Intraoperatives Gerinnungsmanagement

Kai Johanning

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

Schlüsselwörter

Koagulopathie · Point-of-Care-Diagnostik · Zielgerichtete Therapie

Zusammenfassung

Hintergrund: Intraoperative Gerinnungsstörungen kommen bei großen Operationen häufig vor und können verschiedene, oft parallel auftretende Ursachen haben. Die Blutungsdynamik unter laufender Operation erfordert eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie ein effektives Team- und Kontextmanagement. Geeignete diagnostische Methoden sind für ein rasches und zielgerichtetes Gerinnungsmanagement notwendig. **Methode:** Die Literatur bis April 2013 wurde selektiv, inklusive der neuen europäischen und deutschen anästhesiologischen Handlungsempfehlungen zum perioperativen Blutungsmanagement, berücksichtigt. **Ergebnisse:** Dilutionskoagulopathien zählen zu den häufigsten intraoperativen Gerinnungsstörungen, da bei Blutverlust zur Aufrechterhaltung der Makrozirkulation kolloidale oder kristalloide Lösungen infundiert bzw. Erythrozytenkonzentrate zur Oxygenierung transfundiert werden. Hypothermien, Azidosen, Hypocalciämien, Anämien, Hyperfibrinolyse, Medikamenteneinnahmen und Vorerkrankungen können die Koagulopathien verstärken. Fibrinogen ist der erste Faktor, der bei massiven Blutungen kritisch abfällt und substituiert werden muss. **Schlussfolgerungen:** Patientennahe diagnostische Verfahren eignen sich besonders zur Differenzierung von intraoperativen Gerinnungsstörungen und einer zielgerichteten Therapie. Faktorenkonzentrate stehen schneller als Gefrierplasmen (fresh frozen plasma, FFP) zur Verfügung und bilden häufig die Basis einer zielgerichteten Therapie. FFP enthalten alle Faktoren in einem physiologischen Verhältnis, allerdings unkonzentriert. Zu den Limitationen zählen neben geringerer Wirksamkeit die zeitaufwendige Vorbereitung und die nicht unerheblichen unerwünschten Wirkungen. Die Evidenzlage ist noch nicht ausreichend für eindeutige Empfehlungen.

Keywords

Coagulopathy · Point-of-care diagnostic · Goal-directed therapy

Summary

Intraoperative Coagulation Management

Background: Coagulation disorders are frequent in major surgery. They originate from different causes and often occur simultaneously. The bleeding dynamic in ongoing surgery requires a good interdisciplinary cooperation as well as an effective teamwork and context management. Adequate diagnostic tools are necessary for fast and goal-directed coagulation management. **Method:** A selective literature search based on articles published until April 2013 was performed, including the new guidelines of the European Society of Anaesthesiology for the management of severe bleeding. **Results:** Dilutional coagulopathies are most frequently observed during surgery procedures because of the intraoperative infusion practice with colloidal and crystalloid fluids and the transfusion of packed red blood cells. Hypothermia, acidosis, hypocalcemia, anemia, hyperfibrinolysis, patient medications, and preexisting diseases can aggravate the coagulopathy. Fibrinogen is the first coagulation factor that drops below critical concentrations. **Conclusions:** Especially patient-near coagulation monitoring techniques seem to be suitable for the differentiation of the varying bleeding disorders and can improve the specific management. Coagulation factor concentrates are quickly available and are the basis for a goal-directed therapy. Fresh frozen plasma (FFP) contains all coagulation factors in physiological proportions but at low concentrations. Limitations of FFP usage are their marginal effectiveness, time-consuming preparation, and serious side effects. The body of evidence is still insufficient for generally accepted recommendations.

Einleitung

Intraoperative Gerinnungsstörungen sind in Ursache, Ausprägung und Dynamik sehr variabel, je nach Art und Schwere des Eingriffs sowie dem präoperativen Status des Patienten. Außerdem können sie erwartet oder unerwartet auftreten.

Es werden zudem immer ältere und kränkere Patienten operiert, die zum Teil das neue Spektrum an gerinnungs- und plättchenfunktionshemmenden Medikamenten einnehmen. So besteht nicht nur ein allgemein erhöhtes perioperatives Risiko, auch Blutungen und Gerinnungsstörungen sind viel wahrscheinlicher. Das führt infolge dessen zu einer höheren Transfusionshäufigkeit und schließlich zu einer höheren Sterblichkeit [1, 2].

Die wesentlichen Ziele eines effektiven Gerinnungs- bzw. Blutungsmanagements sind nach den kürzlich veröffentlichten europäischen Leitlinien der European Society of Anaesthesiology (ESA) [3], die im Zuge der 2010 vereinbarten «Deklaration von Helsinki zur Patientensicherheit in der Anästhesie» [4] erschienen sind, folgende:

- Präoperative Identifikation von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko mittels Blutungsanamnese und Labortests.
- Implementierung von Strategien zur Korrektur präoperativer Anämien und Stabilisierung der Makro- und Mikrozirkulation zur Optimierung der Patienten-Blutungstoleranz.
- Zielgerichtete Gerinnungstherapie zur Reduktion von Blutungen, Morbidität, Mortalität und Kosten.

Diese Übersicht widmet sich insbesondere dem dritten Ziel. Welche Diagnostik und Gerinnungsprodukte eignen sich vor diesem Hintergrund unter Operationsbedingungen am ehesten zur effektiven, zielgerichteten und zeitnahen Therapie?

Der vorliegende Text bezieht sich vornehmlich auf die Empfehlungen der ESA-Leitlinie [3] und der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) [5], die der gerade aktualisierten europäischen Trauma-Leitlinie [6] und auf die Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) zum Umgang mit Massivblutungen und assoziierten Gerinnungsstörungen [7].

Intraoperative Besonderheiten

Intraoperative Blutungsereignisse sind nicht selten eine Herausforderung für das gesamte OP-Team und erfordern eine enge interdisziplinäre und berufsgruppenübergreifende Kommunikation und Zusammenarbeit [7, 8]. Insbesondere die nicht immer klar abzuschätzende Blutungsdynamik erzeugt hierbei einen hohen zeitlichen Druck bei allen Beteiligten. Daher sind die Anforderungen an die Diagnostik, deren Bewertung und die resultierenden Therapieoptionen andere als in der präoperativen Situation, wo die zeitliche Dimension eine untergeordnete Rolle spielt. Nicht zu vernachlässigen ist auch der logistische und organisatorische Aufwand in der

Abb. 1. Die unterschiedlichen Störungen von Hämostase und Homöostase münden in eine gemeinsame Endstrecke und können zu Blutungen führen.

Akutphase, vor allem bei unerwarteten starken Blutungen. Neben suffizienten intravenösen Zugängen, arterieller Blutdruckmessung und zentralvenösem Zugang sind die Blutabnahmen zur Diagnostik, Transporte der Blutproben bzw. Blutprodukte, gegebenenfalls Point-of-Care(POC)-Messungen sowie die Bereitstellung, Vorbereitung und Dokumentation von Blutprodukten bzw. Gerinnungspräparaten zu organisieren und durchzuführen [7]. Auch wenn die Hämostase bei Blutungen und Gerinnungsstörungen im Fokus liegt, darf die Homöostase bzw. Überwachung und Narkoseführung des Patienten nicht vernachlässigt werden.

Pathogenese intraoperativer Gerinnungsstörungen

Intraoperative Gerinnungsstörungen haben vielfältige Ursachen (Abb. 1) und sind häufig im Zuge von akuten Blutungen erworben worden. Sie können einzeln oder parallel und in unterschiedlichen Ausprägungen auftreten. Letztendlich wird allerdings davon ausgegangen, dass die pathophysiologische Endstrecke von Gerinnungsstörungen, insbesondere nach Massivblutungen, ähnlich ist. Daher wird das resultierende notwendige Gerinnungsmanagement trotz verschiedener OP-Settings ebenfalls als vergleichbar angesehen [7].

Dilutionskoagulopathie

Eine der häufigsten Ursachen von intraoperativen Gerinnungsstörungen ist die Dilutionskoagulopathie. Zur Aufrechterhaltung des intravasalen Volumens und zum Ausgleich der Flüssigkeitsverluste werden in der Praxis Kristalloide und Kolloide infundiert, die je nach Art und Menge zu unterschiedlichen Ausprägungen der Dilutionskoagulopathie führen können [9]. Auch Transfusionen von Erythrozytenkon-

zentraten (EK) führen per se zu einer Abnahme des relativen Plasmaanteils. Nach wie vor ist unklar, bis zu welcher Grenze und mit welchen Mitteln ein operationsbedingter intravasaler Volumenverlust idealerweise ausgeglichen werden sollte. Nach aktuellen Empfehlungen sollten initial am ehesten kristalloide Lösungen verwendet werden. Als Kolloide sollten, wenn sie zum Einsatz kommen, die modernen balancierten Präparate infundiert werden, und dies nur bis zur vom Hersteller angegebenen Höchstdosis [6]. Auch wenn kolloidale Lösungen einen größeren Volumeneffekt haben und sich die Anwendung gerade bei schweren Blutungen zur Aufrechterhaltung der Makrozirkulation aufdrängt, ist in einer aktuellen Cochrane-Analyse bei Anwendung von Kolloiden im Blutungsfall in verschiedenen OP-Situationen kein Überlebensvorteil gefunden worden [10]. Bei Betrachtung der Nebenwirkungen, insbesondere auf die Hämostase, beeinflussen Kristalloide hier am wenigsten die Gerinnung, während die Beeinträchtigungen bei Kolloiden höher sind [9, 11]. Eine weitere Cochrane-Analyse über die Anwendung von verschiedenen Kolloiden hat zudem gezeigt, dass hier kein Präparat Vorteile gegenüber anderen hat [12].

Die Angaben in der Literatur, nach welchem Blutverlust und dessen Ausgleich Schwellenwerte zur manifesten Gerinnungsstörung unterschritten werden, sind nicht einheitlich. Bei Patienten mit unauffälligem präoperativen Gerinnungsstatus kommt es z.B. nach einem Blutverlust von 142% bei gleichzeitiger Transfusion von EK zu Fibrinogenkonzentrationen von weniger als 1 g/l und bei anderen Faktoren nach über 200% zum Abfall auf unter 20% [13]. Fibrinogen ist demnach der erste Faktor, der nach Massivblutung unter eine kritische Grenze fällt. Andere Untersuchungen sehen Grenzen nach einer Transfusion von 12 EK oder einem Blutvolumen, wonach z.B. die Prothrombinzeit um das 1,5-Fache ansteigt [14]. Nach bzw. während einer Massivtransfusion (definiert als >150 ml/min Blutverlust, >2 EK/15 min, >4 EK/h, >10 EK/24 h, >1 Blutvolumen/24 h) werden kritische Grenzen meistens sehr schnell erreicht.

Veränderungen der «Rahmenbedingungen»

In der Blutungssituation kommt es häufig zu Veränderungen der sogenannten Rahmenbedingungen. Hierzu zählen neben Temperatur und Säure-Basen-Haushalt auch der Calciumspiegel und der Hämatokrit [15].

Die Hypothermie ist häufig Folge unzureichender Wärmezufuhr bei niedrigen Umgebungstemperaturen und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [7]. Daher sollten frühzeitig Maßnahmen zur Verhinderung oder Korrektur eingeleitet werden. Bis 33 °C verringert sich vor allem die Plättchenfunktion um 40%. Bei Temperaturen darunter sind auch die Gerinnungsenzyme signifikant beeinträchtigt [16]. Die Wahrscheinlichkeit der Auskühlung von Patienten kann unter anderem durch korrekte und konsequente Anwendung von Wärmematten und vorgewärmten Infusionen vermindert werden.

Auch Azidosen beeinträchtigen die Funktion des enzymatischen Systems, vornehmlich durch Interaktion der Protonen mit den ebenfalls positiv geladenen Calciumionen und den negativ geladenen Phospholipiden an Endothel und Plättchenmembran [7]. Im Schweineversuch wurde gezeigt, dass die Plättchenzahl im Vergleich zu normalen Werten bei einem pH von 7,1 um 50% sinkt, der Fibrinogenspiegel war um ein Drittel reduziert [17]. Auch die Prothrombingenerationsrate fiel (in einer anderen Studie) um knapp 50% bei einem pH von 7,1 [18]. Azidosen entstehen insbesondere durch Transfusion vor allem älterer EK sowie durch Hypoperfusion und nachfolgende Gewebshypoxie mit Laktatbildung und erniedrigtem Basenüberschuss [6] und sollten konsequent behandelt oder besser vermieden werden.

Ein kritisch erniedrigter Calciumspiegel ist ebenfalls mit einer höheren Mortalität und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Massivtransfusionen assoziiert [19]. Der Calciumspiegel ist pH-abhängig: Ein Abfall des pH um 0,1 erniedrigt das ionisierte Calcium um 0,05 mmol/l [15]. Eine Hypocalciämie entsteht in der Praxis häufig durch die Zufuhr von citrathaltigen EK und Gefrierplasma (fresh frozen plasma (FFP)). Pathophysiologisch ist durch das zweifach positiv geladene Calcium die Konzentrierung der negativ geladenen Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren an die ebenfalls negativ geladenen Phospholipide an Plättchen und Endothel vermindert, was zudem die Fibrinpolymerisation stört [20]. Daher sollte der Spiegel des ionisierten Calciums nicht unter 0,9 mmol/l fallen [6].

Im Zuge von Massivtransfusionen kommt den großen korpuskulären Zellen, also Erythrozyten, eine besondere Bedeutung in Bezug auf die Hämostase zu. Denn ihr rheologischer Effekt sorgt für die nötige Marginalisierung der Thrombozyten an das Endothel [21]. Bei Massenblutungen und nicht gestillter Blutung empfiehlt die Leitlinie der BÄK einen Hämatokrit von 30% oder einen Hämoglobinwert von 10 g/dl [5]. Nach Blutstillung wird ein Hämoglobinwert zwischen 7 und 9 g/dl als ausreichend angesehen [3].

Hyperfibrinolyse

Hyperfibrinolyse können bei Operationen an mediatorreichen Organen wie Leber und Pankreas, aber auch Hirn, Lunge, Plazenta, Prostata oder im Traumabereich auftreten. Vor allem bei Patienten zur Lebertransplantation kommt es durch eine verschobene Balance zwischen pro- und antikoagulativen Faktoren zu komplexen Störungen, die z.B. intraoperativ in eine Hyperfibrinolyse münden können [22]. So entsteht insbesondere in der anhepatischen Phase ein Überschuss an t-PA (tissue plasminogen activator) und nicht selten eine Hyperfibrinolyse, die meistens nach Reperfusion selbstlimitierend ist.

Gerinnungshemmende Medikamente und Vorerkrankungen der Patienten

Die Pathophysiologie und der Umgang mit Patienten, die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen, werden an anderer Stelle besprochen.

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zeigen im Standardlabortest häufig eine eingeschränkte Gerinnungskapazität. Allerdings sind neben den meisten prokoagulatorischen Faktoren auch die antikoagulatorischen Faktoren vermindert [23]. Bei den komplexen Vorgängen gibt es verschiedene, sich gegenseitig kompensierende Mechanismen. Es wurde z.B. gezeigt, dass neben Plättchenfunktionsstörungen und verminderten Plättchenzahlen auch erhöhte Faktor-VIII- und von-Willebrand-Faktor(vWF)-Konzentrationen bestehen, die die Störungen potenziell «ausgleichen» können [24]. Allgemein zeigt sich eine sogenannte «rebalancierte» Gerinnungssituation, die keine erhöhte Transfusionswahrscheinlichkeit nach sich ziehen muss [3, 25].

Diagnostik

Beim intraoperativen Gerinnungsmanagement kommt der zeitnahen Diagnosefindung eine wesentliche Bedeutung zu, obwohl Störungen der Hämostase häufig schon klinisch identifizierbar sind. So deuten mikrovaskuläre diffuse Blutungen im Operationssitus, an Kathetereinstichstellen oder an Schleimhäuten auf eine Gerinnungsproblematik hin und bedürfen einer weiteren Abklärung [26].

Die aufgezeigten vielfältigen und oft parallel bestehenden Hauptursachen für intraoperative Gerinnungsstörungen und Blutungen erfordern diagnostische Methoden, die in der Lage sind, diese Beeinträchtigungen zeitnah zu detektieren und zu differenzieren, um rasch eine adäquate Gerinnungstherapie durchführen zu können [27].

Zur Verfügung stehen neben Standardlabortests wie Quick bzw. Prothrombinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) auch Tests zur Bestimmung der Fibrinogenkonzentration und anderen Einzelfaktoren. Zunehmend werden auch viskoelastische Testverfahren wie die Rotations-thrombelastometrie (ROTEM®) oder die im anglo-amerikanischen Raum verbreitete Thrombelastographie (TEG®) eingesetzt [28]. Diese POC-tauglichen Geräte kommen häufig auch außerhalb des Labors, z.B. direkt im OP, zum Einsatz. POC-Geräte zur Messung der Plättchenfunktion, wie z.B. das Multiplate®, werden zunehmend in der Herzchirurgie bzw. bei Patienten mit entsprechender Medikamentenanamnese eingesetzt; sie werden hier nicht weiter erörtert.

Standardlabortests

Gerinnungstests wie aPTT oder Quick messen nach Zugabe der jeweiligen Aktivatoren die Zeit bis zur Gerinnselbildung und wurden ursprünglich für die Einstellung und das Monitoring von Heparin bzw. Cumarinen entwickelt. Dennoch sind sie auch intraoperativ zur Abschätzung des Gerinnungspotenzials weit verbreitet [29].

Allerdings ist die Einschätzung des Ausmaßes der Koagulopathie anhand von klassischen Laborwerten perioperativ schwierig, da diese zum einen nur einen kleinen Teil der

Gerinnung abbilden (Phase der Thrombingeneration) und zum anderen die Beeinflussung durch Hypothermie, Azidose und Dilution nicht mit in das Ergebnis eingeht, da die Proben zu Plasmen aufbereitet, gepuffert und auf 37 °C gewärmt werden [8]. Kolloide, insbesondere Hydroxyethylstärke (HES), können außerdem zu falsch hohen Fibrinogenkonzentrationsmessungen führen. Als weiterer großer Nachteil wird in der klinischen Praxis die zeitliche Verzögerung gesehen, mit der die Ergebnisse zur Verfügung stehen. 30–60 Minuten oder länger sind für eine Therapiesteuerung im OP mit hoher Dynamik unzureichend [27]. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass sich Standardtests zur Prädiktion von Blutungen oder zur Steuerung einer intraoperativen Gerinnungstherapie als weniger geeignet erwiesen haben [8].

POC-Tests

Mit dem ROTEM bzw. der TEG wird nach Zugabe der jeweiligen Aktivatoren ebenfalls die Zeit bis zur Gerinnselbildung bestimmt. Darüber hinaus jedoch wird auch die Festigkeit des entstehenden Clots über die Zeit gemessen. Da die Messungen im Vollblut erfolgen, entfällt somit eine aufwendige Probenaufbereitung. Bei Anwendung direkt im OP sind die ersten Ergebnisse daher schon nach wenigen Minuten verfügbar. Da allerdings die Aktivatoren und Proben durch einige Pipettierschritte zusammengefügt werden müssen, ist hierfür eingearbeitetes und geschultes Personal notwendig. Die Durchführung der Messungen nimmt zwar nur wenige Minuten in Anspruch, ist aber dennoch in der akuten Blutungssituation zeitlich belastend [8].

Das Gerinnsel in der Thrombelastometrie bzw. TEG entsteht bei niedrigem Scherstress durch das funktionelle Zusammenspiel von Thrombozyten und Fibrinpolymerisation und spiegelt die rheologischen Verhältnisse in Venen wider [29]. Durch verschiedene kommerzielle Testansätze können Ursachen für erniedrigte Clotfestigkeiten oder verlängerte Gerinnungszeiten differenziert werden. Außerdem ist die Detektion von Hyperfibrinolyse intraoperativ mit der Thrombelastometrie/TEG möglich.

In unterschiedlichen Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Anwendung der Rotationsthembelastometrie in verschiedenen OP-Settings mit einem geringeren Blutproduktverbrauch und geringeren Kosten assoziiert ist [8, 22, 29–31]. Der größte Vorteil besteht aber darin, dass die Ergebnisse schnell zur Verfügung stehen.

Gerinnungsmanagement

Auch wenn sich die Datenlage zum «richtigen» Gerinnungsmanagement stetig verbessert, haben die Empfehlungen zumeist noch keinen hohen Evidenzgrad.

Wie eingangs erwähnt, sollten schon präoperativ vorbestehende Gerinnungsstörungen, z.B. der primären Hämostase wie das von-Willebrand-Syndrom, durch Medikamentenein-

Abb. 2. Universalalgorithmus zur Diagnostik und Therapie von Blutungen. Der Algorithmus beschreibt ein mögliches Gerinnungsmanagement bei Blutungen, angelehnt an die Empfehlungen der BÄK, der ESA, der DGAI und der europäischen Trauma-Leitlinien. Dabei führt der Patientenstatus zum wahrscheinlichsten Problem, das mittels Laborwerten überprüft und anschließend bei entsprechender Pathologie therapiert wird. Hb = Hämoglobin, Hkt = Hämatokrit, Thr = Thrombozyten, TK = Thrombozytenkonzentrat, Fgn = Fibrinogen, F II = Faktor II, F V = Faktor V, POC = Point-of-Care, rVIIa = rekombinanter Faktor VIIa, CTint = Clotting Time InTEM, CThep = Clotting Time HepTEM.

nahme usw., möglichst mittels Gerinnungsanamnese abgeklärt sein, um das zu erwartende Blutungsrisiko zu minimieren [3, 32].

In der Praxis spielen intraoperativ bei Blutungen und/oder Gerinnungsstörungen im Gerinnungs- und Transfusionsmanagement nach wie vor subjektive bzw. «Bauch»-Entscheidungen eine wesentliche Rolle; dies, obwohl ein Vorgehen basierend auf objektivierbaren Laborergebnissen (insbesondere POC-Verfahren) und Algorithmen zu besseren klinischen Ergebnissen führt [28, 30, 33]. Allein die Einführung von hausinternen Leitlinien und Protokollen kann bereits den Verbrauch an Blutprodukten und die Mortalität senken [34]. So gibt es auch in den Leitlinien der ESA eine relativ starke Empfehlung, zur Steuerung von intraoperativen Gerinnungsinterventionen Transfusionsalgorithmen mit dezidierten Triggern zu benutzen [3]. Vor dem Hintergrund einer laufenden Operation könnte so die vorherrschende Problematik, ab wann womit wohin therapiert werden soll, entschärft werden.

Abbildung 2 zeigt einen Universalalgorithmus, der angelehnt an die Empfehlungen der ESA und der DGAI je nach

Patientenstatus mögliche Diagnostiken, Trigger und Therapieschritte bei intraoperativen Blutungen bzw. Gerinnungsstörungen vorschlägt. Dabei werden sowohl Standardlaborparameter als auch POC-Verfahren berücksichtigt. Im Folgenden wird auf einzelne Schritte und Therapeutika des Algorithmus eingegangen.

Blutungs- und Gerinnungsmanagement organisieren

Wie oben erwähnt, verursachen insbesondere akute und unerwartete Blutungssituationen im OP zunächst einen zeitlichen sowie personellen und logistischen Druck. Um die Blutungssituation adäquat zu beherrschen, sollten, wenn möglich, zunächst zusätzliches Personal und Mittel mobilisiert werden, um die zahlreichen parallel anfallenden notwendigen Prozesse und organisatorischen Schritte abarbeiten zu können [7]. Diese bestehen unter anderem aus der ausreichenden «Aufrüstung» des Patienten (mehrere großlumige intravenöse Zugänge (≥16G), arterielle Blutdruckmessung und zentralvenöser Zugang), der Organisation und/oder Durchführung der Diagnostik sowie dem Bestellen, der Vorbereitung und der Dokumentation der Gerinnungstherapie.

Rahmenbedingungen optimieren

Die Optimierung und Aufrechterhaltung der Rahmenbedingungen ist die Basis für eine effiziente Gerinnungstherapie. Nicht nur, dass die Gerinnungssituation an sich im Patienten weniger beeinträchtigt wird. Eine Gerinnungstherapie, die letztlich vor allem Gerinnungsfaktoren enthält, kann so auch erst vollends wirken.

Als Zielwerte gelten [7, 15]:

- Temperatur $>34^{\circ}\text{C}$;
- pH $>7,2$;
- ionisiertes Calcium $>0,9\text{ mmol/l}$;
- Hämoglobin (nach Blutungsende) $>7\text{--}9\text{ g/dl}$.

Gefrierplasmen

Im FFP sind alle Gerinnungsfaktoren in einem physiologischen Verhältnis enthalten. Allerdings können die Konzentrationen herstellungs- und lagerungsbedingt zwischen 70 und 100% variieren.

Die Anwendung von Frischplasmen ist in vielen Zentren nach wie vor integraler Bestandteil einer Gerinnungstherapie, insbesondere bei gleichzeitigem Volumenverlust. Dies wird aber in den letzten Jahren unter anderem wegen geringer Wirksamkeit und zahlreichen unerwünschten Wirkungen immer häufiger hinterfragt [35].

In Untersuchungen und Empfehlungen der meisten Fachgesellschaften wurde explizit herausgestellt, dass für eine Therapie mit dem Ziel, signifikante Steigerungen am Gerinnungspotenzial zu erreichen, große Mengen (mindestens 15–20 ml/kg Körpergewicht (KG)) an FFP nötig sind [3, 6, 7, 35]. Auch die BÄK stellt fest, dass Einzelgaben unter 600 ml (2–3 Einheiten) hämostaseologisch unwirksam sind, und rät in diesen Größenordnungen von der Anwendung ab. Allgemeine Indikationen für die Transfusion von Plasma sind zum einen komplexe Koagulopathien bei manifesten oder drohenden Blutungen aufgrund erniedrigter Faktorenaktivitäten und zum anderen die Anhebung von Faktoren, für die es zurzeit keine zugelassenen Konzentrate gibt (z.B. Faktor V und XI). Als Grenzwerte werden angegeben [5]:

- Quickwert $<50\%$;
- aPTT $>45\text{ s}$;
- Fibrinogenspiegel $<1\text{ g/l}$ (1,5 g/l unter HES-Einfluss bzw. bei starker Blutung).

FFP können laut BÄK bei anhaltender Blutung sogar auch empirisch indiziert sein, z.B. nach Transfusion von 4–6 EK und nicht zeitnah verfügbarer Diagnostik [5].

Über die allgemeine Anwendungsdiskussion bei Blutung hinaus wird diskutiert, inwieweit prophylaktische intraoperative FFP-Gaben insbesondere bei leberkranken Patienten mit vorbestehender Gerinnungsstörung indiziert sind, da in früheren Untersuchungen offensichtlich eine Assoziation für postoperative Blutungen und erniedrigten Quickwert gezeigt wurde. In den Empfehlungen der BÄK kann eine Plasmatherapie bei (laparoskopischen) Cholezystektomien, Leberteilresektionen oder anderen mittleren und großen Operationen

erwogen werden, mit Zielquickwerten von $>50\%$ oder bis zum Sistieren von Blutungen. In den ESA-Leitlinien sollten wegen fehlender Wirksamkeitsnachweise keine FFP-Gaben bei einer INR (International Normalized Ratio) $<2,0$ ohne Blutung erfolgen [3]. Bei Lebertransplantationen und Quickwerten von $>50\%$ sowie bei Punktionen, der Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) oder bei Leberbiopsien ist die prophylaktische Gabe ebenfalls nicht indiziert.

Nachteile bzw. unerwünschte Wirkungen im Zuge der Anwendung von FFP sind unter anderem Hypervolämie (transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung (TACO)), Citratintoxikation und Unterkühlung (vor allem bei nicht ausreichender Anwärmung). Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) wird in der Literatur ebenfalls genannt. Die Wahrscheinlichkeit ist aber durch die gesetzliche Vorgabe, dass Plasmen von ehemals schwangeren Spenderinnen nicht oder nur nach Überprüfung hergestellt werden dürfen (seit 09/2009), deutlich gesunken.

In der praktischen Anwendung im OP ist ein weiterer wesentlicher Nachteil die lange (etwa 40 min) Auftauzeit zu nennen. Daher stehen diese Präparate häufig selbst bei optimalem Bestellvorgang und Transport erst nach 1 h oder später zur Verfügung und müssen dann noch transfundiert werden. Im Algorithmus (Abb. 2) werden FFP daher bei extremen Fibrinogenmangelzuständen unter 1 g/l nicht vorgeschlagen.

Transfusionsrelation FFP/EK

Entgegen der Diktion einer zielgerichteten Gerinnungstherapie hat sich insbesondere im Traumbereich gezeigt, dass die Einführung von standardisierten Massivtransfusionsprotokollen mit teilweise festen Abfolgen und FFP/EK-Ratios das Überleben von schwer verletzten Patienten verbessern könnte [36–38]. Auch in den europäischen Trauma-Leitlinien wird eine Ratio Plasma/EK von 1:2 angegeben [6]. Allerdings bleibt diese Herangehensweise in wissenschaftlicher Diskussion, da nach wie vor unklar ist, ob ein Transfusionsverhältnis EK/FFP zugunsten von FFP (z.B. 1:1) oder ein früherer Zeitpunkt des Therapiebeginns tatsächlich Vorteile bringen. Denn es wurde gezeigt, dass Patienten in den Beobachtungsgruppen teilweise früh verstarben, die hohe EK/FFP-Ratio daher nicht mehr erreichen konnten und somit ein sogenannter Survival-Bias vorlag [39, 40]. Im Algorithmus wird hierauf nicht eingegangen.

Thrombozytenkonzentrate

Insgesamt ist die Evidenz zur Indikation von Thrombozytenkonzentraten (TK) sowohl beim prophylaktischen als auch beim therapeutischen Einsatz eher schlecht. Als Thrombozytenzahlgrenze unmittelbar vor einem kleinen chirurgischen Eingriff werden 20 000/ml, bei größeren Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko 50 000/ μl , bei sehr hohem Risiko 70 000–100 000/ μl angegeben [5]. Als Trigger für eine Therapie bei massiven Blutungen zur Prophylaxe einer Verlustkoagulopathie werden hier 100 000/ μl genannt, ebenso für transfusions-

pflichtige Blutungen. Die Grenzen werden in der Literatur fast ausschließlich nach Zahlen und klinischen Kriterien angegeben. Doch erfolgt insbesondere im herzchirurgischen Bereich immer häufiger auch eine Abschätzung nach objektifizierbaren funktionellen Eigenschaften, z.B. mittels Impedanz-Aggregometrie. Eine uneingeschränkte Empfehlung zur Steuerung der TK-Substitution mit Plättchenfunktionstests gibt es aber aufgrund mangelnder Evidenz nicht.

Zu beachten sind einige unerwünschte Wirkungen wie Infektion, Thrombose, vermehrte Verwendung von Vasopressoren und erhöhte Mortalität, die mit der Transfusion von TK assoziiert sind [41]. Letztlich sollten TK mit Vorsicht eingesetzt und die Wirkung nicht überschätzt werden.

Einschränkungen der Plättchenfunktion z.B. aufgrund von einem milden von-Willebrand-Syndrom oder Acetylsalicylsäure(ASS)-Einnahmen können mit Desmopressin (DDAVP, 0,3 µg/kg KG) behandelt werden. Andere Indikationen sind in wissenschaftlicher Diskussion [3].

Fibrinogen

Der Fibrinogenlevel scheint eine größere Rolle zu spielen. So starben in einer Untersuchung bei akut traumatisierten Patienten mit 51,9% mehr Menschen, wenn die Fibrinogenkonzentrationen kritisch waren (≤ 1 g/l), im Gegensatz zu 18,5% bei normalen Konzentrationen ($\geq 1,8$ g/l) [42].

Fibrinogen ist, wie erwähnt, im Zuge von Dilutions-/Verlust- oder Verbrauchskoagulopathien der erste Faktor, der unter die kritische Grenze abfällt. Als kritische allgemeine Schwellen werden 1 bzw. 1,5 g/l bei starker Blutung angegeben [5]. Aktuelle Übersichten legen Grenzwerte z.B. im Traumabereich mit 1,5–2 g/l höher an, insbesondere bei Vorliegen einer anhaltenden Blutung [3, 6, 28]. In der Geburtshilfe werden bezüglich Postpartum-Hämorrhagien (PPH) Grenzen von 2, 2,9 oder sogar 3,4 g/l genannt [43–45]. In einer ersten prospektiven, randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Monocenter-Studie in der Aortenchirurgie wurde gezeigt, dass eine ROTEM (FibTEM®)-gesteuerte First-line-Therapie mit Fibrinogenkonzentraten nichtchirurgische Blutungen effektiver reduziert als Placebo oder eine Standardtherapie mit 4 FFP- oder 2 TK-Einheiten [46].

Die Empfehlungen der BÄK beschreiben eine Therapie erstens perioperativ bei akuter Blutungsgefahr (z.B. nach Massivtransfusionen, Verdünnungs- oder Verlustkoagulopathien und nachgewiesenem Mangel) und zweitens auch therapeutisch und prophylaktisch bei Synthesestörungen (z.B. Leberschäden) oder Fibrinogenmangel anderer Ursachen (z.B. geburtshilflichen Komplikationen, postoperativ). Die mittlere Dosierung beträgt hierbei zwischen 3 und 5 g. Im Algorithmus (Abb. 2) wird bei der Dosis zwischen schweren (Konzentration kleiner 1 g/l oder FibTEM < 8 mm) und mittleren Fibrinogenmangelzuständen (Konzentrationen < 1,5 g/l oder FibTEM < 12 mm) unterschieden. Unter Blutungsbedingungen und zur Korrektur eines Fibrinogenmangels wur-

den bisher keine unerwünschten Wirkungen oder Thrombosen beschrieben [47].

Wird eine Hyperfibrinolyse vermutet oder nachgewiesen, sollte diese zunächst mit Antifibrinolytika (1–2 g Tranexamsäure) therapiert werden [28].

Prothrombinkomplex-Konzentrate

Die Konzentrate sind standardisiert nach dem Gehalt an Faktor IX, sodass die Konzentrationen der anderen Faktoren (II, VII, X, Protein C, S, Z) variieren können. Trotz schwacher Evidenzlage kann ein schwerer Faktorenmangel (Clotting Time ExTEM (CTex) > 80 s oder Quick < 25%) mit Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB) sehr schnell und ohne zusätzliches Volumen ausgeglichen werden, sodass bei schweren Blutungen initiale Bolusgaben von 20–30 IE/kg KG empfohlen werden [3, 5, 6, 48]. Die Applikation bei Notfalloperationen und bei Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten ist dagegen weitestgehend unstrittig. Das Sicherheitsprofil insbesondere in Bezug auf das thrombembolische Risiko ist bei aktuellen Präparaten mit Heparinzusatz verbessert [48].

Faktor XIII

Ein Faktor-XIII-Mangel kann perioperativ bei großen operativen Eingriffen auftreten und führt häufig zu diffusen Blutungen und Wundheilungsstörungen. Da ein Mangel von der Standarddiagnostik (Quick, aPTT) nicht und vom ROTEM/TEG schlecht erfasst werden kann, sondern eine separate Diagnostik erforderlich ist, bleibt diese Störung diagnostisch häufig zunächst unentdeckt und wird erst im Abschlussverfahren anhand klinischer Kriterien sichtbar [49].

Bei hämorrhagischen Diathesen (mit)bedingt durch einen Faktor-XIII-Mangel wird eine Substitution ebenso empfohlen wie bei Wundheilungsstörungen z.B. nach ausgedehnten Operationen und Verletzungen [5].

In diesem Zusammenhang sind Dosierungen von 10–20 IE/kg KG (präoperativ sogar bis zu 35 IE/kg KG) genannt, um Spiegel von über 50% (besser 60%) zu erreichen [5, 49].

Faktor VIIa

Der rekombinante Faktor VIIa (rVIIa) ist bei einer angeborenen oder erworbenen Hemmkörperhämophilie (Antikörper gegen Faktor VIII oder IX), Thrombasthenie Glanzmann (defekter Glycoprotein(GP)-IIb/IIIa-Rezeptor) oder Faktor-VII-Mangel indiziert. Es gibt eine Reihe von Fällen und Fallserien, in denen bei lebensbedrohlichen Blutungen und/oder Versagen aller konservativen und chirurgischen Maßnahmen die Gabe von rVIIa zum Sistieren der Blutung führte. Daher wird in gängigen Leitlinien die Anwendung als «ultimo ratio» mit einer Einzeldosis von 90 µg/kg KG empfohlen [3, 7, 10]. Voraussetzung für eine Faktor-VIIa-Gabe ist ein Fibrinogenwert von ≥ 1 g/l, eine Thrombozytenzahl $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ (besser $\geq 100\,000/\mu\text{l}$) und ein pH-Wert $\geq 7,2$.

Fazit für die Praxis

Bei intraoperativen Gerinnungsstörungen eignen sich zur Differenzierung der verschiedenen Ursachen am ehesten POC-Tests, da hiermit bei großer OP-Dynamik die Ergebnisse schnell zur Verfügung stehen und erweiterte Informationen liefern. Bei ansteigender Evidenzlage werden in aktuellen Empfehlungen POC-basierte Algorithmen für ein effektives, zielgerichtetes Gerinnungsmanagement favorisiert. Die Verwendung von FFP wird zunehmend hinterfragt, da die hämostaseologische Wir-

kung insbesondere unter anhaltender Blutung begrenzt ist und die FFP durch Vorbereitungsprozesse erst mit einer zeitlichen Latenz zur Verfügung stehen. Faktorenkonzentrate können erworbene Mangelzustände schneller und effektiver ausgleichen.

Disclosure Statement

Der Autor hat Vortragshonorare und Studienunterstützungen von der Firma CSL Behring erhalten.

Literatur

- 1 Turan A, Yang D, Bonilla A, Shiba A, Sessler DI, Saager L, Kurz A: Morbidity and mortality after massive transfusion in patients undergoing non-cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2013;60:761–770.
- 2 Vamvakas EC, Blajchman MA: Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009;113:3406–3417.
- 3 Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al: Management of severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270–382.
- 4 Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK, Smith AF: The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:592–597.
- 5 Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (ed 4). *Dtsch Arztebl* 2008;105: A2121.
- 6 Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duran-teau J, Fernandez-Mondejar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent J-L, Rossaint R: Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013;17:R76.
- 7 Grottko O, Frietsch T, Maas M, Lier H, Rossaint R: Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen. Handlungsempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anaesthesist* 2013;62:213–224.
- 8 Kozek-Langenecker SA: Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:27–40.
- 9 Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, Oswald E, Bach C, Schnapka-Koepf M, Innerhofer P: Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007;105: 905–917.
- 10 Perel P, Roberts I, Ker K: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(2):CD000567.
- 11 Casutt M, Kristoffy A, Schuepfer G, Spahn DR, Konrad C: Effects on coagulation of balanced (130/0.42) and non-balanced (130/0.4) hydroxyethyl starch or gelatin compared with balanced Ringer's solution: an in vitro study using two different viscoelastic coagulation tests ROTEM™ and SONOCLOT™. *Br J Anaesth* 2010;105:273–281.
- 12 Bunn F, Trivedi D: Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7): CD001319.
- 13 Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995;81:360–365.
- 14 Leslie SD, Toy PT: Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:770–773.
- 15 Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F: Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma* 2008;65:951–960.
- 16 Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, Hoffman M: A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004;56:1221–1228.
- 17 Martini WZ, Dubick MA, Pusateri AE, Park MS, Ryan KL, Holcomb JB: Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine? *J Trauma* 2006;61:99–106.
- 18 Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM, Hoffman M: The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003;55:886–891.
- 19 Ho KM, Leonard AD: Concentration-dependent effect of hypocalcemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:46–54.
- 20 Perkins JG, Cap AP, Weiss BM, Reid TJ, Bolan CD, Bolan CE: Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents. *Crit Care Med* 2008;36:S325–S339.
- 21 Hardy J-F: Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. *Transfus Apher Sci* 2004;31:55–66.
- 22 Sabate A, Dalmau A, Koo M, Aparicio I, Costa M, Contreras L: Coagulopathy management in liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:1523–1525.
- 23 Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, Tripodi A, Trotter JF, Valla D-C, Porte RJ, Group CILDS: Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010;53:362–371.
- 24 Violi F, Basili S, Raparelli V, Chowdary P, Gatt A, Burroughs AK: Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? *J Hepatol* 2011;55:1415–1427.
- 25 Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, Roy J-D, Marleau D, Lapointe R, Roy A: Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation* 2008; 85:956–962.
- 26 Heindl B: Perioperative Gerinnungsdiagnostik – Medizinische und ökonomische Perspektiven. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010;45:292–296.
- 27 American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies: 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;105:198–208.
- 28 Lier H, Vorweg M, Hanke A, Görlinger K: Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. Essener Runde algorithm. *Hamostaseologie* 2013; 33:51–61.
- 29 Kozek-Langenecker S: Management of massive operative blood loss. *Minerva Anesthesiol* 2007;73: 401–415.
- 30 Urwyler N, Theiler L, Hirschberg M, Kleine-Brueggemann M, Colucci G, Greif R: Standard vs. point-of-care measurement of fibrinogen: potential impact on clinical decisions. *Minerva Anesthesiol* 2012;78:550–555.
- 31 Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K: Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;117:531–547.
- 32 Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Pruss A, Sinha P, Salama A, Kiesewetter H, Latza R: A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:195–204.
- 33 Sniecinski RM, Karkouti K, Levy JH: Managing clotting: a North American perspective. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25:74–79.
- 34 LaPar DJ, Crosby IK, Ailawadi G, Ad N, Choi E, Spiess BD, Rich JB, Kasirajan V, Fonner E, Kron IL, Speir AM; Initiative IftVCSQ: Blood product conservation is associated with improved outcomes and reduced costs after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:796–803, discussion 803–804.
- 35 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;126:139–152.
- 36 Godier A, Samama C-M, Susen S: Plasma/platelets/red blood cell ratio in the management of the bleeding traumatized patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25:242–247.

- 37 Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, Shah A, Vercruysse GA, Feliciano DV, Rozycki GS, Salomone JP, Ingram WL: Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I traumacenter. *J Trauma* 2009;66:1616–1624.
- 38 Cotton BA, Au BK, Nunez TC, Gunter OL, Robertson AM, Young PP: Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma* 2009;66:41–48, discussion 48–49.
- 39 Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, Wang AT, Paul A, Erwin PJ, Montori VM, Roback JD: The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2010;50:1370–1383.
- 40 Snyder CW, Weinberg JA, McGwin GJ, Melton SM, George RL, Reiff DA, Cross JM, Hubbard-Brown J, Rue LW 3rd, Kerby JD: The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma* 2009;66:358–362, discussion 362–364.
- 41 Spiess BD: Platelet transfusions: the science behind safety, risks and appropriate applications. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:65–83.
- 42 Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, Schochl H, Shulman I, Nelson J, Rhee P, Talving P, Lam L, Demetriades D: Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2013;216:290–297.
- 43 Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, Huissoud C: Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth* 2012;108:984–989.
- 44 Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, Rossignol M, Mantz J, Nicolas-Robin A, Nathan-Denizot N, Lefrant J-Y, Mercier FJ, Samain E, Fargeaudou Y, Barranger E, Laisné M-J, Bréchat P-H, Luton D, Ouannounou I, Plaza PA, Broche C, Payen D, Mebazaa A: Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med* 2011; 37:1816–1825.
- 45 Simon L, Santi TM, Sacquin P, Hamza J: Pre-anaesthetic assessment of coagulation abnormalities in obstetric patients: usefulness, timing and clinical implications. *Br J Anaesth* 1997;78:678–683.
- 46 Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt DS, Hagl C, Pichlmaier M: Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:S178–S185.
- 47 Danés AF, Cuenca LG, Bueno SR, Mendarte Barrenechea L, Ronsano JBM: Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang* 2008;94:221–226.
- 48 Samama CM: Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:784–789.
- 49 Korte W: F. XIII in perioperative coagulation management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24:85–93.