

Perioperatives Gerinnungsmanagement (Teil 1)

1. Zürcher Kolloquium 17.–18. November 2006

Adriana Mendez

Am 17. und 18. November fand im Hotel Alpina in Klosters das 1. Zürcher Kolloquium perioperatives Gerinnungsmanagement statt, veranstaltet vom Institut für Anästhesiologie des UniversitätsSpital Zürich unter Federführung von Frau Prof. Dr. Edith R. Schmid.

Dank der freundlichen Unterstützung der Firmen ZLB-Behring und AxonLab war die erfolgreiche Durchführung des Kolloquiums in einem ansprechenden Ambiente möglich geworden, in welchem sich die Teilnehmer bezüglich aktueller Kenntnisse und Vorgehensweisen bei perioperativen Gerinnungsproblemen austauschen konnten.

Renommierte Referenten und Vorsitzende, wie Dr. M. Brenni, Dr. M. Brüesch, Prof. Dr. J. Kienast, Dr. U. Kessler, Dr. W. Korte, Prof. Dr. P. Innerhofer, PD Dr. B. Mansouri, Dr. T. Müller, Dr. G. Pfanner, Prof. Dr. E. R. Schmid und Prof. Dr. Spahn und insgesamt 56 Teilnehmer und Teilnehmerinnen aus den drei deutschsprachigen Ländern Schweiz, Österreich und Deutschland trafen zusammen, um das Thema perioperatives Gerinnungsmanagement in einer interaktiven Form zu diskutieren.

Während des ersten Tages, welcher dem Hauptthema Grundlagen der Gerinnung gewidmet war, beschäftigten sich die Teilnehmer und Teilnehmerinnen mit wichtigen Themen und Fragen aus der primären Hämostase, plasmatischen Gerinnung und präoperativer Gerinnungsdiagnostik sowie Thromboelastographie und Substitutionstherapie mit Blutkomponenten. Zum Abschluss dieses Tages wurden die Teilnehmer und Teilnehmerinnen im Rahmen eines Gerinnungsquiz unter der Leitung von Prof. Dr. J. Kienast mit sehr interessanten Fällen aus der täglichen Routine in der Anästhesie und Gerinnungsfragen konfrontiert. Ein elektronisches Voting-System erlaubte die interaktive Diskussion mit den Teilnehmern.

Am zweiten Tag befassten sich Vorsitzende, Referenten und Teilnehmer mit

Gerinnungsstörungen (Disseminierte intravasale Gerinnung, Dilutionskoagulopathien und Hyperfibrinolyse) sowie dem Management von Polytrauma, peripartalen Blutungen, Herzchirurgie und diffusen intraoperativen Blutungen im klinischen Alltag.

In diesem Beitrag sowie im 2. Teil in der nächsten «pipette» sind die wichtige «Take Home messages» dieses spannenden Kolloquiums zusammengefasst.

Physiologie der «primären Hämostase»

G. Pfanner, Feldkirch (A)

Aus didaktischen Gründen wird die Hämostase in drei Phasen eingeteilt:

Phase 1 = «primäre Hämostase». Bildung des primären Plättchenpfropfes.

Phase 2 = «sekundäre Hämostase». Stabilisierung der primären Plättchenpfropfes.

Phase 3 = «Fibrinolyse». Auflösung des Gerinnsels.

Eine Gefässverletzung führt zur Freisetzung / Bildung der so genannte «primären Plättchen-Aktivatoren» Kollagen und Thrombin. In der weiteren Folge entstehen die sog. «sekundären Plättchen-Aktivatoren» Thromboxan A₂, Plättchenaktivierender Faktor (PAF), ADP.

Die Thrombozyten werden durch den «strömungselektrischen Strom», der sich durch Veränderung der Oberflächenspannung zwischen Endotheldefekt und Thrombozytenoberfläche aufbaut, angelockt. In dieser Phase spielt ein ausreichender Hämatokrit eine entscheidende Rolle. Die Erythrozyten müssen die Thrombozyten im Randstrom halten. Des Weiteren wird die Thrombozyten-Adhäsion durch Von-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelt und bildet «Brücken» zwischen GP-Ib der Thrombozyten und Kollagenfibrillen der subendothelialen Matrix. Der vWF wird in den Megakaryozyten und Endothelzellen synthetisiert, in den Thrombozyten und Endothelzellen gespeichert und aus diesen im Falle einer Gefässverletzung freigesetzt. Danach

entleeren die Thrombozyten ihre Speichergranula (vWF, Fibrinogen und PFA). Zuletzt kommt es zur Aneinanderballung durch vWF-Faktor-vermittelte Brückenbildung zwischen GP-IIb-IIIa der Thrombozyten und Fibrinogen.

Plasmatische Gerinnung

J. Kienast, Münster (D)

Die primäre Hämostase erfasst die Vasokonstriktion, die Thrombozyten-Adhäsion und Aggregation und erlaubt das sofortige Abdichten einer Verletzung der Gefässwand. Die sekundäre Hämostase ist dann für die Bildung eines quervernetzten und damit stabilen Fibringerinnsels verantwortlich. Gleichzeitig werden die gegenregulatorischen Mechanismen (Fibrinolyse, physiologische Gerinnungsinhibitoren) aktiviert, um die Hämostase auf den Ort der Gefässverletzung zu konzentrieren und eine bedarfsinadäquate Fibrinbildung zu verhindern.

Nach klassischer Auffassung werden der extrinsische und der intrinsische Reaktionsweg der plasmatischen Gerinnung unterschieden. Nachdem ein kongenitaler Mangel an Kontaktaktivierungsfaktoren zu einer verlängerten partiellen Thromboplastinzeit führt, jedoch nicht zu einer Blutungsdiathese, wurde das revidierte Modell der Gerinnung (so genannte «Jossoschleife») postuliert. Dieses Modell konnte die Aktivierung von Faktor IX durch den TF/VIIa-Komplex («Jossoschleife») nachgewiesen werden und damit das Modell der plasmatischen Gerinnung grundlegend revidiert. Treibendes Element sowohl des extrinsischen als auch des intrinsischen Reaktionsweges ist nach heutiger Auffassung der TF/VIIa-Komplex.

Der Prothrombinase-Komplex (Xa/Va + Ca²⁺ + PL) vermittelt die proteolytische Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin (IIa). Thrombin spaltet Fibrinogen zu Fibrinmonomeren, die spontan zu fädigen Fibrinsträngen polymerisieren. Darüber hinaus aktiviert Thrombin in Gegenwart von Fi-

brinogen den Faktor XIII, eine Transglutimase, die ihrerseits die Bildung kovalenter Bindungen zwischen den Fibrinsträngen induziert. Durch die Quervernetzung erhält das Fibringerinnel seine Stabilität.

Die Thrombozyten setzen Gerinnungsfaktoren (V, VIII, XIII) frei und stellen gerinnungsaktive Phospholipide und Bindungsstellen für Gerinnungsfaktoren auf der Oberfläche aktiver Thrombozyten bereit.

Sowohl für die Thrombozytenaktivierung als auch für die enzymatischen Reaktionen der plasmatischen Gerinnung gelten ein Temperatur- und pH-Optimum (Temp >34 °C, pH >7,2). Freies Kalzium muss in ausreichenden Konzentrationen vorhanden sein. Ein Hb ≥ 10 g/dl kann für die optimale Thrombozytenadhäsion und -aktivierung erforderlich sein.

Zu den physiologischen Gerinnungsinhibitoren zählen einerseits zirkulierende Antiproteasen (deren wichtigste ist Antithrombin), andererseits «Tissue factor pathway inhibitor» (TFPI). Antithrombin bildet mit Thrombin und Faktor-Xa einen inaktiven Komplex. TFPI bildet mit Faktor-Xa einen Komplex, der die Aktivität von TF/VIIa und damit die weitere Xa-Generation hemmt. Freies Thrombin bindet mit hoher Affinität an endotheliales Thrombinmodulin (TM). Der Thrombin-TM-Komplex aktiviert wiederum das Vitamin-K-abhängig gebildete Protein C, das gemeinsam mit Protein S die Faktoren Va und VIIIa proteolytisch inaktiviert. Durch dieses inhibitorische Feedback wird die Kinetik der weiteren Thrombinbildung herabgesetzt.

Plasmin ist das wichtigste Enzym der Fibrinolyse und spaltet Fibrin und Fibrinogen. Die Aktivierung des Proenzym Plasminogen zu Plasmin erfolgt durch Plasminogenaktivatoren von Gewebe- oder Urokinase-Typ (TPA bzw. UPA), möglicherweise aber auch über das Kontaktaktivierungssystem. Gegenreguliert wird die Fibrinolyse durch Plasminogenaktivator-Inhibitoren wie PAI-1 und Plasmininhibitoren wie α_2 -Antiplasmin. Auch in das fibrinolytische System greift Thrombin über einen thrombinaktivierbaren Fibrinolyseinhibitor (TAFI) regulierend ein.

Hämostaseologische Diagnostik

W. Korte, St. Gallen (CH)

Die Basis für eine adäquate Untersuchung des hämostaseologischen Systems stellen ausreichende Kenntnisse

der physiologischen Abläufe der Gerinnung dar. Trotz theoretisch strenger Trennung der Abläufe in primäre und sekundäre Hämostase und der Tatsache, dass die kaskadenartige Darstellung nach exogener und endogener Aktivierung nicht dem tatsächlichen Vorgang in vivo entsprechen, ermöglicht diese theoretische Trennung in verschiedene Abschnitte ein besseres Verständnis der hämostaseologischen Labordiagnostik. So stehen Tests zur Verfügung, die Störungen der primären Hämostase (Thrombozytenaggregationstest) oder aber Störungen im plasmatischen System abbilden (aPTT, TZ, Quick).

Eine neuere Methode einer «in-vitro Blutungszeit» bietet der «Platelet Function Analyzer» (PFA-100). Zur Verfügung stehen zwei Testkammern Kollagen / Epinephrin oder Kollagen / ADP, welche die Thrombozyten aktivieren. Dabei wird die Verschlusszeit, d.h. die Zeit von Testbeginn bis zum Verschluss der Membranöffnung, gemessen. Der PFA eignet sich vor allem als Suchtest für das Von-Willebrand-Syndrom bzw. zur Detektion einer deutlichen Thrombopathie. Sollen auch milde Thrombozytenaggregationsstörungen erfasst werden, so ist nach wie vor die Thrombozytenaggregometrie nach Born die Standardmethodik. Hierbei wird unter standardisierten Bedingungen die Antwort der Thrombozyten auf verschiedene aktivierende Agonisten untersucht. Das Ausmass und der zeitliche Verlauf der Antwort wird monitorisiert und gibt Auskunft über die Intaktheit der verschiedenen Aktivationswege und das Ausmass der darauf folgenden Antwort.

Der Quicktest (bzw. die INR) dient zur Abklärung von Störungen im exogenen Aktivierungsweg und der sog. Gemeinsamen Endstrecke (Suche nach Mangelzuständen für Faktor II, V, VII, X, inkl. Vit. K-Mangel und Beurteilung der Lebersynthese) bzw. zum Monitoring der oralen Antikoagulation (INR). Das Ergebnis wird anhand einer in jedem Labor fürs jedes Reagenz vorhandenen Bezugskurve in INR konvertiert, was die Vergleichbarkeit der Resultate zwischen den Laboratorien erhöht.

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) dient als 2. Globaltest zur Beurteilung des intrinsischen Aktivierungsweges, der Referenzbereich ist methoden- und geräteabhängig. Der Test erfasst Veränderungen der Faktoren VIII, IX, XI, XII (und Präkallikrein, HMWK), sowie Inhibitoren

dieser Faktoren. Die Sensitivität ist aber variabel, eine normale aPTT schliesst eine Sub-Hämophilie oder ein Von-Willebrand-Syndrom nicht aus. Da der Test für die Thrombininhibition durch unfraktioniertes Heparin (oder auch Hirudin) sehr sensitiv ist, kann er zur Therapieüberwachung eingesetzt werden.

Die Thrombinzeit wird neben den beiden Globaltests Quick und aPTT routinemässig durchgeführt. Dieser Test kontrolliert die Endphase der Gerinnung, also die Thrombin-induzierte Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin. Der Test eignet sich als Suchtest zur Erfassung einer Störung des Fibrinogens.

Ergibt sich in der Suchdiagnostik oder aus der Anamnese der Verdacht auf den Mangel eines oder ggf. mehreren Gerinnungsfaktoren, ist die Analyse der Aktivität einzelner Faktor gezielt zu veranlassen.

Ein in der Praxis oft durchgeführtes präoperatives Screening umfasst Blutbild (Thrombozytenzahl), Quick und aPTT. Andere, wichtige Parameter (z.B. Fibrin Monomer) befinden sich zur Zeit in Evaluation. Relevante Hämostasestörungen werden dabei erfasst, es bleibt jedoch eine grosse diagnostische Lücke, die in Anbetracht der gegenwärtig verfügbaren Technologien nur durch die Anamnese geschlossen werden kann. Hierin soll nach auffälligen Blutungsneigungen im Alltag, nach operativen Eingriffen und Entbindungen oder unter anti-thrombozytärer Therapie gefragt werden. Bei Frauen sollte zudem die Menstruationsanamnese erhoben werden. Die häufigste Ursache einer Hämostasestörung ist heutzutage die Einnahme von Arzneimitteln, in erster Linie Acetylsalicylsäure und andere NSAR zu nennen. Ein wichtiger Gerinnungsfaktor, der weder durch den Quick noch die aPTT erfasst wird, ist der Faktor XIII. Während der angeborene Faktor XIII-Mangel selten ist, sind erworbene Faktor XIII-Mangelzustände häufig. Zusammenfassend sind folgende wichtige diagnostische Lücken des Basistestprogrammes zu beachten: Thrombozytopathien, von Willebrand-Syndrom (leichte Formen), milde Hämophilien (Trägerstatus), Faktor XIII-Mangel.

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