

Perioperatives Gerinnungsmanagement

PD Dr. med. Ulrich J. Sachs

Zentrum für Transfusionsmedizin und Hämotherapie und
Interdisziplinärer Schwerpunkt für Hämostaseologie,
Universitätsklinikum Gießen und Marburg

Zusammenfassung

Blutungskomplikationen können eine große Herausforderung während operativer Eingriffe darstellen. Eine zielführende präoperative Gerinnungsdiagnostik kann das Risiko für unerwartete, nicht-chirurgisch bedingte Blutungen deutlich reduzieren. Besondere Berücksichtigung müssen dabei gerinnungshemmende Medikamente finden, die in der Primär- und Sekundärprophylaxe thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden. Weitere Vorerkrankungen des Patienten und äußere Faktoren, die mit dem Eingriff im Zusammenhang stehen, können trotz sorgfältiger Vorbereitung zu einer klinisch manifesten Gerinnungsstörung während des Eingriffs führen. In dieser Übersicht werden das präoperative und intraoperative Gerinnungsmanagement auf der Grundlage von evidenzbasierten Empfehlungen dargestellt, wie sie auch in Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung umgesetzt werden können.

Summary

Unexpected non-surgical bleeding is a major challenge in the operating room. A purposive pre-operative work-up of the patient for bleeding disorders can reduce the overall risk of unexpected non-surgical bleeding. Particularly, anticoagulants and antiplatelet treatment need to be considered thoroughly. However, the patient's underlying diseases and additional external factors related to the type and duration of the surgical procedure may finally lead to intra-operative bleeding. This review will summarize important features of the pre- and intra-operative management of coagulation. Management suggestions reflect evidence-based recommendations, and even smaller hospitals should be able to follow these recommendations.

Ein Schlüssel zum blutungssicheren Eingriff ist die präoperative Abklärung möglicher Blutungsrisiken. In den meisten Kliniken ist es nach wie vor üblich, dazu im Rahmen der präoperativen Diagnostik Globalparameter der plasmatischen Gerinnung (aPTT, Quick) anzufordern. Diese Analyte besitzen jedoch eine unzureichende Aussagekraft im Hinblick auf eine mögliche Blutungsneigung, wie bereits eine strukturierte Übersicht über die vorhandenen klinischen Studien zur präoperativen Gerinnungsdiagnostik aus dem Jahr 2003 zeigt **(1)**. Eine Untersuchung der Berliner Charité untermauerte diesen Befund eindrucksvoll in einer systematischen Studie **(2)**. Insgesamt 5.649 Patienten wurden dabei einer formalisierten Gerinnungsanamnese (**Abbildung 1**) und zusätzlich einer erweiterten Gerinnungsdiagnostik unterzogen. 5.021 von 5.649 Patienten hatten eine unauffällige Gerinnungsanamnese. Nur neun dieser 5.021 Patienten (= 0,2 %) hatten auffällige Laboruntersuchungen. Bei allen neun Patienten wurde ein Lupusantikoagulans identifiziert, d. h. ein prothrombotischer Risikofaktor, der für den aktuellen operativen Eingriff ohne Bedeutung war. Im Gegensatz dazu hatten von den 628 Patienten mit einer auffälligen Gerinnungsanamnese 256 (= 40,8 %) auch auffällige Laboruntersuchungen, wobei rund

drei Viertel der Patienten (187) Thrombozytenfunktionsstörungen aufwiesen. Nur zwei von 256 Patienten hatten eine isolierte plasmatische Gerinnungsstörung, und 67 von 256 Patienten wiesen kombinierte Störungen (von Willebrand-Syndrom, Leberzirrhose) auf. Die Ergebnisse dieser Studie sind aus drei Gründen von besonderer Bedeutung für das praktische klinische Vorgehen:

1. kaum ein blutungsgefährdeter Patient kann durch die Globalparameter Quick und aPTT erkannt werden; die Bestimmung dieser Parameter ist damit als irrelevant anzusehen, wenn die Gerinnungsanamnese unauffällig ausfällt;

2. die Bestimmung der Globalparameter kann die Gerinnungsanamnese dementsprechend auch nicht ersetzen, da die Mehrzahl blutungsgefährdeter Patienten Thrombozytenfunktionsstörungen oder ein Willebrand-Syndrom aufweisen; Patienten mit auffälliger Gerinnungsanamnese bedürfen daher in aller Regel einer Stufendiagnostik für zelluläre und plasmatische Gerinnungsstörungen; und

3. falls ergänzend zur Gerinnungsanamnese Laboranalytik sinnvoll erscheint, dann am ehesten die Prüfung der primären Hämostase. In der

Beispiel für eine standardisierte Gerinnungsanamnese vor invasiven Maßnahmen

(in Anlehnung an: Koscielny J et al, Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2004)

1.	Haben Sie bei sich selbst vermehrt Nasenbluten auch ohne erkennbaren Grund festgestellt?
2.	Treten oder traten bei Ihnen vermehrt, auch ohne sich zu stoßen, „blaue Flecken“ oder kleine, punktförmige Blutungen (am Körperrumpf oder anderen, für Sie ungewöhnlichen Stellen) auf?
3.	Haben Sie bei sich selbst Zahnfleischbluten ohne erkennbaren Grund festgestellt?
4.	Wie oft haben Sie „blaue Flecken“ oder kleine, punktförmige Blutungen: häufiger als 1-2 mal pro Woche oder in etwa 1-2 mal pro Woche?
5.	Haben Sie den Eindruck, dass Sie bei Schürf- oder Schnittwunden (z. B. beim Rasieren) länger nachbluten?
6.	Traten bei Ihnen bereits einmal längere und verstärkte Nachblutungen nach oder während Operationen (z. B. Mandeloperation, Blinddarmoperation) oder Geburten auf?
7.	Traten bei Ihnen bereits einmal längere und verstärkte Nachblutungen nach oder während des Ziehens von Zähnen auf?
8.	Wurden Ihnen bei einer Operation bereits Blutkonserven oder andere Blutprodukte gegeben. Wenn ja, bitte Art der OP angeben.
9.	Gab oder gibt es in Ihrer Familie Fälle von Blutungsneigungen?
10.	Nehmen Sie Schmerz- oder Rheuma-Mittel ein? Wenn ja, bitte Namen des Medikamentes eintragen.
11.	Nehmen Sie weitere Medikamente ein? Wenn ja, bitte Namen der Medikamente eintragen.
12.	Für Frauen: Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Monatsblutung verlängert (länger als sieben Tage) und/oder verstärkt ist (z. B. sehr häufiger Tamponwechsel)?

Abbildung 1

genannten Studie lag die Sensitivität der Thrombozytenfunktionsprüfung am PFA-100 mit der Epinephrin-Messzelle bei 90,8 % und damit noch über der Sensitivität verschiedener Aspekte der Gerinnungsanamnese (verlängertes Nachbluten bei Schnittverletzungen: 85,5 %; häufiges Auftreten von Hämatomen: 73,8 %; Medikamenteneinnahme: 67,2 %). Auch das Britische Komitee für Standards in der Hämatologie (3) kommt in seinen Empfehlungen zu diesem Schluss: eine orientierende Gerinnungsanalytik ist in unausgewählten Kollektiven ungeeignet, um eine Blutungsneigung vorauszusagen. Stattdessen sollten alle Patienten einer

strukturierten Gerinnungsanamnese unterzogen werden. Fällt diese unauffällig aus, kann auf die Laboranalytik verzichtet werden.

Dieses Vorgehen stößt bei einigen Patienten an seine Grenzen, vor allem bei Kindern, bei denen die Gerinnungsanamnese oft wenig aussagekräftig ist. Zwar gibt es auch hier formalisierte Fragebögen, um mit den Eltern die Anamnese zu erheben (4), aber ausreichende klinische Erfahrungen wie bei Erwachsenen stehen aus. Daher empfiehlt sich tendenziell für Kinder sowie für Patienten, die nicht hinreichend gut befragt werden können - sei es wegen ihres Allge-

meinzustandes oder ihres Alters - und in gewissem Umfang auch für Patienten vor sehr blutungskritischen Eingriffen die Durchführung aussagekräftiger Laboranalytik unter Berücksichtigung der primären Hämostase.

Präoperatives Gerinnungsmanagement

Patienten mit unauffälliger Gerinnungsanamnese benötigen kein besonderes präoperatives Gerinnungsmanagement. Wurde bei auffälliger Anamnese in der weiteren Abklärung eine Gerinnungsstörung identifiziert, z. B. ein von-Willebrand-Syndrom, sollte das weitere Vorgehen in

Abstimmung mit einem Hämostaseologen erfolgen. Drei Gruppen von Patienten sollen aber an dieser Stelle erwähnt werden, die im klinischen Alltag häufig zu Unsicherheiten über das weitere Vorgehen Anlass geben: Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) einnehmen; Patienten, die Thrombozytenfunktionshemmer einnehmen; und Patienten, die mit „neuen“ direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC), also Rivaroxaban, Dabigatran oder Apixaban behandelt werden.

Patienten, die Vitamin K-Antagonisten (VKA) einnehmen

Für eine Reihe invasiver Maßnahmen ist es erforderlich, die Einnahme von VKA zu unterbrechen und den Patienten alternativ mit einem niedermolekularen Heparin durch die operative Phase zu begleiten, ein Vorgehen, das im Fachjargon oft als „bridging“ bezeichnet wird. Meist wird dabei fünf Tage vor dem Eingriff der VKA abgesetzt, drei Tage vor dem Eingriff der INR-Wert überprüft und bei einer $INR < 2$ mit einer halbtherapeutischen Heparin-gabe (z. B. 1 mg Enoxaparin/kg KG/Tag) begonnen. Nach dem Eingriff wird unter laufender Heparinbehandlung wieder mit VKA begonnen und das Heparin abgesetzt, sobald eine $INR > 2$ erreicht ist. Obwohl diese Umstellung



weitgehend standardisiert ist, kommt es immer wieder zu Fehlern, die den Patienten einem erhöhten Thromboembolie-, aber durchaus auch einem erhöhten Blutungs-Risiko aussetzen. Daher sollte die Vorbereitung einer invasiven Maßnahme immer Anlass sein, folgende Fragen zu stellen:

1. besteht bei dem Patienten eine gesicherte Indikation zur Einnahme von VKA?;
2. ist es für den geplanten Eingriff wirklich erforderlich, VKA abzusetzen?; und
3. ist die Nierenfunktion des Patienten hinreichend gut, um ihn auf niedermolekulares Heparin in Standarddosierung umzustellen?

In der klinischen Praxis werden nicht selten Patienten gesehen, die

VKA weiterhin einnehmen, obwohl keine Indikation mehr vorliegt (5). Im Hinblick auf die Indikationsstellung zur Gabe von VKA sei an dieser Stelle aus Platzgründen auf die einschlägigen Empfehlungen verwiesen (6). Besteht sicher keine Indikation für VKA, kann das Präparat abgesetzt und der Patient nach Normalisierung der INR ohne weitere Maßnahmen dem Eingriff unterzogen werden. Bei postoperativer Immobilisierung benötigt er dann eine risikoadaptierte Thromboseprophylaxe. Besteht aber eine gesicherte Indikation für VKA, sollte geprüft werden, ob der VKA für den Eingriff tatsächlich abgesetzt werden muss. Für kleinere invasive Maßnahmen – insbesondere dann, wenn Blutungen gut durch lokale Maßnahmen beherrschbar sind – ist das Absetzen von VKA regelhaft nicht erforderlich (6). Dies gilt beispielsweise für Zahnextraktionen und

Wurzelkanalbehandlungen (7), kleine dermatologische Eingriffe (wie die Exzision von Basaliomen und Naevi) und für Kataraktoperationen. Ebenfalls keine Indikation für das Absetzen von VKA sind diagnostische obere und untere Endoskopien und die ERCP, auch wenn Biopsien oder das Einlegen von Stents (biliär, pankreatisch) vorgesehen sind (8). Auch für die diagnostische Koronarangiographie scheint ein Beibehalten der VKA sicher zu sein (9). Wenn die Entscheidung für das Beibehalten der VKA-Therapie fällt, sollte in jedem Fall sichergestellt sein, dass der Patient zum Zeitpunkt des Eingriffs innerhalb seines therapeutischen Bereichs, bevorzugt in der unteren Hälfte seines therapeutischen Bereichs, liegt. Andernfalls ist zunächst eine Dosisanpassung erforderlich. Besteht doch eine Indikation zum „bridging“ mit niedermolekularem Heparin, sollte

das Serum-Kreatinin zum Ausschluss einer Nierenfunktionseinschränkung kontrolliert werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich. In Abhängigkeit von der Nierenfunktion, dem Körpergewicht und auch der Art des geplanten Eingriffs empfiehlt sich zur Überwachung des „bridging“ zudem ggf. die Bestimmung der Anti-Xa-Einheiten. Besondere Implikationen ergeben sich, wenn bei dem Patienten eine HIT Typ 2 aus der Anamnese bekannt ist, die ein „bridging“ mit niedermolekularem Heparin unmöglich macht. Hier muss auf alternative Antikoagulanzen ausgewichen werden.

Im Notfall, also bei unaufschiebbaren invasiven Eingriffen, kann die Wirkung von VKA durch die Gabe von Prothrombinkomplex-Präparaten (PPSB), die die Vitamin-K-abhän-

gigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X enthalten, unmittelbar aufgehoben werden. In der Regel wird dabei gewichts- und zieladaptiert vorgegangen (ca. 1 IE PPSB/kg Körpergewicht um den Quickwert um 1 % anzuheben), der Quickwert sollte für den chirurgischen Eingriff über 50 % liegen (10). Für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Gerinnung intra- und postoperativ darf nicht vergessen werden, dass der Patient aktuell keine Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren nachbilden kann, solange die VKA-Wirkung nicht zusätzlich durch Gabe von Vitamin K (10-20 mg i.v.) aufgehoben wird. Auch ist die Halbwertszeit des infundierten PPSB recht kurz, so dass spätestens 60 Min. nach der ersten PPSB-Gabe eine Gerinnungskontrolle und ggf. die weitere Substitution von PPSB bedacht werden muss (10).

Patienten, die Thrombozytenfunktionshemmer einnehmen

Thrombozytenfunktionshemmer (Acetylsalicylsäure (ASS), sowie die ADP-Rezeptor-Antagonisten Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel) beeinträchtigen die primäre Hämostase. Nehmen Patienten beispielsweise ASS bis zum Tag vor dem operativen Eingriff ein, liegt die Rate der Gesamtblutungsereignisse bei 11,1 % - wird ASS an Tag fünf vor dem Eingriff



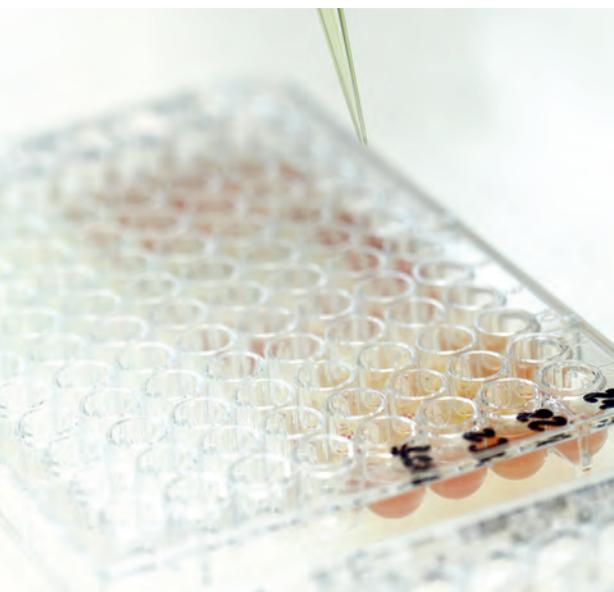
zum letzten Mal eingenommen, sinkt die Rate auf 4,4 % **(11)**. Es kann davon ausgegangen werden, dass nach Absetzen der Substanzen pro Tag rund 10 % der regulären Thrombozytenfunktion wiederhergestellt werden. Damit steigt natürlich andererseits das Risiko für thromboembolische Ereignisse. Hinsichtlich des präoperativen Managements sollte unterschieden werden, ob der Patient einen Thrombozytenfunktionshemmer als Primär- oder Sekundärprophylaxe oder nach Implantation eines kardiovaskulären Stents einnimmt. Ferner beeinflussen die Art des Thrombozytenfunktionshemmers sowie Art und Dringlichkeit der invasiven Maßnahme die Entscheidung. Belastbare Ergebnisse klinischer Studien liegen nur für ASS und Clopidogrel vor.

Kleinere zahnärztliche und dermatologische Eingriffe sowie Katarakt-OPs sind mit geringen Blutungsrisiken behaftet und können unter Einnahme von ASS sicher durchgeführt werden **(6)**. Für die Monotherapie mit Clopidogrel gibt es nur wenige Daten; vermutlich kann aber davon ausgegangen werden, dass auch die Clopidogrel-Monotherapie für diese kleinen Eingriffe beibehalten werden kann **(12)**.

Für die große Chirurgie wird die Einnahme von ASS heute generell weniger kritisch gesehen als noch vor einigen Jahren. Zwar führt die Einnahme von ASS in großen Metaanalysen mit mehr als 49.000 Patienten (darunter 15.000 Patienten unter ASS) grundsätzlich zu einer Zunahme der Blutungen bei chirurgischen Eingriffen, diese Blutungen erforderten aber in keinem Falle zusätzliche medizinische Maßnahmen **(13)**. Tendenziell wird daher heute die Fortführung einer ASS-Monotherapie auch während einer regulären Operation befürwortet **(6)**. Lediglich am OP-Tag selbst sollte ASS nicht eingenommen werden. Wird ASS als Primärprophylaxe von Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko eingenommen, kann es ohne Bedenken fünf Tage vor dem Eingriff abgesetzt werden **(12)**.

Im Gegensatz zur Therapie mit ASS scheint die Monotherapie mit Clopidogrel mit einem rund ein Drittel höheren Blutungsrisiko behaftet zu sein **(14)**. Daher empfiehlt sich in aller Regel, Clopidogrel fünf Tage vor dem Eingriff abzusetzen; wird Clopidogrel von Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eingenommen, sollte Clopidogrel präoperativ auf ASS umgesetzt werden. Am OP-Tag selbst wird die Substanz nicht eingenommen. Zwar existieren auch abweichende Empfehlungen, die dazu raten, Clopidogrel für den Eingriff beizubehalten **(12)**, die Datengrundlage erscheint dafür jedoch eher schwach. Auch bei dualer Thrombozytenhemmung sollte tendenziell nur ASS beibehalten und auf Clopidogrel verzichtet werden **(6, 15)**, wenn keine absolute Indikation für eine duale Thrombozytenhemmung besteht (siehe unten). In der Neurochirurgie und in der Chirurgie des hinteren Augenabschnitts kann es im Einzelfall sinnvoll sein, von diesen Empfehlungen abzuweichen. Hier sollte eine interdisziplinäre Entscheidung angestrebt werden.

Schwieriger wird das präoperative Management vor allem bei Patienten mit einer absoluten Indikation für eine duale Thrombozytenhemmung nach dem Einlegen von koronaren Stents. Diese Patienten sollten, wann immer





möglich, bei bare-metal stents für mindestens 6 Wochen, bei drug-eluting stents für mindestens 6 Monate nicht operiert werden. Ist die Operation jedoch nicht aufschiebbar, sollte tendenziell die hohe Blutungsgefahr hingenommen und die OP unter Fortführung der dualen Thrombozytenhemmung durchgeführt werden (12, 16, 17). Zwar existieren einzelne, kleine Untersuchungen zum „bridging“ dieser Patienten mit GP IIb/IIIa-Antagonisten (Tirofiban, Eptifibatid), dieses Vorgehen ist aber nicht hinreichend abgesichert und kann für die meisten Patienten (und die Bedingungen in den meisten Krankenhäusern) gegenwärtig nicht empfohlen werden (6, 12). Wichtig ist an dieser Stelle noch einmal zu betonen, dass unfraktionierte und niedermolekulare Heparine aufgrund der verschiedenen Wirkweise grundsätzlich nicht zum „bridging“ von Thrombozytenfunktionshemmern geeignet sind.

Für die Notfallsituation steht für alle genannten Thrombozytenfunktionshemmer kein Antidot zur Verfügung. Die Gabe von DDAVP (siehe unten) kann das Hämostasepotenzial verbessern, insbesondere nach Einnahme von ASS (18, 19). Unter Abwägung des (Re-)Thromboserisikos können Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden, um eine rasche Normalisierung der zellulären Hämostase zu erreichen (20).

Patienten, die direkte orale Antikoagulantien (DOAC) einnehmen

Die neue Generation oraler Antikoagulantien wirkt nicht mehr indirekt über die Blockade der Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber, sondern entfaltet eine unmittelbare (direkte) Wirkung auf den aktivierten Gerinnungsfaktor – entweder auf FXa (Rivaroxaban, Apixaban) oder auf FIIa (Dabigatran). Diese Substanzen ha-

ben eine kurze Halbwertszeit (rund einen halben Tag), und Absetzen einen Tag vor dem Eingriff sollte in den allermeisten Fällen eine ausreichende Hämostase für den Eingriff sicherstellen. Bei Dabigatran, dessen Elimination in stärkerem Ausmaß von der Nierenfunktion abhängig ist, gibt es Empfehlungen, das Präparat in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance ggf. schon mehr als 48 Stunden vor dem Eingriff abzusetzen (21). Ob bei längerer präoperativer Therapiepause ein „bridging“ mit z. B. niedermolekularem Heparin in Abhängigkeit von der Grunderkrankung des Patienten sinnvoll oder erforderlich ist, kann gegenwärtig noch nicht beantwortet werden. DOAC beeinflussen aufgrund ihrer Wirkweise die gängigen Labortests der Gerinnung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihrer oralen Einnahme und vom verwendeten Testreagenz im Labor (22, 23). Unmittelbar vor der nächsten Tabletteneinnahme ist die nachweisbare (Stör-)Wirkung am geringsten. In größeren Gerinnungszentren stehen sensitive Testverfahren zur spezifischen Beurteilung der Wirkung von Faktor IIa- und Xa-Inhibitoren zur Verfügung. Um sicherzustellen, dass bei bekannter Einnahme dieser Präparate zur Operation keine Wirkung mehr vorhanden ist, kann orientierend die aPTT herangezogen werden; für Inhibitoren des FIIa ist die

Thrombinzeit jedoch besser geeignet. Liegen die Messwerte im Normbereich, kann davon ausgegangen werden, dass DOAC nicht mehr in wirksamer Konzentration vorhanden sind.

Für die Versorgung von Notfallpatienten muss darauf hingewiesen werden, dass für die DOACs keine Antidots verfügbar sind. Studien an Freiwilligen zeigen überraschenderweise, dass die Gabe von PPSB auf Gerinnungstests einen deutlichen Effekt nach Einnahme von Rivaroxaban, aber nicht nach Einnahme von

von DOAC dennoch initial PPSB, danach ggf. Novoseven eingesetzt werden, wenn im Blutungsnotfall eine normale Hämostase rasch wiederhergestellt werden muss. Belastbare klinische Daten liegen dazu bislang nicht vor.

Besondere Maßnahmen für die Lokoregionalanästhesie

Die Entscheidung zum Absetzen von gerinnungshemmenden Substanzen vor dem Legen oder Entfernen von Kathetern zur Vermeidung lokaler Komplikationen, vor allem von Spinalhämatomen, richtet sich primär nach der Halbwertszeit der Substanzen. ASS muss für diese Interventionen in der Regel nicht abgesetzt werden. In Abhängigkeit von der Dauer der Wirksamkeit empfiehlt sich, die Therapie der einzelnen Substanzen etwa wie folgt zu pausieren: Argatroban (2 h), unfraktioniertes Heparin (3 h), niedermolekulares Heparin in prophylaktischer Dosierung (12 h), Rivaroxaban (16 h), niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosierung (24 h), Dabigatran (26 h), Apixaban (30h), Fondaparinux (34h), Ticagrelor (5 Tage), Clopidogrel oder Prasugrel (7 Tage) (28, 29). Der Nutzen des jeweiligen lokoregionalen Verfahrens und das Risiko des Pausierens der gerinnungshemmenden Substanz müssen dabei natürlich für

den einzelnen Patienten gegeneinander abgewogen werden.

Intraoperatives Gerinnungsmanagement

Die unmittelbare Notwendigkeit, während eines operativen Eingriffs das Gerinnungssystem des Patienten zu überwachen und ggf. zu beeinflussen ergibt sich in der Regel erst, wenn Art und Ausmaß der kritischen äußeren Einflüsse eine gewisse Schwelle überschreiten. Die wichtigsten äußeren Einflussfaktoren sind dabei Gewebsverletzung, Auskühlung des Patienten (Hypothermie), Azidose, Hypokalzämie, niedriger Hämatokrit und nicht zuletzt ein Verdünnungseffekt durch Infusionen und Transfusionen. Von Beginn an sollte ein besonderes Augenmerk auf die Gerinnung gerichtet sein, wenn die Art des Eingriffs per se ein hohes Blutungsrisiko birgt oder wenn beim Patienten Vorerkrankungen (innere Einflussfaktoren) vorliegen, die eine vermehrte Blutung begünstigen können, insbesondere Leber- und Nierenerkrankungen, Tumore der Prostata und des Ovars sowie myeloproliferative Erkrankungen, monoklonale Gammopathien, Leukämien und Amyloidosen.

Diese äußeren und inneren Einflussfaktoren reduzieren das Gerinnungs-



Dabigatran erzielt; FEIBA hingegen zeigte für beide Substanzen eine gute Wirksamkeit (24-26). Eine aktuelle Übersicht findet sich in (27). Unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit relevanter Prokoagulatoren sollte tendenziell nach bekannter Einnahme

potenzial des Patienten und steigern oft zeitgleich sein Fibrinolysepotenzial, so dass eine Gerinnungsimbalance zu Gunsten einer vermehrten Blutungsneigung entsteht. Diese ist gekennzeichnet durch eine Verlängerung der Gerinnungszeit und die Ausbildung qualitativ minderwertiger Gerinnsel, die sich in Dichte und Stabilität von Gerinnseln, die unter regulären Bedingungen ausgebildet werden, unterscheiden.

Bei Patienten ohne relevante Vorerkrankungen sind die Gerinnungsreserven großzügig angelegt. Es bedarf im Mittel eines Blutverlustes von 142 % (der durch Erythrozytenkonzentrate und Kristalloide ausgeglichen wird), bis die Fibrinogenkonzentration unter einen Wert von 1,0 g/l abfällt; ferner eines Blutverlustes von 201 %, bis Prothrombin (FII) unter 20 % der Norm fällt; und eines Blutverlustes von 230 %, bis die Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9/l$ fällt (30). Diese experimentell gewonnenen Daten lassen sich auch in komplexen Simulationsmodellen bestätigen (31).

Kommt es zu unerwarteten, massiven Blutungen während einer Operation, spielen nach wie vor subjektive Entscheidungen zur Bluttransfusion und zum Gerinnungsmanagement eine große Rolle (32), obwohl

weitgehend Einigkeit darüber besteht, dass objektive Entscheidungen in Anlehnung an Transfusionsalgorithmen, die reguläre Laborkontrollen während des Eingriffs einschließen, wesentlich bessere klinische Ergebnisse erzielen (33).

Nach sorgfältiger Gerinnungsanamnese und präoperativer Abklärung von Auffälligkeiten sollten definierte Störungen der Hämostase (wie z. B. ein von Willebrand-Syndrom) als Ursache der massiven Blutung und damit als Grundlage für das Gerinnungsmanagement bei geplanten operativen Eingriffen eine untergeordnete Rolle spielen. Spezifische Therapieoptionen bei definierten Störungen der primären oder sekundären Hämostase werden im Folgenden daher nicht besprochen. Bei unerklärlich starken Blutungen im Rahmen von Notfalleingriffen sollte aber bereits sehr frühzeitig daran gedacht werden, solche definierten Störungen zu identifizieren und zu therapieren.

Verdünnungskoagulopathie

Die häufigste Form der intraoperativen Gerinnungsstörung ist die Verdünnungskoagulopathie. Sie entwickelt sich primär aus dem kontinuierlichen Blutverlust heraus, wobei Art und Menge der zur Aufrechterhaltung des Intravasalvolumens gegebenen

Flüssigkeiten und die Anzahl an Erythrozytenkonzentraten, die zur Gewährleistung einer hinreichenden Oxygenierung (respektive eines ausreichenden Hämatokritwertes) transfundiert wurden, das Ausmaß der Gerinnungsstörung bestimmen. Die Verdünnungskoagulopathie kann durch präoperative Hämodilution und maschinelle Autotransfusionsverfahren (bei denen gewaschene Erythrozyten retransfundiert werden) verstärkt werden. Von klinisch relevanten Veränderungen kann ab einem durch Flüssigkeit und Erythrozytenkonzentrate aufgefangenen Blutverlust von etwa 100 % ausgegangen werden (34), wobei weitere äußere Faktoren (Hypothermie, Anämie, Hypocalcämie, Azidose) und Vorerkrankungen des Patienten dazu beitragen können, dass eine verstärkte Blutungsneigung schon zeitiger beobachtet wird (35). Bei besonders starken Blutungen, die eine Massivtransfusion erforderlich machen (operativ definiert als Blutverlust von mehr als 150 ml/min oder die Gabe von vier oder mehr EK innerhalb einer Stunde bei fortbestehender, starker Blutung (36)), wird eine klinisch wirksame Verdünnungskoagulopathie meist schnell erreicht. Fallender Quickwert, verlängerte aPTT und fallende Thrombozytenzahlen sind die charakteristischen Veränderungen durch die Verdünnung.

Allgemeine Maßnahmen

Eine sichere Kontrolle und Korrektur der äußeren Einflüsse auf das Gerinnungssystem sollte kurzfristig gewährleistet sein. Insbesondere die Temperatureffekte dürfen nicht vernachlässigt werden. Frühe Probandenstudien mit Vollblut zeigen einen Abfall der Körperkerntemperatur um 0,5-1,0 °C bereits nach 500 ml Transfusionsvolumen (37). Dieser Temperaturabfall bringt eine durch verstärktes Milzpooling induzierte periphere Thrombozytopenie, eine Störung der Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten und eine Aktivierung der Fibrinolyse mit sich (38). Auch klinisch-experimentell lässt sich an Patienten mit Hüftgelenkersatz zeigen, dass schon bei einer milden Hypothermie (ca. 35°C) die Blutungsneigung deutlich (ca. 500 ml) stärker ausgeprägt ist als bei normothermen Patienten (39). Ein Temperaturmonitoring des Patienten ist unverzichtbar; Infusionslösungen sollen warm gegeben werden.

Auch der Hämatokrit beeinflusst die Gerinnung: nur bei ausreichender Zahl an zirkulierenden Erythrozyten werden die Thrombozyten „marginalisiert“, also an den Gefäßrand verdrängt (40). Dort ist die Thrombozytenkonzentration unter physiologischen Bedingungen rund

siebenfach höher als im Durchschnitt (41). In klinischen Studien verkürzt die Gabe von Erythrozytenkonzentraten dementsprechend die Blutungszeit bei anämischen, thrombozytopenen Patienten (42). Beim blutenden Patienten sollte der Hämatokrit daher um 30 % liegen (10). Für eine optimale Wirkung von prokoagulatorischen Substanzen sollte ferner bei Calciumspiegeln < 0,9 mmol/l Calcium substituiert werden; bei anhaltender, starker Blutung mit Bedarf an Erythrozytenkonzentraten und prokoagulatorischen Substanzen empfiehlt sich auch eine Abpufferung des pH-Wertes (Ziel-pH > 7.2) (28).

Erstmaßnahmen bei unerwarteter verstärkter Blutung

Wenn eine Verdünnungskoagulopathie aufgrund des frühen Zeitpunktes der Blutung perioperativ noch wenig wahrscheinlich ist, sollte initial zunächst an eine Störung der primären Hämostase gedacht werden (z. B. ein von-Willebrand-Syndrom oder eine erworbene Thrombozytenfunktionsstörung), da diese Gerinnungsstörungen bei weitem am häufigsten zu beobachten sind. Damit bietet sich zunächst ein Therapieversuch mit DDAVP an (0,3 µg/kg in 50 ml Kochsalzlösung, langsam intravenös). Die Wirksamkeit ist auch bei erworbenen

Thrombozytopathien durch NSAR, ASS und Clopidogrel recht gut (19).

Gerinnungsanalytik

Für die Überwachung der Gerinnung stehen die regulären Analyte eines Gerinnungslabors zur Verfügung. Auch wenn die „klassischen“ Gerinnungsparameter nicht zur Überwachung der intraoperativen Hämostase entwickelt worden sind, erlauben Quick, aPTT, Fibrinogenkonzentration und Thrombozytenzahl (gelegentlich ergänzt durch spezielle Analyte wie die Konzentration an F XIII oder die Thrombozytenfunktion in der Vollblutimpedanzmethode) in aller Regel eine zeitnahe und sichere Überprüfung der Gerinnung und auch des Erfolges therapeutischer Maßnahmen. Von der Blutentnahme bis zur Befundmitteilung sollten im Notfall nicht mehr als 30-40 Minuten verstreichen. In den letzten Jahren werden mit TEG (Haemoscope, USA) und ROTEM (Pentapharma, Deutschland) vermehrt Vollblut-Verfahren eingesetzt, die unmittelbar im Operationssaal Anwendung finden. Die gängige optische Darstellung der Gerinnungsbildung (Abbildung 2) und die kurzfristige Verfügbarkeit einiger Messwerte binnen 2 bis 15 Minuten haben der Verbreitung dieser Systeme sicher Vorschub geleistet. Auch wenn ihr Einsatz in verschiedenen

Schematische Darstellung der Ergebnisse am ROTEM

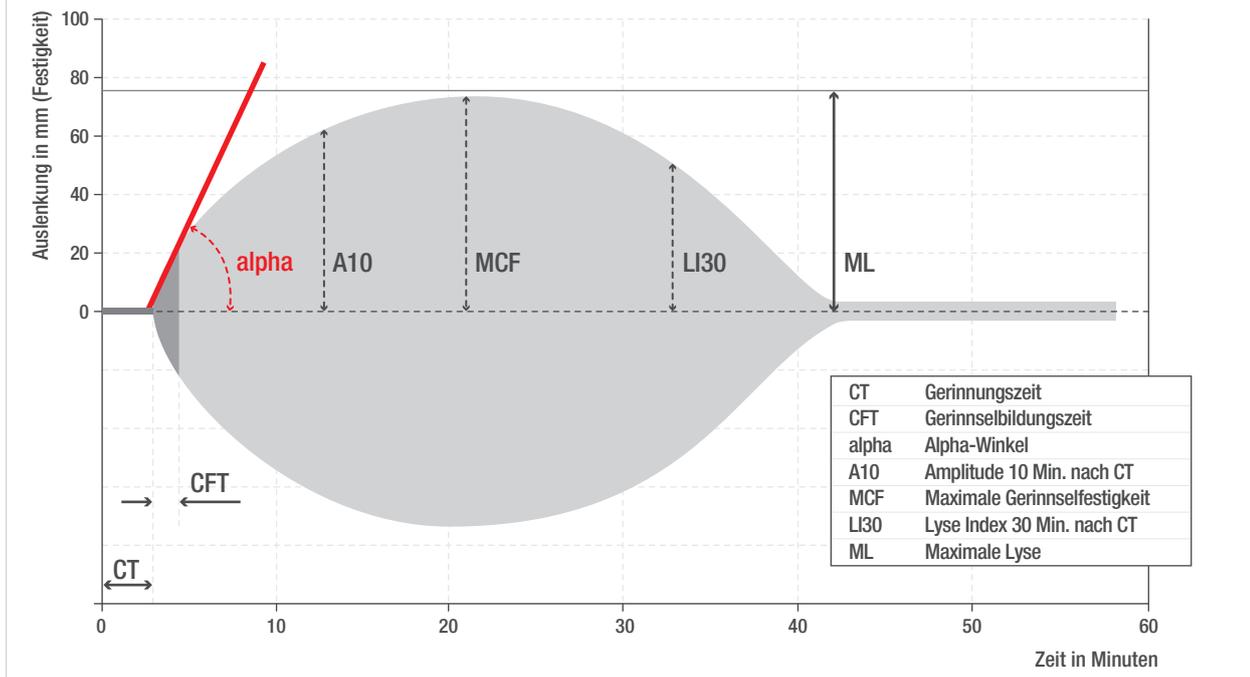


Abbildung 2

(©Tem International GmbH, Abdruck mit freundlicher Genehmigung)

Für die ROTEM-Messung wird mit Citrat versetztes Vollblut des Patienten in eine Messküvette gegeben. Durch Zugabe von Agonisten wird der Gerinnungsprozess gestartet – beispielsweise im EXTEM-Ansatz durch Gewebsthrombokinase, vergleichbar der Quick-Messung im Gerinnungslabor. Ein zylindrischer Stempel dreht mittels Feder abwechselnd links und rechts in der blutgefüllten Küvette. Die zunehmende Ausbildung des Blutgerinnsels in der Küvette hemmt die Bewegung des Stempels über die Zeit. Die Ergebnisdarstellung erfolgt dementsprechend zeitabhängig (x-Achse), wobei die Kurve aus historischen Gründen zweischenklig aufgezeichnet und die Auslenkung in mm angegeben wird (y-Achse). Aus der graphischen Aufzeichnung lassen sich verschiedene Messwerte ableiten, die das ROTEM auch im Klartext ausgibt. In der schematischen Darstellung sind diese Messwerte eingezeichnet. Wesentliche Messwerte, die für Therapieentscheidungen häufig eingesetzt werden, sind die **Gerinnungszeit** (clotting time, CT), die die Zeit von Messbeginn bis zum Einsetzen der Gerinnung angibt, die **maximale Gerinnselfestigkeit** (maximum clot firmness, MCF), die die maximale mechanische Ausprägung des Gerinnsels anzeigt, und die **maximale Lyse** (maximum lysis, ML), die die Ausprägung der Gerinnselfyse in Prozent des MCF angibt.

Studien zu einer signifikanten Reduktion der Blutung und zu einem verminderten Transfusionsbedarf geführt hat, bleibt im Hinblick auf die Sterblichkeit, die Dauer der Intensivbehandlung und die Gesamtverweildauer im Krankenhaus die Bilanz ernüchternd: TEG/ ROTEM haben keine messbaren Effekte im Vergleich zur klassischen Gerinnungsüberwachung (43). Damit gibt es gegenwärtig keinerlei Hinweise dafür, dass der Einsatz von TEG oder ROTEM bei chirurgischen Eingriffen, bei Traumatopatienten, Intensivpatienten, Neugeborenen oder Kindern von Vorteil ist. Diese Ergebnisse bedeuten aber

zugleich auch, dass das perioperative Monitoring mit TEG oder ROTEM nicht schlechter ist als die klassische Überwachung mit Hilfe des Gerinnungslabors. Die Entscheidung für oder gegen den Einsatz von TEG/ ROTEM sollte daher auf der Grundlage der lokalen Interaktion zwischen dem Gerinnungslabor und dem OP fallen. Bei einer gut eingespielten Interaktion zwischen Labor und OP bringt TEG/ROTEM voraussichtlich keinen zusätzlichen Gewinn für die Qualität der Patientenversorgung. Bei schlechter Strukturqualität (z. B. sehr langen Transportwegen für Blutproben zur Analytik) oder generell

unbefriedigenden Interaktionen zwischen OP und Labor (z. B. mangelhafte Notfallabarbeitung im Labor, unbefriedigende Befundübermittlung) ist es aber durchaus denkbar, dass die Verfahren einen Nutzen für den Patienten bringen. Dabei darf aber nicht vergessen werden, dass TEG/ROTEM nicht als patientennahe Sofortdiagnostik mit unit-use-Reagenzien ausgelegt sind und dementsprechend den Vorgaben der Richtlinie zur Qualitätssicherung labormedizinischer Untersuchungen der Bundesärztekammer unterliegen. TEG/ROTEM müssen in ein Qualitätsmanagementsystem eingebunden

werden; dazu gehören auch die regelmäßige interne Qualitätskontrolle und die Verpflichtung zur Teilnahme an Ringversuchen um sicherzustellen, dass keine falschen Werte ausgegeben werden.



Therapeutische Optionen

Bei der Verdünnungskoagulopathie steht zunächst der Verlust an Faktoren des Prothrombinkomplexes und an Fibrinogen im Vordergrund. Weder für die Messwerte des klassischen Gerinnungslabors noch für TEG/ROTEM sind dabei allgemein anerkannte Interventionsgrenzen etabliert. Das Auftreten mikrovaskulärer Blutungen ist als Alarmzeichen einer bereits etablierten Verdünnungskoagulopathie zu interpretieren.

In der Laboranalytik liefert ROTEM Entscheidungswerte schon nach vergleichsweise kurzer Zeit. Die im extrinsischen Testansatz (EXTEM) gemessene Gerinnungszeit (clotting time, CT) ist schon zwei Minuten nach Messbeginn verfügbar; ist sie über 100 s hinaus verlängert, wird davon ausgegangen, dass bei dem Patienten ein Mangel an Prothrombin-komplex besteht, so dass eine Indikation zur Gabe von Frischplasma oder PPSB gegeben ist (35). Dieser Befund korreliert in etwa mit einem Quick von ca. 40-60 % der Norm,

der als Interventionsschwelle perioperativ weitgehend akzeptiert ist (10). Ob die Verdünnungskoagulopathie initial mit der Gabe von Frischplasma oder mit der Gabe von PPSB aufgefangen werden soll, kann nicht evidenzbasiert entschieden werden, da qualitativ ausreichend gute klinische Studien fehlen. Im Einzelfall mag neben der hämostaseologischen Wirksamkeit auch der Volumenstatus bzw. die Volumentoleranz des Patienten mit ausschlaggebend sein. Grundsätzlich stellt die Verdünnungskoagulopathie eine Indikation zur Plasmatransfusion dar (10), wobei Plasma bevorzugt schnell (30-50 ml/min) und in angemessener Dosierung (15-20 ml/kg, tendenziell mehr) transfundiert werden sollte. Ziel der Plasmatransfusion ist das Sistieren mikrovaskulärer Blutungen (als klinisches Zeichen der Koagulopathie) bzw. die Anhebung des Quick auf mindestens 50 % und die Verkürzung der aPTT auf < 45 s. Bei ROTEM-gesteuerter Gerinnungsüberwachung wird eine Verkürzung der EXTEM-CT auf < 80 s angestrebt. PPSB kann als

Einzeltherapie oder zusätzlich zu Frischplasma indiziert sein, wenn der Mangel an Prothrombinkomplex ausgeprägt ist (10, 44). 1 E PPSB/kg erhöht den Quickwert um ca. 1 %; die empfohlene initiale Dosierung beträgt 20-25 IE/kg. Der Erfolg sollte durch eine erneute Gerinnungskontrolle bestätigt werden (Quick, aPTT bzw. EXTEM-CT).

Im Zusammenhang mit Massivtransfusionen, vor allem bei Patienten nach Polytrauma, wird zunehmend eine sehr frühzeitige Gabe von Plasma (und auch von Thrombozyten) befürwortet. Die Studienergebnisse sind aber zum Teil widersprüchlich, und eine große klinische Multicenterstudie wird zur Zeit erst durchgeführt, so dass diese Empfehlungen noch nicht ausreichend untermauert sind (32).

In den letzten Jahren wird die Bedeutung des Fibrinogens verstärkt betont. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Fibrinogen bereits vor den anderen prokoagulatorischen Fak-

toren in kritische Bereiche abfällt (30). Die etablierte Interventionsschwelle für eine Fibrinogensubstitution liegt bei 1,0 bis 1,5 g/l (10); von verschiedenen Autoren wurde ein Anheben dieser Schwelle auf 1,5-3,0 g/l vorgeschlagen, die intuitiv nachvollziehbar erscheint, obwohl dafür keine hinreichende Evidenz vorliegt (45). Für polytraumatisierte Patienten, für die aufgrund des unkontrollierten Gewebetraumas, der Auskühlung und des oft großen präklinischen Blutverlustes sicher andere Maßstäbe anzulegen sind als für die intraoperative Massivblutung, die unter vergleichbar „kontrollierten“ Bedingungen abläuft, haben die erhöhten Interventionsschwellen auch schon Eingang in Europäische Empfehlungen gefunden (46), obwohl auch hier keine hinreichende wissenschaftliche Grundlage für diese Empfehlung gegeben ist (47, 48). Diese nicht-evidenzbasierte Aufgliederung findet auch in der Beurteilung des ROTEM ihren Niederschlag. Ein Fibrinogenbedarf des Patienten kann hier erkannt werden, wenn die maximale Gerinnselhaftigkeit im EXTEM und gleichzeitig im sogenannten FIBTEM-Ansatz erniedrigt ist. In diesem zweiten Messansatz wird der Beitrag der Thrombozyten zur Gerinnselbildung durch Cytochalasin ausgeschaltet und die Gerinnselbildung primär durch Fibrinogen getragen. Während für regu-

läre operative Eingriffe mit Blutung oft Interventionsschwellen von EXTEM-MCF < 45 mm und FIBTEM-MCF < 8 mm vorgeschlagen werden, sollen polytraumatisierte Patienten von großzügigeren Interventionsschwellen profitieren (EXTEM-MCF < 50-60 mm und FIBTEM-MCF < 12-20 mm). Zumindest tierexperimentell gibt es Hinweise, dass die Fibrinogensubstitution die Gerinnselhaftigkeit verbessern kann, wenn sie durch die Infusion von Kolloiden gestört ist (49, 50). Gegenwärtig ist das Vorgehen bei der Fibrinogengabe oft subjektiv und pragmatisch. Es besteht keine in kontrollierten klinischen Studien gesicherte Evidenz für die Wirksamkeit der Fibrinogensubstitution. Ebenso wenig existieren definierte Interventionsschwellen für eine Fibrinogensubstitution, auch (und gerade) nicht bei der ROTEM-assistierten Gerinnungsüberwachung. Ebenfalls ist nicht sicher bekannt, wie viel Fibrinogenkonzentrat gegeben werden soll. Die kritische Grenze, ab der es zu mikrovaskulären Blutungen kommen kann, liegt vermutlich bei 1,0 g/l (10), reguläre empfohlene Dosierungen für Erwachsene liegen bei 3 bis 5 g. Die Überwachung der Fibrinogensubstitution sollte mit spezifischen Messmethoden (Clauss-Methode), nicht in abgeleiteten Verfahren, erfolgen. Vermutlich ist auch die ROTEM-gesteuerte Überwachung zuverlässig.

Unter ungünstigen Bedingungen ist der Abfall der Fibrinogenkonzentration Ausdruck einer Hyperfibrinolyse, beispielsweise bei traumatischen Patienten. In diesem Fall ist die Fibrinogensubstitution erst nach Unterbrechung der Gerinnungsstörung durch Antifibrinolytika (Tranexamsäure) sinnvoll. Eine Hyperfibrinolyse kann im ROTEM nach ca. 60 min



über die ML (maximale Lyse in %; Normalwert <15 %) erkannt werden, ein entscheidender Vorteil dieses Verfahrens, da die etablierten Analyte des Gerinnungslabors nicht wirklich in der Lage sind, eine Hyperfibrinolyse zu detektieren. Tranexamsäure hemmt die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin, das enzymatisch den Abbau des Gerinnsels vorantreibt. In höherer Dosierung führt Tranexamsäure auch zur Hemmung von Plasmin. In der Traumatologie

zeigt der Einsatz von Tranexamsäure einen deutlichen Effekt auf das Überleben, wenn die Substanz unmittelbar, also ohne gesicherte Hinweise auf eine Hyperfibrinolyse, in das Gerinnungsmanagement einbezogen wird (51). Da in diesem Patientenkollektiv Hyperfibrinolyse häufig beobachtet werden, ist vorerst offen, ob Tranexamsäure auch bei anderen operativen Eingriffen einen Nutzen in der Blutungsprophylaxe besitzt. In der Kardiochirurgie wird unter der intraoperativen Gabe von Tranexamsäure tatsächlich eine Abnahme des Transfusionsbedarfs beobachtet, gleichzeitig wurde aber ein Anstieg von Krampfanfällen beobachtet (32).



Beim Knie- und Hüftgelenkersatz reduziert Tranexamsäure nach einer Metaanalyse die Zahl der Patienten, die Transfusionen benötigen und

auch die Menge an transfundiertem Blut, ohne dass die Rate thrombotischer Ereignisse zunimmt (52, 53). Bei der unerwarteten, starken intraoperativen Blutung ist die Gabe von Tranexamsäure auch ohne tatsächlichen Nachweis einer Hyperfibrinolyse zu rechtfertigen; für eine generelle intraoperative Blutungsprophylaxe mit Tranexamsäure gibt es noch keine ausreichende Evidenz.

Zum therapeutischen Einsatz von NovoSeven

NovoSeven kommt (ohne dass dafür eine Zulassung besteht) bei sehr stark blutenden Patienten als ultima ratio in Betracht, wenn die üblichen Maßnahmen des Gerinnungsmanagements erfolglos waren. Grundvoraussetzung für einen erfolgreichen Einsatz von NovoSeven scheint eine weitgehend ausgeglichene Gerinnung zu sein (54), d. h. Fibrinogen > 1,0 g/l, Thrombozyten > 50 x 10⁹/l, Quick und aPTT nahe normal. Kernproblem der Anwendung von NovoSeven ist die Tatsache, dass das Risiko/Nutzen-Verhältnis für diese Substanz nicht vollständig definiert ist. Eine große Metaanalyse (19) mit mehr als 4.000 Patienten und 349 Probanden zeigt eine erhöhte Rate an arteriellen (nicht aber venösen) Thrombosen, wobei das Thromboserisiko mit zuneh-

mendem Alter steigt. Da auch Todesfälle durch thrombotische Ereignisse mehrfach berichtet sind (55), ist ein großzügiger oder gar prophylaktischer Einsatz von NovoSeven sicher nicht ratsam. Daher handelt es sich um eine Option für die Patienten, die auf ein reguläres Gerinnungsmanagement nicht ansprechen und zu verbluten drohen.

Thrombozytentransfusionen

Die Thrombozytenwerte unterschreiten während einer klinisch manifesten Blutung erst spät einen kritischen Wert von etwa 50 x 10⁹/l. Es wird empfohlen, die Thrombozytenzahl bei klinisch manifester Blutung durch die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten bei > 100 x 10⁹/l zu halten (10). Im Hinblick auf eine mögliche Thrombozytenfunktionsstörung sei noch einmal auf den Therapieversuch mit DDAVP hingewiesen.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de