

Perioperatives Gerinnungsmanagement

Andreas Greinacher

Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin

Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

DGTI Kongress September 2009



Quellenangaben der Folien

- Die meisten Folien stammen aus den Greifswalder Weiterbildungsunterlagen
- Ich danke Herr Prof Pötzsch, Transfusionsmedizin Bonn, der mir einige seiner Weiterbildungsfolien überlassen hat. Diese sind mit B.P. gekennzeichnet

Fall: Patientin, 30 j.

- Tonsillektomie 01.06.
- OP-pflichtige Nachblutung 07.06.
- OP-pflichtige Nachblutung 13.06.

Labor 30.05.:

- Thrombozyten 248
- Quick 108, INR 1.0
- PTT 28

Diagnostik: Basisparameter

- **Aktivierete partielle Thromboplastinzeit**
- **Thromboplastinzeit (Quick-Wert)**
- **Thrombozytenzahl**
- **Fibrinogen**
- **(Thrombinzeit)**
- **(AT)**

Basisdiagnostik: Bewertung

Folgende Erkrankungen werden mit der Basisdiagnostik nicht erfasst:

- Thrombozytopathien**
- Von Willebrand'sche Erkrankung**
- Faktor-XIII-Mangel**
- Hyperfibrinolysen**

Die Erhebung einer gezielten
Blutungsanamnese ist
unentbehrlich

Screening for the risk for bleeding or thrombosis.

Eckman MH, Erban JK, Singh SK, Kao GS.

Ann Intern Med 2003

„Metaanalyse“, u.a. 12 Studien mit präoperativem Gerinnungsscreening

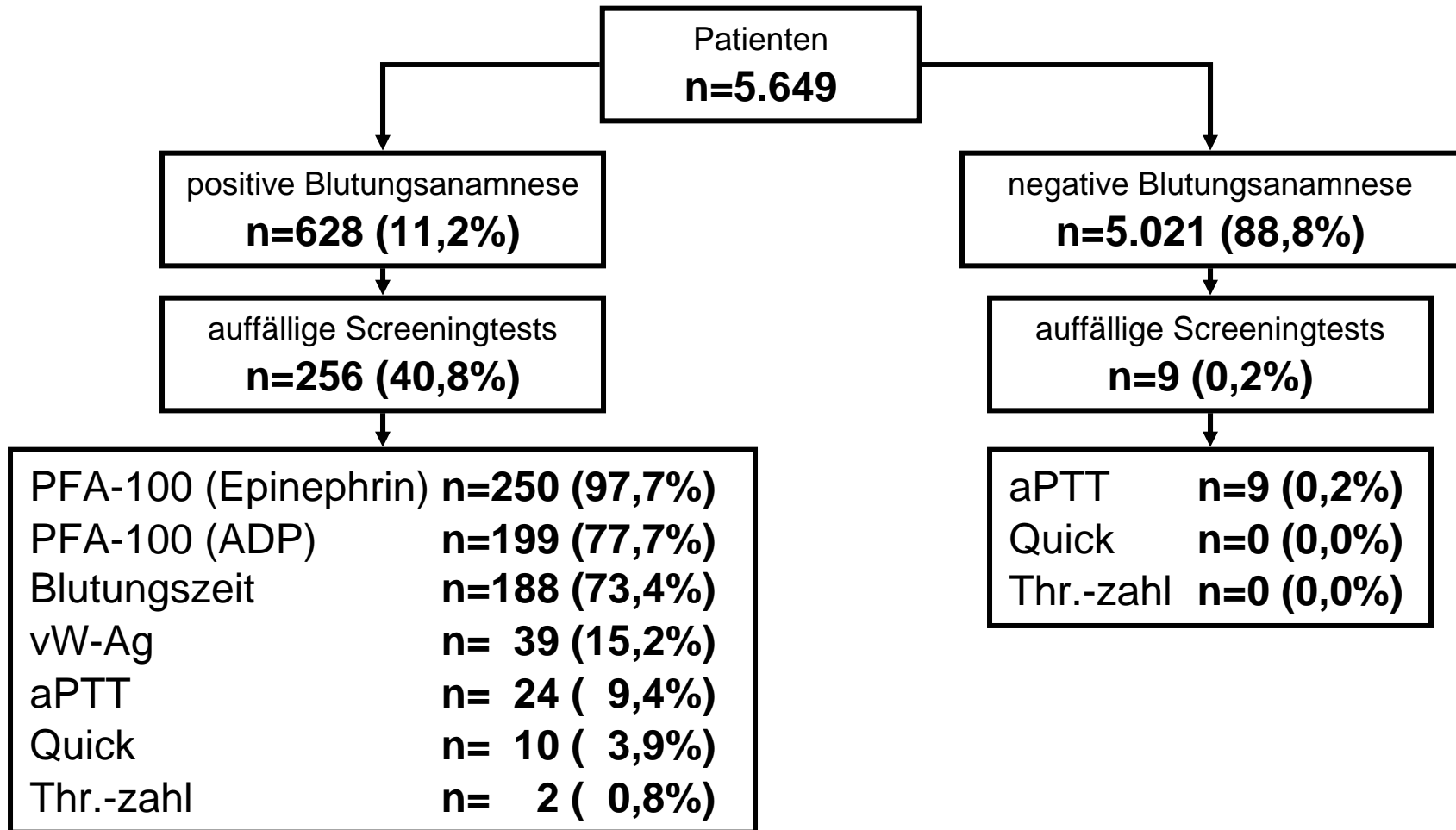
Fragestellung

Sagen Routinelaborparameter in Abwesenheit von Auffälligkeiten in Anamnese oder körperlicher Untersuchung das Blutungsrisiko voraus

Nein

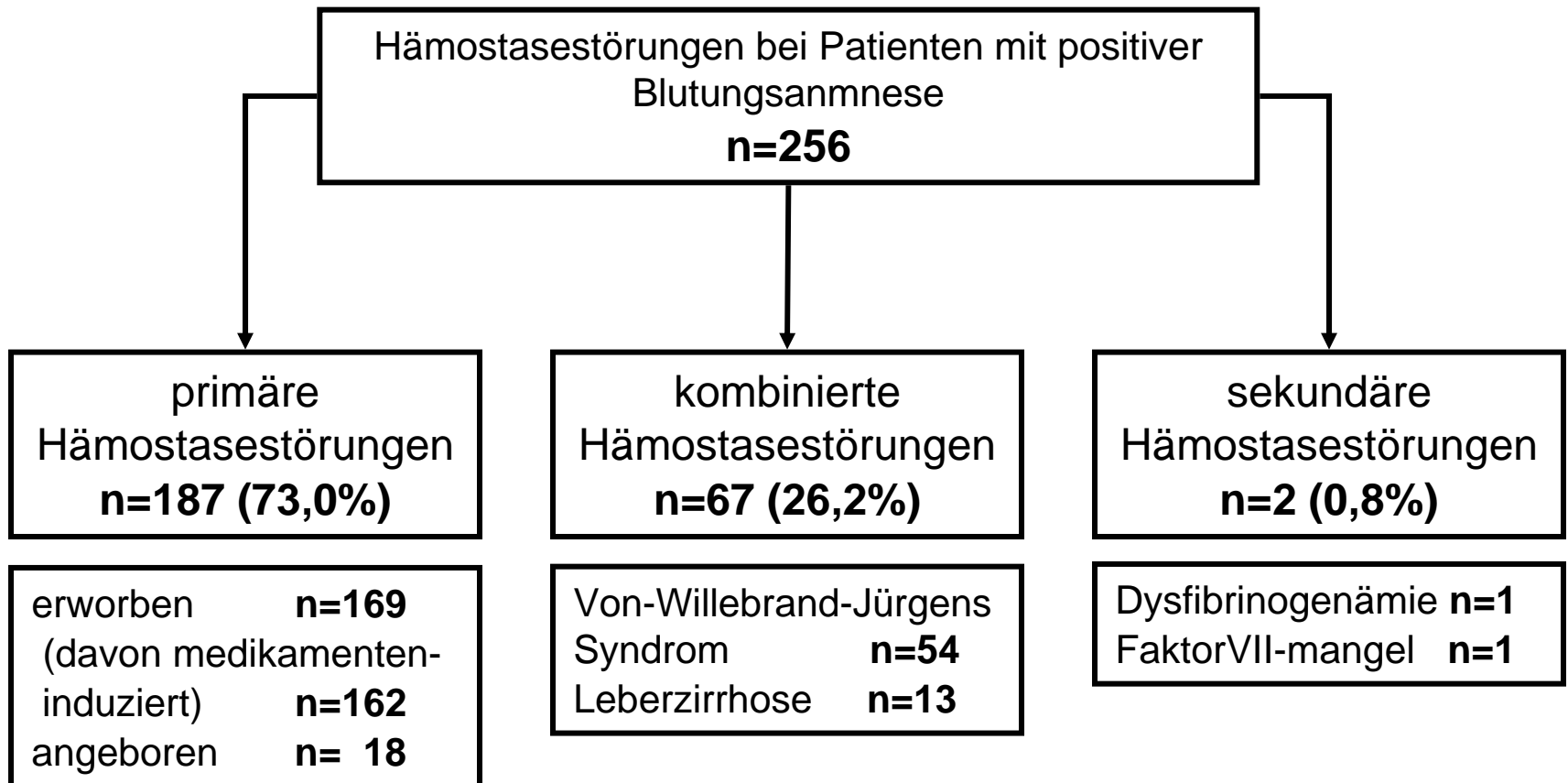


Hintergrund





Hintergrund





7 Fragen:

1. Ist je eine Blutgerinnungsstörung festgestellt worden?
 - Nasenbluten
 - blaue Flecken oder punktförmige Blutungen
 - Gelenksblutungen
2. Beobachten sie bei Schnitt-/Schürfwunden ein längeres Nachbluten?
3. Längeres Nachbluten nach Zahnziehen?
4. Verstärktes Nachbluten nach Operationen?
5. Gibt es in Ihrer Familie eine Blutungsneigung?
6. Medikamente zur Blutverdünnung/Rheuma- oder schmerzmittel?
7. Frauen: Monatsblutungen verlängert (>7 Tage)

Fall Patientin 30 j.

- Tonsillektomie 01.06.
- OP-pflichtige Nachblutung 07.06.
- OP-pflichtige Nachblutung 13.06.

Labor 30.05.:

- Thrombozyten 248
- Quick 108, INR 1.0
- PTT 28



Standardisierter Fragebogen:

Universitätsklinikum Greifswald (AöR) der Ernst-Moritz-Arndt-Universität



Name, Vorname _____
 Geburtsdatum _____ Station _____

geplanter Eingriff _____

Bitte Zutreffendes ankreuzen, unterstreichen, bzw. ergänzen:		Zusatzfragen u. Notizen des Arztes:	wenn ja
0 Ist bei Ihnen jemals eine Blutgerinnungsstörung oder Thrombose festgestellt worden?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	> Diagnose erfragen!	Einzelfallentscheidung
Beobachten Sie folgende Blutungsarten - auch ohne erkennbaren Grund?			
1a Nasenbluten (ohne andere Ursachen wie Schnupfen, trockene Luft, starkes Nasenputzen etc.)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	> Immer schon? > nur saisonal? > bei Medikamenteneinnahme? > arterielle Hypertonie?	C D B E
1b blaue Flecken oder punktförmige Blutungen (auch am Körperstamm, auch ohne sich anzustossen)	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	> unfallträchtige Tätigkeiten > Immer schon > bei Medikamenteneinnahme	A C B
1c Gelenksblutungen, Blutungen in Weichteile oder Muskel	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		C
2 Beobachten Sie bei Schnittwunden und/oder Schürfwunden ein längeres Nachbluten?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	> über 5 Minuten? > typische Verletzung, Nassrasur? > bei Medikamenteneinnahme?	C C B
3 Gab es in Ihrer Vorgeschichte längeres / verstärktes Nachbluten beim Zahnziehen?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	> über 5 Minuten? > war Nachbehandlung nötig? > bei Medikamenteneinnahme?	C C B
4 Gab es in Ihrer Vorgeschichte eine verstärkte Blutung während oder nach Operationen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	> welche Operation? > war die Blutung tatsächlich über der Norm?	C
5 Gab / gibt es in Blutsverwandtschaft Fälle von Blutungsneigung?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	> Verwandtschaftsgrad > Diagnose bekannt	C C
6a Nehmen oder nahmen Sie in letzter Zeit Medikamente zur Blutverdünnung ein? (z.B. Aggrenolis, Faltibromil, Plavixil, Isoventil, Thrombo-ASSil, Herz-ASSil, Coftartilil etc.)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	> Blutungsneigung seit Medikamenteneinnahme	Einzelfallentscheidung, Vorsicht bei Stent!
6b Nehmen Sie Schmerz- oder Rheumamittel (auch frei verkäufliche) ein? (z.B. Aspirinil, Thomapyrinil, Voltarenil, Proxentil, etc.)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
6c Nehmen Sie stimmungsaufhellende Medikamente ein? (z.B. Citalopramil, Sertraliniil, Paroxetinil, Fluoxetinil, etc.)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
7 Zusatzfrage an Patientinnen: Sind Ihre Monatsblutungen verlängert (> 7 Tage) und/oder verstärkt (häufiger Binden/Tamponwechsel)?	<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	> seit Menarche > gleichzeitige Anämie?	C C

Konsequenzen: A: keine
 B: Medikamenteneinnahme
 C: Gerinnungsuntersuchung anfordern, Kopie des Fragebogens an Gerinnungsdienst faxen (86-6075);
 D: Konsultation HNO-Arzt
 E: Konsultation Internist

Datum: Unterschrift des Untersuchers:

Diagnose:
 von Willebrand
 Erkrankung Typ 2A!
 (Multimerenanalyse)

Anforderung:

2 Thrombozytenkonzentrate präoperativ
bei klinischer Blutungsneigung

55 jähriger Mann, Tibiakopf-Luxationsfraktur vor 5
Tagen

Fixateur extern am Aufnahme-/Unfalltag,
sonst keine Besonderheiten, geplant Tibia OP



jetzt Petechien am Körperstamm
und den Extremitäten

DD: Medikament induzierte TP
Thrombozyten Bildungsstörung
Vaskulitis

Thrombozytopathie/Gerinnungsstörung

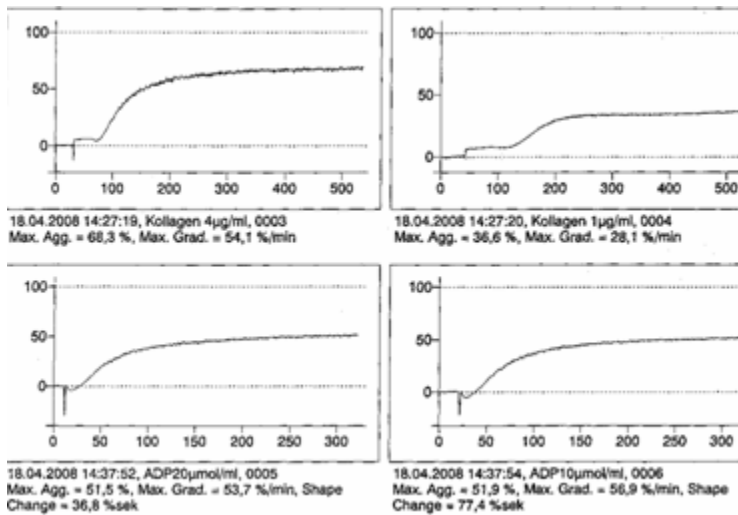
Gerinnungskonsil

- **strukturierte Blutungsanamnese leer**
- **vor Aufnahme keine Dauermedikation**
- **Labor:**
 - INR = 1,0
 - aPTT = 25s
 - Thrombozyten = 134 Gpt/l
- **Medikation seit Aufnahme:**
 - NMH (Mono Embolex 3000 IE s.c.) *HIT*
 - Tramadol 3 x 30 Tropfen
 - Metamizol 1g 3x tgl. *Bildungsstörung*
 - Ibuprofen retard (800 mg) 2x1 *Funktionsstörung*
 - bei Bedarf Paracetamol 1g i.v.
 - bei Bedarf Piritramid 15 mg s.c.

Weitere Abklärung

PFA 100: Epinephrin = **211s (85-165)**
ADP = 87s (71-118)

Aggregometrie:

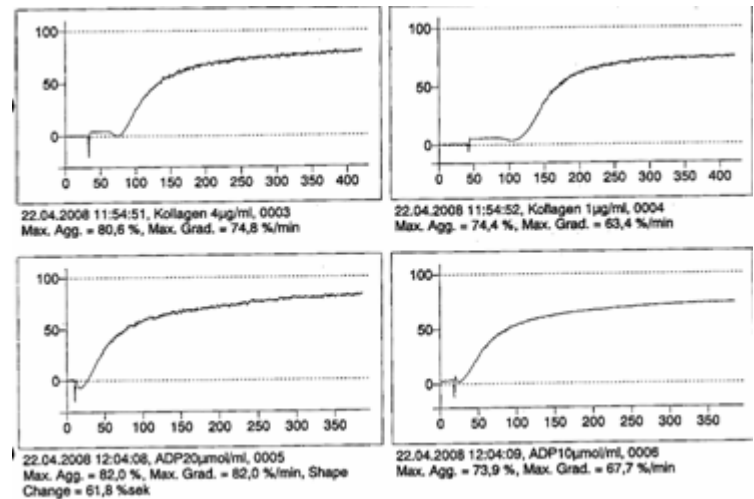


Verdacht auf
Thrombozytenfunktion
s-störung durch
Ibuprofen

4 Tage nach Absetzen von Ibuprofen

PFA 100: Epinephrin = 109s (85-165)
ADP = 71s (71-118)

Aggregometrie:



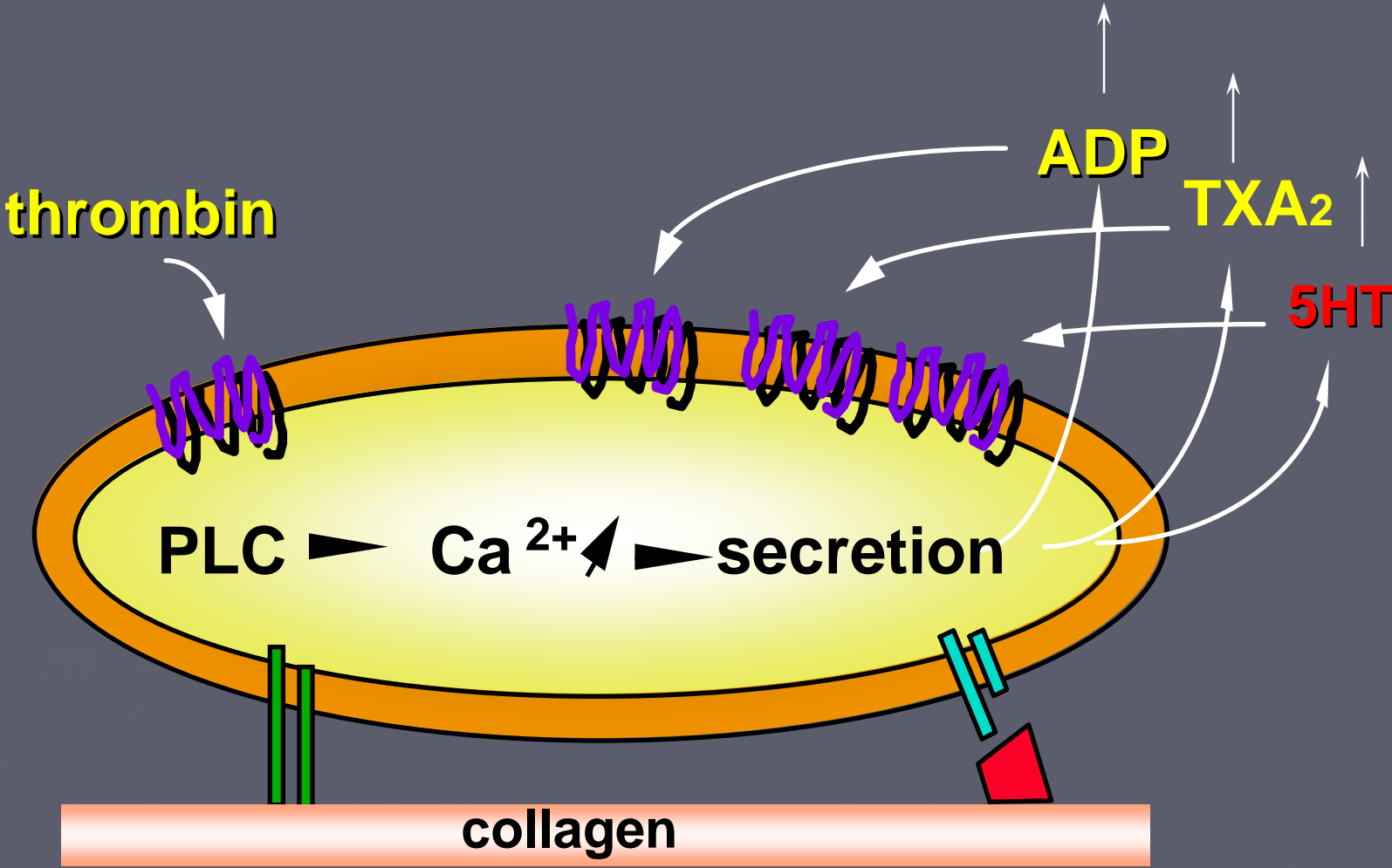
Normalisierung der
Thrombozytenfunktion

Komplikationslose OP

The Stealth Factor of Anti-Platelet Treatment

- Well known: ASS and vitamin K antagonists
- Known but often ignored: other NSAID
- Rarely known but IMPORTANT:
antidepressant drugs especially serotonin reuptake inhibitors
- Perisurgery: antibiotics, plasma expanders, hemodilution

Amplification

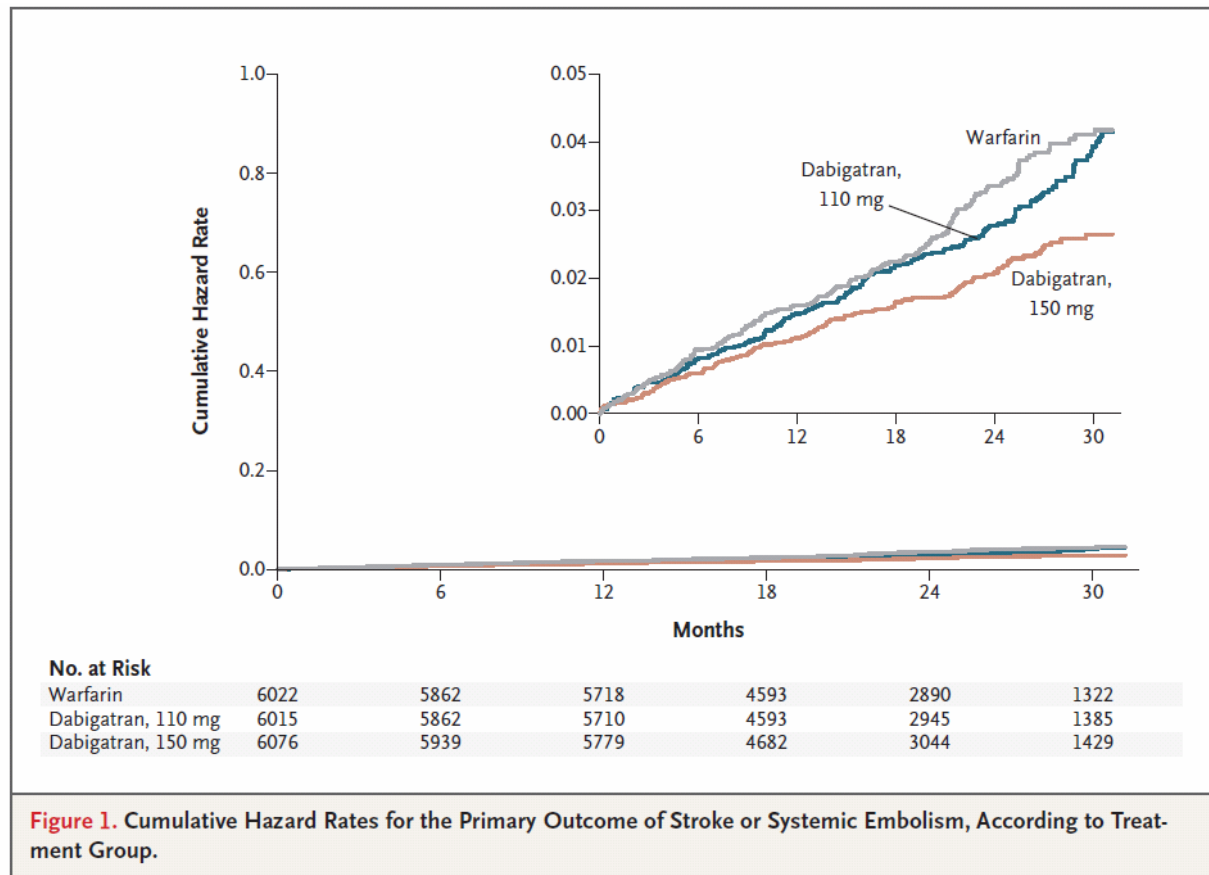


Serotonin Wiederaufnahme Hemmer

- Cipramil-Gabe: 17.12.05 - 19.01.06 20 mg p.o. tgl.
- Ab 12.1. bronchopulm. Blutungen, an Intensität über mehrere Tage zunehmend, mehrmals tägliche Bronchoskopien notwendig. Verschlechterung des Gasaustausches
- 19.1. Cipramil abgesetzt
- 19.1.-2.2. tägliche Gabe von 1-3 TK, darunter Blutungen regredient, GA besser
- 15.6 Exitus letalis bei sept. MOV

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*



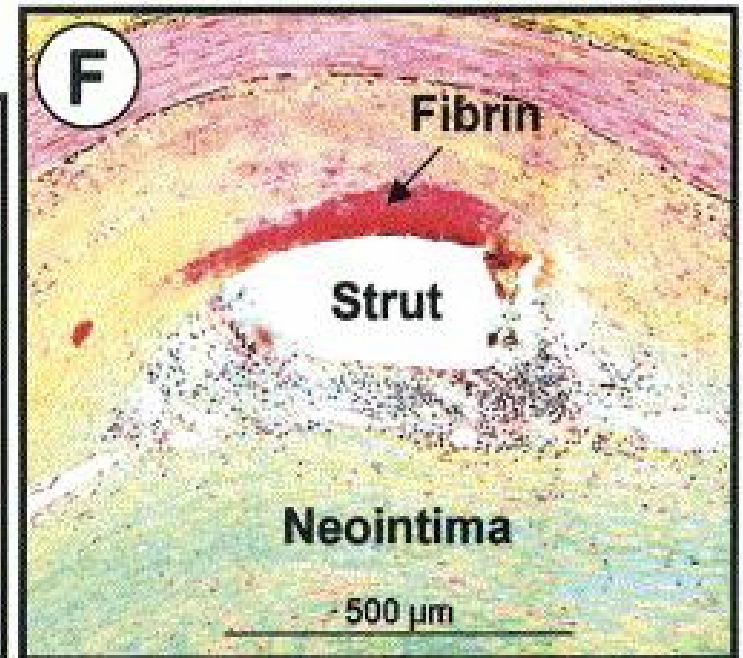
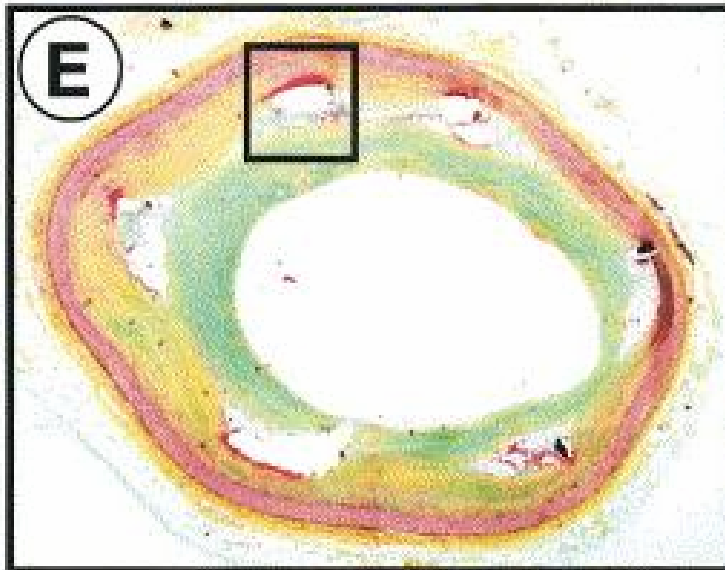
Neue Antikoagulantien

- Fondaparinux (Arixtra): $t_{1/2}$: 14h Niere!!
- Dabigatran (Pradaxa): 12-17h Prodrug, Niere!!
- Rivaroxaban (Xarelto): 7-11h

Pathology of BMS

- Nearly complete intimal healing by 3-4 months
- Little persistent fibrin deposition

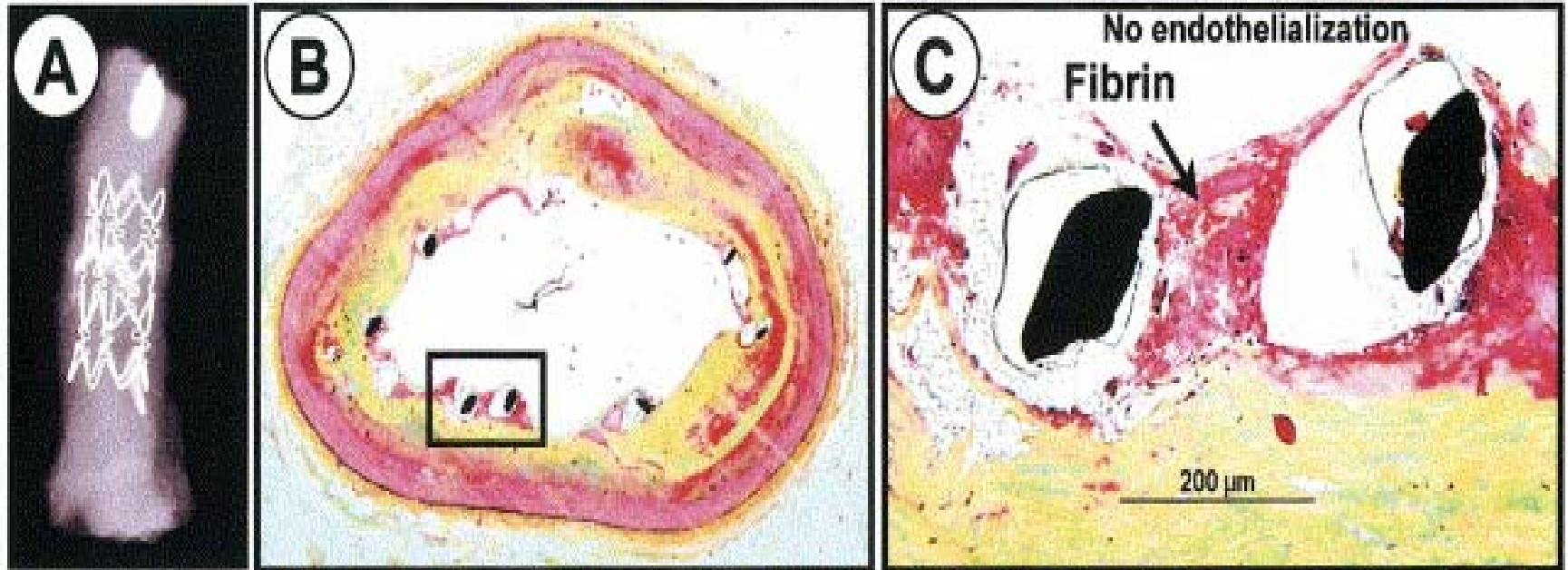
BxVelocity



Pathology of DES

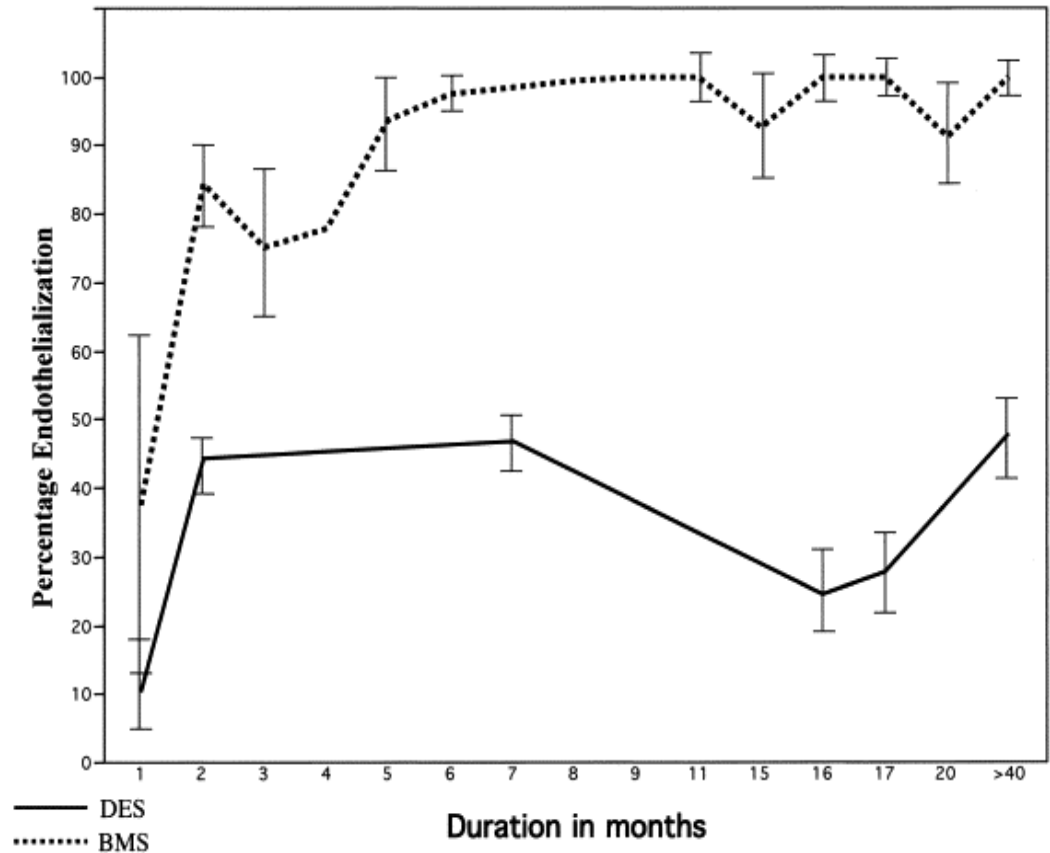
- Incomplete endothelial re-growth
- Persistent fibrin deposition and inflammatory cells (eosinophils, giant cells)

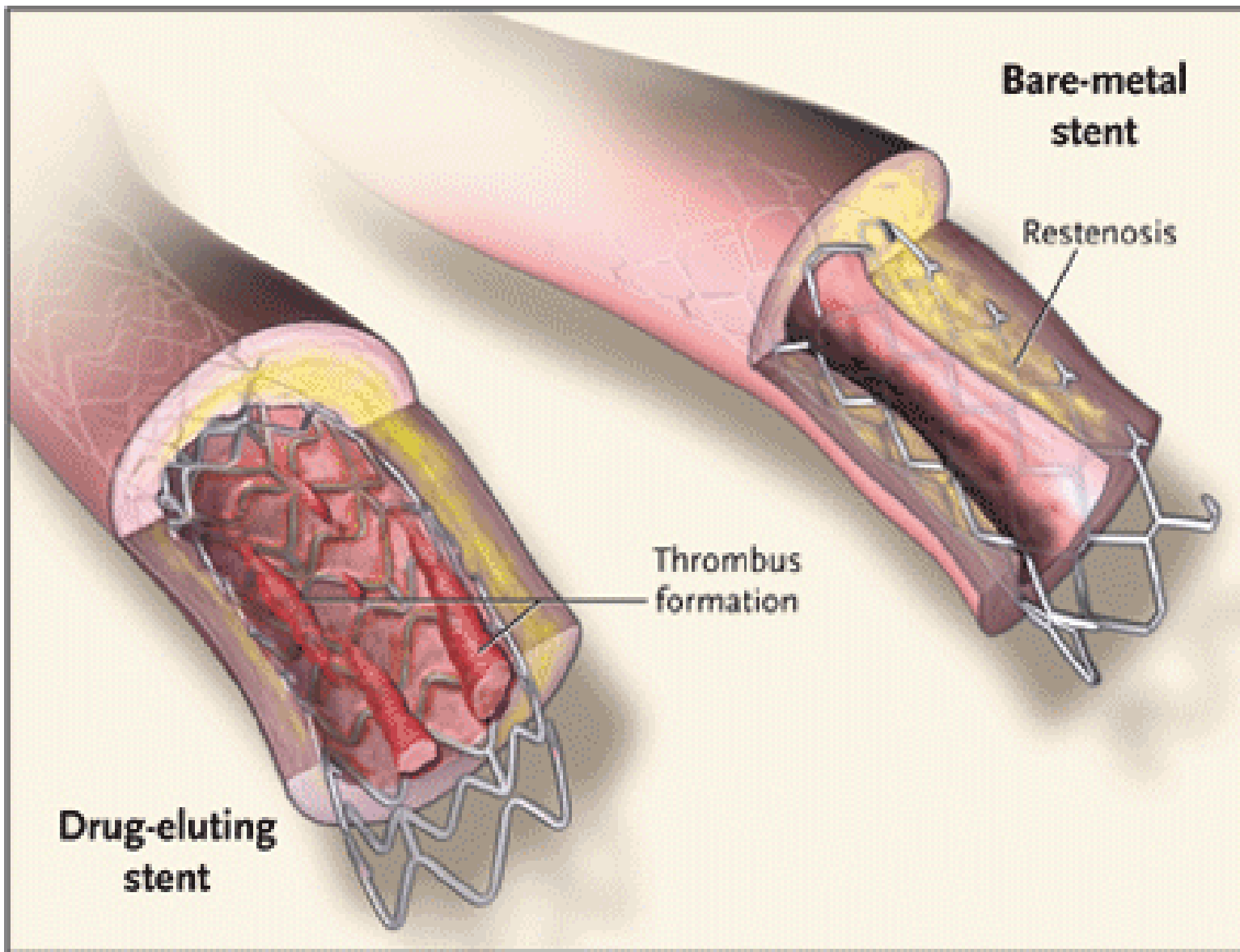
Cypher



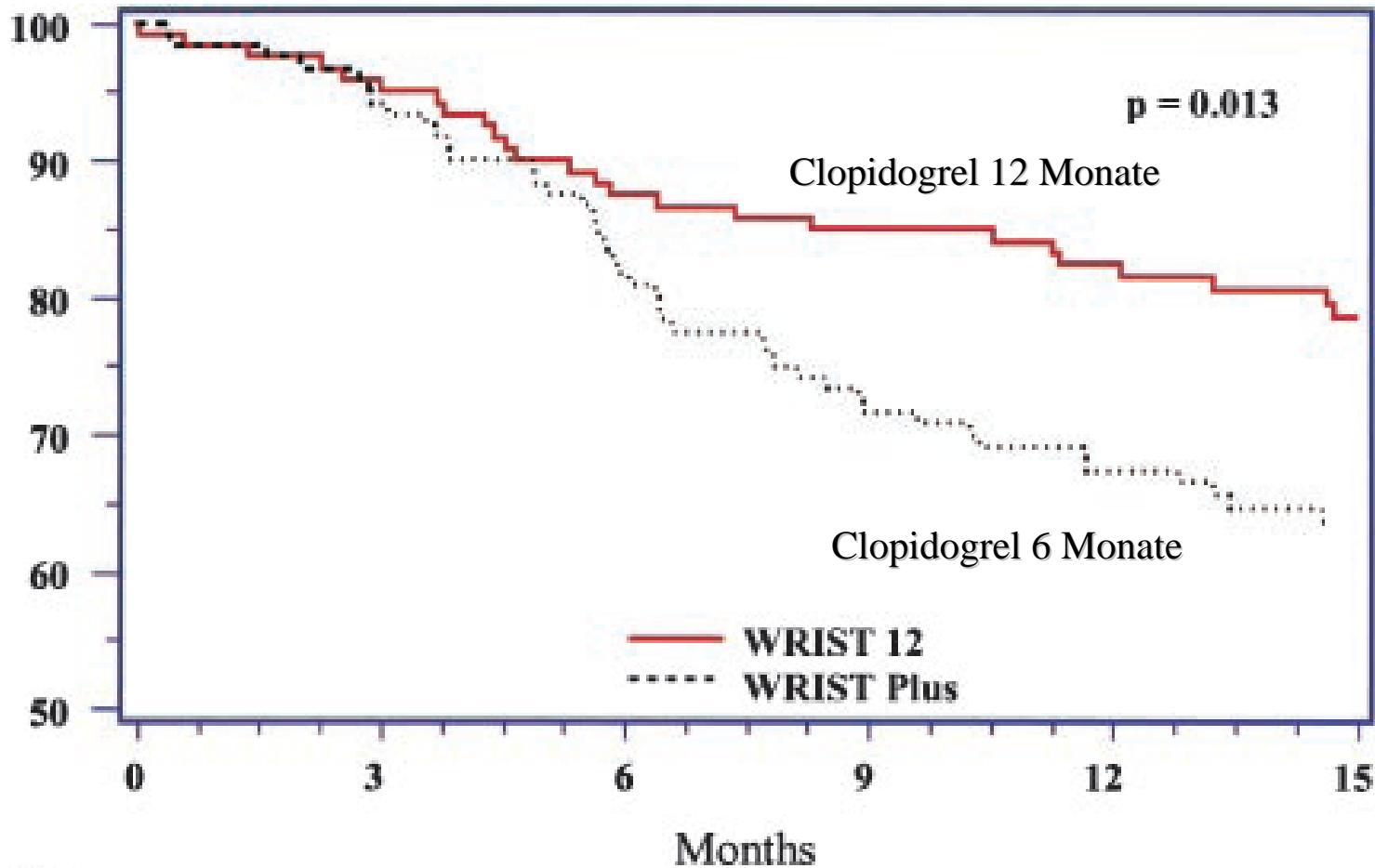
Pathology of DES

- BMS are mostly covered with new endothelium by 6-7 months
- DES do not appear to be fully covered even after 40 months!





12 Monate Clopidogrel



Number of patients at risk for major adverse clinical events in WRIST 12 vs WRIST PLUS.

Major Bleeding in Patients undergoing CABG Surgery

- Anti-platelet drugs stopped:
- ≥ 5 days before surgery: 4.4%
- 3 days before surgery: 9.3%
- 1 day before surgery: 11.1%

- Up to 50 major bleedings in 1000 patients treated

**Wie sollen Patienten mit ASS
bzw dualer ASS und
Clopidogrel Therapie behandelt
werden?**

Patient mit Stent und dualer Thrombozytenfunktionshemmung ASS + Clopidogrel

Notfall

- prophylaktische Transfusion

Grad 2C

- 4 bis 5 x 10¹¹ Thrombozyten (2 TKs)
Erfahrungswert bei Patienten mit Thrombozytopathie/-penie

Grad 2C

Patient mit Stent und (dualer) Thrombozytenfunktionshemmung

- Drug eluting Stent oder bare metal Stent?
- > 3 Monate, > 6 Monate, > 1 Jahr?
- Interdisziplinäre Abstimmung: Anästhesist, Chirurg, Kardiologe, Hämostaseologe.
- Bei BMS < 3 Monate und bei DES < 6 Monate sollten elektive Eingriffe nicht durchgeführt werden.

Patient mit Stent und dualer Thrombozytenfunktionshemmung

- Mindestens ASS beibehalten
 - ASS Halbwertszeit <1 h
 - Clopidogrel Halbwertszeit (<1 h) 7-8 h (Resorption/Metabolismus)
- Keine Thrombozytenfunktionshemmer am Morgen vor der OP geben
- Bei Blutung Thrombozyten-Transfusion
- Patient mit Monotherapie wenn möglich präoperativ auf ASS wechseln

Patientin 67 Jahre

- Seit Kindheit vermehrte Hämatomneigung
- Plasmatische Gerinnung unauffällig
- Thrombozytenfunktionsstörung gesichert
- Akutes Koronarsyndrom, Rhythmusstörungen:
Ablation, Drug eluting stent, Clopidogrel, ASS,
Phenprocoumon
- Darunter: Spinalkanaleinblutung mit partieller
Querschnittslähmung
- Phenprocoumon stop
- Jetzt elektiver neurochirurgischer Eingriff

Patientin mit DES + Thrombozytopathie

- HLA Antikörper bestimmt: positiv
- Clopidogrel 10 Tage vor OP abgesetzt
- ASS 100 mg/Tag weitergeführt
- HLA kompatible Thrombozyten-Spender einbestellt
- Am OP Tag kein ASS, präoperativ in-vitro Blutungszeit (pathologisch), Transfusion von 2 TK, in vitro BZ normal,
- OP
- Am Abend post OP ½ NMH Prophylaxe
- 2. Post-OP Tag in-vitro BZ normal, am Abend Beginn ASS 100 mg/Tag + NMH Prophylaxe

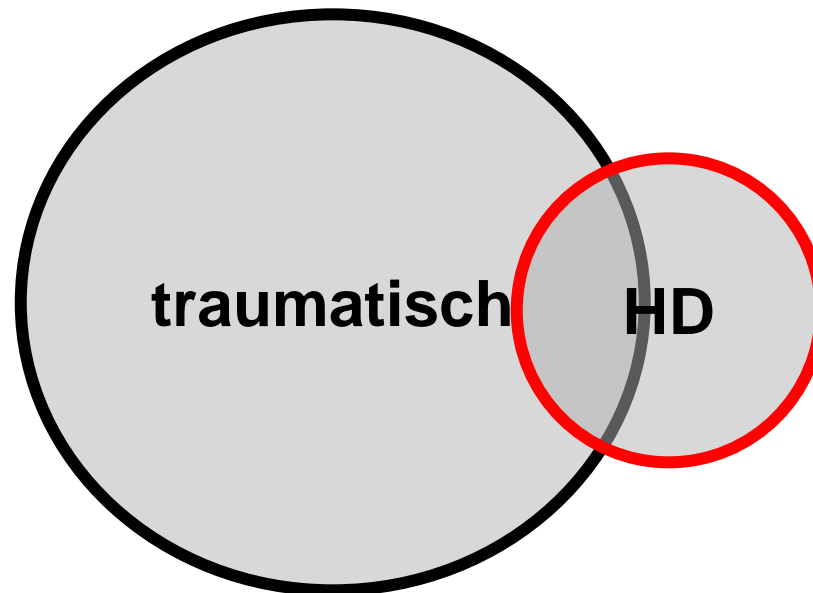
Thrombozytopathie OP-Management

- Prä-operativ:
 - Transfusion oder Schwangerschaften in der Anamnese: vorher HLA Antikörper ausschließen!
 - Besonders sorgfältige Medikament-Anamnese
- Intraoperativ:
 - Thrombozytenzahl und HK engmaschig überwachen
- Postoperativ:
 - Thromboseprophylaxe

GPIIb/IIIa Antagonisten für das Bridging

- Keine validen Daten
- Akkumulationsgefahr von Tirofiban bei Niereninsuffizienz
- Bei Unterdosierung prokoagulatorisch
 - Inside – out Signalling über GPIIb/IIIa

Blutungen: Genese



HD = hämorrhagische Diathese

Bedrohliche Blutung

```
graph TD; A[Bedrohliche Blutung] --> B[massiver Blutverlust?]; B --> C[Nein]; C --> D[Orientierende Diagnostik]; D --> E[Therapie];
```

The flowchart starts with a box labeled 'Bedrohliche Blutung' in red text. A downward arrow leads to a box asking 'massiver Blutverlust?'. Another downward arrow leads to a box labeled 'Nein'. A third downward arrow leads to a box labeled 'Orientierende Diagnostik'. A final downward arrow leads to a box labeled 'Therapie'.

**massiver
Blutverlust?**

Nein

Orientierende Diagnostik

Therapie

B.P.

Notfalltherapie: Falithromblutung

Therapieziel: Quick-Wert 50 - 60%

Medikament: PPSB-Konzentrat

**Dosierung: abhängig vom Quick-Wert
(60 - Quick-Wert) x kg KG**

Falithrom-/Marcumarblutung

Begleitmedikation:

- **10 mg Vitamin-K iv. oder per os**
- **Gabe von AT nicht notwendig**

Nach Sistieren der Blutung:

- **Antikoagulation abhängig von der Grunderkrankung und der aktuellen klinischen Situation.**

Notfalltherapie: Isolierte Thrombozytopenie

Thrombozytensubstitution



**adäquater Thrombozyten-
anstieg 0,5 h post inf.**

ja

nein

**bei fortbestehender
Blutung: weitere
Ursachensuche**

**Verdacht
auf
Umsatzstörung**

HD-Staging: „dringlich“

Blutung

```
graph TD; A[Blutung] --> B[Grunderkrankung?]
```

Grunderkrankung?

Blutender Patient

Hk anheben!

Studie: 22 gesunde Freiwillige, 2 Vollblut-Konserven entnommen, isovolämisch (Hk -15%), Blutungszeit 60% verlängert!

Valeri et al. Transfusion 2001;41:977-83

Erw. HD: Typische Grunderkrankungen

- **Hepatische Erkrankungen**
- **Renale Erkrankungen**
- **Myeloproliferative Erkrankungen**
- **Solide Tumoren (Prostata, Ovar)**
- **Leukämien**
- **Monoklonale Gammopathien**
- **Amyloidose**

Intensivpatient

- Anamnese unauffällig für Blutungen
- Quick, PTT, Fibrinogen „ausgeglichen“
Persistierende Blutung
- DD 1: Thrombozytopathie
- DD 2: Hyperfibrinolyse
- DD 3: von Willebrandsche Erkrankung

Thrombozyten Transfusion

Intensivpatient

Prophylaktische Transfusion bei
Sepsis und Verbrauchskoagulopathie?

NEIN

nur bei klinische symptomatischer
Blutungsneigung Thrombozyten
transfundieren

Grad 2C

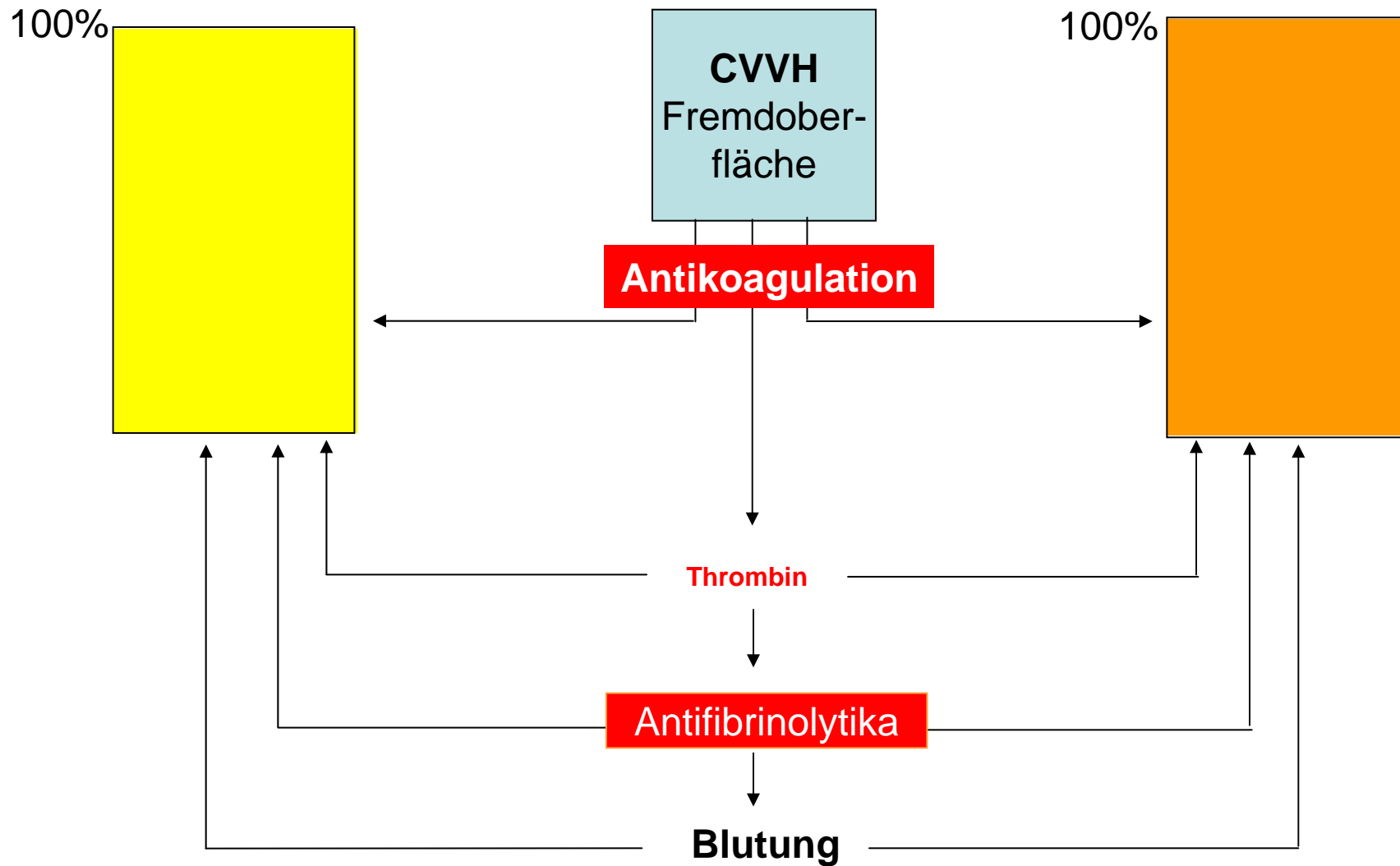
MYTHOS in der Intensivtherapie

Der selbstantikoagulierte Patient

Koagulopathie

Plasmatische
Gerinnung

Zelluläre
Gerinnung



HD: Therapiekontrolle

Primär:

Klinischer Verlauf – Sistieren einer Blutung

Sekundär:

Normalisierung von Laborparametern