

Diagnostik der Hyperfibrinolyse im perioperativen Bereich



Dr. Thomas Lang

Intra- und perioperative Blutungskomplikationen im Rahmen von chirurgischen Eingriffen sind nach wie vor – trotz moderner Fortschritte in der Medizin – eine Herausforderung für den/die behandelnden Mediziner. Unabhängig von der Komplexität der Gerinnungsphysiologie im Detail führt letztlich das Gerinnsel – oder der Clot – zu einem mechanischen Verschluss des eröffneten Gefäßes und damit zu einem Blutungsstopp. Für einen an- bzw. nachhaltigen Verschluss des Gefäßes ist daher neben einer ausreichenden Festigkeit des Clots auch die Clotstabilität über einen ausreichend langen Zeitraum unabdingbar. Oder anders formuliert: eine vorzeitige Lyse des Clots bzw. der Clotinstabilität führt daher zwangsläufig zu entsprechenden Blutungskomplikationen. Der pathophysiologische Prozess der vorzeitigen Clotlyse wird im klinischen Alltag auch als Hyperfibrinolyse bezeichnet.

Da eine Hyperfibrinolyse leicht und vergleichsweise kostengünstig durch die Gabe eines Antifibrinolytikums therapiert werden kann, hat die sichere Dia-

gnostik einen entscheidenden Stellenwert. Unglücklicherweise versagen hier die klassischen Gerinnungsteste wie Quick, APTT oder Fibrinogen, sodass im klinischen Alltag (ohne dass es hierfür allerdings eindeutige Empfehlungen in der Literatur gibt) oft die Bestimmung der D-Dimer zur Diagnostik herangezogen wird.

Neben dem Clotlyse-Test, welcher allerdings sehr zeitaufwändig und kaum in der Routine zur Verfügung steht, gilt die Thrombelastografie/-metrie als „Gold-Standard“ in der Diagnostik der Hyperfibrinolyse.

Thrombelastometrie

Das Prinzip der Thrombelastometrie (Rotationsthrombelastometrie, ROTEM®) besteht darin, dass in einer Küvette mit Citratblut ein Gerinnungsaktivator zugegeben wird. Anschließend taucht in die Küvette ein Stempel ein, welcher – von einer Feder angetrieben – alternierend um die Längsachse (ca. fünf

Grad) bewegt wird. Bilden sich nun zwischen Stempel und Wand der Küvette Fibrinfäden aus, so wird die Bewegung des Stempels entsprechend der Festigkeit des Gerinnsels gehemmt. Diese Bewegungshemmung wird über die Zeit als „thrombelastometrische Kurve“ aufgezeichnet (Abb. 1). Dadurch kann über die maximale Amplitude nicht nur die Gerinnselfestigkeit (Maximum Clot Firmness, MCF) sondern auch die Clotstabilität abgeschätzt werden. Unter physiologischen Bedingungen bleibt die Gerinnselfestigkeit – also die maximale Amplitude über die Messzeit (in der Regel erfolgt die Messung über eine bis anderthalb Stunden) stabil (Abb. 2a).

Bei einer Hyperfibrinolyse kommt es hingegen während der Messung zu einer Auflösung des Clots, welcher sich als „Blickdiagnostik“ leicht im Thrombelastogramm diagnostizieren lässt (Abb. 2b). Zusätzlich wird die Hyperfibrinolyse auch über den Lyse-Index (LI) angegeben. Dies ist der prozentuale Anteil der Amplitude – 60 Minuten gemessen nach Beginn der Gerinnselfestigkeit – bezogen auf die maximale Amplitude bzw. die MCF (Abb. 3). Beträgt die MCF beispielsweise 50 mm und die Amplitude 60 Minuten nach Beginn der Gerinnselfestigkeit nur mehr 25 mm, so würde dies einem LI von 50% entsprechen. Grundsätzlich wird ein LI < 85% als Hyperfibrinolyse definiert.

Methodik und Material

Ziel der Untersuchung war es den tatsächlichen Vorhersagewert des D-Di-

Abbildung 1

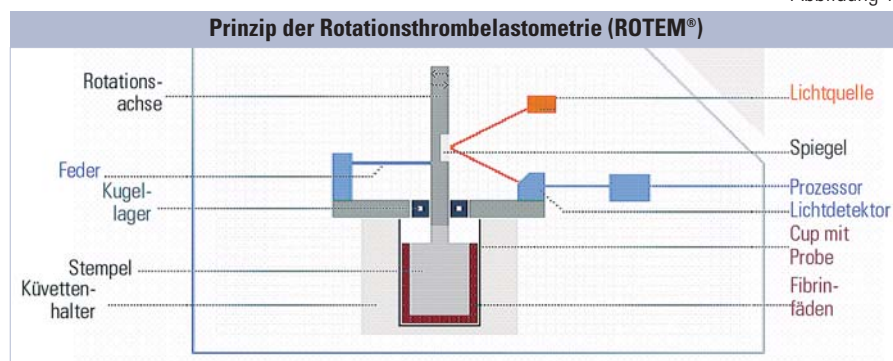
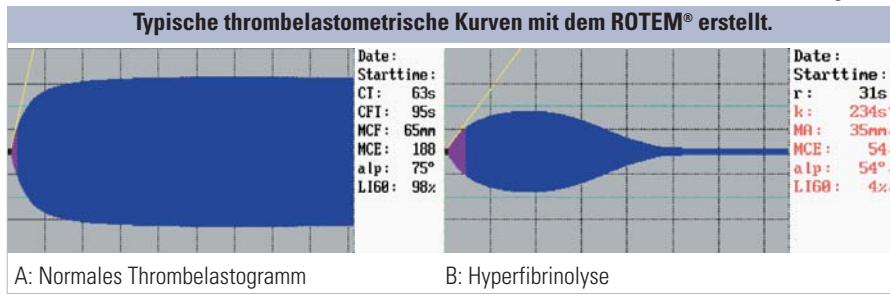


Abbildung 2a, b



Bedeutung der Hyperfibrinolyse im klinischen Alltag

Die Ursache hierfür ist in der Regel eine überschießende Aktivierung des fibrinolytischen Systems, welches über Plasmin zu einer vorzeitigen Auflösung des Clots führt. Bei einer ausgeprägten Hyperfibrinolyse kann es zudem zusätzlich zu einer Hyperfibrinogenolyse kommen, das bedeutet, dass neben dem Clot auch das Fibrinogen durch die Fibrinolyse zerstört wird, und mit einer entsprechenden Verminderung des Fibrinogenspiegels zu rechnen ist. In diesen Zusammenhang ist es daher sinnvoll, sich noch einmal kurz die Grundzüge der Gerinnungsphysiologie bzw. -pathologie als Rationale für ein entsprechendes therapeutisches Vorgehen zu vergegenwärtigen. Wie eingang schon erwähnt führen letztlich die Ausbildung und vor allem die Stabilität des Gerinnsels zu einem nachhaltigen Verschluss der eröffneten Gefäße und damit zu einem Stopp der Blutung. Bezüglich der Clotbildung kann man nun grob verschiedene Phasen unterscheiden. Vereinfacht formuliert läuft zunächst die Phase der „Thrombingeneration“ ab. Diese wird im Wesentlichen durch ein „Netzwerk“ von Gerinnungsfaktoren beeinflusst – der sogenannten „Gerinnungskaskade“, der genaue pathophysiologische Ablauf sei hier nicht von entscheidender diagnostischer und therapeutischer Bedeutung. Letztlich kommt es durch das Zusammenspiel der Gerinnungsfaktoren zu einem „Thrombinburst“. Dieser Thrombinburst ist entscheidend für die eigentliche

mers bezüglich der Hyperfibrinolyse im perioperativen Bereich zu bestimmen. Hierfür wurden 3.099 Routineproben eines unselektierten chirurgischen Patientenkollektivs des Univ.-Klinikum Graz (2001 bis 2005) ausgewertet, bei denen gleichzeitig eine Bestimmung der D-Dimer-Werte als auch eine Messung auf dem ROTEM® durchgeführt wurden. Als Testansatz auf dem ROTEM® wurde der EXTEM als Standardansatz gewählt, bei dem die Aktivierung mittels extrinsischen Aktivator erfolgt. Der EXTEM-Ansatz ist als heparinunempfindlich anzusehen. Ein LI < 85% wurde hierbei als eine im ROTEM® nachgewiesene Hyperfibrinolyse gewertet. Die Bestimmung der D-Dimere erfolgte nach dem Behring Coagulation System (BCS) als turbidometrischer Test. Der Cut-off-Wert des D-Dimers wird hier mit 200 µg/L angegeben.

Ergebnisse

In 2.336 Proben (75%) wurde ein erhöhter D-Dimer-Wert (Mittelwert: 854 µg/L; range: 200 bis 14.080 µg/L) gemessen. Von diesen 2.336 Proben konnte al-

erdings nur bei 48 Proben (!) bzw. in knapp 2% im ROTEM® tatsächlich eine Hyperfibrinolyse bestätigt werden. Umgekehrt konnte hingegen von den 763 Proben mit unauffälligen D-Dimer-Werten bei zwölf Proben im ROTEM® eine Hyperfibrinolyse diagnostiziert werden. Die Korrelation zwischen Lyse-Index und D-Dimer zeigt Abbildung 4.

Bemerkenswert ist auch, dass zwischen dem Lyse-Index in ROTEM® und dem D-Dimer-Wert keine Korrelation besteht. Analysiert man die Subgruppe der Proben, welche im ROTEM® tatsächlich eine Hyperfibrinolyse zeigt (Abb. 5) so errechnet sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,17$.

Damit liegt die Vorhersagekraft des D-Dimers (= positive predictive value) bezüglich einer Hyperfibrinolyse im chirurgischen Kollektiv bei ca. 2% (Abb. 6) – oder umgekehrt formuliert: Nur knapp 2% aller Patienten mit perioperativ erhöhten D-Dimer-Werten zeigten tatsächlich eine Hyperfibrinolyse.

Abbildung 3

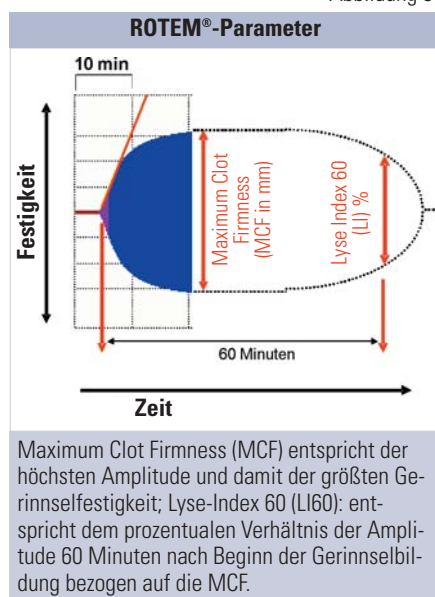


Abbildung 4

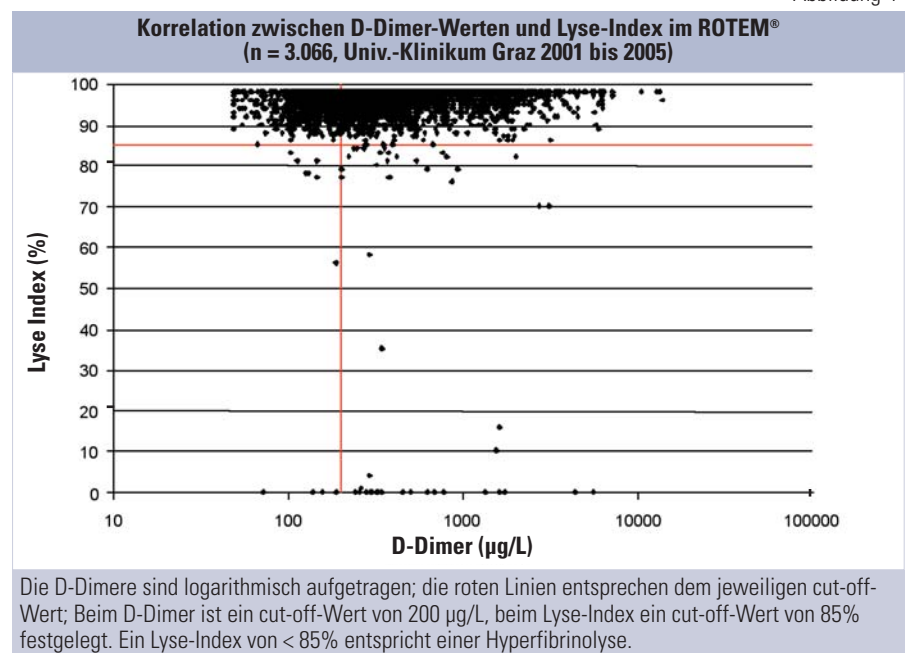
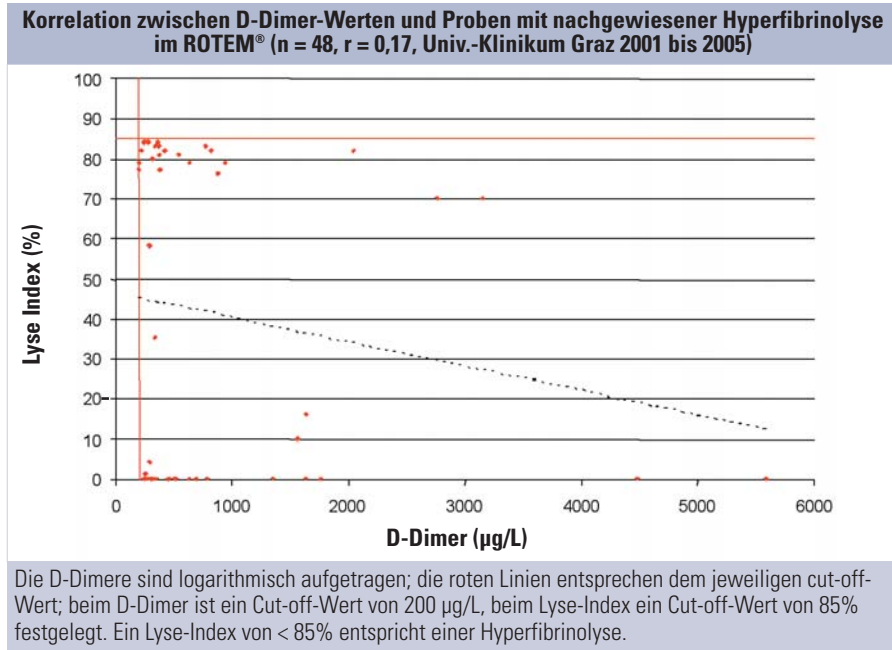


Abbildung 5



Clotbildung, da Thrombin hierfür das Schlüsselenzym ist. Thrombin führt zur Aktivierung der Thrombozyten (Thrombin ist der stärkste physiologische Thrombozytenaktivator!), des Fibrinogens und des Faktor XIII. Diese drei Faktoren bilden letztlich den Clot, wobei dazwischen noch Erythrozyten als auch Leukozyten eingelagert sind. Gerinnungsaktive Substanzen wie der Prothrombinkomplex oder aber auch der rekombinaten Faktor VIIa unterstützen letztlich nur die Thrombingeneration. Thrombozytenkonzentrate, aber vor allen Dingen auch Fibrinogen beeinflussen hingegen im Wesentlichen die Clotfestigkeit. Diesen Substanzen ist aber gemeinsam, dass sie einer verfrühten oder verstärkten Auflösung des Gerinnsels im Rahmen einer Hyperfibrinolyse nicht entgegenwirken können. Es wird zwar durch diese Substanzen die Clotgeneration bzw. die Clotfestigkeit begünstigt, die Auflösung des Gerinnsels – also die Clotstabilität über die Zeit – wird hingegen nicht beeinflusst.

Oder vereinfacht formuliert: Es werden zwar „fleißig viele Mauern (= Clots) gebaut“, diese werden aber „ständig (durch die Hyperfibrinolyse) wieder ein-

gerissen“ – die Hyperfibrinolyse ist damit gleichsam der „Sprengmeister der Gerinnung“. Letztlich bleibt somit nie eine „Mauer stehen“ (Abb. 7).

Obwohl dies natürlich eine sehr vereinfachte Darstellung ist, spiegelt sie die Problematik wider: Jede Gerinnungstherapie mit Faktorenkonzentraten, aber auch fresh frozen plasma (FFP) muss daher frustrieren enden, solange eine Hyperfibrinolyse besteht. Andererseits ist eine Hyperfibrinolyse vergleichsweise leicht und kostengünstig durch die gezielte Gabe von Antifibrinolytika (z.B. Aprotinin, Tranexamsäure, Epsilonaminocapronsäure) zu therapieren. Die sichere Diagnostik einer Hyperfibrinolyse ist daher von entscheidender klinischer Bedeutung, da auch die unreflektierte Gabe

Abbildung 7

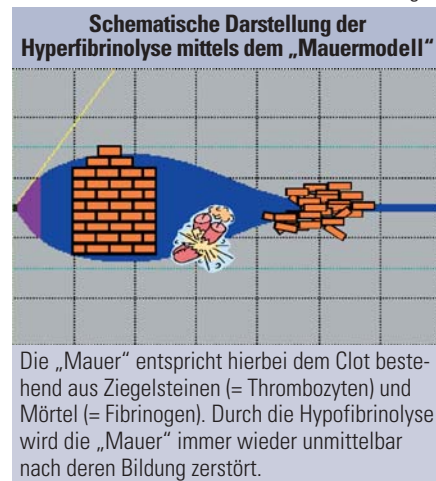


Abbildung 6

Diagnostische Aussagekraft des D-Dimers bezüglich Hyperfibrinolyse	
Sensitivity	80%
Specivity	25%
Positive predictive value	2,1%
Negative predictive value	98%

von Antifibrinolytika weder medizinisch noch ökonomisch vertretbar ist.

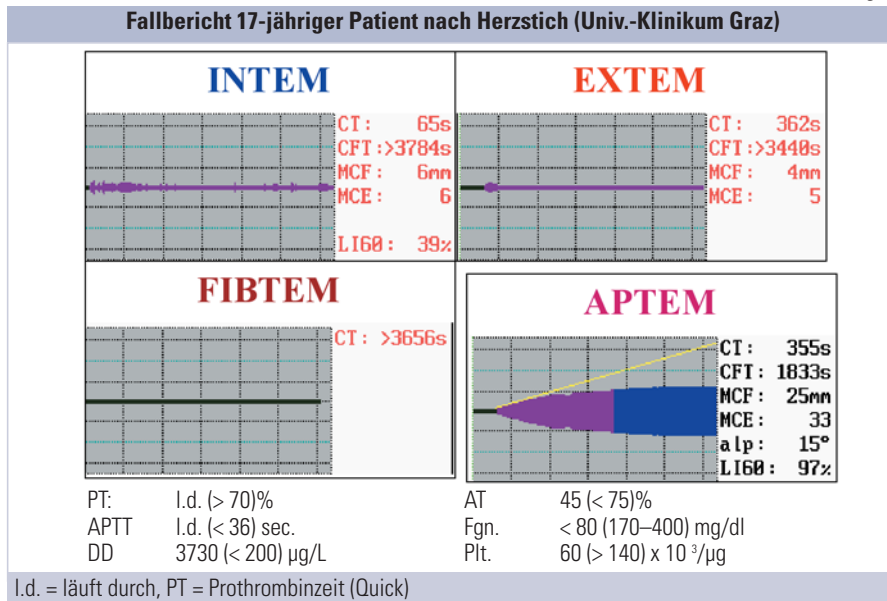
Insgesamt darf jedoch nicht übersehen werden, dass gerade bei Intensivpatienten bzw. bei schweren Polytraumata in der Regel mit einer komplexen Gerinnungsstörung zu rechnen ist, so dass – wie auch das unten angeführte Fallbeispiel demonstriert – eine Hyperfibrinolyse hier selten als isolierte Gerinnungsstörung auftritt. Gerade aber in einem solchen Patientenkollektiv ist eine differenzierte und valide Gerinnungsdiagnostik von besonderem Wert.

Fallbericht: 17-jähriger nach Herzstich

Ein 17-jähriger Patient wurde nach einem Herzstich (mittels Messer) in das Univ.-Klinikum Graz eingeliefert. Klinisch zeigte sich u.a. eine schwere Blutungsneigung. Die Ergebnisse der Laborwerte als auch die durchgeführte ROTEM®-Messung bei der Aufnahme zeigt Abbildung 8. Die Thrombozytenzahl war mit knapp 60.000/µL vergleichsweise wenig reduziert. Die klassischen Gerinnungsteste wie Quick und APTT „liefen durch“ bzw. konnten keine Gerinnung feststellen. Die D-Dimere waren erwartungsgemäß erhöht. Das Fibrinogen lag bei der Fibrinogenmessung nach Clauss unterhalb der Nachweisgrenze (< 80 mg/dl). Hier zeigt sich ein sehr wichtiger „pitfall“ der klassischen Gerinnungsparameter. Bei stark erniedrigtem Fibrinogen können Globalteste wie Quick und APTT „durchlaufen“, ohne dass die Thrombingeneration selbst gestört sein muss. Die Ursache liegt darin, dass die meisten Gerinnungsteste über Fibrinogen den Gerinnungseintritt messen. Dies ist insofern von klinischer Bedeutung, da in solchen Fällen eine Substitution mit Prothrombinkomplexen oder gar rekombinaten Faktor VIIa zu keiner Verbesserung der Laborwerte führen würde. In solchen Fällen ist es wichtig, erstens, gezielt Fibrinogen zu substituieren und zweitens, danach die Bestimmung des Quick und der APTT zu wiederholen.

Aber auch der ROTEM®-Befund zeigt bei diesem Patienten eine fehlende Clotbildung. Die Ursache hierfür ist allerdings eine extreme Hyperfibrinolyse, welche schon im „Ansatz“ die Clotbildung verhindert. Dies lässt sich in diesem Fall durch die Anwendung des APTM-Test deutlich zeigen. Bei diesem ROTEM®-Ansatz wird zusätzlich Aprotinin zugesetzt und damit die in der Probe vorhan-

Abbildung 8



dene Fibrinolyse gehemmt. Tatsächlich kann nun die Bildung eines Gerinnsels nachgewiesen werden. Allerdings ist auch zu sehen, dass die Clotfestigkeit deutlich vermindert ist. Der Patient hat (erwartungsgemäß) eine komplexe Gerinnungsstörung: Neben einer massiven

Hyperfibrinolyse liegt zusätzlich ein Faktorenmangel, und insbesondere eine Hypofibrinogenämie vor. Wichtig ist in diesem Zusammenhang zunächst die Hyperfibrinolyse zu therapieren, zumal damit zu rechnen ist, dass auch eine Hyperfibrinolyse vorliegt. Eine primäre

Gabe von bspw. Fibrinogen, würde damit entsprechend ineffektiv sein und letztlich nur zu einer Erhöhung der Kosten führen.

Zusammenfassend kann daher gesagt werden, dass im perioperativen Bereich eine Hyperfibrinolyse nicht aufgrund erhöhter D-Dimer-Werte abgeleitet werden kann. Eine Hyperfibrinolyse kann heute unter Routinebedingungen ausschließlich über die Thrombelastografie/-metrie diagnostiziert werden, gegebenenfalls unter Verwendung des APTEM-Ansatz im ROTEM®-System. Die klassischen Globalteste wie Quick oder APTT sind besonders bei einer ausgeprägten Hypofibrinogenämie unter Umständen nur sehr begrenzt verwertbar.

*Dr. Thomas Lang
Medizinische Hochschule Hannover
Abteilung für Anästhesie und
Intensivmedizin
Werlhof-Institut, Hannover
Karl-Wiechert-Allee 1a
D-30625 Hannover
tl@werlhof-Institut.de*