Akute Gerinnungsstörungen in Schwangerschaft und Wochenbett

11. Intensivkurs Pränatal- und Geburtsmedizin 6.- 8. Februar 2017

Aachen

www.vinzenz-hanau.de

Weltweite Mütterliche Mortalität

WHO- Bericht 2003-2009

Lancet Glob Health 2014; 2: e323–33

	Abortion		Embolism		Haemorrhage		is		Other direct causes		Indirect causes	
	N	%	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)		% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)
Worldwide	193 000	7 (4	78 000	3·2% (1·8–5·5)	661 000	27·1% (19·9–36·2)	000	10·7% (5·9–18·6)	235 000	9·6% (6·5–14·3)	672 000	27·5% (19·7–37·5)
Developed regions	1100	7 (5	2000	13·8% (10·1–22·0)	2400	16·3 (11·1–24·6)	690	4·7% (2·4–11·1)	2900	20·0% (16·6–27·5)	3600	24·7% (19·5–33·9)
Developing regions	192 000	7 (4	76 000	3·1% (1·7–5·4)	659 000	27·1% (19·9–36·4)	000	10·7% (5·9–18·7)	232 000	9·6% (6·4–14·3)	668 000	27·5% (19·7–37·6)

- Weltweit ~2,2 Millionen maternale Todesfälle im Verlauf der Schwangerschaft.
- 27,1 % Blutungskomplikationen führende Todesursache weltweit.

<u>Direkte Schwangerschaftsbedingte Todesursachen:</u>

- Blutungen und Embolien sind für 40 % aller mütterlichen Todesursachen verantwortlich.
- 1. und 2. Stelle weltweiter Mortalitätsstatistiken.

Letale Blutungen und Thromboembolien in der Schwangerschaft

Großbritannien 2011 - 2014

direct cause of death (2014)	Rate per 100,000 maternities
Thrombosis and thromboembolism	1.01
Antepartum haemorrhage and postpartum haemorrhage	0.55
Amniotic fluid embolism	0.42
Genital tract sepsis	0.29
Early pregnancy/ectopic pregnancy	0.25
Pre-eclampsia and eclampsia	0.25
Anaesthesia	0.13

Schwangerschaft und Hämostase

- **Hyperkoagulabilität:**

- erhöhte Faktoren Konz.:	II und V	+/-	
	Fibrinogen (I)	++	(100%)
	VII	++++	(1.000 %)
	VIII, X, XII, vWF	++	(100 %)
- erhöhter Thrombinumsatz:	TAT	++	(100 %)
- erhöhter Fibrinogenumsatz:	**D-Dimer**, FPA	+++	(400 %)

- **Verminderte Gerinnungshemmung:**

- reduzierte Inhibitoren:	freies Protein S	--	(-50 %)
	erworbene APC Resistenz	40 %	

- **Hypofibrinolyse (Gerinnungsabbau):**

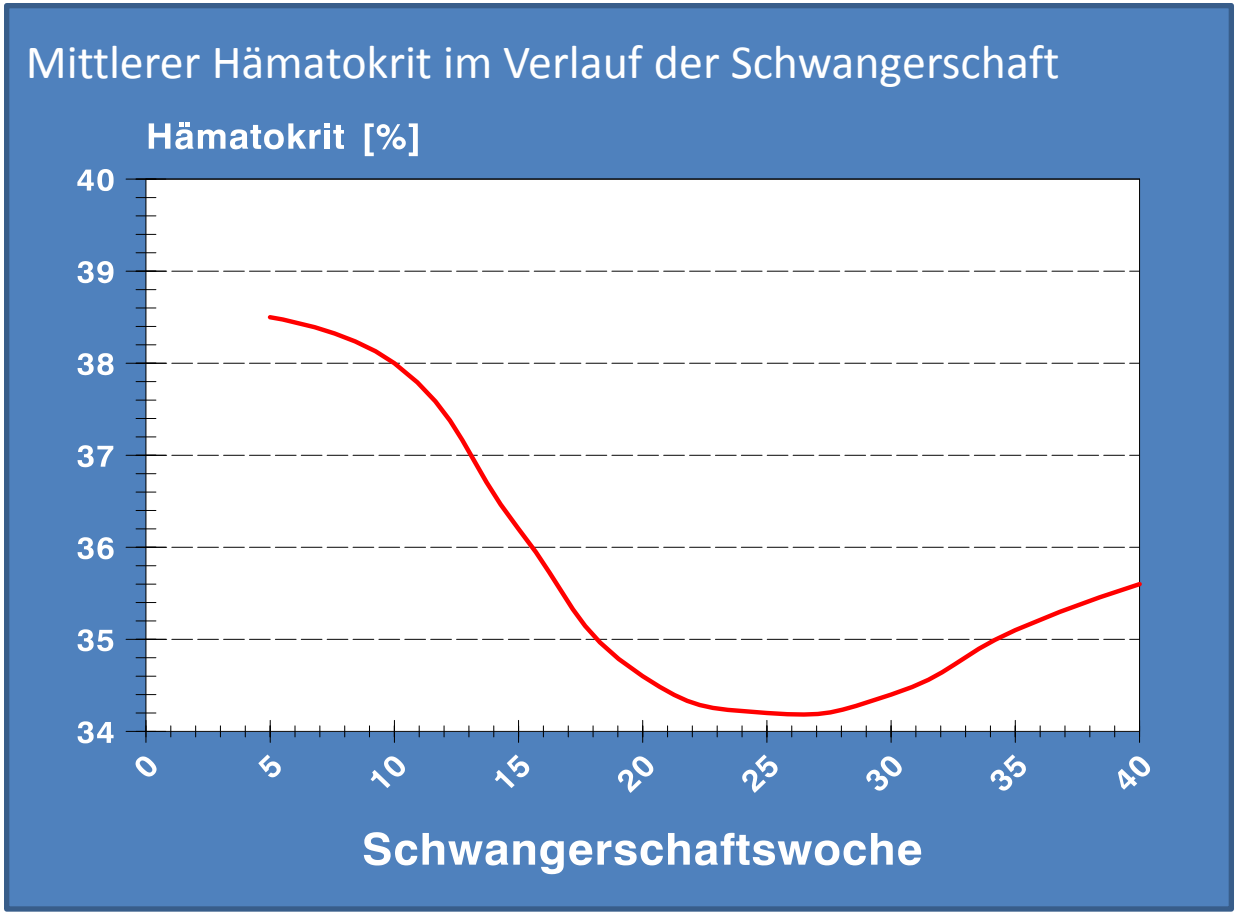
- erhöhte Inhibitoren:	**PAI** Typ I und **II**	++	(150 %)

- **Thrombozytopenie:**

- 6-12 % aller Schwangeren: <150.000 – 100.000 /µL

www.vinzenz-hanau.de

Physiologische Hämodilution in der Schwangerschaft



Schwangerschaft und Hämostase

Cunningham et al Obstet&Gynecol. 2015;126:999-1011

Coagulation Parameters	Nonpregnant Adult	1st Trimester	2nd Trimester	3rd Trimester
D-dimer (micrograms/mL)	0.22–0.74	0.05–0.95	0.32–1.29	0.13–1.7
Factor (%)				
V	50–150	75–95	72–96	60–88
VII	50–150	100–146	95–153	149–211
VIII	50–150	90–210	97–312	143–353
IX	50–150	103–172	154–217	164–235
XI	50–150	80–127	82–144	65–123
XII	50–150	78–124	90–151	129–194
Fibrinogen (mg/dL)	233–496	244–510	291–538	373–619
INR	0.9–1.04	0.89–1.05	0.85–0.97	0.80–0.94
PTT, activated (sec)	26.3–39.4	24.3–38.9	24.2–38.1	24.7–35.0
Protein C, functional (%)	70–130	78–121	83–133	67–135
Protein S, functional activity (%)	65–140	57–95	42–68	16–42
tPA (ng/mL)	1.6–13	1.8–6.0	2.4–6.6	3.3–9.2
tPA inhibitor-1 (ng/mL)	4–43	16–33	36–55	67–92

www.vinzenz-hanau.de

von Willebrand Syndrom und Schwangerschaft

Typ 1: milde Form mit tlw. Mangel an vWF.
Typ 2a: qualitativer Defekt vWF
Typ 2b: qualitativer Defekt vWF erhöhte Plättchenbindung
➔ milde Thrombozytopenie
Typ 3: hohe Blutungsneigung fehlender vWF und F VIII Mangel

Während der Schwangerschaft:

Typ 1: Faktoren Anstieg geringes Blutungsrisiko
Typ 2b: Thrombozytopenie möglich
Type 3: Faktoren bleiben unverändert – Substitution erforderlich

Blutungsrisiko gering: Typ II u.III ➔ VWF:RCo and FVIII:C > 50 U/dL.
Typ 1 ➔ FVIII:C and/or VWF levels > 30 U/dL,

postpartal erhöhtes Blutungsrisiko

Typ 1: Monitoring ggfls ➔DDAVP nach Abnabelung für 3–4 Tage.
Typ 2, 3: Substitution erforderlich

www.vinzenz-hanau.de

Hämophilie A / B und Schwangerschaft

- **Hämophilie A**: F VIII Mangel: ➔ 30 % haben FVIII< 30 % = schwere Form

Während der Schwangerschaft:

asymptomatische Frauen (FVIII > 40%): geringes Blutungsproblem
➔ 2-3 Facher Anstieg des F VIII

postparta:l erhöhtes Blutungsrisiko

48 h p.p. fällt der FVIII auf die Ausgangswerte vor der Schwangerschaft

- **Hämophilie B**: F IX Mangel: ➔ 10 % haben FIX < 1% =schwere Form

Während der Schwangerschaft:

kein Anstieg des F IX ➔ Entbindung hohes Blutungsrisiko
(Faktor IX Substitution erforderlich)

postpartal: besonders hohes Blutungsrisiko

www.vinzenz-hanau.de

Hämostaseologische Eigenschaften der Plazenta

Zwei hämostaseologische Aufgaben :

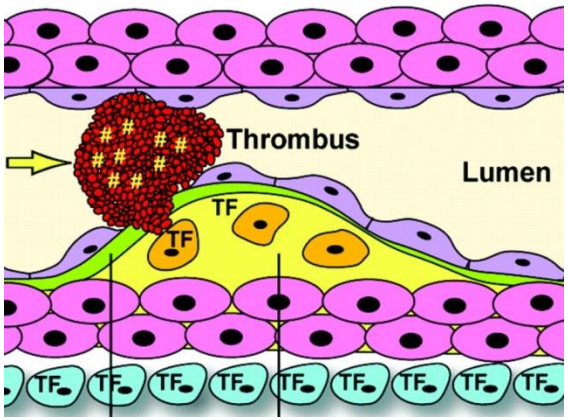
- Verhinderung von Blutungen im maternofetalen Interface.
- Verhinderung der Gerinnselbildung zur Aufrechterhaltung des laminaren Blutflusses im intervillösen Spalt.

www.vinzenz-hanau.de

Hämostaseologische Eigenschaften der Plazenta

Aharon et al Thromb Haemost 2004; 92: 776–86

arteriosklerotisches Gefäß



Physiologische Rolle des TF

- Klassischer Aktivator des extrinsic'schen Gerinnungspfads.
- ubiquitär; insbesondere subendothelial.
- Kein direkter Kontakt zum zirkulierenden Blut.

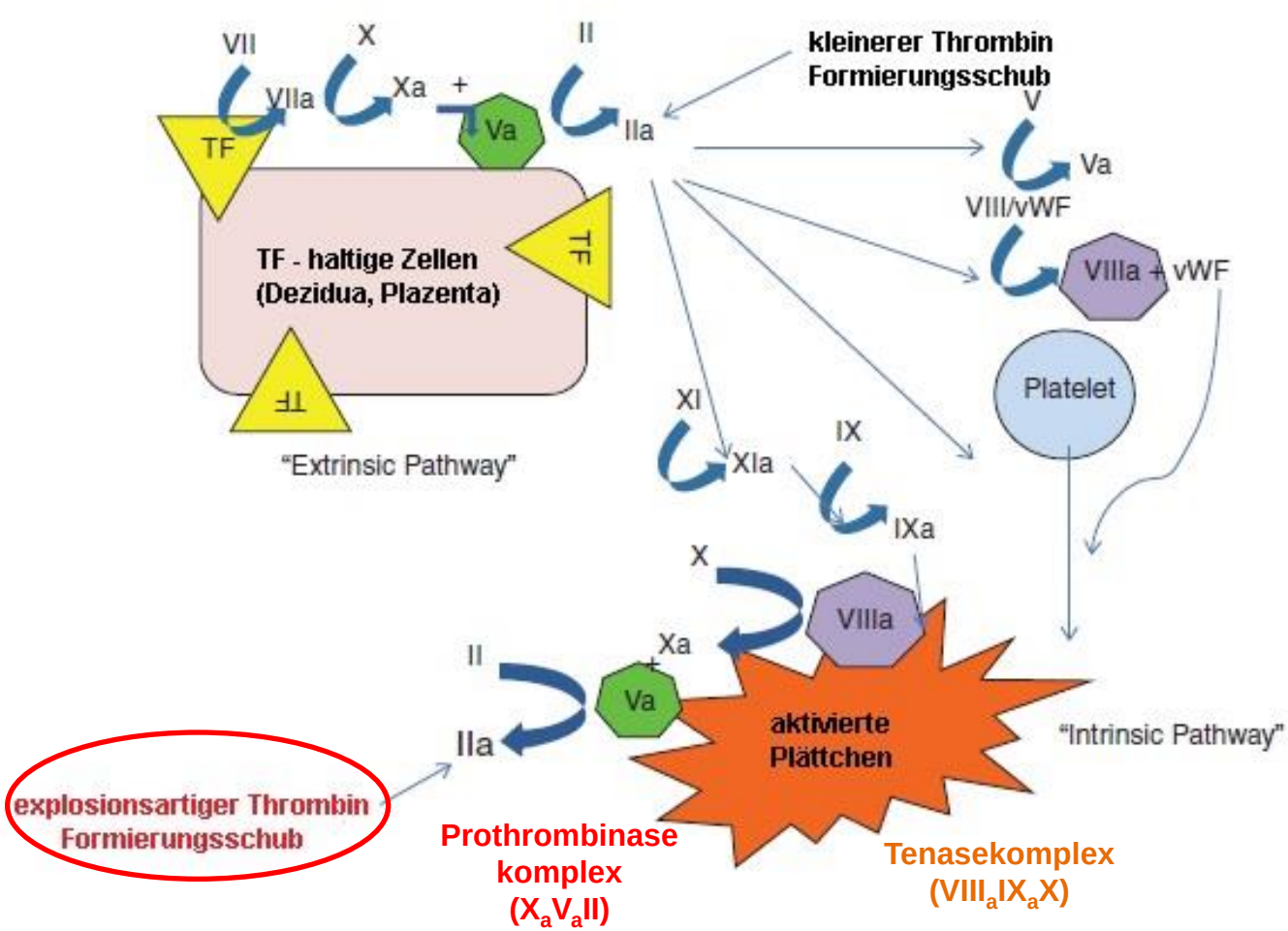
Plazenta – intervillöser Spalt

- TF Expression an der oberfläche der Trophoblasten.
- direkter Kontakt zum zirkulierenden mütterlichen Blut.

TF Expression Intervillosum

www.vinzenz-hanau.de

Mechanismus der DIG in der Schwangerschaft



www.vinzenz-hanau.de

Mechanismus der DIG in der Schwangerschaft

Voraussetzung:

Natürliche Antikoagulantien sind vermindert:

- Antithrombin:
  - Verbrauch ▲
  - Abbau durch akt. Leukozyten ▲
  - Synthese▼
- Protein C System:
  - Synthese ▼
  - Vermindertes (KoFaktor) freies Protein S ▼
  - endotheliales Thrombomodulin down reguliert

  ➔ verminderte Protein C Aktivität
- TFPI:
  - Dysbalance zwischen TF-Freisetzung und TFPI Aktivierung

www.vinzenz-hanau.de

Thrombo/Hämorrhagisches Syndrom

De Lee Americ. J. Obstet. Dis. Wom. Child. 1901:44:785-92

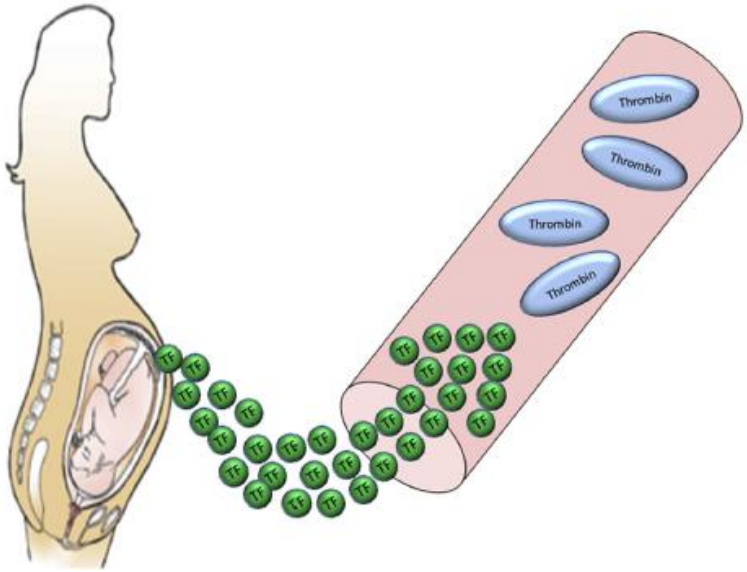
Joseph DeLee, Erstbeschreibung einer disseminierten intravaskulären Gerinnungsaktivierung und hämorrhagischer Diathese nach vorzeitiger Plazentalösung:

"Is there such a disease as acquired haemophilia? . . . I believe there is such an affection as a temporary haemophilia, but the demonstration of the same, I admit, presents no little difficulty."

Mechanismus der DIG in der Schwangerschaft

- **Early onset TF induzierte DIG:**
  - Plazentalösung

Unterbrechung der Trophoblastenintegrität



www.vinzenz-hanau.de

DIG in der Schwangerschaft

Globale hämatogene Ausbreitung

- TF/Thrombin aktivierte Plasmin vermittelte Fibrinolyse
  - ➔ Fibrin/Fibrinogen Spaltprodukte
    - ➔ Fibrinablagerungen und Organ Mirkothrombosierung
      - ➔ Hypoxie
        - ➔ Azidose
          - ➔ Endothelschädigung
            - ➔ Cytokin stimulierte Monozyten
              - ➔ weitere TF Freisetzung

Verbrauchs-koagulopathie

- Blutung ➔ **Verlust-koagulopathie**
- Bluttransfusion, Kristalloide ➔ **Verdünnungs-koagulopathie**

www.vinzenz-hanau.de

DIG in der Schwangerschaft

Differenzierung einer entgleisten Gerinnungsstabilität in der Geburtshilfe ist unerläßlich

- Intravaskulärer Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (DIG)
- Blutungsbedingter Verlust von Gerinnungsfaktoren
- Beides

DIG in der Schwangerschaft

Klinische Zeichen der Koagulopathie (Bioassay)

- Ausgeprägte Blutungen nach Bagatell-Verletzungen
  - ➔ nach Venenpunktion zur Blutentnahmen
  - ➔ Blasenkathetereinlage
  - ➔ Schleimhautblutungen

- ➔ **Sickerblutungen** aus zuvor Gerinnungsstabilen Operationswunden (Episiotomie, Pfannenstielschnitt)

www.vinzenz-hanau.de

Hämorrhagie

- **Symptome schwerer hämorrhagischer Schock**
  - Agitiertheit
  - Bewusstseinseintrübung
  - Kaltschweißigkeit
  - Blässe
  - Tachycardy
  - Hypotension
  - Hyperventilation
  - Oligo/Anurie

DIG Scores in der klinischen Anwendung

International Society on Thrombosis and Hemostasis, Japanese Association for Acute Medicine
Erez O. PLoS One 2014;9:93240.

Parameters	ISTH score	JAAM score	Modified ISTH score
Thrombozyten	>100 = 0	<80 or >50% decrease	<50 = 1
Calculated score	> 5: compatible with overt DIC; repeat scoring daily	0>4 suggestive of disseminated intravascular coagulation	>26 high probability for DIC
Fibrin Spaltprodukte D-Dimer	No increase: 0	≥25 = 3	
	Moderate increase: 2	≥10 = 1	/
	Strong increase: 3	< 10 = 0	
Prothrombinzeit (INR)	<3 sec = 0	≥1.2 = 1	<0.5 = 0
	≥3 sec but <6 sec = 1	<1.2 = 0	0.5–1 = 5
	≥6 sec = 2		1.0–1.5 = 12
			>1.5 = 25
Fibrinogen	>1.0 = 0		3.0 = 25
	<1.0 = 1		3.0–4.0 = 6
		/	4.0–4.5 = 1
			>4.5 = 0
SIRS Kriterien		≥3 = 1	
	/	0-2 = 0	/
Calculated score	> 5: compatible with overt DIC; repeat scoring daily	0>4 suggestive of disseminated intravascular coagulation	>26 high probability for DIC
	<5: suggestive (not affirmative) for nonovert DIC; repeat next 1–2 d		

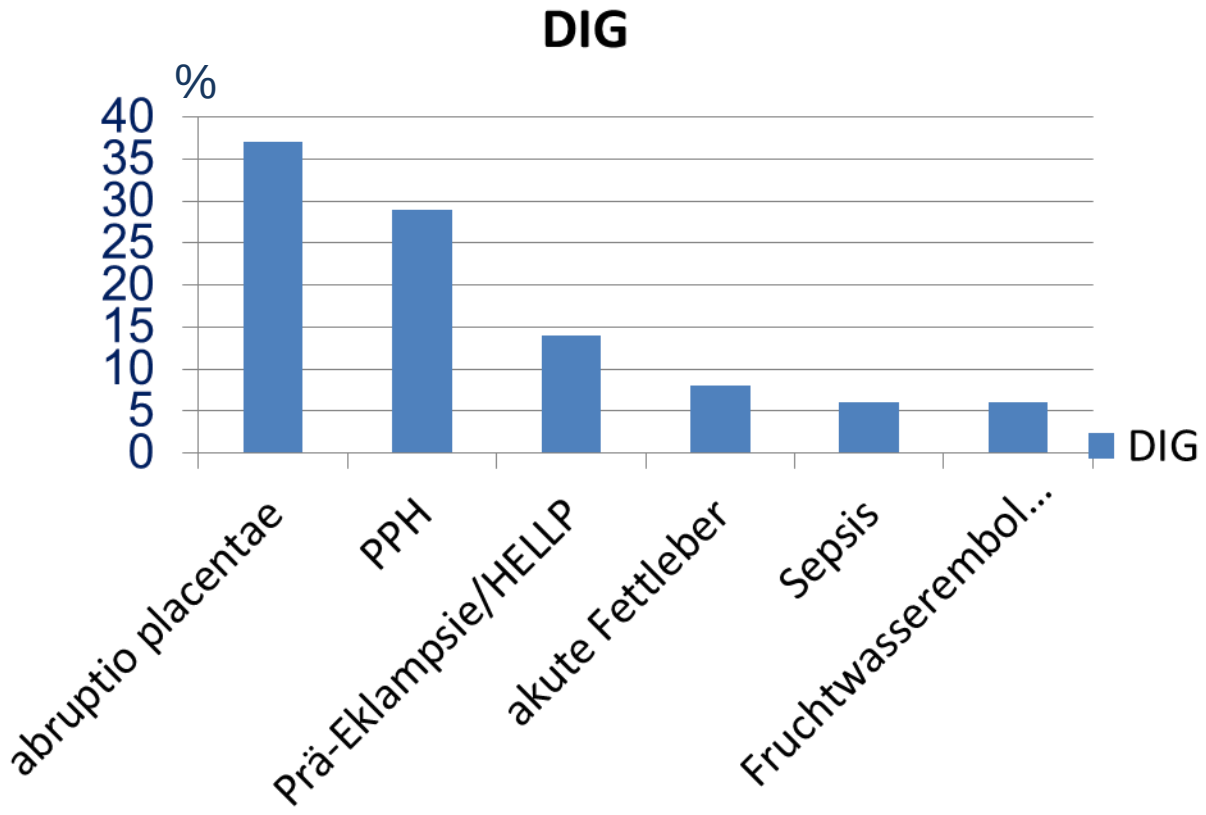
www.vinzenz-hanau.de

DIG Inzidenz und Primäre Ursache

Schottische Populationsbasierte Erhebung 1980-2009

Rattray et al. J.Obstet. Gynecol. Can. 2012;34: 341-7

49 Fälle mit DIC bei 151.678 Geburten in 30 Jahren ~ 3/10.000 Geburten



www.vinzenz-hanau.de

Vorzeitige Plazentalösung

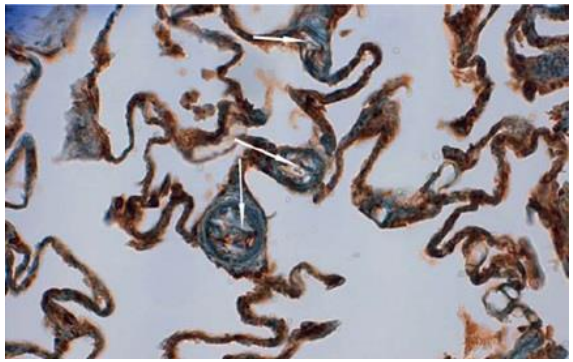
Management:

- Bei totem Kind – insbesondere bei Hypofibrinogenämie
  ➔ möglichst vaginale Entbindung anstreben.
- Sonst Entbindungsmodus je nach Ausmaß der Lösung und Erfolg der hämostaseologsichen Stabilisierung zu entscheiden.

Fruchtwasser Embolie

Kote al. Can J Gastroenterol 2006;20:25-30

Inzidenz: ~ 2 - 8/100.000 Schwangerschaften



- Fallbezogene mütterliche Sterblichkeit 11 bis 75 %
- Fruchtwasser mütterliche Zirkulation:
  - endo zervikale Venen
  - Uterusläsion
  - Plazentahaftstelle

- systemische inflammatorische Reaktion – Syndrom
  «Anaphylactoid Syndrom of pregnancy »
- Mechanische Obstruktion Lungstrombahn
- Hypotension, Hypoxie, ~ 50 % DIG
  ➔ Rechtsversagen ➔ Exitus

www.vinzenz-hanau.de

Fruchtwasser Embolie

Rath W Deutsch. Ärzteblatt 2014

Management

Prodromalsymptome

plötzliche kardiopulmonale Insuffizienz

Koagulopathie

Verdachtsdiagnose FWE erwägen!

Logistik
- Information an Anästhesie/OP-Team/Neonatologie
- Reanimationsbereitschaft herstellen
- Information an Transfusionsmedizin/Bereitstellung EK, GFP, ggf. THK

Notfallmaßnahmen
- Atemweg sichern (endotracheale Intubation)
- invasive Beatmung; PEEP anpassen
- Monitoring: RR, SpO_2, EKG
- 1–2 großlumige i.v. Zugänge
- Vasopressoren (Arterenol, Dobutrex)
- BGA, Notfalllabor, Blutgruppe + Kreuzblut

Indikation
NOT-SECTIO?
ab dem Zeitpunkt der Indikationsstellung keine Verzögerung durch erweiterte Maßnahmen

Schwere Prä-Eklampsie / HELLP – Syndrom

Cunningham et al Obstet&Gynecol. 2015;126:999-1011

- DIG bis zu 20 % der Fälle
- Trias: - Mikroangiopathische Hämolyse
  - erhöhte Transaminasen
  - niedrige Thrombozytenzahlen
- DD HELLP-S ➔ akute Schwangerschafts Fettleber
- schwere DIG ➔ bei gleichzeitiger Plazentalösung
  ➔ substitutionswürdige Thrombozytopenische Blutung ➔ Verbrauchskoagulopathie.

www.vinzenz-hanau.de

Sepsis – Syndrom

Systemische inflammatorische Reaktion

- h… 6-10
- **A… mt.**
- M…
- H…)
- vi…

Purpura fulminans bei Urosepsis

- 24h nach Frühgeburt 28.SSW
- Globale cutane Mikrothrombosierungen und Hämorrhagische Infarzierung

- Exotoxine

➔ Gewebsnekrosen

www.vinzenz-hanau.de

Akute Schwangerschaftsfettleber - ASFL

Kote al. Can J Gastroenterol 2006;20:25-30

Inzidenz: ~14 / 100.000 Schwangerschaften

Management:

- Mit den schwerwiegendsten Gerinnungsentgleisungen verbunden
- Sofortige Schnittentbindung notwendig
- häufig umfangreicher Bedarf an Blut- und Gerinnungsfaktor Substitutionen.

ISTH Score > 5 bei 40/51Schwangeren mit ASFL ➔ 80 %

Nelson et al. Obstet Gynecol 2014;124:40-6.

www.vinzenz-hanau.de

DIG bei verzögerte Geburt bei IUFT/ Abort

- Selten
- Ausnahme: - intakte Mehrlingsschwangerschaft mit einem totem Fetus
  - verbleib Missed abortion für mehrere Wochen
- Pathomechnismus: Freisetzung von TF aus Plazenta und Fetus

www.vinzenz-hanau.de

Schwere Geburtshilfliche Blutung

- Primäre Hämorrhagien ➔ für 35% aller DIG verantwortlich
  Verbrauchskoagulopathie

  ➔ Atonie
  ➔ Geburtstraumata
  ➔ chirurgische Verletzungen

- Rascher kontinuierlicher Blutverlust (300-400 ml/Min. A. uterina)
  Verlustkoagulopathie

- Frühzeitige Entwicklung einer DIG (rein Blutverlust bedingt)

Häufiges Problem:

Dilutions Koagulopathie ➔ Transfusionen und kristalloide Infusionen ohne Gerinnungsfaktor Gabe

www.vinzenz-hanau.de

Management der DIG

Behandlungsdoktrin

- Identifizierung und Beseitigung des zugrundeliegenden spezifischen geburtshilflichen Auslösers.
- Behandlung der Koagulopathie und des Blutverlustes
- Multidisziplinäre Behandlung Einleiten (Experten der Anästhesie, Gynäkologie, Beschaffung von Blutprodukten bahnen)
- Einsatz von Point of Care Laborbestimmungen

Algorithmus bei DIG

Leitlinie ACOG 2015

Diagnose schwere DIG

- Behandlung der zugrundeliegende geburtshilflichen Ursache
- Blutvolumen ersetzen

fragliches DIG
DIG Score

- Zustandsbeurteilung
- Labor Monitoring
  - Plättchen
  - PTT TPZ INR
  - Fibrinogen
  - vital Labor

Info Multidisziplinäre
(Bestes) Team

DIG wahrscheinlich
DIG Score

Point of care Laborbestimmung
nicht auf Laborergebnisse warten

- Spezifische DIG Behandlung

Plazentalösung:	Entbindung
FW Embolie:	Entbindung
PE/HELLP:	Entbindung
Sepsis:	antimikrobe Behandlung Kürettage Debridement
ASFL:	Entbindung
Mehrlinge + IUFT:	event. NMH

- Kontinuierliche Aufrechterhaltung der Blutzirkulation
  kristalloid/HTS Infusionen: cave Verdünnungskoagulopathie
  - Vollblut
  - EK Konzentrate
  - Fresh Frozen Plasma
  - Fibrinogen
  - Tranexamsäure
  - Kryopräzipitate (FVIII, vWF, Fibrinogen)
  - akt Protein C
  - rFVIIa

www.vinzenz-hanau.de

Akutmaßnahmen Protokoll bei Massenblutung

Cunningham et al Obstet&Gynecol. 2015;126:999-1011

Round	Packed RBC, 5 Units	Plasma, 3 Units	Platelets, 1 Dose	Cryoprecipitate, 1 Dose	2 mg rVIIa
1	X	X			
2	X	X	X		X
3	X	X		X	
4	X	X	X		X
5	X	X			

RBC, red blood cells; rVIIa, recombinant activated factor VII.

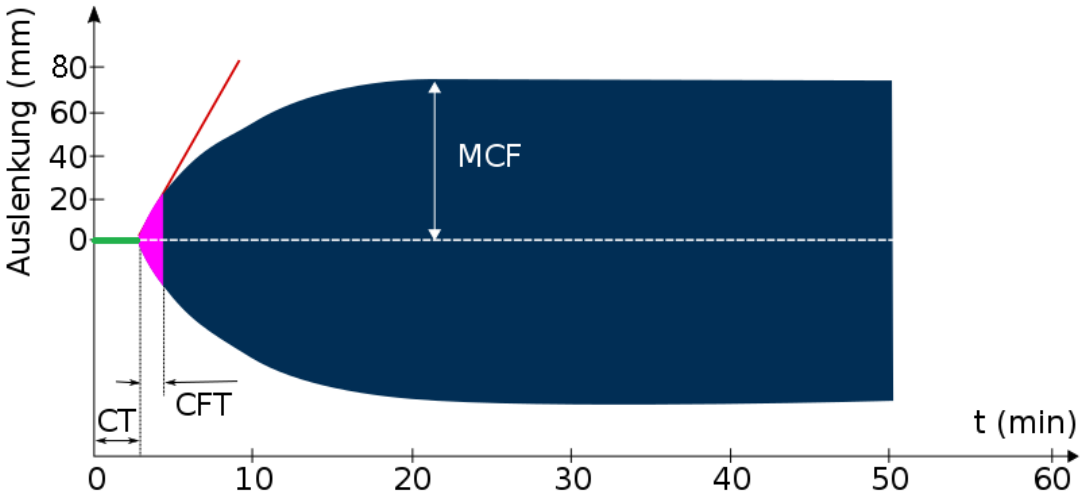
www.vinzenz-hanau.de

Rotationsthrombelastometrie (ROTEM)

Clotting Time (CT):
Gerinnungszeit

Clot Formation Time (CFT):
Gerinnselbildungszeit

Maximal Clot Firmness (MCF):
maximale Gerinnselfestigkeit



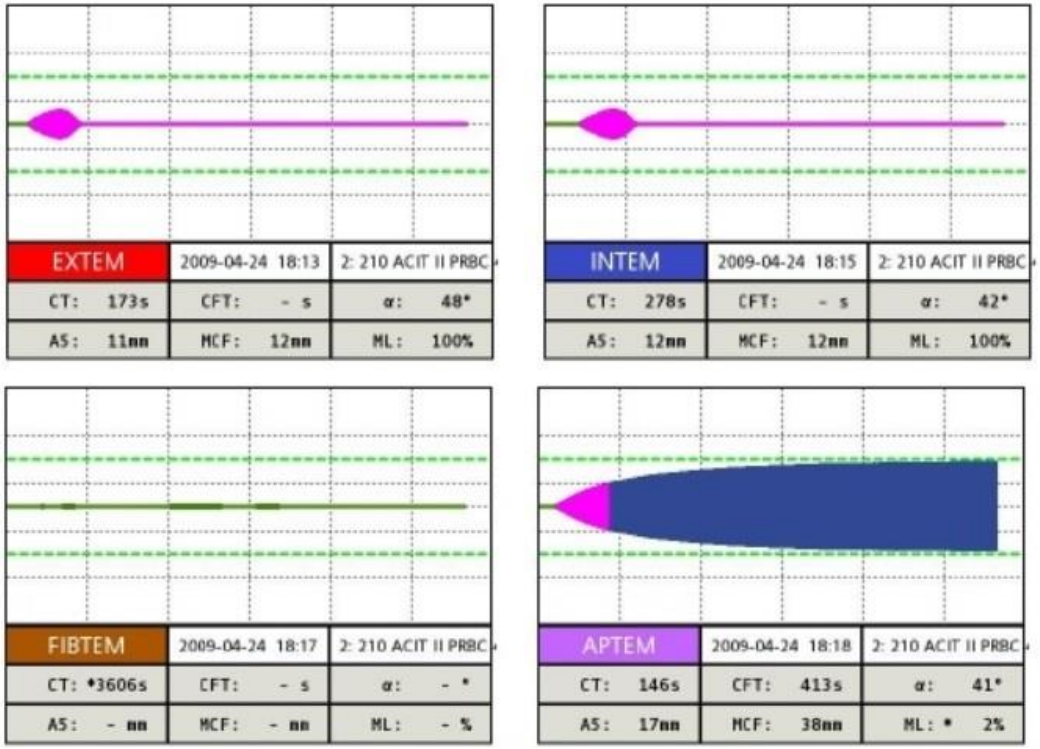
Extem–S: tissue factor induced extrinsic pathway coagualation activation

Intem-S: contact activation (intrinsic pathway) using Elag-acid

Fibtem-S: tissue factor + Cytochalasin D induced activation for platelet independent clot formation.

Aptem-S: tissue factor + Aprotinin induced coagulation activation for fibrinolysis blocked clot formation

Fallbericht
PPH

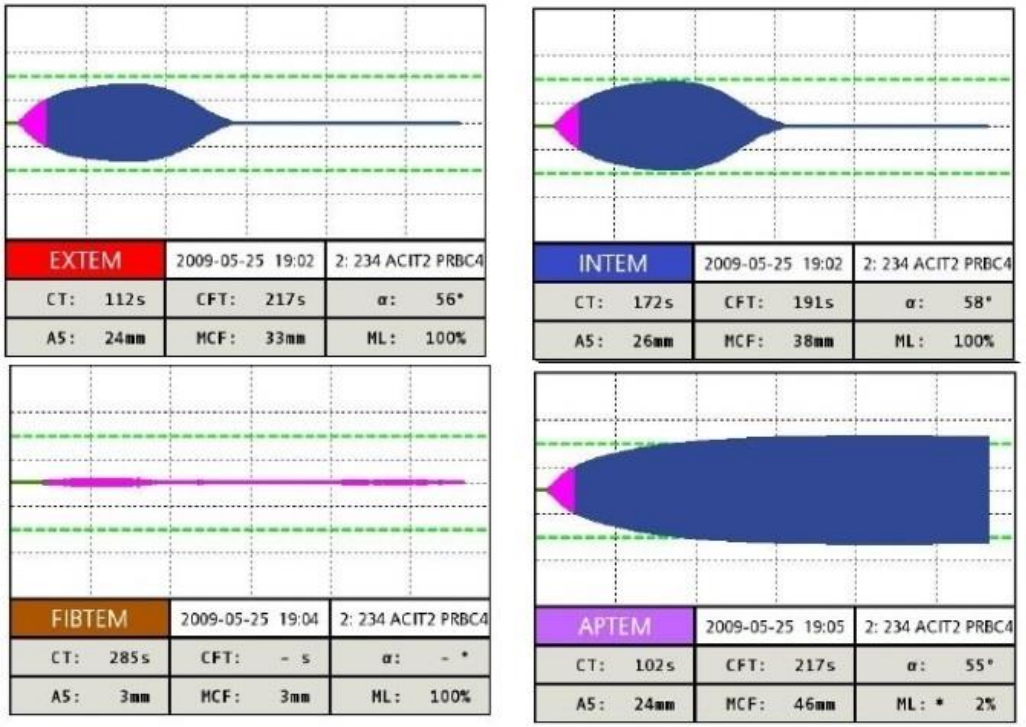


Bei Aufnahme:

- 2 Erythrozytenkonzentrate
- 1 g Tranexamsäure
- 500 ml Ringer-Laktat
- Hypertone NACL Lösung

www.vinzenz-hanau.de

Fallbericht
PPH

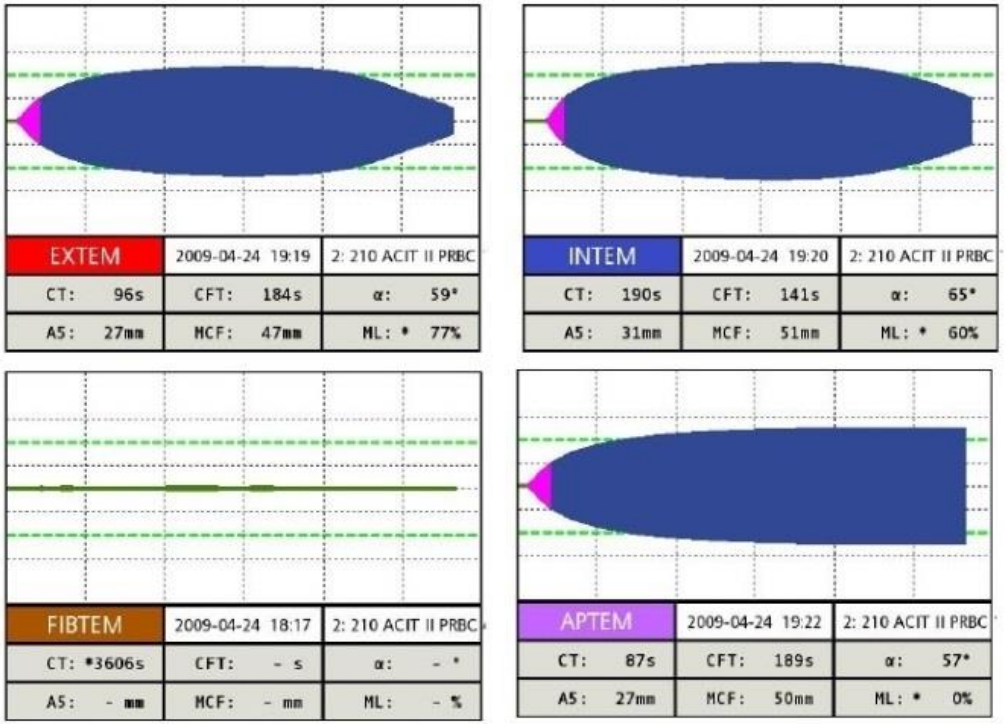


1 Stunde Später:

- 6 Erythrozytenkonzentrate
- 4 FFP
- 1 g Tranexamsäure
- 1.000 ml Ringer-Laktat
- 250 ml Hypertone NACL

www.vinzenz-hanau.de

Fallbericht
PPH



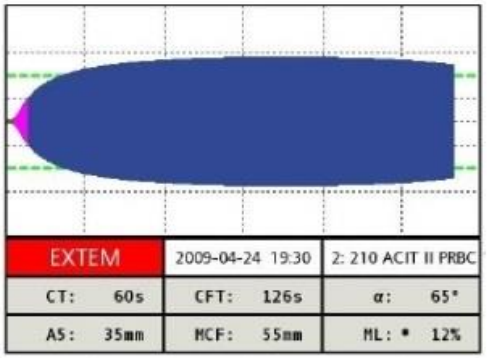
2 Stunde Später:

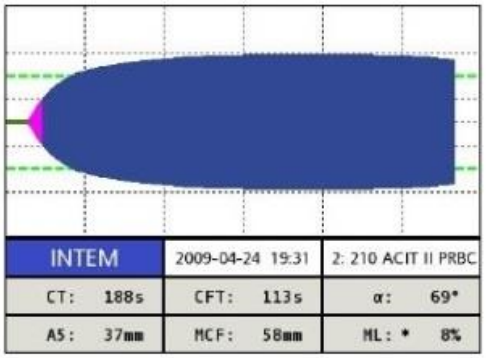
- 12 Erythrozytenkonzentrate
- 8 FFP
- 1 g Tranexamsäure
- 1.000 ml Ringer-Laktat
- 250 ml Hypertone NACL

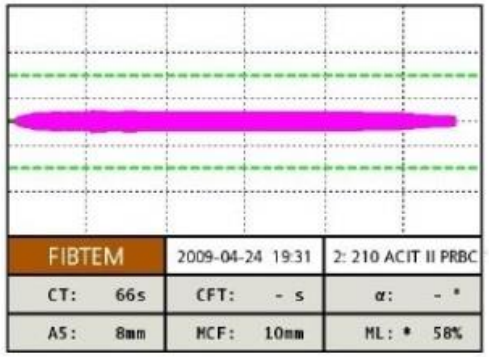
www.vinzenz-hanau.de

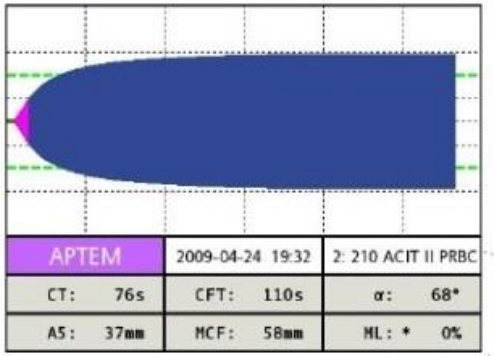
Fallbericht
PPH

HÄMOSTASE erreicht









2 Stunde Später:

- 23 Erythrozytenkonzentrate
- 16 FFP
- 2 g Tranexamsäure
- 3 Kryopak
- 1.000 ml Ringer-Laktat
- 250 ml Hypertone NACL
- CaCl 3g

www.vinzenz-hanau.de

Notfall Management

- Regelmäßige Schulung des Personals (Identifizierung von Risikopatientinnen, Überwachungsprotokolle, Alarmierungsprozesse - Wer sagt wem was?
- Etablierung eines Maßnahmenkatalogs zur Steuerung der notfallmäßigen Abläufe (Organisation von Blutkomponenten).
- Standardprotokoll für Transfusion von Blutkomponenten
- Anwendung von Point of Care Methoden (Thrombelastometrie)