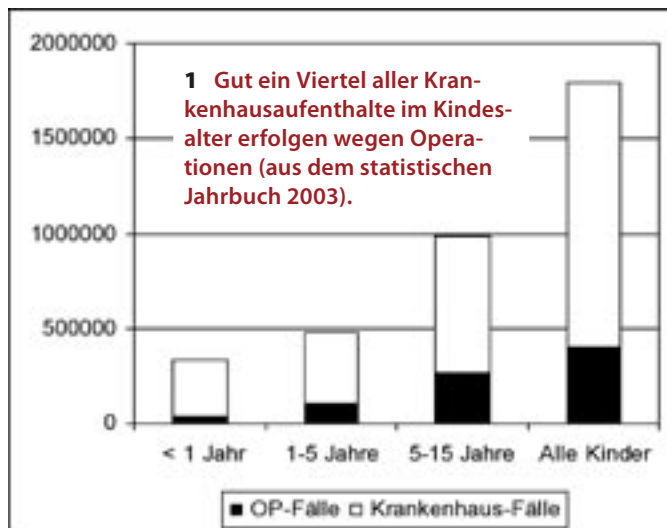


Präoperative Gerinnungsdiagnostik – zwischen Gewissensberuhigung und Wissen

OA Dr. C. Bidlingmaier, Dr. Karin Kurnik

Jeden Tag werden in Deutschland über 1000 Kinder operiert, die meisten in elektiver Indikation. Im Jahr werden dazu fast eine halbe Million Kinder unter 15 Jahren stationär aufgenommen (**Abb. 1**), dazu kommen etwa 100.000 ambulante Operationen. Ein Drittel der Fälle kommen dabei aus dem HNO-Bereich, insbesondere Tonsillektomien (Mandelentfernungen) und Adenotomien (Polypentfernungen) stehen hier im Vordergrund.

Die Elektivität, also die Tatsache, dass die Eingriffe zwar notwendig, aber eben nicht dringlich sind, bringt es mit sich, dass die Ansprüche an die Risikominimierung besonders hoch sind. Schließlich wird gerade hier besondere Sorgfalt gefordert, um jeden Schaden für das Kind zu vermeiden. Besondere Angst haben Operateure und Eltern dabei vor Blutungen. Viele haben dabei jene katastrophalen Fälle im Hinterkopf die Schlagzeilen gemacht haben (**Abb. 2**), oder sogar einmal selbst eine schwere Nachblutung erlebt.



2 Schwere Nachblutungen können bundesweit Schlagzeilen machen, dabei sind sie zum Glück sehr selten.

LEITLINIEN

Diese Sorge hat zur Etablierung einer präoperativen Gerinnungsdiagnostik geführt, mit dem Ziel Risikopatienten zu identifizieren und diese besonders zu überwachen oder zu therapieren. Eingebürgert hat sich die routinemäßige Abnahme des Blutbildes zur Thrombozytenzahlbestimmung, der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (PTT) sowie des Quickwertes (Quick) (**Abb. 3**). Diese Praxis findet sich sogar in den Leitlinien einiger Fachgesellschaften zur Operationsvorbereitung, obgleich sie durch keinerlei Evidenz gestützt wird.

PRÄANALYTISCHE FEHLERQUELLEN

Diese massenhafte Durchführung eines Gerinnungsscreenings führt zu einer großen Anzahl pathologischer Werte, einige Arbeiten sprechen von bis zu 15% aller Abnahmen. Besonders anfällig ist dabei die PTT. Zum einen wird sie in hohem Maße von den präanalytischen Bedingungen, also den Abnahmebedingungen und dem Probentransport beeinflusst. **Kasten 1** stellt hierfür die häufigsten Probleme zusammen.

LABORPROBLEM NR. 1: DER LUPUS-INHIBITOR

Zum anderen wird die PTT stark von unspezifischen Antikörpern beeinflusst. Diese Antikörper entwickeln sich im Rahmen von Infektionen oder nach Impfungen und sind gegen Phospholipide gerichtet. Phospholipide werden aber bei der laborchemischen Untersuchung des Gerinnungssystems z.B. zum Start des PTT-Testsystems eingesetzt. Gibt man diese Phospholipide nun zum Plasma von Kindern mit einem solchen unspezifischen Antikörper, dann werden sie weggefangen, die Reaktion kann nicht richtig ablaufen, die PTT ist verlängert. Da dieses in vitro Problem besonders bei Patienten mit einem echten Lupus-Erythematoses ausgeprägt ist, wird es etwas ungenau als „Lupus-Inhibitor“ oder „Lupus-Antikoagulan“ bezeichnet. Außerdem kann dieses Phänomen auch beim „Antiphospholipid-Antikörpersyndrom“ gefunden werden, bei diesem kommt es zu Thrombosen und Aborten, nicht jedoch zu einer Blutungsneigung. Im besonderen Maße ist die präoperative Gerinnungsdiagnostik vor Adenotomie und Tonsillektomie betroffen, da diese Operationen fast immer auf Grund von rezidivierenden Infektionen durchgeführt werden sollen, die Patienten also häufig derartige Antikörper aufweisen. Zwar verschwinden diese Antikörper im Verlauf von einigen Monaten bis Jahren von selbst und führen auch zu keinen klinischen Problemen. Die durch sie bedingte Verlängerung der PTT verunsichert aber bei der präoperativen Vorbereitung und führt meist zu weiteren Untersuchungen.

DIE ABKLÄRUNG EINER PRÄOPERATIV AUFGEFALLENEN VERLÄNGERTEN PTT IST DER HÄUFIGSTE GRUND FÜR EINE VORSTELLUNG IN UNSERER GERINNUNGSAMBULANZ

In den Jahren 2003 und 2004 wurden 291 Patienten in unserer Ambulanz wegen einer verlängerten PTT vorgestellt. 250/291 (86%) der Patienten waren im Rahmen des präoperativen Screenings auffällig geworden (**Abb. 4**), meist vor HNO-Operationen (**Abb. 5**). Bei 60% der Patienten konnte die zuvor verlängert gemessene PTT bei uns nicht bestätigt werden, dies spricht für die oben beschriebenen präanalytischen Probleme. Insgesamt fanden sich nur bei 7/291 Patienten echte Gerinnungsstörungen (2,4%). In **Abb. 6** ist das klinische Outcome der operierten Patienten dargestellt. Nur 4 Patienten (2,1%) haben relevant geblutet und mussten wegen der Blutung nachoperiert werden, bei drei dieser Patienten konnte trotz ausgedehnter Untersuchungen keine laborchemische Auffälligkeit gefunden werden. Nach Auskunft der Operateure handelte es sich um OP-bedingte Blutungen. Einer der blutenden Patienten litt an einer milden Form des von-Willebrand-Syndroms, der häufigsten angeborenen Blutungsneigung.

zu lange Stauung (20 – 60 Sek. anstreben)
 zu kleine Kanüle („zähes Tropfen“)
 schlechte Abnahme (Abnahme aus Hämatom, Quetschen, ...)
 Gerinnungsaktivierung durch „Stochern“
 Gerinnungsaktivierung durch Stress des Kindes
 Röhrchen nicht voll
 Blut schaumig (Gerinnungsaktivierung im Schaum)
 Probenlagerung im Kühlschrank (Gerinnungsaktivierung)
 zu langer Transport / zu lange Bearbeitungszeit
 unpassende Reagenzien und falsche Normwerte

Kasten 1. Top Ten der präanalytischen Fehlerquellen

Eigenanamnese des Kindes	
1.	Hat ihr Kind vermehrt Nasenbluten ohne erkennbaren Grund?
2.	Treten bei Ihrem Kind vermehrt blaue Flecke auf, auch am Körperstamm oder ungewöhnlichen Stellen?
3.	Haben Sie Zahnfleischbluten ohne erkennbare Ursache festgestellt?
4.	Wurde Ihr Kind schon einmal operiert?
5.	Kam es während oder nach einer Operation zu verstärkten oder anhaltendem Bluten?
6.	Kam es beim Zahnwechsel oder beim Zahnziehen zu längerem oder verstärkten Nachbluten?
7.	Hat Ihr Kind schon einmal Blutkonserven oder Blutprodukte bekommen?
8.	Hat Ihr Kind in den letzten Tagen Schmerzmittel wie z.B. Aspirin genommen?
9.	Bekommt Ihr Kind überhaupt Medikamente, z.B. Valproat, Marcumar, ... ?
10.	Ist bei Ihrem Kind eine Grunderkrankung, wie z.B. eine Leber- oder Nierenerkrankung bekannt?
Familienanamnese, getrennt für Mutter und Vater	
1.	Haben Sie vermehrt Nasenbluten, auch ohne erkennbaren Grund?
2.	Treten bei Ihnen vermehrt blaue Flecke auf, auch ohne sich zu stoßen?
3.	Haben Sie bei sich Zahnfleischbluten ohne ersichtlichen Grund festgestellt?
4.	Haben Sie den Eindruck, dass Sie bei Schnittwunden (z.B. beim Rasieren) länger nachbluten?
5.	Gab es bei Ihnen nach Operationen längere oder verstärkte Nachblutungen?
6.	Gab es bei Ihnen beim Zahnziehen längere oder verstärkte Nachblutungen?
7.	Haben Sie schon einmal Blutkonserven oder Blutprodukte erhalten?
8.	Gibt oder gab es in Ihrer Familie Fälle von vermehrter Blutungsneigung?
Zusatzfragen für die Mutter	
1.	Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Regelblutung verlängert oder verstärkt ist oder war?
2.	Kam es bei oder nach Geburt eines Kindes bei Ihnen zu verstärkten Blutungen?

Kasten 2. Fragen zur Erhebung einer Blutungsanamnese. Zusätzlich muss natürlich nach bereits bekannten Blutungserkrankungen und Voruntersuchungen gefragt werden

Auf eine routinemäßig durchgeführte, laborchemische Analyse der Blutgerinnung vor AT/TE kann im Kindesalter verzichtet werden, wenn eine gründliche Anamnese keinen Hinweis für eine Störung der Blutgerinnung liefert. Die Anamnese umfasst im Kindesalter auch die Familienanamnese.

Bei Kindern mit bekannter Störung der Hämostaseologie, einer auffälligen oder nicht zu erhebenden Blutungsanamnese sowie Kindern mit klinischen Blutungszeichen muss eine Gerinnungsanalyse durchgeführt werden. In diesem Fall muss auch ein von Willebrand Syndrom ausgeschlossen werden.

Kasten 3. Die gemeinsame Erklärung von DGKJ, DGAI, DGHNO und GTH zur präoperativen Gerinnungsdiagnostik vor Adenotomie und Tonsillektomie (Veröffentlichung für Herbst 2006 geplant)

- Säuglinge und nichtlaufende Kinder
- Ältere Kinder, die noch keine Möglichkeit hatten zu bluten
- Kinder bei denen im Fragebogen eine Frage mit „Ja“ beantwortet wird
- Kinder bei denen aus sprachlichen oder sozialen Gründen keine Anamnese erhoben werden kann
- Jedes Kind bei dem Zweifel bestehen

Kasten 4. Bei diesen Risikopatienten sollte präoperativ gezielt eine Gerinnungsdiagnostik inklusive der Willebrand-Diagnostik erfolgen.

EINE NORMALE PTT WIEGT DEN ARZT PRÄOPERATIV IN TRÜGERISCHER SICHERHEIT

Im selben Zeitraum untersuchten wir 198 Patienten, die wegen klinischer oder familienanamnestischer Auffälligkeiten vorgestellt wurden und zuvor keine verlängerte PTT gezeigt hatten. Bei 56 dieser Patienten konnte labordiagnostisch eine Blutungsneigung bestätigt werden (28%). Unter den 198 Patienten fanden sich 29 Patienten (14,6%), die relevant nachgeblutet hatten, 19 davon waren laborchemisch unauffällig, 5 litten an einem von-Willebrand-Syndrom (ohne PTT Verlängerung!) und je 1 Patient an einem Faktor VII Mangel, einem Faktor XIII Mangel oder einer Thrombozytenfunktionsstörung. Bei all diesen oft mit einer klinischen Blutungsneigung einhergehenden Erkrankungen findet sich typischerweise keine PTT-Verlängerung.

Die PTT erkennt also viele klinisch nicht relevante Veränderungen der Gerinnung ...

so zum Beispiel den oben beschriebenen „Lupus-Inhibitor“, den wir teilweise über Jahre nach einer Infektion nachweisen können. Zudem ist die PTT hochsensitiv für einen Faktor XII Mangel, der ebenfalls nicht mit einer Blutungsneigung einhergeht, vielmehr wird bei sehr schwerem Mangel eine Thrombo-seneigung angenommen. Auch auf exotische andere Veränderungen, wie den Präkallikreinmangel, dessen Relevanz gänzlich unbekannt ist, reagiert die PTT sehr sensitiv.

... die PTT ist aber nicht geeignet, um Blutungsneigungen sicher zu identifizieren

Wie beschrieben zeigten nur 4/33 Patienten (12%), die klinisch relevant nachgeblutet hatten, eine PTT Verlängerung. Außerdem hatten von den bei uns im genannten Zeitraum untersuchten Patienten nur 15 von 43 Patienten mit der gesicherten laborchemischen Diagnose „von-Willebrand-Syndrom“ eine

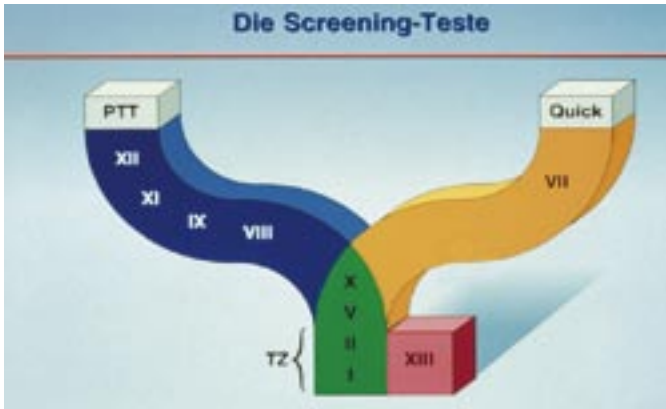
verlängerte PTT (35%), nachgeblutet haben nur 6 der 43 Willebrand-Patienten (14%). Dies zeigt, dass die PTT zur Identifizierung dieser häufigsten Blutungsneigung und auch zur Einschätzung des tatsächlichen blutungsbedingten Operationsrisikos ungeeignet ist. Auch der Faktor XIII Mangel, der zu schweren Schleimhautblutungen führen kann, wird durch PTT und Quick nicht erfasst. Ein Mangel des Faktors VII fällt ebenfalls nicht durch eine verlängerte PTT sondern in den meisten Fällen durch einen erniedrigten Quickwert auf. Allerdings gibt es keine Korrelation zwischen Schweregrad des Mangels und Schweregrad der Quickwerterniedrigung.

AUCH DIE THROMBOZYTENZAHLE GIBT KEINE SICHERHEIT

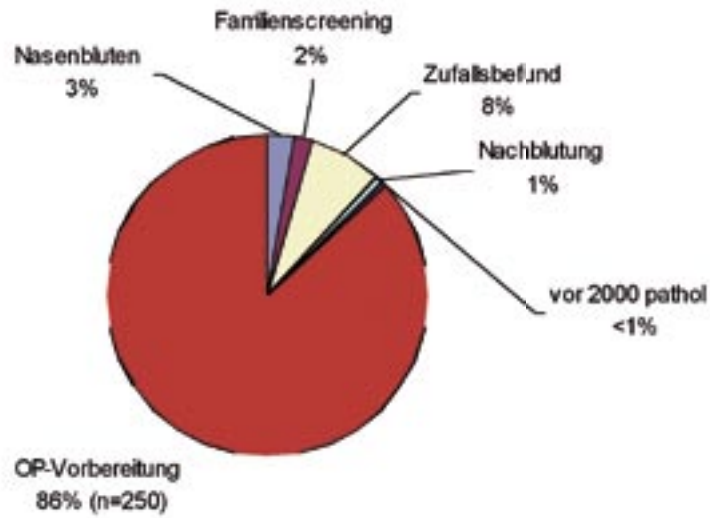
Hierdurch können lediglich quantitative Probleme erfasst werden. Schwere Thrombozytenfunktionsstörungen können aber durchaus auch bei normaler Thrombozytenzahl vorliegen, in den meisten Fällen sind sie klinisch erkennbar

DAS WICHTIGSTE DIAGNOSTISCHE WERKZEUG: DIE ANAMNESE

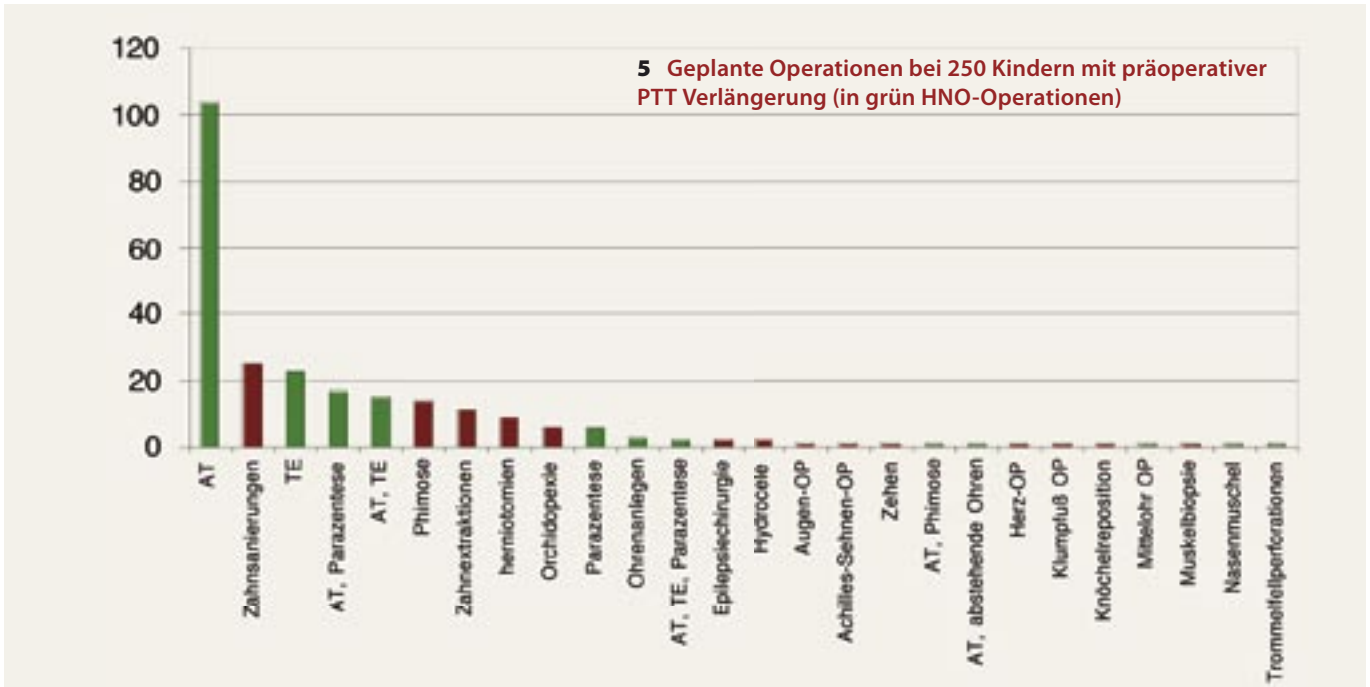
In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass sich im Rahmen der präoperativen Vorbereitung fast alle Patienten mit einem klinisch relevanten Gerinnungsproblem anhand ihrer eigenen oder der Familienanamnese erkennen lassen. Das Hauptproblem ist dabei die „Vergesslichkeit“ des Arztes oder der Eltern des Patienten. Daher sollten diese möglichst rechtzeitig vor dem Operationstermin einen Fragebogen erhalten, anhand dessen sie auch ihre Familienanamnese in Erfahrung bringen können. Wichtig ist es auch, Tabuthemen wie Menstruationsblutungen explizit anzusprechen. Des Weiteren muss eine genaue Medikamentenanamnese erfolgen. **Kasten 2** enthält eine Auflistung der wichtigsten Fragen.



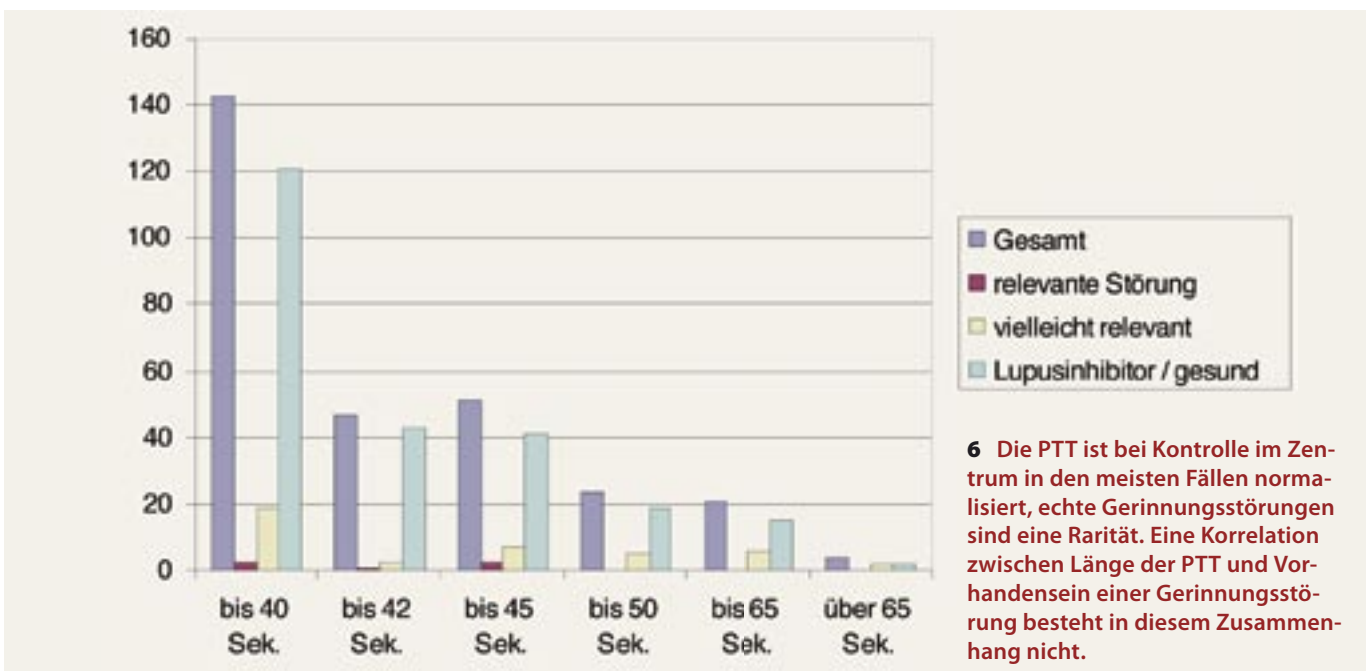
3 Übersicht der Screeningteste aPTT und Quick und der sie beeinflussenden Einzelfaktoren. Faktor XIII geht in keinen der beiden Tests ein.



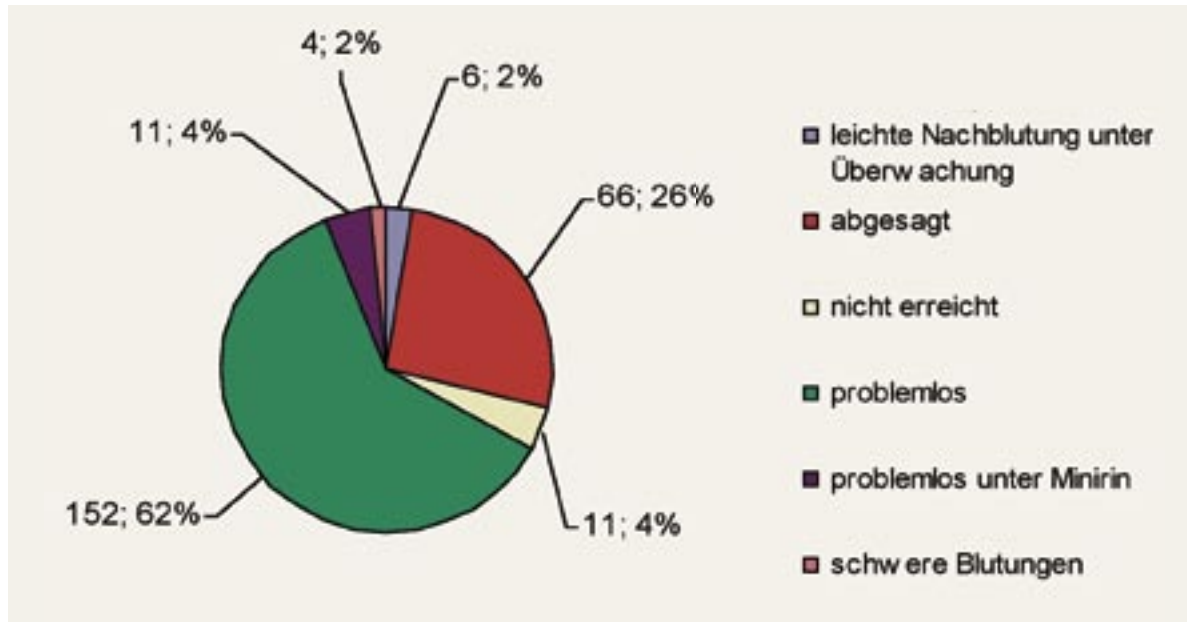
4 Vorstellungsgründe von 291 Patienten mit verlängerter PTT



5 Geplante Operationen bei 250 Kindern mit präoperativer PTT-Verlängerung (in grün HNO-Operationen)



6 Die PTT ist bei Kontrolle im Zentrum in den meisten Fällen normalisiert, echte Gerinnungsstörungen sind eine Rarität. Eine Korrelation zwischen Länge der PTT und Vorhandensein einer Gerinnungsstörung besteht in diesem Zusammenhang nicht.



7 Klinisches Outcome der 250 Patienten die wegen präoperativer PTT-Verlängerungen untersucht wurden. Bemerkenswert ist, dass 66 Operationen abgesagt wurden (26%), obgleich sie aus Gerinnungssicht durchführbar gewesen wären.

IST DAS WEGLASSEN DER PRÄOPERATIVEN GERINNUNGSDIAGNOSTIK NICHT GEFÄHRLICH?

Auf Grundlage der publizierten Daten für Kinder und Erwachsene kann gefolgert werden, dass die Durchführung der heute üblichen präoperativen Gerinnungsdiagnostik (Thrombozytenzahl, Quick, aPTT) bei einem großen Teil der Untersuchten kein geeignetes Screeninginstrument ist. Die Befürworter der präoperativen Gerinnungsteste argumentieren, Patienten mit bislang unentdeckter Koagulopathie nur auf diese Weise identifizieren zu können. Abgesehen davon, dass schwere, klinisch relevante Koagulopathien in fast allen Fällen auch klinisch auffällig sind, ist der positiv prädiktive Wert der genannten Gerinnungsuntersuchungen zu gering, um diese Erkrankungen zuverlässig detektieren zu können, oder gar eine Aussage über das Blutungsrisiko, den möglichen Blutverlust und das blutungsbedingte Operationsrisiko zu treffen. Vielmehr besteht die Gefahr, relevante Erkrankungen zu übersehen. Die Messung der aPTT, die in diesem Zusammenhang aus medizinischen Gründen nicht sinnvoll erscheint, ist auch ökonomisch nicht effektiv. Die vielen letztlich bedeutungslosen Veränderungen führen zudem zu hohen Folgekosten bei der Abklärung der vermeintlichen Gerinnungsstörung, zu Angst und Unsicherheit bei den Patienten und Eltern und zu unnötigen Verschiebungen von Operationen.

Fazit für die Praxis: Nach Erhebung einer genauen, standardisierten Blutungsanamnese sollten Risikopatienten gezielt untersucht werden.

Vor diesem Hintergrund ist es verständlich, dass sich die Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (DGHNO) sowie die Ständige Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) auf eine gemeinsame Erklärung bezüglich der Notwendigkeit von Gerinnungsuntersuchungen geeinigt haben,

die im Herbst 2006 veröffentlicht werden soll (**Kasten 3**). Vor einer Adenotomie oder Tonsillektomie ist demnach eine laborchemische Gerinnungsdiagnostik verzichtbar, wenn eine ausführliche Anamnese und Familienanamnese keinen Hinweis auf das Bestehen einer Koagulopathie gibt. Wo immer aber Zweifel bestehen, z.B. weil die Anamnese nicht, oder nur unvollständig erhoben werden kann, oder der Verdacht auf eine Blutungsneigung besteht, soll neben den Globalwerten der Gerinnung zusätzlich eine Willebranddiagnostik durchgeführt werden, um diese häufigste und anhand der aPTT alleine nicht zu fassende Gerinnungsstörung zu identifizieren (**Kasten 4**). Routinemäßige und zufällige PTT-Bestimmungen (in unserer Studie immerhin 8 Prozent!) sollten – wie jede nicht indizierte Diagnostik – vermieden werden, um die Notwendigkeit einer teuren Abklärung zu vermeiden.

Wegen der Unzulänglichkeiten jeder Methode zur Identifizierung eines Blutungsrisikos muss es als ein jeder Operation immanentes Risiko angesehen werden, das unabhängig von einer Gerinnungsstörung besteht und daher sowohl bei der Indikationsstellung zur OP, der Aufklärung der Eltern und der postoperativen Überwachung berücksichtigt werden muss. Hierzu gehört – gerade im ambulanten Bereich – auch die Schulung der Eltern, wie im Blutungsfall reagiert werden muss.

Literatur zum Thema

- Dempfle CE. Perioperative Gerinnungsdiagnostik. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2005;153:585-595.
- Eberl W, Wendt I, Schroeder H-G. Präoperatives Screening auf Gerinnungsstörungen vor Adenotomie und Tonsillektomie. *Klinische Pädiatrie* 2005;217:20-24.
- Klinge J, Eberl W, Lischetzki G. Die präoperative aPTT-Verlängerung. *Pädiatrische Praxis* 2004;65:57-66.
- Lillicrap D, Nair SC, Srivastava A, Rodeghiero F, Pabinger I, Federici AB. Laboratory issues in bleeding disorders. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:68-75.
- Kitchens CS. To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005;3(12):2607-11.