

ecomed Medizin

Anästhesiologie

Kompendium und Repetitorium zur interdisziplinären Weiter- und Fortbildung

von

Prof. Dr. Joachim Eckart, Prof. Dr. Karsten Jaeger, Prof. Dr. Thomas Möllhoff

Grundwerk mit 40. Ergänzungslieferung

ecomed Medizin Heidelberg

Verlag C.H. Beck im Internet:

www.beck.de

ISBN 978 3 609 71361 8

6.2.8 Empfehlungen für Lokoregionalanästhesien unter gerinnungshemmender Medikation

S. KOZEK-LANGENECKER

1 Repetitorium – Blutstillung bei Gefäßpunktion und endogene Gerinnungshemmung

Bei Lokoregionalblockaden wird der Gerinnungsprozess eingeleitet, wenn Blut an einer durch die Nadel oder den Katheter gesetzten Gefäßläsion mit subendotheliale Kollagen und Gewebethromboplastin (tissue factor, TF) in Kontakt kommt. TF wird auf aktiviertem Endothel, Thrombozyten und Monozyten exprimiert und ist der Membranrezeptor für den Faktor VII der Blutgerinnung. Der Komplex aus Faktor VIIa und TF aktiviert Faktor X (Abb. 1), welcher mit Faktor Va den Faktor Va-Xa-Komplex bildet, welcher seinerseits dann eine kleine Menge Prothrombin zu Thrombin umwandelt. Über den Cross-Talk des früher so genannten intrinsischen und extrinsischen pathways (Aktivierung von Faktor IX durch Faktor VIIa mit weiterer Aktivierung von Faktor X durch den Faktor VIIIa-IXa-Komplex) und durch die Selbstverstärkung im Sinne eines positiven Feedbacks kommt es an der Reaktionsmatrix von Phospholipiden in der Membran aktivierter Thrombozyten zur Verstärkung des Gerinnungsprozesses. Das Ergebnis der Gerinnungskaskade soll die Abdichtung der Gefäßläsion durch einen Gerinnungspfropf bestehend aus quervernetztem Fibrin und Blutzellen gewährleisten.

Natürliche Antikoagulanzen sind das Protein-C/Protein-S-System, Antithrombin (AT) und Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor. Protein C ist ein Vitamin-K-abhängiges Protein. Seine Aktivierung erfolgt durch den endothelzellgebundenen Thrombin-Thrombomodulin-Komplex, wobei Endothelial Cell Protein C Receptor die Aktivierung beschleunigt. Zusammen mit seinem Kofaktor Protein S hemmt aktiviertes Protein C die Gerinnung durch Deaktivierung von Va und VIIIa. Neben der antithrombotischen Wirkung hat aktiviertes Protein C profibrinolytische Eigenschaften, indem es Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 hemmt und die Aktivierung von Thrombin-Aktivatable Fibrinolysis Inhibitor verhindert. Aktiviertes Protein C hat auch anti-inflammatorische Effekte, indem es die Thrombin-vermittelte Entzündung hemmt, sowie die Leukozytenadhäsion und die Bildung von Tumornekrosefaktor und eines Migrationsfaktors hemmt.

Antithrombin (AT) ist ein Serinproteasehemmer, der Thrombin und diverse andere aktivierte Gerinnungsfaktoren deaktiviert. Durch Bindung an Glykosaminoglykane auf Endothelzellen oder Heparin in pharmakologischer Dosierung wird die Aktivität von AT drastisch gesteigert. Neben der gerinnungshemmenden Wirkung ist AT auch anti-inflammatorisch wirksam.

Die Gerinnungsaktivität wird weiters durch das fibrinolytische System, das für die Ge-

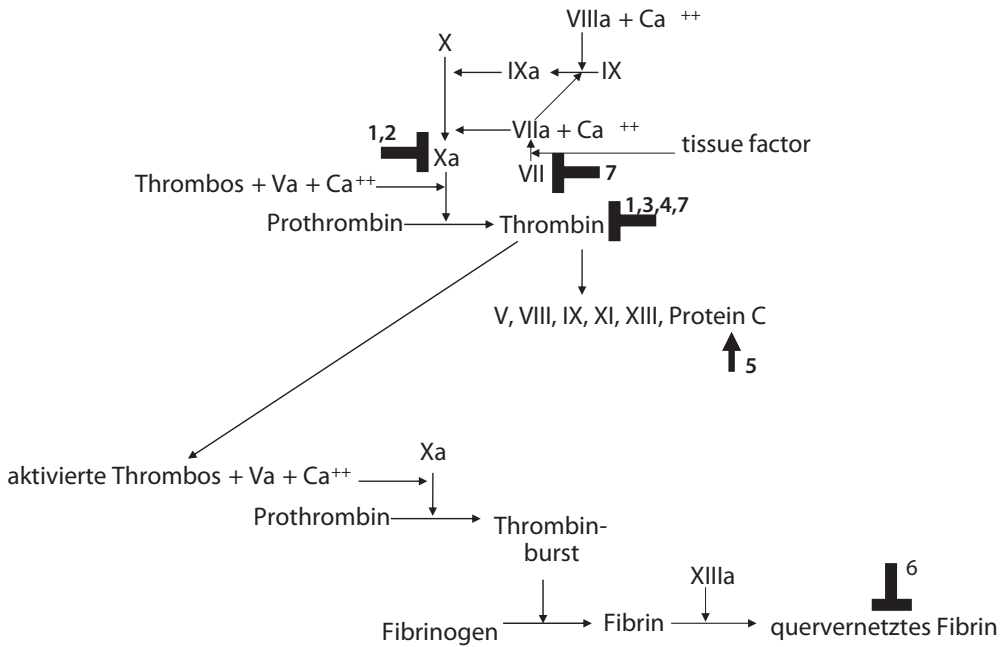


Abb. 1: Physiologie der Gerinnung und Angriffspunkte der Antikoaganzien. 1: Heparine; 2: Pentasaccharid, Heparinoid; 3: direkte Thrombininhibitoren; 4: Antithrombin; 5: aktiviertes Protein C; 6: Fibrinolytika; 7: Kumarine

rinnseleauflösung verantwortlich ist, im Gleichgewicht gehalten. Das fibrinolytische System wird durch Plasminogenaktivatoren wie Tissue Plasminogen Aktivator oder Urokinase Plasminogen Aktivator aktiviert, welche Plasminogen in Plasmin umwandeln. Plasmin inaktiviert Fibrin durch enzymatische Spaltung.

Die Aktivierbarkeit der Blutgerinnung, das Potential der (endogenen) Gerinnungshemmung, die fibrinolytische Aktivität, sowie Vulnerabilität und Füllung der Gefäße determinieren die Folgen einer akzidentellen Gefäßpunktion bei Regionalanästhesien.

2 Repetitorium – Indikationen und Wirkorte der Antikoaganzien

Die *Thromboseprophylaxe* hat in der operativen Medizin einen sehr hohen Stellenwert, da dadurch die Morbidität und Mortalität der Patienten wesentlich reduziert werden konnte. Ohne Thromboseprophylaxe lag die Häufigkeit von tiefen Venenthrombosen (TVT) zwischen 15 – 40 %, in der orthopädischen Chirurgie sogar über 40 % [91]. Die TVT Rate bei kritisch kranken Patienten liegt auch unter heutiger Thromboseprophylaxe zwischen 10 – 80 %; die große Streubreite ergibt sich aus der Heterogenität des Intensivpatienten entsprechend der Grunderkrankung [18]. Zur perioperativen Thromboseprophylaxe werden

im klinischen Alltag je nach den Vereinbarungen im jeweiligen Krankenhaus und nach den individuellen Erfordernissen des Patienten unterschiedliche Substanzen eingesetzt. Wichtiges diagnostisches Werkzeug zur Erfassung des individuellen Thromboserisikos ist die Erhebung der standardisierten Thromboseanamnese im Rahmen der Gerinnungsanamnese. Differenzialindikationen für die möglichen Medikamente und Verfahren zur Thromboseprophylaxe können internationalen Leitlinien entnommen werden [25]. Hierbei werden Risikofaktoren für TVT berücksichtigt: Zum Einen spielt die Prädisposition des Patienten zur Thrombose durch hereditäre Thrombophilie (wie Faktor V-Mutation, Prothrombin-Mutation, Protein C, S-Mangel, AT-Mangel), positive Eigen- und Familienanamnese und exogene Faktoren (wie Alter > 60 (75) Jahre, Immobilisation, Nikotinabusus, erworbene Gerinnungsstörung, Adipositas, Varicositas) eine bedeutende Rolle. Zum Anderen wird das Thromboserisiko auch von krankheitsbezogenen Faktoren bei Rückenmarksverletzung, Schlaganfall, akuter Myocardinfarkt, akutes Herzversagen, akutes Lungenversagen, Malignom, Chemotherapie und Hormontherapie beeinflusst. Des Weiteren kommen in der Klinik auch noch interventionsbezogene Faktoren bei Beeinflussung der Trias „Gefäßverletzung – Hypozirkulation (Stase) – Hyperkoagulabilität“ zum Tragen, sei es durch chirurgische Eingriffe, die Durchführung eines extrakorporalen Kreislaufes, das Einführen eines zentralvenösen Katheters, Volumenrestriktion, Hyper-Normothermie, die Anästhesieart oder durch Nebenwirkungen von anästhesie-relevanten Medikamenten auf die Blutgerinnung (Analgesiedierung, Relaxierung, kolloidaler Volumenersatz) [20, 52, 53, 55].

Es ist zu beobachten, dass die Möglichkeiten der medikamentösen Antikoagulation zusehends vielfältiger werden. *Heparine*, *Heparinoide* und das *synthetische Pentasaccharid* Fondaparinux hemmen die Gerinnung indirekt über die Vermittlung von AT am Thrombin und/oder am Faktor X, wobei das Verhältnis zwischen Faktor X- und Thrombinhemmung spezifisch für das jeweilige Antikoagulans ist. Zu den direkten Thrombininhibitoren (DTI) zählen Hirudine und Argatroban. Im perioperativen Bereich ist die Thromboseprophylaxe die Domäne der Heparine und von Fondaparinux. DTIs haben ihre Indikation bei Patienten mit (Verdacht auf) heparin-induzierte Thrombozytopenie [30].

Zur *Thrombosedherapie*, sowie zur *Primär- und Sekundärprophylaxe* bei thromboembolischen Ereignissen werden sowohl antikoagulatorische Medikamente, als auch Thrombozytenfunktionshemmer eingesetzt [16, 46]. Pharmakologie, Wirkmechanismen und potentielle Nebenwirkungen der antikoagulatorischen und antithrombozytären Substanzen müssen im anästhesiologischen Management dieser Patienten berücksichtigt werden [28]. *Kumarine* hemmen die hepatale γ -Carboxylierung von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Thrombin, Faktoren VII, IX, X; Protein C). Die Aktivierbarkeit von Thrombozyten wird durch folgende Substanzen gehemmt (Abb. 2): Cyclooxygenase (COX) I-Hemmer greifen an der Thromboxangeneration der Thrombozyten an. Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptor Antagonisten (Thienopyridine) wie Clopidogrel blockieren irreversibel eine Untergruppe des membranständigen ADP-Rezeptors an Thrombozyten. Prostaglandine wie Prostaglandin E1, I2 (Prostacyclin) hemmen die Aktivierbarkeit durch

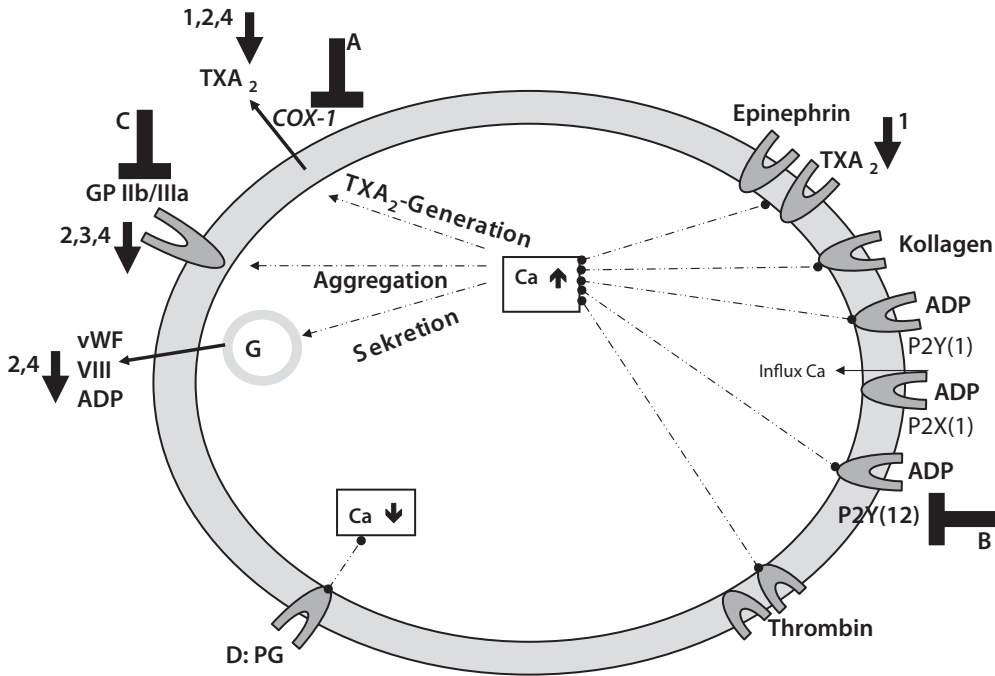


Abb. 2: Veränderung der Thrombozytenfunktion unter Thrombozytenfunktionshemmern
 Agonisten (Thrombin, Kollagen, Adenosindiphosphat (ADP), Epinephrin) führen bei Bindung an entsprechende membranständige Rezeptoren über unterschiedliche Wege der intrazellulären Signaltransduktion zum Anstieg von Calcium (Ca). Dadurch kommt es zur Thrombozytenaktivierung mit Thromboxangeneration (TXA₂) aus Phospholipiden mittels Cyclooxygenase 1 (COX-1), zur Aggregation durch Aktivierung der Fibrinogenrezeptoren (GP IIb/IIIa), sowie zur Sekretion mit Freisetzung von z.B. von Willebrand Faktor (vWF), Gerinnungsfaktor VIII und Adenosindiphosphat (ADP) aus den Granula (G)

Ansatzpunkte (A-D) und messbare Hemmeffekte (1-4) der gängigen Thrombozytenfunktionshemmer sind dargestellt (A,1 = COX-1 Hemmer; B,2 = ADP-Rezeptor Antagonisten; C,3 = GP IIb/IIIa Inhibitoren; D,4 = Prostaglandine, PG). ADP-Rezeptor Antagonisten blockieren nur den P2Y(12), aber nicht die Rezeptoren P2Y1, P2X1. Prostaglandine hemmen die globale Thrombozytenaktivierung über die Senkung des intrazellulären Calciums

Zum Nachweis einer medikamentösen Thrombozytenfunktionshemmung sind Agonisten mit überlappendem Signaltransduktionsweg zu wählen (A: z.B. Epinephrin, Kollagen, Arachidonsäure als Substrat der COX-1; B: ADP (ev. mit PG); C und D: sämtliche Agonisten möglich)

Beeinflussung der intrazellulären Signaltransduktion über cAMP und Calcium. Die Aggregationsfähigkeit von Thrombozyten wird von Glycoprotein (GP) IIb/IIIa-Inhibitoren durch Besetzung der Fibrinogenrezeptoren gehemmt.

Beim *Intensivpatienten mit Sepsis-assoziiertes Koagulopathie* wird die delicate Balance zwischen Gerinnungsaktivierung und -hemmung im Rahmen der Grundkrankheit gestört. Auf der pathophysiologischen Basis der endothelialen Dysfunktion können Blutungen durch den Verbrauch des Gerinnungspotenzials neben mikrovasku-

lären Thrombosen über Hypoperfusion/Ischämie zu akuter Organdysfunktion und zum Tod führen. Obwohl in dieser vital bedrohenden Situation das Legen von Regionalanästhesien selten indiziert wird, stellen das Anlegen von zentralvenösen Kathetern oder Drainagen, eine diagnostische Lumbalpunktion und die Umintubation Beispiele dar, in welchen interventionsbedingte Blutungen auftreten können. Die schwere Sepsis mit Multiorganversagen mit und ohne manifeste Gerinnungsstörung stellt eine Indikation zur anti-inflammatorischen und gerinnungsmodulierenden Therapie mit *aktiviertem Protein C* dar [11]. Die Gabe von *Protein C-Konzentrat* wird bei Purpura fulminans empfohlen. Die hochdosierte *Therapie mit AT* ohne Kombination mit Heparin könnte ebenso einen günstigen Effekt auf die Mortalitätssenkung bei diesen kritisch kranken Patienten haben, die Evidenz ist bislang unzureichend [38]. Zur Verlängerung der Filterlaufzeiten bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren wird die therapeutische Anhebung der AT-Spiegel in den Normbereich empfohlen.

Die Gabe von *Fibrinolytika* (Lysetherapie) hat bei nachgewiesenen Gefäßverschlüssen und Fehlen von Kontraindikationen eine Therapieindikation.

3 Präanästhesiologische Vorbereitung

Gerade diese Patienten mit koronarer Herzkrankheit, nach zerebralem Insult oder peripheren Gefäßerkrankungen profitieren bei kardiochirurgischen Eingriffen, desobliterierenden Gefäßoperationen oder Amputationen von einem regionalanästhesiologischen Verfahren [83, 84].

Merke: Eine genaue Blutungs- und Medikamentenanamnese ist im Rahmen des Präanästhesiegespräches unumgänglich um das geeignete anästhesiologische Management ableiten zu können.

Eine Empfehlung von geeigneten, standardisierten Ja/Nein-Fragen mit eigen- und familienanamnestischen Fragen und einer umfassenden Medikamentenanamnese von verordneten, aber auch frei verkäuflichen, pflanzlichen und homöopathischen Substanzen [21] wurde von der Arbeitsgruppe perioperative Gerinnung (AGPG) der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (ÖGARI) ausgearbeitet (Abb. 3). Es sei darauf hingewiesen, dass auch diätetische Faktoren (z.B. roher Knoblauch, Zwiebel, Ingwer; Broccoli) einen Einfluss auf die Blutgerinnung (unter Gerinnungshemmung) haben, dessen Ausmaß und klinische Relevanz aber derzeit noch nicht eindeutig bewiesen ist [8, 24, 87]. Die Blutungsanamnese muss vor jeder invasiven Maßnahmen überprüft werden, da z.B. bei einem Patienten mit blander Blutungsanamnese im Erstgespräch im Laufe des Spitalsaufenthaltes eine bislang okkulte oder akquirierte Gerinnungsstörung klinisch manifeste Blutungssymptome verursachen kann.

Eine auffällige (positive) Blutungs- oder Medikamentenanamnese muss diagnostische Konsequenzen (Abklärung einer Gerinnungsstörung mittels Laboranalytik) und therapeutische Konsequenzen haben (z.B. in Form von Reversierung). Weitere präoperativ zu erfassende Parameter sind die klinische Untersuchung (Petechien, Hämatome) und die allgemeine Anamnese

Bitte Zutreffendes ankreuzen, unterstreichen, bzw. ergänzen:		<input type="checkbox"/> N Nein	<input type="checkbox"/> J Ja	<u>Zusatzfragen u. Notizen des Arztes:</u>	wenn JA
0	Ist bei Ihnen jemals eine Blutgerinnungsstörung oder Thrombose festgestellt worden?	<input type="checkbox"/> N Nein	<input type="checkbox"/> J Ja	▷ Diagnose erfragen	2
Beobachten Sie folgende Blutungsarten - auch ohne erkennbaren Grund?					
1a	Nasenbluten (ohne andere Ursachen wie Schnupfen, trockene Luft, starkes Nasenputzen etc.)	<input type="checkbox"/> N Nein	<input type="checkbox"/> J Ja	▷ immer schon ▷ nur saisonal ▷ HNO-Befund vorhanden ▷ bei Medikamenteneinnahme ▷ arterielle Hypertonie	2 3 1 4
1b	blaue Flecken oder punktförmige Blutungen (auch am Körperstamm, auch ohne sich anzustoßen)	<input type="checkbox"/> N Nein	<input type="checkbox"/> J Ja	▷ unfallträchtige Tätigkeiten ▷ immer schon ▷ bei Medikamenteneinnahme	0 2 1
1c	Gelenksblutungen, Blutungen in Weichteile oder Muskel	<input type="checkbox"/> N Nein	<input type="checkbox"/> J Ja		2
2	Beobachten Sie bei Schnittwunden und/oder Schürfwunden ein längeres Nachbluten?	<input type="checkbox"/> N Nein	<input type="checkbox"/> J Ja	▷ über 5 Minuten ▷ typische Verletzung, Nassrasur ▷ bei Medikamenteneinnahme	2 2 1
3	Gab es in Ihrer Vorgeschichte längeres / verstärktes Nachbluten beim Zahnziehen?	<input type="checkbox"/> N Nein	<input type="checkbox"/> J Ja	▷ über 5 Minuten ▷ war Nachbehandlung nötig ▷ bei Medikamenteneinnahme	2 2 1
4	Gab es in Ihrer Vorgeschichte eine verstärkte Blutung während oder nach Operationen?	<input type="checkbox"/> N Nein	<input type="checkbox"/> J Ja	▷ welche Operation ▷ war die Blutung tatsächlich über der Norm	5 5 2
5	Heilen Ihre Wunden schlecht ab?	<input type="checkbox"/> N Nein	<input type="checkbox"/> J Ja	▷ lange nässend, klaffend ▷ Vereitern ▷ Kelloidbildung	2 2 2
6	Gab / gibt es in Ihrer Familie (Blutsverwandtschaft) Fälle von Blutungsneigung?	<input type="checkbox"/> N Nein	<input type="checkbox"/> J Ja	▷ Verwandtschaftsgrad ▷ Diagnose bekannt	2
7a	Nehmen oder nahmen Sie in letzter Zeit Medikamente zur Blutverdünnung ein? (z.B. Sintrom®, Marcoumar®, Plavix®, Tiklide®, Thrombo-ASS®, Herz-ASS®, Colfarit® etc.)	<input type="checkbox"/> N Nein	<input type="checkbox"/> J Ja	▷ Blutungsneigung seit Medikamenteneinnahme	2 4 6
7b	Nehmen Sie Schmerz- oder Rheumamittel ein, auch frei-verkäufliche (nicht vom Arzt verordnete)? (z.B. Aspirin®, Thomapyrin®, Voltaren®, Proxen®, Seractil®, Xefo® etc.)	<input type="checkbox"/> N Nein	<input type="checkbox"/> J Ja		
8	<u>Zusatzfrage an Patientinnen:</u> Sind Ihre Monatsblutungen verlängert (> 7 Tage) und/oder verstärkt (häufiger Binden/Tamponwechsel)?	<input type="checkbox"/> N Nein	<input type="checkbox"/> J Ja	▷ seit Menarche	2
Konsequenzen: (0) keine; (1) Medikamentenanamnese; (2) Konsultation: Gerinnungsteam; (3) Konsultation: Facharzt für HNO; (4) Konsultation: Internist; (5) Befundaushubung; (6) Konsultation: Internist/Chirurg und ev. Karez und Bridging					
Datum: _____ Unterschrift des/der Untersucher/in _____					

6 Anästhesieverfahren

Abb. 3: Standardisierte Blutungsanamnese (Österreichischer Fragebogen für erwachsene Patienten)