ. Prof. Dr. Barbara Friesenecker (Innsbruck); Univ. Prof. Dr. Claus Krenn (Wien).

**EDITOR SEKTION INTENSIVMEDIZIN:** Univ. Prof. Dr. Walter Hasibeder (Ried. i. Innkreis)

**GÜLTIGKEIT:** Der Inhalt dieser „Information Kompakt“ ist längstens bis 31.05.2015 gültig

---

**EINLEITUNG/ZWECK:**

Kritisch kranke Patienten und Patientinnen weisen klinisch oftmals eine erhöhte Blutungsneigung auf. Hierbei steht in der Regel die *diffuse* Blutungsneigung und weniger die *massive* Blutung im Vordergrund. *Diffuse* Blutungen sind durch Gerinnungsstörungen verursacht und können mitunter transfusionspflichtig werden. Eine transfusionspflichtige diffuse Blutung führt zu einer weiteren Verschlechterung der Hämostase und zu einem gesteigerten Transfusionsbedarf. Ein erhöhter Bedarf an allogenen Blutprodukten steigert wiederum Morbidität und Mortalität, insbesondere bei kritisch Kranken.

Neuere Behandlungsprotokolle für *massive Blutungen* empfehlen vielfach den Einsatz von Erythrozytenkonzentraten (EK), Frischplasmen (FFP) und Thrombozytenkonzentraten (TK) in fixen Verhältnissen. Diese Empfehlungen beziehen sich

hauptsächlich auf Ergebnisse retrospektiver Studien und sind umstritten. Patienten und Patientinnen, die nach diesem Konzept behandelt werden, weisen eine gesteigerte Exposition gegenüber Fremdblutprodukten sowie eine erhöhte Morbidität auf. Außerdem negiert eine Transfusion von Blutprodukten in fixen Verhältnissen den individuell unterschiedlichen Bedarf sowie die zugrundeliegende Erkrankung [1-14].

Der Einsatz von Frischplasma, Thrombozytenkonzentraten, Gerinnungsfaktorenkonzentraten und Prokoagulatoren bei akut blutenden koagulopathischen Intensivpatienten wirft verschiedene Fragen auf.

Wir möchten hier auf die beste verfügbare Evidenz bezüglich des Einsatzes von Frischplasma (FFP), Thrombozytenkonzentraten (TK), Fibrinogenkonzentrat, Faktor XIII Konzentrat, rekombinant aktivierten Faktor VII (rFVIIa), Prothrombinkomplekkonzentrat (PPSB), Vitamin K, Desmopressin (DDAVP), von-Willebrand-Faktor hältigen Konzentraten und Tranexamsäure verweisen. Die hier aufgeführten Therapieempfehlungen basieren meist auf kleinen klinischen Studien, Fallberichten, sowie Tierversuchen und Expertenmeinungen da große prospektiv randomisierte, klinische Studien und/oder Metaanalysen fehlen.

**METHODE:** Literatursuche in Embase und Pubmed im Zeitraum Januar 2000 bis Dezember 2011

**EMPFEHLUNGSGRADE:**

Auf der Basis der Evidenzklassen werden Behandlungsempfehlungen gegeben. Diese werden unterteilt nach:

Empfehlungsgrad	
<b>A=soll</b>	Mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib).
<b>B=sollte</b>	Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt.
<b>C=kann</b>	Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III; diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren.

Eine kurze Zusammenfassung der Empfehlungen der Experten findet sich als Anhang im Text!

**INFORMATION / PROZESSE:**

## 1. Blutprodukte:

### 1.1. Frischplasma (fresh frozen plasma, FFP)

**FFP und Effektivität:** Ein Ungleichgewicht im Gerinnungssystem kann durch den Einsatz von FFP nicht unmittelbar behoben werden. Ausschlaggebend für eine effektive Korrektur ist nicht die Gesamtmenge an Gerinnungsfaktoren die substituiert wird, sondern deren Konzentration (15). Die Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren in FFP entspricht bestenfalls physiologischen Verhältnissen und ist damit zu gering, um eine relevante Konzentrationsänderung bei koagulopathischen und blutenden Patienten und Patientinnen zu erzielen. Die Konzentrationen einzelner Faktoren können außerdem spenderbedingt beträchtlich variieren (0.6-1.4 I.U./ml) und sind letztlich nicht bekannt. Darüberhinaus werden die endgültigen Konzentrationen an Faktoren auch durch Produktionsprozesse und Virus-Inaktivierungs-Schritte beeinflusst, was zur Folge hat, dass z.B. beim Einsatz von virusinaktiviertem Plasma (Octaplas® in Österreich als SD-Plasma verfügbar) deutlich größere Mengen verabreicht werden müssen. Außerdem ist zu bedenken, dass mit FFP keine gezielte Korrektur möglich ist, da alle Prokoagulatoren aber auch Antikoagulatoren enthalten sind.

**FFP und Nebenwirkungen:** Um einen klinisch relevanten Anstieg von Gerinnungsfaktoren bei Intensivpatienten zu erzielen sind FFP Mengen von  $\geq 30$  ml/kg KG erforderlich. Die damit verbundene Volumenbelastung kann bei kritisch Kranken zu TACO (=“*Transfusion Associated Cardiac Overload*“) führen (17) und steigert den Bedarf an EK und TK durch eine dilutionsbedingten Anämie und Thrombopenie. In einer Reihe von retrospektiven Studien und prospektiven Kohortenanalysen konnte gezeigt werden, dass die Rate schwerer Infektionen und respiratorischer Komplikationen bei Intensivpatienten unter FFP-Therapie ansteigt [4-6, 8]. Dieser Effekt ist dosisabhängig: Watson et al. haben in einer prospektiven Kohorten-Studie gezeigt, dass das Risiko für nosokomialer Infekte, ARDS und Multiorganversagen mit der Gesamtmenge der transfundierten FFPs korreliert [1]. Darüberhinaus bewirkt FFP in hohen Dosen einen Zitratüberschuss (Koagulopathie, verminderte Ejektionsfraktion, Arrhythmien, erhöhte neuromuskuläre Erregbarkeit). Bei akuten Blutungen muss zudem bedacht werden, dass in der Regel 35 - 40 min vergehen bis die benötigten FFP zur Verfügung stehen. In der klinischen Praxis muss FFP daher frühzeitig und oft bereits auf Verdacht geordert und „prophylaktisch“ verabreicht werden – eine Praxis, die in Expertenkreisen durchwegs abgelehnt wird.

**Leberversagen und FFP:** Die Autoren sind der Überzeugung, dass FFP nicht geeignet ist, die *Koagulopathie bei Patienten oder Patientinnen mit Leberversagen* effektiv zu behandeln (7,9,10). Die Transfusion von FFP ist nur bei der Verabreichung großer Volumina in der Lage, den Mangel an Fibrinogen, an Gerinnungsfaktoren, des Prothrombinkomplexes und an Protein C auszugleichen, während gleichzeitig unnötigerweise Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor substituiert werden. Eine großzügige Transfusion von FFP kann allerdings eine bestehende portale Hypertension verstärken und damit das Blutungsrisiko erhöhen. Vorsicht ist bei der Gabe von „*Solvent-detergent-Verfahren virusinaktiviertem Plasma (SD-Plasma)*“ geboten: durch einen verminderten Protein-S-Gehalt kann das hämostaseologische Gleichgewicht in Richtung Thromboseneigung gewichtet werden; andererseits wird die bereits aktivierte Fibrinolyse durch einen verminderten 2-Antiplasmin-Gehalt verstärkt (18,19). Bei der *Methylenblau-Licht-Pathogeninaktivierung* werden demgegenüber etwa 30 % des enthaltenen Fibrinogens funktionell zerstört. Dies reduziert die therapeutische Effektivität des FFP, da v.a. Fibrinogen im Rahmen der hepatischen Koagulopathie kritisch reduziert ist (20). FFP zur sog. „*Leberernährung*“ wie es an vielen Intensivstationen anscheinend praktiziert wird, entbehrt jeglicher Evidenz.

Die gängige Praxis der Transfusion von *10-15 ml/kg KG FFP* bei kritisch kranken Patienten und Patientinnen zur Korrektur einer Gerinnungsstörung ist ineffektiv und wird nicht empfohlen. Höhere Dosierungen  $\geq 30\text{ml/kg FFP}$  sind insbesondere bei kritisch kranken Patienten und Patientinnen u.a. mit einer erheblichen Volumenbelastung assoziiert. Die Verabreichung von *FFP und Erythrozytenkonzentraten in fixen Verhältnissen* ist vermutlich mit einer erhöhten Morbidität assoziiert. Lediglich ein Mangel an Faktor V kann nur mittels Gabe von FFP ausgeglichen werden, da derzeit hierfür keine Faktorenkonzentrate zur Verfügung stehen.

**Empfehlungsgrad C**

## 1.2. Thrombozytenkonzentrate (TK)

Die **Indikation zur Thrombozytentransfusion** sind Thrombozytenfunktionsstörungen und/oder Thrombopenie. Die Thrombopenie ist ein häufiges Begleitsymptom beim kritisch kranken Patienten/Patientin, wobei oftmals

keine Blutungsneigung vorliegt. Ursachen sind meist Infekte mit Verbrauchskoagulopathie, Medikamentennebenwirkungen, Fremdoberflächenaktivierung mit Verbrauch oder immunologische Phänomene.

Die **gefährlichste Komplikation der Thrombozytentransfusion** ist die bakterielle Kontamination des Thrombozytenkonzentrates (TK). Bakterielle Kontaminationen, die eine Sepsis verursachen können, kommen bei Pool-TK in 0,43% und bei Apherese-TK in 0,09% vor. Weitere Komplikationen sind allergische und febrile Transfusionsreaktionen, aber auch die „*Transfusion Related Acute Lung Injury*“ (TRALI) (21-23).

**Thrombozytengrenzwerte:** Grundsätzlich sollte nur transfundiert werden, sofern eine klinische Blutungsneigung vorliegt. Die meisten Thrombozytentransfusionen im Intensivbereich werden allerdings „prophylaktisch“ verabreicht. Das Risiko eine spontane Blutung aufgrund einer Thrombopenie zu erleiden ist bei Thrombozytenzahlen  $< 10.000/\mu\text{l}$  signifikant erhöht; die Evidenz hierfür stammt jedoch nicht von intensivmedizinischen Patienten und Patientinnen sondern von Knochenmarkstransplantierten (24,25). Bei traumatisch oder chirurgisch bedingten oder assoziierten Blutungen sollte eine Thrombozytenzahl von  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  therapeutisch angestrebt werden. Im Falle einer Mitbeteiligung des Zentralnervensystems, bei medikamentenbedingten sowie bei erworbenen oder angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen sollten Werte  $\geq 100.000/\mu\text{l}$  angestrebt werden (26, 27).

**Praktisches Vorgehen:** Bei transfusionspflichtigen Blutungen sollten Werte über  $50.000/\mu\text{l}$  angestrebt werden – bei Verdacht auf eine Thrombozytenfunktionsstörung aber auch deutlich höhere Werte. Bei fehlender Blutungsneigung sollte eine prophylaktische Thrombozytentransfusion bei Werten  $<10.000/\mu\text{l}$  erwogen werden. Hier müssen jedoch auch klinische Komorbiditäten berücksichtigt werden und gegebenenfalls der Transfusionstrigger nach oben korrigiert werden. Hohe Fibrinogenwerte, wie sie im Rahmen einer akuten Phasenreaktion bei ICU Patienten oft vorliegen, können eine Thrombopenie möglicherweise teilweise kompensieren (28).

Diese Vorgaben basieren größtenteils auf Konsensusempfehlungen und sind nicht durch klinische Daten belegt. Nicht nur die Thrombozytenzahl, sondern auch die Qualität/Funktion sind Grundvoraussetzungen für eine funktionelle Hämostase.

Für die Gabe von Thrombozytenkonzentraten sind bisher keine klinischen Studien publiziert worden, die eine Empfehlung bezüglich eines definierten Transfusionstriggers rechtfertigen würden. Eine prophylaktische Thrombozytentransfusion sollte bei Werten  $\leq 10.000/\mu\text{l}$  erwogen werden. Bei transfusionspflichtigen Blutungen ist die Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten bei Werten zwischen  $50.000/\mu\text{l}$  und  $100.000/\mu\text{l}$  indiziert. Bei Nachweis/Verdacht auf eine Thrombozytenfunktionsstörung ist eine Transfusion auch bei höheren Werten angezeigt.

**Empfehlungsgrad C**

## 2. Gerinnungsfaktorenkonzentrate

### 2.1. Fibrinogenkonzentrat

Kritisch kranke Patienten und Patientinnen weisen in der Regel infolge einer akut-Phasen Reaktion erhöhte Fibrinogenwerte auf. Die Annahme, dass hohe Fibrinogenwerte das Thromboembolierisiko verstärken muss möglicherweise revidiert werden. Fibrinogen (= sog. Antithrombin I) ist u.a. in der Lage Thrombin zu binden und hat damit neben hämostyptischen und gerinnselstabilisierenden auch antikoagulatorische Eigenschaften (30).

Bei Fibrinogenwerten unter 150-200 mg/dl ist bei perioperativen Patienten und Patientinnen mit einer erhöhten Blutungsneigung sowie einen erhöhten Transfusionsbedarf zu rechnen. Dies geht aus Untersuchungen in der Gynäkologie (peripartale Blutungen), Neurochirurgie und Herzchirurgie hervor (31-39).

Die routinemäßig angewendete Fibrinogenmessung nach Clauss kann bei Verabreichung großer Mengen von Hydroxyethylstärke die Fibrinogenpolymerisationsfähigkeit des Patienten überschätzen, unter Verabreichung von Argatroban® oder Tigacyclin® unterschätzen.

Ergebnisse großer prospektiver multizentrischer Studien liegen derzeit noch nicht vor. In vitro Studien und experimentelle Untersuchungen (39-46), klinische Erfahrungsberichte sowie retrospektive Untersuchungen haben gezeigt, dass Fibrinogenkonzentrat die Gerinnselfestigkeit steigern und den Blutverlust sowie den Transfusionsbedarf reduzieren kann (47-55). In kleinen, prospektiven, klinischen Studien konnte Fibrinogenkonzentrat (in zwei davon ROTEM®-assistiert) die

Gerinnung verbessern, den perioperativen Blutverlust vermindern und den Transfusionsbedarf reduzieren (56-59).

Die Behandlung mit Fibrinogenkonzentrat wird empfohlen, wenn eine transfusionspflichtige Blutung, begleitet von einem niedrigen Plasmafibrinogenspiegel (unter 1,5 bis 2.0 g/l), oder ein TEG/TEM Zeichen einer Fibrinpolymerisationsstörung, vorliegt. Es wird eine Initialdosis von 50 mg/kg KG Fibrinogen empfohlen.

#### **Empfehlungsgrad B**

### **2.2. Faktor XIII**

Der Fibrin-stabilisierende Faktor XIII wird vorwiegend in der Leber sowie in Megakaryozyten gebildet. Faktor XIII katalysiert die stabilisierende Quervernetzung des Fibringerinnsels und schützt es gleichzeitig vor einem vorzeitigen fibrinolytischen Abbau. Außerdem begünstigt Faktor XIII die Wundheilung. In einigen klinischen Studien wurde bei einer Faktor XIII-Aktivität von <60% eine erhöhte Blutungsneigung detektiert. Die Effektivität von Faktor XIII-Konzentraten konnte bisher in wenigen in vitro und klinischen Studien belegt werden (32,60-72).

Der Verdacht auf einem klinisch relevanten Faktor XIII-Mangel besteht, wenn bei einem blutenden Patienten/Patientin eine FXIII-Aktivität <60% gemessen wird. In solchen Fällen *kann* die Verabreichung von FXIII-Konzentrat (30 IE/kg KG) erwogen werden, sofern alle anderen möglichen Blutungsursachen ausgeschlossen wurden.

#### **Empfehlungsgrad C**

### **2.3. Prothrombinkomplex Konzentrat (PPSB)**

PPSB Konzentrat enthält die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie in geringem Ausmaß antikoagulatorische Proteine wie Protein C, S, Antithrombin und Heparin (Ausnahme Cofact®, Biotest). Die verschiedenen PPSB Präparate sind jedoch lediglich für den Gehalt von Faktor IX standardisiert.

PPSB wird zur akuten Reversierung (Notfallreversierung) einer oralen Antikoagulation empfohlen (73).

Die Datenlage zum Einsatz bei kritisch Kranken Patienten oder Patientinnen mit erworbenem Gerinnungsfaktorenmangel ist bisher noch sehr begrenzt und sollte nach Meinung der Autoren insbesondere bei kritisch kranken Patienten und Patientinnen sehr streng gestellt werden (74-84). Eine einfache Laborwertkorrektur sollte insbesondere mit PPSB Konzentrat bei kritisch Kranken nicht erfolgen! Kritisch kranke Patienten und Patientinnen weisen oft eine pathologische PT auf. Hieraus lässt sich jedoch nicht unmittelbar ein klinisch relevanter und substitutionsbedürftiger Mangel der Faktoren II, VII, IX und/oder X ableiten. Es muss außerdem berücksichtigt werden, dass in der Regel beim Intensivpatienten die antikoagulatorischen Proteine ebenfalls erniedrigt sind und damit ein ausgeglichenes Verhältniss zwischen Pro- und Antikoagulation besteht.

Die Gabe von PPSB ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen assoziiert. Tierexperimentell konnte außerdem mit PPSB Konzentrat eine Verbrauchskoagulopathie ausgelöst werden (46, 85).

Eine orale Antikoagulation sollte im Notfall (akute und gefährliche Blutung, dringlich indizierter operativer Eingriff) mittels PPSB und Vitamin K aufgehoben werden.

#### **Empfehlungsgrad A**

Für den Fall, dass eine klinisch relevante Blutungsneigung mit deutlich verlängerter Gerinnungszeit (CT) bei Patienten ohne orale Antikoagulation vorliegt, *kann* die Verabreichung von PPSB (20-30 IE/kg KG) erwogen werden.

#### **Empfehlungsgrad C**

Eine isolierte Verlängerung der INR/PT ist *keine Indikation* für den Gebrauch von PPSB, speziell bei kritisch kranken Patienten und Patientinnen!

### **2.4. Rekombinanter aktivierter Factor VII (rFVIIa)**

Rekombinanter aktivierter Factor VIIa (rFVIIa) ist lediglich zur Behandlung der Hämophilie, Hemmkörperchenhämophilie sowie des Morbus Glanzmann zugelassen (86).

Für den Einsatz bei kritisch kranken Patienten und Patientinnen mit schwerer Verbrauchskoagulopathie und transfusionspflichtiger diffuser Blutung gibt es bis auf wenige Fallberichte wenig Evidenz (87). Prospektive kontrollierte randomisierte Studien bei schwer verletzten Patienten und Patientinnen sowie im perioperativen Bereich konnten in der Regel keinen Vorteil zeigen (88, 89).

Bei der sogenannten „off label“ Anwendung von rFVIIa bei vital bedrohlicher und unstillbarer Blutung sollte eine Dosis zwischen 90 und 120 µg/kg verabreicht werden. Diese kann aufgrund der kurzen Halbwertszeit gegebenenfalls wiederholt werden. Hypofibrinogenämien und Thrombozytopenien sollten vor Verabreichung korrigiert werden, da eine verstärkte Thrombinbildung allein kein stabiles Gerinnsel bilden kann. Hypothermie und Azidose verringern die Wirksamkeit von rFVIIa und sollten, falls möglich, ebenso korrigiert werden.

Die Verwendung von rFVIIa kann in Betracht gezogen werden, wenn eine Blutung weder chirurgisch noch interventionell-radiologisch gestillt werden kann. Vor der Verabreichung von rFVIIa sollte gewährleistet sein, dass ausreichende Fibrinogenspiegel sowie eine ausreichende Thrombozytenzahl vorliegt und der pH über 7,2 liegen.

**Empfehlungsgrad C**

## **2.5. Faktor-VIII-Konzentrat, von-Willebrand-Faktor haltige Faktor-VIII-Konzentrate und reines von-Willebrand-Faktor Konzentrat**

Faktor-VIII-Konzentrat ist als reines rekombinantes Konzentrat erhältlich. Plasmatische Faktor-VIII-Konzentrate enthalten je nach Herstellungsprozess unterschiedliche Anteile von von-Willebrand-Faktor, der u.a. die Adhäsion von Blutplättchen an Kollagen ermöglicht. Diese Präparate sollten der Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten und Patientinnen mit Hämophilie-A oder mit von-Willebrand-Syndrom vorbehalten bleiben. Diese Konzentrate sind auch bei erworbenem von-Willebrand-Syndrom hämostatisch wirksam. Der Nachweis eines erworbenen von-Willebrand-Syndroms ist in Österreich nur in einigen wenigen Speziallabors möglich. Die Behandlung sollte nach Möglichkeit immer mit einem spezialisierten Zentrum abgestimmt werden.

### **Orientierung für die therapeutisch mindestens notwendige F-VIII-Aktivität bei Hämophilie A**

- Kleine Blutungen wie Schnittverletzungen, Gelenkblutungen: 30% F-VIII-Aktivität
- Mittlere Blutungen, wie oral, muskulär, kleinere Operationen: 40–50% F-VIII-Aktivität

Schwere und bedrohliche Blutungen, wie gastrointestinal, intrathorakal, intrakraniell, große Operationen: 60–100% F-VIII-Aktivität

#### **Empfehlungsgrad A**

Die individuelle und gezielte Therapie mit **von-Willebrand-Faktor** **hältigen Konzentraten** kann bei blutenden Patienten und Patientinnen mit klinischem Verdacht auf ein von-Willebrand-Syndrom hilfreich sein. Eine breite und ungezielte Anwendung wird hier nicht empfohlen.

#### **Empfehlungsgrad C**

### **3. WEITERE GERINNUNGSAKTIVE SUBSTANZEN**

#### **3.1 Antifibrinolytika/Tranexamsäure**

Die Wirksamkeit von Tranexamsäure (TXA) konnte in zahlreichen Untersuchungen in erster Linie bei perioperativen Patienten und Patientinnen *ohne dem Vorliegen einer systemischen Hyperfibrinolyse* belegt werden. Eine große Metaanalyse (über 25.000 Patienten und Patientinnen) kommt zu dem Ergebnis, dass TXA den perioperativen Transfusionsbedarf ähnlich wie Aprotinin reduziert (90). Verglichen mit Aprotinin weist TXA ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf. Zur Behandlung mit TXA werden im Normalfall Dosen von 20-25 mg/kg KG empfohlen, welche wiederholt oder in weiterer Folge kontinuierlich (1-2 mg/kg/h) verabreicht werden können. In einer groß angelegten klinischen Studie konnte Tranexamsäure die Überlebenschancen bei Traumapatienten verbessern (91).

Bei Patienten und Patientinnen mit Sepsis und/oder Verbrauchskoagulopathie (DIC) sollte TXA nur bei klinisch relevanter Blutung mit Verdacht/Nachweis einer Hyperfibrinolyse eingesetzt werden. Hier steht auch bei pathologischen Gerinnungstests wie PT und aPTT eine suffiziente Antikoagulation im Vordergrund (92,93).

Die Verabreichung von Tranexamsäure ist bei chirurgisch und traumatologisch assoziierten Blutungen indiziert, unabhängig davon ob eine systemische Hyperfibrinolyse vorliegt. Die vorgeschlagene Dosis ist 20-25 mg/kg. Falls notwendig, können auch wiederholte Gaben verabreicht werden. Bei Intensivpatienten und Intensivpatientinnen ist Vorsicht bei Sepsis sowie bei einer DIC geboten.

#### **Empfehlungsgrad A**

#### **3.2. Desmopressin (DDAVP)**

Desmopressin stimuliert die Freisetzung von von-Willebrand Faktor, Faktor VIII und t-PA und wird üblicherweise bei von-Willebrand Krankheit sowie bei milder Hämophilie A eingesetzt. Kritisch kranke Patienten und Patientinnen weisen in der Regel infolge der akut-Phase Reaktion erhöhte Faktor VIII und von-Willebrand Spiegel auf, so dass eine Verabreichung von DDAVP in den meisten Fällen nicht gerechtfertigt erscheint. Außerdem kann DDAVP zu Wasserretention und Hyponatriämie führen. Bei perioperativen Patienten und Patientinnen kommt eine rezente Cochrane Analyse zu dem Ergebnis, dass der ungezielte Einsatz von Desmopressin (DDAVP) den Blutverlust reduzieren kann, jedoch keinen Einfluss auf den Transfusionsbedarf hat (94,95).

Die Beeinträchtigung der primären Hämostase ist ein Problem, das insbesondere bei herzchirurgischen Patienten und Patientinnen auftritt. In einer kleinen Studie bei Patienten und Patientinnen mit Aortenklappenersatz konnte hingegen der gezielte Einsatz von DDAVP den postoperativen Blutverlust reduzieren (96). Im Gegensatz dazu war DDAVP bei Patienten und Patientinnen mit einer einfachen Koronarbypass Operation, die im Vorfeld mit Aspirin behandelt wurden, nicht in der Lage den Transfusionsbedarf zu reduzieren (97,98).

Die gezielte Verabreichung von Desmopressin (DDAVP) kann (z.B. erworbene/angeborenes von Willebrand Erkrankung) hilfreich sein, Blutverluste und Transfusionsbedarf zu reduzieren. Eine breite ungezielte Anwendung wird nicht empfohlen.

**Empfehlungsgrad C**

#### **4. ADJUVANTE SEPSISTHERAPIE MIT GERINNUNGSAKTIVEN SUBSTANZEN**

##### **4.1. Antithrombin**

Initial vielversprechende Ergebnisse für die hochdosierte Verabreichung von Antithrombinkonzentrat (AT) in der Sepsis konnten in einer großen multizentrischen Studie nicht bestätigt werden. Lediglich Subgruppen wie Patienten und Patientinnen, die AT ohne Heparin erhalten haben, sowie Patienten und Patientinnen mit einer DIC (Verbrauchskoagulopathie) konnten von der Gabe von hochdosiertem AT profitieren (99). Darüber hinaus ist eine Heparinresistenz aufgrund erniedrigten AT Spiegel eine mögliche Indikation (100).

##### **4.2. Protein C - Konzentrat**

Aktiviertes rekombinantes Protein C Konzentrat (Xigris®, Wirkstoff: Drotrecogin alfa) wurde im Oktober 2011 nach den enttäuschenden Ergebnissen einer Studie vom Markt genommen worden (101).

Plasmatisches Protein C wurde in der Vergangenheit erfolgreich bei Purpura Fulminans eingesetzt.

#### 4.3. Thrombomodulin

Rekombinantes Thrombomodulin konnte bisher in kleinen klinischen Studien erfolgreich eingesetzt werden. Die Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie mit über 700 Patienten sind derzeit noch ausständig (102,103). Thrombomodulin ist derzeit in Österreich nicht erhältlich.

---

#### LITERATUR:

1. Watson, G.A., et al., Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*, 2009. 67: p. 221-30
2. Snyder, C.W., et al., The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma*, 2009. 66: p. 358-64
3. Nienaber, U., et al., The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury*, 2011. 42: p. 697-701
4. Sarani, B., et al., Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med*, 2008. 36: p. 1114-8
5. Khan, H., et al., Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest*, 2007. 131: p. 1308-14
6. Rana, R., et al., Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion*, 2006. 46: p. 1478-83
7. Abdel-Wahab, O.I., B. Healy, and W.H. Dzik, Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion*, 2006. 46: p. 1279-85
8. Dara, S.I., et al., Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med*, 2005. 33: p. 2667-71
9. 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. *Br J Haematol*, 2004. 125: p. 69-73
10. Stanworth, S.J., et al., Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*, 2004. 126: p. 139-52

11. Stanworth, S.J., et al., The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion*, 2011. 51: p. 62-70
12. Scalea, T.M., et al., Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg*, 2008. 248: p. 578-84
13. Kashuk, J.L., et al., Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? *J Trauma*, 2008. 65: p. 261-71
14. Casbard, A.C., et al., The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. A systematic review. *Anaesthesia*, 2004. 59: p. 550-58
15. Holland, L.L., et al., Fresh frozen plasma is ineffective for correcting minimally elevated international normalized ratios. *Transfusion*, 2005. 45: p. 1234-35
16. Myburgh, J., et al., Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*, 2007. 357: p. 874-84
17. Hedin, A. and R.G. Hahn, Volume expansion and plasma protein clearance during intravenous infusion of 5% albumin and autologous plasma. *Clin Sci (Lond)*, 2005. 108: p. 217-24
18. de Jonge J, Groenland TH, Metselaar HJ, IJzermans JN, van Vliet HH, Visser L, Tilanus HW. Fibrinolysis during liver transplantation is enhanced by using solvent/detergent virus-inactivated plasma (ESDEP). *Anesth Analg*. 2002. 94:1127-31
19. Hellstern p. Solvent/detergent-treated plasma: composition, efficacy, and safety. *Curr Opin Hematol*. 2004.11:346-50
20. Depasse F, Sensebé L, Seghatchian J, Andreu G, Samama MM. The influence of methylene blue light treatment and methylene blue removal filter on fibrinogen activity states and fibrin polymerisation indices. *Transfus Apher Sci*. 2005. 33:63-9
21. Tomey CA, Sweeney JD, Champion MH, et al. Analysis of transfusion reactions associated with prestorage-pooled platelet components. *Transfusion* 2009. 49:1242-47
22. Eder AF, Kennedy JM, Dy BA, et al. Bacterial screening of apheresis platelets and the residual risk of septic transfusion reactions: The American Red Cross experience (2004-2006). *Transfusion* 2007. 47:1134-42
23. Spiess BD, Royston D, Levy JH, et al. Platelet transfusion during coronary Artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transfusion* 2004. 44:1143-1148
24. Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009. 124:e13-e18
25. Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, et al. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion triggers in a tertiary-care hospital. *Transfusion* 2007.47:201-205
26. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*, 2006. 105: p. 198-208

27. Rossaint, R., et al., Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 14: p. R52
28. Velik-Salchner, C., et al., The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. J Thromb Haemost, 2007. 5: p. 1019-25
29. Hiippala, S.T., G.J. Myllyla, and E.M. Vahtera, Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. Anesth Analg, 1995. 81: p. 360-65
30. Larsen O, Stentoft J, Radia D, Ingerslev J, Sorensen B. Combination of recombinant factor VIIa and fibrinogen corrects the coagulopathy of primary immune thrombocytopenia at very low platelet counts. Submitted for publication
31. Singbartl, K., et al., Hemostasis and hemodilution: a quantitative mathematical guide for clinical practice. Anesth Analg, 2003. 96: p. 929-35
32. Charbit, B., et al., The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost, 2007. 5: p. 266-73
33. Gerlach, R., et al., Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study. Stroke, 2002. 33: p. 1618-23
33. Blome, M., et al., Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. Thromb Haemost, 2005. 93: p. 1101-7
34. Mittermayr, M., et al., Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. Anesth Analg, 2007. 105: p. 905-17
35. Innerhofer, P., et al., The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. Anesth Analg, 2002. 95: p. 858-65
36. Ogawa, S., et al., A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. Transfusion, 2011.52:14-52
37. Moganasundram, S., et al., The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children. Anesth Analg, 2010. 110: p. 995-1002
38. Fenger-Eriksen, C., et al., Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. J Thromb Haemost, 2009. 7: p. 1099-105
39. Fries, D., et al., The effect of fibrinogen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: an in vitro model. Anesth Analg, 2006. 102: p. 347-51
40. De Lorenzo, C., et al., Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by saline but not by hydroxyethyl starch 6%. Anesth Analg, 2006. 102: p. 1194-200
41. Kalina, U., et al., Rotational thromboelastography for monitoring of fibrinogen concentrate therapy in fibrinogen deficiency. Blood Coagul Fibrinolysis, 2008. 19: p. 777-83
42. Haas, T., et al., The in vitro effects of fibrinogen concentrate, factor XIII and fresh frozen plasma on impaired clot formation after 60% dilution. Anesth Analg, 2008. 106: p. 1360-65

43. 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*, 2005. 94: p. 324-29
44. Fries, D., et al., Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy--a porcine model. *Br J Anaesth*, 2006. 97: p. 460-67
45. Fries, D., et al., Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth*, 2005. 95: p. 172-77
46. Mitterlechner, T., et al., Prothrombin complex concentrate and recombinant prothrombin alone or in combination with recombinant factor X and FVIIa in dilutional coagulopathy: a porcine model. *J Thromb Haemost*, 2011. 9: p. 729-37
47. Stinger, H.K., et al., The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma*, 2008. 64 (2 Suppl): p. S79-85
48. Schochl, H., et al., Use of rotation thromboelastometry (ROTEM(R)) to achieve successful treatment of polytrauma with fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Anaesthesia*, 2010.65:199-203
49. Schochl, H., et al., Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care*. 14: p. R55
50. Fenger-Eriksen, C., et al., Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*, 2008. 101: p. 769-73
51. Haas, T., et al., Fibrinogen in craniostylosis surgery. *Anesth Analg*, 2008. 106: p. 725-31
52. Schochl, H., et al., Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*, 2011. 15: p. R83
53. Solomon, C., et al., A comparison of fibrinogen measurement methods with fibrin clot elasticity assessed by thromboelastometry, before and after administration of fibrinogen concentrate in cardiac surgery patients. *Transfusion*, 2011. 51: p. 1695-1706
54. Solomon, C., et al., Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth*, 2010. 104: p. 555-62
55. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, Arndt C, Hanke A, Voelckel W, Solomon C. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*. 2011;15:R83
56. Karlsson, M., et al., Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost*, 2009. 102: p. 137-44
57. Fenger-Eriksen, C., et al., Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost*, 2009. 7: p. 795-802

58. Rahe-Meyer, N., et al., Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. 138: p. 694-702
59. Rahe-Meyer, N., et al., Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth*, 2009. 102: p. 785-92
60. Korte, W., [Fibrin monomer and factor XIII: a new concept for unexplained intraoperative coagulopathy]. *Hamostaseologie*, 2006. 26 (3 Suppl 1): p. S30-5
61. Chandler, W.L., et al., Factor XIII A and clot strength after cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2001. 12: p. 101-8
62. Wettstein, P., et al., Decreased factor XIII availability for thrombin and early loss of clot firmness in patients with unexplained intraoperative bleeding. *Anesth Analg*, 2004. 99: p. 1564-69
63. Gerlach, R., et al., Factor XIII deficiency and postoperative hemorrhage after neurosurgical procedures. *Surg Neurol*, 2000. 54: p. 260-65
64. Nahrendorf, M., et al., Factor XIII deficiency causes cardiac rupture, impairs wound healing, and aggravates cardiac remodeling in mice with myocardial infarction. *Circulation*, 2006. 113: p. 1196-202
65. Tacke, F., et al., Clinical and prognostic role of plasma coagulation factor XIII activity for bleeding disorders and 6-year survival in patients with chronic liver disease. *Liver Int*, 2006. 26: p. 173-81
66. Godje, O., et al., Coagulation factor XIII reduces postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2006. 54: p. 26-33
67. Shainoff, J.R. and P.M. DiBello, Cross-linking of fibrinogen by factor XIII zymogen is not apparent in vivo. *Thromb Haemost*, 2003. 89: p. 943-4; author reply 944-45
68. Nielsen, V.G., Effects of Hextend hemodilution on plasma coagulation kinetics in the rabbit: role of factor XIII-mediated fibrin polymer crosslinking. *J Surg Res*, 2006. 132: p. 17-22
69. Nielsen, V.G., Colloids decrease clot propagation and strength: role of factor XIII-fibrin polymer and thrombin-fibrinogen interactions. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005. 49: p. 1163-71
70. Nielsen, V.G., W.Q. Gurley, Jr., and T.M. Burch, The impact of factor XIII on coagulation kinetics and clot strength determined by thrombelastography. *Anesth Analg*, 2004. 99: p. 120-23
71. Nielsen, V.G., et al., Thrombelastographic method to quantify the contribution of factor XIII to coagulation kinetics. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007. 18: p. 145-50
72. Korte, W.C., et al., Factor XIII substitution in surgical cancer patients at high risk for intraoperative bleeding. *Anesthesiology*, 2009. 110: p. 239-45
73. Pabinger, I., et al., Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost*, 2008. 6: p. 622-31
74. Pabinger-Fasching, I., Warfarin-reversal: results of a phase III study with pasteurised, nanofiltrated prothrombin complex concentrate. *Thromb Res*, 2008. 122 (Suppl 2): p. S19-22

75. Dickneite, G., B. Doerr, and F. Kaspereit, Characterization of the coagulation deficit in porcine dilutional coagulopathy and substitution with a prothrombin complex concentrate. *Anesth Analg*, 2008. 106: p. 1070-77
76. Dickneite, G., et al., Prothrombin Complex Concentrate Versus Recombinant Factor VIIa for Reversal of Hemodilutional Coagulopathy in a Porcine Trauma Model. *J Trauma*, 2010. 68:1151-57
77. Dickneite, G., et al., Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of hemodilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *J Trauma*, 2010. 68: p. 1151-57
78. Dickneite, G. and I. Pragst, Prothrombin complex concentrate vs fresh frozen plasma for reversal of dilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *Br J Anaesth*, 2009. 102: p. 345-54
79. Tanaka, K.A., et al., Effects of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII on vitamin K antagonist induced anticoagulation. *Thromb Res*, 2008. 122: p. 117-23
80. Pragst, I., et al., Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for control of bleeding after kidney trauma in a rabbit dilutional coagulopathy model. *Thromb Res*, 2010. 125: p. 272-27
81. Kaspereit, F., et al., Prothrombin complex concentrate mitigates diffuse bleeding after cardiopulmonary bypass in a porcine model. *Br J Anaesth*, 2010. 105: p. 576-82
82. Bruce, D. and T.J. Nokes, Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care*, 2008. 12: p. R105
83. Schick, K.S., et al., Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care*, 2009. 13: p. R191
84. Staudinger, T., et al., Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 1999. 25: p. 1105-10
85. Grottke, O. and R. Rossaint, Prothrombin complex concentrate (PCC) for the treatment of coagulopathy associated with massive bleeding. *Wien Klin Wochenschr*, 2010.122 (Suppl 5): p. S23-4
86. Poon, M.C., et al., Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Semin Hematol*, 2001. 38 (Suppl 12): p. 21-5
87. Schmid S, Friesenecker B, Lorenz I, Innerhofer P, Koscielny J, Velik-Salchner C, Mutz N, Fries D. Administration of recombinant activated factor VII (NovoSeven) in three cases of uncontrolled bleeding caused by disseminated intravascular coagulopathy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13:313-7
88. Lin, Y., et al., Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: p. CD005011
89. Lin, Y., et al., Use of recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2011. 183: p. E9-19
90. Henry, D.A., et al., Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: p. CD001886

91. Roberts, I., et al., The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*, 2011. 377: p. 1096-101
92. Kłak M, Anäkkälä N, Wang W, Lange S, Jonsson IM, Tarkowski A, Jin T. Tranexamic acid, an inhibitor of plasminogen activation, aggravates staphylococcal septic arthritis and sepsis. *Scand J Infect Dis*. 2010. 42:351-58
93. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2009.145:24-33
94. Wong, A.Y., et al., Desmopressin does not decrease blood loss and transfusion requirements in patients undergoing hepatectomy. *Can J Anaesth*, 2003. 50: p. 14-20
95. Gurusamy, K.S., et al., Pharmacological interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: p. CD008085
96. Steinlechner, B., et al., Patients with severe aortic valve stenosis and impaired platelet function benefit from preoperative desmopressin infusion. *Ann Thorac Surg*, 2011. 91: p. 1420-26
97. Keyl, C., et al., Effects of aspirin and desmopressin on platelet reactivity in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Thromb Haemost*, 2011. 105: p. 113-21
98. Pleym, H., et al., Prophylactic treatment with desmopressin does not reduce postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin before surgery. *Anesth Analg*, 2004. 98: p. 578-84
99. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Péntzes I, Kübler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM; KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001.17;286:1869-78
100. Williams MR, D'Ambra AB, Beck JR, Spanier TB, Morales DL, Helman DN, Oz MC. A randomized trial of antithrombin concentrate for treatment of heparin resistance. *Ann Thorac Surg*. 2000.70:873-77
101. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, Gårdlund B, Marshall JC, Rhodes A, Artigas A, Payen D, Tenhunen J, Al-Khalidi HR, Thompson V, Janes J, Macias WL, Vangerow B, Williams MD; PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012. 366:2055-64
102. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, Hirayama A, Matsuda T, Asakura H, Nakashima M, Aoki N. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2007. 5:31-41
103. Yamakawa K, Fujimi S, Mohri T, Matsuda H, Nakamori Y, Hirose T, Tasaki O, Ogura H, Kuwagata Y, Hamasaki T, Shimazu T. Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: a historical control study. *Crit Care* 2011.15:R123

## APPENDIX

Empfehlung	Grad
Die Transfusion von <b>10-15 ml/kg KG FFP</b> bei kritisch kranken Patienten und Patientinnen wird nicht empfohlen. Höhere Dosierungen $\geq 30\text{ml/kg FFP}$ sind mit einer erheblichen Volumenbelastung assoziiert. Die Verabreichung von <b>FFP und Erythrozytenkonzentraten in fixen Verhältnissen</b> ist vermutlich mit einer erhöhten Morbidität assoziiert. Ein Faktor V kann nur mittels Gabe von FFP ausgeglichen werden.	C (kann)
Eine prophylaktische Thrombozytentransfusion sollte bei Werten $\leq 10.000$ erwogen werden. Bei transfusionspflichtigen Blutungen ist die Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten bei Werten zwischen $50.000/\mu\text{l}$ und $100.000/\mu\text{l}$ indiziert. Bei Nachweis/verdacht auf eine Thrombozytenfunktionsstörung ist eine Transfusion auch bei höheren Werten angezeigt.	C (kann)
Fibrinogenkonzentrat wird bei transfusionspflichtige Blutungen mit niedrigen Plasmafibrinogenspiegel (unter 1,5 bis 2.0 g/l) oder TEG/TEM Zeichen einer Fibrinpolymerisationsstörung empfohlen. Eine Initialdosis von <b>50 mg/kg Fibrinogen</b> empfohlen.	B (sollte)
Bei klinisch relevant blutenden Patienten/Patientin mit einer FXIII-Aktivität $<60\%$ kann die Verabreichung von FXIII-Konzentrat ( <b>30 IE/kg</b> ) erwogen werden, sofern alle anderen möglichen Blutungsursachen ausgeschlossen wurden.	C (kann)
Eine orale Antikoagulation sollte im Notfall mittels PPSB und Vitamin K reversiert werden.	A (soll)
Bei klinisch relevanter Blutungsneigung mit deutlich verlängerter Gerinnungszeit (CT) kann die Verabreichung von PPSB ( <b>20-30 IE/kg KG</b> ) auch bei Patienten ohne orale Antikoagulation erwogen werden.	C (kann)
Die Gabe von rFVIIa kann bei gefährlichen und nicht stillbaren Blutungen, die in Betracht gezogen werden.	C (kann)
Faktor VIII-Konzentrat, von-Willebrand-Faktor haltige Faktor-VIII-Konzentrate und reines von-Willebrand-Faktor Konzentrat Hämophilie A:	A (soll)
- Kleine Blutungen wie Schnittverletzungen, Gelenkblutungen: <b>30% F-VIII-Aktivität</b> - Mittlere Blutungen, wie oral, muskulär, kleinere Operationen: <b>40–50% F-VIII-Aktivität</b>	C (kann)
- Schwere und bedrohliche Blutungen, wie gastrointestinal, intrathorakal, intrakraniell, große Operationen: <b>60–100% F-VIII-Aktivität</b>	C (kann)
Die Verabreichung von von-Willebrand-Faktor hältigen Konzentraten kann bei blutenden Patienten und Patientinnen mit klinischem Verdacht auf ein von-Willebrand-Syndrom (angeboren/erworben) erwogen werden. Eine breite und ungezielte Anwendung wird hier nicht empfohlen.	
Tranexamsäure ist bei chirurgisch und traumatologisch assoziierten Blutungen indiziert, unabhängig davon ob eine systemische Hyperfibrinolyse vorliegt. Die vorgeschlagene Dosis ist <b>20-25 mg/kg</b> . Bei Intensivpatienten und Intensivpatientinnen ist Vorsicht ist bei Sepsis sowie bei einer DIC geboten.	A (soll)
Die gezielte Verabreichung von DDAVP kann (z.B. erworbene/angeborenes von Willebrand Erkrankung) hilfreich sein, Blutverluste und Transfusionsbedarf zu reduzieren. Eine breite ungezielte Anwendung wird nicht empfohlen.	C (kann)
Antithrombikonzentrat wird nicht zur adjuvanten Sepsistherapie	A (soll)

Archiv

Archiv

Archiv

insbesondere bei Patienten unter Heparin sowie ohne dem Vorliegen einer DIC empfohlen. C (kann)

Bei Heparinresistenz kann die Verabreichung von AT erwogen werden

Rekombinantes aktiviertes Protein C wurde im Oktober 2011 vom Markt genommen worden. A (soll)  
C (kann)

Plasmatisches Protein C kann bei Purpura Fulminans eingesetzt werden.

Archiv

Archiv