

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Fries D

Gerinnungsmanagement der peripartalen Massivblutung

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2010; 28 (1)
(Ausgabe für Österreich), 10-14*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2010; 28 (1)
(Ausgabe für Schweiz), 10-10*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Gerinnungsmanagement der peripartalen Massivblutung

D. Fries

Peripartale Blutungen zählen zu den Haupttodesursachen bei geburtshilflichen Komplikationen. Etwa die Hälfte dieser Todesfälle sind auch in Europa bei optimaler Behandlung zu vermeiden [1]. Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der zugrunde liegenden Hämostasestörung der peripartalen Blutung sowie die zunehmende Verbreitung viskoelastischer Point-of-Care-tauglicher Messmethoden haben in den vergangenen Jahren zur Entwicklung alternativer Behandlungskonzepte geführt. Hiermit können einzelne Faktorenmangelzustände schnell erkannt und zielgerichtet bei entsprechender klinischer Blutungsneigung behandelt werden.

Einleitung

Nach wie vor versterben weltweit mehr Frauen an peripartalen Komplikationen als an TBC, Suizid, Verkehrsunfällen und AIDS zusammen. Das Risiko, beispielsweise in Afrika im Zuge einer Schwangerschaft zu versterben, beträgt etwa 1:16, in Industrieländern immerhin noch etwa 1:4000 [2]. Potenziell lebensbedrohliche peripartale Blutungen liegen hingegen bei 1:1000 Geburten vor. Bei etwa 0,5–5 % der vaginalen Geburten ist weiters mit einem Blutverlust > 1000 ml zu rechnen [3].

Das Gerinnungssystem der Schwangeren

Das Gerinnungssystem ist während der Schwangerschaft in einer Ausnahmesituation. Zum einen muss die plazentare Durchblutung gewährleistet und eine die Schwangerschaft gefährdende Thrombose vermieden werden, zum anderen muss mittels adäquater Hämostase eine Massivblutung oder gar das Verbluten der Mutter peripartal verhindert werden.

Einer wesentlichen Änderung unterliegt die **Fibrinogenkonzentration** im Plasma der Schwangeren. Im Rahmen der Schwangerschaft steigt die Fibrinogenkonzentration bis auf das 2–3-Fache des Normalwertes an [4]. Dieses Reaktionsmuster (Fibrinogenanstieg = Akutphasereaktion) vollzieht der menschliche Organismus nicht nur im Rahmen der Schwangerschaft, sondern im Zuge jeglicher bedrohlichen Akutsituation (post Trauma, Infekt, Sepsis etc.). Bleibt dieser Anstieg aus, ist die Schwangere entsprechend dem Ergebnis einer rezenten Publikation als blutungsgefährdet einzustufen [5]. Leider wurde diese Beobachtung bisher in keiner rezenten Leitlinie oder Therapieempfehlung berücksichtigt. Die bisher publizierten Leitlinien und Empfehlungen orientieren sich vielmehr an den Erkenntnissen, die in anderen Patientenpopulationen bzw. unter anderen Blutungssituationen gewonnen wurden. Diese sind jedoch nicht unbedingt auf die gesonderte Gerinnungssituation der Schwangeren übertragbar (Polytrauma, chirurgische Blutung, Herzchirurgie etc.).

Die weiteren **plasmatischen Einzelfaktoren** (FVII, FVIII, FIX, FX und FXII) steigen bis unmittelbar zur Geburt signifikant an. Lediglich die FV-Konzentration steigt zunächst leicht an, fällt dann aber im weiteren Verlauf auf Normalwerte ab. Die **Thrombozytenzahl** fällt im Rahmen der normalen Schwangerschaft leicht ab, was jedoch durch das kompensatorisch erhöhte Fibrinogen leicht kompensiert wird [6]. Außerdem bleibt die Plättchenfunktion durch erhöhte Von-Willebrand-Faktor-Konzentrationen normal bis leicht erhöht.

Das **fibrinolytische System** ist starken physiologischen Schwankungen unterworfen. Initial scheint es vermindert zu sein, im weiteren Schwangerschaftsverlauf dafür

etwas erhöht [7]. Bei pathologischen Schwangerschaftsverläufen, wie der Präeklampsie, kann es zu erhöhten PAI-Werten mit folgender HYPOfibrinolyse und der Gefahr einer Perfusionsstörung kommen. Andererseits besteht peripartal auch immer die Gefahr einer fulminanten HYPERfibrinolyse, die mit großer Wahrscheinlichkeit eine Massivblutungssituation zur Folge haben wird. Diese Hyperfibrinolyse kann der Kliniker nur mittels Thrombelastometrie oder Thrombelastographie (ROTEM®, TEG®) sicher detektieren.

Peripartale Blutung aus hämostaseologischer Sicht

Die Gebärmutter der schwangeren Patientin zeichnet sich durch eine gute Durchblutung aus (Blutfluss von 600–900 ml/min), was die Dramatik der peripartalen Blutung erklärt. Außerdem werden Blutverluste initial leicht unterschätzt, da mütterliche Kompensationsmechanismen Verluste bis 1000 ml maskieren.

Peripartale Blutungen können Folge einer Verletzung im Geburtsverlauf sein. Auch eine atone Nachblutung kann schnell zu einem hämorrhagischen Schock führen. In diesen Fällen ist in der Regel mit einer so genannten Verlust- bzw. Dilutionskoagulopathie zu rechnen. Außerdem muss v. a. bei atonen Blutungen sowie im Zuge starker Manipulation der Gebärmutter immer mit einer Hyperfibrinolyse gerechnet werden.

Weiteres kann es zu einer Verbrauchs-koagulopathie (DIC) durch Einschwemmen von thromboplastischem Material (vorzeitige Plazentalösung, Fruchtwasserembolie, Deal-Fetus-Syndrom sowie Einschwemmung von Endotoxin beim Amnion-Infektionssyndrom, septischem Abort oder Puerperalsepsis) kommen. Hierbei kommt es zu einem massiven Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten mit diffuser Blutungsneigung bis hin zur Defibrinierung oder gar einer Hyperfibrinolyse.

Gerinnungsmonitoring der peripartalen Blutung

Das Standardgerinnungslabor (PT, apTT, Fibrinogen)

Die Interpretation standardisierter Globaltests bei einer schockierten, diluierten, hypothermen und azidotischen Patientin unterschätzt in der Regel das wahre Ausmaß der Gerinnungsstörung. Die so genannten Glo-

baltests werden unter standardisierten Bedingungen gemessen (Temperatur von 37 °C, pH von 7,4), wobei wesentliche gerinnungsrelevante Aspekte nicht berücksichtigt werden (Anämie, Hypothermie, Azidose . . .). Außerdem kann mit diesen Tests keine Hyperfibrinolyse nachgewiesen werden, deren Auftreten v. a. bei massiv blutenden Patientinnen oft übersehen wird. Des Weiteren sind hämostaseologische Globaltests aufgrund des zeitlichen Delays von 30 min. oder darüber hinaus bei massiv blutenden Patientinnen wertlos und nur begrenzt aussagekräftig. Eine Alternative sind Point-of-Care-taugliche Analysegeräte, die eine Gerinnungsmessung aus dem Vollblut in wenigen Minuten durchführen können.

■ Point-of-Care-Gerinnungsdiagnostik

Zur Abschätzung des Ausmaßes kritischer Blutverluste gibt es mehrere Faustformeln, die jedoch im Hinblick auf ihre klinische Einsatztauglichkeit sehr fragwürdig erscheinen, oftmals noch aus der Vollblutära stammen und klinisch nie evaluiert wurden. Daher sollte die aktuelle Gerinnungssituation verlässlich und sofort monitierbar und damit gezielt therapierbar sein. Der Einsatz valider Point-of-Care-tauglicher Systeme ist somit insbesondere bei peripartalen Blutungen von großem praktischem Nutzen [8]:

■ Thrombelastometrie (ROTEM®), Thrombelastographie (TEG®)

Das Thrombelastogramm (TEG®) misst kontinuierlich funktionell die Gerinnselfestigkeit im Vollblut. Bei der Thrombelastometrie (ROTEM®) handelt es sich um eine Point-of-Care-taugliche Modifizierung. Hierbei wird nicht nur ein Gesamtbild des aktuellen Hämostasezustandes geliefert, sondern auch eine Differenzialdiagnose zwischen Faktorenmangel, Fibrinpolymerisationsstörung, Heparinwirkung, Hyperfibrinolyse und Thrombozytenmangel ermöglicht, was eine gezielte Therapie ermöglicht. Das Ausmaß der Fibrinpolymerisationsstörung, welche insbesondere bei der peripartalen Blutung

Tabelle 1: Gerinnungssystem während der Schwangerschaft.

	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon	Geburt
Fibrinogen	↑	↑↑	↑↑↑	
FVII, FIX, FX, FXII	↑	↑↑	↑↑↑	
FV	↑	↑	↑	↔
VWF	↑	↑↑	↑↑↑↑↑	
Fibrinolyseaktivität	↓	↓↓	↓↓	↑↑↑↑
Thrombozytenzahl		–	↓	↓

von außerordentlicher Bedeutung ist, kann mittels Zusatz eines thrombozytenblockierenden Reagens verlässlich nachgewiesen werden. Das Vorliegen und Ausmaß einer Hyperfibrinolyse kann ebenfalls durch In-vitro-Zugabe von Aprotinin detektiert werden. Bereits nach 10 min. Messzeit können erste Aussagen über den vorliegenden Gerinnungsstatus getroffen werden. ROTEM®-Messungen werden im Vollblut vorgenommen. Dadurch wird auch der Einfluss des aktuellen Hämatokrits in der Analyse erfasst, welcher bei plasmatischen Standardtests nicht berücksichtigt wird.

Mithilfe der ROTEM®-Analyse können folgende, klinisch relevante Fragestellungen „bedside“ in wenigen Minuten beantwortet werden:

- Verlängerung der Gerinnselfestigungszeit durch Faktorenmangel.
- Beeinträchtigung der Gerinnselfestigkeit durch Fibrinogenmangel, Thrombozytenmangel oder FXIII-Defizite.
- Vorliegen einer Hyperfibrinolyse.

■ Interpretation globaler Standardgerinnungstests

Die o. g. Point-of-Care-tauglichen Vollblutanalysegeräte sind nicht in jeder Situation bzw. in jedem Krankenhaus verfügbar, sodass zumindest auf Globaltests, die im Routinelabor rund um die Uhr präsent sein sollten, zurückgegriffen werden muss. Obwohl PT und aPTT nicht dazu entwickelt wurden, das Blutungsmaß vorherzusagen oder aber eine prokoagulatorische Gerinnungstherapie im Falle einer akuten peripartalen Blutung zu steuern, können in vielen Zentren im Falle einer massiven Blutung nur folgende plasmatische Gerinnungsparameter erhoben werden:

- PT und aPTT berücksichtigen nicht die gerinnungshemmenden Effekte von Anämie, Azidose und Hypothermie. Bei pathologischen PT- und aPTT-Werten sollte zunächst immer auch an einen Fibrinogenmangel gedacht werden.
- Fibrinogenplasmawerte werden im Labor (Messmethode nach Clauss) oft überschätzt. Niedrige Fibrinogenwerte weisen in Zusammenschau mit der Klinik auch auf das Vorliegen einer Hyperfibrinolyse hin.

■ Gerinnungstherapie der schweren peripartalen Blutung

Wie bei jeder schweren Blutungssymptomatik sollte grundsätzlich die „letale“ Trias,

bestehend aus Hypothermie, Azidose und Gerinnungsstörung, aggressiv und zeitnah therapiert werden. Darüber hinaus sollte insbesondere bei der Verabreichung großer Mengen von FFP auf Normokalziämie geachtet werden. Anämie beeinträchtigt nicht nur die Rheologie, sondern auch nachhaltig die Hämostase. Nach Auffassung des Autors sollte im Rahmen einer Massivblutung ein Hb von 8–10 g/dl aufrechterhalten werden, wobei diesbezüglich keine klinischen Studiendaten existieren.

Eine gute Kommunikation zwischen dem Anästhesisten und dem Geburtshelfer bezüglich des Verlaufs der klinischen Blutungssymptomatik ist die Voraussetzung zur Steuerung einer Gerinnungstherapie. Bei akuter und schwerer peripartaler Blutung sollte nicht das Ergebnis von Standardgerinnungstests abgewartet werden, da diese nur wenig zeitnah therapierelevante Informationen liefern. Mithilfe von POC-Geräten wie z. B. dem ROTEM® kann die Gerinnungstherapie zeitnah und zielgerichtet gestaltet werden.

Die Gabe von FFP ist auch heute noch in vielen Kliniken Standard zur Prophylaxe und Behandlung postpartaler Gerinnungsstörungen, obwohl deren Effektivität nicht nachgewiesen werden konnte [9]. Zu bedenken ist, dass die eigentlichen Hauptbestandteile von FFP Wasser, Albumin (40–50 g/l) und andere Plasmaproteine darstellen, während die Konzentration von Fibrinogen (2–4 g/l) und anderen Gerinnungsfaktoren entsprechend dem physiologischen Vorkommen im Blut gering ausfällt. Außerdem beeinflussen Verarbeitungsvorgänge und Virusinaktivierungsschritte die Endkonzentration der Faktoren, sodass bei der Verwendung virusinaktivierter Plasmen vergleichsweise größere Mengen appliziert werden müssen. FFP-Gabe ist somit unvermeidlich mit einer Volumenexpansion verbunden, welche dazu führt, dass die Konzentration kritisch reduzierter Faktoren nur begrenzt zunehmen kann [10]. Diese Volumenbelastung kann insbesondere bei Niereninsuffizienz und Lebererkrankungen zu dem klinischen Bild eines TACO („Transfusion-Associated Cardiac Overload“) führen. In retrospektiven Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Rate schwerer Infekte und respiratorischer Komplikationen bei Patienten, die FFP erhielten, deutlich erhöht war [11, 12]. In einer aktuellen prospektiven Multicenterstudie kamen die Autoren ebenfalls zu dem Ergeb-

nis, dass die Gabe von FFP mit einer höheren Rate an Multiorganversagen, nosokomialen Infektionen und respiratorischen Komplikationen assoziiert ist [13]. Darüber hinaus verursacht FFP bei großen Mengen eine Zitrabelastung (Abnahme der Myokardfunktion, Arrhythmien, gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit) und eine sog. transfusionsassoziierte Lungenschädigung (TRALI, „Transfusion-Related Acute Lung Injury“). Weiter bedingt die notwendige Logistik eine zeitliche Verzögerung von 35–45 min. bis zum Erhalt notwendiger Plasmen, was im Rahmen einer Massivblutungssituation inakzeptabel ist. Bezüglich der Menge bzw. des Verhältnisses von transfundierten Erythrozytenkonzentraten zu FFP gibt es verschiedenste Empfehlungen in der Literatur. Diese institutionsbezogenen Algorithmen beruhen jedoch nicht auf prospektiv erhobenen Daten.

Die Frage nach dem kritischen bzw. substituierungspflichtigen Grenzwert des Fibrinogens ist derzeit Gegenstand angeregter Diskussionen. In einigen Empfehlungen wird ein Wert von 100 mg/dl als ausreichend erachtet, wobei sich dieser Grenzwert lediglich an den Ergebnissen einer Studie orientiert, bei der 4 von 4 Intensivpatienten mit Hypofibrinogenämie eine diffuse mikrovaskuläre Blutung aufwiesen. Im Gegensatz dazu zeigt eine rezente klinische Studie, dass Fibrinogenspiegel von < 200 mg/dl mit dem Auftreten einer schweren postpartalen Blutung assoziiert sind. Fibrinogenkonzentrationen > 400 mg/dl wurden hier als „sicher“ erachtet [5]. Weiters ist zu bedenken, dass Fibrinogenplasmaspiegelbestimmungen im unteren Bereich schlecht standardisierbar sind und zusätzlich durch die Präsenz von Kolloiden falsch hoch ausfallen können [14]. Die Effektivität von Fibrinogenkonzentrat konnte in mehreren retrospektiven Beobachtungsstudien [15, 16] und kleinen prospektiven randomisierten Untersuchungen in der Herzchirurgie sowie in der Urologie bewiesen werden [17–20].

Besteht eine Hyperfibrinolyse, müssen Antifibrinolytika vor entsprechender Substitutionstherapie verabreicht werden. Daten über Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Antifibrinolytika sind vor allem aus der elektiven Chirurgie (Herzchirurgie, Orthopädie und Lebertransplantationschirurgie) verfügbar, während nur wenige Daten über den Einsatz bei postpartalen Blutungen vorliegen. Die derzeit weit verbreitete Tranexamsäure blockiert irreversibel die Lysinbindungsstelle des Plasminmoleküls, wo-

durch die Bindung von Plasminogen an t-PA und an Fibrinogen gesperrt wird. Nach Verabreichung des Antifibrinolytikums muss das verbrauchte Fibrinogen ersetzt werden [21].

Verschiedene nationale und internationale Richtlinien empfehlen bei peripartalen Blutungen eine Thrombozytenzahl > 50.000/μl. Diese Angaben beruhen jedoch nicht auf klinischen Studien, sondern auf Konsensuskonferenzen und Expertenmeinungen. Für die individuelle Einschätzung der Substitutionsbedürftigkeit können ROTEM®/TEG®-Messungen der Gerinnselfestigkeit in Relation zur Fibrinogenpolymerisation wertvolle Hinweise liefern, da eine gute Fibrinpolymerisation die Verringerung des thrombozytären Anteils an der Clotfestigkeit ausgleichen kann [22].

Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB, PCC) enthält je nach Präparat in unterschiedlichen Konzentrationen die Faktoren II, VII, IX und X sowie Heparin, Protein C und S und wird seit mehreren Jahren zur Behandlung angeborener Gerinnungsstörungen, sowie zur Reversierung oraler Antikoagulation angewendet. Ein weiteres Einsatzgebiet sind erworbene Gerinnungsstörungen, doch gibt es auch hierfür nur wenige Daten [23]. Mit einer verminderten Thrombinbildung und dem damit verbundenen Bedarf für PPSB ist zu rechnen, wenn die Aktivität der Prokoagulatoren und insbesondere Prothrombin < 30 % beträgt. Dies tritt im Allgemeinen erst bei Blutverlusten von > 150–200 % des geschätzten Blutvolumens ein. Ein derart kritischer Abfall kann anhand von Globaltests (PT < 30 %) oder mittels TEG®/ROTEM® diagnostiziert werden.

FXIII ermöglicht die stabile Quervernetzung des Fibringerinnsels bei gleichzeitigem Schutz vor fibrinolytischer Auflösung und hat darüber hinaus Einfluss auf die Wundheilung. Einige klinische Daten insbesondere aus dem herzchirurgischen Bereich zeigen bereits bei Aktivitäten < 60 % eine erhöhte perioperative Blutungsneigung [24].

Rekombinanter aktivierter Faktor VIIa (rFVIIa, NovoSeven®) wurde ursprünglich zur Behandlung der Hemmkörperhämophilie zugelassen. In den vergangenen Jahren wurde rFVIIa aber v. a. im so genannten „Off-label use“ erfolgreich in zahlreichen Fällen peripartaler Blutungen eingesetzt [25]. Eine bereits bestehende Hypofibrinogenämie und Thrombozytopenie sollte vor Gabe von rFVIIa ausgeglichen werden, da

die alleinige Thrombinbildung keine Gerinnungsbildung ermöglichen kann. Hypothermie und Azidose beeinträchtigen die Wirksamkeit von rFVIIa und sollten ebenfalls nach Möglichkeit optimiert werden. Falls eine Hyperfibrinolyse vorliegt oder die klinischen Begleitumstände diese als nahe liegend erscheinen lassen, sollte diese zuerst mit Antifibrinolytika und Fibrinogen therapiert werden, bevor rFVIIa zum Einsatz gebracht wird. rFVIIa sollte nach Meinung des Autors bei Blutungen, die konventionell, chirurgisch oder interventionell radiologisch nicht sanierbar sind und/oder bei Versagen einer umfassend durchgeführten Gerinnungstherapie in Erwägung gezogen werden.

Fazit

Patientinnen mit schweren peripartalen Blutungen bedürfen einer gezielten Gerinnungssubstitution bzw. Therapie. Mithilfe der Thrombelastometrie (ROTEM®)/Thrombelastographie (TEG®) lässt sich diese auch „bedside“-mäßig steuern. Die alleinige Gabe von FFP wird im Falle einer massiven peripartalen Blutung nicht ausreichend sein, eine entgleiste Gerinnung zeitnah zu normalisieren.

LITERATUR

- Bouvier-Colle M, Deneux C, Szego E, Couet C, Michel E, Varnoux N, et al. Maternal mortality estimation in France, according to a new method. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004; 33: 421–9.
- Sibbald B. The struggle to reduce maternal mortality. *CMAJ* 2007; 177: 243–4.
- Bouwmeester F, Bolte A, van Geijn H. Pharmacological and surgical therapy of primary postpartum hemorrhage. *Curr Pharmaceut Des* 2005; 11: 759–73.
- Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 153–68.
- Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 266–73.
- Velik-Salchner C, Haas T, Innerhofer P, Streif W, Nussbaumer W, Klingler A, Klima G, Martinowitz U, Fries D. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1019–25.
- Holmes VA, Wallace JM. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 428–32.
- Huissoun C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, Rudigoza RC. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum hemorrhage by thrombelastometry. *Thromb Haemost* 2009; 10: 755–61.
- Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2004; 126: 139–52.
- Hedin A, Hahn RG. Volume expansion and plasma protein clearance during intravenous infusion of 5% albumin and autologous plasma. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 217–24.
- Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, Sonnad S, Rohrbach JI, Gracias VH. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med* 2008; 36: 1114–8.
- Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB, Hubmayr RD, Gajic O. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007; 131: 1308–14.
- Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, Cuschieri J, Maier RV, Billiar TR, Peitzman AB. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2009; 67: 221–30.
- Adam S, Karger R, Kretschmer V. Photo-optical methods can lead to clinically relevant overestimation of fibrinogen concentration in plasma diluted with hydroxyethyl starch. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009 [Epub ahead of print].
- Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth* 2008; 101: 769–73.
- Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ, Hess JR, Dubick MA, Simon CD, Beekley AC, Wolf SE, Wade CE, Holcomb JB. 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: 79–85.
- Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tonnesen E, Ingerslev J, Sorensen B. 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: 795–802.
- Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, Jeppsson A. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost* 2009; 102: 137–44.
- Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka KA. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009; 102: 785–92.
- Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka K, Haverich A, Pichlmaier M. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 694–702.
- Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K, Shakur H. Anti-fibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 29.
- Helmer H. Leitlinie zum Management der postpartalen Blutung. *Speculum* 2008; 26: 15–20.
- Staudinger T, Frass M, Rintelen C, Quehenberger P, Wagner O, Stoiser B, Locker GJ, Laczika K, Knapp S, Watzke H. Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1105–10.
- Wettstein P, Haerberli A, Stutz M, Rohner M, Corbetta C, Gabi K, Schnider T, Korte W. Decreased factor XIII availability for thrombin and early loss of clot firmness in patients with unexplained intraoperative bleeding. *Anesth Analg* 2004; 99: 1564–9.
- McMorrow RC, Ryan SM, Blunnie WP, Bowen M, Carton EG, Gardiner J, Geary M, Loughrey JP. Use of recombinant factor VIIa in massive postpartum haemorrhage. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 293–8.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Dietmar Fries
 Klinische Abteilung für Allgemeine und
 Chirurgische Intensivmedizin
 Medizinische Universität Innsbruck
 A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
 E-Mail: dietmar.fries@i-med.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)