

# 5 Besondere Aspekte der Blutgerinnung

- 5.1 Gerinnungsanalyse ▶ 80
- 5.2 Gerinnungsaktive Substanzen ▶ 81
- 5.3 Gerinnungssubstitution ▶ 83
- 5.4 Perioperative Blutstillung ▶ 84
- 5.5 Heparininduzierte Thrombozytopenie ▶ 85

## 5.1 Gerinnungsanalyse

Die **Standardgerinnungsanalyse** (aus Citratblut bzw. -plasma) umfaßt folgende globale Parameter:

- aPTT („aktivierte“ partielle Thromboplastinzeit),
- Thromboplastinzeit nach Quick,
- TZ (Thrombinzeit),
- Thrombozytenzahl

sowie mancherorts das

- Fibrinogen.

In **Blutungssituationen** ist die Bestimmung weiterer Parameter von Bedeutung:

- AT III (Antithrombin III)
- RZ (Reptilasezeit: heparinunabhängige TZ)
- D-Dimere (fibrinspezifische D-Spaltprodukte)

### ■ Diagnostischer Stellenwert

**Antithrombin III** ist der wichtigste natürliche Gerinnungsinhibitor. Die AT-III-Wirkungen laufen spontan nur langsam ab, werden aber durch Heparin erheblich beschleunigt („Heparin-AT-III-Komplex“). Die **Reptilase** ist ein thrombinähnliches Enzym, das allerdings nicht von Heparin beeinflusst wird. Deshalb können mit der parallelen Bestimmung von RZ und TZ Heparineffekte von Hyperfibrinogenolyse unterschieden werden. Bei den **D-Dimeren** handelt es sich um plasmininduzierte Fibrinospaltprodukte (i. Ggs. zu Fibrinogenspaltprodukten), die eine Fibrinolyse von einer Fibrinogenolyse differenzieren lassen. Der Nachweis erhöhter Plasmakonzentrationen von D-Dimeren bedeutet nämlich, daß neben der Plasmin- auch eine Thrombinbildung stattgefunden hat („sekundäre Hyperfibrinolyse“).

Mit den **globalen Tests** werden grob alle Faktoren außer Faktor XIII erfaßt (Tab. 20). Faktor XIII ist für die stabile Quervernetzung von Fibrin erforderlich und muß ggf. separat bestimmt werden. Für eine

detaillierte Beurteilung der Blutgerinnung können eine Einzelfaktorenanalyse und die Ermittlung der In-vitro-Thrombozytenaggregation oder der In-vitro-Blutungszeit nötig werden. Die in vivo gemessene Blutungszeit (z. B. subaqual nach Marx) ist dagegen relativ ungenau und eignet sich nur zur Orientierung.

### ■ Blutentnahme

Zur Vermeidung einer *artificialen* Aktivierung des Gerinnungs- oder Fibrinolyseystems muß bei der Blutentnahme folgendes beachtet werden:

- möglichst kurze venöse Stauung
- zügige Blutabnahme mit möglichst geringem Sog
- bei peripherer Punktion Benutzen einer dicklumigen Kanüle (Nr. 1)

Wenn Blut über Katheter abgenommen wird, muß unbedingt darauf geachtet werden, daß das Katheterlumen und der Katheteransatz nicht mit Heparin benetzt sind. Außerdem muß bei der Blutentnahme aus Kathetern mindestens die Blutmenge verworfen werden, die dem *3fachen Systemtotraumvolumen* entspricht, d. h. bei Radialskathetern wenigstens 2 ml und beim ZVK bis zu 5 ml. Hierdurch sollen Verdünnungsfehler und bei Kathetern, die mit heparinhaltiger Lösung durchgespült werden (z. B. A. radialis), auch Heparineffekte vermieden werden.

### ■ Natriumcitrat

Für Gerinnungsanalysen wird Blut bzw. Plasma benötigt, das mit Natriumcitrat versetzt ist. Citrat bewirkt durch die Bindung von  $\text{Ca}^{2+}$  eine reversible Antikoagulation. Hierbei muß unbedingt das richtige **Mischungsverhältnis** von 3,8%iger Natriumcitratlösung und Blut in der Probe eingehalten wer-

**Tabelle 20** Normalwerte und Aussagekraft wichtiger Gerinnungstests

	Normalbereich	Erfassung
Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	35–40 sec	endogenes System: Faktor XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I
Thromboplastinzeit nach Quick	70–100%	exogenes System: Faktor VII, X, V, II, I
Thrombinzeit (TZ)	17–22 sec	Faktor I und Fibrinbildung
Reptilasezeit (RZ)	17–22 sec	wie TZ, aber heparinunabhängig
Thrombozytenzahl	150.000–400.000/ $\mu$ l	
Fibrinogen (Faktor I)	200–400 mg/dl	
Antithrombin III	70–100%	
D-Dimere	< 0,5 $\mu$ g/ml	fibrinspezifische D-Spaltprodukte

den. Dieses beträgt zumeist 1:9. In jedem Fall müssen die entsprechenden Blutröhrchen ganz mit Blut gefüllt werden, um falsche Ergebnisse zu vermeiden.

**Verlängerte Gerinnungszeiten** ergeben sich bei:

- Unterfüllung der Probe mit Blut
- Polyglobulie (ab Hkt > 60%)

#### ■ EDTA

Bei Verwendung von EDTA als Antikoagulan können die Thrombozyten gelegentlich falsch niedrig ausgezählt werden, weil EDTA Thrombozyten in vitro aggregieren lässt ( $\rightarrow$  **Pseudothrombozytopenie**). Es handelt sich hierbei also um einen Laborartefakt. Der Fehler kann dadurch aufgedeckt werden, daß die Auszählung unter Verwendung von Citratblut wiederholt wird.

## 5.2 Gerinnungsaktive Substanzen

<b>FFP</b>	Fresh frozen plasma; enthält in <i>physiologischer</i> Konzentration sämtliche Faktoren und Inhibitoren des Gerinnungssystems sowie Plasminogen und die Fibrinolyseinhibitoren (Indikationen und weitere Einzelheiten s. Kap. 4.5.3)
<b>AT III</b>	Antithrombin-III-Konzentrat (z. B. Kybernin <sup>®</sup> , Atenativ <sup>®</sup> ; enthalten beide kein Heparin und sind damit bei HIT II anwendbar [Abschn. 5.4]); AT III ist der wichtigste physiologische Inhibitor der Blutgerinnung und <i>Heparin-Kofaktor</i> , d. h., die Reaktion wird durch Heparin stark beschleunigt (um mehr als das 1000fache). <b>Indikation:</b> Verhinderung oder Unterbrechung einer Verbrauchskoagulopathie
<b>Protein C</b>	Protein-C-Konzentrat (CEPROTIN <sup>®</sup> ); Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsinhibitor <b>Indikation:</b> Operationen bei schwerem kongenitalen Protein-C-Mangel ( $\rightarrow$ Verhinderung von Thromboembolien)
<b>PPSB</b>	Prothrombinkomplex-Konzentrat (z. B. Beriplex <sup>®</sup> ); enthält die Faktoren II, VII, IX und X, ferner Protein C sowie als Stabilisatoren in geringer Menge Heparin und AT III, <b>Indikation:</b> lebens- oder organbedrohliche Blutungen unter Cumarinen oder bei Leberinsuffizienz
<b>F. XIII</b>	Faktor-XIII-Konzentrat (z. B. Fibrogammin <sup>®</sup> ); führt zur Quervernetzung von Fibrin und stabilisiert so das Fibringerinnsel, F. XIII wird durch globale Gerinnungstests inkl. TZ und RZ nicht erfaßt! <b>Indikation:</b> nach Primärtherapie (FFP/AT III) fortbestehende Blutungen bei Verlust- oder Verbrauchskoagulopathie oder Leberinsuffizienz
<b>Fibrinogen</b>	Human-Fibrinogen-Konzentrat (Faktor I, z. B. Haemocomplettan <sup>®</sup> ) <b>Indikation:</b> Blutungen bei Hypofibrinogenämie

<b>F. VIII</b>	Konzentrate in verschiedenen Reinigungsstufen verfügbar; Haemate® (mittelhoch gereinigt) enthält neben Faktor VIII:C <sup>12</sup> (→ Hämophilie A) auch WF:RCo <sup>13</sup> und ist deshalb ein <i>spezifisches</i> Therapeutikum bei schwerem Willebrand/Jürgens-Syndrom.
<b>F. VIIa</b>	Faktor-VIIa-Konzentrat (NovoSeven®); enthält <i>aktivierten</i> F. VII <b>Indikation:</b> zugelassen für lebens- oder organbedrohliche Blutungen bei Hemmkörperhämophilie (Antikörper gegen F. VIII oder F. IX, z. B. als Folge einer Langzeit-substitution dieser Faktoren, Umgehung der F.-VIII- und F.-IX-abhängige Gerinnungsaktivierung durch Gabe von F. VIIa); evtl. auch als „Heilversuch“ bei anderweitig nicht oder kaum beherrschbaren Blutungen (z. B. Massivtransfusion bei Polytrauma)
<b>Nebenwirkungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Virusübertragung (bei Faktoren- und Inhibitorkonzentraten mittlerweile sehr unwahrscheinlich, aber auch bei sachgerechter Durchführung der Inaktivierungsverfahren nicht völlig auszuschließen)</li> <li>▪ unerwünschte Gerinnungsaktivierung mit disseminierter intravasaler Koagulation, z. B. bei Überdosierung oder zu schneller Applikation von Faktorenkonzentraten (heute selten, weil viele Präparate Heparin und AT III enthalten; neben F. VIIa am ehesten noch bei PPSB)</li> <li>▪ vereinzelt allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock</li> </ul>
<b>MERKE</b> Die Thrombogenität von Faktorenkonzentraten ist grundsätzlich größer als die von FFP!	
<b>Heparin</b>	unfraktioniert und aus Schweinemukosa hergestellt (deshalb kein BSE <sup>14</sup> -Übertragungsrisiko); beschleunigt die AT-III-Wirkung (ohne das stöchiometrische Verhältnis der Reaktion [1:1] zu verändern), abgeschwächte Heparinwirkung bei erniedrigten AT-III-Plasmaspiegeln
<b>Protamin</b>	Protaminchlorid; antagonisiert die Heparinwirkung durch Komplexbildung im Verhältnis 1:1 (vollständige Antagonisierung bei unfraktioniertem, nur partielle [ca. 50%] bei niedermolekularem Heparin), hemmt die Fibrinpolymerisation und wirkt dadurch selbst <i>antikoagulatorisch</i> ( <i>cave:</i> Überdosierung!, DD: Protamin verlängert die TZ und RZ, Heparin nur die TZ!); weitere Nebenwirkungen: Anaphylaxie, negative Inotropie; wegen möglicher Kreislaufdepression nur langsame i. v.-Injektion oder Infusion (z. B. verdünnt in 100 ml NaCl 0,9%)
<b>Aprotinin</b>	Trasylol®; hemmt die Plasminwirkung direkt und außerdem die Kontaktaktivierung; Indikation nur bei Blutung und laborchemischen Zeichen der <i>primären</i> Hyperfibrinolyse (verlängerte RZ, erhöhte D-Dimere), zurückhaltender Einsatz bei <i>sekundärer</i> Hyperfibrinolyse; Initialdosis 0,5–1,0 Mio. KIE <sup>15</sup> , anschließend 50.000–100.000 KIE/h; BSE-Übertragung prinzipiell nicht sicher ausschließbar, weil Aprotinin aus Rinderlungen gewonnen wird
<b>Tranexamsäure</b>	Cyklokapron®; hemmt die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin, deshalb langsamerer Wirkungseintritt als Aprotinin; Dosierung: 4 mal 0,5–1,0 g/d i. v.
<b>Desmopressin</b>	Vasopressinanalogen DDAVP (Minitrin®); aktiviert die Faktor-VIII-Untereinheiten; Indikation bei leichteren Formen der Hämophilie A und des Willebrand/Jürgens-Syndroms, <i>unspezifisch</i> auch bei Thrombozytopathien (z. B. ASS-induziert); Kurzinfusion (0,4 µg/kg KG innerhalb von ca. 30 min), dadurch Zunahme der Faktor-VIII-

12 Faktor-VIII-Aktivität (C = „clotting activity“)

13 WF = Willebrand-Faktor; RCo = Ristocetinkofaktor

14 bovine spongiforme Enzephalopathie

15 Kallikrein-Inhibitor-Einheiten

## Calcium

Aktivität auf ca. das Dreifache des Ausgangswerts, Wirkungsmaximum nach 30–120 min, Wirkungsdauer ca. 12 Stunden (entsprechend der Halbwertszeit von F. VIII), Wirkungsabschwächung bei wiederholter Anwendung; Nebenwirkungen: Hypervolämie, Hyponatriämie, leichte Hyperfibrinolyse (durch Freisetzung von t-PA aus dem Endothel)

z. B. Calciumchlorid oder -gluconat; Calciumionen sind zur Aktivierung der Gerinnungsfaktoren notwendig; verminderte Blutgerinnbarkeit jedoch erst, wenn *ionisiertes* Calcium i. S. < 0,3 mmol/l, Calciumsubstitution nach Serumspiegel (z. B. bei Citratüberladung; s. Kap. 4.5.5)

## 5.3 Gerinnungssubstitution

Eine Substitution von Gerinnungsfaktoren oder Thrombozyten ist wegen der damit verbundenen Risiken **nur bei bereits bestehenden oder sicher zu erwartenden Hämostasestörungen** indiziert. Sofern kein Notfall vorliegt, sollte ausschließlich gezielt nach Analyse des Gerinnungsablaufs und möglichst erst nach Ausschaltung der Ursache (z. B. chirurgische Blutstillung) substituiert werden. In einer akut lebensbedrohlichen Situation dagegen darf die Therapie nicht wegen ausstehender Labordaten, die zudem dem aktuellen Stand immer hinterherhinken, verzögert werden (→ „Blind- bzw. *kalkulierte* Substitution“).

### ■ Dosisberechnungen

Der Substitutionsbedarf für **Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren** (z. B. AT III) läßt sich nach Bestimmung deren Aktivität im Plasma auf der Grundlage folgender Regel ermitteln:

1 Einheit (IE) eines Faktors od. Inhibitors pro kg KG erhöht die Aktivität im Plasma um ca. 1%.

Legt man für die Aktivität einen Normalwert von mindestens 70% zugrunde, dann ergibt sich als Faustformel:

Substitutionsbedarf (IE) = (70% – gemessene Aktivität) × kg KG

1 IE eines Faktors oder Inhibitors entspricht derjenigen Aktivität, die auch in 1 ml eines Frischplasma-pools enthalten ist. Das bedeutet, daß idealerweise mit jeder Einheit FFP ca. 200 IE Faktoren und Inhibitoren zugeführt werden. Bei den Konzentraten ist die Aktivität vom Hersteller deklariert.

Zur Berechnung des Bedarfs an **Fibrinogen** kann ebenfalls eine Faustformel herangezogen werden:

Erforderliche Fibrinogendosis (g) = erwünschter Anstieg (g/l) × Plasmavolumen (l)

Hierbei errechnet sich das Plasmavolumen (PV) aus der Beziehung: PV (l) = kg KG × 0,04.

### ■ Kalkulierte Substitution

- Bei massiven Blutungen werden neben Erythrozytenkonzentraten zunächst **FFP und Thrombozytenkonzentrate** zur Aufrechterhaltung der Blutgerinnung transfundiert (Kap. 4.5.5).
- Vor Gabe von Faktorenkonzentraten muß bei unklarer AT-III-Plasmaaktivität unbedingt **Anti-thrombin III** in rechnerisch adäquater Dosierung zugeführt werden. Es dient hier auch der Prävention einer sekundären Hyperfibrinolyse.
- Die Applikation von **PPSB und Fibrinogen** erfordert immer physiologische AT-III-Plasmaspiegel, um eine unmittelbare Aktivierung der zugeführten Faktoren im Sinne einer disseminierten intravasalen Koagulation zu verhindern.
- Bei nicht ausreichendem hämostatischen Effekt der vorgenannten Maßnahmen muß auch an einen **Faktor-XIII-Mangel** gedacht und ggf. auf Verdacht substituiert werden.
- Bei normalisierter plasmatischer Gerinnung und ausreichenden Thrombozytenzahlen muß bei fortbestehender Blutung eine Thrombozytenfunktionsstörung in Betracht gezogen werden (z. B. Stoffwechselstörungen bei Nieren- oder Leberinsuffizienz, Sepsis, Medikamente, extrakorporale Zirkulation, Willebrand/Jürgens-Syndrom). Hier ist unter Umständen ein Therapieversuch mit **Desmopressin** erfolgreich.
- Zur Normalisierung einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität kann **Aprotinin** eingesetzt werden, auch dies allerdings nur unter der Voraus-

setzung normaler AT-III-Plasmaspiegel. Sonst besteht die Gefahr, eine intravasalen Thrombenbildung auszulösen oder zu verstärken.

- Bei Erfolglosigkeit der genannten Maßnahmen oder möglicherweise auch in von vornherein aussichtslos erscheinenden Situationen mag ein Therapieversuch mit **Faktor VIIa** gerechtfertigt sein.

**Hinweis:** Bleibt der kalkulierte Plasmaspiegelanstieg aus, so muß an einen erhöhten Faktorenumsatz durch anhaltenden Verlust oder Verbrauch gedacht werden.

#### MERKE

**Antithrombin III** führt auch bei extrem überhöhten Plasmaspiegeln nicht zu einer Verlängerung der Gerinnungszeiten. Blutungen sind deshalb bei Überdosierungen nicht zu befürchten, es sei denn, daß in dieser Situation zusätzlich **Heparin** zugeführt wird. Dies gilt es bei deutlich supranormalen AT-III-Plasmaspiegeln unbedingt zu vermeiden!

Die Applikation von gerinnungsaktiven Substanzen unterliegt dem Transfusionsgesetz: Hieraus leitet sich die Pflicht zur **Dokumentation** folgender Daten ab:

- Patientenidentität
- Präparatename mit Herstellerangabe
- Chargennummer
- Menge und Stärke des Präparats
- Datum und Uhrzeit der Anwendung

## 5.4 Perioperative Blutstillung

Für eine ausreichende perioperative Blutstillung werden folgende **Voraussetzungen** als notwendig angesehen:

- PTT und TZ normal, Fibrinogen > 100 mg/dl, Quick > 50%
- Thrombozyten:
  - ≥ 50.000/µl bis wenigstens zum 4. postoperativen Tag (*cave*: gleichzeitige Thrombozytopenie!)
  - ≥ 90.000/µl bei und besonders nach intrakraniellen Eingriffen sowie bei schwerem SHT
- Einzelfaktorenaktivität > 50% bei großen Operationen bis zum Abschluß der Wundheilung (empirische Empfehlung, da prospektive Untersuchungen fehlen)

Bei Patienten mit **Gerinnungsdefekten** (z. B. Hämophilie) müssen im Einzelfall in enger Absprache mit dem Gerinnungsphysiologen exakte perioperative Substitutionspläne aufgestellt werden.

Ein differenziertes Vorgehen ist bei Patienten erforderlich, die unter einer Dauertherapie mit **oralen Antikoagulantien** vom Cumarin-Typ (überwiegend *Phenprocoumon* [Marcumar®]) stehen. Wird bei ihnen ein operativer Eingriff notwendig, so empfiehlt sich nach Prüfung der Indikation folgende Verfahrensweise:

- Wenn genügend Zeit bleibt, wird das Cumarin abgesetzt, und man wartet die **Spontanerholung** des Quick-Werts auf über 50% unter gleichzeitiger Low-dose-Heparinisierung ab (ca. 1 Woche bei *Phenprocoumon*).

- Eine Halbierung dieser Zeitspanne kann durch wiederholte Gabe von **Vitamin K<sub>1</sub>** (Konaktion®) erreicht werden: 2mal 10–20 mg/d p.o. (Wirkungseintritt frühestens nach 6–10 h). Bei entsprechender Dringlichkeit kann Konaktion® i.v. zugeführt werden: max. 20 mg pro Einzeldosis (Wirkungseintritt nach ca. 3 h).
- Eine gleichzeitige Gabe von **PPSB** (initial 1.000–3.000 IE, weitere Korrekturen ca. 6–8 stdl. nach Gerinnungsstatus) ist dem absoluten Notfall vorbehalten (z. B. Soforteingriff bei intrakranieller Blutung), weil die hierdurch ausgelöste abrupte Korrektur der Gerinnungsverhältnisse mit deutlich erhöhter Thromboemboliegefahr einhergeht.

**Heparin** hemmt die *thrombininduzierte* Thrombozytenaggregation und wird bei Thrombozytopenie (Verminderung des Heparinantagonisten Plättchenfaktor 4) geringer inaktiviert. Deshalb muß die Heparindosis, insbesondere in der postoperativen Phase, der Thrombozytenzahl angepaßt werden. Bei sonst intakter Thrombozytenfunktion kann nach folgendem Schema vorgegangen werden:

- Thrombozyten < 100.000/µl → 1/2 der Heparindosis
- Thrombozyten < 50.000/µl → 0–1/4 der Heparindosis (am besten kein Heparin und nur AT-III-Plasmapiegel im Normalbereich halten)

Zum perioperativen Umgang mit Thrombozytenaggregationshemmern s. Kap. 1.8.

## 5.5 Heparininduzierte Thrombozytopenie

Es werden 2 Formen der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) unterschieden:

- Typ I** milder Verlauf (Thrombozyten i. d. R. nicht unter 100.000/ $\mu$ l), Auftreten zu Beginn einer Heparintherapie bei ca. 20% der Patienten, spontane Normalisierung der Thrombozytenwerte trotz weiterer Heparinabgabe; Ursache unklar
- Typ II** schwerer Verlauf (Abfall der Thrombozyten i. d. R. um mehr als 50%, z.T. auf unter 50.000/ $\mu$ l, aber nur sehr selten unter 20.000/ $\mu$ l), Thrombozytensturz meist zwischen dem 5. und 21. Tag nach Therapiebeginn (bei Reexposition schon nach 1–2 Tagen), Auftreten bei ca. 2–3% der mit unfractioniertem Heparin (UFH) behandelten Patienten (bei niedermolekularen Heparinen [NMH] wohl deutlich seltener, ohne daß genaue Zahlen vorliegen), Erholung nur nach Absetzen von Heparin; Immunmechanismus

Beim **Typ II** finden sich Antigen-Antikörper-Komplexe auf den Thrombozyten. Die Thrombozyten werden in der Folge aktiviert, so daß sie vermehrt aggregieren. Da die Antikörper auch gegen Endothelzellen gerichtet sind, kommt es zusätzlich zu einer Endothelschädigung, und es können sich thrombotische Gefäßverschlüsse entwickeln. Man geht davon aus, daß ungefähr 0,5% der mit UFH behandelten Patienten *venöse oder arterielle Thrombosen* erleiden. Das Letalitätsrisiko wird mit etwa 30% angegeben (Lungenembolien, Verschlüsse der distalen Aorta, Nebennierenrindennekrose). Blutungen als Folge der Thrombozytopenie sind dagegen weitaus seltener, was daran liegen dürfte, daß die Thrombozytopenie das Ergebnis einer gesteigerten prokoagulatorischen Aktivität ist.

### ■ Diagnose von HIT II

1. Thrombozytenzählung
  - vor Beginn einer Heparinbehandlung (Referenzwert)
  - bei Erstanwendung von Heparin 2tägige Verlaufskontrollen zwischen dem 5. und 21. Tag nach Behandlungsbeginn, danach 1–2mal pro Woche

- bei erneuter Anwendung von Heparin 2tägige Verlaufskontrollen ab dem 1. Tag (präformierte Antikörper)
2. Ausschluß anderer Ursachen bei Feststellen eines Thrombozytensturzes: Pseudothrombozytopenie (Meßartefakt bei Verwendung von EDTA-Blut → statt dessen Citratblut benutzen), Verdünnungseffekt, posttransfusionelle Purpura, Immuthrombozytopenie durch andere Medikamente, Verbrauchskoagulopathie, Sepsis, Knochenmarkaplasie, hämolytisch-urämisches Syndrom oder M. Moschcowitz
  3. Bestimmung heparinspezifischer Antikörper bei Abfall der Thrombozyten um  $\geq 50\%$  oder bei Hinweisen auf Thromboembolien oder Bypassverschlüsse oder beim Auftreten von Hautnekrosen

### ■ Therapeutisches Vorgehen bei HIT II

1. schon bei Verdacht sofortiges **Absetzen von Heparin** (*cave*: Heparin in Spüllösungen, heparinbeschichtete Katheter, heparinhaltige Präparate von Gerinnungsfaktoren [PPSB] oder Inhibitoren [z. T. AT III] o. ä.!), Diagnosesicherung durch Antikörpernachweis
2. Umstellung der Antikoagulation auf ein **Heparinoid oder Hirudin** (langfristig → orales Antikoagulans)
3. bei lebensbedrohlicher Blutung oder bei Organgefährdung hochdosierte Gabe von **IgG-Antikörpern** (1 g/kg KG p. inf.), hierdurch kompetitive Blockade der thrombozytären Fc-Bindungsstellen und so Verhinderung der Aktivierung weiterer Thrombozyten
4. nur im äußersten Notfall **Thrombozytensubstitution** (HIT-Antikörper können sich ebenfalls gegen die transfundierten Thrombozyten richten, so daß dann das Geschehen verschlimmert wird!)

### MERKE

1. Bei jeder unter Heparin neu auftretenden thromboembolischen Komplikation muß an eine HIT II gedacht werden.
2. Patienten nach einer HIT II dürfen nie wieder Heparin (UFH und NMH) erhalten!

# 6 Anästhesieassoziierte Pharmakologie

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>6.1 Kardiovaskulotrope Pharmakotherapie ▶ 86</li> <li>6.1.1 Atropin und Orciprenalin ▶ 86</li> <li>6.1.2 Einfache Vasopressoren ▶ 86</li> <li>6.1.3 Katecholamine ▶ 87</li> <li>6.1.4 <math>\beta</math>-Rezeptoren-Blocker ▶ 89</li> <li>6.1.5 Clonidin ▶ 90</li> <li>6.1.6 Vasodilatoren ▶ 91</li> <li>6.1.7 Phosphodiesterase-III-Hemmer ▶ 93</li> <li>6.1.8 Schleifendiuretika ▶ 94</li> <li>6.1.9 Antiarrhythmika ▶ 94</li> <li>6.1.10 Hinweise für die Praxis ▶ 94</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>6.2 Pufferung einer metabolischen Azidose ▶ 95</li> <li>6.2.1 Natriumhydrogencarbonat ▶ 95</li> <li>6.2.2 Tris-Puffer ▶ 96</li> <li>6.2.3 Hinweise für die Praxis ▶ 96</li> <li>6.3 Emesisprophylaxe und -therapie ▶ 97</li> <li>6.4 Perioperative Antibiotikaprophylaxe ▶ 98</li> <li>6.4.1 Durchführung ▶ 98</li> <li>6.4.2 Endokarditisprophylaxe ▶ 99</li> <li>6.5 Perioperative Glukokortikoidsubstitution ▶ 100</li> <li>6.6 Kontrollierte Hypotension ▶ 100</li> </ul> |
|--|--|

## 6.1 Kardiovaskulotrope Pharmakotherapie

### 6.1.1 Atropin und Orciprenalin

Atropin und Orciprenalin (Alupent®) werden zur symptomatischen Therapie akuter *bradykarder* Rhythmusstörungen eingesetzt:

- Atropin: 0,005–0,01 mg/kg Kg i.v. (s.auch Kap. 1.7.2)
- Orciprenalin: fraktioniert 1–2 ml einer 1: 10 verdünnten Lösung i.v. bei Erwachsenen (1 Amp. [1 ml] Alupent® enthält 0,5 mg Orciprenalin)

Die i.v.-Gabe des Parasympatholytikums Atropin kann initial die Bradykardie durch Stimulierung der muskarinergen Rezeptoren verstärken. Das  $\beta$ -Sympathomimetikum Orciprenalin stimuliert vor allem  $\beta_1$ -Rezeptoren und wird dann verwendet, wenn die Blockade von Muskarinrezeptoren durch Atropin keinen ausreichenden Erfolg zeigt oder von vornherein keine Wirksamkeit zu erwarten ist (z. B. kardiale Denervation nach Herztransplantation, AV-Block III. °). Bei ungenügender Pharmakawirkung ist eine Schrittmacherstimulation erforderlich (über thorakale Elektroden oder transvenöse Ventrikelsonde).

Bradykardien oder Bradyarrhythmien lassen sich durch Atropin nur beheben, wenn sie auf *Vorhofebene* entstanden sind, nicht dagegen, wenn sie ventrikulären Ursprungs sind. Deshalb gelingt es bei einem *AV-Block III.*° auch nur dann, die Kammerfrequenz mit Atropin direkt (!) zu erhöhen, wenn das Ersatzzentrum im unteren Teil des AV-Knotens oder im His-Bündel liegt (was seltener der Fall ist). Orci-

prenalin dagegen stimuliert auch tiefer liegende Ersatzzentren. Es kann damit die Kammerfrequenz direkt anheben, allerdings auch ventrikuläre Extrasystolen und Tachyarrhythmien bis hin zum Kammerflimmern auslösen. Unter höheren Dosen von Orciprenalin und bei längerer Anwendung können sich außerdem eine Natrium- und Wasserretention sowie eine Hypokaliämie entwickeln. Sie sind typische Nebenwirkungen der  $\beta_1$ - und wohl auch der  $\beta_2$ -Stimulation und entstehen als Folge einer hierdurch ausgelösten Aktivierung des Renin-Angiotensin-Alldosteron-Systems.

### 6.1.2 Einfache Vasopressoren

Bei den sog. einfachen Vasopressoren handelt es sich um Substanzen, die den arteriellen Blutdruck ausschließlich oder überwiegend durch eine *Steigerung des peripheren Gefäßwiderstands* erhöhen. In diese Gruppe gehören indirekt und direkt wirkende Sympathomimetika (z. B. Ephedrin, Akrinor®).

*Indirekte Sympathomimetika* führen zu einem Anstieg der Konzentration von Noradrenalin (NA) im synaptischen Spalt. Dem können folgenden Wirkungsmechanismen zugrunde liegen:

- vermehrte NA-Freisetzung aus präsynaptischen Speichern,
- Hemmung der neuronalen und extraneuronalen NA-Wiederaufnahme und
- Hemmung des enzymatischen NA-Abbaus.