

PERIOPERATIVE BLUTGERINNUNGSSTÖRUNGEN

Die postoperative Blutung

Postoperative bleeding

R. Scherer, H. Ostermann, H. Forst und J. Eckart

Ausgangssituation:

Als Ausgangssituation wird eine diffuse, chirurgisch nicht stillbare Blutung mit Transfusionsbedürftigkeit angenommen. Die folgenden Empfehlungen gelten nur für diese klinische Situation; pathologische Veränderungen einzelner Laborwerte ohne Blutung stellen nur selten eine Indikation zur Therapie dar (z.B. isolierte extreme Thrombozytopenie).

Die Suche nach pathologischen Gerinnungsparametern hat den Zweck, nach Indikationen für eine spezifische Gerinnungstherapie zu fahnden. Normale Laborwerte schließen zwar einen Gerinnungsdefekt (z.B. Thrombozytopathie) nicht aus, weisen aber auf eine eher chirurgisch angehbare Blutung hin.

Soweit möglich, sollten Maßnahmen zur lokalen Blutstillung (Extremitäten hochlagern, Druckverband, zeitweises Abklemmen einer Drainage) bereits durchgeführt worden sein.

Diagnostik

Untersuchung und Anamnese

Klinische Blutungszeichen sind Hämatome als Hinweis auf einen plasmatischen Gerinnungsdefekt und Petechien als Zeichen einer thrombozytären Gerinnungsstörung. Fremd-, Eigen- und Familienanamnese können Hinweise auf hereditäre Blutgerinnungsstörungen geben (7). Leberfunktionsstörung und Urämie legen erworbene Gerinnungsstörungen nahe. Eine Medikamentenanamnese ist zu erheben. Von besonderem Interesse sind dabei die in Tabelle 1 aufgeführten Medikamente.

Tabelle 1: Gerinnungshemmende Medikamente

- Marcumar
- Heparin
- Acetylsalicylsäure
- Ticlopidin
- nicht steroidale Antiphlogistika
- β-Lactamantibiotika
- andere Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. der Fibrinogenrezeptor-Antagonist Anti-GPIIb/IIIa Abciximap (ReoPro®), PGI2, PGE1)

Zur Beurteilung der Laborbefunde müssen zusätzlich die Art des operativen Eingriffs (z. B. extrakorporale Zirkulation), der intraoperative Blutverlust und die intraoperative Volumensubstitution berücksichtigt werden. Für eine normale Hämostase spielt die Normothermie eine wichtige Rolle.

Laborparameter und Interventionsgrenzen

Zur initialen Evaluation des blutenden Patienten gehört die Bestimmung folgende Parameter (Tab. 2).

Tabelle 2: Parameter

- Quick
- PTT
- TZ
- Fibrinogen
- Thrombozytenzahl
- AT

Bei einzelnen pathologischen Ergebnissen empfiehlt sich eine umgehende Kontrolle.

Bedacht werden muß, daß durch die Bestimmung dieser Parameter Aktivitätsminderungen des Faktors XIII und die Funktion des Willebrand-Faktors (WF) nicht mit erfaßt werden.

Interventionsgrenzen hängen von der klinischen Situation ab (z. B. Grad der Bedrohlichkeit: lebensbedrohlich oder organgefährdend). Von Bedeutung sind Lokalisation und Umfang der diffusen Blutung. Die im Folgenden angegebenen Grenzwerte stellen empirische Interventionsgrenzen dar, die auf klinischer Erfahrung und nicht auf kontrollierten Studien beruhen.

Die Labordiagnose der Thrombozytenfunktionsstörung ist im klinischen Alltag in der Regel nicht möglich, die Blutungszeit wenig sensitiv und spezifisch. Sie kann bei klinisch vermuteter Thrombozytopathie sinnvoll sein, ist dann aber mit streng standardisierter Methodik durchzuführen. Klinische Hinweise liefern Blutungen nach Bagatelltraumen (z. B. Absaugen).

Hinweise auf eine Hyperfibrinolyse können sich aus der Klinik (Wiederauftreten vorher gestillter Blutungen) oder/und aus der Bestimmung der D-

Tabelle 3: Liste 3: Empirische Interventionsgrenzen

● Quick:	Therapie bei Quick < 30 %, nicht bei Quick > 70 %
● aPTT:	störanfälliger Parameter mit Heparinempfindlichkeit. Therapiebedarf bei Verlängerung des oberen Normwertes der aPTT auf das 2-fache, nicht bei aPTT im Normbereich.
● Thrombinzeit (TZ):	nur zur Differenzierung einer Heparinüberdosierung
● Reptilasezeit (RZ):	normal bei Heparinüberdosierung
● Fibrinogen:	Therapie bei < 75 mg/dl, nicht bei > 150 mg/dl (Normbereich)
● Thrombozyten:	Therapie < 50.000/µl, nicht > 100.000/µl (Ausnahme: vermutete Thrombozytopathie). Thrombozytenzahlen unter 30.000/µl stellen beim frisch operierten Patienten auch ohne bestehende diffuse Blutung eine Indikation zur Substitution dar. Cave: 1. Pseudothrombozytopenie: dann Vergleichsmessung mit Citrat- oder Heparinblut. 2. Die Thrombozytenzahl sagt nichts über die Thrombozytenfunktion aus.
● AT sollte bestimmt werden, wenn eine pathologische Gerinnungsaktivierung nicht ausgeschlossen werden kann, um durch Substitution einen Normbereich (> 80%) anzustreben. Die AT-Gabe wird insbesondere vor einer Substitution mit Prokoagulatoren (PPSB, Fibrinogen, Thrombozyten) empfohlen.	
Findet sich in dieser Parameterkonstellation keine Ursache für die diffuse Blutungsneigung, ist die Messung von F XIII (insbesondere nach primär abgeschlossener Hämostase) und WF (Willebrand-Faktor) sinnvoll.	
● F XIII:	Therapie bei < 30%, nicht bei über 60%.
● WF:	Therapie bei < 45% (d. h. unterhalb des Normbereichs).
● ionisiertes Calcium:	bei Massivtransfusion und Beeinträchtigung der Leberfunktion. Substitutionsziel: Normbereich (> 0.9 mmol/l).

Dimere ergeben. Ein spezifischer Parameter zur Diagnostik der Hyperfibrinolyse steht im Routinelabor nicht zur Verfügung, da die D-Dimere auch bei Gerinnungsaktivierung ohne Hyperfibrinolyse oder bei physiologischen Lysevorgängen (bei alten Thromben) erhöht sein können.

Die Differentialdiagnose zwischen DIC und Verlust-/Dilutionskoagulopathie läßt sich oft über den zeitlichen Verlauf der globalen Parameter stellen.

Da die gängigen Gerinnungsparameter bei 37° C gemessen werden, ist der gerinnungshemmende Effekt einer Hypothermie laborchemisch nicht zu erfassen.

Therapie

Medikamenteninduzierte Gerinnungsstörung

Eine noch bestehende gerinnungshemmende Medikation (Tab. 1) muß beendet werden.

Heparin: Bei bekannter akzidenteller Überdosis wird eine Titer-gesteuerte Antagonisierung mit Protamin anhand der ACT oder der aPTT durchgeführt.

Marcumar®: Die Antagonisierung von Marcumar® wird mit PPSB (II, VII, IX, X), initiale Dosierung in IE: 70 - Quick [%] x kg KG, durchgeführt. Gleichzeitig Vitamin K-Substitution (s. S. 810 Kap. Komplikationen).

Thrombozytenaggregationshemmer, NSAIDs: Eine Therapie mit DDAVP (Desmopressin 0.3 - 0.4 µg/kg i.v. über 30 Min.) führt bei einem Teil der Patienten zu einer Verbesserung der Thrombozytenfunktion (bislang nicht zugelassen für diese Indikation). Eine ein- bis zweimalige Wiederholung ist im 6 - 12 Stundenabstand möglich. Bei Nichtansprechen können Thrombozytentransfusionen in Abhängigkeit von der klinischen Dringlichkeit durchgeführt werden.

Urämie

Bei Verdacht auf eine urämiebedingte Blutung mit Thrombozytenfunktionsstörung kann ein Therapieversuch mit Desmopressin unternommen werden (bislang nicht zugelassen für diese Indikation). Gleichzeitig muß auftransfundiert werden (Hb > 10 g/dl).

Hepatogene Hämostasestörung:

Die hepatogene Hämostasestörung ist durch die Kombination von Syntheseeinschränkung (1, 2), gesteigertem transkapillärem Proteinverlust (3), thrombozytärer Funktionsstörung sowie gesteigertem Grundumsatz im Gerinnungssystem gekennzeichnet. Die verschiedenen Phasen der Verbrauchskoagulopathie werden schneller durchlaufen als beim Patienten mit normaler Gerinnungsfunktion, so daß die perioperative a priori Substitution von gerinnungsaktivem Frischplasma (FFP), AT III, und PPSB sowie Thrombozyten erforderlich sein kann.

Grundsätzlich sollte eine Substitution mit FFP, sofern von der Volumensituation her möglich, durchgeführt werden. 1 E (= 1 ml FFP) / kg erhöht die Plasmaaktivität um ca. 1 %. Ergänzend können Faktorenkonzentraten (PPSB (II, VII, IX, X), AT III, evtl. Fibrinogen) bzw. Thrombozyten gegeben werden.

Die prophylaktische Substitution von AT III bei Patienten mit hepatogener Hämostasestörung ist umstritten. Die einzigen bisher nachgewiesenen Effekte bestehen in der Erhöhung der AT III-Aktivität und einer bei 7 Patienten nachgewiesenen Umsatzsenkung, während eine Beeinflussung des klinischen Verlaufs im Sinne einer Senkung der Komplikationshäufigkeit bisher nicht nachgewiesen werden konnte (3). Da aber Einzelfallberichte über Einzel- und Multiorganversagen nach PPSB-Gabe (4) nahelegen, daß die Prokoagulatorensubstitution hersteller- und chargenabhängig zu einer Steigerung des

Umsatzes im Gerinnungssystem im Sinne der Induktion einer Verbrauchskoagulopathie führen kann (5), gilt die alleinige Substitution von Gerinnungsfaktorkonzentraten bei erniedrigter AT III-Aktivität ohne vorherige AT III-Substitution auf Werte über 80 % als problematisch. Bei der kombinierten Substitution sollte zuerst das AT III, dann oder mit Verzögerung das Prokoagulatorenkonzentrat infundiert werden. Bei der Höhe des anzustrebenden z.B. Quickwertes bei PPSB-Gabe spielen die Stärke der diffusen Blutungsneigung und/oder die Invasivität eines geplanten diagnostischen oder therapeutischen Eingriffs eine wichtige Rolle. Eine Anhebung des Quickwertes auf > 40 % ist in diesen Fällen sinnvoll. Die Dosierung geschieht anhand des Körpergewichtes unter Berücksichtigung des vermehrten Verbrauchs (6).

Bei akutem Leberversagen (Intoxikation, Infektion) steht die Lebersynthesestörung im Vordergrund. Die frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem Zentrum, das über die Möglichkeit zur Transplantation verfügt, ist angezeigt.

Hereditäre Mangelzustände an Gerinnungsfaktoren

In der Regel sind schwere Formen angeborener Hämostasestörungen (z.B. Hämophilie, Willebrand-Syndrom) anamnestisch bekannt, und es sind gezielte Einzelfaktorensubstitutionen (F VIII, F IX) vordringlich.

Hyperfibrinolyse

Die isolierte, primäre Hyperfibrinolyse als Ursache einer diffusen Blutungsneigung ist selten. Nach Ausschluß anderer Ursachen einer Blutung kann bei Verdacht auf sekundäre Hyperfibrinolyse ein Therapieversuch mit Tranexamsäure 1 - 2,5 g i.v. bzw. Aprotinin (Initialbolus 500000 KIE, dann 250000 KIE pro Stunde) vorgenommen werden. Falls nach spätestens 12 Stunden kein Therapieerfolg festzustellen ist, kann die Therapie eingestellt werden.

Summary: In the postoperative diffuse bleeding scenario any therapeutic effort is based on the assumption that there is no surgical means to stop bleeding. The diagnosis of the underlying mechanism differentiates a static from a dynamic haemostatic disorder. Whereas the static coagulation disorder is characterised by a decreased procoagulant and inhibitory coagulation potential which is stable (most likely : dilution), the dynamic haemostatic disorder reflects ongoing consumption of both coagulation factors and inhibitors due to blood loss or permanent activation. Global coagulation variables such as the prothrombin time, the activated partial thromboplastin time, fibrinogen concentration, platelet count, and antithrombin (AT) activity may indicate whether there is an increased turnover (progressive deterioration of all variables) or

not. In order to avoid further deterioration of a static coagulation disorder when the patient is bleeding diffusely, fresh frozen plasma (FFP) should ideally be used to maintain plasmatic coagulation activity during red cell transfusion therapy. Increased turnover, however, should primarily be treated by coagulation inhibitor concentrates such as AT III, in particular prior to administration, of coagulation factor (platelets, prothrombin complex, fibrinogen).

Key words:
Critical care;
Surgery, operative;
Hemorrhage.

Literatur

(* = Übersicht zur weiteren Vertiefung)

1. * *Joist JH*: Hemostatic abnormalities in liver disease. In: Haemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice. 3rd edition. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds). J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1994, pp. 906-920
2. * *Ratnoff OD*: Hemostatic defects in liver and biliary tract disease and disorders of vitamin K metabolism. In: Disorders of hemostasis. 3rd edition. Ratnoff OD, Forbes CD (eds). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996, pp 422-442
3. * *Bucur SZ, Levy HJ, Despotis GJ, Spiess BD, Hillyer CD*: Uses of antithrombin III concentrate in congenital and acquired deficiency states. *Transfusion* 38: 481-498
4. *Köhler M, Hellstern P, Lechler E, Überfuhr P, Müller-Berghaus G*: Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1998 (in press)
5. * *Müller-Berghaus G*: (1989) Pathophysiology and biochemical events in disseminated intravascular coagulation : dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways. *Semin Thromb Haemost* 15 : 58 - 87
6. *Scherer R, Gödde S, Giebler R, Schmutzler M, Erhard J, Kox WJ*: (1993) Recovery of antithrombin III in patients undergoing orthotopic liver transplantation after application of an AT III concentrate. *Sem Thromb Hemost* 19 : 309 - 310
7. *Sramek A, Eikenboom JCI, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR*: (1995) Usefulness of patient interview in bleeding disorders. *Arch Intern Med* 155: 1409-1415.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. *Ralf Scherer*
Zentrale Abteilung für Anästhesiologie
und Intensivmedizin
Evang. und Johanniter Kliniken
Duisburg / Dinslaken / Oberhausen
Fahrnerstraße 133
D-47169 Duisburg.