

Antikoagulation bei extrakorporalen Verfahren

Anticoagulation for maintenance of extracorporeal circuits

H. Böhler und P. P. Nawroth

Bei Fluß von Blut durch ein extrakorporales System fehlt passager die endotheliale Komponente, die für das Gleichgewicht aus prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Komponenten mitbestimmend ist. Gleichzeitig kommt es zum Kontakt von zirkulierendem Blut mit künstlichen Oberflächen. Die entstehende Imbalanz begünstigt die prokoagulatorische Aktivität, die zur Plättchenaggregation und Gerinnungsbildung führt (8). Um dies zu verhindern und damit den Blutfluß im extrakorporalen System aufrechtzuerhalten, werden Antikoagulantien appliziert. Die Verhinderung der Gerinnungsbildung im extrakorporalen System geht allerdings einher mit dem Verlust des Hämostasepotentials im systemischen Kreislauf des Patienten.

Extrakorporale Verfahren in der Intensivmedizin

- intermittierende Hämodialyse
- kontinuierliche Hämo(dia)filtration
- extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren
- Sonderverfahren, wie z.B. die mechanische linksventrikuläre Unterstützung (Linksherzbypass, Kunstherz).

Zu den allgemein verfügbaren extrakorporalen Verfahren im Intensivstationsbereich zählen nur die intermittierende Hämodialyse und die kontinuierliche Hämo(dia)filtration. Verfahren wie die intravaskuläre Oxigenierung (IVOX) werden zur Zeit klinisch nicht eingesetzt.

Antikoagulantien

- unfraktioniertes Heparin als Standardsubstanz
- niedermolekulares Heparin
- Hirudin
- Orgaran®
- Prostazyklin
- Natriumzitrat (regionale Applikation)
- Nafamostatmesilat
- Dermatansulfat
- In Entwicklung: Antiintegrine, Xa-Inhibitoren.

Als Standardsubstanz für die Antikoagulation bei extrakorporalen Verfahren gilt unfraktioniertes Heparin. Die Hauptwirkung von unfraktioniertem Heparin besteht in einer Komplexbildung mit Antithrombin III, was zu einer Hemmung der Serinproteasen des Gerinnungssystems führt. Während bei der intermittierenden Hämodialyse Heparin in Bolusform appliziert wird, sollte es bei kontinuierlichen extrakorporalen Verfahren als Dauerinfusion zur Anwendung kommen. Bei der kontinuierlichen Hämofiltration z.B. erfolgt die Zufuhr vor dem Filter in das extrakorporale System. Als Alternative zur systemischen Gabe von Heparin könnten in Zukunft vermehrt heparinbeschichtete Systeme eingesetzt werden (5).

Unfraktioniertes Heparin wird für die Hämodialyse in Bolusform appliziert. Bei nicht blutungsgefährdeten Patienten verabreicht man initial 40-70 IE/kg und danach stündlich 7-20 IE/kg. Für kontinuierliche extrakorporale Verfahren liegt die Dosis im Bereich von 6-10 IE/kg/h mit einer Schwankungsbreite von 1,5-15 IE/kg/h. Die Steuerung der individuellen Therapie erfolgt in der Regel mittels regelmäßiger Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), wobei die aPTT die Antithrombinaktivität von Heparin, jedoch nicht die Anti-Xa-Aktivität erfaßt. Vereinzelt wird die Empfehlung ausgesprochen, die PTT auf das 1,5- bis 2-fache des Normalwertes anzuheben. Besonders beim operativen Intensivpatienten kann es aufgrund der inhärenten Blutungsneigung jedoch von Vorteil sein, die Heparindosierung niedriger zu wählen, so daß die aPTT im oberen Normbereich liegt oder nur leicht verlängert ist.

Da die Bed-side-Testung der aPTT bisher nur vereinzelt möglich ist, hat sich insbesondere die bettseitige Messung der aktivierten Gerinnungszeit (Activated Coagulation Time, ACT) bewährt. Der Normalwert liegt hierbei im Bereich von bis zu 140 Sek. Es wird in der Literatur angegeben, daß unter dem extrakorporalen Verfahren Werte von 180 - 200 Sek. angestrebt werden sollen; häufig sind jedoch Werte im oberen Normbereich ausreichend.

Als weiterer Anhaltsparemeter für eine suffiziente Antikoagulation gilt die Lebensdauer des Filters. Bei der kontinuierlichen Hämofiltration sollte diese mindestens 24 Stunden betragen, wobei jedoch außer der

Antikoagulation noch eine Reihe anderer Faktoren von Bedeutung sind.

Da niedermolekulare Heparine häufig eine Kreuzreaktion mit HIT-Antikörpern (HIT, heparininduzierte Thrombozytopenie) aufweisen, sind sie bei Vorliegen einer HIT kontraindiziert. Für die Antikoagulation bei manifester HIT ist der Thrombinantagonist Hirudin Mittel der ersten Wahl. In Ausnahmefällen kann auch Danaparoid-Natrium (Orgaran®) eingesetzt werden. Bei Vorliegen einer HIT vom Typ II ist es essentiell, daß sich kein Heparin in Spüllösungen intravasaler Katheter befindet. Ebenso sind Systeme mit heparinbeschichteten Oberflächen zu meiden.

Für die therapeutische Antikoagulation wird die Dosierung von rekombinantem Hirudin (Lepirudin®) mit 0,4 mg/kg i.v. angegeben, gefolgt von einer Dauerinfusion von 0,15 mg/kg/h. Die Elimination der Substanz erfolgt hauptsächlich renal, so daß eine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz erforderlich ist. Zur Antikoagulation im Rahmen der intermittierenden Hämodialyse wird eine Bolusgabe im Bereich von 0,08-0,15 mg/kg vorgeschlagen (6, 7). Bei kontinuierlichen extrakorporalen Verfahren schließt sich eine Infusion von 0,05-0,1 mg/kg/h an. Die Wirkung von Hirudin läßt sich mittels Messung der aPTT überwachen. Insbesondere bei Niereninsuffizienz wird empfohlen, die aPTT alle 4 Stunden zu überprüfen. Alternativ läßt sich die Hirudintherapie auch anhand der Ecarinzeit (Ecarin Clotting Time, ECT) steuern.

Die Halbwertszeit von Orgaran® ist relativ lang: sie beträgt für die gesamtkoagulatorische Aktivität ca. 8 Stunden, für die Anti-Faktor Xa-Aktivität liegt sie im Bereich von 24 Stunden. Die zur Thromboseprophylaxe übliche Dosierung von Orgaran® beträgt 2-3 x täglich 750 IE subkutan. Die intravenöse Dosierung für die Hämodialyse liegt für den normalgewichtigen Erwachsenen im Bereich von 3000 IE. Ab der zweiten oder dritten Hämodialyse kann die Dosis auf 2500 IE reduziert werden. Die Dosierung für die kontinuierliche Hämodialyse beim nicht blutungsgefährdeten Erwachsenen ist nachstehend wiedergegeben:

- 2000 IE Orgaran® als intravenöser Bolus, danach
- 400 IE/h über 4 Stunden, danach
- 300 IE/h über 4 Stunden, danach
- 200 IE/h bei Erhaltung der Anti-Faktor Xa-Aktivität zwischen 0,4 und 0,8 Anti-Faktor-Xa-IE/ml.

Beim blutungsgefährdeten Patienten sollte individuell eine niedrigere Dosierung angestrebt werden. Die Wirkung von Orgaran läßt sich nicht mittels Messung der aPTT erfassen. Statt dessen sollte die Anti-Faktor Xa-Aktivität alle 12 Stunden kontrolliert werden, wobei vom Labor vorher eine eigene Anti-Xa-Standardkurve für Orgaran® erstellt werden muß.

Als Alternative steht die Gabe von Prostazyklin (PGI₂) zur Verfügung, das primär die Plättchenaggregation hemmt. Neben dem Preis muß der peripher vasodilatierende Effekt von Prostazyklin für sei-

nen Einsatz als limitierend gelten. Die Dosierung der Substanz liegt im Bereich von 2,5-10 ng/kg/Min, wobei einzelne Gruppen auch über gute Erfolge bei der Kombination aus Heparin und Prostazyklin berichten (4). Bei Intensivpatienten mit Thrombozytopenie kann eine niedrige Dosierung von Prostazyklin ausreichen, um die Gerinnung im extrakorporalen System zu verhindern. Die Effekte von Prostazyklin lassen sich mittels Aggregometrie oder Thrombelastographie überwachen; dies wird jedoch in der klinischen Routine häufig nicht machbar sein.

Regional appliziertes Natriumzitat beeinflusst die regionale Gerinnung via Reduktion des ionisierten Kalziums. Bei Rückstrom ins venöse System des Patienten kommt es zu einer raschen Inaktivierung des Zitrates. Einzelne Arbeitsgruppen haben dieses Verfahren zur Antikoagulation extrakorporaler Systeme erfolgreich eingesetzt (3). Zitat wird zu Bikarbonat metabolisiert, so daß eine metabolische Alkalose auftreten kann. Weiterhin muß die Natriumbelastung berücksichtigt werden. Da insbesondere bei hypothermen Patienten die Zitatmetabolisierung verzögert ist, muß der Serumspiegel des ionisierten Kalziums regelmäßig gemessen werden, um drohenden myokarddepressiven Effekten rechtzeitig entgegenwirken zu können. Weiterhin stehen als experimentelle Substanzen zur Antikoagulation bei extrakorporalen Verfahren Nafamostatmesilat und Dermatansulfat zur Verfügung.

Antagonisierung

Blutungsprobleme können nach Einsatz eines extrakorporalen Verfahrens aufgrund der Antikoagulation auftreten. Besondere Aufmerksamkeit muß dabei okkulten Blutungen geschenkt werden, wobei herzchirurgische Patienten beispielsweise nach Beginn der Hämodialyse eine akute Perikardtamponade entwickeln können (2). Häufig reicht bei Blutungsproblemen das Abstellen der Dauerinfusion des Antikoagulans. Bei Überdosierung und manifester Blutung kann in Einzelfällen die Gabe von Antagonisten erforderlich werden. Die Neutralisation von Heparin erfolgt mittels Protaminchlorid oder Protaminsulfat, wobei das stark basische Protamin mit Heparin einen gerinnungsinaktiven Komplex bildet. Die individuelle Dosis von Protamin variiert erheblich, so daß sich eine titrierende Vorgehensweise empfiehlt. Als weiteres Heparinantidot neben Protamin gilt Heparinase I (Neutralase); diese Substanz findet bisher jedoch nur experimentellen Einsatz. Eine Antagonisierung von niedermolekularen Heparinen ist mittels Protamin nur partiell möglich. Für Orgaran® und Hirudin liegen bisher keine spezifische Antagonisten vor. Versuchsweise kann Desmopressin eingesetzt werden (1).

Summary: Extracorporeal circuits in the intensive care unit cause an imbalance in the coagulation system leading to activation of procoagulant factors. In order

to avoid clotting in the circuit, anticoagulants are generally administered. The standard substance is unfractionated heparin. For patients with heparin-induced thrombocytopenia, recombinant hirudin is the drug of choice. Alternatively, danaparoid sodium may be used. Prostacyclin and sodium citrate (regional administration) are substances which will be given only very rarely.

Key words:

Critical care;

Hemodialysis;

Hemofiltration;

Anticoagulants.

Literatur

(* = Übersichtsartikel zur weiteren Vertiefung)

1. *Bove CM, Casey B, Marder VJ*: DDAVP reduces bleeding during continued hirudin administration in the rabbit. *Thromb Haemost* 1996; 75: 471-475
2. *Hiraide A, Tazaki O, Fujii N, Yoshioka T, Sugimoto T*: Cardiac tamponade secondary to hemorrhagic pericarditis during continuous hemofiltration for renal failure. The role of the anticoagulant. *Ren Fail* 1994; 16: 299-301
3. *Kirschbaum B, Galishoff M, Reines HD*: Lactic acidosis treated with continuous hemodiafiltration and regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 1992; 20: 349-353

4. *Langenecker SA, Felfernig M, Werba A, Mueller CM, Chiari A, Zimpfer M*: Anticoagulation with prostacyclin and heparin during venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1994; 22: 1774-1781
5. *Manert W, Haller M, Briegel J, Hummel T, Kilger E, Polasek J, Forst H, Peter K*: Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) mit heparinbeschichtetem Bypass-System. *Anaesthesist* 1996; 45: 437-448
6. *Vanholder RC, Camez AA, Veys NM, Soria J, Mirshahi M, Soria C, Ringoir S*: Recombinant hirudin: a specific thrombin inhibiting anticoagulant for hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45: 1754-1759
7. *Van Wyk V, Badenhorst PN, Kotze HF*: The effect of r-hirudin vs. heparin on blood-membrane interactions during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1997; 48: 381-387
8. * *Webb AR, Mythen MG, Jacobson D, Mackie IJ*: Maintaining blood flow in the extracorporeal circuit: haemostasis and anticoagulation. *Intensive Care Med* 1995; 21: 84-93.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. *Hubert Böhrer*
Klinik für Anästhesiologie
Universitäts-Klinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
D-69120 Heidelberg.