

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Fibrinogen übertrifft in seiner Plasmakonzentration die anderen Gerinnungsfaktoren deutlich. Es handelt sich um ein großes Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 340.000 D. Die wesentlichen Eigenschaften werden unter „Zum aktuellen Fall“ dargestellt: Gerinnungsbildung, Thrombozytenaggregation, Fibrinolyse sowie mögliche Einflüsse auf neurologische Erkrankungen. Die Kasuistik verdeutlicht die Folgen eines erworbenen Mangels. Im Expertenforum werden die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen erklärt. Im Kommentar lesen Sie, wie eine Fibrinogentherapie im DRG-System vergütet wird.



Vor allem Kollegen in der Weiterbildung können mit unserem Fortbildungsangebot neben Kongressbesuchen o. ä. vom Zeitpunkt her selbstbestimmt online CME-Punkte erwerben.

Unter www.cme-terminal.de finden Sie auch unser Projekt www.immun-forum.net

zum Thema Immunologie. Mit allen dort aufgeführten CME-Modulen der beiden Angebote www.gerinnungsforum.net und www.immun-forum.net können derzeit 132 Punkte erzielt werden. Und: Das Angebot wächst mit jedem Quartal um 6 Punkte.

Dr. med. Peter Kohler
Facharzt für Anästhesiologie



Inhalt

Der aktuelle Fall
Der erworbene Fibrinogenmangel 1–2

Zum aktuellen Fall
Physiologische Bedeutung des Fibrinogens, Diagnostik 3–5

Expertenforum
Diagnostik und Therapie des erworbenen Fibrinogenmangels 6–8

Kommentar
Zusatzentgelte beim blutenden Patienten 8–9

Der aktuelle Fall

Der erworbene Fibrinogenmangel

Eine 40-jährige Patientin wurde wegen seit zwei Tagen bestehender linksseitiger Oberbauchschmerzen in einem Krankenhaus der Regelversorgung vorgestellt. Dort wurde sonografisch ein perisplenischer Flüssigkeitssaum festgestellt und die Patientin zur weiteren Überwachung stationär aufgenommen. Nach einigen Stunden kam es zu einem plötzlichen Abfall von Blutdruck und Hb. Sonografisch zeigte sich freie Flüssigkeit im Abdomen.

Es erfolgte sofort eine **Laparotomie**. Intraabdominell fand sich etwa 1 l freies Blut sowie eine ausgedehnte retroperitoneale Blutung mit einer Blutungsquelle im Bereich des unteren Milzpols. Es wurde eine Splenektomie sowie eine umfassende Blutstillung durchgeführt. Intraoperativ waren bei einem Blutverlust von rund 2 l insgesamt verabreicht worden:

» 4 EK, 2 FFP, 1.200 IE PPSB und 6,5 l Elektrolytlösung.

Die Patientin konnte danach kreislaufstabil auf die Intensivstation verlegt werden. Eine Stunde postoperativ kam es zu einer akuten Instabilität des Kreislaufs. Die sofort durchgeführte Relaparatomie zeigte eine **diffuse, chirurgisch nicht beherrschbare** Blutung im operativen Wundgebiet. Intraoperativ kam

es zu einem Blutverlust von 10 l, der durch die Gabe von

» 25 EK, 14 FFP, 3 TK, 6,5 l Elektrolyt- und 1,5 l Kolloidlösung

behandelt wurde. Als Therapieversuch bei chirurgisch unstillbarer Blutung wurden außerdem 95 µg/kg KG Faktor VIIa verabreicht, allerdings ohne klinischen Erfolg. Es wurde daher ein „Packing“ mit Bauchtüchern vorgenommen und die Patientin unter laufender Transfusion in eine Klinik der Maximalversorgung verlegt.

Schockraum

Bei Ankunft im Schockraum war die Patientin trotz hochdosierter, kontinuierlicher Gabe von Noradrenalin hypoton und tachykard. Der Hb betrug 8,5 g/dl. In der sofort durchgeführten Thrombelastografie zeigten sich im INTEM-Test eine deutlich **verlängerte Gerinnungszeit (CT)** sowie eine massiv **reduzierte Gerinnselfestigkeit (MCF)**. Dies war Ausdruck eines schweren allgemeinen Mangels an Gerinnungsfaktoren. Im FIBTEM-Test konnte als Ausdruck eines schweren Fibrinogenmangels **keinerlei Gerinnungsbildung** mehr nachgewiesen werden (Abb. 1, links). Die bei Aufnahme zeitgleich durchgeführte laborchemische Gerinnungsanalyse

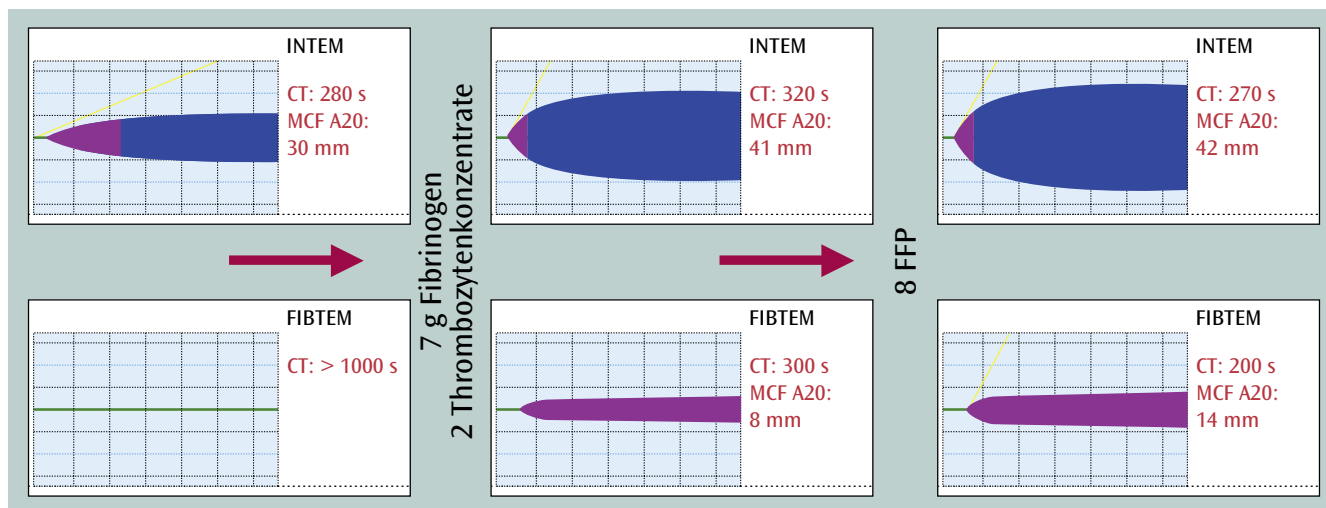


Abb. 1: Thrombelastografische Analyse im Therapieverlauf

ergab folgende Werte:

- Quick 69 %, PTT 80 s, Thrombozytenzahl 61 G/l, Fibrinogen 46 mg/dl.

Reoperation

Es erfolgte umgehend eine operative Revision des Abdomens. Im Bauchraum zeigte sich freies Blut ohne Bildung von Blutgerinnseln sowie eine diffuse Blutungsneigung. Aufgrund der Befunde im Thrombelastogramm wurden umgehend infundiert:

- 7 g Fibrinogen und 2 Thrombozytenkonzentrate.

Dadurch kam es klinisch sofort zu einer verbesserten Gerinnselbildung, und die diffuse Blutungsneigung **sistierte**. Passend dazu kam es im Thrombelastogramm zu einer deutlichen Zunahme der Gerinnselfestigkeit (MCF), auch mit Ausbildung eines stabilen Fibringerinnsels im FIBTEM-Test (Abb. 1, Mitte). Die laborchemische Gerinnungsanalyse zeigte jetzt:

- Quick 66 %, PTT 85 s, Thrombozytenzahl 116 G/l, Fibrinogen 200 mg/dl.

Die Werte für Quick und PTT blieben unverändert reduziert und spiegelten die Verbesserung der Gerinnung im Thrombelastogramm und der klinischen Situation nicht wider. Zur weiteren Gerinnungsstabilisierung wurden in der Zwischenzeit verabreicht:

- 8 FFP.

Im Thrombelastogramm (Abb. 1, rechts) führte dies zu einer Verbesserung der Gerinnungszeit (CT). Die Gerinnselfestigkeit im INTEM-Test wurde dadurch aber nicht wesentlich verbessert. Die laborchemische Gerinnungsanalyse ergab nun:

- Quick 96 %, PTT 48 s, Thrombozytenzahl 86 G/l, Fibrinogen 220 mg/dl.

Der Fibrinogenspiegel wurde durch die Verabreichung von 8 FFP nur unwesentlich angehoben. Dies deutete darauf hin, dass der Verbrauch von Fibrinogen im Rahmen der ablaufenden Blutgerinnung immer noch hoch war. Die chirurgische Exploration ergab letztlich eine **Blutung aus dem Stumpf der A. lienalis**, die umstochen wurde. Zum Ende der Operation war das Wundgebiet trocken. Insgesamt waren während der Operation verabreicht worden:

- 10 EK sowie 1,5 l Vollelektrolyt- und 0,5 l Kolloidlösung.

Bei Verlegung auf die Intensivstation bestanden stabile Kreislaufverhältnisse ohne Katecholaminzufuhr. Eine Nachblutung trat im weiteren Verlauf nicht mehr auf.

Fazit

Die schwere abdominelle Blutung unklaren Ursprungs führte sehr schnell zu einem ausgeprägten Fibrinogenmangel, der in einer **diffusen Blutungsneigung** endete. Unter diesen Bedingungen konnte chirurgisch keine Blutungsquelle gefunden werden. Der Therapieversuch mit rekombinantem Faktor VIIa blieb aufgrund des fehlenden Fibrinogens letztlich ohne Wirkung. Erst die hochdosierte Zufuhr von **Fibrinogen** führte wieder zu physiologischen Serumkonzentrationen, einer schnellen Verbesserung der Gerinnselbildung und damit auch der **Lokalisierbarkeit der Blutungsquelle**. Die Gabe von Frischplasma verbesserte zwar die Gerinnungszeit, hatte auf die Gerinnselfestigkeit jedoch nur wenig Einfluss.

Zum aktuellen Fall

Physiologische Bedeutung des Fibrinogens, Diagnostik

Bereits vor über 300 Jahren konnte MALPIGHI eine extrazelluläre Fasersubstanz als Teil eines Blutgerinnsels beschreiben. 100 Jahre später konnten HEWSON und BABINGTON zeigen: Fibrin wird aus einer im zirkulierenden Blut vorhandenen Vorläufersubstanz, dem Fibrinogen, nach enzymatischer Spaltung gebildet.

Fibrinogen: Grundsätzliches

Untersuchungen des Gerinnungssystems bei Tieren ergaben, dass Fibrinogen ein hoch konserviertes Molekül ist. Seine wesentlichen strukturellen und funktionalen Eigenschaften sind wahrscheinlich bereits seit 400 Mio Jahren vorhanden und sind seitdem in unterschiedlichen Spezies im Wesentlichen unverändert geblieben. Offensichtlich ist Fibrinogen ein für höhere Tiere überlebenswichtiges Protein, denn nur durch die Fibrinbildung ist nach einer Verletzung des Gefäßsystems eine dauerhafte erfolgreiche Reparatur des Lecks gewährleistet.

Fibrinogen wird, wie fast alle anderen Gerinnungsproteine auch, von Hepatozyten **in der Leber** synthetisiert. Es handelt sich um ein Akute-Phase-Protein, dessen Konzentration z. B. bei schweren Infektionen oder auch chronischen Erkrankungen ansteigt.

Mengenmäßig übertrifft das Fibrinogen die anderen Gerinnungsproteine **deutlich**. Während für das Fibrinogen eine Plasmakonzentration von ca. 150 bis 300 mg/dl gefunden

wird, liegt diese für andere wichtige Gerinnungsfaktoren deutlich niedriger. So beträgt die Konzentration von Prothrombin lediglich ca. 10 mg/dl und die von Faktor VII nur 1 mg/dl. Die **Halbwertszeit** des Fibrinogens liegt bei ca. 4 Tagen.

Aufbau des Moleküls

Wie ist dieses wichtige Molekül aufgebaut? Zunächst einmal handelt es sich bei Fibrinogen um ein sehr **großes Protein (Molekulargewicht ca. 340.000 D)**. Es wird von drei Genen kodiert, die auf dem Chromosom 4 (4q31.3 - 4q32.1) lokalisiert sind. Diese sind für die Kodierung und Synthese der drei unterschiedlichen

Fibrinogenketten verantwortlich. Fibrinogen besteht aus 2.964 Aminosäuren und ist ein symmetrisch aufgebautes dimeres Protein, das aus jeweils zwei alpha-, beta- und gamma-Ketten besteht (Abb. 2). Diese bilden an ihrem N-terminalen Ende eine zentrale Struktur aus, die E-Domäne. Die weitere Struktur des Dimers ist durch einen langen Abschnitt gekennzeichnet, in dem die drei Ketten des Fibrinogens eng miteinander verwunden sind (coiled region). Es folgen dann noch die globulär aufgebauten D-Domänen.

Aufbau und „physiologische Veränderungen“

Innerhalb der E-Domäne enden die alpha- und beta-Ketten in zwei Peptiden, die **Fibrinopeptid A und Fibrinopeptid B** genannt werden. Sie bestehen aus 16, respektive 14 Aminosäuren und stellen **Spaltungs-**

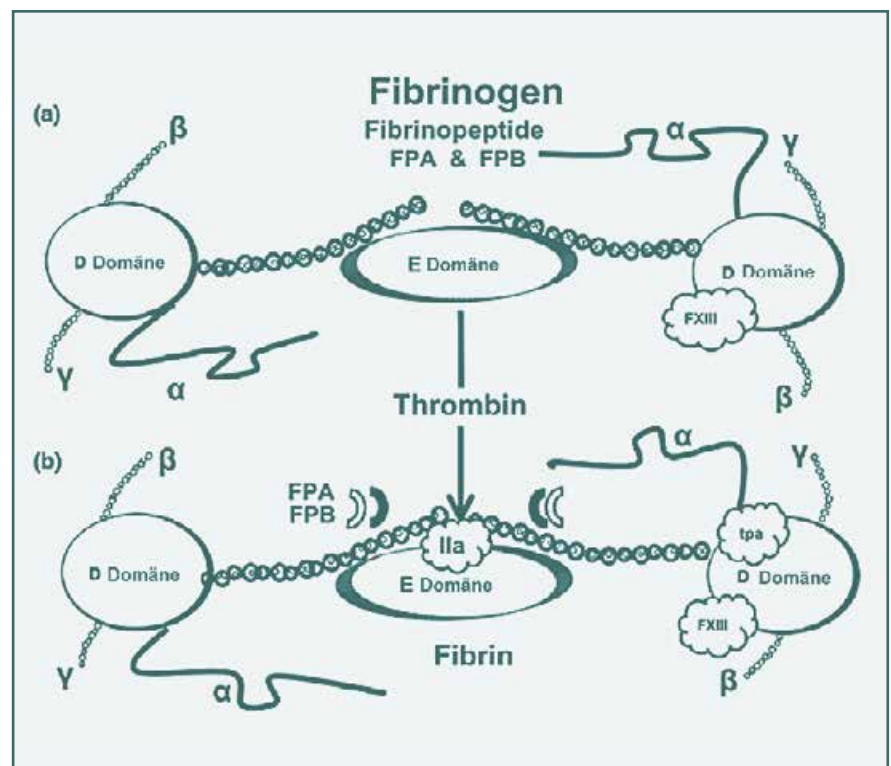


Abb. 2: Schema des Fibrinogenmoleküls. Das N-terminale Ende der sechs Ketten (alpha, beta und gamma) bildet die E-Domäne. Hier sind die Fibrinopeptide A (FPA) und Fibrinopeptid B (FPB) lokalisiert. Thrombin spaltet diese Peptide von den Fibrinogenketten ab, es entsteht Fibrin. Bindungsstellen für den Gewebetyp-Plasminogenaktivator (tpa), Faktor XIII (FXIII) und Thrombin (IIa) sind im Molekül markiert. (nach ACHARYA und DIMICHELE, Haemophilia 2008, 14:1151-1158).

stellen für Thrombin dar. Nach Abspaltung der Fibrinopeptide A und B kommt es innerhalb des Fibrinogenmoleküls zu einer leichten Konformationsänderung. Dadurch werden **Bindungsstellen freigelegt**, die im Bereich der D-Domänen Interaktionen nicht kovalenter Art mit anderen Fibrinmolekülen eingehen können.

Es kommt zur Ausbildung **doppelsträngiger Fibrinprotofibrillen**. Diese können sich dann bereits zu einem dreidimensionalen Fibrinnetz verbinden. Dieses Fibringerinnsel ist allerdings nicht sehr stabil, da keine kovalenten Bindungen zwischen den Fibrinmolekülen existieren.

Diese kovalenten Bindungen werden dann durch die Transglutaminase **Faktor XIII** in das Fibringerinnsel eingefügt und stabilisieren durch die **Quervernetzung** das Gerinnsel. Faktor XIII verknüpft dabei sowohl die alpha-Ketten des Fibrins in einer raschen und die gamma-Ketten des Fibrins in einer langsamen Reaktion.

Das Fibringerinnsel wird im weiteren Verlauf dann durch Plasmin angegriffen. Diese reaktive Fibrinolyse spaltet das Fibringerinnsel an verschiedenen Stellen. Unter anderem entsteht dabei ein Dimer aus den verknüpften D-Einheiten. Dieses D-Dimer spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik venöser Thromboembolien und in der Beurteilung einer disseminierten Gerinnungsaktivierung.

Fibrin(ogen) – Eigenschaften und Funktionen

Die sicher wichtigste Eigenschaft des Fibrin(ogen)s ist die der **Gerinnselbildung** an einer Gefäßverletzungsstelle. Neben der mechanischen Stabilisie-

rung des Thrombozytenaggregates der primären Hämostase dient das dreidimensionale Fibrinnetzwerk aber auch der Reorganisation der Wunde, indem es als **Leitschiene** die **Fibroblasteneinwanderung** fördert.

Darüber hinaus besitzt Fibrinogen Eigenschaften als **Adhäsivprotein**, das in der Interaktion von Zellen wichtig ist. So exprimieren Thrombozyten das **Glykoprotein IIb/IIIa**. Dieses kann **Fibrin** oder nach Aktivierung des Rezeptors auch **Fibrinogen binden**. Damit trägt Fibrinogen wesentlich zur **Thrombozytenaggregation** bei. Auch andere Zellen, wie z. B. Endothelzellen, exprimieren Fibrinogenrezeptoren.

Fibrinolyse

Der Gewebefibrinogenaktivator, welcher wesentlich für die Auflösung entstandener Fibringerinnsel verantwortlich ist, kann Plasminogen vor allem dann besonders effektiv zu Plasmin aktivieren, wenn er an Fibrin gebunden ist. Somit unterstützt das Fibringerinnsel wiederum die Modulation des Gerinnsels und trägt dazu bei, dass es auch wieder abgebaut werden kann.

Elastizität

Ein Fibringerinnsel benötigt eine hohe **Elastizität**, da es bei Verschluss eines Lecks in arteriellen Gefäßen der **Blutdruckwelle** ausgesetzt ist. Diese Elastizität wird durch die „coiled“ Regionen vermittelt. Diese können ziehharmonikagleich auseinandergezogen werden und sind daher für die Elastizität des Gerinnsels mitverantwortlich.

Fibrinogen bestimmt wesentlich die **Plasmaviskosität** und damit die **Fließeigenschaften** des Blutes mit.

Neurologische Erkrankungen

Fibrinogen scheint bei neurologischen Erkrankungen eine Rolle zu spielen. Zwar ist normalerweise Fibrinogen aufgrund der Blut-Hirn-Schranke nicht in der Lage, in das ZNS einzudringen. Eine **Verletzung der Blut-Hirn-Schranke** führt jedoch zur **Extravasation** von Fibrinogen. Eine solche Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke kann nach einem **Trauma**, aber auch bei **neurodegenerativen** Erkrankungen auftreten.

Abgelagertes Fibrinogen ist in der Lage, mit **Rezeptoren** auf Zellen des **Zentralnervensystems** zu **interagieren**. In diesen Zellen werden durch diese Interaktion zellspezifische **Signaltransduktionswege** induziert. Solche Mechanismen konnten zum Beispiel für

- › Schwann'sche Zellen,
- › die Mikroglia und
- › Neuronen gezeigt werden.

Offensichtlich können dadurch inflammatorische, neurodegenerative oder auch Gewebereparaturmechanismen beeinflusst werden. Diese Wirkungsmechanismen scheinen bei neurologischen Erkrankungen von Bedeutung zu sein, wie z. B. bei:

- › Alzheimer Erkrankung,
- › der multiplen Sklerose,
- › nach Rückenmarkverletzungen und
- › Schlaganfall.

Fibrinogen-Diagnostik

Fibrinogen wird in der Regel als **funktionelles gerinnbares Protein** bestimmt. Die klassische Methode, die Bestimmung des Fibrinogens nach CLAUS, ist eine modifizierte Thrombinzeit. Der Endpunkt der

Messung ist dabei die Entstehung eines Gerinnsels. Die Methode nutzt die Erkenntnis, dass die Gerinnungszeit bei definierter Zugabe von Thrombin proportional zur Menge an gerinnbarem Fibrinogen ist.

Die heute an Gerinnungsautomaten meist eingesetzte Methode ist die des sogenannten „**derived fibrinogen**“. Dabei handelt es sich um eine Messung der **Trübung des Plasmas**, die durch die einsetzende Fibrinbildung hervorgerufen wird. Diese Trübung ist proportional zur Fibrinogenkonzentration.

Neben weiteren funktionellen Methoden existieren auch immunologische, antikörpervermittelte Tests, mit denen die Proteinkonzentration des Fibrinogens bestimmt werden kann. Diese Tests werden zum Beispiel in der Diagnostik der Dysfibrinogenämie eingesetzt.

Angeborener Fibrinogenmangel

Bei den angeborenen Mängeln an Gerinnungsfaktoren wird zwischen Typ I- und Typ II-Mangel unterschieden.

Der **Typ I-Mangel** ist ein **quantitativer Mangel** des normal funktionierenden Fibrinogens. Hierzu gehören **Afibrinogenämie** und **Hypofibrinogenämie**. Grundlage für diesen Typ I ist in der Regel eine Mutation, welche die Fibrinogensynthese betrifft.

Der **Typ II-Mangel** ist durch eine **verminderte Funktion** des Fibrinogens gekennzeichnet. Genetische Veränderungen im Fibrinogenmolekül, z. B. in der Region der Fibrinopeptide oder auch in Regionen der Bindungsstellen für Thrombin, t-PA oder Faktor XIII führen zu einer Funktionsände-

rung. Diese äußert sich meist in einem Funktionsverlust. Es kann dabei aber klinisch aufgrund der vielfältigen Eigenschaften des Fibrinogens nicht nur eine **Blutungsneigung**, sondern auch eine **Thromboseneigung** auftreten.

Afibrinogenämie und Hypofibrinogenämie

Eine **Afibrinogenämie** ist gekennzeichnet durch ein vollständiges funktionelles und immunologisches Fehlen des Fibrinogens. Diese Erkrankung ist sehr **selten**. Die Patienten haben unterschiedlichste Formen der **Blutungsneigung**.

Patienten mit **Hypofibrinogenämie** des Typ I weisen ein normal funktionierendes Fibrinogen auf, allerdings in deutlich erniedrigter Konzentration. Spontane Blutungen sind selten, solange die Fibrinogenkonzentrationen über 50 mg/dl liegen. Diese Patienten müssen bei Blutungsereignissen mit einem **Fibrinogenfaktorenkonzentrat substituiert** werden. Während der Schwangerschaft sollte eine prophylaktische Substitution erfolgen, mit dem Ziel, den Fibrinogenspiegel auf mindestens 50 mg/dl anzuheben.

Dysfibrinogenämie

Patienten mit einer **Dysfibrinogenämie** (normale immunologisch nachweisbare Spiegel des Fibrinogens, jedoch mit verminderter Aktivität) fallen durch eine **erniedrigte Fibrinogenaktivität** in den üblichen Gerinnungstests auf.

Eine meist **wenig ausgeprägte Blutungsneigung** kann vorliegen, viele Patienten zeigen allerdings auch keine Blutungsneigung. In einigen Fällen kommt es bei einer Dysfibri-

nogenämie aber auch zu einer verstärkten **Thromboseneigung**.

Erworbener Fibrinogenmangel

Der **erworbene** Fibrinogenmangel ist **sehr viel häufiger** im klinischen Alltag anzutreffen als ein angeborener Mangel. Daher steht er in diesem Beitrag auch im Fokus. Die Ursachen für einen erworbenen Fibrinogenmangel sind vielfältig. In der Differenzialdiagnose muss unter anderem gedacht werden an:

- › Proteinsynthesestörung in der Leber, z. B. bei Lebertoxizität, Leberzirrhose
- › Medikamente, z. B. Asparaginase
- › Vermehrter Verbrauch bei einer Hyperfibrinolyse oder einer disseminierten intravasalen Gerinnung
- › Verlust und Dilution bei schweren Blutungen
- › sehr selten Antikörperbildung gegen Fibrinogen

Inwieweit der erworbene Fibrinogenmangel zu einer therapeutischen Intervention führt, hängt von den klinischen Umständen ab. So wird bei einer akut bestehenden Blutung oder Blutungsneigung eine Substitution eher erwogen werden als bei einer Synthesestörung des Fibrinogens ohne Blutungsneigung.

Fibrin(ogen) Eigenschaften

Gerinnselbildung
Thrombozytenaggregation
Fibrinolyse
Wundheilung
Einfluss auf neurologische Erkrankungen

Prof. Dr. med. Helmut Ostermann, München

Die Literaturliste finden Sie unter:
www.gerinnungsforum.net, Literatur

Expertenforum

Diagnostik und Therapie des erworbenen Fibrinogenmangels

Der erworbene Fibrinogenmangel entwickelt sich unter anderem im Rahmen eines schweren Blutverlustes. Durch eine Kombination aus Verlust, Verbrauch und Dilution von Gerinnungskomponenten entsteht eine komplexe Gerinnungsstörung.

HIIPPALA et al. konnten nachweisen, dass es bei operativen Patienten mit schwerem Blutverlust initial meist zu einem kritischen Abfall der Fibrinogenkonzentration kommt, der die Koagulopathie auslöst (siehe Tab. 1 und Abb. 3). Daher muss bei akuten Blutungen der Fibrinogenkonzentration hohe Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Diagnostik

Quick und PTT zeigen bei einem schweren Fibrinogenmangel eine deutliche Verlängerung. Allerdings kann aufgrund dieser Tests nicht entschieden werden, ob ein isolierter oder kombinierter Mangel von Fibrinogen oder Gerinnungsfaktoren der extrinsischen bzw. intrinsischen Gerinnungskaskade vorliegt. Daher sind diese Globalteste **nicht zum Monitoring der Fibrinogenkonzentration geeignet**.

Die **Bestimmung der Fibrinogenkonzentration** erfolgt laborchemisch entweder koagulometrisch mit der **Methode nach CLAUSS**

oder rechnerisch **abgeleitet aus dem Quick-Wert**. Zu beachten ist, dass Kolloide durch Trübungsveränderungen die Messung beeinflussen können. In der Anwesenheit von Kolloiden kommt es zu einer **falsch hohen Bestimmung** der Fibrinogenkonzentration. Dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Rotationsthrombelastometrie

Der Einsatz von Kolloiden kann außerdem zu einer **Fibrinpolymerisationsstörung** führen, die zu einer reduzierten Gerinnselfestigkeit führt. In diesem Fall spiegelt die Serumkonzentration nicht die tatsächliche Funktion des Fibrinogens wider. In diesen Fällen ist die Bestimmung des FIBTEM-Tests in der Rotationsthrombelastografie die klinisch aussagekräftigste Analyse-methode. Letztlich lässt sich damit

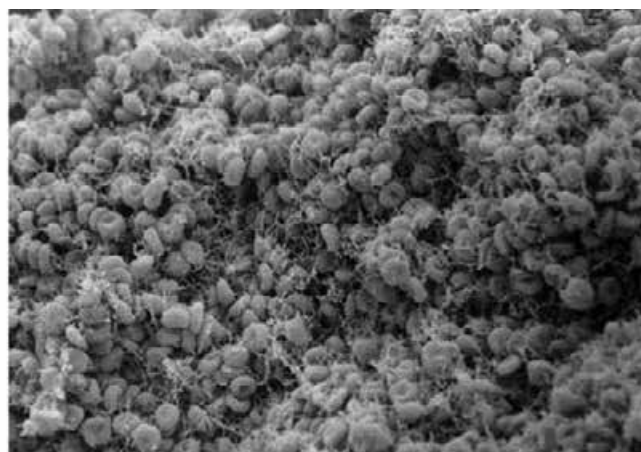
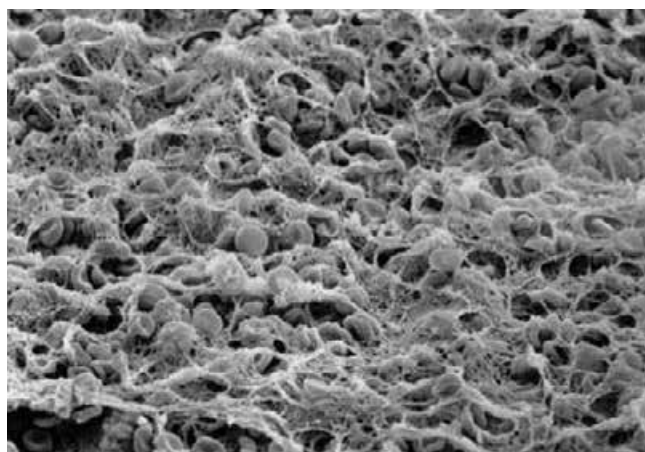


Abb. 3: Blutgerinnsel bei physiologischer Fibrinogenkonzentration (links) und bei schwerer Dilutionskoagulopathie (rechts). Die Rarefizierung des Fibrinnetzwerkes führt zu einer reduzierten Gerinnselstabilität.

Faktor	kritische Konzentration	Blutverlust [%] *
Thrombozyten	50 G/l	230 (169 – 294)
Fibrinogen	100 mg/dl	142 (117 – 169)
Prothrombin	20 %	201 (160 – 244)
Faktor V	25 %	229 (167 – 300)
Faktor VII	20 %	236 (198 – 277)

Tab. 1: Vorhergesagter Blutverlust, nach dem bei operativen Patienten die kritische Grenze einer Gerinnungskomponente erreicht wird

* Vorhergesagter Blutverlust ausgedrückt als % des berechneten Blutvolumens (Median/95% Konfidenzintervall)

eine Aussage über die klinisch relevante, funktionelle Fibrinogenkonzentration treffen.

Im Falle eines sehr schnellen Abfalls der Fibrinogenkonzentration ist auch an eine **Hyperfibrinolyse** zu denken. Hier gilt für den Nachweis die Thrombelastometrie als das Standardverfahren (siehe Abb. 4).

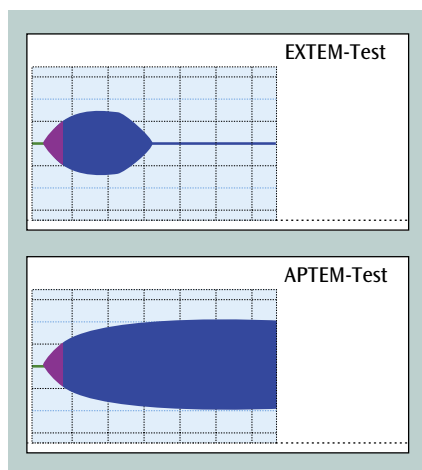


Abb. 4: Nachweis einer schweren Hyperfibrinolyse in der Rotationsthembelastometrie.

Oben sieht man den EXTEM-Test mit den Zeichen der Gerinnselauflösung. Unten im APTEM-Test, der den Proteaseinhibitor Aprotinin enthält, zeigt sich ein stabiles Gerinnsel über die Zeit.

Therapie des Fibrinogenmangels

Dem zeit- und mengengerechten Ersatz von Fibrinogen kommt eine wichtige Bedeutung bei der frühzeitigen und erfolgreichen Therapie der erworbenen Koagulopathie zu. Da Fibrinogen die Kittsubstanz für das Blutgerinnsel darstellt (s. „Zum aktuellen Fall“), nimmt es eine zentrale Stellung bei der Blutstillung ein. Grundsätzlich stehen zum Ausgleich eines Mangels **gefrorenes Frischplasma** und ein **hochgereinigtes Fibrinogenkonzentrat** zur Verfügung.

Als Interventionsgrenze beim blutenden Patienten wird in der Literatur eine Fibrinogenkonzentration von 100 bis 150 mg/dl bzw. eine **MCF im FIBTEM-Test von 8 bis 10 mm** angegeben.

Im Falle von **peripartalen Blutungen** konnte gezeigt werden, dass Werte **unter 200 mg/dl** mit einer **erhöhten Wahrscheinlichkeit für schwere Blutungen** einhergingen.

Im Falle einer **Hyperfibrinolyse** muss vor der Fibrinogensubstitution der pathologische Verbrauch durch Gabe des **Antifibrinolytikums Tranexamsäure** (10 bis 20 mg/kg KG) unterbrochen werden. Ansonsten unterhält das zugeführte Fibrinogen den Prozess und wird schnell wieder verbraucht.

Frischplasma

Die Bundesärztekammer empfiehlt in ihren Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten aus dem Jahr 2008 im Falle einer mikrovaskulären Blutungsneigung eine initiale Dosierung von **Frischplasma mit 15 bis 20 ml/kg KG**. In den Richtlinien des British Committee for Standards in Haematology aus dem Jahre 2004 wird darauf hingewiesen, dass bei akuten Blutungen mit Massivtransfusion auch **höhere initiale Dosierungen** notwendig sein können, um einen suffizienten Anstieg erniedrigter Gerinnungsfaktoren zu erreichen. Letztlich kann es schwierig sein, einen schweren Fibrinogenmangel alleine mit Frischplasma in kurzer Zeit auszugleichen. Auch im aktuellen Fall führte die Gabe von 8 FFP nur zu einem moderaten Anstieg der Fibrinogenkonzentration. Da Frischplasma von meist jüngeren und gesunden Menschen gewonnen und noch durch den Zusatz von Zitratlösung verdünnt wird, enthält es oft nur Fibrinogenkonzentrationen im unteren physiologischen Bereich. Daher werden sehr hohe Dosierungen benötigt, und der An-

stieg des Plasmafibrinogens bleibt meist auf den unteren physiologischen Bereich beschränkt.

Fibrinogenkonzentrat

Im deutschsprachigen Raum ist ein hochgereinigtes, virusinaktiviertes Fibrinogenkonzentrat für die Therapie des angeborenen und erworbenen Mangels zugelassen. Das lyophilisierte Produkt kann nach dem Auflösen sofort eingesetzt werden.

Bei der erworbenen Störung kann der Einsatz von Fibrinogenkonzentrat **bei nachgewiesenem Fibrinogenmangel** laut den Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer in folgenden Fällen erwogen werden:

- ▶ perioperativ bei Eingriffen mit akuter Blutungsgefahr (Massivtransfusion, Verdünnungs- und Verbrauchskoagulopathie)
- ▶ bei Synthesestörungen (Leberinsuffizienz) und Dysfibrinogenämien zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen
- ▶ zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen unterschiedlicher Ursachen (z. B. Leukämien, Chemotherapie, Geburtshilfe, Operationen)

Die Empfehlung hat derzeit nur einen schwachen Evidenzgrad und ist daher eine **KANN-Empfehlung**. Allerdings hat sich die wissenschaftliche Evidenz zu diesem Thema in den letzten beiden Jahren durch neue Beobachtungsstudien schrittweise verbessert.

Um mehr Informationen über die Therapie der erworbenen Koagulopathie mit Fibrinogenkonzentrat zu sammeln, wurde ein anonymisiertes, webbasiertes Register zur Erfassung abgeschlossener Behandlungsfälle erstellt. Jede Klinik, die

sich an der Fallsammlung beteiligen möchte, kann sich unter der Webadresse

www.fibrinogen-netzwerk.de

informieren und registrieren.



Vorteile des Faktorkonzentrates sind

- ▶ seine genau definierte, **hoch konzentrierte Menge** in einem kleinen Volumen,
- ▶ die **schnelle Applikation** ohne Auftauvorgang,
- ▶ sowie die **Vermeidung eines TRALI-Risikos**.

Dadurch ist es meist möglich, die Fibrinogenkonzentration im Serum sehr schnell, effektiv und ohne große Volumenbelastung anzuheben.

Die **Dosierung** des Fibrinogenkonzentrates richtet sich nach den gemessenen Ausgangswerten und der Dynamik der Blutung. Als grobe Abschätzung kann bei **perioperativen Blutungen** mit Fibrinogenmangel im **Anfangsstadium mit 2 bis 4 g Fibrinogen** und bei **fortgeschrittenem Blutverlust mit 4 bis 8 g Fibrinogen** bei Erwachsenen eine Substitution in den Normbereich erreicht werden. Die benötigte mittlere Fibrinogenkonzentration kann auch nach folgender Formel abgeschätzt werden:

$$\text{Fibrinogendosis (g)} = \text{erwünschter Anstieg (g/l)} \times \text{Plasmavolumen (l)} \times 1,3$$

Das Plasmavolumen beträgt etwa 40 ml/kg Körpergewicht, also etwa

3 l für einen 75 kg schweren Menschen.

Unbedingt bedacht werden sollte, dass die Halbwertszeit des Fibrinogens bei aktiver Blutung und großen Wundflächen deutlich verkürzt sein kann. Dadurch muss unter Umständen höher und/oder häufiger dosiert werden als in den Empfehlungen zur Substitutionstherapie bei angeborenem Faktormangel angegeben wird.

Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen

Aus der Substitutionsbehandlung bei angeborenem Fibrinogenmangel ist das seltene Risiko **thromboembolischer Komplikationen** beschrieben. Für die Therapie des erworbenen, perioperativen Mangels liegen hierzu nur wenige Daten vor, die jedoch derzeit auf kein erhöhtes Risiko hinweisen. Allerdings sollte eine Substitution nur in physiologischen Serumkonzentrationen erfolgen, um transfusionsbedingte Hyperfibrinogenämien zu vermeiden.

Innerhalb von 48 h nach einer Blutung kommt es im Rahmen der Akut-Phase-Reaktion dann zu einer physiologischen Hochregulation der Fibrinogenkonzentration.

Fazit

Der erworbene Fibrinogenmangel ist ein häufiges Ereignis bei akuten, schweren Blutungen. Um eine ausreichende Gerinnselformung zu gewährleisten, sollte bei einer Plasmakonzentration von 100 bis 150 mg/dl eine Substitution beim blutenden Patienten vorgenommen werden. Dafür stehen prinzipiell Frischplasma und Fibrinogenkonzentrat zur Verfügung. Mit Hilfe des Konzentrates lässt sich ein schneller Anstieg der Plasmakonzentration in den physiologischen Bereich hinein erreichen.

Prof. Dr. med. B. Heindl, München

Kommentar

Zusatzentgelte beim blutenden Patienten

Das DRG-System ist ein pauschalierendes Vergütungssystem. Dies bedeutet, dass es für eine definierte Gruppe von Patienten eine einheitliche Vergütung gibt. Diese Gruppe wird in erster Linie durch die Hauptdiagnose definiert. Weitere komplizierende Diagnosen und/oder Prozeduren führen dazu, dass der Patient in eine spezifische DRG gelangt. Die Bedingungen, die eine Patientengruppe homogen machen, sind über die Kostenkalkulation definiert. Die Kalkulationshäuser (ca. 10 % der deutschen

Krankenhäuser) liefern Kostendaten zu allen ihrer stationären Patienten. Das InEK berechnet aus diesen realen Kostendaten die notwendige Erlössumme für diese Patientengruppe.

Dies funktioniert solange, wie keine großen Ausreißer in dieser Patientengruppe auftauchen. Wenn diese Ausreißer die DRG inhomogen machen, hat das InEK verschiedene Möglichkeiten zu reagieren. Es kann eine neue DRG definieren, das heißt, die bisherige

DRG in zwei splitten. Es kann aber auch analysieren, ob die Kostenin-homogenitäten durch eine repro-duzierbare Maßnahme oder ein Medikament entstanden ist. Falls ja, kann hierfür ein Zusatzentgelt (ZE) definiert werden. Das würde bedeuten, dass die eigentliche DRG so bleiben kann, da die Zusatz-kosten ausgegliedert werden und gesondert „neben“ der DRG für den Fall vergütet werden. Dann besteht die Rechnung für diesen Patienten aus zwei Erlösanteilen: einmal für die DRG und dann für das ZE.

ZE können bewertet (dann hat das InEK einen definierten Preis fest-gelegt) oder unbewertet (dann muss der Preis vor Ort verhandelt werden) sein. Die Anzahl an ZE hat in den letzten Jahren sehr zuge-nommen. Im Fallpauschalenkata-log 2010 sind 81 bewertete ZE und 62 nicht bewertete ZE vorhanden. Welche Auswirkung hat dies nun auf den geschilderten Fall? Noch-mals zusammengefasst: Diese Blut-produkte wurden transfundiert:

39 EK	ZE107	2.749,44 €
5 TK	ZE84	2.291,73 €
24 FFP	kein ZE	
1.200 PPSB	ZE30	untere Schwelle 3.500 E
6 mg FVIIa	kein ZE	
7 g Fibrinogen	kein ZE	

Drei bewerteten ZE (EK, TK und PPSB) stehen drei Produkte gegenüber, die nicht gesondert abgerechnet werden können. Bei einem der drei ZE (PPSB) wird die untere Einstiegsdosis (3.500 E) nicht erreicht, damit kann auch kein ZE ausgelöst werden.

Ist dies nun ein Problem? Für diese einzelne Patientin schon. Die Erlöse aus der DRG Q01Z bei einer Bewer-tungsrelation von 2,42 und einem angenommenen Basisfallwert von 2.900 € belaufen sich auf 7.018 €, über die beiden ZE kommen 5.041,17 € dazu. Der Gesamterlös beläuft sich demnach auf 12.059,17 €. Der komplizierte Verlauf mit den mehr-

fachen Nachoperationen, dem Auf-enthalt auf der Intensivstation wird wahrscheinlich deutlich mehr Kosten verursacht haben als erlöst wurden.

Warum gibt es nicht für jeden Gerin-nungsfaktor ein Zusatzentgelt? Bei der jährlichen Betrachtung des DRG-Systems wird offensichtlich beispiele-weise Fibrinogen nicht in so hohem Maße verbraucht und kodiert, dass es eine ökonomische Schieflage für das DRG-System bedeuten würde. Wichtig wäre es auf jeden Fall, da-rauf zu achten, dass trotz fehlender Erlösmöglichkeit über ein ZE der entsprechende OPS Code zur Anwen-dung kommt. Das wäre für das Fibrinogen der Code 8-810.j1 (Fibrinogen-konzentrat mehr als 3 bis 10g).

Damit gilt: Ein pauschaliertes Vergü-tungssystem soll im Durchschnitt zu einer sachgerechten Vergütung füh-ren. Im Einzelfall können die Kosten aber unter, oder wie in unserem Fall auch über den Erlösen liegen.

Prof. Dr. med. Helmut Ostermann, München

Für Sie gelesen

Literaturservice

Folgende aktuelle Publikationen können wir Ihnen empfehlen:

Schols SE et al.: Correction of coagulation in dilutional coagulopathy: use of kinetic and capacitive coagulation assays to improve hemostasis. *Transfus Med Rev Jan*; 24 (1):44-52 (2010) • Die Übersichtsarbeit stellt einerseits die Empfehlungen zur Gerinnungstherapie aus vorhandenen Guidelines zusammen, andererseits gibt sie Empfehlungen zum Einsatz von Gerinnungstests bei Massivblutungen ab.

Sihler KC and Napolitano LM: Massive Transfusion: New Insights. *Chest*; 136:1654-1667 (2009) • In dieser Arbeit wird die Pathophysiologie der Gerinnungsstörungen bei Massiv-transfusionen erklärt. Darüber hinaus werden aus diesem Verständnis heraus die verschie-denen Therapiestrategien begründet.

Martin, WZ: Coagulopathy by Hypothermia and Acidosis: Mechanisms of Thrombin Gene-ration and Fibrinogen Availability. *J Trauma*; 67:202-209 (2009) • Hypothermie, Azidose und Gerinnungsstörungen treten häufig bei Patienten mit Massivblutungen auf. Diese Arbeit erklärt die pathophysiologischen Zusammenhänge.

Ryu JK et al.: Fibrinogen signal transduction in the nervous system. *J Thromb Haemost*; 7 (Suppl. 1): 151-154 (2009) • Eigenschaften von Fibrinogen, welche über die des Gerin-nungsproteins hinausgehen.

Impressum

Schriftleitung:

Prof. Dr. med. Helmut Ostermann
Prof. Dr. med. Bernhard Heindl

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur:

Dr. med. Peter Kohler

Verlag:

MEDI DIDAC GmbH,
Friedrich-Wilhelm-Str. 160, 56077 Koblenz
Tel. (0261) 9730700, Fax (0261) 9730702,
E-Mail ask@medi-didac.de

Redaktion:

Rotraut Flörkemeier,
Constanze Ferrari,
Dr. med. Michael Rode,
Dr. phil. nat. Klaus Bonik,
Dr. rer. nat. Lutz Rodewald

Ein Projekt der CSL Behring GmbH

CME: www.gerinnungsforum.net

Gestaltung: Q, Wiesbaden

Druck: purpur Produktion GmbH, Köln

ISSN 1619-747X

Herausgeber, Autoren und Verlag können keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben zu Medikation und den Dosierungen übernehmen. Der Leser muss sich in eigener Verantwortung, z. B. anhand von Beipackzetteln und Herstellerunterlagen, kritisch informieren.

Der erworbene Fibrinogenmangel

Unter www.gerinnungsforum.net erhalten Sie Ihre CME-Punkte.

Je nach Anzahl der richtig beantworteten 10 Fragen erhalten Sie bis zu 3 Punkte. Eine Antwort pro Frage ist richtig. Die Teilnahmebescheinigung wird Ihnen im PDF-Format zum Download zur Verfügung gestellt. Zudem steht Ihnen das elektronische Punktekonto über Ihre EFN zur Verfügung.

Bitte beantworten Sie die Fragen unter www.gerinnungsforum.net, Fax- oder Briefeinsendungen können nicht bearbeitet werden.

1. Welche Aussage(n) trifft/treffen für die Kasuistik zu?

- ☐ A Die Gerinnselfestigkeit (MCF) in der Thrombelastografie war normal.
- ☐ B Der INTEM-Test in der Thrombelastografie zeigte eine deutlich verlängerte Gerinnungszeit (CT).
- ☐ C Die Gabe von Faktor VIIa führte sofort zum Stillstand der Blutung.
- ☐ D Quick und PTT korrelierten gut mit den Parametern des Thrombelastogramms als Zeichen des Erfolgs der Fibrinogenapplikation.
- ☐ E Antworten A und D sind richtig.

2. Die Gabe von Fibrinogen führte in der Kasuistik ...

- ☐ A ... sofort zu einer verbesserten Gerinnselfestigkeit.
- ☐ B ... zum Sistieren der diffusen Blutungsneigung.
- ☐ C ... zu einer deutlichen Zunahme der Gerinnselfestigkeit (MCF) im Thrombelastogramm.
- ☐ D ... zur Ausbildung eines stabilen Fibringerinnsels im FIBTEM-Test.
- ☐ E Alle Antworten sind richtig.

3. Welche Aussage(n) trifft/treffen für die Kasuistik zu?

- ☐ A Mit der Gabe von FFP ließ sich der Fibrinogenmangel schnell beheben.
- ☐ B Durch die Gabe von FFP wurde die Gerinnselfestigkeit nachweislich (INTEM-Test) verbessert.
- ☐ C Rekombinanter Faktor VIIa konnte wegen zu hoher Fibrinogenspiegel nicht zur Wirkung kommen.
- ☐ D Nach ausreichender Fibrinogengabe sistierte die diffuse Blutung, als Blutungsquelle konnte nun der Stumpf der A. iliaca gefunden und umstochen werden.
- ☐ E Antworten A und C sind richtig.

4. Welche Aussage(n) trifft/treffen grundsätzlich für Fibrinogen zu?

- ☐ A Fibrinogen zeigt im Vergleich zu allen anderen Gerinnungsfaktoren die geringste Plasmakonzentration.
- ☐ B Die Fibrinogenspiegel sinken immer bei schweren Infektionen.

- ☐ C Die Halbwertszeit des Fibrinogens liegt bei ca. 4 Tagen.
- ☐ D Fibrinogen hat als sehr kleines Protein ein Molekulargewicht von etwa 20.000 Dalton.
- ☐ E Alle Antworten sind richtig.

5. Welche Funktion(en) und/oder Eigenschaft(en) hat Fibrinogen?

- ☐ A Gerinnselfestigkeit an einer Gefäßverletzungsstelle
- ☐ B Möglicher Einfluss auf neurologische Erkrankungen
- ☐ C Elastizität, um bei Verschluss eines Gefäßblocks der Blutdruckwelle standhalten zu können
- ☐ D Beeinflussung der Fließeigenschaften des Blutes (Plasmaviskosität)
- ☐ E Alle Antworten sind richtig.

6. Welche Ursache(n) lässt/lassen auf einen erworbenen Fibrinogenmangel schließen?

- ☐ A Schwerer Blutverlust
- ☐ B Mutation der Fibrinogensynthese mit nachfolgender Afibrinogenämie
- ☐ C Verminderte Funktion des Fibrinogens durch genetische Veränderung des Fibrinogenmoleküls
- ☐ D Veränderungen des Moleküls an den Bindungsstellen für Thrombin
- ☐ E Antworten C und D sind richtig.

7. Welche Aussage(n) trifft/treffen für die Diagnostik eines Fibrinogenmangels zu?

- ☐ A Quick und PTT sind spezifische Parameter zur Erfassung eines Fibrinogenmangels.
- ☐ B Bei gleichzeitiger Gabe von Kolloiden kann es zu falsch hohen Bestimmungen der Fibrinogenkonzentration kommen.
- ☐ C Unter Einsatz von Kolloiden hat der FIBTEM-Test der Thrombelastografie keine Aussagekraft.

- ☐ D Die Thrombelastografie erlaubt keine Aussagen über die klinisch funktionellen Fibrinkonzentrationen.
- ☐ E Antworten A und D sind richtig.

8. Wann ist bei blutenden Patienten die Gabe von Fibrinogenkonzentrat indiziert?

- ☐ A Fibrinogenkonzentration unter 100 bis 150 mg/dl
- ☐ B MCF im FIBTEM-Test von 80 bis 100 mm
- ☐ C Fibrinogenkonzentrationen unter 500 mg/dl bei peripartalen Blutungen
- ☐ D Zur Antagonisierung der Wirkung von Tranexamsäure
- ☐ E Alle Antworten sind richtig.

9. Welche Aussage(n) trifft/treffen zu?

- ☐ A Die Gabe von Fibrinogenkonzentrat zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen (z. B. in der Geburtshilfe) bei Fibrinogenmangel ist eine KANN-Empfehlung in den Leitlinien der Bundesärztekammer.
- ☐ B Im Falle einer Hyperfibrinolyse muss vor Fibrinogensubstitution ein Antifibrinolytikum (z. B. Tranexamsäure) verabreicht werden.
- ☐ C Der Vorteil bei der Gabe von Fibrinogenkonzentrat ist die schnelle und effektive Steigerung der Fibrinogenkonzentration im Vergleich zur Gabe von FFP.
- ☐ D Die geringe Volumenbelastung gegenüber FFP durch Fibrinogenkonzentrat zur Therapie von angeborenem oder erworbenem Mangel kann von Vorteil sein.
- ☐ E Alle Antworten sind richtig.

10. Welche Aussage(n) trifft/treffen zu?

- ☐ A Bei großen Wundflächen ist die Halbwertszeit von Fibrinogen verlängert.
- ☐ B Bei fortgeschrittenem Blutverlust mit Fibrinogenmangel kann mit einer Substitution von etwa 4 bis 8 g Fibrinogen beim Erwachsenen meist wieder eine physiologische Plasmakonzentration erreicht werden.
- ☐ C Die therapeutisch effektive Fibrinogendosis errechnet sich aus dem Produkt von erwünschtem Anstieg (g/l) und Körperoberfläche (m²).
- ☐ D Thromboembolische Komplikationen bei Substitution mit Fibrinogen sind weder bei angeborenem, noch bei erworbenem Mangel beschrieben.
- ☐ E Antworten A und C sind richtig.



MEDI DIDAC GmbH

Institut und Verlag für Fortbildung
im Gesundheitswesen

Kooperationspartner der
Bayerischen Landesärztekammer