

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Kasuistik zeigt, wie wichtig die gezielte Anamnese ist! Gängige Dauermedikationen mit dem Ziel der Thrombozytenaggregationshemmung rufen naturgemäß Thrombozytenfunktionsstörungen hervor. Diese zeigen sich nicht in den Gerinnungsparametern der Routine-Voruntersuchung! Das kann bei invasiven Verfahren wie denen rückenmarksnaher Regionalanästhesien fatale Folgen haben. Zur deren Vermeidung hat die Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) ihre Leitlinien aktualisiert (S. 8). Führen Sie sich die Mechanismen der Interaktion vieler Medikamente mit der Thrombozytenfunktion vor Augen (S. 3ff). Im Expertenforum erfahren Sie mehr über diagnostische und therapeutische Maßnahmen.

Und: Seien Sie gespannt auf das nächste Jahr! Die Rezertifizierung wird Gesetz. Wir werden Ihnen hierzu einen qualifizierten und komfortablen CME-Service bieten ...

Dr. med. Peter Kohler
Facharzt für Anästhesiologie

Inhalt

Der aktuelle Fall

Epidurales Hämatom
– Bedeutung der Anamnese – 1

Zum aktuellen Fall

„Thrombos in Gefahr!“ 3–5
Regionalanästhesie
und Thromboseprophylaxe 8

Expertenforum

Diagnostik und Therapie von
Thrombozytenfunktionsstörungen 6–8

Der aktuelle Fall

Epidurales Hämatom

Bedeutung der Anamnese

Eine 63-jährige Frau (ASA-Status III) wird präoperativ in die orthopädische Klinik aufgenommen. Geplant ist eine Reimplantation der rechten Knie-Endoprothese, die vor einem Jahr wegen einer Infektion entfernt werden musste. Gemeinsam wird beschlossen, den Eingriff in Periduralanästhesie durchzuführen.

Vorgeschichte und Medikation

Als Vorbefunde werden beschrieben:

- eine leichte koronare Herzkrankheit,
- Allergien auf verschiedene Antibiotika und
- eine schmerzhafte Arthritis in beiden Schultergelenken.

Die Patientin ist oral auf 5 mg Propranolol zweimal täglich und 150 mg Ranitidin einmal täglich eingestellt. Die Frage nach der Einnahme weiterer Medikamente wurde von der Patientin verneint. Am Tag der Aufnahme werden subkutan 3.800 IE Nadorparin, ein niedermolekulares Heparin, zur Thromboseprophylaxe verabreicht.

- Die präoperative PTT ist mit 33 Sekunden und die Prothrombinzeit (PT) mit 84% im normalen Bereich. Die Thrombozytenzahl beträgt 151.000/µl.

Der Operationstag

Am Morgen der Operation erhält die Patientin **keine** subkutane Injektion des niedermolekularen Heparins. Sie wird in Periduralanästhesie, die problemlos durchzuführen ist, operiert. Postoperativ treten keinerlei Komplikationen auf. Unter kontinuierlicher Applikation von Lokalanästhetika über den Periduralkatheter ist die Patientin schmerzfrei.

6 Stunden nach Ende der Operation – also 8 Stunden nach Katheteranlage – wird mit einer erneuten Gabe des niedermolekularen Heparins begonnen. Sämtliche Gerinnungsparameter entsprechen dem der präoperativen Befunde und sind somit normal. Die Wundverhältnisse und das Befinden der Patientin sind unauffällig.

Erster postoperativer Tag

Am nächsten Morgen, 18 Stunden nach Operationsende, klagt die Patientin über **zunehmende Schmerzen** im Bereich der Operationsnarbe und **im Bereich des Rückens**. Da durch einen Bolus von Lokalanästhetikum in den Periduralkatheter keine Besserung eintritt, wird die peridurale Infusion gestoppt. Die **Entfernung des Katheters** erfolgt circa 9 Stunden nach

der letzten Heparin-gabe. Die Patientin erhält im Anschluss als alternative Schmerztherapie eine patientenkontrollierte intravenöse Applikation von Piritramid.

Weiterer Verlauf

Circa 12 Stunden nach Entfernung des Katheters klagt die Patientin über **zunehmende Schmerzen in beiden Beinen** und erneute **Rückenschmerzen**.

- Neurologisch lässt sich eine leichte **muskuläre Schwäche** in beiden Unterschenkeln und fleckförmige **Sensibilitätsstörungen** bis in das Dermatom L1 feststellen.
- Im sofort durchgeführten NMR zeigt sich ein **epidurales Hämatom**, das von L4 bis T10 reicht.

Direkt im Anschluss an diese Diagnostik wird die Patientin zur neurochirurgischen Dekompression im betroffenen Bereich verlegt.

Neurochirurgische Intervention

Intraoperativ zeigt sich ein teilweise **organisiertes**, aber auch **frisches Hämatom** in der angegebenen Lokalisation (Abb. 1). Es finden sich dabei keine tumorösen oder vaskulären Besonderheiten. Eine Blutungsquelle kann nicht identifiziert werden.

Postoperativ erholt sich die Patientin kontinuierlich bezüglich ihrer neurologischen Symptomatik. Fünf Tage nach Dekompression ist ein sehr kleines **Infarktareal des spinalen Markes** in Höhe T10 erkennbar.

Ein Monat und ein Jahr später

Etwa vier Wochen nach dem Ereignis hat sich die neurologische

Symptomatik vollkommen zurückgebildet. Muskeltonus und Sensibilität sind wieder normal. In der Nachuntersuchung nach einem Jahr sind keinerlei Auffälligkeiten nachweisbar.

Analyse des Falles

Bei der Nachanalyse des Falles finden sich **zu keinem Zeitpunkt pathologische Werte der üblicherweise erhobenen Gerinnungsparameter**. PTT, PT und Thrombozyten sind immer im präoperativen, normalen Ausgangsbereich. Die Zeitabstände zur Applikation des Periduralkatheters und ebenso zur Entfernung entsprechen den internationalen Vorgaben. Sowohl die **Punktion**, als auch die **Entfernung** erfolgten jeweils vollkommen **unauffällig** und ohne Komplikation oder den Nachweis einer Gefäßpunktion.

Bei der detaillierten Nachbefragung der Patientin kommt es allerdings zu einer **überraschenden Aussage**.

Plausible Erklärung

Ohne dies bei der **gezielten präoperativen Befragung** anzugeben



Abb. 1: Epidurales Hämatom, z.T. organisiert (Pfeil)

bzw. bei stationärer Aufnahme die Schwestern darauf hinzuweisen, hatte die Patientin

- über viele Monate **täglich bis zu viermal 500 mg Ibuprofen** oral eingenommen, um die Schmerzen in beiden Schultergelenken erträglich zu machen.
- Ohne darüber nachzudenken, hatte sie noch in der Nacht vor der Operation, etwa **10 Stunden vor dem Eingriff**, eine letzte Dosis von **500 mg Ibuprofen** von ihren mitgebrachten Medikamenten zu sich genommen.

Schlussfolgerung

Wäre die Einnahme des **nicht-steroidalen Analgetikums (non-steroidal-antiinflammatory-drug, NSAID)** über den langen Zeitraum und vor allen Dingen so kurz vor dem Eingriff bekannt gewesen, wäre selbstverständlich keine rückenmarksnahe Anästhesie durchgeführt worden.

- Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und die American Society of Regional Anaesthesia and Pain Medicine fordert z. B. einen mindestens dreitägigen Abstand nach einer längeren Acetylsalicylat-Medikation.
- Auch bei NSAIDs wie Ibuprofen muss mit Thrombozytenfunktionsstörungen gerechnet werden (siehe: Zum aktuellen Fall).

Der Fall belegt:

- Eine derartige Medikation mit NSAID-Präparaten kann sehr wohl Blutungskomplikationen **bei „normalen“ Gerinnungsparametern** hervorrufen.

- **Standardgerinnungsteste decken** Thrombozytopathien durch die genannten Medikamente **nicht auf**.
- Daher muss bei der Anamnese **ausdrücklich und gezielt** nach der Einnahme von ASS und anderen Schmerzmitteln

- (NSAID) **gefragt** werden.
- Denn: Der Patient unterschätzt eine solche **Selbstmedikation** mit teilweise frei erhältlichen Substanzen in ihrer Bedeutung.
- Letztendlich sind aber die **exakte Beobachtung des Patienten** und die **sofortige Intervention**

auch in der Lage, anhaltende schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden.

Prof. Dr. med. D. M. Albrecht, Dresden

Quelle:

Litz RJ, Hübler M, Koch T, Albrecht DM: Spinal Epidural Hematoma following Epidural Anesthesia in the Presence of Antiplatelet and Heparin Therapy: Anesthesiology 2001; 95: 1031-3

Zum aktuellen Fall

„Thrombos in Gefahr!“ Interaktion mit Medikamenten

Bei der Lektüre von Beipackzetteln hat man den Eindruck, nahezu jedes Medikament kann die Bildung und Funktion der Thrombozyten beeinflussen. In der Tat trifft dies für eine Vielzahl von Substanzen zu. Im Folgenden können deshalb die Interaktionen nur exemplarisch dargestellt werden. Der Beitrag beschränkt sich auf Medikamente, die hinsichtlich ihrer Interaktionen für unseren klinischen Alltag im Operationssaal und auf der Intensivtherapie-Station relevant sind.

Unterschiedliche „Angriffe“ auf die Thrombozyten

Grundsätzlich ist zu unterscheiden: Medikamente können die Bildung der Thrombozyten beeinträchtigen oder einen schnelleren Abbau induzieren. Aus beidem resultiert eine **Thrombozytopenie**. Ebenso führen einige Medikamente zu Defekten der thrombozytären Zellmembran, der Zellorganellen oder des Zellstoffwechsels. Dann kommt es zu erworbenen Thrombozytopathien – zu Störungen der **Thrombozytenfunktion**.

Thrombozytopenie

Tabelle 1 zeigt eine Auswahl von Medikamenten, die über eine **Knochenmarksschädigung** die **Thrombozytopenie** stören. In der Regel führt das Absetzen der betreffenden Substanz innerhalb von Tagen bis Wochen zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen.

Thiazide können bei längerer Anwendung ebenfalls Thrombozytopenien verursachen. Hier wird eine Schädigung der **Megakaryozyten** vermutet.

Bei der **immunologisch vermittelten medikamentenabhängigen Thrombozytopenie (IMT)** findet man einen **gesteigerten Abbau**. Grundsätzlich kann diese durch alle Medikamente ausgelöst werden. Entweder richten sich Antikörper

gegen bestimmte Medikamente oder deren Intermediärprodukte, die an der Thrombozytenoberfläche haften. Häufiger jedoch lagert sich ein **Medikamenten-Antikörper-Komplex** an die Thrombozyten. Solche Plättchen bezeichnet man als „innocent bystander“. Durch das mononukleär-phagozytierende System (früher: retikuloendotheliales System, RES) werden die mit diesen Antigen-Antikörper-Komplexen beladenen Thrombozyten beschleunigt abgebaut. Am häufigsten lösen Goldsalze eine IMT aus. Bei sensibilisierten Patienten setzt die Symptomatik nach Minuten ein: Wärmegefühl, Schüttelfrost, Flush. Die Thrombozytopenie und Hämorrhagie tritt nach sechs bis 12 Stunden auf. Typisch sind Hämaturie und gastrointestinale Blutungen. Bei Absetzen des Medikamentes normalisiert sich die Thrombozytenzahl – je nach Auslöser – innerhalb von drei bis sieben Tagen.

Eine Sonderform der IMT ist die heparininduzierte Thrombozytopenie (s. Ausgabe 2/2003).

TAB. 1:

KNOCHENMARKSSCHÄDIGENDE MEDIKAMENTE (EXEMPLARISCH)

Amphotericin B	Colchizin	Tolbutamid
β-Lactam-Antibiotika	Metamizol	Trimethadion
Carbimazol	Phenacetin	Zytostatika
Chloramphenicol	Phenytoin	

(modifiziert nach HILLER et al. [1])

Gestörte Thrombozytenfunktion

Bei medikamentös induzierten qualitativen Defekten der Thrombozyten können anamnestisch petechiale Blutungen als Hinweis auf eine hämorrhagische Diathese vorliegen. Gerinnungsuntersuchungen zeigen eine verlängerte Blutungszeit. Die Thrombozytenzahl ist normal oder allenfalls mäßig verringert. Die **Thrombozytenaggregation und -adhäsion** ist gestört. Werden die in Frage kommenden Medikamente zur Thromboseprophylaxe verabreicht, helfen diagnostisch herkömmliche Gerinnungsparameter nicht. Sie bleiben in der Regel unverändert.

Von großer klinischer Bedeutung sind Acetylsalicylsäure (ASS) und nicht-steroidale Antiphlogistika (non-steroidal-antiinflammatory drugs, NSAID). Häufig therapieren wir Patienten, die aus unterschiedlichen Indikationen solche Präparate bereits einnehmen. Der aktuelle Fall dieser Ausgabe zeigt, welche Relevanz dies aus hämostaseologischer Sicht haben kann. Zum Verständnis des Wirkmechanismus

wird kurz auf den Arachidonsäure-Metabolismus eingegangen.

Die Arachidonsäure-Metaboliten

Mit den Einflüssen der Arachidonsäure-Metaboliten sind wir bei allen Schockformen und inflammatorischen Prozessen (z. B. systemic inflammatory response syndrome, SIRS) konfrontiert. In diesen Fällen ist das Gleichgewicht dieses Mediator-Systems gestört. Die Ausgewogenheit der teils antagonistisch wirkenden Metabolite (Prostanoide, Leukotriene) ist nicht mehr gegeben. Beschränken wir uns hier lediglich auf den Zusammenhang der Interaktion von ASS und NSAID mit bestimmten, im Organismus gebildeten Prostanoiden und der damit verbundenen Thrombozytenfunktion.

Thromboxan und Prostacyclin

In den Wänden der unterschiedlichsten Zellen (z. B. **Thrombozyten**, **Endothelzellen**, Makrophagen, Mastzellen, aber auch Gewebezellen) wird aus den Membranlipiden durch das Enzym Phospholipase Arachidonsäure (AA) freige-

setzt. Je nach Enzymausstattung der Zellen wird die AA entweder über die zwei Isoenzyme **Cyclooxygenase-1** und **-2** (COX-1 und -2) oder über die **Lipoxygenase** abgebaut. Über den Cyclooxygenaseweg entstehen die **Prostanoide**, über den Lipoxygenaseweg die Leukotriene (Abb. 2).

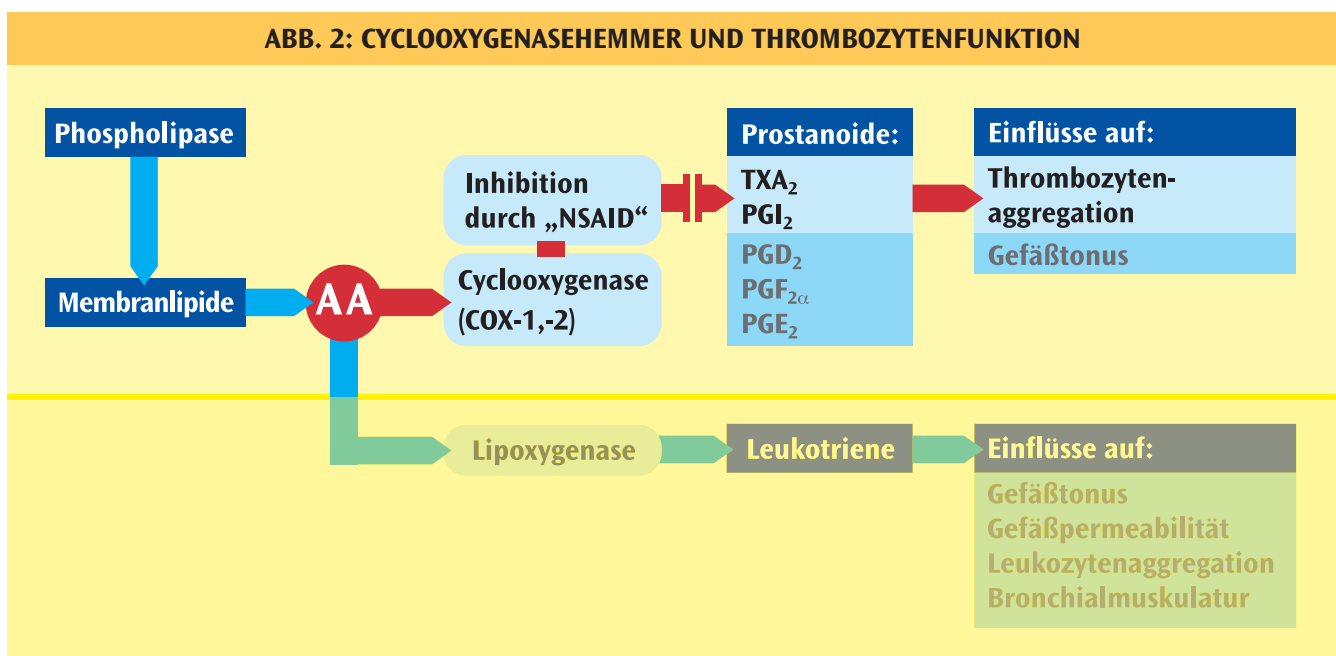
Hinsichtlich der Thrombozytenfunktion interessieren uns Thromboxan (**TXA₂**) und Prostacyclin (**PGI₂**), zwei antagonistisch wirkende Prostanoiden. Während **TXA₂** hauptsächlich in **Thrombozyten** und Makrophagen gebildet wird, entsteht **PGI₂** in **Endothelzellen**.

- **TXA₂** fördert neben anderen Wirkungen die Thrombozytenaggregation.
- **PGI₂** hemmt hingegen die Thrombozytenaggregation.

Acetylsalicylsäure (ASS)

ASS blockiert irreversibel den Cyclooxygenaseweg. So wird die **TXA₂**-Synthese in den Thrombozyten unterdrückt und als Folge die Thrombozytenaggregation redu-

ABB. 2: CYCLOOXYGENASEHEMMER UND THROMBOZYTENFUNKTION



ziert. Aufgrund des fehlenden Nukleus sind die Thrombozyten nicht in der Lage, die Cyclooxygenase neu zu synthetisieren. Der **Effekt hält** also für die Lebensdauer der Thrombozyten (7 bis 10 Tage) **an**. Zugleich wird in den Endothelzellen durch ASS die Cyclooxygenase und somit die **PGI₂-Synthese** unterdrückt. Die Endothelzellen sind aber zur **Neusynthese** von Cyclooxygenase befähigt.

- So entsteht durch Applikation von ASS folgende Situation: Die **Thrombozytenaggregation** ist **herabgesetzt** (TXA₂-Blockade), wohingegen die **hemmende Funktion** auf die Thrombozytenaggregation bestehen **bleibt** (PGI₂-Neusynthese). Die Balance zwischen TXA₂ und PGI₂ wird zugunsten von PGI₂ verschoben.
- Im „Nettoeffekt“ ist die Konsequenz eine **gestörte Thrombozytenfunktion** – dosisabhängig bis hin zur **hämorrhagischen Diathese**.

NSAID

NSAID hemmen auf vergleichbare Weise die Cyclooxygenase und somit die Thrombozytenaggregation. Hier ist der Effekt allerdings reversibel. Er hält nur entsprechend der Halbwertszeit der applizierten Substanz an. Die Thrombozytenfunktion normalisiert sich meist 24 Stunden nach Absetzen (Ausnahme: Tenoxicam und Piroxicam)^[3]. Bei selektiven COX-2-Inhibitoren wie Rofecoxib, Celecoxib etc. gibt es keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Thrombozytenfunktion^[3].

Aber nicht nur ...

Neben den genannten Medikamenten sind abschließend exemp-

larisch folgende zu nennen:

- Künstliche **Kolloide**, vorwiegend Dextrane, sind in der Lage, an der Thrombozytenoberfläche zu haften („coating“). Dadurch werden Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten gesenkt. Dies kann man sich zur Thromboseprophylaxe zu Nutzen machen. Die künstlichen Kolloide unterscheiden sich jedoch wegen ihrer Beschaffenheit. Der Aggregations-hemmende Effekt ist bei mittel- und niedermolekularer Hydroxyethylstärke nicht signifikant nachweisbar. So hat HES 130/0.4 die geringsten Auswirkungen auf die Gerinnung^[4].
- β-Lactam-Antibiotika hemmen die Thrombozytenfunktion.

Neben ASS werden z. B. zur **Thromboseprophylaxe** eingesetzt:

- unterschiedliche **Heparine**
- direkte **Thrombininhibitoren**:
 - Hirudine wie Lepirudin und Desirudin (auch bei Therapie einer HIT Typ II effektiv, s. Ausg. 2/2003) sowie
 - Melagatran/Ximelagatran
- Danaparoid (**AT III-vermittelte Inhibition** von Faktor Xa, auch zur Therapie der HIT geeignet)
- Fondaparinux (Synthetisches Pentasaccharid, **Antithrombin-vermittelte selektive Inhibition von Faktor Xa**)
- Cumarine
- Thienopyridine wie Clopidogrel und Ticlopidin (**Inhibition der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation**)
- Glykoprotein-IIb/-IIIa-Rezeptor-Inhibitoren (Glykoproteinrezeptoren werden an der Thrombozytenoberfläche exprimiert und ermöglichen durch Anlage von Fibrinogen

oder des von Willebrand-Faktors die Aggregation der Thrombozyten. Diese Inhibitoren gewährleisten die **maximale Form der Thrombozytenfunktionshemmung**).

Fazit für die Klinik

Die dauerhafte Medikation mit Thrombozytenfunktionshemmern zur **Thromboembolieprophylaxe** und/oder **Antikoagulation** ist bei vielen Erkrankungen heute Routine. Darin stecken natürlich auch Gefahren. In der Kasuistik wurden die Folgen einer nicht bekannten Einnahme von NSAID im Zusammenhang mit einer Periduralanästhesie aufgezeigt.

Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) hat aufgrund neu eingeführter Substanzen die **Leitlinien für rückenmarksnahe Regionalanästhesien** bei Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation aktualisiert (siehe Seite 8).

pk

Quellen:

- [1] Hiller E, Riess H: *Hämorrhagische Diathese und Thrombose*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2002
- [2] Kohler P, Koch T, van Ackern K, Neuhof H: *Arachidonsäuremetaboliten und Kapillarpermeabilität – ein Beispiel klinikorientierter Grundlagenforschung*. Jahrbuch der Anästhesiologie 1992, Biermann-Verlag
- [3] Gogarten W, van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulff H, Buerkle H: *Leitlinien der DGAI: Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation*. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2003; 44: 218-23 www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/anae_006.htm
- [4] Entholzner EK, Mielke LL, Calatzis AN, Feyh J, Hipp R, Hargasser SR: *Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight*. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44: 1116-1121

Diagnostik und Therapie von Thrombozytenfunktionsstörungen

Thrombozyten spielen eine wesentliche Rolle in der Blutgerinnung. Wir gehen heute davon aus, dass die Thrombozytenaktivierung und die plasmatische Gerinnung voneinander abhängige, sich komplementär ergänzende Prozesse sind. Thrombozyten stellen durch die Exposition von Membranglykoproteinen eine Oberfläche dar, an der die Aktivierung von plasmatischen Gerinnungsfaktoren stattfindet. Andererseits sind Thrombozyten auch wesentlich an der primären Hämostase durch Bildung eines Thrombozytenaggregats beteiligt.

Physiologisch, aber nicht immer

Funktionsfähige Thrombozyten sind daher für die Blutgerinnung unbedingt notwendig. Andererseits sind sie auch an der Ausbildung von Krankheitszuständen beteiligt.

Beispielhaft sei der **Myokardinfarkt** genannt. Die pharmakologische Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch **Aggregationshemmer** ist daher ein wichtiger Bestandteil der Therapie geworden.

Neben **therapeutisch induzierten** sind auch bei **chronischen Erkrankungen** wie der Leberinsuffizienz und der Urämie Thrombozytenfunktionsstörungen beschrieben. **Angeborene** Störungen, meist durch mangelnde Expression von Thrombozytenglykoproteinen, sind selten.

Grundsätzliches zur Diagnostik

Durch welche Methoden können Thrombozytenfunktionsstörungen diagnostiziert werden?

Da die Thrombozyten wesentlich an der primären Hämostase beteiligt sind, liegt es nahe, die in vivo-Blutungszeit als diagnostisches Kriterium zu benutzen.

Allerdings ist die **Blutungszeit** aus verschiedenen Gründen als **problematisch** anzusehen: Sie ist schwer zu standardisieren und für Screening-Methoden von zu geringer Spezifität und Sensitivität. Liegt allerdings ein konkreter Verdacht auf eine Thrombozytopathie vor, kann sie hilfreich sein.

PFA-100

Eine Alternative zur in vivo-Blutungszeit stellt die in vitro-Blutungszeit dar. Mehrere Methoden sind beschrieben. Am weitesten verbreitet ist dabei der PFA (**Platelet Function Analyzer**)-100.

Er **simuliert** durch seinen Aufbau ein **Leck in einer Gefäßwand**, durch das mit hohen Scherkräften Thrombozyten hindurchgepresst werden. Der „Rand“ dieses Lecks kann mit verschiedenen Agonisten der Thrombozytenaggregation besetzt werden. Gemessen wird die Zeit bis zum Verschluss des Lecks.

➤ Aktuelle Untersuchungen zeigen: Der PFA-100 ist bei der Diagnostik von Thrombozytenfunktionsstörungen der in vivo-Blutungszeit zumindest ebenbürtig, bei der Diagnostik des von Willebrand-Syndroms überlegen.

Der in Endothelzellen synthetisierte und von ihnen freigesetzte **von Willebrand-Faktor** ist für die primäre Blutstillung durch die Adhäsionsvermittlung zwischen **Thrombozyten** und **Subendothel** verantwortlich.

Die ursprüngliche Methodik der Thrombozytenfunktionsdiagnostik mittels Aggregometer wird nur in wenigen Labors vorgehalten und hat sich nicht als Routinetest durchgesetzt. Zusätzlich zu den Funktionstests der Thrombozyten gehört noch die Bestimmung der **von Willebrand-Faktor-Aktivität** zum diagnostischen Werkzeug.

Angeborene Störungen – Diagnose und Therapie

Zu den angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen gehören u.a.

- Bernard-Soulier-Syndrom
- Thrombasthenie Glanzmann
- Storage-Pool-Erkrankung

Alle fallen in der Regel schon durch eine **positive Familienanamnese** auf. Diagnostische Tests sind neben der Blutungszeit die Thrombozytenfunktionsdiagnostik bzw. die Bestimmung von **Glykoproteinen** der **Thrombozytenoberfläche**.

Die Therapie beschränkt sich zum Teil auf die **Substitution** von **Thrombozyten** (cave: Entwicklung von

antithrombozytären Antikörpern) und auch die Gabe von **Vasopressin** (Tabelle 2).

Erworbene Thrombozytopathien – Diagnose und Therapie

Die Diagnostik der **meist medikamentös erworbenen** Thrombozytopathien ist oft schwieriger als die der angeborenen Störungen – die positive Familienanamnese fehlt!

Wichtig ist daher vor allem die genaue Medikamentenanamnese, die auch berücksichtigt, dass gerade Dauermediation bei manchen Patienten **nicht als berichtenswert erscheint** – wie z. B. die regelmäßige Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure zur Primär- oder Sekundärprävention arterieller thromboembolischer Ereignisse.

Die Wirkmechanismen der einzelnen Medikamente, die entweder in ihrer Hauptfunktion die Thrombozytenaggregationshemmung oder diese als wichtige Nebenwirkung aufweisen, sind im Beitrag „Zum aktuellen Fall“ ausführlich dargestellt.

Konsequenz bei Hämorrhagie oder hämorrhagischer Diathese

Welche Konsequenzen erfolgen, wenn die Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers nachgewiesen werden kann? Hier müssen

zwei grundsätzliche Szenarien unterschieden werden:

- Der Patient blutet nicht oder hat einen elektiven Eingriff vor sich,
- der Patient blutet aktiv oder hat einen notfallmäßigen Eingriff vor sich.

Im ersten Fall sollte lediglich abgewartet werden, bis genügend frische Thrombozyten nachgebildet worden sind, die eine normale hämostatische Funktion erlauben. Allgemein geht man davon aus, dass **ca. 50.000 Thrombozyten/µl ausreichen**, um eine normale Blutstillung zu gewährleisten. Daher dauert es **ca. drei bis fünf Tage**, bis bei der bekannten Halbwertszeit der Thrombozyten von ca. fünf Tagen ausreichend Thrombozyten nachgebildet worden sind.

Im zweiten Fall – der unmittelbar notwendigen Wiederherstellung einer normalen Hämostase – muss die Thrombozytenfunktion verbessert werden. Hier kann nicht auf die normale Regeneration der Thrombozyten gewartet werden.

Zwei Therapieprinzipien

Grundsätzlich gibt es zwei Therapieprinzipien:

- Gabe von Vasopressin
- Thrombozytentransfusion

Vasopressin

Die Gabe des Vasopressin-Analogen 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin verbessert über einen letztlich nicht geklärten Mechanismus die Thrombozytenfunktion. Fest steht, dass durch Vasopressin eine **Freisetzung des von Willebrand-Faktors** aus der Gefäßwand stattfindet.

Diese erhöhten Konzentrationen bzw. auch die sehr jungen und damit hochmolekularen von Willebrand-Faktoren sind in der Lage, leichter an Thrombozyten zu binden. Dies bewirkt eine **bessere Wirksamkeit der Thrombozyten**. Allerdings ist dieser Effekt nicht konstant und nicht immer reproduzierbar nachweisbar, so dass nicht bei jedem Patienten mit der gleichen Wirksamkeit zu rechnen ist. Dennoch sollte die Therapie in Fällen mit verringerter Wirkung nicht sofort abgebrochen, sondern einige Tage fortgeführt werden. Ob die für Vasopressin beschriebene Tachyphylaxie klinisch von Bedeutung ist, ist nicht geklärt.

Neben der medikamenteninduzierten Thrombozytenfunktionsstörung kann der Einsatz von Vasopressin auch bei Störungen durch chronische Erkrankungen (z. B. Leberinsuffizienz, Urämie) versucht werden. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt: **Wesentliche Domäne** dieser Therapie ist in der Hämostaseologie das **von Willebrand-Syndrom Typ I**. Bei die-

TAB. 2: ANGEBORENE THROMBOZYTOPATHIEN, IHRE DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Erkrankung	Diagnostik	Therapie
Bernard-Soulier-Syndrom	Glykoproteinexpression	Thrombozytentransfusion
Thrombasthenie Glanzmann	Glykoproteinexpression	Thrombozytentransfusion
Storage-Pool-Erkrankungen	Thrombozytenaggregation	Vasopressin
Grey-Platelet-Syndrom	Blutausstrich, Thrombozytenaggregation	Vasopressin, Thrombozytentransfusion

sem wird zwar dieser Faktor gebildet, aber in zu geringer Menge. Vorübergehend kann dieser Zustand durch die Vasopressinbedingte Freisetzung aus dem Endothel verbessert werden.

Vasopressin (DDAVP) Standardtherapie:

- 0,4 µg/kg KG, Wiederholung nach 8 Std. möglich.

- Erfolgsparameter: Anstieg des von Willebrand-Faktors.

Thrombozytenkonzentrate

Thrombozytentransfusionen sollten generell sehr **restriktiv** eingesetzt werden. Durch die Gabe von Thrombozytentransfusionen kann die Bildung von **Autoantikörpern gegen Thrombozytenoberflächen-Glykoproteine** ausgelöst werden.

Wichtig ist, nach einer Transfusion das Inkrement zu messen, um vorhersagen zu können, wie der Patient auf die Gabe von Thrombozyten anspricht.

Prof. Dr. med. H. Ostermann, München

Literatur:

Cattaneo, M. Inherited platelet-based bleeding disorder. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2003; 1:1628-1636

Posan E, MCBane RD, Grill DE, Mostko CL, Nichols WM. Comparison of PFA-100 testing and bleeding time for detecting platelet hypofunction and von Willebrand disease in clinical practice. *Thromb Haemost*. 2003 Sep;90(3):483-90

Zum aktuellen Fall

Regionalanästhesie und Thromboseprophylaxe

Die von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) aktualisierten **Leitlinien** geben Empfehlungen für rückenmarksnahen Regionalanästhesien bei Patienten unter Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation.

Zeitintervalle

So werden u. a. Zeitintervalle vor und nach rückenmarksnaher Punktion bzw. Katheterentfernung bei Einnahme unterschiedlicher Antithrombotika/Thrombozytenaggregations-

hemmer empfohlen (Tabelle 3). Laden Sie sich diese Leitlinien aus dem Internet. Hier finden Sie Vertiefendes wie Datenlage, Kontraindikationen, Laborkontrollen etc.: www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/anae_006.htm

Resümee

Diese Ausgabe hat die Interaktionen exemplarisch ausgewählter, aber klinisch relevanter Medikamente mit der Thrombozytenfunktion gezeigt.

- Besonders zu beachten ist das Risiko bei Regionalanästhesie. Die **Folgen** können in der Konsequenz viel **dramatischer**

sein als in der Kasuistik beschrieben – bis hin zur Querschnittslähmung!

- Die **Bedeutung** der Einnahme von Schmerzmitteln ist den Patienten häufig **nicht bewusst**, zumal es sich dabei teilweise um OTC-Präparate handelt!
- **Standardteste** der Gerinnung vor Routineeingriffen (z. B. PTT, Quick, Thrombozytenzahl) „**entlarven**“ Thrombozytopathien dieser Ursache **nicht!**
- Das A und O ist also die **Anamnese**, hier mit **gezielter Befragung** nach den in dieser Ausgabe und in den Leitlinien aufgeführten Medikamenten!

312010

pk

TAB. 3: ZEITINTERVALLE

Substanzgruppe	VOR Punktion/ Katheterentfernung	NACH Punktion/ Katheterentfernung
Unfraktionierte Heparine (low und high dose)	4 Std.	1 Std.
Niedermolekulare Heparine (low dose)	10 – 12 Std.	2 – 4 Std.
Niedermolekulare Heparine (high dose)	24 Std.	2 – 4 Std.
Fondaparinux*	20 – 22 Std.	2 – 4 Std.
Cumarine	INR < 1,4	kein Zeitintervall
Hirudine	8 – 10 Std.	2 – 4 Std.
Melagatran	8 – 10 Std.	2 – 4 Std.
Acetylsalicylsäure	> 2 Tage	kein Zeitintervall
Clopidogrel	> 7 Tage	kein Zeitintervall
Ticlopidin	> 10 Tage	kein Zeitintervall

* (bei normaler Nierenfunktion. Bei Kreatininclearance < 50 ml/min: 36–42 Std.!)

Empfohlene Zeitintervalle bei ausgewählten Medikamenten vor und nach rückenmarksnaher Punktion bzw. Katheterentfernung (mod. nach GOGARTEN et al. [3])

Impressum

Schriftleitung:

Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht (alb)
Prof. Dr. med. Helmut Ostermann (ost)

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur:
Dr. med. Peter Kohler (pk)

Verlag:

Medi Didac GmbH, Friedrich-Wilhelm-Str. 160, 56077 Koblenz
Tel. (0261) 9730700, Fax (0261) 9730702
E-Mail ask@medi-didac.de

Redaktion:

Rotraut Flörkemeier
Dr. Rita Hermann
Dr. med. M. Rode
Dr. phil. nat. K. Bonik
Dr. rer. nat. L. Rodewald

Gestaltung:

Q, Wiesbaden

Druck: Görres Druckerei, Koblenz

Ein Projekt der Aventis Behring GmbH

ISSN 1619-747X

Herausgeber, Autoren und Verlag können keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben zu Medikation und den Dosierungen übernehmen. Der Leser muss sich in eigener Verantwortung, z. B. an Hand von Beipackzetteln und Herstellerunterlagen, kritisch informieren.