

# Perioperatives Gerinnungsmanagement (Teil 2)

1. Zürcher Kolloquium 17.–18. November 2006

Adriana Mendez

## Welche präoperative Gerinnungsdiagnostik?

G. Pfanner, Feldkirch (A)

Präoperative Zustandsoptimierung, intra- wie postoperative Sicherung aller Vitalparameter eines Patienten gehört zu den Aufgaben (unter andere) einem Anästhesisten. Es gilt Blutverluste so gering als möglich zu halten. Andererseits gilt es aber auch, jene Patienten zu detektieren und optimal über eine Operation zu begleiten, die eine Thromboseeignung aufweisen.

Welche Gerinnungspathologien gilt es zu detektieren?

- a. Störungen der sog. «primären Hämostase»
  - angeboren (von Willebrand-Syndrom, Thrombopathien)
  - erworben (Medikamente, Phytopräparate, Folge von Hepatopathie, Nephropathie u.v.m.)
- b. Störungen der sog. «plasmatischen Gerinnung» (angeboren wie erworben)
  - Hämophilie
  - Verlust-Verdünnungs-Koagulopathie
  - Hyperfibrinolyse

Der übliche präoperative Gerinnungsstatus (Quick, aPTT, Tc-Zahl) gibt nicht die Sicherheit, alle Formen von möglichen Gerinnungsstörungen erkennen zu können. Die Folge sind unerwartete intraoperative Blutungen, die immerhin 5% der Fälle «nicht chirurgischen» und somit hämostaseologischen Ursprungs sind.

Auch das übliche erweiterte Gerinnungslabor (Quick, PTT, Tc-Zahl, plus Fibrinogen, D-Dimere) ist nicht in der Lage, treffsicher Auskunft über die Qualität der Fibrinquervernetzung oder die Aktivität des Faktor XIII sowie

die Dynamik einer evtl. ablaufenden Hyperfibrinolyse zu geben.

Es stellt sich nun die Frage: Wie können diese «Lücken» in der Gerinnungsdiagnostik geschlossen werden? Aus diesem Grund wurde eine neue präoperative Gerinnungsdiagnostik vorgeschlagen:

- a. Blutungs-Medikamenten-Anamnese: Bei Auffälligkeiten in der Anamnese sollte eine Methode zur Ermittlung der Primären Hämostase Kapazität angewendet werden:
  - PFA-100
  - DDAVP-response-test
- b. In der plasmatischen Gerinnung sollten folgende Parameter erfasst werden:
  - Qualität der Fibrin-Quervernetzung: mittels ROTEM® (MCF im EXTEM / FIBTEM)
  - Aktivität des Faktors XIII: mittels F-XIII-Bestimmung
  - Hyperfibrinolyse: mittels ROTEM® (CTF und MCF in EXTEM / APTM)
  - Thrombose-Neigung: mittels Anamnese.

Dieses neue Konzept sollte es erlauben, Störungen zu erfassen, die bis dato mit dem üblichen Gerinnungslabor nicht erfasst wurden.

Dieses Konzept wird momentan von der «Arbeitsgemeinschaft perioperative Gerinnung» (AGPG) der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI). Die AGPG hat sich zum Ziel gesetzt, neue Leitlinien zur präoperativen Gerinnungsdiagnostik bis Ende 2005 zu präsentieren.

## Einführung in die Rotations-Thromboelastographie

U. Kessler, Bern (CH)

Bei starken Blutungen entsteht das Dilemma, dass einerseits Volumengabe nötig ist, andererseits Volumen-

gabe die Gerinnung negativ beeinflussen und zur Dilutionskoagulopathie führen kann und damit gegebenenfalls zu weiterer Blutung. Es ist deshalb wichtig, eine Diagnose zu stellen, dann eine Therapie folgen zu lassen und ausserdem potentiellen Schaden zu vermeiden. Es wird also klar, dass eine schnelle und adäquate Einschätzung der Gerinnungssituation am Patientenbett für das Gerinnungsmanagement von grosser Bedeutung ist. Die Lösung auf interdisziplinärer Ebene verbessert den Outcome. Deshalb ist es wichtig, dass alle potentiell am Gerinnungsmanagement Beteiligten auf eine bestmögliche Ausbildung, Beratung und diagnostische Möglichkeiten zurückgreifen können.

Eine zielgerichtete Therapie im perioperativen Gerinnungsmanagement benötigt eine schnelle, umfassende und nötigenfalls differenzierte Diagnostik. Die aktuell vorhandenen Standard-Gerinnungstests erfüllen den Anspruch des «bed side testing» und «Point of Care Management» nur partiell. Die hauptsächlich angewandten Routine-Gerinnungstests sind die aPTT und Quick. Gemessen wird die Zeit von der Zugabe eines Aktivators bis zum Beginn der Thrombinbildung. Sie benötigen von der Abnahme bis zum Erhalt des Ergebnisses meistens über eine Stunde, berücksichtigen nicht die Interaktion mit und die Funktion von Thrombozyten, geben keine Anhaltspunkte zur Qualität/ Festigkeit eines Clots und auch nicht zur Geschwindigkeit der Fibrinolyse. Somit sind beide Tests im Management einer akuten Blutung von geringem Nutzen.

Aus diesen Gründen fand die Thromboelastographie (TE) als «bed side testing» und «Point of Care management» ihren Platz. Diese Methode ermöglicht, in kurzer Zeit viele zusätzliche Aspekte der Gerinnung zu beurteilen, verschiedenartige Ursachen

einer Koagulopathie zu erkennen und dementsprechend den Therapieeffekt zu kontrollieren.

Das ROTEM-System ist eine Modifikation des klassischen Thromboelastograms. Es ist im Vergleich zum klassischen TE wesentlich weniger erschütterungsempfindlich, besitzt 4 parallele Messkanäle und arbeitet in der Regel mit aktivierten Tests. Gemessen wird die Fähigkeit des Blutes, die Drehbewegung des Stempels über eine Feder zu vermindern. Die Probe wird mit den Reagenzien in eine zylindrische Küvette gegeben. In die Probe taucht ein Stempel ein, der durch eine Feder abwechselnd um durch ein Aufnahmesystem mittels einer Anordnung von Lichtquelle – Spiegel – CCD-Zeilensensor optisch registriert und an einen Computer weitergeleitet wird. Die Auswertung erfolgt ebenfalls automatisch, ist jedoch am Bildschirm angezeigt und kann parallel ausgedruckt werden. Folgende Tests stehen zur Verfügung: NATEM, EXTEM, INTEM, APTEM, HEPTEM und FIBTEM.

Die jeweils auszuwählenden Tests sowie die Interpretation der Ergebnisse und ggf. nachfolgende Therapie wird in verschiedensten Algorithmen vorgeschlagen, wie auch vom Gerätehersteller, bleibt aber hämostaseologisch erfahrenen Anästhesiologen oder Hämatologen vorbehalten. Es ist ausserdem zu berücksichtigen, dass es für den klinischen Gebrauch je nach Setting spezifische Diagnose- und Therapie-Algorithmen gibt, die der jeweiligen Situation angepasst und nicht zu verallgemeinern sind. Der Hersteller ist aktuell im Begriff, spezifische Algorithmen zu Diagnostik und Therapie der verschiedenen Einsatzbereichen zu erarbeiten.

Das ROTEM hat aber auch diagnostischen Lücken, insbesondere Defekte der primären Hämostase, die auch zu erheblichen Blutungen führen können (z.B. von Willebrand Syndrom). Bei angeborenen Thrombozytopathien wie dem M. Glanzmann ist die Empfindlichkeit des TE nicht bekannt. Ebenfalls erworbene Thrombozytopathien, insbesondere bei ASS-Therapie oder anderen, werden nicht erkannt. Schliesslich kann eine Vaskulopathie nicht erfasst werden.

### Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

J. Kienast, Münster (D)

Generalisierte Entzündungsreaktionen bei schwerer Sepsis und anderen Grunderkrankungen führen einerseits zu einer Aktivierung des Hämostase-systems, andererseits zu einer Beeinträchtigung der systemischen Fibrinolyseaktivität. In solchen Fällen reichen die assoziierten Hämostaseveränderungen von subtilen Zeichen der Gerinnungsaktivierung, die mit Routine-laborparametern kaum zu erfassen sind, bis zum Vollbild der DIC. Diese ist charakterisiert durch exzessive systemische Thrombingeneration, durch die Beeinträchtigung / Dysfunktion antikoagulatorischer Reaktionswege, Hemmung der systemischen fibrinolytischen Aktivität und Schädigung des mikrovaskulären Endothels. Es resultieren intravaskuläre Fibrinbildung und mikrovaskuläre thrombotische Verschlüsse, von denen man annimmt, dass sie zum Multiorganversagen beitragen. Nur in seltenen Fällen kommt es zu einer Verbrauchskoagulopathie, die mit einer schweren Blutungsdiagnose einhergehen kann, oder zum Vollbild der Purpura fulminans. Wichtigste Therapiemassnahme bei einer DIC ist die Kausalbehandlung der Grunderkrankung.

Im Jahr 2001 wurde ein Vorschlag des *Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation* der *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)* für einen Diagnose- und Prognosescore publiziert, der inzwischen in retro- und prospektiven Untersuchungen bei Intensiv- und Sepsispatienten validiert werden konnte.

### Dilutionskoagulopathie

Univ. –Doz. Dr. P. Innerhofer, Innsbruck (A)

Im Rahmen einer schweren traumatischen oder intraoperativen Blutung neigen Patienten dazu, eine erworbene Koagulopathie zu entwickeln, selbst wenn präoperativ keine Koagulopathie oder Dysfunktion der primären Hämostase vorhanden ist. Ein Blutvolumenverlust von mehr als 30% muss zur Stabilisierung des blutenden Patienten mit Volumen in Form von Kri-

stalloiden und Kolloiden substituiert werden, um eine Normovolämie und damit einen ausreichenden Blutdruck aufrecht zu erhalten. Bei fortschreitender Blutung werden Erythrozytenkonzentrate transfundiert um die Sauerstoffversorgung zu sichern. Diese beiden Massnahmen führen zu einer sekundären Koagulopathie, da das Plasma und die Gerinnungsfaktoren verdünnt werden. Hypothermie, Azidose, Freisetzung von Sauerstoffradikalen, unkontrollierte Blutung verschlechtern weiter die entstandene Koagulopathie. Die Gerinnungstests zeigen pathologische Werte, die D-Dimere sind hoch, hingegen die Antithrombin- und Fibrinogenwerte sowie Plättchen sinken.

In der Literatur ist zu finden, dass Kolloide neben dem Verdünnungseffekt zusätzlich zu einer spezifischen Beeinträchtigung der Gerinnung führen können. Verschiedene In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen konnten zeigen, dass praktisch alle Kolloide zu einer Beeinträchtigung der Fibrinpolymerisation und Fibrinquervernetzung führen und dadurch die Stabilität des entstehenden Blutgerinnsels reduzieren, vor allem wenn noch dazu ein Faktor XIII-Mangel vorliegt.

Damit eine gezielte Therapie eingesetzt werden kann, muss man Kenntnis haben, welcher Gerinnungsfaktor zu welchem Zeitpunkt eine kritische Grenze erreicht. Mehrere Untersuchungen konnten nachweisen, dass Fibrinogen als erster Gerinnungsfaktor lange von allen anderen die kritische Grenze erreicht und damit limitierend für die Hämostase wird. Der Grund liegt daran, zum einen dass die Synthese den Verlust nicht rechtzeitig kompensiert wird, zum anderen, dass Fibrinogen nicht im Körper gespeichert wird. Viele Institutionen wenden heute die Thromboelastographie als «Point of Care» an, um einen Fibrinogenmangel von anderen Gerinnungsproblemen zu unterscheiden. Die Methode bietet den Vorteil neben der Gerinnungsaktivierung auch die Quantität der Fibrin-komponente sowie die Interaktion von Fibrinnetzwerk und Thrombozyten in Form der Gerinnselfestigkeit. Wenn diese Methode nicht verfügbar ist, sollte die Fibrinogenkonzentration wiederholt gemessen werden. Aller-

dings stellt es sich nun die Frage, ob die optimierte Fibrinogenkonzentration eine Koagulopathie rückgängig machen kann. Drei In-vitro-Studien konnten zeigen, dass die Zugabe von Fibrinogen an verdünntes Blut in der Lage war, die Gerinnselfestigkeit wiederherzustellen, jedoch Kolloide-verdünntes Blut nur partiell.

Zusammenfassend sind ein Fibrinogenmangel und eine gestörte Fibrinpolymerisation die ersten ernsthaften Probleme bei Patienten mit Blutverlust und Volumenbedarf.

### Hyperfibrinolyse

M. Brenni, Zürich (CH)

Die physiologische lokale Wiederauflösung eines Fibringerinnsels (Fibrinolyse) oder eines Blutzellen enthaltenden Thrombus (Thrombolyse) erfolgt durch das proteolytische Enzym Plasmin. Aktivatoren aus dem Endothel (Gewebe-Plasminogenaktivator: t-PA) und aus Bindegewebszellen (Urokinase: u-PA) spalten Plasmin aus Plasminogen ab. Dieser Prozess wird hauptsächlich durch einen ebenfalls aus dem Endothel stammenden Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI-1) gehemmt. Das entstandene Plasmin wird durch Antiplasmin inaktiviert. Plasmin spaltet an ganz spezifischen Stellen unlösliche, polymerisierte, quervernetzte Fibrinfäden sowie andere Substrate (Fibrinogen, Faktor VIII, Von-Willebrand-Faktor). Die kleinsten abgespaltenen Fibrin-Degradationsprodukte werden als D-Dimere bezeichnet. Ein isoliert erhöhter D-Dimer-Wert kann keinen Hinweis auf eine Hyperfibrinolyse liefern und daher als Point-of-Care-Diagnostikum nicht geeignet. In diesem Zusammenhang ist die Thromboelastographie als Gold-Standard anzusehen.

Eine Hyperfibrinolyse tritt auf, wenn die Aktivität der Fibrinolyse gesteigert ist. Besonders bei Operationen oder Verletzungen in aktivatorreichen Gebieten (Uterus, Ovar, Plazenta, Prostata, Lunge, Leber, Nebenniere, Pankreas) können durch zu frühe Auflösung der Gerinnsel und Zerstörung des zirkulierenden Fibrinogens lebensbedrohliche Blutungen auftreten.

Ein Ungleichgewicht zwischen aktivierter Hämostase und gleichzeitiger

Hyperfibrinolyse kann die Ursache für eine erhöhte perioperative Blutung verantwortlich sein. Das ROTEM® erlaubt als Point of Care eine schnelle Differenzierung zwischen unterschiedlichen dynamischen Gerinnungsstörungen. Erkennbar wird eine Hyperfibrinolyse, wenn die Gerinnselfestigkeit innerhalb 60 Minuten mehr als 15% abnimmt.

Wenn eine Hyperfibrinolyse im Rahmen einer perioperativen klinisch relevanten Blutung diagnostiziert wird, ist, unter Berücksichtigung der Kontraindikationen, eine Therapie mit Antifibrinolytika (Aprotinin und Tranexansäure) zu erwägen.

### Polytrauma

M. Brüesch, Zürich (CH)

Blutverlust, Dilution, Verbrauch an Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren und Fibrinogen, welcher die Neubildung überwiegt, Hypothermie, Azidose, Hypokalzämie und nicht zuletzt Hyperfibrinolyse sind wichtige Faktoren, die beim Trauma eine wichtige Rolle spielen und somit berücksichtigt werden müssen.

Die klinischen Anzeichen einer Koagulopathie in Form von diffusen mikrovaskulären Blutungen oder Blutungen an Einstichstellen sind sehr zuverlässig. Der Chirurg ist als «Monitor» für die Koagulopathie sehr sensitiv, wenn auch deutlich weniger spezifisch.

Die Routinegerinnungstests (PT, aPTT, Fibrinogen und Thrombozytenzahl) sind Testverfahren, welche aus Plasma bei 37 °C durchgeführt werden und die Resultate werden nach 30 bis 45 Minuten geliefert. Aus dieser Problematik entstand die Thromboelastographie mit dem ROTEM® als Point of Care Testing (POCT). Es ist zu beachten, dass die POC-Geräte hinsichtlich Validierung, Reproduzierbarkeit, Qualitätskontrolle, Qualifikation des Bedienungspersonals nicht die Qualität des im Labor Üblichen erreichen.

Zu den therapeutischen Massnahmen bei Traumapatienten gehören: Damage Control, Therapie der Hypothermie, topische Hämostatika, Erythrozytenkonzentrate, Fresh Frozen Plasma, Thrombozyten, Fibrinogen, PPSB, Antifibrinolytika, Faktor rVIIa.

### Peripartale Blutung

G. Pfanner, Feldkirch (A)

Während der Schwangerschaft befindet sich das Gerinnungssystem in einer «Ausnahmesituation». Dies ist dadurch bedingt, dass einerseits eine Thrombose die Schwangerschaft nicht gefährden darf, andererseits aber unter der Geburt eine ausreichende Klottbildung gesichert werden muss. Das Risiko für Thrombosen steigt um das 4,2fache während der Schwangerschaft und bis um das 14,2fache während der Geburt. Dies geht beispielsweise mit erhöhten Konzentrationen von Fibrinogen, FVII, FX, FXIII und Von-Willebrand-Faktor einher. Die Thrombozytenzahl zeigt keine Veränderungen, die Plättchenfunktion ist normal bis leicht verbessert ( $\uparrow$  TXA, PF4  $\uparrow$ ). Patientinnen mit Von-Willebrand-Syndrom scheinen dadurch im Laufe der Schwangerschaft vor Blutungen geschützt zu sein. Die Fibrinolyse ist ebenfalls verändert. Diese ist initial vermindert, peripartal besteht jedoch die Gefahr einer schweren DIC mit fulminanter Fibrinolyse. Die Ursachen sind u.a. die Ausschüttung von Fibrinolyseinhibitoren durch die Plazenta, Fetus oder Fruchtwasserembolie.

Blutungen in der 2. Schwangerschaftshälfte sind bei 2–10% der Schwangeren zu beobachten. Die häufigsten Gründe für die Blutung sind die Plazenta praevia und die vorzeitige Plazentalösung.

Bei postpartalen Blutungen muss an eine unvollständige Ausstossung der Plazenta gedacht werden. Ebenfalls ist eine atone Uterusblutung wichtig frühestmöglich zu erkennen.

Eine erweiterte Gerinnungsdiagnostik mittels Thromboelastogram kann ein wichtiges therapeutisches Werkzeug, um die Gerinnungstherapie zu optimieren.

### Herzchirurgie

T. Müller, Zürich (CH)

Bei Blutungen nach Herz-Lungen-Maschine sind chirurgische Blutungen oder multifaktorielle Gerinnungsstörung die Hauptursachen. Das Problem liegt darin, die Diagnostik einer Gerinnungsstörung innerhalb von Minuten

zu haben. Risikofaktoren für eine Blutung sind kombinierte Eingriffe, lange Extrakorporale-Kreislauf-Zeit (>180 Min.) und Re-Operation.

Patientenbedingte Risikofaktoren sind die präoperative Antiaggregations-Medikation (ASS, Clopidogrel, orale Antikoagulation usw.), Alter und Geschlecht und nicht zuletzt vorbestehende Gerinnungsstörungen.

Die Monitoring von Gerinnungsstörungen kann mit klassischen oder Point-of-Care-Methoden überwacht werden. ROTEM® bietet die Möglichkeit, bereits an der ECC Gerinnungsstörungen zu erkennen, und ermöglicht eine differenzierte Diagnose und Monitorisierung der Therapie, in Zukunft eventuell in Kombination mit Multiplate®.

### Diffuse intraoperative Blutungen

W. Korte, St. Gallen (CH)

Die Genese der Gerinnungsstörungen, die sich intraoperativ ohne unmittelbar ersichtlichen und nachvollziehbaren Grund ereignen, ist bisher nicht geklärt. Diese Tatsache führt auch dazu, dass die Indikationen für den Einsatz gerinnungsaktiver Substanzen bisher nicht durch klinische Studien belegt worden sind. Eine Problematik, die in dieser Situation sicherlich zu berücksichtigen ist, ist die Tatsache, dass bei Patienten mit intraoperativer Gerinnungsstörung und entsprechender Blutung verschiedenste Probleme mit unterschiedlichster Pathophysiologie zum Tragen kommen können, darunter Verlust, Verbrauch und Verdünnung. In einer prospektiven Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit elektiven chirurgischen Eingriffen und ungeklärten intraoperativen Koagulopathien bezogen auf das Ausmass der Thrombingerierung zu jedem Zeitpunkt (auch bereits präoperativ) signifikant weniger Faktor XIII (und somit weniger Quervernetzungs-kapazität) zur Verfügung haben. Hieraus resultiert ein signifikanter Verlust an Gerinnselfestigkeit bei gleichzeitig erhöhtem Blutverlust. Aus dieser verminderten Quervernetzungs-kapazität erklärt sich auch die präoperative erhöhte Fibrinmonomerkonzentration. Fibrinmonomer als Marker eines vermehrten intraoperativen Blutverlustes

wurde in einer separaten klinischen Studie prospektiv validiert und bestätigt. Wichtig scheint, dass selbst der mässige, erworbene bzw. (zur Thrombingerierung) relative Faktor-XIII-Mangel in Situationen mit chirurgischem Stress für das hämostatische System klinisch relevant ist – dies entgegen den Erfahrungen aus der Betreuung von Patienten mit angeborenem Faktor-XIII-Mangel, der ausgeprägt sein muss, damit es spontan zu relevanten Blutungen kommt.

Patienten, die sich elektiven chirurgischen Eingriffen unterziehen müssen, keine klinisch manifeste Koagulopathie haben und dennoch eine erhöhte präoperative Fibrinmonomerkonzentration als Ausdruck einer verminderten

Quervernetzungs-kapazität aufweisen, zeigen einen erhöhten intraoperativen Blutverlust. Dieses neue Konzept hilft, die Pathophysiologie ungeklärter intraoperativer Koagulopathien zu verstehen, und erlaubt entsprechende Therapiestrategien. Weitere Studien zur frühzeitigen Erkennung und Behandlung solcher Koagulopathien sind notwendig.

Dr. med. Adriana Mendez  
Assistenzärztin FAMH Hämatologie  
Zentrum für Labormedizin  
Kantonsspital Aarau AG  
adriana.mendez@ksa.ch

**Der erste Teil dieses Berichts ist im Heft 3 der «pipette» erschienen.**