

Gerinnungstherapie nach Maß*

Coagulation therapy made to measure

G.V. Dietrich

Abteilung Anästhesiologie-Intensivmedizin-Schmerztherapie-Transfusionsmedizin, Kreiskrankenhäuser Rottal-Inn
(Chefarzt: PD Dr. G.V. Dietrich)



PIN-Nr.: 030985

► **Zusammenfassung:** Gerinnungsstörungen gehen von Thrombozyten, plasmatischer Gerinnung, deren Inhibition, Gerinnungsbildung oder Fibrinolyse aus. Diagnostik ist hier effektiver und immer preiswerter als ungezielte Therapie. Klinische Situation und Anamnese geben die wesentlichen Hinweise. Labor-diagnostik ergänzt die Einschätzung. Gerinnungstherapie nach Maß soll in angemessener Zeit mit minimalen Nebenwirkungen und geringstem Verbrauch von Ressourcen den notwendigen Erfolg erzielen. Gerinnungstherapeutika stehen für nahezu alle Situationen zur Verfügung. Tagestherapiekosten reichen von mehreren Tausend Euro (Faktor VIIa) bis hinab zu wenigen Cent (orale Antikoagulantien). Rückenmarksnahe Regionalanästhesie wird nur bei intakter Gerinnung empfohlen. Heparine und Acetylsalicylsäure sind hier nur in prophylaktischer Dosis erlaubt.

► **Schlüsselwörter:** Blutstillung – Gerinnung – Thrombozyten – Thrombose – Blutung.

► **Summary:** Coagulation disorders may originate with platelets, plasmatic coagulation or its inhibition, clot formation or fibrinolysis. Prior diagnostic clarification always leads to more effective results than blind therapy. The clinical situation and patient history provide important information, and laboratory investigations finalise the diagnosis. Optimal coagulation therapy should achieve success with a minimum of side effects and resources and within an acceptable time. Therapeutic agents are available for almost situations. Daily treatment costs range from thousands of euros (factor VIIa) to only a few cents (oral anticoagulants). Central regional anaesthesia should be used only when coagulation is intact, and heparins and aspirin are permitted in prophylactic doses only.

► **Keywords:** Hemostasis – Coagulation – Platelets – Thrombosis – Bleeding.

Einführung

Die Therapie von Gerinnungsstörungen setzt eine vernünftige Diagnostik sowie elementare Kenntnisse der Labormethoden und des Gerinnungssystems voraus. Im Folgenden möchten wir uns auf diagnostische Standardmethoden, gängige Arzneimittel und typische klinische Situationen beschränken.

Gerinnungstherapie nach Maß hat das Ziel, in angemessener Zeit mit minimalen Nebenwirkungen und geringstem Verbrauch von Ressourcen den notwendigen Erfolg zu erzielen.

Physiologie der Blutgerinnung

Die Blutgerinnung ist ein äußerst komplexes System, das Blutverluste durch spontane oder traumatische Leckagen verhindert, ohne die Perfusion durch Thrombosen größerer Gefäße zu gefährden. Für die Diagnostik und Therapie reicht ein schematisch vereinfachtes Modell völlig aus, das in **Abbildung 1** dargestellt ist.

Thrombozyten

Thrombozyten (A, **Abb. 1**) werden durch Scherkräfte in „Stromschnellen“ (Engstellen bei hoher Geschwindigkeit) aktiviert. Endotheliale (ADP), humorale Stoffe (Adrenalin) und Gerinnungsprodukte (Thrombin) erhöhen die Aktivierbarkeit. Thrombozyten können sich mit anderen Thrombozyten verbinden (Aggregation) oder am Endothel oder an Fibrinfasern kleben (Adhäsion). Letzteres erfordert den von-Willebrand-Faktor.

Thrombozyten sorgen für die primäre Hämostase in kleinen arteriellen Gefäßen sowie für die Stabilisierung von Fibringerinnseln.

Thrombozytopenie oder -pathie führen daher bei Verletzung zu einem diffusen punktförmigen Blutungsmuster. Bei intakter Haut sind petechiale Einblutungen zu sehen. Eine therapeutische Hemmung der Thrombozytenfunktion ist bei Gefahr von Verschlüssen kleiner Arterien sinnvoll, so bei koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder zerebralen Perfusionsstörungen.

* Rechte vorbehalten



► Plasmatische Gerinnung

Die plasmatische Gerinnung kann durch Bestandteile zerstörter Zellen, sogenannter Thromboplastine (B; Abb. 1; „extrinsisch“), oder durch veränderte Endotheloberflächen (C; „intrinsisch“) aktiviert werden.

Die klassische Gerinnungskaskade orientiert sich am Ablauf der Testsysteme im Labor. Hoffmann et al. [1] stellen ein Modell der Blutgerinnung vor, das sich davon in wesentlichen Punkten unterscheidet: Es startet analog zum traditionellen "extrinsischen" Aktivierungsweg mit dem Faktor VII. Die Faktoren VIII, IX und XI der "intrinsischen" Gerinnungskaskade werden jedoch in dieses Reaktionsmodell integriert. Die Zellen im Wundbereich spielen als Proteinbindungsstellen und Reaktionskatalysatoren eine wesentliche Rolle. Es entsteht ein begrenzter Reaktionsraum, in den Proteaseinhibitoren nicht eindringen können. So bleibt die Koagulation lokal begrenzt.

Gerinnungsfaktoren sind Proteine, die aus einer inaktiven in eine enzymatisch aktive Form überführt werden. Aktivierte Gerinnungsfaktoren besitzen nur eine Halbwertszeit von wenigen Minuten. Ausnahme ist mit rund zwei Stunden Faktor VIIa. Gerinnungsfaktoren, die am Anfang der Gerinnungskaskade stehen (VII, XII) haben kürzere Halbwertszeiten (Tab. 1), deutlich niedrigere Plasmakonzentrationen und deshalb relativ höhere Syntheseraten als die der gemeinsamen Endstrecke von intrinsischem und extrinsischem System (Prothrombin, Fibrinogen).

Die plasmatische Gerinnung führt zunächst zur Fibrinbildung. Dieses polymerisiert und wird durch Faktor XIII quervernetzt. Die Ausbildung dieser filigranen Struktur kann nur bei niedrigem Blutfluss oder Stase erfolgen.

Die plasmatische Gerinnungskaskade führt insbesondere in venösen Gefäßen zur Ausbildung eines Fibrinnetzes.

Plasmatische Gerinnungsstörungen imponieren nach Verletzung als schwer stillbare Blutung, spontan als Einblutung in große Gelenke und flächige Hauteinblutung (Sugillationen). Eine therapeutische Hemmung der plasmatischen Gerinnung ist sinnvoll bei venöser Stase: zur Thromboseprophylaxe immobiler Patienten und bei Vorhofflimmern.

Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung

Inhibitoren (D; Abb. 1) verhindern den unkontrollierten Ablauf der plasmatischen Gerinnung auf allen Ebenen. Im Wesentlichen handelt es sich um die Proteine C und S, die den Faktor V inhibieren, sowie AT III, das unter anderem als Thrombininhibitor agiert, aber auch als Kofaktor zur Heparinwirkung notwendig ist.

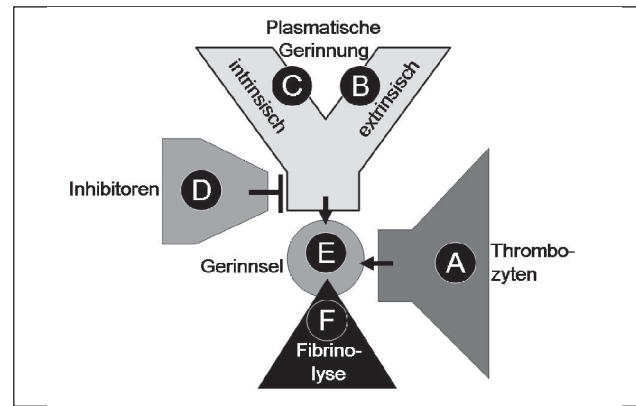


Abb. 1: Schematisch vereinfachtes Gerinnungsmodell.

A: Thrombozyten; plasmatische Gerinnung: B: extrinsisches System; C: intrinsisches System; D: Inhibitoren; E: Gerinnungsbildung; F: Fibrinolyse.

Gerinnungsbildung

Bei der Stabilisierung des Gerinnsels (E) wird Fibrin quervernetzt und Thrombozyten ziehen es zusammen (Thrombus-Retraktion). Erythrozyten lagern sich in die Maschen ein und tragen zur Gerinnselfestigkeit bei. Auch das Thrombozytenaggregat im Rahmen der primären Hämostase wird durch Fibrinanlagerung zum Gerinnsel.

Fibrinolyse

Die Fibrinolyse (F) löst Fibrin und damit das Gerinnsel wieder auf. Bei der Lyse bereits quervernetzten Fibrins entstehen sogenannte "D-Dimere". Bei der bloßen Aktivierung des fibrinolytischen Systems ohne vorangehende Gerinnungsbildung kommt es zur Fibrinogenolyse. D-Dimere sind bei letzterer nicht nachweisbar.

Gerinnungstests

Stets ist die Basisdiagnostik von Gerinnungsstörungen sinnvoller, aber auch erheblich kostengünstiger als die blinde Therapie mit Blutkomponenten. Für das präoperative Screening gilt, dass eine leere, gründlich und systematisch erhobene Gerinnungsanamnese der Labordiagnostik überlegen ist [2]. Entsprechende Empfehlungen sprechen auch bereits nationale Fachgesellschaften aus [3]. Insbesondere im Kindesalter ist die Familienanamnese zwingend [4]. In der Praxis ergeben sich dabei jedoch häufig Schwierigkeiten in der Interpretation von häufigen nicht krankhaften Ereignissen, wie Nasenbluten und Hämatomen bei nicht mehr erinnerlichem Trauma.

Thrombelastographie

Die Thrombelastographie wurde 1948 von Hartert entwickelt und ist damit der älteste Gerinnungstest (Abb. 2). ►

Tab. 1: Plasmakonzentrationen der Gerinnungsfaktoren, die für die intraoperative Blutstillung erforderlich sind. Voraussetzung sind Normalwerte der übrigen Gerinnung (nach Edmunds und Salzman [36]).

Faktor	Halbwertszeit	erforderliche Plasmakonzentration
I (Fibrinogen)	3-4 Tage	100 mg/dl
II (Prothrombin)	2-5 Tage	20-40 %
V	15-36 Stunden	<25 %
VII	4-7 Stunden	10-20 %
VIII	9-18 Stunden	30 %
IX	20-24 Stunden	25-30 %
XII	2 Tage	Mangel führt nicht zu Blutungsneigung
XIII	12 Tage	<5 %
von-Willebrand	wenige Stunden	25-50 %

- Die Thrombelastographie überprüft global das gesamte Gerinnungssystem, indem die Gerinnsel-Elastizität gemessen wird.

Ein Mangel an Inhibitoren kann nicht nachgewiesen werden. Besonders gut werden hingegen Oberflächenaktivierung (C), Gerinnselstabilisierung (E) und Fibrinolyse (F) erfasst. Die Schwäche des Systems, Gerinnungsstörungen nicht differenzieren zu können, wird in den modernen Varianten (Rotem® [5], TEG 5000) durch Zusatz unterschiedlicher Gerinnungsaktivatoren und -inhibitoren kompensiert.

Thromboplastinzeit (TPZ)

Zitratplasma wird Kalzium-Thromboplastin zugesetzt und aktiviert das extrinsische System. Endpunkt ist die Fibrin-Bildung. Je nach verwendetem Testsystem sind 10 bis 13 s normal. Dies entspricht einem „Quick“-Wert von 70-100 %. Die Eichkurve für die Prozentwerte wird durch Verdünnung eines Normalplasmas mit Kochsalzlösung erstellt, was dem Modell einer Verlustkoagulopathie entspricht. Daher wird diese Skalierung vom Anästhesisten häufig verwendet. Da unterschiedliche Reagenzien jedoch unterschiedliche Resultate liefern, wird die entsprechend korrigierte „international normal ratio“ (INR) allgemein bevorzugt, in der der Quotient aus Patientenwert [s] durch Normalwert [s] gebildet wird. Normal ist daher 1, der therapeutische Bereich je nach Indikation der Antikoagulation 2 bis 4. Die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II und X, insbesondere aber VII gehen in das Testsystem ein, so dass die TPZ im präoperativen Screening ein guter Indikator für eine verminderte Syntheseleistung der Leber wie auch einen nutritiven Vitamin-K-Mangel ist. Orale Vitamin-K-Antagonisten werden anhand der TPZ eingestellt.

PTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)

Der nicht Kalzium-abhängige Faktor XII wird zunächst durch Kontakt mit einer Fremdoberfläche (z.B. Kaolin) vollständig aktiviert. In einer zweiten

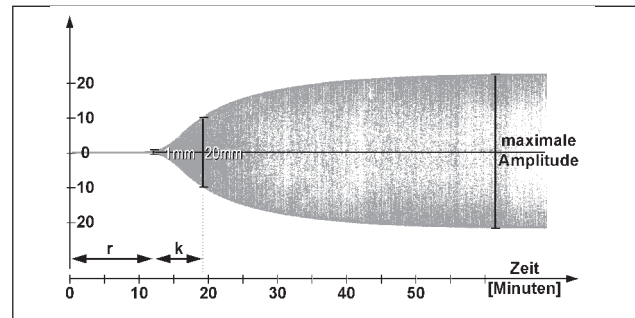


Abb. 2: Thrombelastographie: Reaktionszeit (r) bis zum Erreichen von 1 mm Amplitude entspricht plasmatischer Gerinnung; Koagulationszeit (k) bis zur Amplitude 20 mm; maximale Amplitude als Ausdruck der Thrombuselastizität.

Stufe wird Kalzium zugesetzt; die Gerinnungskaskade startet dann zu diesem Zeitpunkt mit der Aktivierung von Faktor XI. Der Normalbereich ist sehr Reagenzien-abhängig und beträgt 25-42 s. Eine Vergleichbarkeit unterschiedlicher Reagenzien besteht nicht. Dies gilt gleichermaßen für die Heparin-Empfindlichkeit. F XII geht wesentlich in das Ergebnis der PTT ein. Andererseits wird er aber für die Hämostase in vivo nicht benötigt. Eine Oberflächenaktivierung durch große Wundflächen oder extrakorporale Kreisläufe, wie die Hämofiltration, kann also die PTT verlängern, ohne dass dem klinische Bedeutung zukommt. Kritisch wäre die Fehlinterpretation als ausreichende "PTT-wirksame" oder gar übermäßige Heparinwirkung.

Thrombinzeit (TZ)

Thrombin (F IIa) wird der Plasmaprobe zugesetzt und die Gerinnungszeit gemessen. Der Normalwert beträgt je nach Testreagenz 15 bis 25 s. Die Heparin-Empfindlichkeit ist sehr unterschiedlich. Je nach den Gewohnheiten einer Klinik muss entweder die PTT oder die TZ Heparin-empfindlich sein, um entsprechend zur Therapiesteuerung eingesetzt zu werden. Neben Heparin hemmen Fibrinolyseprodukte das Thrombin, so dass sie als Screeningtest auf fibrinolytische Aktivität eingesetzt werden können. ▶

► Fibrinogen

Fibrinogen kann als Gerinnungszeit nach Claus oder auch optisch als Trübungszunahme erfasst werden.

Rumpel-Leede-Test und Blutungszeit

Mit einer Blutdruckmanschette wird bei 40 mm Hg am Arm gestaut und nach 3 min auf Petechien beurteilt. Die thrombozytäre Hämostase wird so einfach beurteilt.

Der Rumpel-Leede-Test ist bei Thrombozytopathie, Thrombozytopenie, aber auch Vasopathie positiv.

Zusätzlich kann die Blutungszeit ermittelt werden. Nach Duke wird nach Lanzettenstich in die Fingerkuppe das Blut abgesaugt, ohne den Einstich selbst zu berühren und die Zeit bis zum Sistieren der Blutung gemessen. Nach Marx erfolgt die Beurteilung unter 37 °C warmem Wasser. Gestoppt wird die Zeit bis zum Abriss des Blutfadens. Blutungszeiten über 3-5 min sind verdächtig, über 8-10 min sicher pathologisch zu beurteilen. Die Blutungszeit ist nur bei immer gleichem, erfahrenem Untersucher gut reproduzierbar.

ProC®global

Der ProC®global-Test wurde als Screening-Test für den Inhibitoren-Mangel entwickelt. Während die Resistenz des Faktor V (Leiden) gegen aktiviertes Protein C hinreichend erfasst wird, gehen Protein-C- oder -S-Mangelzustände kaum in das Testergebnis ein [6].

Point-of-care-Diagnostik

TPZ, PTT und TEG [7] sind als bettseitige Tests verfügbar. Die PTT unterscheidet sich dabei, wie oben beschrieben, hinsichtlich Normalwert und Heparin-Empfindlichkeit mitunter erheblich von der üblichen Labordiagnostik [8].

Point-of-care-Diagnostik ist für die Hämotherapie nach Maß essentiell, weil nur zeitnahe Ergebnisse eine präzise Steuerung der Therapie ermöglichen.

Ohne Point-of-care-Diagnostik muss häufig unter dem Aspekt der Patientensicherheit eine Übertherapie erfolgen.

Übersicht über Gerinnungstherapeutika

Indikationen und Wirkung von Blutkomponenten und Plasmaderivaten ist in den Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer detailliert beschrieben [9]. Die [Tabelle 2](#) stellt sie weiteren gerinnungsaktiven Arzneimitteln gegenüber und ordnet sie nach aktuellen Listenpreisen.

Faktorenkonzentrate werden gentechnisch oder häufiger chromatographisch aus Humanplasma gewonnen. Ein Plasma-Pool wird stets Virus-inaktiviert, da er aus mindestens 5.000 Spenden gewonnen wird. Der Gehalt wird in "Einheiten" (E) angegeben, wobei eine Einheit der Gerinnungsaktivität von einem Milliliter Normalplasma entspricht. Die Gabe von 1 E/kg KG (Körpergewicht) hebt beim Patienten die Aktivität des entsprechenden Gerinnungsfaktors um 1-2 %.

Gerinnungsstörungen und deren Therapie

Angeborene Erkrankungen

In der Diagnostik angeborener Gerinnungsstörungen ist die strukturierte Eigen- und Familienanamnese wegweisend.

Hinsichtlich der vollständigen präoperativen Erfassung von Blutungsrisiken ist sie allen Screeningverfahren der Labordiagnostik überlegen und könnte letztere damit weitgehend ersetzen. Allerdings ist es in der Praxis oft schwierig, auf alle Fragen ([Abb. 4](#)) zuverlässige Antworten zu erhalten. Bei Kindern ([Abb. 5](#)) scheitert dieses Vorgehen oft am Fehlen der Familienanamnese beider leiblicher Elternteile.

Hämophilien

Bei der häufigeren Hämophilie A liegt ein Mangel an Gerinnungsfaktor VIII, bei Hämophilie B ein Mangel an Faktor IX vor. Der Erbgang ist X-chromosomal rezessiv. Bei schwerer Hämophilie beträgt die Restaktivität des Faktors VIII beziehungsweise IX weniger als 1 %. Die Patienten leiden nach geringsten Verletzungen und spontan unter Blutungen. Mittelschwere Hämophilien (Aktivität 1-5 %) fallen insbesondere durch Muskel- und Gelenkblutungen auf, die über Jahre zu Versteifungen führen. Daher wird die Erkrankung meist im frühen Kindesalter diagnostiziert. Wegweisend ist die erheblich verlängerte PTT. Lediglich milde Hämophilien mit Restaktivitäten von Faktor VIII oder IX über 5-40 % [10] werden teilweise erst im Erwachsenenalter erkannt und sind eine Herausforderung für die präoperative Diagnostik, um operative Blutungskomplikationen zu vermeiden.

Hämophile Kinder, selten auch Erwachsene, erhalten eine Dauersubstitution des entsprechenden Gerinnungsfaktors von 20-30 E/kg KG dreimal wöchentlich. Für kleinste Eingriffe ist eine Plasmaaktivität von 5 % ausreichend. Gegebenenfalls können lokal zusätzlich Hämostyptika und Fibrinkleber verwendet werden [11]. Bei blutungsgefährdeten Operationen ►

Tab. 2: Übersicht über die gängigen Gerinnungstherapeutika geordnet nach Listenpreisen.

Bezeichnung	Markenname	Kommentar	Preis* [€]
Gerinnungsfaktorenkonzentrate			
Faktor VIIa	Novoseven		1.200
aktiviertes Protein C	Xigris		
Protein C	Ceprotin		
PPSB	Beriplex, Octaplex	Faktoren II VII IX X	
FEIBA (Factor eight bypassing activity)	FEIBA Nf 1000 IE	aktiviertes PPSB für die Therapie von Hämophilien	
Faktor VIII/vWF	Haemate HS, Haemoctin Immunate, Octanate	vWF nur bei Haemate HS als wirksamer Bestandteil deklariert: 1000E F VIII-Konzentrat enthalten 2400 IE VWF	
neue Fibrinolytika			
Tenecteplase	Metalyse		
Alteplase	Actilyse		
Thrombozyten, Fibrinogen AT III			
Thrombozytenkonzentrat (Apherese)	---	Thrombozytopenie/ -pathie	500
Thrombozytenkonzentrat (gepoolt)	---	Thrombozytopenie/ -pathie. virale Infektionsrisiken erhöht, TRALI vermindert	
Fibrinogen	Haemocomplettan		
AT III	ATIIIThermoina1000immuno Kybernin		
Antikoagulationen bei HIT			
Hirudin	Refludan	0,4 IE/kg Bolus weiter mit 0,15 IE/kg/h	
Argatroban	Argatra	Initialdosis 2µg/kg/min	
“alte” Fibrinolytika, Desmopressin			
Urokinase	Urokinase		
Desmopressin	Minirin Parenteral	0,3-0,4µg/kg, d.h. 24µg=6Amp. Bei 70 kg	
Blutkomponenten			
Erythrozytenkonzentrat	Bei Thrombozytopenie/ -pathie verbessert Anhebung auf normale Erythrozytenzahl die Hämostase: <ul style="list-style-type: none"> • Viskositätserhöhung • Fahrraeus-Effekt (Erythrozyten drängen Thrombozyten in den Randstrom) • Thrombusfestigkeit 		
Gefrorenes Frischplasma	---	1 ml enthält 1 IE jedes Gerinnungsfaktors	50
Antifibrinolytika			
Tranexamsäure	Cyclokapron	Antifibrinolytikum, Beginn mit 1 g (2 Amp.)	
4-Aminomethylbenzoesäure	Pamba	Antifibrinolytikum, Beginn mit 100 mg (2 Amp.)	
Heparine			
Fondaparinux	Arixtra		
Deltaparin intravenös	Fragmin P		5
Deltaparin subcutan	Fragmin		
Enoxiparin	Clexane		
Heparin, unfraktioniert s.c.			
Heparin, unfraktioniert i.v.			
Vitamin K und Antagonisten			
Vitamin K	Konaktion	10-20 mg (1-2 Amp.)	
Phenprocoumon	Marcumar		0,2

*Therapeutische Dosis bzw. Tagestherapiekosten, Apothekenverkaufspreise.

► einschließlich Tonsillektomien ist ein Faktorenspiegel von 30-50 % wünschenswert. Die Applikation von Faktorenkonzentraten erbringt die größte Wirkung, wenn sie unmittelbar vor dem Eingriff erfolgt [12]. 1 E/kg KG steigert die Plasmakonzentration um 1-2 %. Jedoch können Antikörper gegen

den fehlenden Gerinnungsfaktor erheblich höhere Dosen erfordern [13]. Für den Anästhesisten ist im Vorfeld die Information wichtig, ob Antikörper gegen den Gerinnungsfaktor vorliegen, da dann erheblich höhere Dosen erforderlich sind. Erworbene Hämophilien sind immer durch einen entsprechenden ►

► Autoantikörper bedingt [14]. Spricht ein Patient auch auf hohe Dosen von Faktorenkonzentraten nicht mehr an, ist die Gabe von aktiviertem Faktor VII oder aktiviertem Prothrombinkomplex, sogenannter „factor eight bypassing activity“ (FEIBA, Tab. 2), möglich. Die Gerinnungskaskade wird so unterhalb von Faktor VIII und IX gestartet. Gegen Faktor VIII gerichtete Autoantikörper können postoperativ oder posttraumatisch auch bei zuvor unauffälligen Patienten auftreten [15]. Unter hochdosierter perioperativer Therapie der Hämophilie A mit gentechnisch hergestelltem Faktor-VIII-Konzentrat wurde ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom beobachtet [16]. Aufgrund der unterschiedlichen Halbwertszeiten beträgt das Dosierungsintervall für Faktor VIII acht Stunden, für Faktor IX zwölf Stunden. Um einen gleichbleibenden Spiegel zu gewährleisten, reicht die Hälfte bis ein Drittel der initialen Dosis aus. Die Gesamtdosis reduziert sich, wenn die Substitutionstherapie kontinuierlich über Infusionsspritzenpumpen erfolgt [17]. Bei erheblichem intraoperativem Blutverlust muss eine zusätzliche Dosis gegeben werden, da die oben genannte Plasmakonzentration des einzelnen Gerinnungsfaktors von 30-50 % nur dann ausreicht, wenn die übrige Gerinnung völlig normal ist. Die Akutdiagnostik kann mit Hilfe der PTT durchgeführt werden. Präoperativ, auch unter Therapie, ist die Bestimmung des Einzelfaktors sinnvoll. Die Substitutionstherapie muss bis zum Abschluss der Wundheilung, also gewöhnlich ein bis zwei Wochen fortgesetzt werden. Mangelzustände anderer Gerinnungsfaktoren sind selten. Die erforderlichen Plasmaspiegel und Halbwertszeiten sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Thrombophilie

Häufiger als Hämophilien sind Thrombophilien; hier handelt es sich um den kongenitalen Mangel eines Inhibitors der plasmatischen Gerinnung. Auch ohne erkennbare Ursache treten hier Beinvenenthrombosen und Lungenembolien auf. Perioperativ sind die betroffenen Patienten extrem gefährdet. Protein S aktiviert Protein C, das seinerseits die Aktivierung von Faktor V verhindert (**Abb. 3**).

7 % der Bevölkerung leiden heterozygot an herabgesetzter Empfindlichkeit des Faktors V für Protein C („activated-protein-C-resistance“, „Faktor V-Leiden“).

Seltener sind die Verminderung von Protein C- oder S-Aktivität. Sie erhalten als Dauertherapie nach Risikoabwägung Cumarine. Präoperativ werden diese abgesetzt, und zur Thromboseprophylaxe wird Heparin in mittleren Dosen (ca. 300 I.E/kg KG/d) ver-

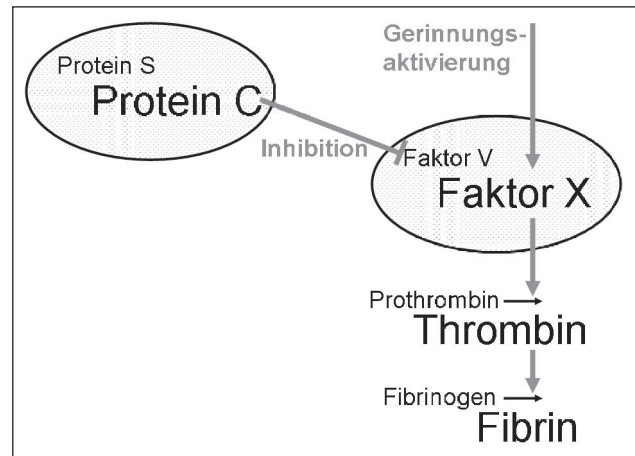


Abb. 3: Inhibitoren des Faktor V.

In Anwesenheit seines Kofaktors Protein S hemmt Protein C den Gerinnungsfaktor V. Dieser ist seinerseits notwendiger Kofaktor des Gerinnungsfaktors X, der die zentrale Stellung in der Aktivierung der Endstrecke bis zur Fibrinbildung besitzt.

abreicht, da dessen Wirkung besser zu steuern und auch im Falle einer Blutungskomplikation sofort mit Protamin zu antagonisieren ist. Nach der Phase des postoperativ erhöhten Blutungsrisikos kann die Cumarintherapie - langsam und überlappend mit Heparin - erneut begonnen werden. Vor der ersten Antikoagulation muss eine Plasmaprobe entnommen und tiefgefroren werden, da unter Heparin und oralen Antikoagulantien keine Diagnostik mehr möglich ist. Antithrombin III (AT III) ist ein natürliches, langsam wirkendes Antikoagulant, das zahlreiche Gerinnungsfaktoren, insbesondere aktivierten Faktor X und Thrombin hemmt. Heparin potenziert die Wirkung von AT III. Umgekehrt ist Heparin bei AT III-Mangel unwirksam. Daher erhalten diese Patienten zur perioperativen Thromboseprophylaxe Heparin und AT III. Die gerinnungshemmende Wirkung dieser Kombination ist schwer vorzuberechnen, so dass zumindest einmal der AT-III-Spiegel und weiterhin engmaschig die PTT bestimmt wird.

von-Willebrand-Syndrom

Das von-Willebrand-Syndrom ist mit einer Häufigkeit von 0,5-1 % in der Bevölkerung die häufigste angeborene Blutgerinnungsstörung.

Der Erbgang ist autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz. Klinisch äußert es sich häufig durch Nasen- und Zahnfleischbluten, Hämatomneigung, gastrointestinale Blutungen, Menorrhagien, Nachblutungen nach Verletzungen, Operationen und Zahnextraktionen. Ihm liegt eine Verminderung der Aktivität eines plasmatischen Proteins, des von-Willebrand-Faktors (vWF), zugrunde. Der vWF be- ►

Tab. 3: Varianten des von-Willebrand-Syndroms.

	Anteil	Charakteristik	Therapie
Typ I	70-80 %	Verminderung des vWF ohne Veränderung der Molekülstruktur oder des Anteils der Multimere	Desmopressin
Typ IIa	10-12 %	Fehlen der Multimere des vWF	F VIII-Konzentrat
Typ IIb	3-5 %	Defekt des vWF, der zur vermehrten Bindung an Thrombozyten führt, hierdurch Thrombozytopenie, Fehlen der großen Multimere	F VIII-Konzentrate <i>Desmopressin ist umstritten/kontraindiziert!</i>
Plättchen-Typ	<1 %	normaler vWF. Defekt des GPIIb-Rezeptors der Thrombozyten, somit verminderte Bindung des vWF.	Thrombozytenkonzentrate

► steht aus Polypeptideinheiten von 2.813 Aminosäuren, die sich durch Sulfidbrücken zu Multimeren verbinden. Der vWF wird im Endothel gebildet und assoziiert sich nach Freisetzung in das Plasma mit dem Gerinnungsfaktor VIII. Der vWF bindet an den Glykoprotein-Rezeptor Ib der Thrombozyten und ist Voraussetzung für die durch Scherkräfte induzierte Thrombozytenadhäsion und -aggregation. Die Funktion des vWF wird in einem Testansatz gemessen, bei dem die Thrombozytenaggregation mit Ristocetin induziert wird. Die Funktion des vWF bezeichnet man daher als Ristocetin-Kofaktor. Nach der Art der Verminderung des vWF unterscheiden wir mehrere Typen des von-Willebrand-Syndroms [18], die sich auch im therapeutischen Ansatz unterscheiden (Tab. 3).

Beim häufigsten Typ I des von-Willebrand-Syndroms werden eine Stunde präoperativ 0,3 bis 0,4 µg/kg KG Desmopressin (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin; DDAVP; Minirin®) intravenös verabreicht.

Das für den Diabetes insipidus indizierte Nasenspray ist zu hoch verdünnt und führt daher nicht zum gewünschten Anstieg des vWF. Desmopressin führt zu vermehrter Ausschüttung von vWF aus dem Endothel. Die Desmopressin-Gabe wird postoperativ in achtstündigen Intervallen wiederholt, solange noch eine Blutungsgefährdung besteht. Die Behandlung der übrigen Typen des von-Willebrand-Syndroms erfolgt mit Faktor-VIII-Konzentraten, die auch einen entsprechenden Anteil von vWF enthalten. Beim seltenen Plättchen-Typ binden die Thrombozyten den normalen vWF unzureichend. Bei Blutungen hilft hier nur die Thrombozytentransfusion. Andere angeborene Thrombozytopathien sind selten. Beim Bernard-Soulier-Syndrom fehlt der Glykoproteinrezeptor Ib, bei der Glanzmann'schen Thrombasthenie der Glykoproteinrezeptor IIb/IIIa der Thrombozyten. Die „storage pool deficiency“ ist eine Verminderung der ADP-Reserven in Thrombozyten. Die Plättchenaggregation ist gestört. Bei perioperativer Blutung sind auch hier Thrombozytenkonzentrate indiziert.

Sind alle plasmatischen Gerinnungsuntersuchungen und die Thrombozytenzahl normal, ist bei postoperativer diffuser Blutung aus kleinsten Blutgefäßen ein Therapieversuch mit Desmopressin indiziert, da ein Typ I von-Willebrand-Syndrom der häufigste Gerinnungsdefekt ist.

Bei präoperativem Verdacht vor elektiven Eingriffen muss erst eine umfassende Diagnostik erfolgen, da beim Typ IIb durch Desmopressin zusätzlich eine Thrombozytopenie aufträte und es bei Typen IIa und Plättchentyp wirkungslos bliebe [19].

Erworbene Störungen

Hyperfibrinolyse

Als Hyperfibrinolyse bezeichnen wir eine gesteigerte Plasminaktivität. Sie tritt paraneoplastisch, infolge großer Hämatome, bei Eingriffen am Urogenitalsystem, nach Aborten, post partum, bei vorzeitiger Plazentalösung, bei neurochirurgischen Operationen, nach Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine sowie infolge Hypoperfusion bei Traumen [20] auf. Schwer stillbare Blutungen und postoperative beziehungsweise postpartale Nachblutungen sind dann zu beobachten. Unter den Gerinnungstests steht die Verlängerung der Thrombinzeit (TZ) infolge Hemmung durch Fibrinolyseprodukte im Vordergrund. Dieser Test ist jedoch nicht standardisiert und häufig recht unempfindlich. Zur Abgrenzung eines Heparin-Effektes eignen sich Reptilase- und Koagulasezeiten, die ausschließlich gegenüber Fibrinolyseprodukten, nicht jedoch Heparin empfindlich sind. Fibrinolyse ist stets auch mit Fibrinogenolyse kombiniert, so dass die Fibrinogenkonzentration abnimmt. Bei der reinen Hyperfibrinolyse ist die Thrombozytenzahl normal. Sinkt sie, so ist an eine Verbrauchskoagulopathie zu denken. Die Therapie der Hyperfibrinolyse erfolgt mit Antifibrinolytika [21]. In Deutschland stehen derzeit zur intravenösen Anwendung nur Tranexamsäure und 4-Aminomethyl-benzoesäure (vgl. Tab. 2) zur Verfügung.

► Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT)

Bei der HIT führen fünf bis 14 Tage nach Beginn der Heparintherapie Antikörper zur Thrombozytenaktivierung und damit gleichzeitig zu Thrombozytopenie und arteriellen Thrombosen. Bei vorangegangenen Heparinkontakt kann die Störung infolge Boosterung jedoch auch früher auftreten. Heparin wird sofort abgesetzt und die Antikoagulation mit dem Thrombinantagonisten Argatroban, Hirudin oder einem Heparinoid fortgesetzt. Argatroban hat aufgrund seiner geringen Plasmahalbwertszeit den Vorteil der guten Steuerbarkeit anhand der PTT.

Verlustkoagulopathie

Die reine Verlustkoagulopathie ist die häufigste Gerinnungsstörung bei massivem intraoperativem Blutverlust und Polytrauma. Bei akutem Blutverlust ohne vorbestehende Gerinnungsstörung ist die Situation übersichtlich, da alle Gerinnungskomponenten in gleichem Maße verloren gehen [22]. Lediglich die Thrombozytenzahlen können höher als erwartet sein, da nicht alle frei zirkulieren, sondern am Endothel insbesondere von Leber und Milz adherent sind. Der Verlust an Gerinnungsaktivität ist jedoch nicht proportional zum Blutverlust. Vielmehr verläuft die Konzentration von Gerinnungsfaktoren entsprechend der aus der Pharmakokinetik geläufigen Exponentialkurve. Damit ist bei isovolämem Umsatz des zirkulierenden Blutvolumens eines Patienten ohne Substitution von Plasma noch rund ein Drittel der Gerinnungsaktivität nachweisbar. Werden gängige, jedoch nicht evidenz-basierte Interventionsgrenzen zugrunde gelegt, so sind diese bei normalen Ausgangswerten gleichzeitig für Gerinnung (Quick 50 %) einschließlich Fibrinogen (100 mg/dl) und Erythrozyten (Hb 6 g/dl) erst bei einem Blutverlust von ca. 2/3 des zirkulierenden Blutvolumens erreicht.

Substituiert wird mit Erythrozytenkonzentraten (EK) und gefrorenen Frischplasmen (GFP) [23]. Der Gehalt an Gerinnungsfaktoren ist von der Herstellungsmethode abhängig [24]. Ein festes Verhältnis GFP zu EK ist nicht vernünftig. Auf hohem Hämoglobin-Niveau sind mehr EK, also relativ weniger GFP notwendig. Dauert die Blutung postoperativ an, wird die Situation unübersichtlicher: Für das Andauern der Blutung wird häufig die Gerinnung verantwortlich gemacht. Die Resynthese der Gerinnungsfaktoren entspricht zunächst ihrer Halbwertszeit (Tab. 1); das heißt, es tritt ein Mangel an Prothrombin und Fibrinogen auf, während F VII und damit die TPZ fast normal sein können. Hier muss neben GFP im Einzelfall ggf. auch Fibrinogenkonzentrat appliziert werden. Der Verteilungsraum von Fibrinogenkonzentraten liegt mit 89 ml/kg leicht über dem Blutvolumen [25],

so dass die Gabe von 1g zum Anstieg der Plasmakonzentration von 20 bis 30mg/dl führt.

Verbrauchskoagulopathie

Die Verbrauchskoagulopathie (engl.: disseminated intravascular coagulation, DIC) ist eine generalisierte Aktivierung der gesamten Hämostase.

Thrombozyten aggregieren intravasal und führen zu Mikroembolien. Als frühes diagnostisches Zeichen sinkt die Thrombozytenzahl. Gerinnungsfaktoren werden enzymatisch in die aktive Form umgewandelt und somit bis zur Ungerinnbarkeit verbraucht [26].

Die Verbrauchskoagulopathie kann von zahlreichen Ursachen ausgehen:

- Trauma und massive Gewebsnekrosen (Rhabdomyolyse, Schädel-Hirn-Trauma, Hitzschlag) setzen Thromboplastine frei. Zudem können ausgedehnte Hämatome eine Hyperfibrinolyse auslösen. Ein Schockzustand verstärkt durch die kapilläre Stase die Gefahr von Mikroembolien und -thrombosen. Das ARDS (adult respiratory distress syndrom), selbst Folge von Trauma und Schock, kann seinerseits auch eine Verbrauchskoagulopathie auslösen [27].
- Bei der Sepsis aktivieren bakterielle Toxine oder aber die folgende Immunreaktion die Gerinnung. Im Vordergrund stehen Mikroembolien (Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom) und fulminanter Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren [28].
- Geburtshilfliche Komplikationen wie septischer Abort, vorzeitige Plazentalösung, intrauteriner Kindstod oder Fruchtwasserembolie können sowohl mit der Einschwemmung von Plasminogenaktivatoren wie auch Gerinnungsaktivatoren einhergehen [29].
- Fortgeschrittene Lebererkrankungen führen nicht allein zur Verminderung der Synthese von Gerinnungsfaktoren, sondern aktivieren auch chronisch Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren. Dies ist eine Ursache der Thrombozytopenie bei Leberzirrhose [30]. Insbesondere nach Anlage von portokavalen Shunts führt auch der Einstrom von Aszites in die Blutbahn zur Verbrauchskoagulopathie. Eine Sonderform ist das HELLP-Syndrom (Hypertonie, elevated liver enzymes, low platelets) in der Spätschwangerschaft [31].
- Hämolyse durch Transfusion inkompatiblen Blutes kann infolge der Aktivierung des Komplementsystems ebenfalls eine Verbrauchskoagulopathie auslösen. Die versehentliche Transfusion einer bereits hämolytischen Blutkonserve ohne Inkompatibilität zeigt keine derartige Wirkung. ►

Kreiskrankenhäuser Rottal-Inn gemeinnützige GmbH
 Anästhesie - Intensivmedizin - Schmerztherapie - Transfusionsmedizin



Fragebogen zu Gerinnungsstörungen bei Erwachsenen

ersetzt Gerinnungsuntersuchung, wenn keine Frage mit "ja" beantwortet wird

1	Hatten Sie früher eine Thrombose oder eine Lungenembolie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
2	Ist bei Ihnen eine Blutungsneigung bekannt oder sind Sie bereits darauf untersucht worden	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
3	Haben Sie vermehrt Nasenbluten, auch ohne erkennbaren Grund?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
4	Treten bei Ihnen vermehrt blaue Flecke auf, auch ohne sich zu stoßen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
5	Haben Sie bei sich Zahnfleischbluten ohne ersichtlichen Grund festgestellt?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
6	Haben Sie den Eindruck, dass Sie bei kleinen Schnittwunden länger nachbluten?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
7	Gab es bei Ihnen nach Operationen längere oder verstärkte Nachblutungen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
8	Gab es bei Ihnen beim Zahnziehen längere oder verstärkte Nachblutungen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> noch kein Zahn gezogen <input type="checkbox"/>
9	Haben Sie schon einmal Blutkonserven oder Blutprodukte erhalten?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
10	Haben Sie in den letzten Tagen Schmerzmittel wie z.B. Aspirin, Tegal, Alka Seltzer genommen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
11	Erhalten Sie Medikamente zur Blutverflüssigung, wie z.B. Marcumar, Plavix, Tyclid, Iscover, Godamed, Aggrenox?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
12	Ist bei Ihnen eine andere Erkrankung, wie z.B. der Leber- oder der Niere bekannt?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
13	Gibt oder gab es in Ihrer Familie (Blutsverwandte) Fälle von vermehrter Blutungsneigung?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>

Nur für Frauen:

14	Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Regelblutung verlängert oder verstärkt ist oder war?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
15	Kam es bei oder nach Geburt eines Kindes bei Ihnen zu starken Blutungen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> habe kein Kind <input type="checkbox"/>

Ort	Datum	Unterschrift

Dateiname:	Gerinnungsanamnese Erwachsene	KTQ:	1.2.1	Druck:	09.02.2009 18:11
Vorlage:	AIST-Fax.dot	Version:	1.0	Seite:	4 von 6
Verteiler:	Intranet	Unterschrift		Datum:	
Erstellt:	PD Dr. Gerald Dietrich/Anä/EG	gez. Dietrich			28.03.2008
Geprüft:	PD Dr. Gerald Dietrich/Anä/EG	gez. Dietrich			28.03.2008
Freigabe:	Gertraud Huber / GF / KKH Rottal-Inn				
gültig ab		vorgesehene Revision			01.04.2010

Abb. 4: Gerinnungsanamnese für Erwachsene.

- Frühsymptom der Verbrauchskoagulopathie ist der Abfall der Thrombozytenzahl im Blut.

In der Frühphase können TZ und PTT extrem kurz sein. Im weiteren Verlauf können zunächst die Symptome der Gerinnungsaktivierung im Vordergrund stehen: Mikroembolien lösen multifokale neurologische Symptome, fokale Hautischämien mit oberflächlicher Nekrose, Oligurie und Nierenrindennekrose, ARDS und akute gastrointestinale Ulzerationen aus. Häufig steht jedoch frühzeitig die hämorrhagische Diathese im Vordergrund, insbesondere wenn ein Blutverlust vorangegangen ist: intrazerebrale Blutung, Petechien, Ekchymosen, Blutungen aus Einstichstellen, Hämaturie, Nasen- und Zahnfleischbluten und massive gastrointestinale Blutung. Die Gerinnungszeiten (TZ, PTT, TPZ) sind verlängert, bei fulminantem Verlauf fehlt jegliche Gerinnungsaktivität. Fibrinolyseprodukte als Zeichen einer Fibrinolyse oder Fibrinogenolyse können in den meisten Fällen nachgewiesen werden. Im Rahmen posttraumatischer und operativ bedingter Blutungen ist die Abgrenzung zur reinen Verlustkoagulopathie oft schwer zu treffen. Als Therapie der Verbrauchskoagulopathie steht die Beseitigung der Ursache im Vordergrund. Sodann wird versucht, das Gerinnungsgleichgewicht wiederherzustellen. Zur Unterbrechung der Gerinnungsaktivierung kann Heparin verwandt werden [32].

Der Heparintherapie steht häufig zunächst die desolat niedrige Gerinnungsaktivität entgegen. Für die Praxis empfiehlt sich daher folgendes Vorgehen: Zunächst transfundiert man gefrorene Frischplasmen, um ein minimales hämostatisches Potential (z.B. TPZ 40 %, PTT 55 s) aufzubauen. Sodann wird – im Einzelfall, falls erforderlich – durch Gabe von AT-III-Konzentraten ein für die Heparinwirkung ausreichender Spiegel (ca. 50 %) geschaffen. AT III ist aufgrund seiner langen Halbwertszeit und entsprechend niedrigen Syntheserate oft überproportional erniedrigt. Die Heparin-gabe wird kontinuierlich intravenös in sehr niedrigen Dosen (2 I.E./kg KG/h) begonnen und sukzessive bis auf 15 I.E./kg KG/h erhöht, um die PTT unter fortlaufender Substitution mit Frischplasmen geringfügig oberhalb des Normalbereiches zu halten.

Die Wirksamkeit dieses Vorgehens ist weder für Heparin [33], AT III [34], Protein C, aktiviertes Protein C noch Frischplasmen statistisch ausreichend belegt.

PPSB und andere Faktorenkonzentrate als AT III sind kontraindiziert, da sie aktivierte Gerinnungsfaktoren enthalten können. Mit der gleichen Begründung dürfen Thrombozytenkonzentrate nur als Ultima ratio bei

anhaltender Blutung und Thrombozytenwerten unter 50.000/ μ l transfundiert werden.

Fibrinolysetherapie

Bei Beinvenenthrombosen, Lungenembolien, akuten Myokardinfarkten und Hirninfarkten kann eine Fibrinolysetherapie indiziert sein. Die neuen Fibrinolytika (Alteplase, Reteplase, Tenecteplase) unterscheiden sich von Urokinase und Streptokinase durch eine spezifische Bindung an Fibrin, so dass der lokale Effekt am Thrombus die systemische Wirkung übertrifft. Eine Fibrinolysetherapie kann nicht vollständig antagonisiert, sondern durch Zufuhr von Tranexamsäure lediglich attenuiert werden. In ihrer Folge können jedoch Blutungskomplikationen sowie pulmonale oder arterielle Embolien auftreten, die auch bei strengster Indikationsstellung eine Notfalloperation erfordern.

Regionalanästhesie und Antikoagulation

Für Allgemeinanästhesien und periphere Nervenblockaden reicht eine Hämostase, wie sie für den entsprechenden Eingriff nötig ist, völlig aus. Wegen des Risikos von spinalen Hämatomen und Subarachnoidalblutungen dürfen jedoch rückenmarksnah Regionalanästhesien nur bei völlig intakter Gerinnung durchgeführt werden.

Da bei Spinal- und Periduralanästhesien eine Verletzung von periduralen Venen häufig auftritt [35], darf insbesondere die plasmatische Gerinnung nicht durch Heparintherapie inhibiert sein. Eine milde Modulation der arteriellen primären Hämostase durch Acetylsalicylsäure ist hingegen unbedeutend. In Bezug auf die Antikoagulantientherapie hat der Arbeitskreis der DGAI die in [Tabelle 4](#) dargestellten Empfehlungen gegeben.

Je nach Eingriff und vorhandener Zeit ist das perioperative Management von oralen Antikoagulantien unterschiedlich. Die Möglichkeiten sind in [Tabelle 5](#) dargestellt. Auf die erhebliche Thrombosegefahr der Vitamin-K-Gabe sei ausdrücklich hingewiesen: Die Synthese der Inhibitoren "Protein C" und „Protein S“ erfolgt langsamer als die von Faktor VII.

Schlussbemerkungen

Die Therapie von Koagulopathien und Thrombophilien setzt die entsprechende Diagnostik voraus. Art und Umfang der Therapie können so individuell adaptiert werden. Aufgrund von Risiken und Kosten der Blutpräparate bleiben diese speziellen Indikationen vorbehalten. Gefrorenes Frischplasma enthält alle Gerinnungskomponenten in physiologischer ►

Kreiskrankenhäuser Rottal-Inn gemeinnützige GmbH
Anästhesie - Intensivmedizin - Schmerztherapie - Transfusionsmedizin

Fragebogen zu Gerinnungsstörungen bei Kindern

ersetzt Gerinnungsuntersuchung, wenn keine Frage mit "ja" beantwortet wird

Fragen zum Kind

1	Ist bei Ihrem Kind eine Blutungsneigung bekannt oder ist es auf ein solches bereits untersucht worden?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
2	Hat ihr Kind vermehrt Nasenbluten ohne erkennbaren Grund?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
3	Treten bei Ihrem Kind vermehrt blaue Flecke auf, auch am Körperstamm oder an ungewöhnlichen Stellen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
4	Haben Sie Zahnfleischbluten ohne erkennbare Ursache festgestellt?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
5	Kam es während oder nach einer Operation zu verstärkten oder anhaltendem Bluten?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> wurde noch nicht operiert <input type="checkbox"/>
6	Kam es beim Zahnwechsel oder beim Zahnziehen zu längerem oder verstärkten Nachbluten?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nur Milchzähne <input type="checkbox"/>
7	Hat Ihr Kind schon einmal Blutkonserven oder Blutprodukte bekommen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
8	Hat Ihr Kind in den letzten Tagen Schmerzmittel wie z.B. Aspirin genommen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
9	Bekommt Ihr Kind überhaupt Medikamente, z.B. Valproat, Marcumar, ... ?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>
10	Ist bei Ihrem Kind eine andere Erkrankung, wie z.B. eine Leber- oder Nierenerkrankung bekannt?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/>

Fragen zur Familie, getrennt für Mutter und Vater

		Mutter	Vater
11	Ist bei Ihnen eine Blutungsneigung bekannt oder sind Sie bereits darauf untersucht worden	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
12	Haben Sie vermehrt Nasenbluten, auch ohne erkennbaren Grund?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
13	Treten bei Ihnen vermehrt blaue Flecke auf, auch ohne sich zu stoßen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
14	Haben Sie bei sich Zahnfleischbluten ohne ersichtlichen Grund festgestellt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
15	Haben Sie den Eindruck, dass Sie bei kleinen Schnittwunden länger nachbluten?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
16	Gab es bei Ihnen nach Operationen längere oder verstärkte Nachblutungen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
17	Gab es bei Ihnen beim Zahnziehen längere oder verstärkte Nachblutungen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> noch kein Zahn gezogen <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> noch kein Zahn gezogen <input type="checkbox"/>
18	Haben Sie schon einmal Blutkonserven oder Blutprodukte erhalten?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
19	Gibt oder gab es in Ihrer Familie (Blutsverwandte) Fälle von vermehrter Blutungsneigung?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
20	Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Regelblutung verlängert oder verstärkt ist oder war?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
21	Kam es bei oder nach Geburt eines Kindes bei Ihnen zu starken Blutungen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
	Ort	Unterschrift	Unterschrift

Dateiname:	Gerinnungsanamnese Kinder	KTQ:	1.2.1	Druck:	09.02.2009 18:09
Vorlage:	AIST-Fax.dot	Version:	1.0	Seite:	3 von 6
Verteiler:	Intranet	Unterschrift		Datum:	
Erstellt:	PD Dr. Gerald Dietrich/Anä/EG	gez. Dietrich			28.03.2008
Gepüft:	PD Dr. Gerald Dietrich/Anä/EG	gez. Dietrich			28.03.2008
Freigabe:	Gertraud Huber / GF / KKH Rottal-Inn				
gültig ab		vorgesehene Revision			01.04.2010

Abb. 5: Gerinnungsanamnese für Kinder.

Tab. 4: Empfohlene Zeitintervalle zwischen Thromboseprophylaxe oder Therapie mit Antikoagulantien und rückenmarknaher Leitungsanästhesie bzw. Katheterentfernung [38].

	Vor Punktion / Katheterentfernung*	nach Punktion / Katheterentfernung*	Laborkontrolle
Unfraktionierte Heparine (Prophylaxe, ≤15 000IE/d)	4 h	1 h	Thrombozyten bei Therapie > 5 Tagen
Unfraktionierte Heparine (Therapie)	4-6 h	1 h (keine i.v. Bolusgabe)	aPTT, (ACT), Thrombozyten
Niedermolekulare Heparine (Prophylaxe**)	12 h	2-4 h	Thrombozyten bei Therapie > 5 Tage
Niedermolekulare Heparine (Therapie)	24 h	2-4 h	Thrombozyten, (anti-Xa)
Fondaparinux (Prophylaxe, ≤ 2,5mg/d)	36-42 h	6-12 h	(anti-Xa)
Vitamin-K-Antagonisten	INR < 1,4	nach Katheterentfernung	INR
Hirudine (Lepirudin, Desirudin)	8-10 h	2-4 h	aPTT, ECT
Argatroban***	4 h	2 h	aPTT, ECT, ACT
Acetylsalicylsäure (100 mg)****	keine	keine	
Clopidogrel	7 Tage	nach Katheterentfernung	
Ticlopidin	10 Tage	nach Katheterentfernung	
NSAR	keine	keine	

* alle Zeitangaben beziehen sich auf Patienten mit einer normalen Nierenfunktion

** prophylaktische Dosierungen für NMH bei Hochrisikopatienten sind in Tab. 2 aufgeführt

*** verlängertes Zeitintervall bei Leberinsuffizienz

**** NMH einmalig pausieren, kein NMH 36-42 h vor der Punktion oder der geplanten Katheterentfernung.

► Zusammensetzung und besitzt deshalb in der perioperativen Therapie eine zentrale Bedeutung.

Literatur

- Hoffmann M, Monroe DM. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958-965.
- Pfanner G, Koscielny J, Pernerstorfer T, Gütl M, Perger P, Fries D, et al. Präoperative Blutungsanamnese. *Anaesthesist* 2007;56: 604-611.
- [http://www.oegari.at/dateiarchiv/205/Leitlinie Erwachsene.pdf](http://www.oegari.at/dateiarchiv/205/Leitlinie%20Erwachsene.pdf)
- Strauß JM, Becke K, Schmidt J. Blutgerinnung vor Adenotomie und Tonsillektomie im Kindesalter – wozu? *Anästh Intensivmed* 2006;47:561-562.
- Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, et al. Effects of colloid and crystalloid solutions on endogenous activation of fibrinolysis and resistance of polymerized fibrin to recombinant tissue plasminogen activator added ex vivo. *Br J Anaesth* 2008;100:307-314.

6. Kemkes-Matthes B, Matzdorf A, Niemann F. Differentialdiagnostik zur Beurteilung des Thromboembolierisikos mit ProC®Global. *Hämostaseologie* 1999;19:153-156.

7. Innerhofer P, Streif W, Kühbacher G, Fries D. Monitoring der perioperativen Dilutionskoagulopathie mittels ROTEM®-Analyser - Grundlagen und klinische Beispiele. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004;39:739-744.

8. Ferring M, Reber G, de Moerloose P, Merlani P, Diby M, Ricou B. Point of care and central laboratory determinations of the aPTT are not interchangeable in surgical intensive care patients. *Can J Anaesth* 2001;48:1155-1160.

9. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Berlin 2008. http://www.baek.de/downloads/Leitlinien-2008_-_290820081.pdf

10. Scientific and Standardization Committee. *Thromb Hemost* 2001;85: 560.


11. Brewer AK, Roebuck EM, Donachie M, Hazard A, Gordon K, Fung D, et al. The dental management of adult patients with haemophilia and other congenital bleeding disorders. *Haemophilia* 2003;9:673-677.

12. Ingerslev J, Hvid I. Surgery in hemophilia. The general view: pa- ►

Tab. 5: Orale Antikoagulantien vor Operationen.

Nr.	Therapie	Eingriff
1	Unveränderte Dosis oraler Antikoagulantien	Minimaleingriff mit Möglichkeit lokaler Blutstillung. Z.B. Zahnextraktion
2	Absetzen oraler Antikoagulantien bei INR < 1,8 Heparin s.c. bei INR = 1,4 operieren	Mittlere, nicht blutungsgefährdete Operationen. Z.B. Schrittmacherimplantation
3	Absetzen oraler Antikoagulantien bei INR < 1,8 Heparin s.c. bei normaler INR = 1,2 operieren	Größere oder blutungsgefährdete Operationen. Z.B. Hüft- und Knieendoprothetik
4	Absetzen oraler Antikoagulantien Konaktion 20 mg i.v.; Heparin s.c. Nach 12 bis 24 h normale INR, OP	Dringliche Eingriffe.
5	PPSB, sofort OP; postop. Heparin, ggf. Konaktion	Notfalloperationen.

- tient selection, timing, and preoperative assessment. *Semin Hematol* 2006;43(Suppl 1):S23-26.
13. **Kraut EH, Aledort LM, Arkin S, Stine KC, Wong WY.** Surgical interventions in a cohort of patients with haemophilia A and inhibitors: an experiential retrospective chart review. *Haemophilia* 2007;13:508-517.
14. **Franchini M, Capra F, Nicolini N, Veneri D, Manzato F, Baudo F, et al.** Drug-induced anti-factor VIII antibodies: systematic review. *Med Sci Monit* 2007;13:55-61.
15. **Söhnngen D, Specker C, Bach D, Kuntz BM, Burk M, Aul C, et al.** Acquired factor VIII inhibitors in nonhemophilic patients. *Ann Hematol* 1997;74:89-93.
16. **Rock G, Adamkiewicz T, Blanchette V, Poon A, Sparling C.** Acquired von Willebrand factor deficiency during high dose infusion of recombinant factor VIII. *Br J Haematol* 1996;93:684-687.
17. **Morfini M, Messori A, Longo G.** Factor VIII pharmacokinetics: intermittent infusion versus continuous infusion. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(Suppl 1):11-14.
18. **Barthels M, von Depka M.** Gerinnungskompodium: Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen. Stuttgart: 2002: 492.
19. **Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al.** Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14:171-232. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/vwd/vwd.pdf>
20. **Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, et al.** Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008;64(5): 1211-1217.
21. **MacLaren R.** Key concepts in the management of difficult hemorrhagic cases. *Pharmacotherapy* 2007;27:93S-102S.
22. **Erber WN, Perry DJ.** Plasma and plasma products in the treatment of massive haemorrhage. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:97-112.
23. **Hardy JF, de Moerloose P, Samama CM.** The coagulopathy of massive transfusion. *Vox Sang* 2005;89:123-127.
24. **Runkel S, Haubelt H, Hitzler W, Hellstern P.** The quality of plasma collected by automated apheresis and of recovered plasma from leukodepleted whole blood. *Transfusion* 2005;45:427-432.
25. **Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, Dobrkovska A, Devay J, Haertel S, et al.** Pharmacokinetic properties of a pasteurised fibrinogen concentrate. *Transfus Apher Sci* 2005;32:239-246.
26. **Toh CH, Hoots WK.** The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007;5:604-606.
27. **Levi M, van der Poll T.** The role of natural anticoagulants in the pathogenesis and management of systemic activation of coagulation and inflammation in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:459-468.
28. **Levi M.** The coagulant response in sepsis. *Clin Chest Med* 2008;29:627-642.
29. **Bick RL.** Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology. Objective criteria for diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:999-1044.
30. **Laffi G, Tarquini R, Marra F.** Thrombocytopenia in chronic liver disease: lessons from transplanted patients. *J Hepatol* 2007;47:625-629.
31. **Hulstein JJ, van Runnard Heimel PJ, Franx A, Lenting PJ, Bruinse HW, Silence K, et al.** Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:2569-2575.
32. **Cornet AD, Smit EG, Beishuizen A, Groeneveld AB.** The role of heparin and allied compounds in the treatment of sepsis. *Thromb Haemost* 2007;98:579-586.



ANTWORTEN CME

11 | 08 HEFT 11/2008

Frage 1:	b	Frage 6:	e
Frage 2:	c	Frage 7:	d
Frage 3:	e	Frage 8:	d
Frage 4:	a	Frage 9:	c
Frage 5:	d	Frage 10:	b

33. **Sutterlin R, Barthels D.** Empfehlungen zur initialen Diagnostik und Therapie bei akuten Gerinnungsstörungen. *Anaesthesiol Reanim* 1996;21:76-80.
34. **Staudinger T, Locker GJ, Frass M.** Management of acquired coagulation disorders in emergency and intensive care medicine. *Semin Thromb Hemost* 1996;22:93-104.
35. **Evron S, Gladkov V, Sessler DI, Khazin V, Sadan O, Boaz M, et al.** Predistention of the Epidural Space Before Catheter Insertion Reduces the Incidence of Intravascular Epidural Catheter Insertion. *Anesth Analg* 2007;105:460-464.
36. **Edmund LH, Salzman EW.** Hemostatic problems, transfusion therapy, and cardiopulmonary bypass in surgical patients. In: Coleman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds.). *Hemostasis and thrombosis*. Philadelphia: JB Lippincott; 1994:958.
37. **Ebell W, Heim MU, Hellstern P.** Plasma zur Therapeutischen Anwendung. In: Bundesärztekammer (Hrsg.). *Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. Berlin: 2008:99-128. http://www.baek.de/downloads/Leitlinie_Blutkomponente_Plasma-derivate_15012009.pdf
38. **Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Bürkle H.** Rückenmarksnahe Regionalanästhesie und Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation. *Anästhesiologie* 2007;48:109-124. http://www.bda.de/06pdf/13_Rueckenmarksnahe_Regionalan-aesthesie.pdf

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Gerald V. Dietrich
 Abteilung Anästhesiologie - Intensivmedizin -
 Schmerztherapie - Transfusionsmedizin
 Kreiskrankenhäuser Rottal-Inn
 Simonsöder Allee 20
 84307 Eggenfelden, Deutschland
 E-Mail: gerald.dietrich@khegg.de

Teilnahmebedingungen an der zertifizierten Fortbildung (CME)

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden **PIN-Nummer** buchen: **030985**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtiger Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt. **Einsendeschluss: 31.05.2009**

Weitere Informationen: Stephanie Peinlich, Tel.: 0911 9337823, E-Mail: steinlich@dgai-ev.de

www.my-bda.com

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 3/2009)

1. **Wie können die meisten angeborenen Gerinnungsstörungen erfasst werden?**
 - a) Eigen- und Familienanamnese
 - b) Thromboplastinzeit nach Quick zusammen mit partieller Thromboplastinzeit
 - c) Thrombelastographie
 - d) Rumpel-Leede-Test
 - e) von-Willebrand-Faktor.
2. **Als Ursache einer Thrombophilie kommt infrage die verminderte Empfindlichkeit des Gerinnungsfaktors V gegen**
 - a) Antithrombin III
 - b) aktiviertes Protein C
 - c) aktiviertes Protein S
 - d) Thrombin (IIa)
 - e) Plasmin.
3. **Tausend Einheiten Prothrombinkomplex (PPSB) kosten ungefähr**
 - a) 5 €
 - b) 50 €
 - c) 500 €
 - d) 5.000 €
 - e) 50.000 €
4. **Tausend Einheiten Prothrombinkomplex (PPSB) heben die Thromboplastinzeit (Quick in %) bei einem Patienten mit 70 kg KG voraussichtlich um**
 - a) 5 %
 - b) 25 %
 - c) 50 %
 - d) 100 %
 - e) Haben keine Wirkung auf den Quick-Wert.
5. **Die primäre Therapie des von-Willebrand-Syndroms Typ I erfolgt mit**
 - a) Desmopressin (Minirin®)
 - b) Rekombinantem Faktor-VIII-Konzentrat
 - c) Faktor-VIII-Konzentrat aus Humanplasma
 - d) von-Willebrand-Faktor-Konzentrat
 - e) Thrombozytenkonzentrat.
6. **Welche Aussage trifft nicht zu? Nach den aktuellen Empfehlungen ist eine Periduralanästhesie kontraindiziert**
 - a) nach Clopidogrel-Pause von 5 Tagen
 - b) vor geplantem Heparin-Bolus von 5.000 Einheiten intraoperativ
 - c) unter Dauermedikation mit Acetylsalicylsäure 100 mg/d
 - d) bei Anamnese von ungeklärten Nachblutungen nach Operationen
 - e) während Thromboseprophylaxe mit Enoxiparin 60 mg/Tag s.c.
7. **Welche Aussage trifft nicht zu? Folgende Komponenten sind für die Bildung eines stabilen Gerinnsels notwendig**
 - a) Thrombozyten
 - b) Fibrin
 - c) Erythrozyten
 - d) Faktor XIII
 - e) Antithrombin III.
8. **Welche Aussage trifft nicht zu? Hyperfibrinolyse entsteht häufig bei**
 - a) Schädel-Hirn-Trauma
 - b) TUR-Syndrom
 - c) Atonischer Nachblutung post partum
 - d) Kardiopulmonalem Bypass
 - e) Herzkontusion.
9. **Welche Aussage trifft nicht zu? Thrombozytenkonzentrate sind sinnvoll zur Therapie der Blutung**
 - a) unter Clopidogrel-Therapie
 - b) beim von-Willebrand-Syndrom vom Plättchen-Typ
 - c) bei Thrombozytopenie unter 50.000/ μ l
 - d) nach 5.000 ml intraoperativem Blutverlust
 - e) bei dringendem Verdacht auf Thrombozytopathie (diffuse oder petechiale Blutung) bei intakter plasmatischer Gerinnung und normaler Thrombozytenzahl.
10. **Die kostengünstigste Behandlung der Dilutionskoagulopathie durch Blutverlust erfolgt mit**
 - a) Tranexamsäure
 - b) Prothrombinkomplex
 - c) Fibrinogenkonzentrat
 - d) Gefrorenem Frischplasma
 - e) Hydroxyethylstärke.